

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

**Ergebnisse der intraoperativen Boost-Bestrahlung (IORT) des
Tumorbettes gefolgt von perkutaner Ganzbrustbestrahlung
(WBRT) bei Mammakarzinompatientinnen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Eva Nicole Alban

aus München

Würzburg, November 2022

Referentenblatt

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Bülent Polat

Korreferentin: Prof. Dr. med. Christine Wulff

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2023

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.2.1	Risikofaktoren.....	1
1.2.2	Risikoläsionen.....	2
1.2.3	Metastasierung.....	3
1.3	Klassifikation und Prädiktoren.....	4
1.3.1	Histologische Klassifikation invasiver Karzinome.....	4
1.3.2	Stadien-Einteilung.....	5
1.3.3	Prognosefaktoren.....	5
1.4	Früherkennung und Diagnostik.....	6
1.5	Therapie bei Mammakarzinom.....	7
1.5.1	Operative Therapie.....	7
1.5.1.1	Mastektomie.....	7
1.5.1.2	Brusterhaltende Therapie.....	8
1.5.1.3	Lymphknotenbiopsie und -dissektion.....	8
1.5.2	Adjuvante systemische Therapie.....	9
1.5.2.1	Endokrine Therapie.....	9
1.5.2.2	Chemotherapie.....	9
1.5.2.3	Antikörper- und Bisphosphonattherapie.....	10
1.5.3	Strahlentherapie.....	11
1.5.3.1	Adjuvante Ganzbrustbestrahlung.....	11
1.5.3.2	Boost- und Teilbrustbestrahlung.....	13
1.5.3.3	Bestrahlung der Lymphabflusswege.....	15
1.5.3.4	Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	16
1.6	Fragestellung.....	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Therapie.....	19
2.1.1	Intraoperative Strahlentherapie.....	19
2.1.2	Ganzbrustbestrahlung.....	22
2.1.3	Nachsorge.....	23
2.2	Datenerhebung.....	24
2.2.1	Patientencharakteristik.....	24
2.2.2	Therapieevaluation.....	25

2.2.3	Definitionen der Studienendpunkte.....	27
2.3	Statistik.....	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Prätherapeutische Analyse.....	33
3.1.1	Patientencharakteristik.....	33
3.1.2	Histopathologische, molekularbiologische Tumorcharakteristik.....	34
3.2	Therapiemaßnahmen.....	38
3.3	Onkologisches Ergebnis.....	40
3.4	Toxizität.....	42
3.4.1	Ausgangszustand nach IORT.....	42
3.4.1.1	Klassifikation nach CTCAE.....	42
3.4.1.2	Frühe Toxizität der IORT im Gruppenvergleich.....	45
3.4.2	Akute Toxizität.....	47
3.4.2.1	Klassifikation nach CTCAE.....	47
3.4.2.2	Klassifikation nach RTOG.....	52
3.4.2.3	Akute Toxizität im Gruppenvergleich.....	53
3.4.3	Prävalenzerhebung chronischer Nebenwirkungen.....	56
3.4.3.1	Chronische Toxizität nach CTCAE.....	57
3.4.3.2	Chronische Toxizität nach RTOG.....	62
3.4.3.3	Chronische Toxizität nach LENT-SOMA.....	65
3.4.3.4	Chronische Toxizität im Gruppenvergleich.....	68
3.5	Kosmetisches Therapieergebnis.....	70
3.6	Karnofsky-Index.....	73
3.7	Fragebogen QLQ-C30/BR23.....	75
3.7.1	Auswertung der Skalen und klinische Relevanz.....	75
3.7.2	Bivariate Korrelation der Lebensqualität.....	78
4	Diskussion.....	79
4.1	Lokale Tumorkontrolle bei (IORT-)Boostverfahren.....	79
4.2	Literaturvergleich der onkologischen Ergebnisse.....	81
4.3	Toxizität der Bestrahlung.....	85
4.3.1	Akute Toxizität.....	85
4.3.1.1	Einflussfaktoren auf die akute Toxizität.....	85
4.3.1.2	Literaturvergleich.....	86
4.3.2	Chronische Toxizität.....	90
4.3.2.1	Einflussfaktoren auf die chronische Toxizität.....	90

4.3.2.2	Literaturvergleich	91
4.4	Kosmetisches Therapieergebnis	97
4.4.1	Einflussfaktoren auf das kosmetische Therapieergebnis	97
4.4.2	Literaturvergleich	98
4.5	QLQ-C30/BR23	101
4.5.1	Referenzwerte und Literaturvergleich	101
4.5.2	Bewertung der klinischen Relevanz	105
4.5.3	Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	105
4.6	Limitation dieser Arbeit	106
5	Zusammenfassung	107
6	Literaturverzeichnis	109
I. Anhang		
II. Abkürzungsverzeichnis		
III. Abbildungsverzeichnis		
IV. Tabellenverzeichnis		
V. Danksagung		

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Basierend auf den Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (Stand November 2021) erkrankt jede achte Frau in Deutschland im Laufe des Lebens an Brustkrebs (1, 2). Für das Jahr 2018 wurden 18 591 brustkrebsbedingte Todesfälle bei 69 900 Neuerkrankungen registriert. Somit lag eine jährliche Erkrankungsrate von 112,6 auf 100 000 Einwohnerinnen vor. Bis zum Jahre 2022 wurde ein geringer Abfall der jährlichen Inzidenz auf 105,6 pro 100 000 Einwohner prognostiziert. Bei einem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren erkranken nahezu 30% der betroffenen Frauen vor dem 55. Lebensjahr.

Mit der Einführung des deutschen Mammografie-Screening-Programms zwischen 2005 und 2009 kam es zu einem Inzidenzanstieg der Brustkrebserkrankung im frühen Stadium und der in-situ-Karzinome (3). Diese Entwicklung erwies sich zugunsten eines Inzidenzabfalls der fortgeschrittenen Mammakarzinome (MCa) (Stadium III/IV) sowie einer geringeren Sterblichkeitsrate. Der überwiegend positive Effekt der Mammografie in der frühen Diagnostik wird durch die Mortalitätsreduktion um 21-26% in der Mammografie-Screening-Altersgruppe (50-69 Jahre) belegt.

Neben der Früherkennung lässt sich durch den Fortschritt der Therapiemöglichkeiten eine gesteigerte Überlebenschance der Betroffenen verzeichnen. Dennoch nimmt das MCa mit 17,7% die häufigste tumorbedingte Todesursache der Frauen im Alter von 35-55 Jahren ein (2, 4). Stand 2018 liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 88% und sinkt nach 10 Jahren auf 83% (1).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

1.2.1 Risikofaktoren

Risikofaktoren eines MCa sind neben einer frühen Menarche und einer späten Menopause die Nulliparität, eine späte erste Schwangerschaft sowie der Verzicht auf die Brusternährung des Kindes (5, 6). Studien beweisen den Einfluss eines erhöhten Östrogenspiegels auf das Brustkrebsrisiko (7, 8). Östrogene können als Tumorpromotoren Proliferationsgene stimulieren und daneben als genotoxische Tumorigeninitiatoren maligne Transformationen verursachen, welche die Kanzerogenese fördern.

1 Einleitung

Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken steigt durch eine längere Hormonbehandlung mit Östrogen-Gestagen-Präparaten (2, 9). Kontrazeptiva haben einen geringen Einfluss auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, das von der Anwendungsdauer abhängig ist (10).

Weitere potenzielle Risikofaktoren sind eine erhöhte Dichte des Brustdrüsengewebes und atypische Brustveränderungen (11, 12). Auch Lebensstilfaktoren beeinflussen das Risiko einer Brustkrebserkrankung. Neben regelmäßigem und erhöhtem Alkoholkonsum führt eine postmenopausale Adipositas zu einem Risikoanstieg (13). Nach aktueller Datenlage könnte Zigarettenrauch eine geringe Risikosteigerung auslösen (14).

Eine hochdosierte Bestrahlung des Brustbereiches im Kindesalter (z.B. Therapie eines Hodgkin-Lymphoms) ist besonders mit einem erhöhten Risiko eines sekundären Mammakarzinoms assoziiert (15). Auch die hereditäre Komponente stellt einen Risikofaktor im Zusammenhang mit MCa dar. Bei 30% der Brustkrebspatientinnen liegt eine positive Familienanamnese und bei 25% dieser eine Keimbahnmutation der brustkrebsassoziierten Tumorsuppressorgene BRCA1/BRCA2 vor (16, 17). Träger der BRCA1/2-Mutationen erkranken, bei einem Lebenszeitrisiko von 60%, durchschnittlich 20 Jahre früher als Patientinnen ohne genetische Prädisposition (17, 18). Mutationen dieser Gene sind häufig mit Ovarialkarzinomen, bilateralem MCa und einer Brustkrebserkrankung bei Männern assoziiert (18, 19). Neben diesen hochpenetranten Genmutationen treten erbliche Brustkrebserkrankungen mit zusätzlich benignen und malignen Tumorentitäten anderer Organsysteme im Zusammenhang seltener Syndrome auf (20). Hierzu zählen unter anderem Mutationen der Tumorsuppressorgene p53 (Li-Fraumeni-Syndrom), PTEN (Cowden-Syndrom) sowie STK11 (Peutz-Jeghers-Syndrom), die bei geringer Häufigkeit mit einer hohen Penetranz vorliegen.

1.2.2 Risikoläsionen

Intraepitheliale in-situ-Dysplasien können nach voranschreitender Progression in ein invasives MCa resultieren. Die Vorläuferläsionen werden je nach Lokalisation des Ursprungsepithels und der Läsionsgröße als duktales oder lobuläres Carcinoma in situ (DCIS/LCIS), atypische duktales oder lobuläre Hyperplasie (ADH/ALH), flache Epithelatyple (FEA) oder intraduktales Papillom bezeichnet (17). Risikoläsionen sind „benigne Veränderungen mit unsicherem malignem Potenzial“ (17), die zumeist im Rahmen des Screening-Programmes detektiert werden und ein geringeres Progressionsrisiko als das DCIS aufweisen. Das DCIS zeichnet sich durch ein inhärentes, intraduktales Tumorzellwachstum aus, das die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat (21). Bei vorliegendem unbehandeltem DCIS beträgt das mittlere Zeitintervall bis zur Progression in ein invasives Karzinom 9 Jahre (22). Das

1 Einleitung

Malignitätspotenzial des DCIS variiert mit dem pathomorphologischen, histologischen Grading, der klinischen Symptomatik, der Läsionsgröße und Multifokalität sowie dem Vorliegen von Komedonekrosen (23). Neben dem DCIS als echte Vorläuferläsion mit nicht obligater Entartungstendenz können weitere intraduktale proliferative Läsionen (gewöhnliche oder atypische duktale Hyperplasie, flache epitheliale Atypie) durch ihre spezifischen histologischen Merkmale klassifiziert werden (21). Diese haben ein erhöhtes jedoch verglichen mit dem DCIS geringeres Entartungsrisiko zu einem invasiven MCa. Nach allgemeinem Konsens stellen die FEA und ADH sowie das DCIS (Grade 1) verschiedene Stufen auf dem *low-grade pathway* der invasiven Tumorentwicklung dar (24). Die unterschiedlichen Therapieansätze der Läsionen, basierend auf dem Entartungspotenzial, setzen eine quantitative Differenzierung der ADH von einem low-grade DCIS mittels offener Probexzision voraus (25).

Die ALH und das LCIS werden unter dem Begriff lobuläre Neoplasie (LN) als nicht obligate Vorläuferläsion zusammengefasst und unterscheiden sich in ihrer Ausdehnung des dissozianten Tumorzellwachstums auf einzelne lobuläre Einheiten (21). Bei einem LCIS liegt das Entartungsrisiko bei 17-20% innerhalb von 10-15 Jahren verglichen mit einem Risiko von 8% bei ALH (24).

Während 80% der invasiven Karzinome ohne speziellen Typ (NST) mit einer intra- oder extratumorale DCIS-Komponente assoziiert sind, steht das ILC zumeist mit einer lobulären Neoplasie im Zusammenhang (26).

1.2.3 Metastasierung

Bei einem invasiven MCa kann die Metastasierung über die Lymph- und Blutgefäße erfolgen (27). Der Wächterlymphknoten bildet die erste Filterstation des Lymphabflusses, wo es bei lymphogener Metastasierung zu einer Tumorzellabsiedelung kommt. Per continuitatem über axilläre Lymphabflusswege (LAW) und jener entlang der A. mammaria interna können weitere Lymphknotenmetastasen entstehen. Um das Ausmaß der Lymphknotendissektion zu definieren und prognostische Aussagen zu treffen, werden die axillären Lymphknoten (LK) in 3 Level orientiert am M. pectoralis minor eingeteilt. Lateral und kaudal des M. pectoralis major befindet sich das Level I, dessen Lymphe weiter nach proximal in das Level II (medial des M. pectoralis minor) drainiert. Weiter kranial des M. pectoralis minor, in der Fossa infraclavicularis, liegen die LK des Level III. Diese können die Lymphe des oberen Brustabschnittes auch unter Umgehung des Level I und II direkt aufnehmen, wodurch sogenannte Skip-Metastasen entstehen (in 3-4% der MCa) (28). Die Gesamtüberlebensrate sinkt mit lymphogener Metastasierung von kaudal nach kranial (Level I-III). Diese beträgt nach einem

1 Einleitung

Zeitintervall von 60 Monaten bei Befall des Level I 82%, bei zusätzlicher Metastasierung in Level II 52% und Level III 38% (29). Es besteht ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der lymphogenen Metastasierungsrate und dem T-Stadium des Tumors (30). Die Fernmetastasierung betrifft in absteigender Reihenfolge unter anderem die Lunge, die mediastinalen LK, den Knochen, die Leber, die Pleura, das Perikard und das Gehirn (31). Je nach histologischem Tumortyp variiert das Fernmetastasierungsmuster (26).

1.3 Klassifikation und Prädiktoren

1.3.1 Histologische Klassifikation invasiver Karzinome

Nachfolgend werden die häufigsten histologischen MCa-Typen (Einteilung nach der World Health Organisation-Klassifikation (WHO) der Mammakarzinome, 2012) erläutert (17, 26, 32). Die Pathogenese der meisten MCa erfolgt von den Epithelien des terminalen Milchgangsystems ausgehend am Übergang des Drüsenlappens. Gemäß der neuen WHO-Klassifikation werden rein invasive Karzinome von Mischformen abgegrenzt. Tumore, die in über 50% histopathologisch keinem spezifischen Muster entsprechen, werden als invasives Karzinom ohne speziellen Typ (NST) bzw. mit dem terminologisch veralteten Pendant invasives duktales Karzinom NOS (no otherwise specified) bezeichnet. Das invasive Karzinom NST stellt mit 50-80% die größte Untergruppe der MCa dar (33).

Hingegen werden die MCa vom speziellen Typ durch ihre Morphologie charakterisiert und differenzieren sich in ihren klinischen, prognostischen und epidemiologischen Merkmalen (17, 26). Das invasive lobuläre Karzinom (ILC), welches von den Drüsenläppchen ausgeht, tritt in 5-15% der Fälle auf. Aufgrund der diffusen Ausbreitungsform wird das lobuläre Karzinom oftmals in einem prognostisch ungünstigeren, fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Es können weitere Subtypen des ILC mit unterschiedlicher Prognose abgegrenzt werden. Weitere 8-27% der MCa werden dem tubulären sowie 2% dem, im höheren Alter auftretenden, muzinösen Karzinom zugeordnet. Nach der neuen Klassifikation werden die äußerst seltenen medullären Karzinome (<1%) und alle weiteren Tumore mit medullären Eigenschaften unter dem Begriff „Karzinome mit medullären Eigenschaften“ zusammengefasst.

Neben den prädiktiven Faktoren beeinflusst die histomorphologische Charakteristik die Prognose der Brustkrebserkrankung (26). Sowohl das NST als auch das ILC weisen in 70-80% einen Hormonrezeptor-positiven Status auf. Während bei vorliegendem NST in 15% eine HER2-Überexpression nachweisbar ist, liegt diese bei einem ILC mit

1 Einleitung

Ausnahme des pleomorphen Subtypes sehr selten vor. Nach einem Follow-up von 10 Jahren wurde eine höhere lokoregionäre Rezidivrate und eine identische Fernrezidivrate bei ILC verglichen mit dem MCa des NST registriert (34). Die gruppierte Analyse (Alter, TNM-Klassifikation, Grading, Hormonstatus) belegt im Falle eines ILC gegenüber dem NST ein signifikant geringeres Langzeitüberleben.

Studien verzeichnen einen prognostisch günstigeren Verlauf bei invasivem tubulären oder muzinösem Karzinom als bei Erkrankung an einem ILC und NST Karzinom (35, 36). Somit ist die histologische Typisierung durch strenge Einhaltung diagnostischer Kriterien für Therapieplanung von großer Bedeutung.

1.3.2 Stadien-Einteilung

Mit der TNM-Klassifikation und der Stadien-Einteilung der Union internationale contre le cancer/ des American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) stehen internationale Klassifizierungssysteme für jede maligne Tumorentität zur Verfügung (*Brustkrebs-Klassifikation: siehe Anhang: Tabelle 37 und 38*) (37). Hiermit wird eine einheitliche Dokumentation der Tumorausdehnung (T: Tumor), des LK-Befalls (N: lymph node) und der Fernmetastasierung (M: metastasis) gewährleistet. Organspezifisch werden unterschiedliche Kombinationen der T-N-M-Grade in den entsprechenden UICC-Stadien (I-IV) zusammengefasst. Die Klassifikation ermöglicht eine prognostische Einschätzung der Überlebenschance sowie die Indikationsstellung der Therapie.

1.3.3 Prognosefaktoren

Neben der TNM-Klassifikation können durch die Ermittlung des histologischen Grades, des Resektions-, (Lymph-)Gefäß-, Perineural- und Hormonstatus sowie der Multifokalität genauere Prognosen des Krankheitsverlaufes und Therapieentscheidungen getroffen werden (*siehe Anhang: Tabelle 39a/b*) (17). Weiteres wird diese auch durch eine HER2-Überexpression und durch den prozentualen Anteil des nukleären Ki67-Antigens beeinflusst.

Bei invasiven Karzinomen wird das histologische Grading gemäß der durch Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-Klassifikation (G1-G3) sowohl am Biopsie- als auch am Operationspräparat durchgeführt (38). Die histologische Einteilung des DCIS besteht ebenfalls aus 3 Graden (low grade, intermediate grade, high grade) (32). Das Vorliegen einer peritumoralen (Lymph-)Gefäßinvasion führt zu einer signifikanten Risikoerhöhung der Entwicklung von Rezidiven und Fernmetastasen (39, 40).

Von geringer prognostischer Relevanz jedoch ausschlaggebend für die Wirksamkeit der endokrinen Therapie, erwies sich die Östrogen- (ER) und

1 Einleitung

Progesteronrezeptorbestimmung (PR) (41). Bereits bei einer geringen ER-Expression von weniger als 10% wird eine adjuvante endokrine Therapie empfohlen (42). Die Therapieentscheidung bleibt hingegen durch den PR-Status unbeeinflusst.

Allgemein beruhen das Tumorzellwachstum und die -streuung auf der unkontrollierten Proliferation, der Zellmigration und der damit verbundenen Invasion mit lymphogener und hämatogener Metastasierung. Mit dem Ki-67-Proliferationsindex wird der Prozentsatz der Tumorzellen, die das nukleäre Antigen Ki-67 exprimieren, beschrieben (43). Es ist eine höhere rezidivfreie Überlebensrate bei geringem Ki-67-Index belegt (44). Basierend auf multizentrischen Daten sollte ein Proliferationsindex $\geq 25\%$ bezogen auf die untersuchten Tumorzellen als erhöhtes Risiko eines geringeren Gesamtüberlebens in der Therapieplanung zu berücksichtigen werden (17). Beispielsweise sollte dieser bei Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumoren in die Entscheidung für eine Chemotherapie mit einbezogen werden.

Bei 15-20% der MCa liegt eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors-2 (HER2), basierend auf einer Genamplifikation vor (45). Der prognostisch ungünstige Wachstumsfaktor ist mit einer schlechten Tumorzelldifferenzierung, hohen Zellproliferation sowie einem reduzierten Ansprechen auf bestimmte Chemotherapie-Schemata und Tamoxifen assoziiert. Die HER2-Genamplifikation stellt den Angriffspunkt des monoklonalen Antikörpers (AK) Trastuzumab dar (43).

Durch Genexpressionsanalysen lässt sich das MCa in intrinsische Subtypen untergliedern, die sich in ihrem Krankheitsverlauf und der Therapiewirksamkeit unterscheiden (17, 46). Alternativ zu den Genexpressionstests etablierte sich im klinischen Routineeinsatz eine vereinfachte immunhistochemische Klassifikation (47). Hierbei unterscheidet man Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und triple-negativ. Diese Risikostratifizierung der MCa bildet die Grundlage der St.-Gallen-Konsensus-Empfehlung für adäquate Therapiestrategien (48). Tumore des Luminal A Subtyps weisen eine gute Prognose auf, während sich triple-negative Karzinome durch einen ungünstigen Krankheitsverlauf auszeichnen (43).

1.4 Früherkennung und Diagnostik

Mit dem nationalen Mammografieprogramm wird Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr eine gesetzliche Brustkrebsvorsorgeuntersuchung gewährleistet (49). Nach der aktuellen S3-Leitlinie wird diese Früherkennungsuntersuchung individuell und risikobezogen auch für Frauen vor dem 50. sowie nach dem 70. Lebensjahr unter

1 Einleitung

Berücksichtigung der Lebenserwartung empfohlen (17). Bei klinischem Verdacht auf ein MCa erfolgt als Basisdiagnostik neben der Anamnese zunächst die klinische Untersuchung mit der Inspektion/Palpation der Brust und der LAW. Die anschließende bildgebende Untersuchung besteht aus einer Mammo- und Sonografie. Bei symptomatischen Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr wurde eine geringe Sensitivität der Mammografie bestätigt (50). Ist eine Diagnosestellung durch die genannten Untersuchungsverfahren nicht eindeutig, wird nach S3-Leitlinie eine Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie (MRT) empfohlen (51). Nach auffälliger Bildgebung ist zur Diagnosesicherung und Ermittlung der biologischen und molekularen Tumorprädictoren eine Biopsie indiziert. Hierfür sind sowohl die Stanz- als auch die Vakuumbiopsie sowie die offene Exzision im Falle keiner aufschlussreichen konventionellen Diagnostik etablierte Verfahren (17). Die unterschiedlichen Untersuchungsverfahren dienen der Gewährleistung einer exakten Diagnostik mit adäquater Therapieplanung.

1.5 Therapie bei Mammakarzinom

Unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und der -Lokalisation, der Prognosefaktoren sowie der Operabilität etablierten sich diverse Therapieansätze zur Behandlung des MCa (17). Der empirisch belegte positive Effekt der lokalen Tumorkontrolle auf das Gesamtüberleben wird besonders durch die Lokaltherapie wie Operation und Strahlentherapie begünstigt (52). Da das MCa neben der lokalen Komponente eine systemische Erkrankung darstellt, sollte auch eine systemisch medikamentöse Therapie erwogen werden (28).

1.5.1 Operative Therapie

Das Ziel der operativen Therapie ist eine vollständig Tumorsektion in sano und somit das Erreichen einer R0-Situation, die mit einer signifikanten lokoregionären Risikoreduktion einhergeht (17, 53).

1.5.1.1 Mastektomie

Die Indikation einer Mastektomie liegt im Falle einer nicht erfolgreichen R0-Nachresektion eines invasiven oder in-situ-Karzinoms sowie eines inflammatorischen MCa vor (17, 54, 55). Auch bei bestehenden Kontraindikationen für eine Radiotherapie und ausdrücklichem Patientenwunsch ist eine Mastektomie durchzuführen. Verglichen mit der modifizierten radikalen Mastektomie liegen für hautsparende Mastektomieformen mit Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes bei leitliniengerechter Anwendung ähnliche onkologische Ergebnisse vor (56, 57). Aufgrund der limitierten Datenlage kann bisher

1 Einleitung

keine einheitliche Empfehlung der Operationstechnik bei multizentrischen Karzinomen gegeben werden. Unter Berücksichtigung der Tumorgöße, -lokalisation, des Alters und der DCIS-Komponente können diese jedoch brusterhaltend operiert werden (58).

1.5.1.2 Brusterhaltende Therapie

Das onkologische Ergebnis nach brusterhaltender Therapie (BET) mit adjuvanter Radiotherapie (RT) ist mit Resultat nach erfolgter Mastektomie vergleichbar (59). Indikationen für eine BET stellen invasive Tumore mit adäquatem Verhältnis zwischen Karzinom- und Brustvolumen sowie reine und begleitende nichtinvasive in-situ-Komponenten mit tumorfreien Resektionsrändern dar (17). Unter der Voraussetzung einer durchgeführten adjuvanten Strahlentherapie führt ein größerer Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand zu keiner weiteren lokalen Risikoreduktion. Daher besteht keine Forderung eines Mindestabstandes bei Tumorresektion (60).

Liegt ein reines oder ein tumorbegleitendes DCIS vor, wird bei geplanter adjuvanter Radiatio ein Mindestabstand von 2 mm zwischen Resektionsrand und Tumorgewebe empfohlen (61).

1.5.1.3 Lymphknotenbiopsie und -dissektion

Im Rahmen des axillären Stagings dient die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) der Erfassung des Nodalstatus bei Patientinnen mit einem invasiven MCa und klinisch unauffälligen LK (17, 62). Laut S3-Leitlinie wird die SLNB bei vorliegender in-situ-Komponente aufgrund des fehlenden Metastasierungspotenzials nicht als Routine-Staging empfohlen (17). Die SLNB ermöglicht, durch die Bestimmung des Nodalstatus, eine adäquate Therapieplanung.

Bei einer primär suspekten Sonomorphologie der axillären LK ist eine Biopsie oder Feinnadelaspiration als weiterführende Diagnostik indiziert (17). Patientinnen mit einem niedrigen Tumor-Risikoprofil (pT1/pT2-Stadium) und mit weniger als 3 befallenen LK profitieren hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der lokoregionären Rezidivrate nicht von einer axillären Lymphknotendissektion (ALND) (63-65). Diese Ergebnisse beziehen sich auf Patientinnen die eine BET und nachfolgend eine Ganzbrustbestrahlung (Whole Breast Radiation Therapy WBRT) erhielten. Abgeleitet aus der aktuellen Datenlage kann in diesen Fällen der Verzicht einer ALND und stattdessen eine zusätzliche axilläre Bestrahlung erwogen werden (17). Nach erfolgter Mastektomie und bei mehr als 2 LK-Metastasen gilt die Empfehlung einer ALND oder einer Bestrahlung der LAW.

1 Einleitung

1.5.2 Adjuvante systemische Therapie

Da es sich bei einem MCa neben der lokalen Erkrankung der Mamma auch um eine systemische Krankheit mit Metastasierungspotenzial handelt, sollte unter Berücksichtigung der biologischen Tumorcharakteristik und des Risikoprofils eine adjuvante medikamentöse Therapie eingesetzt werden (17). In der Brustkrebsbehandlung finden Antihormontherapie (AHT), Chemotherapie (ChT), Antikörper- (AKT) und Bisphosphonattherapie (BPT) Anwendung und können kombiniert werden.

1.5.2.1 Endokrine Therapie

Vor Anwendung antihormoneller Adjuvanzen ist sowohl bei einem invasiven Karzinom als auch bei einer in-situ-Komponente die Bestimmung des ER-Status obligat (17, 66). Unabhängig vom Patientenalter, Tumorstadium und einer ChT führt die AHT zu einer relativen Risikoreduktion eines Lokalrezidivs (LR) um 40% und einer sinkenden Sterblichkeitsrate um 30% (67, 68).

Eine AHT mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor (AI) findet bei allen ER- und/oder PR-positive Tumoren Anwendung (17). Bei Gefährdung der Therapieadhärenz aufgrund starker Nebenwirkung wird ein Präparatewechsel angeraten. Leitliniengerecht sollte die endokrine Therapie erst nach abgeschlossener ChT begonnen werden. Eine simultane endokrine Therapie zur adjuvanten Bestrahlung ist durchführbar. Die Einnahme des Antiöstrogens Tamoxifen wird in der prämenopausalen Brustkrebstherapie über eine Dauer von mindestens 5 Jahren empfohlen (68). Eine Anwendung über weitere 5 Jahre senkt die LR-Rate kontinuierlich, jedoch bei einem steigenden Risiko einer Lungenarterienembolie oder eines Endometriumkarzinoms (69, 70). Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) plädiert demnach für eine risikoadaptierte Dauer der AHT (71). Die weiterführende Einnahme von Letrozol ab der Menopause nach erfolgter Tamoxifentherapie über 5 Jahre verbessert das Gesamtüberleben sowie die Rezidivrate (72). Bei postmenopausalen Patientinnen sollte eine endokrinen Therapie mit einem AI oder alternativ eine kombinierte Anwendung mit Tamoxifen über 5 Jahre erfolgen (73). Eine längere Einnahmedauer kann bei jüngeren postmenopausalen Patientinnen risikobezogen diskutiert werden (74).

1.5.2.2 Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie (aChT) ist eine etablierte Therapiemaßnahme bei HER2-überexprimierten, triple-negativen MCa und bei einem Tumor des Luminal B-Subtyps mit hohem Risikoprofil (17). Ein hohes Rezidivrisiko besteht bei jungem Patientenalter,

1 Einleitung

Prämenopausalstatus, LK-Befall, hohem Ki-67-Index, negativem Hormonrezeptorstatus und einem hohen histologischen Grading (G3) (75, 76). Besonders postmenopausale Patientinnen vor dem 50. Lebensjahr profitieren bezüglich des Rezidiv- und Sterblichkeitsrisikos von einer aChT (77). In den vergangenen Jahren etablierten sich unterschiedliche Polychemotherapieregime mit Zwei- oder Dreifachkombinationen, deren Substanzen simultan oder sequentiell verabreicht werden (78). Zur chemotherapeutischen Behandlung des MCa werden unter anderem Kombinationen der Zytostatika Anthrazykline (Epirubicin) und Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) mit Cyclophosphamid eingesetzt (17). Die Chemotherapieregime werden auf das patientenbezogene Risikoprofil und die Begleiterkrankungen abgestimmt. Eine Standard-Chemotherapie dauert über 18-24 Wochen mit entsprechend 6 bis 8 Zyklen durchgeführt werden. Das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit kann bei Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko (>3 LK-Metastasen) durch eine dosisintensivierte Chemotherapie (ETC nach Möbus) in einem zweiwöchigen Therapiezyklus anstelle des konventionellen dreiwöchigen Therapieschemas gesteigert werden (79). Nach S3-Leitlinie und der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) werden anthrazyklin- und taxanhaltige Regime sowohl in der neo- als auch in der adjuvanten Polychemotherapie empfohlen (17, 80).

1.5.2.3 Antikörper- und Bisphosphonattherapie

Die AKT mit Trastuzumab ist in der adjuvanten Behandlung HER2-überexprimierter Tumore etabliert (17). Therapievoraussetzung bildet die Bestimmung der Genamplifikation mittels immunhistochemischer Färbung (IHC) oder einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) (45). Der humanisierte monoklonale AK Trastuzumab blockiert durch die Bindung an das HER2-Oberflächenprotein die Tumorzellproliferation (43). Die simultane Anwendung mit einer standardisierten anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie wird einem sequentiellen Therapieregime nach abgeschlossener Chemotherapie bevorzugt (81). Die Applikation erfolgt bei einer wöchentlichen oder dreiwöchentlichen intravenösen Behandlung über ein Jahr (17, 82). Die knochengerichtete Therapie mit Bisphosphonaten (BP) oder Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) AK wird zur Prävention eines krebstherapieassoziierten Knochendichteverlustes, einer ossären Metastastasierung sowie bei bereits vorliegenden Knochenmetastasen eingesetzt (17). Die Indikation der BP-Therapie gegen therapieinduzierten Knochenverlust wird risikobezogen beispielsweise bei fortgeschrittenem Alter, vorliegender familiärer Komponente, Anwendung von AI oder Kortisonpräparaten gestellt (83, 84). Insbesondere bei einem disseminiert wachsenden

1 Einleitung

luminalen MCa besteht nach der *Seed and Soil Theorie* das Risiko einer ossären Absiedelung der Tumorzellen (85). Nach einer Metaanalyse führt der Einsatz einer knochengerichteten Therapie bei postmenopausalem Status sowie bei prämenopausalen, ovarsupprimierten Patientinnen zu einer signifikanten Steigerung des knochenmetastasenfreien Überlebens (86). Als präventive adjuvante Therapie zur Vorbeugung von Knochenmetastasen findet die BP-Substitution aktuell nur außerhalb des europäischen Zulassungsstatus Anwendung (17). Eine ossäre Metastasierung kann skelettale Komplikationen wie das spinale Kompressionssyndrom, pathologische Frakturen und Knochenschmerzen verursachen. Bei vorliegenden Knochenmetastasen führt eine Therapie mit BP oder Denosumab zur Verzögerung dieser skelettalen Ereignisse (87).

1.5.3 Strahlentherapie

Ziel der adjuvanten Bestrahlung nach BET im Sinne der kurativen Therapie ist die vollständige Vernichtung okkult disseminierter Tumorzellen unter Erhalt des gesunden umliegenden Gewebes (17).

1.5.3.1 Adjuvante Ganzbrustbestrahlung

Nach erfolgter BET stellt die adjuvante RT der betroffenen Brust unabhängig von patientenbezogenen und tumorspezifischen Prognosefaktoren die effektivste Therapie zur Senkung des Risikos eines intramammären Rezidivs dar (52, 88). In der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) wurde 10 Jahre nach WBRT bei Patientinnen mit N0-Status eine Rezidivreduktion um 15,4% und im Falle eines N+-Status um 21,2% ersichtlich (89). Die Anwendung einer WBRT führte nach 15 Jahren zu einer sinkenden brustkrebsassoziierten Mortalität um 3,3% bei Patientinnen mit negativem Nodalstatus und 8,5% im Falle von vorliegenden LK-Metastasen.

Eine signifikante Risikoreduktion eines LR wurde auch bei low-risk Tumoren im frühen Stadium belegt (90). Somit ist unabhängig von prognostischen Faktoren des Tumors eine adjuvante RT nach BET zu empfehlen (17). Nach der AGO und S3-Leitlinie kann ein Verzicht auf eine adjuvante RT bei Patientinnen mit geringer Lebenserwartung (<10Jahre) und einer T1-, R0-Situation, einem positivem Hormonrezeptor- und negativem Nodalstatus diskutiert werden (80).

Bei vorliegendem DCIS führt die postoperative Bestrahlung zur Risikoreduktion eines LR jedoch zu keinem Überlebensvorteil (91, 92). Im Falle eines DCIS wird daher eine individuelle Abschätzung des Therapienutzens unter Berücksichtigung des

1 Einleitung

Rezidivrisikos empfohlen (17). Nach Mastektomie bei einem MCa im fortgeschrittenen Stadium, mit mehr als 3 tumorbefallenen axillären LK, bei positivem Resektionsrand oder erhöhtem Risikoprofil (pT4; pT3, pN0, R0 plus Risikofaktoren; R1 ohne Nachresektion; 1-3 befallene LK plus Risikofaktoren) wird eine RT der Brustwand angeraten (93, 94).

Die postoperative RT wird nach abgeschlossener Wundheilung 6-8 Wochen nach Operation begonnen (80). Eine weitere Verzögerung der Bestrahlung könnte zu einer erhöhten LR-Rate nach 5 Jahren führen (95). Eine Ausnahme bildet die Verzögerung der RT aufgrund vorausgegangener postoperativer ChT, die den negativen Effekt des späten Bestrahlungsbeginns kompensiert (96).

Fortschritte der Radiotherapiemodalitäten, die Entwicklung dynamischer Multileaf-Kollimatoren und die CT-gestützte Bestrahlungsplanung gewährleiten eine exakte Dosisdefinition und -Berechnung des Zielvolumens (17). Hiermit wird eine Minimierung unerwünschter Effekte der Strahlentherapie auf umliegende Organe und Gewebe erzielt. Die 3D-Konformationsbestrahlung zur Ganzbrustbestrahlung führt zu einer Reduktion von Dosisinhomogenitäten im Zielvolumen und negativer Effekte auf das umliegende gesunde Gewebe (97, 98). Neuere Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und die Volumetric-Modulated-Arc-Therapie (VMAT) kommen ebenso zur Anwendung.

Weiterhin etablierte sich in der WBRT der Einsatz unterschiedlicher Fraktionierungs- und Dosiskonzepte. Alternativ zur konventionellen Fraktionierung mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy in 25-28 Fraktionen über einen Bestrahlungszeitraum von 5 bis 6 Wochen und bei einer Gesamtdosis von 50Gy kann die Therapiedauer durch eine Hypofraktionierung verkürzt werden (17). Hierbei erfolgt die Bestrahlung in 15-16 Fraktionen à 2,67 Gy (Gesamtdosis von 40-43 Gy) innerhalb einer verkürzten Behandlungszeit von 3 Wochen (99). In Studien zeigte sich nach hypofraktionierter Bestrahlung ein ähnliches onkologisches Ergebnis bei einer verminderten Akut- und Spättoxizität verglichen mit einer konventionellen Radiotherapie (100, 101). Diese Ergebnisse sind auf den niedrigen durchschnittlichen α/β -Wert der Mammakarzinome (≈ 4 Gy) zurückzuführen (102). Die Evaluation der Spättoxizität nach Applikation einer hohen Einzeldosis auf spät reagierendes Gewebe gewinnt somit an Interesse.

Nach der aktuellen nationalen S3-Leitlinie ist eine hypofraktionierte Bestrahlung der LAW aufgrund der mangelnden Datenlage und möglicher Spätfolgen am Nervenplexus sowie dem verstärkten Auftreten von Lymphödemen nicht empfohlen (17, 103).

1 Einleitung

1.5.3.2 Boost- und Teilbrustbestrahlung

Das Risiko für postoperativ verbliebene mikroskopische Tumorzellnester in unmittelbarer Umgebung des Tumorbetts rechtfertigt eine Dosisaufsättigung der Bestrahlung im ehemaligen Tumorbereich (104).

Mit der sogenannte Boostbestrahlung wird die Strahlendosis auf das Tumorbett um 10-16 Gy erhöht. Während nach früherer Leitlinie die Empfehlung einer Boostbestrahlung für alle Brustkrebspatientinnen galt, wurde diese nach aktueller Leitlinie auf Patientinnen bis zum 50. Lebensjahr und nach dem 50. Lebensjahr mit erhöhtem Rezidivrisiko beschränkt (17, 105-107). Hierunter fallen Tumore mit hohem histologischen Grading (G3), einem positiven HER2- sowie triple-negativen-Status und einer Tumorgöße größer als das T1-Stadium. Eine erhöhte lokale Tumorkontrolle wird auch bei Tumoren mit begleitendem DCIS, befallenen LK, einer Lymphgefäßinvasion, negativem Hormonstatus und knappem R0- bzw. R1-Status vermutet. Anzumerken ist, dass sich in jeder Patientengruppe (bezogen auf das Alter und die Tumorprognosefaktoren) ein positiver Effekt der Dosisaufsättigung des Tumorbettes auf das lokale Rezidivrisiko zeigte (106, 108). Neben der erhöhten lokalen Tumorkontrolle führt der Boost mit zunehmendem Alter zu einem gesteigerten Fibrosierisiko. Demnach profitieren besonders jüngere Patientinnen von einer Boostbestrahlung (109). Etablierte Techniken zur Dosisaufsättigung des Tumorbettes sind die perkutane Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen oder Elektronen sowie die interstitielle Brachytherapie mit einem Gamma-Strahler und die intraoperative Bestrahlung (IORT) mit Röntgenstrahlung oder Elektronen (110). Der früher überwiegend sequentiell im Anschluss an die perkutane WBRT applizierte Boost kann durch neue Bestrahlungstechniken ersetzt werden. Die Verkürzung des Bestrahlungszeitraumes gelingt unter anderem durch den Einsatz eines simultan-integrierten Boostverfahrens (SIB). Bei diesem wird die Dosisaufsättigung des Tumorbettes in die einzelnen Fraktionen integriert (17, 111).

Die bereits genannten strahlentherapeutischen Verfahren zur lokalen Tumorbettbestrahlung finden auch als Monotherapie im Rahmen der akzelerierten Teilbrustbestrahlung (accelerated partial breast irradiation, APBI) Anwendung (110). Bei dieser Technik wird lediglich das Tumorbett mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm bestrahlt. Das kleinere Zielvolumen der Bestrahlung ermöglicht die Applikation einer höheren Strahlendosis in kurzer Zeit. Die Wirksamkeit lässt sich mit der Erkenntnis, dass 44-86% der LR um das Tumorbett lokalisiert sind, erklären (112). Die Empfehlung einer APBI gilt lediglich für eine selektive Patientengruppe mit low-risk Tumoren im frühen Stadium (113). Dennoch wird die APBI als etablierte Bestrahlungstechnik in spezifischen

1 Einleitung

Patientenfällen mit Hochrisikoprofil wie bei vorliegender Kontraindikation einer Ganzbrustbestrahlung, aufgrund von Multimorbidität, erfolgter Vorbestrahlung oder fortgeschrittenem Alter eingesetzt (114, 115). Die verkürzte Behandlungszeit sowie die geringere physische und psychische Belastung durch die APBI begünstigen die Entscheidung für eine postoperative RT bei multimorbiden Patientinnen, die eine langeandauernde perkutane WBRT ablehnen (110).

Als Varianten der externen APBI werden die perkutane 3D-konformale Bestrahlung und die IMRT, begrenzt auf das Tumorbett mit einem umliegenden Sicherheitsabstand von ca. 2cm, eingesetzt (110). In einer monozentrischen Studie zeigte sich nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren bei Patientinnen im frühen Brustkrebsstadium nach IMRT als APBI ein identische lokale Rezidivrate von 1,5% wie im WBRT-Arm (116). Zusätzlich konnten in der APBI-Gruppe eine verbesserte Lebensqualität und eine geringere Spättoxizität erzielt werden (117).

Bei der interstitiellen Multikatheter Brachytherapie wird eine radioaktive Strahlenquelle (¹⁹²Iridium, ⁶⁰Cobalt) über implantierte Plastikkatheter in das Tumorbett eingeführt (110). Die Strahlen werden in Afterloading-Technik mit einer *low-*, *high-* oder *puls-dose rate* (LDR, HDR, PDR) appliziert (118, 119). Mit der intrakavitären Ballon-Brachytherapie erfolgt die Bestrahlung über das Lumen eines Ballonkatheters, der intraoperativ oder postoperativ in die Operationskavität eingebracht wird. Basierend auf dieser Technik etablierten sich in den vergangenen Jahren diverse Systeme (MammoSite, Axxent Electronic Brachytherapie, Contura) (110). Die randomisierten Phase-III-Studie der GEC-ESTRO-Gruppe (Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy and Oncology) zeigte, dass die interstitiellen Brachytherapie als APBI der WBRT hinsichtlich der LR-Rate nicht unterlegen ist (120). Dieses Ergebnis bezog sich auf eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren bei Patientinnen im frühen Brustkrebsstadium.

Mit der IORT wurde ein Verfahren entwickelt, das eine extreme Hypofraktionierung der Radiotherapie mit einer APBI kombiniert. Diese Technik beruht auf einer unmittelbaren intraoperativen Bestrahlung der Resektionshöhle nach Tumorexstirpation (110). Die unverzügliche RT des ehemaligen Tumorbetts verhindert eine weitere Proliferation residueller, mikroskopischer Tumorzellen und reduziert geographische Fehler durch eine exakte Positionierung des Bestrahlungsapplikators (121, 122). Die intraoperative Bestrahlung kann mit Elektronen (IOERT), weicher 50kV-Röntgenstrahlung oder mittels einer Ballon-Brachytherapie erfolgen (110). Langjährige klinische Erfahrung und zahlreiche Studien validieren die Effektivität und Leistungsstärke der intraoperativen

1 Einleitung

Bestrahlung mit dem Miniatur-Röntgengerät, Intrabeam, der Firma Carl Zeiss (Oberkochen, Deutschland) (123-125). Durch die Anwendung der IORT als Boost kann die Bestrahlungsdauer der perkutanen Serie um 5-8 Tage verkürzt werden (125). Durch die intraoperative Strahlenapplikation kann das Risiko für einen Verzicht eines Boosts im Anschluss der WBRT wegen eines vorzeitigen nebenwirkungsbedingten Bestrahlungsabbruches vermieden werden (110). Der positive Effekt der direkten Bestrahlung der Mikroumgebung des Tumorbetts auf die lokale Tumorkontrolle konnte in der Targeted Intraoperative Radiotherapy-Studie (TARGIT-Studie) belegt werden (124). In dieser Studie lag die ipsilaterale Rezidivrate nach IORT mit anschließender WBRT bei 1,73% nach einem Follow-up von 5 Jahren.

Die IORT-Monotherapie stellt als Variante der APBI eine Alternative der WBRT bei Patientinnen mit einem frühen invasiven MCa oder einem unifokalen DCIS dar. In der TARGIT-A Studie wurde nach einem 5-Jahres-Follow-up gezeigt, dass bei Patientinnen im frühen Brustkrebsstadium die IORT-Monotherapie der WBRT hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses und der unerwünschten Nebenwirkungen nicht unterlegen ist (126, 127).

Nach Empfehlungen der Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) und der AGO sollte die Teilbrustbestrahlung nur unter strenger Indikationsstellung bei Patientinnen über dem 50. Lebensjahr mit einem niedrigen Risikoprofil erfolgen (80, 128).

1.5.3.3 Bestrahlung der Lymphabflusswege

Unter Berücksichtigung des Nodalstatus, der Lokalisation des Tumors (zentral, lateral, medial) sowie des Risikoprofils (Menopausenstatus, histologisches Grading, Hormonrezeptorstatus) kann eine erweiterte Bestrahlung der Axilla sowie der supra-, infraklavikulären und parasternalen LAW indiziert sein (17). Abhängig von der Bestrahlungstechnik und der Patientenlagerung bei der WBRT kommt es bei einer verschriebenen Gesamtdosis von 50 Gy zu Strahlendosen zwischen 20-40 Gy im Bereich der axillären LAW. Hierdurch wird das Risiko für axilläre Rezidive gesenkt (129). Patientinnen mit mehr als 3 axillären LK-Metastasen wird eine supra-, infraklavikuläre und parasternale Bestrahlung der LAW empfohlen (17, 130). Bei bis zu 3 befallenen LK oder negativem Nodalstatus gilt eine risikobezogene offene Empfehlung. Ausschlaggebende Kriterien für eine erweiterte axilläre RT sind unter anderem eine zentrale oder mediale Tumorlokalisierung, ein hohes histologisches Grading (G2-G3) und Hormonrezeptor-negative Tumore (131).

1 Einleitung

1.5.3.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Bereits seit den Anfängen der Strahlentherapie wurden die Nebenwirkungen der Bestrahlung im Normalgewebe und gewebespezifische Reaktionen beobachtet. Die organspezifischen Toleranzunterschiede, der bestrahlte Volumenanteil des Organs sowie auch die Anwendung von Kombinationstherapien (Chemotherapie, Hormontherapie, chirurgische Resektion) haben Einfluss auf das Auftreten von Spätnebenwirkungen (132). Unabhängig von milden Akutschäden während und unmittelbar nach der Bestrahlung können chronische Nebenwirkungen an spät reagierendem Gewebe in den Folgejahren nicht ausgeschlossen werden (133). Somit stellt die Dokumentation der Spätfolgen eine wichtige Komponente im Qualitätsmanagement der Radioonkologie dar.

1 Einleitung

1.6 Fragestellung

Neben der lokalen Tumorkontrolle und der Verbesserung des Gesamtüberlebens weiteten sich die Schwerpunkte der Strahlentherapie auf die Reduktion der akuten und chronischen Nebenwirkungen sowie auf die Verbesserung der Lebensqualität aus. In zahlreichen veröffentlichten Vergleichsarbeiten wurde der intraoperative Boost mit einer Dosis von 20 Gy bezüglich des onkologischen Ergebnisses, der Toxizität sowie des kosmetischen Resultats untersucht (123, 127, 134, 135). Der Unterschied zu der vorliegenden Arbeit bestand in der Strahlendosis der IORT. Die Auswertungen dieser retrospektiven Studie bezogen sich auf eine größere Patientenkohorte mit einer intraoperativen Boostdosis von 9 Gy und auf eine kleinere Gruppe mit einer intraoperativen Boostdosis von 20 Gy. Das Ziel einer Dosisreduktion des intraoperativen Boosts war die Verminderung der Nebenwirkungen bei gleichwertiger lokaler Tumorkontrolle. Diese Arbeit bezieht sich auf eine retrospektive Datenanalyse der intraoperativ bestrahlten Brustkrebspatientinnen am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) mit folgenden Fragestellungen:

- Ist die IORT mit einer Dosis von 9 Gy mit einem erhöhten Auftreten von Rezidiven bereits nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren assoziiert?
- Treten nach BET und IORT im Verlauf der Wundheilung vermehrt unerwünschte Effekte auf und stehen diese im Zusammenhang mit der intraoperativen Strahlendosis, dem Patientenalter und dem Applikatordurchmesser?
- Welche akuten Nebenwirkungen traten zwischen dem Beginn und dem 90. Tag nach Abschluss der perkutanen WBRT auf?
- Welche chronischen Nebenwirkungen entwickelten die Patientinnen nach dem 90. Tag nach RT-Abschluss?
- Sind Unterschiede im Auftreten der akuten und chronischen Toxizität zwischen den intraoperativen Strahlendosen, den Altersgruppen, den Applikatorgrößen und den bestrahlten Zielvolumina (PTV) erkennbar?
- Wie wurde das posttherapeutische kosmetische Ergebnis durch die Patientin und den Untersucher bewertet?
- Wie unterscheiden sich die Nebenwirkungen und das rezidivfreie Überleben von anderen Bestrahlungsarten verglichen mit der Literatur?
- Wie wirkt sich das Behandlungsergebnis nach BET, IORT und WBRT auf den subjektiv durch die Patientin wahrgenommenen Gesundheitszustand und deren Lebensqualität aus?

2 Material und Methoden

Das Patientengut dieser retrospektiven Studie umfasste insgesamt 124 MCa bei 123 Patientinnen. Um eine detaillierte Auswertung der Bestrahlungsnebenwirkungen zu gewährleisten, analysierte man jeden Tumor als separaten Fall und ging somit von 124 Fällen aus. Die Patientinnen wurden am UKW zwischen März 2016 und August 2020 intraoperativ bestrahlt. In der gesamten Patientenkohorte wurde die intraoperative Bestrahlung nach Tumorresektion in derselben Operation mittels des Intrabeam-Geräts der Firma Carl Zeiss durchgeführt. Die applizierte Dosis der IORT betrug risikoadaptiert entweder 9 Gy oder 20 Gy (*siehe Anhang: Arbeitsprotokoll Intrabeam IORT*). Im Falle einer R1 Resektion nach BET/IORT wurde, sofern möglich, eine Nachresektion durchgeführt. Bei inadäquater Durchführbarkeit einer Nachresektion erfolgte die Mastektomie. Diese galt als Ausschlusskriterium für vorliegende retrospektive Auswertung. Eine adjuvante ChT erfolgte bei den ausgewerteten Patientinnen mit erhöhtem Risikoprofil unter folgender Indikationsstellung: Vorliegen eines hohen Malignitätsgrades (G3), des intrinsischen Subtyps Luminal B und/oder von LK-Metastasen (\geq pN2). Nach der Resektion und IORT als vorgezogenen Boost folgte eine perkutane WBRT mit einer Gesamtdosis von 50 Gy normofraktioniert. Ausnahmen bildeten die Fälle mit bestehenden Kontraindikationen für die WBRT (akut auftretende Erkrankungen, vorliegende Rezidivsituation, fortgeschrittenes Alter, Vorbestrahlung). Diese Patientinnen erhielten eine IORT-Monotherapie. Aufgrund der geringen Fallzahl einer alleinigen IORT in unserem Kollektiv wurden die Ergebnisse dieser Patientinnen nicht separat aufgeführt. Bei Patientinnen mit LK-Befall konnte eine zusätzliche Bestrahlung des axillären und supraclaviculären LAW erfolgen. Im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge wurde der intraoperative Boost als Therapiemaßnahme bei MCa evaluiert. Hierbei wurde das onkologische Ergebnis, das Nebenwirkungsprofil, das kosmetische Therapieresultat und die Lebensqualität der Patientinnen ausgewertet.

Bei dieser Arbeit handelte es sich somit um eine deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs mit einem möglichen Vergleich zwischen der 9 Gy-Gruppe und der 20 Gy-Gruppe.

2.1 Therapie

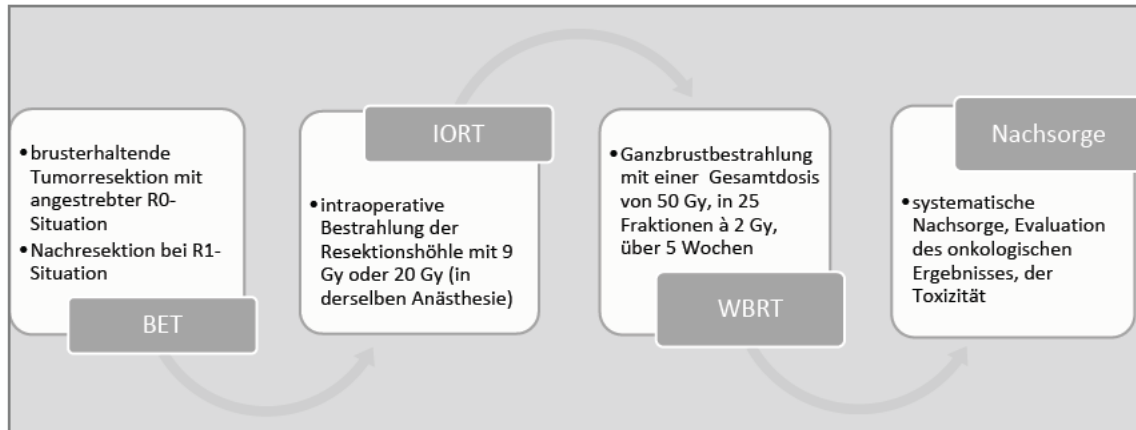


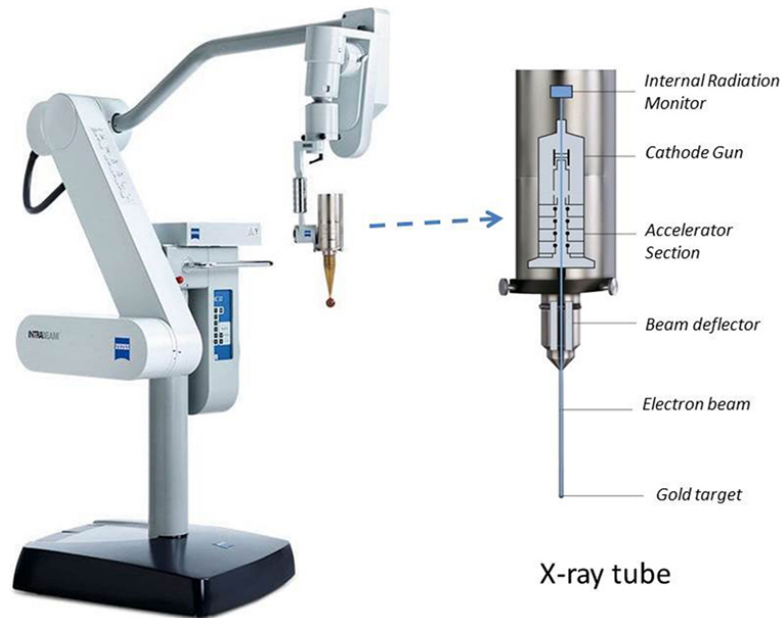
Abbildung 1: Strahlentherapeutisches Behandlungsschema dieser Analyse

Die Operation und Bestrahlung der Brustkrebspatientinnen erfolgten am UKW zwischen dem 17.03.2016 und dem 03.11.2020. Das gesamte Patientenkollektiv erhielt eine BET mit angestrebter R0-Situation. Konnten im Schnellschnitt Tumorzellen am Resektionsrand nachgewiesen werden, wurde eine intraoperative Nachresektion durchgeführt. Im Anschluss wurde die Resektionshöhle intraoperativ bestrahlt. Bei einer R1-Situation nach histopathologischer Aufarbeitung des Operationspräparates wurde in einer sekundären Operation nachreseziert. Die Radiotherapie wurde mit einer perkutanen WBRT fortgesetzt. Es folgte die systematische Nachsorge.

2.1.1 Intraoperative Strahlentherapie

Zur IORT kam das Intrabeam-Gerät der Firma Carl Zeiss (Oberkochen, Deutschland) zum Einsatz (125, 136). Die Anlage besteht aus einem Miniatur-Röntgengerät an einem mobilen Arm, der mit 6 Freiheitsgraden eine präzise Positionierung des kugelförmigen Applikators in der Operationshöhle ermöglicht (siehe Abbildung 2). Ähnlich dem Aufbau einer Röntgenröhre werden die emittierten Elektronen mit einer Spannung von 50 kV beschleunigt und treffen nach Passage eines dünnen Tubus auf das Goldtarget. Durch die Geometrie des Targets kommt es zu einer sphärischen Ausbreitung der weichen Röntgenstrahlung. Hierdurch kann eine Kugeloberfläche mit einer homogenen Dosis bestrahlt werden. Je nach Größe der Wundhöhle kommen kugelförmige Applikatoren mit unterschiedlichem Durchmesser (1,5cm-5cm) zum Einsatz.

2 Material und Methoden



Intrabeam Floor Stand

Abbildung 2: Intrabeam-Gerät

Quelle: in (137) mit Verwendungsgenehmigung nach den Bedingungen der Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0) des wissenschaftlichen Journals *Frontiers*)

Im Allgemeinen haben große Applikatoren mit großem Durchmesser aufgrund des zunehmenden Abstands der Oberfläche zur Röntgenquelle eine geringere Dosisrate an der Applikatoroberfläche (137). Dieser physikalische Aspekt macht eine längere Bestrahlungsdauer bei größeren Applikatoren erforderlich. Bei kleineren Applikatordurchmessern verursacht der steilere radiäre Dosisabfall mit zunehmender Gewebetiefe eine inhomogenere Dosisverteilung. Eine Ausnahme bildet der Applikatordurchmesser von 3,0 cm. Bei diesem führen bestimmte Konstruktionsmerkmale zu einer geringeren oberflächlichen Dosisrate mit flacherem Dosisabfall als bei dem größeren Applikator von 3,5 cm. Hierdurch verlängert sich die RT-Dauer (siehe Abbildung 3). Da Luft einschüsse die RT negativ beeinflussen können, ist der präzise Einsatz unterschiedlicher Applikatoren entsprechend der Resektionshöhle obligat.

Der hohe biologische Effekt niederenergetischer Photonen im Nahbereich führt zu einem steilen Dosisgradienten der Energieabgabe an das umgebende Gewebe (siehe Abbildung 4) (110, 125). Der periphere Dosisabfall verringert die Strahlenexposition auf umliegende Risikoorgane wie Herz und Lunge und ermöglicht die Applikation hoher Bestrahlungsdosen auf das Zielvolumen (138). Auf eine besondere strahlenschutztechnische Abschirmung kann hierbei verzichtet werden (125).

2 Material und Methoden

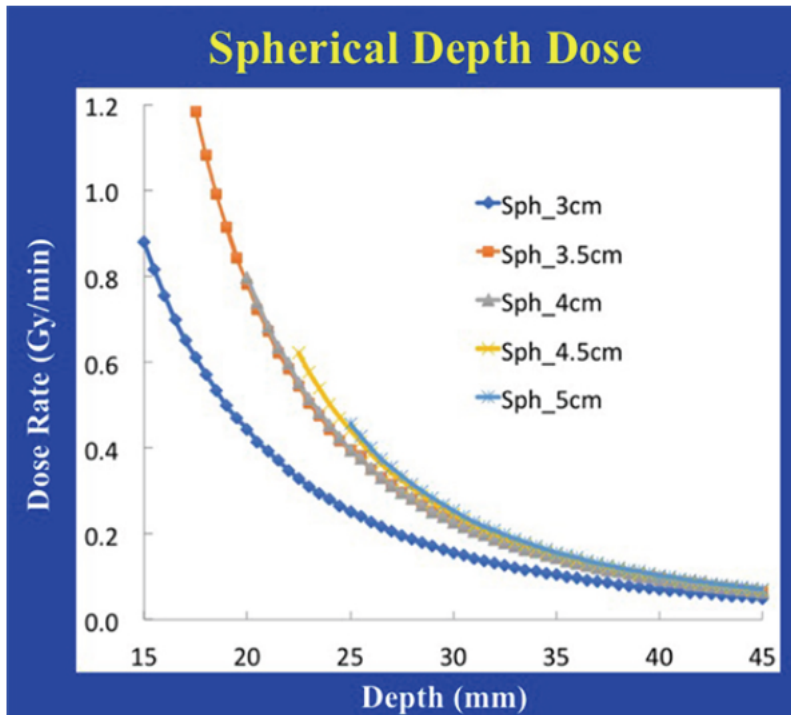


Abbildung 3: Tiefendosiskurve für unterschiedliche Applikatordurchmesser (3-5cm)

Dosisverteilung in Relation zum jeweiligen Abstand zur Röntgenquelle Quelle: Abbildung 5 in (137) mit Verwendungsgenehmigung nach den Bedingungen der Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0) des wissenschaftlichen Journals Frontiers)

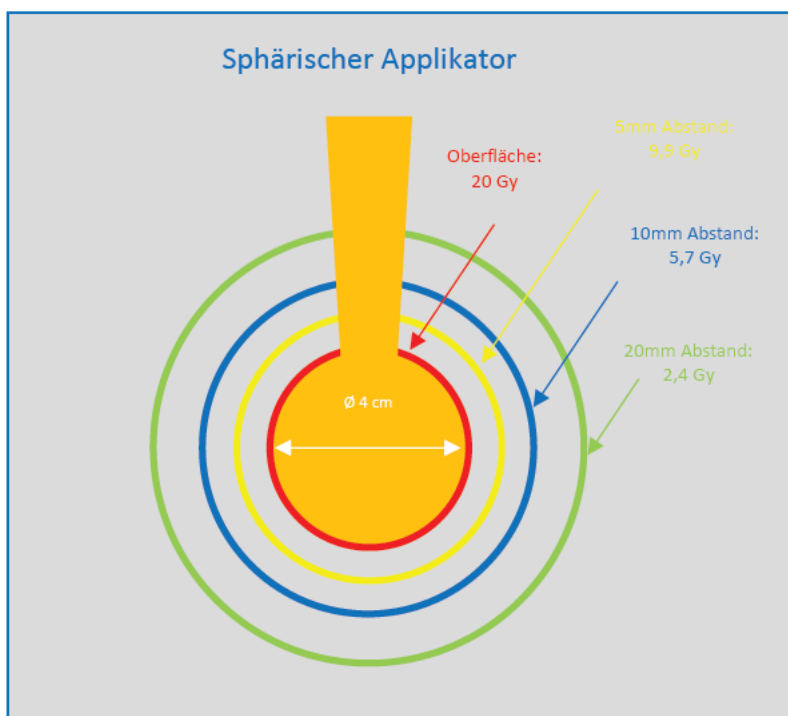


Abbildung 4: Dosisverteilung an der Applikatoroberfläche

nach 5mm 10mm 20mm Abstand bei einem Applikator mit \varnothing 4cm eigene Darstellung (modifiziert nach E.A.) vgl. Abbildung 4 in (137)

2 Material und Methoden

Nach adäquater Auswahl des Applikators entsprechend des Tumorresektats und der Operationshöhle wurde dieser nach sorgfältiger Blutstillung in die Wundkavität eingebracht. Das umliegende mobilisierte Brustgewebe wird mittels einer Tabakbeutelnaht an den Applikator adaptiert. Um die Haut vor den Strahlenwirkungen zu schützen, wurde diese nach außen evertiert. Der empfohlene Mindestabstand von 0,5-1 cm zwischen Applikator und Haut wurde durch eingebrachte Kompressen am kutanen Wundrand sichergestellt (136, 139). Patientinnen mit höherem Risiko eines lokalen Tumorrezidivs oder mit einer geplanten intraoperativen Monotherapie erhielten eine IORT-Dosis von 20 Gy. Hierzu zählten Patientinnen mit einem in der Stanze bzw. im Schnellschnitt detektierten, begleitenden DCIS, mit zahlreichen Tumorausläufern bei einem ILC oder mit multifokalen Tumorherden. Auch Patientinnen mit einem hohen histologischen Tumorgrading (G3) und einem T-Stadium größer als T1 sowie einem negativen Hormonrezeptorstatus fielen unter diese Indikation. Alle anderen Patientinnen wurden mit 9 Gy bestrahlt (*siehe Anhang: Arbeitsprotokoll IORT Intrabeam*). Im Anschluss der IORT wurde nach Entfernung des Applikators ein suffizienter Wundverschluss durchgeführt. Im Rahmen der Nachkontrolle wurden der Heilungsverlauf und die Komplikationen der BET mit IORT ca. 4 Wochen nach Tumoroperation dokumentiert. Nach abgeschlossener Wundheilung (ca. 5-6 Wochen) wurde die strahlentherapeutische Behandlung mit einer perkutanen WBRT fortgesetzt.

2.1.2 Ganzbrustbestrahlung

Die WBRT des vorliegenden Patientenkollektivs erfolgte mittels einer isozentrisch geplanten, 3D konformalen Bestrahlungstechnik mit tangential opponierenden Photonenstehfeldern und zusätzlichen Segmenten.

Das Bestrahlungsplanungs-CT war die Voraussetzung für die exakte Definition des Zielvolumens, der zu schonenden Risikoorgane (OAR) sowie zur Berechnung des Bestrahlungsplanes. Das Planungs-CT wurde unter Verwendung von Lagerungshilfen entsprechend der Bestrahlungsposition, in Rückenlage mit abduzierten Armen und nach kranial angewinkelten Ellenbogen, durchgeführt. Die mittels des Raumlasersystems (LAP Laser, PatPos CT-1/2-Terminal, LAP GmbH Laser Applikation, Lüneburg) auf die Körperoberfläche projizierten Linien wurden auf der Haut mit Filzstift angezeichnet und anschließend mit radioopaken Bariummarkern versehen. Somit wurde die Vorlokalisation definiert. Die Operationsnarben sowie der Brustober- und Unterrand wurden mit röntgendichten Drähten markiert. Die Akquise des Bestrahlungsplanungs-CTs erfolgte am Computertomographen, SOMATOM Sensation Open (Siemens AG Healthcare, Germany). Die Schichtdicke der CT-Bilder lag bei 3 oder 5 mm.

2 Material und Methoden

Die Konturierung der Zielvolumina und die Bestrahlungsplanung erfolgte im Bestrahlungsplanungssystem Pinnacle³ (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI). Konturiert wurden das Tumorbett sowie das Planungszielvolumen (PTV). Das PTV enthielt das Tumorbett, den betroffenen Brustdrüsenkörper, das klinische Zielvolumen (CTV) sowie entsprechende Sicherheitssäume zur Berücksichtigung der geometrischen Variationen durch Lagerungsungenauigkeiten und Organmotilität (Atembewegungen).

Anschließend erfolgte die Berechnung des 3D-konformalen, isozentrischen Bestrahlungsplanes durch die Abteilung der Medizinischen Physik. Hierbei wurde der Wert auf eine konformale und homogene Dosisverteilung im PTV gelegt. Absorption und Streuprozesse im Gewebe wurden berücksichtigt. Standardisiert wurden tangential opponierende, individuell kollimierte Photonenstehfelder mit zusätzlichen Segmentfeldern zur Dosisaufsättigung unterdosierter PTV-Bereiche angelegt. Zur Lungenschonung wurde der Lungensaum auf maximal 2 cm begrenzt. Die Herzschonung wurde durch die PTV Definition berücksichtigt. Die Photonenenergie lag i.d.R. bei 6 MV.

Die perkutane Bestrahlung erfolgte an Linearbeschleunigern der Typen Synergy Agility (Elekta Oncology Systems, Crawley, UK) oder Primus (Siemens AG Healthcare, Germany) mit Multi-Leaf-Kollimatoren. Nach Lagerung der Patientin auf dem Bestrahlungstisch in Bestrahlungsposition erfolgte die Verlagerung des Zielpunkts der Patientin in das Isozentrum des Linearbeschleunigers anhand der während der Bestrahlungsplanung berechneten Translationsparametern. Die Lagekontrolle bei der Neueinstellung und den folgenden Fraktionen wurde i.d.R. mit wöchentlichen Portalaufnahmen und in Ausnahmefällen auch mit Cone beam Computertomographie (CBCT) durchgeführt. Die Gesamtdosis der WBRT betrug 50 Gy normofraktioniert auf den Medianwert im Zielvolumen (ED 1,8 – 2 Gy). Eine Erhöhung der Einzeldosis einzelner Fraktionen erfolgte zur Kompensation von Feiertagen bzw. zur Vermeidung eines Bestrahlungsabschlusses am Tag nach Wochenenden und Feiertagen.

2.1.3 Nachsorge

Zur Erfassung der bestrahlungsassoziierten Nebenwirkungen schlossen sich der WBRT strahlentherapeutische Kontrollen in der Klinik für Strahlentherapie am UKW im Rahmen der gesetzlich verpflichtenden Nachsorge an. Die persönliche Nachsorge der Patientinnen bestand aus der Anamnese und der klinischen Untersuchung (Inspektion und Palpation) der betroffenen Brust und der LAW durch einen strahlentherapeutisch erfahrenen Arzt. Als Doktorandin der Strahlentherapie unterstützte ich die behandelnden

2 Material und Methoden

Ärzte bei der Erfassung und Dokumentation der Nebenwirkungen der Bestrahlung in den Nachsorgeterminen der intraoperativ bestrahlten Brustkrebspatientinnen. Aktuelle Befunde der gynäkologischen Nachsorge und der bildgebenden Untersuchungen wurden angefordert. Bei Patientinnen, welche die Kontrolluntersuchungen nicht persönlich wahrnehmen konnten, wurden relevante Therapieergebnisse durch eine telefonische Befragung erfasst. Als Gründe hierfür wurden persönliche Lebensumstände, Multimorbidität oder räumliche Distanz angegeben. Als Bestandteil der Nachsorge wurde die subjektiv empfundene Lebensqualität der Patientinnen mittels der QLQ-C30 und BR-23 Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erfasst.

2.2 Datenerhebung

Die patienten-, tumor- und therapieassoziierten Daten wurden aus dem digitalisierten Patientenregister des abteilungsspezifischen Strahlentherapie Informationssystems (SIS) erhoben. Die elektronischen Patientenakten des Softwareprogramms SAP (SAP, SE, Walddorf, Deutschland) des UKWs lieferten weitere Informationen aus Arztbriefen, OP-Berichten, histopathologischen und radiologischen Befunden. Unter vorliegenden Datenschutzerklärungen der Patientinnen wurden Informationen über das Auftreten von Rezidiven, Zweitkarzinomen und die Anwendung medikamentöser Therapie (ATH, AKT, BPT) von den niedergelassenen Gynäkologen angefordert. Behandlungsverläufe mit Bestrahlungsparametern sowie Berichte über akut auftretende Nebenwirkungen von Patientinnen, die eine heimatnahe perkutane WBRT erhielten, wurden von den jeweiligen Bestrahlungszentren übermittelt. Für vorliegende Arbeit war eine Antragsstellung bei der Ethik-Kommission nicht erforderlich (*siehe Anhang: Bestätigung durch Ethik-Kommission*).

2.2.1 Patientencharakteristik

Die patientenbezogene Charakteristik dieser Arbeit erfasst das Alter, den Karnofsky-Index vor Therapie, den Menopausenstatus und die Tumorlokalisation. Es wurden der histologische Subtyp, das Tumorstaging und -Grading (Malignitätsgrad) sowie die histopathologischen Prognosefaktoren erhoben (*siehe Anhang: Tabelle 37-39*). Die aufgeführte histopathologische und molekularbiologische Tumortypisierung bezog sich auf das Operationspräparat. Die hieraus resultierenden lokalen und systemischen Therapiemaßnahmen wurden dokumentiert. Auch die Anzahl einer erfolgten Axilladisektion und einer intraoperativ oder in einer sekundären Operation stattgefundenen Nachresektion wurden ermittelt. Es wurden die Parameter der RT

2 Material und Methoden

(Dosis der IORT, Applikatordurchmesser, Gesamtdosis der WBRT, Fraktionierung, PTV-Volumen) analysiert. Bei durchgeführter erweiterter Bestrahlung der Axilla und stattgefundener WBRT in externen Bestrahlungszentren wurde dies entsprechend angegeben. Die systemische Therapie beinhaltete die Substitution einer AHT, BPT, ChT und AKT. Um die Abhängigkeit des Auftretens strahlenassoziierte Nebenwirkungen von Alter, Applikatorgröße des Intrabeam-Geräts und PTV zu ermitteln, wurden jeweils 2 Gruppen orientiert an dem jeweiligen Median (Alter, Applikatorgröße und PTV) gebildet. Die auftretenden Schweregrade wurden zwischen diesen Patientengruppen verglichen.

2.2.2 Therapieevaluation

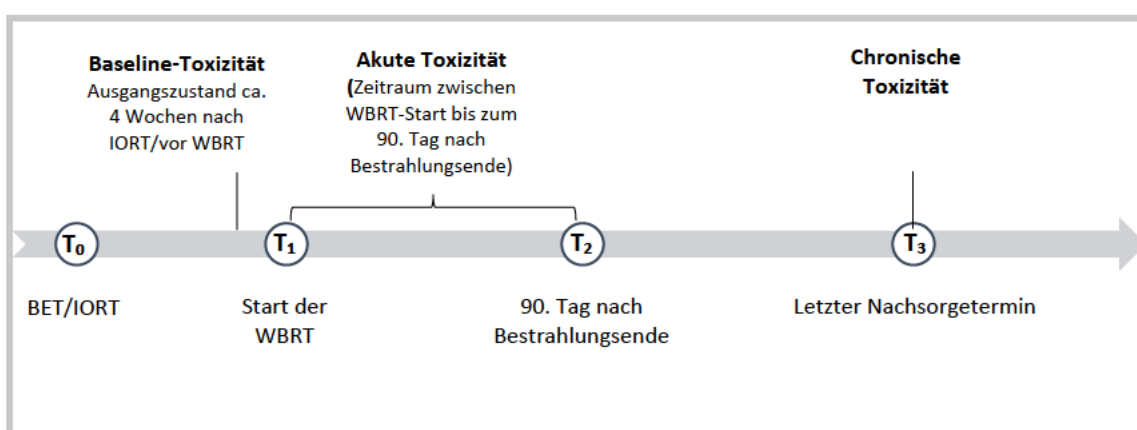


Abbildung 5: Zeitstrahl: Zeitpunkte/Zeitintervall der evaluierten Therapieerfolge

Die Prävalenzerhebung der chronischen Toxizität der IORT als Boostverfahren bezog sich auf die jeweils letzten Nachsorgetermine im Zeitraum zwischen dem 04.03.21 und dem 16.12.21. Der Zeitraum zwischen Ende der RT und dem letzten Nachsorgetermin entsprach der strahlentherapeutischen Nachbeobachtungszeit (Follow-up [Monate]). Um das onkologische Ergebnis zu bewerten, wurden die Befunde der letzten Nachsorgen der behandelnden Gynäkologen und Radiologen analysiert. Die gynäkologische Nachsorgezeit (Follow-up) bezog sich auf das Zeitintervall [Monate] zwischen der Tumorsektion und dem entsprechenden frauenärztlichen Nachsorgetermin.

Die Schweregrade strahlentherapieassoziiierter Nebenwirkungen wurden mittels valider, reliabler Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 5.0) und der LENT-SOMA-Kriterien (late effects on normal tissue) erhoben. Diese Messinstrumente erlauben eine systematische Dokumentation und wissenschaftliche Analyse unerwünschter strahlentherapieassoziiierter Nebenwirkungen im Normalgewebe über einen längeren

2 Material und Methoden

Zeitraum. Die Nebenwirkungen der RT wurden wie folgt zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst (*siehe Abbildung 5*).

Als Ausgangspunkt vor perkutaner Bestrahlung erfolgte die Ermittlung der frühen Nebenwirkungen der IORT (=Baseline Toxizität) ca. 4 Wochen nach BET/IORT bei der Wiedervorstellung in der Poliklinik der Strahlentherapie zur Planung der WBRT. Diese Evaluation diente der Vermeidung einer falschen Zuordnung der OP-/IORT-Folgen zu den akuten perkutanen Bestrahlungskomplikationen. Frühe Nebenwirkungen (=Baseline Toxizität) der Haut und des Gewebes nach BET/IORT wurden anhand des Klassifikationssystems nach CTCAE ermittelt.

Die akute Toxizität der Bestrahlung nach Beginn der WBRT wurde mittels der CTCAE und der Klassifikation nach RTOG evaluiert. Die zeitlichen Einordnung der akuten Nebenwirkungen orientierte sich an der Definition nach RTOG (140). Die akute Toxizität umfasste alle auftretenden therapieassoziierten Nebenwirkungen im Zeitraum ab dem Beginn der perkutanen WBRT bis einschließlich des 90. Tages nach Bestrahlungsende. Im Falle einer IORT-Monotherapie konnte die akute Toxizität aufgrund der fehlenden perkutanen WBRT nicht erhoben werden. Bei durchgeführter WBRT erfolgte die Gradeinteilung mittels digitalisiert vorliegender Patientenakten. Die Erhebung der akuten Nebenwirkungen bezog sich jeweils auf den höchsten Schweregrad innerhalb des Zeitintervalls.

Wie nach der RTOG-Klassifikation definiert, wurden alle unerwünschten strahlentherapieassoziierten Ereignisse, die nach dem 90. Tag nach Ende der Bestrahlung auftraten, als chronische Nebenwirkungen bezeichnet. Die Schweregrade der chronischen Toxizität wurde den Protokollen der strukturierten Nachsorge, entnommen. Die chronischen Nebenwirkungen wurden mit den 3 Klassifikationssystemen (nach RTOG, CTCAE und LENT-SOMA) erfasst. Um weitere Aussagen über den Zeitpunkt des Auftretens der Toxizität zu machen, wurden ausgewählte Nebenwirkungen entsprechend des Nachsorgezeitraums (innerhalb der ersten beiden, des dritten, vierten Jahres, nach dem vierten Jahr) gruppiert. Bei der Gruppierung der Patientinnen nach Follow-up-Zeit handelte es sich um unabhängige Patientenfälle.

Das kosmetische Ergebnis wurde mit dem Klassifikationssystem nach D. Wazer beurteilt und ging ebenfalls aus Nachsorgedokumenten hervor (141). Die körperliche Funktionsfähigkeit der Patientin wurde anhand des Karnofsky-Index ermittelt und konnte mit dem Allgemeinzustand vor Therapiebeginn verglichen werden.

2 Material und Methoden

Komplikationen im Verlauf, die eine medizinische Intervention erforderlich machten (Brustinfektionen, Hämatome und Serome), wurden in die Analyse einbezogen.

2.2.3 Definitionen der Studienendpunkte

Als Studienendpunkt wurde das onkologische Ergebnis sowie die akuten und chronischen Nebenwirkungen im Bestrahlungsareal und Bereich der LAW der behandelten Brust definiert. Außerdem wurde das Allgemeinbefinden, das kosmetische Therapieresultat und die Lebensqualität der Patientinnen evaluiert. Die genaue Analyse wird unter den folgenden Abschnitten erklärt.

Onkologisches Ergebnis

Zur Analyse des onkologischen Ergebnisses betrachtete man folgende Ereignisse: das Auftreten eines lokalen, regionären und fernen Rezidivs, eines Zweitkarzinoms eines anderen Organsystems oder der kontralateralen Brust sowie den Tod. Ein lokales Rezidiv bezeichnete das Wiederauftreten des Tumors in der ipsilateralen Brust und bezog sich sowohl auf den Index- als auch die anderen Quadranten. Bei einem regionären Rezidiv lag der erneute Tumorbefall außerhalb der Brust und betraf ipsilaterale LK der Axilla, der supra-, infraklavikulären Region sowie entlang der A. mammaria interna. Das Auftreten von Fernmetastasen in anderen Organsystemen wurden als fernes Rezidiv definiert.

Nebenwirkungen nach CTCAE

Die Kriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) bilden einen deskriptiven Bemessungsmaßstab des Schweregrads organspezifischer Nebenwirkungen. Den unerwünschten Wirkungen werden entsprechend der Beschwerden Schweregrade zwischen eins und fünf zugeordnet (*siehe Anhang Tabelle 40*).

Mit der CTCAE-Klassifikation (Version 5.0) wurden Nebenwirkungen der folgenden Kategorien ermittelt. Man analysierte **Indurationen/Fibrosen** als Nebenwirkungen der Haut und des subkutanen Gewebes sowie vaskuläre Komplikationen wie **Hämatome**, (**Lymph-)**ödeme und **Hitzewallungen**. Man erfasste **Serome**, **Wundkomplikationen** und **-Dehiszenzen**, **Brust-/Wundinfektionen** und eine **radiotherapieassoziierte Dermatitis**. Es wurden das **Fatigue-Syndrom** und gastrointestinale Komplikationen wie **Übelkeit** und **Erbrechen** in die Analyse aufgenommen. Bei Auftreten einer **radiotherapieassoziierten Pneumonitis** wurde diese nach CTCAE dokumentiert (*siehe Anhang Tabelle 41a-c*) (142). Anzumerken ist, dass sich lokale Ödeme auf das

2 Material und Methoden

Resektionsareal der Brust beschränkten, während Lymphödeme auch die LAW betrafen. Die Klassifikation der CTCAE, die häufig zur Evaluation strahlenassoziierte Nebenwirkungen verwendet wird, unterscheidet in der Definition und Einteilung der auftretenden Toxizität nicht zwischen dem Zeitpunkt (akut/chronisch). Somit wurden die frühen Nebenwirkungen vor perkutaner WBRT (Baseline) als auch die akuten und späten Nebenwirkungen nach den CTCAE-Kriterien erhoben. Da Fibrosen Spätnebenwirkungen der Bestrahlung sind, spricht man in der akuten Toxizität von Indurationen. Nicht zu allen Zeitpunkten konnten die genannten Nebenwirkungen erhoben werden.

Nebenwirkungen nach RTOG

Um eine hohe Genauigkeit in der Erhebung der Toxizität zu erzielen wurde zusätzlich die Klassifikation nach RTOG, die zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterscheidet, angewandt. Komplikationen, die bis zum 90. Tag nach RT auftreten, werden nach den akuten Toxizitäts-Kriterien erhoben. Nebenwirkungen nach dem 90. Tag beziehen sich auf die Kategorien der chronischen Toxizität. Auch hier erfolgt die Klassifikation nach 5 Graden (Grad 0: keine Symptome, Grad 5: letaler Ausgang). In dieser Arbeit wurden akute und chronische **Hauttoxizität**, sowie chronische **Nebenwirkungen des subkutanen Gewebes** erfasst (siehe Anhang: Tabelle 42) (132).

Nebenwirkungen nach LENT-SOMA

Chronische Nebenwirkungen wurden genauer mittels der LENT-SOMA-Klassifikation, die sich alleine auf die spät auftretende Toxizität bezieht, erhoben. Die LENT-SOMA stellen eine interdisziplinäre, einheitliche und internationale Bewertungsmethode langfristiger, onkologischer Therapiefolge dar. Hierbei werden die Spätfolgen am Normalgewebe (Late effects of normal tissue) organspezifisch durch subjektive (S: subjective), objektive Kriterien (O: objective), nach den Therapiemaßnahmen (M: management) und durchgeführten analytischen Verfahren (A: analysis) beurteilt (143). Die Einteilung in 5 Grade erfolgt analog zu anderen Klassifikationssystemen (Grad 0: keine Symptomatik bis Grad 5: letale Nebenwirkung). In vorliegender Arbeit wurden folgende objektive Nebenwirkungen nach den LENT-Soma-Kriterien erhoben: **Fibrose des Brustgewebes, Teleangiektasien, Lymphödem des Arms** und **Pigmentänderungen** (siehe Anhang: Tabelle 43) (144).

2 Material und Methoden

Um eine hohe Aussagekraft in der Analyse der chronischen Nebenwirkungen zu erreichen, wurden diese nach allen 3 beschriebenen Klassifikationssystemen evaluiert. Dies führte zu einer mehrfachen Erhebung der objektiv selben Nebenwirkung.

Kosmetische Beurteilung nach Wazer et al.

Die Evaluation des kosmetischen Ergebnisses nach BET und RT der Brust bezog sich auf den letzten Nachsorgetermin. Die Bewertung nach der Klassifikation von D. Wazer erfolgte anhand der Nachsorgeprotokolle (*siehe Anhang: Tabelle 44*) (141). Die vierstufige Einteilung (*poor-fair-good-excellent*) berücksichtigt neben Hautreaktionen, Veränderungen des Brustgewebes sowie die Symmetrie. Die kontralaterale, nicht operierte Brust wird als Vergleichsmaßstab betrachtet. In den strahlentherapeutischen Nachsorgeterminen wurde eine standardisierte Fotodokumentation der Brust, bei dorsal verschränkten Armen der Patientin aus der Frontalperspektive mit ca. einem Meter Abstand, durchgeführt. Die Patientinnen wurden in die Beurteilung mit einbezogen und gaben eine eigene Bewertung des Ergebnisses ab.

Körperliche Einschränkungen und Lebensqualität

Zur Beurteilung der physischen Funktions- und Leistungsfähigkeit der Patientin wurde der Karnofsky-Index vor BET/IORT und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge analysiert. Nach dem Karnofsky-Index wird äquivalent zu vorliegenden physischen Einschränkungen der Patienten eine prozentuale Einteilung vorgenommen. Die Skalierung erstreckt sich in Zehnerschritten absteigend von körperlicher Symptomlosigkeit (=100%) bis zum Tod (0%) (*siehe Anhang: Tabelle 45*) (145).

In dieser Studie wurden psychosoziale, physiologische und funktionelle Parameter der Patientinnen mit der aktuellen Version 3.0 des Quality of Life Questionnaire Core 30 und dem Breast Cancer Module 23 (QLQ-C30/BR23) Fragebogens der EORTC ermittelt (146). Der QLQ-C30/BR23 stellt eine reliable und valide klinische Messmethode zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten dar (147). Während die Patientinnen im Anschluss der klinischen Untersuchung den Fragebogen ausfüllten, wurde den telefonisch nachgesorgten Patientinnen dieser mit einem Rücksendekuvert zugesandt. Die Fragen des QLQ-C30/BR23 beziehen sich jeweils auf die letzte Woche oder die letzten vier Wochen. Grundlage der Erhebung sind 5 Funktionsskalen, 3 Symptomskalen, eine Skala zur Ermittlung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität sowie sechs Einzelfragen (*siehe Anhang: Tabelle 46*). Die Skalen setzen sich aus mehreren Einzelfragen zusammen. Die

2 Material und Methoden

Antwortmöglichkeiten zur Erhebung des globalen Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität sind in sieben Stufen skaliert (Antwortmöglichkeiten: überhaupt nicht bis sehr). Alle weiteren Fragen sind mit einer vierstufigen Einteilung (Antwortmöglichkeiten: überhaupt nicht bis sehr) zu beantworten. Aus der Summe der Punktwerte der Einzelfragen einer Skala wird der Mittelwert gebildet. Mit dem Mittelwert der jeweiligen Skala wird über eine Transformationsformel ein Wert zwischen 0 und 100 ermittelt. Hohe Werte der Funktionsskalen repräsentieren ein hohes Funktionslevel und deuten auch in der Skala Gesundheitszustand/Lebensqualität (QoL) auf ein hohes empfundenes Niveau hin. Betreffen diese jedoch Einzelfragen und Symptomskalen liegt eine verstärkte symptomatische Belastung vor. Ergänzend zu dem Kernfragebogen QLQ-C30 wurde das brustkrebspezifische Modul QLQ-BR23 erhoben. Validierungsstudien beweisen die für die klinische Anwendung notwendigen Gütekriterien des Fragebogens (148). Dieses Messinstrument beinhaltet 23 Fragen zur Erfassung der Nebenwirkungen der Therapie, des Körperbildes, der sexuellen Funktion sowie der Sorgen über den zukünftigen Gesundheitszustand. Der Bewertungsansatz entspricht dem zuvor beschriebenen QLQ-C30.

In der Auswertung wurde bei Fragen, die zwischen 2 Stufen bewertet wurden, der höhere Schweregrad angenommen. Fehlende Werte von Einzelfragen wurden mit dem Mittelwert der Skala ersetzt (146). Hierfür musste mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet sein. Bei mehreren fehlenden Werten wurde der Skalenwert als *missing scale* nicht erhoben. Da es sich bei der Fragebogenerhebung um eine einzeitige Erfassung ohne fallassoziierte Referenzwerte handelte, wurde die Auswertung im Diskussionsteil mit den Referenzwerten der EORTC QLQ-C30 verglichen (149). Die Referenzwerte der EORTC-Gruppe wurden vor Therapiebeginn erhoben.

Die klinische Relevanz der im Fragebogen angegebenen Beschwerden der Patientinnen wurde nach den durch Giesinger et al. festgelegten Schwellenwerten beurteilt (150) (*siehe Anhang: Tabelle 47*). Mittels Durchführung einer europaweiten Studie (151) ermittelte die EORTC Quality of Life Group absolute Schwellenwerte, die mit klinisch relevanten Gesundheitsproblemen assoziiert sind. Unter klinischer Relevanz versteht man Beschwerden, die die Notwendigkeit eines Arztbesuches oder starke gesundheitliche Einschränkungen zur Folge haben. Bei einer Unterschreitung bzw. Überschreitung der Schwellenwerte der Funktionsskalen bzw. der Symptomskalen bemerkt der Patient eine relevante Änderung bezogen auf den Gesundheitszustand.

2 Material und Methoden

Die Literaturrecherche erfolgte mit PubMed sowie mit Google Scholar. Für eine strukturierte Speicherung und Zitation wurde die Version X9.3.3 des Literaturverwaltungsprogrammes Endnote (Clarivate Analytics, ehemals Thomson Reuters) verwendet.

2 Material und Methoden

2.3 Statistik

Die Daten der Patientencharakteristik, des Therapieergebnisses und der Fragebögen wurden codiert in einer Tabelle des Programmes Excel 2020 (Version 16.43) der Firma Microsoft gespeichert. Die tabellarische Datenerfassung erfolgte für alle erhobenen Variablen patientenbezogen und pseudonymisiert. Die Skalenwerte des QLQ-C30/BR23 wurden über Funktionen in Excel entsprechend vorgegebener Formeln der EORTC berechnet. Nach der Datenüberführung in SPSS 2019 (Version 26.0.0.0) der Firma IBM wurde die Analyse mittels dieses Statistikprogramms durchgeführt.

Mit Kreuztabellen wurde die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Variablen zwischen den Gruppen analysiert. Aufgrund dünnbesetzter Kategorien in den Kreuztabellen, wurden die Unterschiede der Häufigkeitsverteilung zwischen den Vergleichsgruppen mittels des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Um die Übereinstimmung der Beurteilung des kosmetischen Therapieergebnisses durch den Patienten und den Untersucher zu überprüfen, wurde der Cohens Kappa-Test angewandt. Hierbei deutet ein hoher Kappa-Wert auf eine große Übereinstimmung hin (Werte zwischen 0 und 1). Zusammenhänge zwischen evaluierten Therapieergebnissen und der Lebensqualität (QoL-Status) wurden mit dem Spearman-Rang-Korrelations-Test ermittelt. Nimmt der Korrelationskoeffizient r_s (-1 bis 1) den absoluten Wert 1 bzw. -1 an, liegt eine lineare, positive bzw. negative Korrelation vor. Für den Mittelwertvergleich der einzelnen Skalenwerte des Fragebogens zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt. Die geplante Überlebenszeitanalyse mittels einer Kaplan-Meier-Kurve wurde aufgrund des Fehlens jeglicher Ereignisse für alle onkologischen Endpunkte nicht durchgeführt.

Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau bei einem p-Wert von 0,05 festgelegt. Somit wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ die Alternativhypothese akzeptiert und galt als statistisch signifikant. Zur Erstellung von Diagrammen wurde Microsoft Excel (Version 16.43) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Prätherapeutische Analyse

Alle erhobenen Daten bezogen sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Therapieplanung vor BET.

3.1.1 Patientencharakteristik

In der folgenden Arbeit wird von 124 Fällen berichtet. Das gesamte Patientenkollektiv wurde intraoperativ mit niederenergetischen Photonen des Intra-beam-Geräts bestrahlt. Aufgrund einer durchgeführten Mastektomie wurden 3 der ursprünglich 127 erfassten Patientinnen von der Analyse ausgeschlossen. In der nachfolgenden Patientencharakteristik wurden diese nicht aufgeführt. Die Datenerfassung der Brustkrebspatientinnen, die im Zeitraum zwischen 17.03.2016 und 03.11.2020, mit einem IORT-Boost und i.d.R. anschließender WBRT bestrahlt wurden, wurde am 22.12.2021 beendet. Neben dem großen 9 Gy-Kollektiv, bestehend aus 99 (79,8%) Patientinnen, wurde eine kleine 20 Gy-Gruppe mit 25 (20,2%) Patientinnen als zweiter Vergleichsarm in der Analyse berücksichtigt. Somit bezog sich die Auswertung auf das Gesamtkollektiv (124 Patientinnen) und die beiden Vergleichsgruppen (9 Gy: 99/124 Patientinnen, 79,8%; 20 Gy: 25/124 Patientinnen, 20,2%). Das mediane Alter der analysierten Patientinnen betrug 63 Jahre (range: 41 - 84 Jahre). Die analysierten Brustkrebserkrankungen traten sowohl als Erstdiagnose (87,9%) als auch als Rezidiv (1,6%), als kontralaterales MCa (2,4%) oder als Zweitkarzinom bei vorangegangener Tumorerkrankung eines anderen Organsystems (8,1%) auf. Die meisten Patientinnen (81,5%) hatten die Menopause überschritten. Zum Diagnosezeitpunkt lag der prätherapeutische Karnofsky-Index der analysierten Patientinnen zwischen 80% und 100%. Die häufigste Tumorlokalisation des Patientenkollektivs betraf den äußeren oberen Quadranten der linken Brust. Eine Patientin erkrankte an einem bilateralen MCa. Eine multifokale Tumorinvasion lag in 6 (4,8%) Fällen vor. Tabelle 1 zeigt eine detaillierte Patientencharakteristik.

3 Ergebnisse

Tabelle 1: Patientencharakteristik

Parameter	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (N)	124	99	25	
Alter bei Diagnose Jahre				0,577
Median (range)	63 (41-84)	63 (41-83)	65 (46-84)	
≤50	14 (11,3%)	11 (11,1%)	3 (12,0%)	
>50-60	38 (30,6%)	33 (33,3%)	5 (20,0%)	
>60-70	48 (38,7%)	36 (36,4%)	12 (48,0%)	
>70	24 (19,4%)	19 (19,2%)	5 (20,0%)	
Menopausenstatus				0,781
prämenopausal	23 (18,5%)	18 (18,2%)	5 (20,0%)	
postmenopausal	101 (81,5%)	81 (81,8%)	20 (80,0%)	
Karnofsky-Index				0,069
Median/Mittelwert (range)	100/98,71 (80-100)	100/99,09 (80-100)	100/97,20 (80-100)	
100%	110 (88,7%)	91 (91,9%)	19 (76,0%)	
90%	12 (9,7%)	7 (7,1%)	5 (20,0%)	
80%	2 (1,6%)	1 (1,0%)	1 (4,0%)	
Tumorlokalisation Brust				1,000
rechts	55 (44,4%)	44 (44,4%)	11 (44,0%)	
oben mittig	11 (20,0%)	9 (20,5%)	2 (18,2%)	
außen oben	21 (38,2%)	16 (36,4%)	5 (45,5%)	
außen mittig	10 (18,2%)	8 (18,2%)	2 (18,2%)	
außen unten	5 (9,1%)	4 (9,1%)	1 (9,1%)	
unten mittig	1 (1,8%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	
innen unten	3 (5,5%)	3 (6,8%)	0 (0,0%)	
innen mittig	2 (3,6%)	2 (4,5%)	0 (0,0%)	
innen oben	2 (3,6%)	1 (2,3%)	1 (9,1%)	
links	69 (55,6%)	55 (55,6%)	14 (56,0%)	
oben mittig	10 (14,5%)	7 (12,7%)	3 (21,4%)	
außen oben	25 (36,2%)	18 (32,7%)	7 (50,0%)	
außen mittig	8 (11,6%)	7 (12,7%)	1 (7,1%)	
außen unten	2 (2,9%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	
unten mittig	6 (8,7%)	6 (10,9%)	0 (0,0%)	
innen unten	4 (5,8%)	4 (7,3%)	0 (0,0%)	
innen mittig	5 (7,2%)	4 (7,3%)	1 (7,1%)	
innen oben	9 (13,0%)	7 (12,7%)	2 (14,3%)	
multifokal	6 (4,8%)	4 (4,0%)	2 (8,0%)	0,600

Tabelle 1: Patientencharakteristik, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3.1.2 Histopathologische, molekularbiologische Tumorcharakteristik

Die Tumorcharakteristik bezog sich auf das postoperative Resektat. Die meisten Tumore wurde dem NST zugeordnet. Seltener lagen lobuläre Karzinome oder weitere invasive Subtypen (tubuläre, muzinöse, medulläre Karzinome) vor. In 84 (67,7%) Fällen wurden

3 Ergebnisse

begleitende DCIS-Komponenten diagnostiziert. Das häufigere Vorliegen ($p=0,017$) eines DCIS in der 20 Gy-Gruppe weist auf die Indikationsstellung für eine erhöhte IORT-Dosis bei bekannter DCIS-Komponente hin. Bei insgesamt 3 (2,4%) Patientinnen wurde ein LCIS im Zusammenhang mit dem invasiven Karzinom festgestellt. Die detaillierte Verteilung der histologischen Typen im Gesamtkollektiv und in den Dosisgruppen werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Tumorcharakteristik – Histologische Tumor-Typisierung

Parameter	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (N)	124	99	25	
Histologischer Typ				1,000
NST	106 (85,5%)	84 (84,8%)	22 (88,0%)	
Lobulärer Typ	11 (8,9%)	9 (9,1%)	2 (8,0%)	
weitere invasive Subtypen	7 (5,6%)	6 (6,1%)	1 (4,0%)	
Begleitendes DCIS				
Ja	84 (67,7%)	62 (62,6%)	22 (88,0%)	0,017
LCIS	3 (2,4%)	2 (2,0%)	1 (4,0%)	0,494

Tabelle 2: Tumorcharakteristik - Histologische Tumor-Typisierung, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

Das vorliegende Patientenkollektiv umfasste Frauen mit einer Brustkrebserkrankung im frühen Stadium. Die Tumorgöße entsprach in allen Fällen einem T1- oder T2-Stadium (≤ 5 cm) (siehe Tabelle 3). Der LK-Status im Patientenkollektiv bezog sich auf die Stadien N0-N3. Ein N3-Stadium lag bei einer Patientin (0,8%) und ein N2-Status in 3 (2,4%) Fällen vor. In einem Fall mit bestehender Rezidivsituation und vorausgegangener ALND konnte der Nodalstatus nicht beurteilt werden. Bei einer Patientin mit M1-Status wurden Skelettmetastasen des BWK12/LWK2 diagnostiziert. Das prozentuale Auftreten einer Venen- (pV1), Lymphgefäß- (pL1) und perineuralen Tumorzellinvasion (pPn1) ist in Tabelle 3 ersichtlich. In den meisten Fällen wurde ein UICC-Stadium I ermittelt. Die Tumorsektion führte in 20 (16,1%) Fällen zu einer postoperativen R1-Situation. Bei einer dieser Patientinnen lag ein R1-Status sowohl für den invasiven Tumor als auch für die DCIS-Komponente vor. Im histologischen Tumorgrading war *G2/intermediate grade* der häufigste ermittelte Malignitätsgrad der invasiven Tumore bzw. der DCIS-Komponente. Tabelle 3 zeigt eine detaillierte Häufigkeitsverteilung der Staging und Grading-Kategorien.

3 Ergebnisse

Tabelle 3: Tumorcharakteristik – Staging/Grading

Parameter	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (N)	124	99	25	
pT-Stadium				0,733
T1	110 (88,7%)	87 (87,9%)	23 (92,0%)	
T2	14 (11,3%)	12 (12,1%)	2 (8,0%)	
pN-Stadium				0,209
N0	103 (83,1%)	84 (84,8%)	19 (76,0%)	
N1	16 (12,9%)	11 (11,1%)	5 (20,0%)	
N2	3 (2,4%)	3 (3,0%)	0 (0,0%)	
N3	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
Nx	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	
M-Status				1,000
M0	122 (98,4%)	98 (99,0%)	24 (96,0%)	
M1	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
pV-Status				1,000
V0	121 (97,6%)	96 (97,0%)	25 (100,0%)	
V1	3 (2,4%)	3 (3,0%)	0 (0,0%)	
pL-Status				0,369
L0	103 (83,1%)	84 (84,8%)	19 (76,0%)	
L1	21 (16,9%)	15 (15,2%)	6 (24,0%)	
pPn-Status				0,357
Pn0	116 (93,5%)	91 (91,9%)	25 (100,0%)	
Pn1	8 (6,5%)	8 (8,1%)	0 (0,0%)	
R-Status invasives Karzinom				0,295
R0	111 (89,5%)	90 (90,9%)	21 (84,0%)	
R1	13 (10,5%)	9 (9,1%)	4 (16,0%)	
R-Status DCIS				0,426
R0 (n/N)	76/84 (90,5%)	57/62 (91,9%)	19/22 (86,4%)	
R1 (n/N)	8/84 (9,5%)	5/62 (8,1%)	3/22 (13,6%)	
UICC/AJCC-Stadium				0,457
Stadium I	103 (83,1%)	83 (83,8%)	20 (80,0%)	
Stadium II	17 (13,7%)	12 (12,1%)	5 (20,0%)	
Stadium III	4 (3,2%)	4 (4,0%)	0 (0,0%)	
Malignitäts-Grad invasives Karzinom (postop)				0,135
G1	32 (25,8%)	28 (28,3%)	4 (16,0%)	
G2	88 (71,0%)	69 (69,7%)	19 (76,0%)	
G3	4 (3,2%)	2 (2,0%)	2 (8,0%)	
Malignitäts-Grad DCIS (postop)				0,208
Low grade (n/N)	15/84 (17,9%)	11/62 (17,7%)	4/22 (18,2%)	
Intermediate grade (n/N)	56/84 (66,7%)	44/62 (71,0%)	12/22 (54,5%)	
High grade (n/N)	13/84 (15,5%)	7/62 (11,3%)	6/22 (27,3%)	

Tabelle 3: Tumorcharakteristik – Staging/Grading, bezogen auf das OP-Präparat, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

Die meisten Tumore (91,1%) wiesen einen positiven ER-/PR-Status auf. Weitere ermittelte tumorspezifische Prognosefaktoren sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Nach immunhistochemischer Klassifikation lag im analysierten Patientenkollektiv überwiegend der intrinsische Luminal A Subtyp vor.

Tabelle 4: Tumorcharakteristik – prädiktive Faktoren

Parameter	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (N)	124	99	25	
Hormonrezeptorstatus				0,539
ER/PR positiv	113 (91,1%)	91 (91,9%)	22 (88,0%)	
ER positiv/PR negativ	10 (8,1%)	7 (7,1%)	3 (12,0%)	
ER/PR negativ	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
Her2/neu-Status 3+	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0,202
Ki67-Status				0,201
<25% (niedrig)	116 (93,5%)	94 (94,9%)	22 (88,0%)	
≥ 25% (hoch)	8 (6,5%)	5 (5,1%)	3 (12,0%)	
Intrinsische Subtypen				0,510
Luminal A	114 (91,9%)	92 (92,9%)	22 (88,0%)	
Luminal B	9 (7,3%)	6 (6,1%)	3 (12,0%)	
Triple negativ	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	

Tabelle 4: Tumorcharakteristik – Prognosefaktoren, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.2 Therapiemaßnahmen

Während sich die lokale Therapie wie Operation und Bestrahlung auf den Zeitraum von März 2016 bis November 2020 beschränkte, wurde die adjuvante systemische Therapie (AHT, BPT, AKT) zumeist andauernd fortgeführt. Neben der BET und SLNE, die im gesamten Patientenkollektiv erfolgten, erhielten 16 (12,9%) Patientinnen mit positivem Sentinel-LK eine ALND. Aufgrund von Mikrometastasen konnte bei 4 der 20 nodal positiven Patientinnen auf eine ALND verzichtet werden. Eine sekundäre Nachresektion wurde bei 24 (19,4%) Patientinnen aufgrund einer R1-Situation oder eines knappen Resektionsrandes bei V.a. Tumorausläufer durchgeführt. Während in 4 Fällen eine geplante intraoperative Monotherapie mit 20 Gy erfolgte, konnte die perkutane Bestrahlung bei 2 Patientinnen der 9 Gy-Gruppe aufgrund von akuter Multimorbidität nicht stattfinden. Die verwendeten Parameter der Bestrahlungstherapie sind in Tabelle 5 angegeben. Bei der IORT wurde am häufigsten ein Applikator mit einem Durchmesser von 3,5 cm angewandt. Das mediane Planungszielvolumen (PTV) lag bei 1039 cm³. Bei 7 Patientinnen wurde zusätzlich die LAW bestrahlt. Ein Axillaboost erfolgte bei einer Patientin mit pN3-Stadium. Zwölf (9,7%) Patientinnen erhielten die perkutane WBRT in einem externen heimatnahen Bestrahlungszentrum. Die Anwendung von weiteren adjuvanten systemischen Therapiemethoden nach BET und deren andauernde Substitution zum Zeitpunkt der letzten gynäkologischen Nachsorge können der Tabelle 5 entnommen werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 5: Behandlungscharakteristik – Therapiemaßnahmen

Parameter	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (N)	124	99	25	
Operative Therapie				
Axilladisektion (ALND)	16 (12,9%)	12 (12,1%)	4 (16,0%)	0,738
Nachresektion intraop.	100 (80,6%)	79 (79,8%)	21 (84,0%)	0,781
Nachresektion in Zweitop.	24 (19,4%)	17 (17,2%)	7 (28,0%)	0,259
Intraoperative Bestrahlung				
IORT-Monotherapie	6 (4,8%)	2 (2,0%)	4 (16,0%)	0,015
Applikatordurchmesser [cm]				0,540
2,5	4 (3,2%)	4 (4,0%)	0 (0,0%)	
3,0	16 (12,9%)	13 (13,1%)	3 (12,0%)	
3,5	49 (39,5%)	40 (40,4%)	9 (36,0%)	
4,0	26 (21,0%)	22 (22,2%)	4 (16,0%)	
4,5	22 (17,7%)	16 (16,2%)	6 (24,0%)	
5,0	7 (5,6%)	4 (4,0%)	3 (12,0%)	
Perkutane RT/WBRT				
PTV	1039	1023	1091	1,000
(Median/Range [cm ³])	(330-3486)	(330-3486)	(475-1859)	
Fraktionen (Median/Range)	25 (15-29)	25 (15-29)	25 (19-25)	0,587
Gesamtdosis	50	50	50	0,587
(Median/Range [Gy])	(38-59)	(40,05-59)	(38-50)	
Bestrahlung LAW	7 (5,6%)	6 (6,1%)	1 (4,0%)	1,000
Axilla-Boost	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1,000
Peripheres	12 (9,7%)	11 (11,1%)	1 (4,0%)	0,456
Bestrahlungszentrum				
Primäre medikamentöse Therapie (Zeitpunkt nach Tumorresektion)				
Hormontherapie				0,582
Ja	120 (96,8%)	95 (96,0%)	25 (100,0%)	
Tamoxifen (n/N)	30/120 (25,0%)	22/95 (23,2%)	8/25 (32,0%)	0,437
Aromataseinhibitor (n/N)	90/120 (75,0%)	73/95 (76,8%)	17/25 (68,0%)	
Nein	4 (3,2%)	4 (4,0%)	0 (0,0%)	
Chemotherapie	7 (5,6%)	4 (4,0%)	3 (12,0%)	0,159
Antikörpertherapie	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0,202
Bisphosphonattherapie	2 (1,6%)	1 (1,0%)	1 (4,0%)	0,364
Medikamentöse Therapie (Zeitpunkt der letzten gynäkologischen Nachsorge)				
Fallzahl (n/N)	121/124 (97,6%)	97/99 (98,0%)	24/25 (96,0%)	
Hormontherapie				1,000
Ja	105 (86,8%)	84 (86,6%)	21 (87,5%)	
Tamoxifen (n/N)	31/105 (29,5%)	23/84 (27,4%)	8/21 (38,1%)	0,423
Aromatasehemmer (n/N)	74/105 (70,5%)	61/84 (72,6%)	13/21 (61,9%)	
Nein	16 (13,2%)	13 (13,4%)	3 (12,5%)	
Antikörpertherapie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Bisphosphonattherapie	2 (1,7%)	1 (1,0%)	1 (4,2%)	0,359

Tabelle 5: Behandlungscharakteristik – Therapiemaßnahmen, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.3 Onkologisches Ergebnis

Der Endpunkt der Erhebung des onkologischen Ergebnisses entsprach der letzten gynäkologischen Nachsorge, die im Median 37 Monaten nach BET/IORT erfolgte.

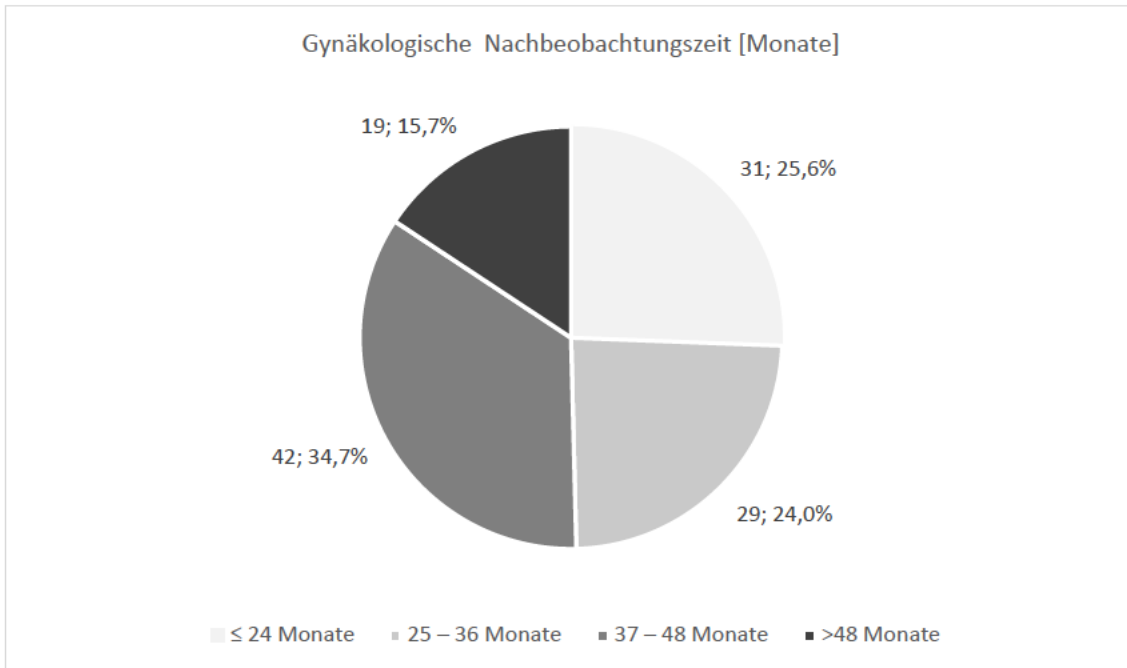


Abbildung 6: Gynäkologisches Follow-up [Monate]

Anzahl (n) und prozentuale Verteilung (%) der erreichten gynäkologischen Nachbeobachtungszeit in Monaten gruppiert nach Jahren

Innerhalb des nachgesorgten Zeitintervalls wurden keine lokalen, regionären und fernen Rezidive diagnostiziert. Neben einer Patientin mit persistierenden stabilen Skelettmetastasen entwickelte keiner der analysierten Patientinnen Metastasen. In keinem der Fälle lag ein letaler Ausgang vor. Bei einer (1,0%; Gesamtkollektiv: 0,8%) Patientin der 9 Gy-Gruppe trat ein LCIS der kontralateralen Brust 34 Monate nach Tumorresektion auf. Zwischen einem Monat und 18 Monaten nach Tumoroperation erkrankten 3 Patientinnen an einem Zweitkarzinom anderer Organsysteme. Details des Nachsorgezeitraums und des onkologischen Ergebnisses werden in der Tabelle 6 ersichtlich.

3 Ergebnisse

Tabelle 6: Gynäkologische Nachsorge – onkologische Ergebnisse

Parameter	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	121/124 (97,6%)	97/99 (98,0%)	24/25 (96,0%)	
Keine Nachbeobachtung (n/N)	3/124 (2,4%)	2/99 (2,0%)	1/25 (4,0%)	0,494
Median ([Monate]/Range)	37 (5-65)	36 (5-58)	39 (10-65)	
≤24 Monate	31 (25,6%)	24 (24,7%)	7 (29,2%)	0,152
25 – 36 Monate	29 (24,0%)	26 (26,8%)	3 (12,5%)	
37 – 48 Monate	42 (34,7%)	35 (36,1%)	7 (29,2%)	
>48 Monate	19 (15,7%)	12 (12,4%)	7 (29,2%)	
Rezidiv	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>lokal</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>regionär</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>fern</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Kontralaterales Mammakarzinom	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1,000
Zweitkarzinom	3 (2,4%)	0 (0,0%)	3 (12,0%)	0,007
Verstorben	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabelle 6: Gruppierung des gynäkologischen Nachsorgezeitraums [Monate] nach Jahren, onkologisches Ergebnis, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.4 Toxizität

Die erhobenen Nebenwirkungen der Bestrahlung wurden mittels einer deskriptiven Statistik innerhalb des Gesamtkollektivs analysiert. Zusätzlich wurde die prozentual kleine 20 Gy-Gruppe als zweiter Vergleichsarm dem größeren 9 Gy-Kollektiv gegenübergestellt. Alle erfassten strahlenassoziierten Nebenwirkungen beziehen sich auf das Bestrahlungsareal der Brust und der LAW.

3.4.1 Ausgangszustand nach IORT

Als Ausgangszustand (=Baseline) der zeitlichen Zuordnung der Nebenwirkungen wurde die Toxizität der IORT ca. 4 Wochen nach BET/IORT vor Beginn der perkutanen WBRT erhoben (siehe Abbildung 5, Zeitstrahl).

3.4.1.1 Klassifikation nach CTCAE

In 10 Fällen konnten die frühen Nebenwirkungen nach IORT aufgrund von mangelnder Dokumentation nicht erfasst werden. Hierunter fielen 6 Patientinnen die heimatnah in externen Zentren perkutan bestrahlt wurden sowie weitere 4 Patientinnen mit einer intraoperativen Monotherapie.

Abbildung 7 zeigt die Schweregrade der Nebenwirkungen 4 Wochen nach BET/IORT, evaluiert nach der CTCAE.

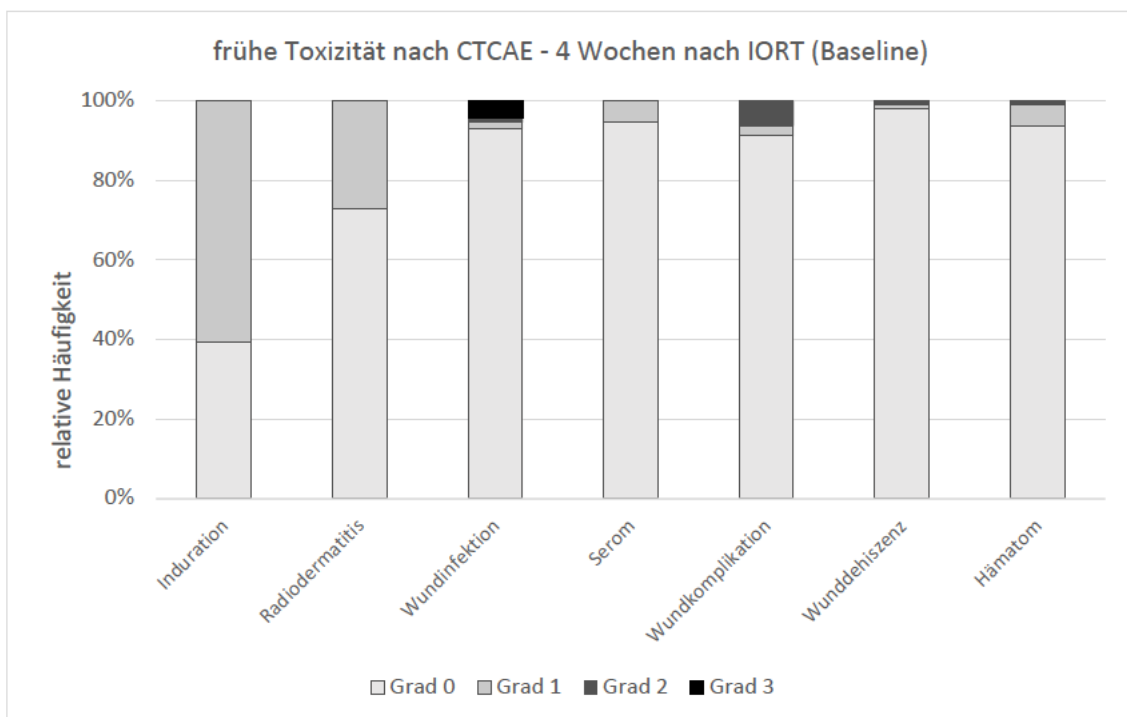


Abbildung 7: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE

Darstellung der Schweregrade der frühen Nebenwirkungen nach CTCAE 4 Wochen nach BET/IORT und vor WBRT

3 Ergebnisse

Vier Wochen nach BET/IORT lagen bei 69 (60,5%) Patientinnen leichte Indurationen (Grad 1) im Bereich der Resektionshöhle vor. Bezogen auf die operierte Brust war bei 31 (27,2%) Patientinnen eine leichte Radiodermatitis ersten Grades als Folge der IORT ersichtlich. Alle symptomatischen Probleme, die im Zusammenhang mit dem Heilungsprozess der Resektionswunde standen, wurden als Wundkomplikation erfasst. Leichte Wundkomplikationen (Grad 1/Grad 2) traten bei 10 (8,8%) Patientinnen auf. Acht (7,1%) Patientinnen litten unter einer postoperativen Wundinfektion. Hiervon erhielten 2 (1,8%) Patientinnen eine lokale topische Therapie. In einem weiteren Fall (0,9%) war eine orale und in 5 (4,4%) Fällen eine intravenöse Medikamentengabe indiziert. Bei 2 (1,8%) Patientinnen wurde eine Wunddehiszenz mit einem geringen Schweregrad erhoben. In jeweils 6 (5,3%) Fällen lagen postoperativ klinisch asymptomatische Serome und Hämatome vor. Lediglich bei einer Patientin (0,9%) war eine chirurgische Entlastung des Hämatoms erforderlich. Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade ergaben sich zwischen den Dosisgruppen keine signifikanten Unterschiede (*siehe Tabelle 7*).

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Toxizität nach CTCAE	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	114/124 (91,9%)	91/99 (91,9%)	23/25 (92,0%)	1,000
Keine Nachbeobachtung (n/N)	10/124 (8,1%)	8/99 (8,1%)	2/25 (8,0%)	
Induration				0,160
<i>Grad 0</i>	45 (39,5%)	39 (42,9%)	6 (26,1%)	
<i>Grad 1</i>	69 (60,5%)	52 (57,1%)	17 (73,9%)	
Radiodermatitis				0,607
<i>Grad 0</i>	83 (72,8%)	65 (71,4%)	18 (78,3%)	
<i>Grad 1</i>	31 (27,2%)	26 (28,6%)	5 (21,7%)	
Wundinfektion				0,331
<i>Grad 0</i>	106 (93,0%)	85 (93,4%)	21 (91,3%)	
<i>Grad 1</i>	2 (1,8%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	
<i>Grad 2</i>	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	
<i>Grad 3</i>	5 (4,4%)	4 (4,4%)	1 (4,3%)	
Serom				0,345
<i>Grad 0</i>	108 (94,7%)	85 (93,4%)	23 (100,0%)	
<i>Grad 1</i>	6 (5,3%)	6 (6,6%)	0 (0,0%)	
Wundkomplikation				0,520
<i>Grad 0</i>	104 (91,2%)	84 (92,3%)	20 (87,0%)	
<i>Grad 1</i>	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,3%)	
<i>Grad 2</i>	7 (6,1%)	5 (5,5%)	2 (8,7%)	
Wunddehiszenz				0,364
<i>Grad 0</i>	112 (98,2%)	90 (98,9%)	22 (95,7%)	
<i>Grad 1</i>	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	
<i>Grad 2</i>	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
Hämatom				0,476
<i>Grad 0</i>	107 (93,9%)	84 (92,3%)	23 (100,0%)	
<i>Grad 1</i>	6 (5,3%)	6 (6,6%)	0 (0,0%)	
<i>Grad 2</i>	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	

Tabelle 7: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE 4 Wochen nach BET/IORT, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.4.1.2 Frühe Toxizität der IORT im Gruppenvergleich

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die statistischen Unterschiede im Auftreten der frühen Nebenwirkungen nach BET/IORT abhängig von Patientenalter sowie Applikatordurchmesser bei IORT.

Bei Patientinnen in höherem Alter wurde ein signifikant ($p=0,021$) häufigeres Auftreten einer Radiodermatitis nach IORT beobachtet. So wurde in 37,7% der über 63-Jährigen eine leichte Radiodermatitis dokumentiert, während diese in jüngerem Alter lediglich in 18,0% auftrat. Es ließ sich ein Trend ($p=0,058$) eines häufigeren Auftretens von Wundkomplikationen mit zunehmendem Applikatordurchmesser ablesen. Entsprechend lagen Wundkomplikationen zweiten Grades bei größerem Applikatordurchmesser um 9,3% häufiger vor (siehe Abbildung 8 und Tabelle 9 a/b).

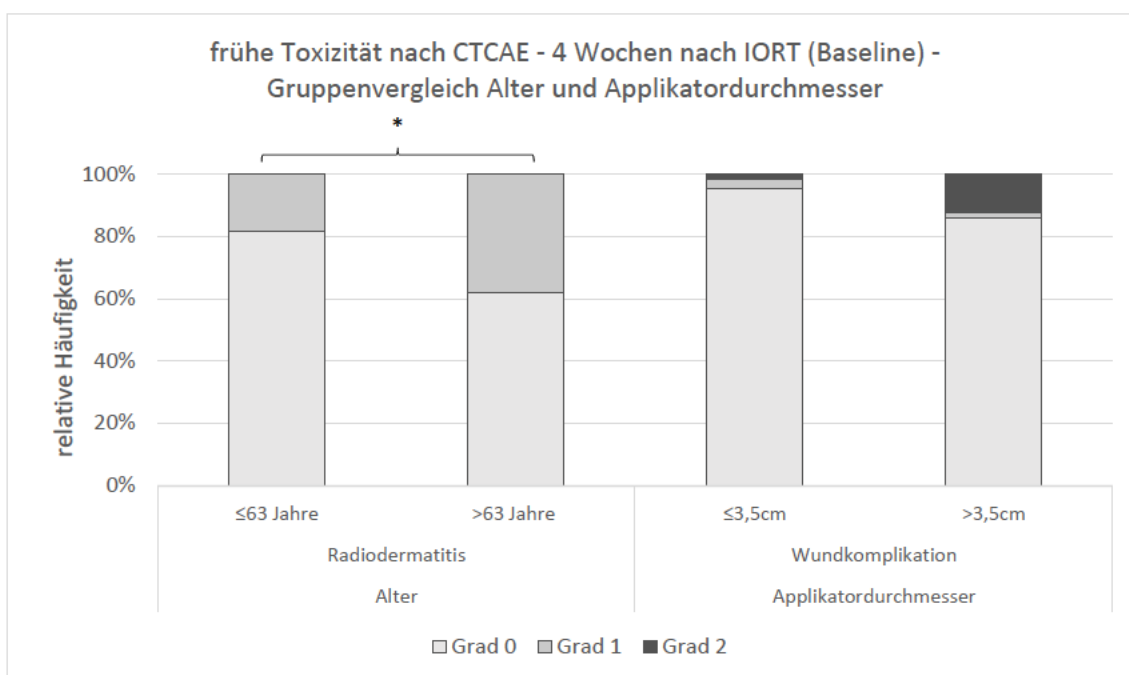


Abbildung 8: Baseline: frühe Radiodermatitis und Wundkompliation nach CTCAE – Gruppenvergleich: Alter und Applikatordurchmesser

*signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

Wie in Tabelle 8 übersichtlich dargestellt, konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede im Auftreten der erfassten Nebenwirkungen zwischen den Patientinnen gruppiert nach Alter und Applikatordurchmesser beobachtet werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 8: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE - Zusammenfassung der Gruppenvergleiche

Toxizität	Alter bei Diagnose [Jahre]		Applikatordurchmesser [cm]	
	≤63 Jahre:	>63 Jahre:	≤3,5cm:	>3,5cm:
Fallzahl (n/N)	117/124		114/124	
Gruppe 1 (n/N)	61/63	53/61	64/69	50/55
Gruppe 2 (n/N)				
frühe Toxizität nach CTCAE				
Induration	p=1,000		p=0,701	
Radiodermatitis	p=0,021		p=0,672	
Wundinfektion	p=0,585		p=0,178	
Serom	p=0,213		p=0,402	
Wundkomplikation	p=1,000		p=0,058	
Wunddehiszenz	p=0,716		p=0,687	
Hämatom	p=0,304		p=0,827	

Tabelle 8: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE, ca. 4 Wochen nach IORT/BET: Signifikanz der Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der Nebenwirkungen bezogen auf das Alter (≤63 Jahre; >63 Jahre), den Applikatordurchmesser (≤3,5cm; >3,5cm), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

Tabelle 9 a/b: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: Alter und Applikatordurchmesser

Toxizität	Gesamt	≤63 Jahre	>63 Jahre	p-Wert
Fallzahl (n/N)	114/124 (91,9%)	61/63 (96,8%)	53/61 (86,9%)	0,052
Keine Nachbeobachtung (n/N)	10/124 (8,1%)	2/63 (3,2%)	8/61 (13,1%)	
Radiodermatitis				0,021
Grad 0	83 (72,8%)	50 (82,0%)	33 (62,3%)	
Grad 1	31 (27,2%)	11 (18,0%)	20 (37,7%)	
Tabelle 9a: Baseline: frühe Toxizität 4 Wochen nach BET/IORT: Radiodermatitis nach CTCAE nach IORT/BET, aufgeteilt nach Alter (≤63; >63), Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Wert des Gruppenvergleichs exakter Test nach Fisher				
Toxizität	Gesamt	≤3,5cm	>3,5cm	p-Wert
Fallzahl (n/N)	114/124 (91,9%)	64/69 (92,8%)	50/55 (90,9%)	0,749
Keine Nachbeobachtung (n/N)	10/124 (8,1%)	5/69 (7,2%)	5/55 (9,1%)	
Wundkomplikation				0,058
Grad 0	104 (91,2%)	61 (95,3%)	43 (86,0%)	
Grad 1	3 (2,6%)	2 (3,1%)	1 (2,0%)	
Grad 2	7 (6,1%)	1 (1,6%)	6 (12,0%)	
Tabelle 9b: Baseline: frühe Toxizität 4 Wochen nach BET/IORT: Wundkomplikation nach CTCAE nach IORT/BET, aufgeteilt nach Applikatordurchmesser (≤3,5cm; >3,5cm), Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Wert des Gruppenvergleichs exakter Test nach Fisher				

3 Ergebnisse

3.4.2 Akute Toxizität

Aufgrund der fehlenden perkutanen Serie bei 6 Patientinnen reduzierte sich die Fallzahl der akuten Toxizität auf 118 Patientinnen. Mangelnde Informationsübermittlung durch die externen Bestrahlungszentren führte bei 2 heimatnah bestrahlten Patientinnen zu einem Dokumentationsverlust der akuten Nebenwirkungen (*siehe Tabelle 10a/b*).

Die akuten Nebenwirkungen wurden während der WBRT und bis einschließlich des 90. Tag nach WBRT-Ende erhoben und erfassen den höchsten Schweregrad in diesem Zeitintervall.

3.4.2.1 Klassifikation nach CTCAE

Im Zeitintervall der Erfassung der akuten Toxizität wurden in 58 Fällen (50,0%; vgl. Baseline: 60,5%) geringe Indurationen ersten Grades bezogen auf die operierte Brust erhoben. In 94 Fällen (81,0%; vgl. Baseline: 27,2%) lag eine Radiodermatitis ersten Grades in Form eines schwachen Erythems oder einer trockenen Schuppung im bestrahlten Areal vor. Mäßige Rötungen oder feuchte begrenzte Desquamationen im Sinne einer Radiodermatitis zweiten Grades traten in 17 (14,7%) Fällen auf. Vier (3,4%) Patientinnen entwickelten eine Radiodermatitis dritten Grades mit nässenden Epitheliolysen und Blutung über größere Bereiche. Während bei 3 Patientinnen (2,6%; vgl. Baseline: 2,6%) eine leichte Wundkomplikation auftrat, war diese bei 2 weiteren Patientinnen (1,7%; vgl. Baseline: 6,1%) mit einer notwendigen medizinischen Intervention assoziiert. Unter Wundkomplikation wurden alle Wundinfektionen sowie die Wunddehiszenzen im Bereich der Operationswunde und des bestrahlten Areals zusammengefasst. Eine Patientin (0,9%) der 9 Gy-Gruppe litt unter einer akuten Brustinfektion zweiten Grades, die mit einer oralen Antibiose behandelt wurde. Weitere 3 Patientinnen (2,6%; Baseline: 5,3%) zeigten ein asymptomatisches Serom, welches lediglich mittels klinischer Diagnostik detektiert wurde. Bei 2 Patientinnen (1,7%; vgl. Baseline: 6,1%) bildete sich ein Hämatom ersten (0,9%; vgl. Baseline: 5,3%) bzw. zweiten Grades (0,9%; vgl. Baseline: 0,9%) (*siehe Abbildung 9*).

3 Ergebnisse

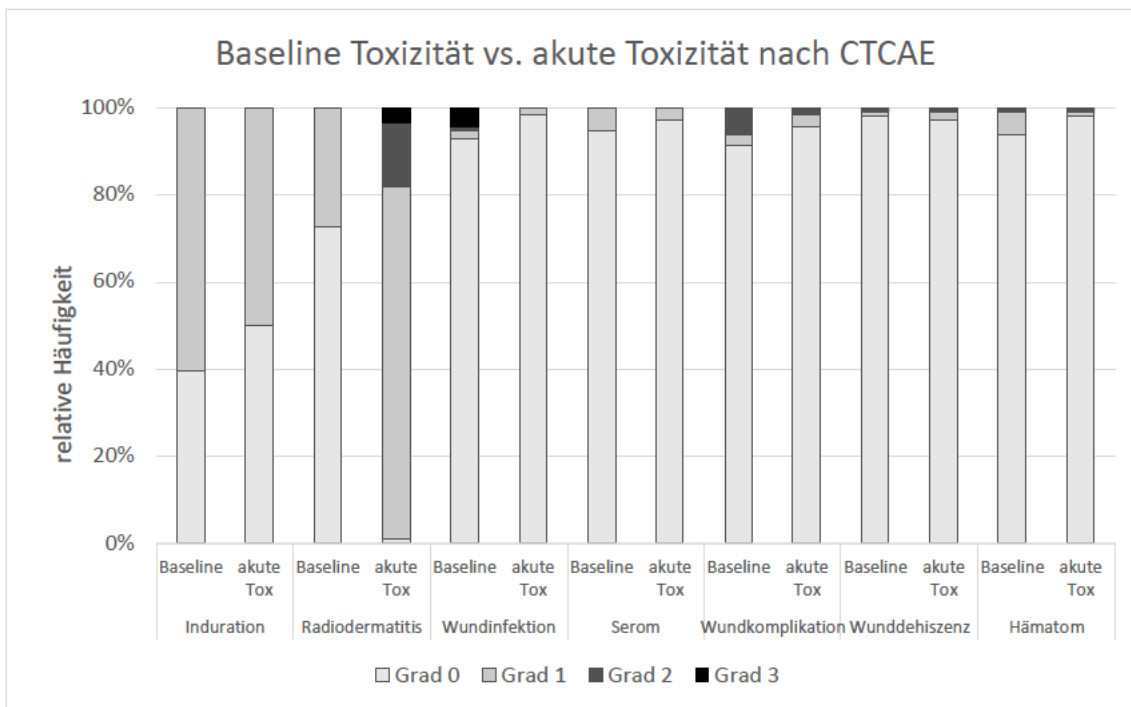


Abbildung 9: Baseline Toxizität vs. akute Toxizität

Darstellung der Schweregrade der Nebenwirkungen nach CTCAE 4 Wochen nach IORT/BET (=Baseline) und während WBRT bis einschließlich des 90. Tages nach RT (akute Toxizität)

Zwischen den Dosisgruppen wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,010$) im Auftreten der lokalen Ödeme ersichtlich. Während in der 9 Gy-Gruppe 10,4% betroffen waren, traten diese bei 35,0% der 20 Gy-Patientenkohorte auf. Auch für Lymphödeme wurde eine Tendenz eines häufigeren Auftretens ($p=0,051$) in der 20 Gy-Gruppe beobachtet (siehe Abbildung 10). Neben 14,6% der 9 Gy-Gruppe, wiesen 35,0% des 20 Gy-Kollektivs ein Lymphödem ersten Grades auf. Weitere evaluierte Parameter wie Hitzewallungen, Brustschmerzen, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sind in Tabelle 10a/b aufgeführt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Hitzewallungen weniger auf die Radiatio als auf die simultan beginnende AHT zurückzuführen waren.

3 Ergebnisse

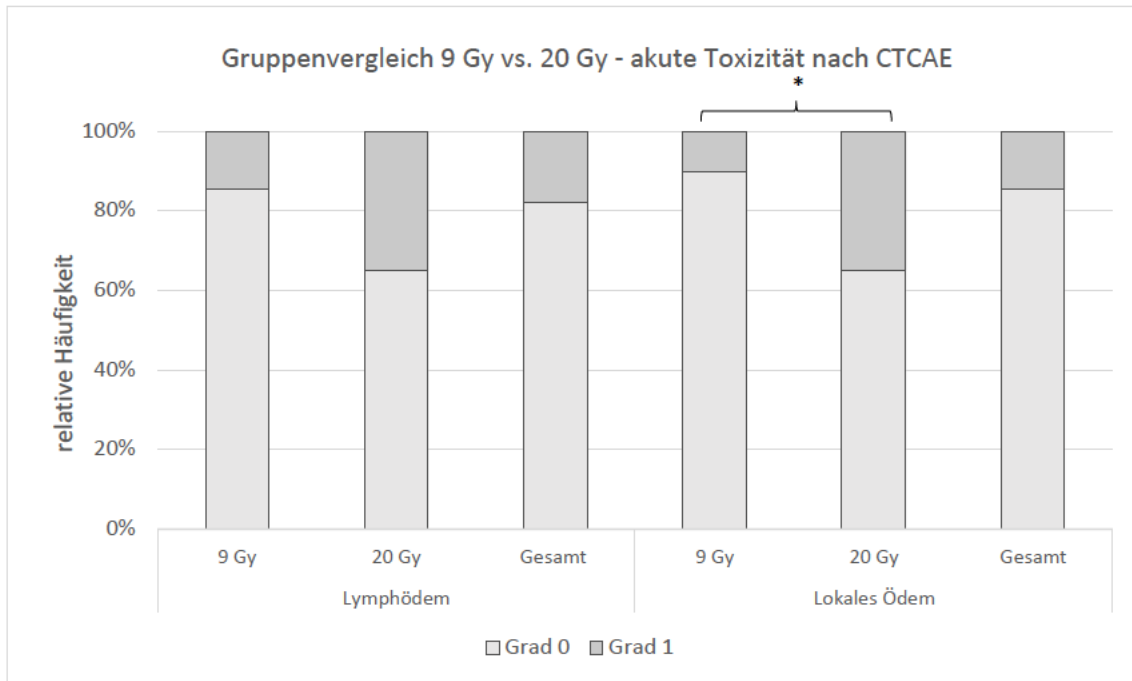


Abbildung 10: Akute Toxizität: Lymphödem lokales Ödem nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

* signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

3 Ergebnisse

Tabelle 10 a/b: Akute Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Toxizität nach CTCAE	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	116/118 (93,5%)	96/97 (99,0%)	20/21 (95,2%)	0,326
Keine Nachbeobachtung (n/N)	2/118 (1,7%)	1/99 (1,0%)	1/21 (4,8%)	
Induration				0,462
<i>Grad 0</i>	58 (50,0%)	50 (52,1%)	8 (40,0%)	
<i>Grad 1</i>	58 (50,0%)	46 (47,9%)	12 (60,0%)	
Radiodermatitis				0,112
<i>Grad 0</i>	1 (0,9%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
<i>Grad 1</i>	94 (81,0%)	75 (78,1%)	19 (95,0%)	
<i>Grad 2</i>	17 (14,7%)	17 (17,7%)	0 (0,0%)	
<i>Grad 3</i>	4 (3,4%)	3 (3,1%)	1 (5,0%)	
Wundinfektion				1,000
<i>Grad 0</i>	114 (98,3%)	94 (97,9%)	20 (100,0%)	
<i>Grad 1</i>	2 (1,7%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	
Brustinfektion				1,000
<i>Grad 0</i>	115 (99,1%)	95 (99,0%)	21 (100,0%)	
<i>Grad 2</i>	1 (0,9%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
Serom				1,000
<i>Grad 0</i>	113 (97,4%)	93 (96,9%)	20 (100,0%)	
<i>Grad 1</i>	3 (2,6%)	3 (3,1%)	0 (0,0%)	
Wundkomplikation				0,619
<i>Grad 0</i>	111 (95,7%)	92 (95,8%)	19 (95,0%)	
<i>Grad 1</i>	3 (2,6%)	2 (2,1%)	1 (5,0%)	
<i>Grad 2</i>	2 (1,7%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	
Wunddehiszenz				0,436
<i>Grad 0</i>	113 (97,4%)	94 (97,9%)	19 (95,0%)	
<i>Grad 1</i>	2 (1,7%)	1 (1,0%)	1 (5,0%)	
<i>Grad 2</i>	1 (0,9%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
Hämatom				0,316
<i>Grad 0</i>	114 (98,3%)	95 (99,0%)	19 (95,0%)	
<i>Grad 1</i>	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
<i>Grad 2</i>	1 (0,9%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
Lymphödem				0,051
<i>Grad 0</i>	95 (81,9%)	82 (85,4%)	13 (65,0%)	
<i>Grad 1</i>	21 (18,1%)	14 (14,6%)	7 (35,0%)	
Hitzewallungen				0,761
<i>Grad 0</i>	94 (81,0%)	77 (80,2%)	17 (85,0%)	
<i>Grad 1</i>	22 (19,0%)	19 (19,8%)	3 (15,0%)	
Lokales Ödem				0,010
<i>Grad 0</i>	99 (85,3%)	86 (89,6%)	13 (65,0%)	
<i>Grad 1</i>	17 (14,7%)	10 (10,4%)	7 (35,0%)	

Tabelle 10a: Akute Toxizität nach CTCAE, von Bestrahlungsbeginn bis einschließlich des 90. Tages nach Bestrahlungsende, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

<i>Toxizität nach CTCAE</i>	<i>Gesamt</i>	<i>IORT 9 Gy</i>	<i>IORT 20 Gy</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Fatigue</i>				0,469
<i>Grad 0</i>	49 (42,2%)	43 (44,8%)	6 (30,0%)	
<i>Grad 1</i>	65 (56,0%)	51 (53,1%)	14 (70,0%)	
<i>Grad 2</i>	2 (1,7%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	
<i>Brustschmerzen</i>				0,452
<i>Grad 0</i>	73 (62,9%)	62 (64,6%)	11 (55,0%)	
<i>Grad 1</i>	43 (37,1%)	34 (35,4%)	9 (45,0%)	
<i>Übelkeit</i>				0,139
<i>Grad 0</i>	108 (93,1%)	91 (94,8%)	17 (85,0%)	
<i>Grad 1</i>	8 (6,9%)	5 (5,2%)	3 (15,0%)	
<i>Erbrechen</i>				0,436
<i>Grad 0</i>	113 (97,4%)	94 (97,9%)	19 (95,0%)	
<i>Grad 1</i>	3 (2,6%)	2 (2,1%)	1 (5,0%)	
<i>Pneumonitis</i>				0,172
<i>Grad 0</i>	115 (99,1%)	96 (100,0%)	19 (95,0%)	
<i>Grad 2</i>	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	

Tabelle 10b: Akute Toxizität nach CTCAE, von Bestrahlungsbeginn bis einschließlich des 90. Tages nach Bestrahlungsende, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.4.2.2 Klassifikation nach RTOG

Nach der RTOG-Klassifikation für akute Hauttoxizitäten lag wie nach CTCAE-Klassifikation (siehe oben) lediglich in einem (0,79%) Fall keine Toxizität an der Haut vor. Auch die Verteilung der Schweregrade entsprach annäherungsweise jener der Radiodermatitis nach CTCAE. Bei 85,3% der Patientinnen lag eine trockene Schuppung oder ein mildes Erythem (Grad 1) vor. Zwischen den beiden Vergleichsgruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Symptomstärke (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Akute Toxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Toxizität nach RTOG	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	116/118 (93,5%)	96/97 (99,0%)	20/21 (95,2%)	0,326
Keine Nachbeobachtung (n/N)	2/118 (1,7%)	1/99 (1,0%)	1/21 (4,8%)	
Akute Hauttoxizität				0,372
<i>Grad 0</i>	1 (0,9%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
<i>Grad 1</i>	99 (85,3%)	80 (83,3%)	19 (95,0%)	
<i>Grad 2</i>	12 (10,3%)	12 (12,5%)	0 (0,0%)	
<i>Grad 3</i>	4 (3,4%)	3 (3,1%)	1 (5,0%)	

Tabelle 11: Akute Toxizität nach RTOG von Bestrahlungsbeginn bis einschließlich des 90. Tages nach Bestrahlungsende, aufgeteilt nach IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, des exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.4.2.3 Akute Toxizität im Gruppenvergleich

In Tabelle 12 sind die statistischen Unterschiede der Häufigkeitsverteilung akuter Nebenwirkungen zwischen den Patientinnen gruppiert nach Alter und PTV ersichtlich. Zwischen den Patientinnen bis zum 63. Lebensjahr und jenen über 63 Jahren wurde kein signifikanter Unterschied im Auftreten akuter Nebenwirkungen bewiesen (siehe Tabelle 12). Während bei älteren Patientinnen (>63 Jahre) ein verstärktes Auftreten der frühen Radiodermatitis 4 Wochen nach IORT beobachtet wurde, hatte das Alter keinen Einfluss auf die Entwicklung der akuten Radiodermatitis während und nach der WBRT. Viel mehr entwickelten hier nahezu alle Patientinnen unabhängig des Alters eine leichte Strahlendermatitis. Im Gruppenvergleich des PTV reduzierte sich die Fallzahl auf 118 Patientinnen. Ursache war die Exklusion der Patientinnen mit erfolgter intraoperativer Monotherapie. Bei 12 Patientinnen, die eine perkutane WBRT in externen Bestrahlungszentren erhielten, lagen keine Informationen über das PTV [cm³] vor. Die Größe des bestrahlten PTV wirkte sich signifikant auf den Schweregrad der auftretenden akuten Radiodermatitis nach CTCAE ($p \leq 0,001$) und der Hauttoxizität nach RTOG ($p = 0,002$) aus (siehe Tabelle 13). Auffällig wurde bei einem größeren PTV (>Median) ein häufigeres Auftreten des jeweils zweiten Grades der Radiodermatitis nach CTCAE (26,4%) und der akuten Hauttoxizität nach RTOG (17,0%). Bei kleinerem PTV (\leq Median) entwickelten 1,9% der Fälle eine Radiodermatitis/Hauttoxizität des zweiten Grades (siehe Abbildung 11). Das Alter und PTV zeigten keine weiteren Einflüsse auf das Vorliegen akuter Nebenwirkungen der Bestrahlung.

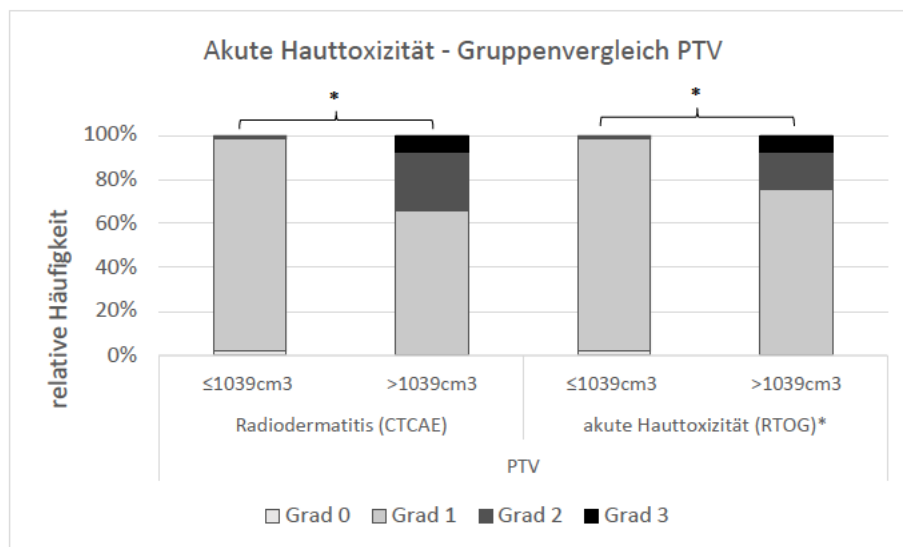


Abbildung 11: Akute Toxizität: Radiodermatitis nach CTCAE akute Hauttoxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: PTV

*signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

3 Ergebnisse

Tabelle 12: Akute Toxizität: Zusammenfassung der Gruppenvergleiche

Toxizität	Alter bei Diagnose [Jahre]		PTV [cm³]	
Fallzahl (n/N)	116/124		106/118	
Gruppe 1 (n/N)	≤63 Jahre:	61/63	≤1039cm ³ :	53/53
Gruppe 2 (n/N)	>63 Jahre:	55/61	>1039cm ³ :	53/53
Akute Toxizität nach CTCAE				
Induration	p=1,000		p=0,845	
Radiodermatitis	p=0,849		p<0,001	
Wundinfektion	p=0,223		p=1,000	
Brustinfektion	p=1,000		p=1,000	
Serom	p=1,000		p=1,000	
Wundkomplikation	p=0,323		p=1,000	
Wunddehiszenz	p=0,735		p=0,495	
Hämatom	p=1,000		p=0,495	
Lymphödem	p=0,227		p=0,143	
Lokales Ödem	p=0,306		p=0,416	
Brustschmerzen	p=0,248		p=1,000	
Pneumonitis	p=0,474		p=1,000	
Akute Toxizität nach RTOG				
Haut	p=0,579		p=0,002	

Tabelle 12: Akute Toxizität: Signifikanz der Unterschiede der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der akuten Nebenwirkungen bezogen auf das Alter (≤63 Jahre; >63 Jahre), das PTV (≤1039cm³; >1039cm³), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

Tabelle 13: Akute Hauttoxizität nach CTCAE RTOG – Gruppenvergleich: PTV

Toxizität	Gesamt	PTV ≤1039cm³	PTV >1039cm³	p-Wert
Fallzahl (n/N)	106/118 (89,8%)	53/53 (100,0%)	53/53 (100,0%)	
Keine Nachbeobachtung (n/N)	12/118 (10,2%) ^a	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Akute CTCAE-Toxizität – Radiodermatitis				<0,001
Grad 0	1 (0,9%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	
Grad 1	86 (81,1%)	51 (96,2%)	35 (66,0%)	
Grad 2	15 (14,2%)	1 (1,9%)	14 (26,4%)	
Grad 3	4 (3,8%)	0 (0,0%)	4 (7,5%)	
Akute RTOG-Toxizität -Haut				0,002
Grad 0	1 (0,9%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	
Grad 1	91 (85,8%)	51 (96,2%)	40 (75,5%)	
Grad 2	10 (9,4%)	1 (1,9%)	9 (17,0%)	
Grad 3	4 (3,8%)	0 (0,0%)	4 (7,5%)	

Tabelle 13: Akute Hauttoxizität nach CTCAE und RTOG von Bestrahlungsbeginn bis einschließlich des 90. Tages nach Bestrahlungsende, aufgeteilt nach PTV [cm³] (≤Median; >Median), Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

^a Anzahl entspricht der Patientenzahl mit fehlenden PTV-Angaben mit WBRT in externen Bestrahlungszentren [cm³]

3 Ergebnisse

3.4.3 Prävalenzerhebung chronischer Nebenwirkungen

Die chronische Toxizität der IORT als Boostverfahren wurden mittels der Untersuchungsprotokolle der letzten strahlentherapeutischen Nachsorge analysiert. Es wurde die Prävalenz der vorliegenden Nebenwirkungen im letzten Nachsorgetermin der Strahlentherapie des UKW erhoben. Der mediane Zeitpunkt der Nachbeobachtung (last Follow-up) lag bei 37 Monaten (range: 5 - 65 Monate). Mehr als die Hälfte der Patientinnen erreichte eine Nachsorgezeit von über 3 Jahren.

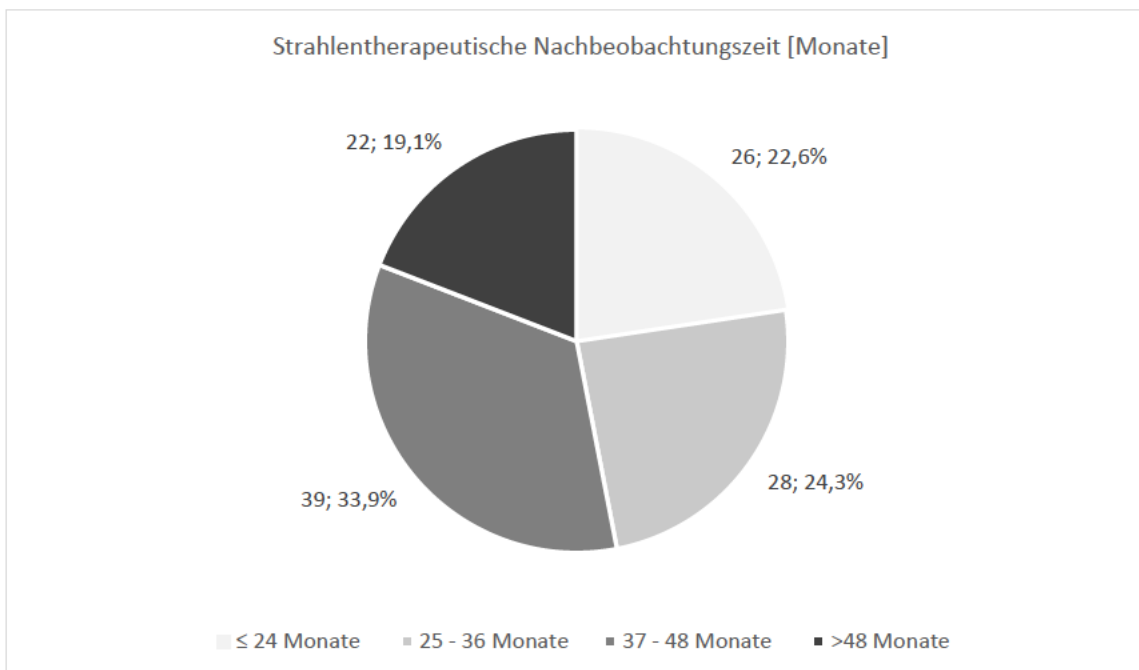


Abbildung 12: Strahlentherapeutisches Follow-up [Monate]

Anzahl (n) und prozentuale Verteilung (%) der erreichten strahlentherapeutischen Nachbeobachtungszeit in Monaten gruppiert nach Jahren

Bei insgesamt 9 (7,3%) Patientinnen lagen keine strahlentherapeutischen Nachsorgedaten vor. Somit wurden anstatt ursprünglich 124 Brustkrebsfälle, die mit einer IORT behandelt wurden, 115 Fälle in die Analyse der chronischen Nebenwirkungen einbezogen. Zweiundachtzig (71,3%) Patientinnen wurden in der Poliklinik für Strahlentherapie des UKW nachgesorgt. Bei 33 (18,7%) Patientinnen erfolgte eine strukturierte Telefonnachsorge bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen und des Gesundheitszustandes. Detaillierte Informationen der erfolgten Nachsorge sind in Tabelle 14 aufgeführt.

3 Ergebnisse

Tabelle 14: Strahlentherapeutische Nachsorge

	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Klinische Nachsorge	82/115 (71,3%)	64/93 (68,8%)	18/22 (81,8%)	0,299
Telefonische Nachsorge	33/115 (28,7%)	29/93 (31,2%)	4/22 (18,2%)	
Nachsorge gesamt	115/124 (92,7%)	93/99 (93,9%)	22/25 (88,0%)	
Keine Nachbeobachtung (n/N)	9/124 (7,3%)	6/99 (6,1%)	3/25 (12,0%)	0,384
Letzte Nachsorge nach Bestrahlungsende				0,035
Median (Monate; Range)	37 (5-65)	37 (5-65)	39 (14-61)	
≤ 24 Monate	26 (22,6%)	19 (20,4%)	7 (31,8%)	
25 – 36 Monate	28 (24,3%)	27 (29,0%)	1 (4,5%)	
37 – 48 Monate	39 (33,9%)	32 (34,4%)	7 (31,8%)	
> 48 Monate	22 (19,1%)	15 (16,1%)	7 (31,8%)	

Tabelle 14: Anzahl (n/N) der klinisch und telefonisch nachgesorgten Patientinnen, Gruppierung der strahlentherapeutischen Nachbeobachtungszeit [Monate] nach Jahren, aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3.4.3.1 Chronische Toxizität nach CTCAE

Im analysierten Kollektiv traten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten keine schweren Nebenwirkungen des dritten Grades auf. Bei 44,3% der Patientinnen wurde keine Fibrose im Bereich der bestrahlten Brust erfasst (vgl. Induration: akute Tox: 50,0%; Baseline: 39,5%) (siehe Tabelle 15). Zwischen den Dosisvergleichsgruppen (9 Gy vs. 20 Gy) lag ein signifikanter ($p=0,005$) Unterschied im Auftreten einer Fibrose vor. Während 45,5% der Patientinnen der 20 Gy-Kohorte eine Fibrose zweiten Grades entwickelten, wurde diese lediglich in 12,9% der 9 Gy-Gruppe erhoben (siehe Abbildung 13).

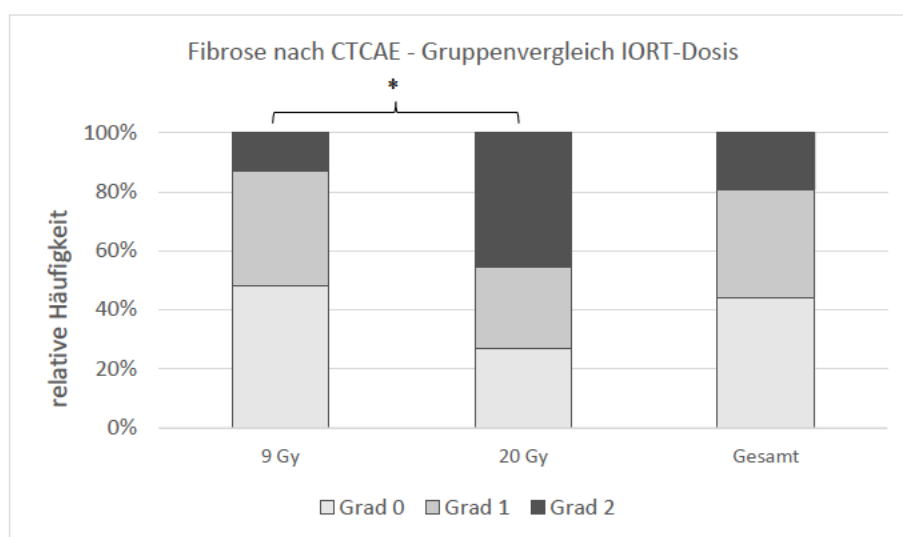


Abbildung 13: Chronische Toxizität: Fibrose nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

*signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

3 Ergebnisse

Ein Lymphödem ersten Grades mit einer milden Schwellung und leichten Diskoloration im Bereich der Brust und der LAW wurde in 17,4% der Fälle (17,4%; vgl. akute Tox.: 18,1%) erhoben. Zwei Patientinnen waren durch ein moderates Lymphödem zweiten Grades in ihren Alltagstätigkeiten limitiert. Lokal auf die Brust begrenzte Ödeme ersten Grades wurden in 5,2% der Fälle (vgl. akute Tox.: 14,7%) dokumentiert. Aufgrund eines moderaten Ödems zweiten Grades erhielten 15,7% der Patientinnen eine entsprechende Therapie mit Lymphdrainage oder Kompressionsverbänden/-BHs. Das signifikant häufigere Auftreten akuter Ödeme in der 20 Gy-Gruppe als in der 9 Gy-Gruppe relativierte sich bei Erhebung der chronischen Nebenwirkungen nach längerem Follow-up. Verglichen mit der akuten Toxizität lagen nach einem medianen Nachsorgezeitpunkt von 37 Monaten weniger Fälle mit einem (Lymph-)Ödem ersten Grades vor. Jedoch entwickelten 1,7% bzw. 15,7% ein Lymph- bzw. lokales Ödem zweiten Grades. Hitzewallungen nahmen zwischen der Erfassung der akuten und der chronischen Nebenwirkungen zu. Hierbei war auf die zunehmende und längere Anwendung der AHT zu verweisen. Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit verringerte sich die therapieassoziierte Müdigkeit. Zum Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermins wiesen 62,6% der Patientinnen (vgl. akute Tox: 42,2%) keine Fatigue-Symptome auf. Während 28,7% (vgl. akute Tox: 56,0%) unter geringer Müdigkeit litten, waren 8,7% (vgl. akute Tox: 1,7%) durch verstärkte Erschöpfung in der Alltagstätigkeit eingeschränkt. Zum Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermins lag die Prävalenz der milden/moderaten Brustschmerzen bei 42,6% (vgl. akute Tox: 37,1%) (*siehe Abbildung 14*).

3 Ergebnisse

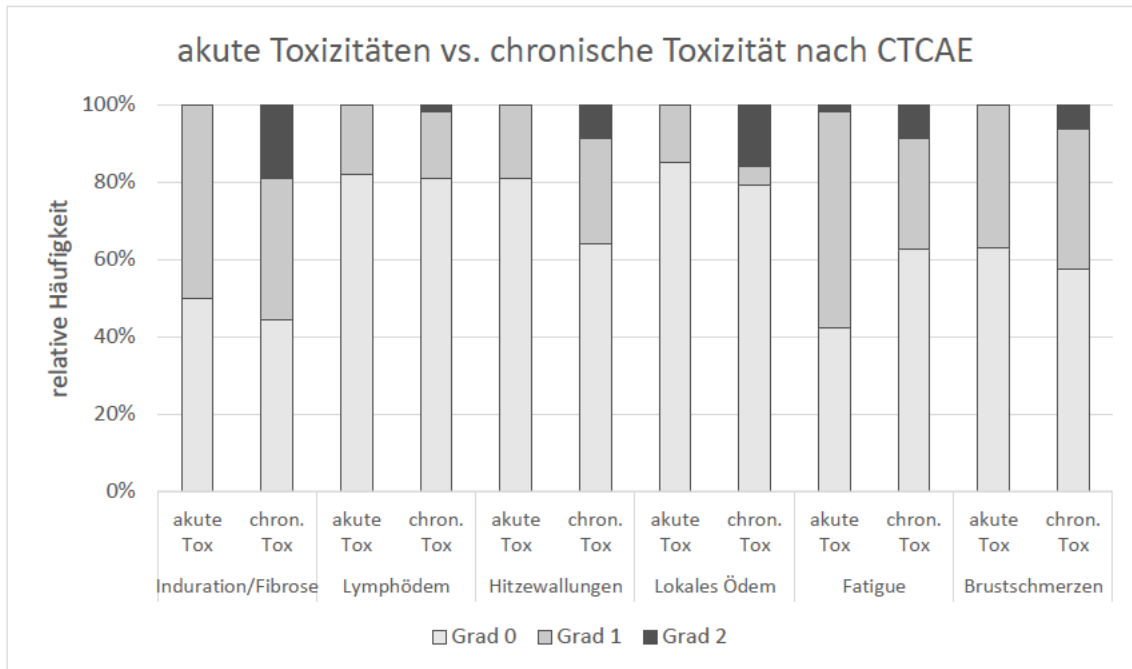


Abbildung 14: Akute Toxizität vs. chronische Toxizität

Darstellung der Schweregrade der Nebenwirkungen nach CTCAE während WBRT bis einschließlich des 90. Tages nach RT (akute Toxizität) und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (chronische Toxizität)

3 Ergebnisse

Tabelle 15: Chronische Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Toxizität nach CTCAE	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	115/124 (92,7%)	93/99 (93,9%)	22/25 (88,0%)	0,384
Keine Nachbeobachtung (n/N)	9/124 (7,3%)	6/99 (6,1%)	3/25 (12,0%)	
Fibrose				0,005
Grad 0	51 (44,3%)	45 (48,4%)	6 (27,3%)	
Grad 1	42 (36,5%)	36 (38,7%)	6 (27,3%)	
Grad 2	22 (19,1%)	12 (12,9%)	10 (45,5%)	
Lymphödem				0,141
Grad 0	93 (80,9%)	78 (83,9%)	15 (68,2%)	
Grad 1	20 (17,4%)	14 (15,1%)	6 (27,3%)	
Grad 2	2 (1,7%)	1 (1,1%)	1 (4,5%)	
Hitzewallungen				0,703
Grad 0	74 (64,3%)	58 (62,4%)	16 (72,7%)	
Grad 1	31 (27,0%)	26 (28,0%)	5 (22,7%)	
Grad 2	10 (8,7%)	9 (9,7%)	1 (4,5%)	
Lokales Ödem				0,065
Grad 0	91 (79,1%)	77 (82,8%)	14 (63,6%)	
Grad 1	6 (5,2%)	3 (3,2%)	3 (13,6%)	
Grad 2	18 (15,7%)	13 (14,0%)	5 (22,7%)	
Fatigue				0,327
Grad 0	72 (62,6%)	61 (65,6%)	11 (50,0%)	
Grad 1	33 (28,7%)	25 (26,9%)	8 (36,4%)	
Grad 2	10 (8,7%)	7 (7,5%)	3 (13,6%)	
Brustschmerzen				0,166
Grad 0	66 (57,4%)	57 (61,3%)	9 (40,9%)	
Grad 1	42 (36,5%)	31 (33,3%)	11 (50,0%)	
Grad 2	7 (6,1%)	5 (5,4%)	2 (9,1%)	

Tabelle 15: Chronische Toxizität nach CTCAE zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Median 37 Monate), aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

Es wurden weitere dokumentierte Nebenwirkungen analysiert, die im Zeitintervall zwischen dem 90. Tag nach perkutaner WBRT und der letzten strahlentherapeutischen Nachsorge auftraten und als späte Toxizität erfasst wurden. Mittels dokumentierter Klinikaufenthalte und Arztbesuche konnten Hämatome, Serome und Brustinfektionen zum jeweiligen Zeitpunkt ermittelt werden (siehe Tabelle 16).

Im Verlauf entwickelten 4 (3,5%) Patientinnen ein Hämatom in der tumorresezierten und bestrahlten Brust. Während 3 (2,6%) Hämatome lediglich milde Symptome ersten Grades verursachten und im zweiten Jahr nach Bestrahlung auftraten, wurde in einem weiteren Fall (0,9%) das Hämatom erst nach 27 Monaten diagnostiziert. Letzteres erforderte eine minimalinvasive Intervention. Innerhalb des zweiten Jahres nach RT entwickelten 3 (2,6%) Patientinnen ein symptomatisches Serom zweiten Grades bei

3 Ergebnisse

welchem eine Punktion indiziert war. Drei (2,6%) Frauen litten unter einer Mastitis zweiten Grades, die lokal oder mit oral verabreichter Antibiose behandelt wurde. In 2 (1,7%) Fällen führte eine fortgeschrittene Mastitis dritten Grades zu einem klinischen Aufenthalt mit intravenös verabreichter Antibiose. Alle Brustinfektionen traten innerhalb von 27 Monate nach Bestrahlungsabschluss auf. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen unterschied sich zwischen den Dosisvergleichsgruppen nicht. Eine Patientin (0,9%) litt unter einer rezidivierenden Mastitis, 11 Monaten nach erstmals im ersten Jahr post radiationem aufgetretener Brustentzündung.

Tabelle 16: Chronische Toxizität nach CTCAE im Verlauf – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Toxizität nach CTCAE im Verlauf	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	115/124 (92,7%)	93/99 (93,9%)	22/25 (88,0%)	0,384
Keine Nachbeobachtung (n/N)	9/124 (7,3%)	6/99 (6,1%)	3/25 (12,0%)	
Hämatom				0,578
Grad 0	111 (96,5%)	90 (96,8%)	21 (95,5%)	
Grad 1	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
Grad 2	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
Zeitpunkt des Auftretens nach Bestrahlungsabschluss				0,578
13-24 Monate	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
25-36 Monate	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
Serom				0,474
Grad 0	112 (97,4%)	91 (97,8%)	21 (95,5%)	
Grad 2	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
Zeitpunkt des Auftretens nach Bestrahlungsabschluss				0,474
13-24 Monate	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
Brustinfektion				0,661
Grad 0	110 (95,7%)	89 (95,7%)	21 (95,5%)	
Grad 2	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
Grad 3	2 (1,7%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	
Zeitpunkt des Auftretens nach Bestrahlungsabschluss				0,410
≤12 Monate	3 (2,6%)	3 (3,2%)	0 (0,0%)	
13-24 Monate	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (4,6%)	
25-36 Monate	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	

Tabelle 16: Chronische Toxizität nach CTCAE ab dem 90. Tag nach Bestrahlungsende bis zur letzten Nachsorge (Median 37 Monate), aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

Wurde das analysierte Patientenkollektiv nach dem Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermins gruppiert, zeigte sich in der Gruppe mit einer Nachsorge nach 48 Monaten post radiationem (>4 Jahre) ein häufigeres Auftreten einer Brustfibrose zweiten Grades verglichen mit Patientinnen mit geringerer Nachsorgezeit (siehe Tabelle 17).

3 Ergebnisse

Auch (Lymph-)Ödeme lagen bei Patientinnen mit einer Nachsorgezeit von über 4 Jahren verglichen mit jenen mit einem kürzeren Follow-up vermehrt vor. Trotz dieser Tendenzen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der Häufigkeit aufgetretener Nebenwirkungen ermittelt werden.

Tabelle 17: Chronische Toxizität nach CTCAE – gruppiert nach Follow-up [Monate]

Toxizität nach CTCAE	≤24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	≥49 Monate	p-Wert
Anzahl (n/N)	26/115 (22,6%)	28/115 (24,3%)	39/115 (33,9%)	22/115 (19,1%)	
Fibrose					0,352
Grad 0	10 (38,5%)	16 (57,1%)	18 (46,2%)	7 (31,8%)	
Grad 1	11 (42,3%)	9 (32,1%)	15 (38,5%)	7 (31,8%)	
Grad 2	5 (19,2%)	3 (10,7%)	6 (15,4%)	8 (36,4%)	
Lymphödem					0,149
Grad 0	20 (76,9%)	25 (89,3%)	33 (84,6%)	15 (68,2%)	
Grad 1	6 (23,1%)	3 (10,7%)	4 (10,3%)	7 (31,8%)	
Grad 2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,1%)	0 (0,0%)	
Lokales Ödem					0,420
Grad 0	21 (80,8%)	24 (85,7%)	32 (82,1%)	14 (63,6%)	
Grad 1	1 (3,8%)	1 (3,6%)	3 (7,7%)	1 (4,5%)	
Grad 2	4 (15,4%)	3 (10,7%)	4 (10,3%)	7 (31,8%)	

Tabelle 17: Chronische Toxizität nach CTCAE, aufgeteilt nach Follow-up [Monaten], gruppiert nach Jahren, Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3.4.3.2 Chronische Toxizität nach RTOG

Neunundsiebzig (68,7%) Patientinnen hatten keine chronischen Hauttoxizität im Bestrahlungsareal. Nur 3 (2,6%) Patientinnen entwickelten flächige Teleangiektasien oder ausgeprägte Atrophien entsprechend einer Grad 3 Hauttoxizität nach RTOG (siehe Tabelle 18). Es wurde keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisvergleichsgruppen im Auftreten der kutanen Nebenwirkungen ermittelt.

Die erhobenen Nebenwirkungen im subkutanen Gewebe der behandelten Brust nach RTOG-Klassifikation entsprachen annäherungsweise der Häufigkeit der aufgetretenen Fibrose nach CTCAE. Bei 64 (55,7%) Patientinnen wurde eine leichte bis moderate Fibrose ersten oder zweiten Grades erhoben (siehe Tabelle 18). Es lag ein signifikanter (**p=0,004**) Unterschied zwischen den beiden Dosisgruppen hinsichtlich des Auftretens der Schweregrade vor (siehe Abbildung 15). Während in der 9 Gy-Kohorte eine Grad 2 Fibrose in 14,0% vorkam, trat diese in 45,5% der Fälle der 20 Gy-Gruppe auf (siehe Tabelle 18). Der hiermit belegte Zusammenhang zwischen der Dosis der IORT und den Nebenwirkungen auf das subkutane Gewebe konnte bereits zuvor durch die Erfassung der Fibrose nach CTCAE-Klassifikation gezeigt werden.

3 Ergebnisse

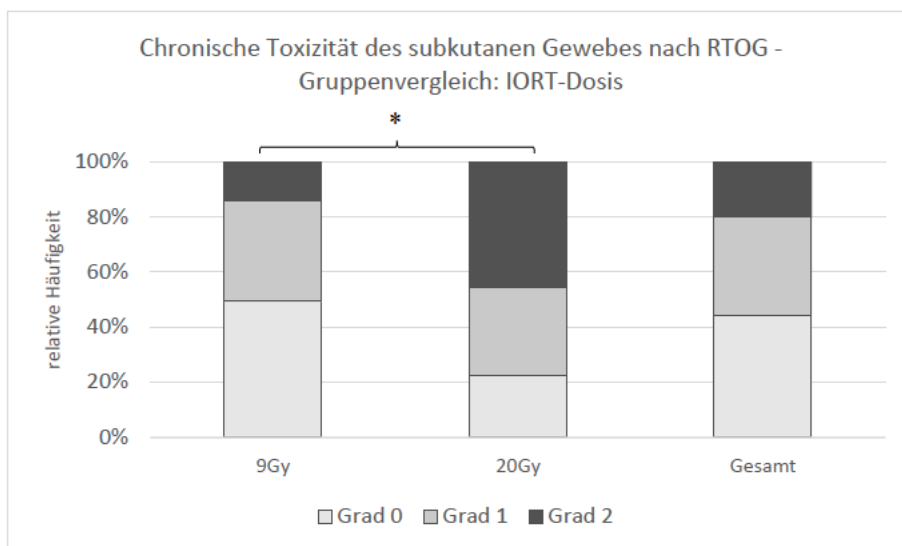


Abbildung 15: Chronische Toxizität des subkutanen Gewebes nach RTOG – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

*signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppe in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

Tabelle 18: Chronische Toxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Toxizität nach RTOG	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	115/124 (92,7%)	93/99 (93,9%)	22/25 (88,0%)	0,384
Keine Nachbeobachtung (n/N)	9/124 (7,3%)	6/99 (6,1%)	3/25 (12,0%)	
Haut				0,269
Grad 0	79 (68,7%)	66 (71,0%)	13 (59,1%)	
Grad 1	28 (24,3%)	20 (21,5%)	8 (36,4%)	
Grad 2	5 (4,3%)	5 (5,4%)	0 (0,0%)	
Grad 3	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
Subkutanen Gewebe				0,004
Grad 0	51 (44,3%)	46 (49,5%)	5 (22,7%)	
Grad 1	41 (35,7%)	34 (36,6%)	7 (31,8%)	
Grad 2	23 (20,0%)	13 (14,0%)	10 (45,5%)	

Tabelle 18: Chronische Toxizität nach RTOG zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Median 37 Monate), aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

Auch hier erfolgte die Analyse der Häufigkeit des Auftretens subkutaner Nebenwirkungen bezogen auf die Nachsorgezeit der unabhängigen Patientenfälle. In der Gruppe mit langjährigem Follow-up nach 48 Monaten (>4 Jahre) wurden häufiger (36,4%) Grad 2 Nebenwirkungen im subkutanen Gewebe beobachtet als bei Patientinnen mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit (*siehe Tabelle 19*). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der erfassten Nebenwirkung ersichtlich.

Tabelle 19: Chronische subkutane Toxizität nach RTOG – gruppiert nach Follow-up [Monate]

RTOG	≤24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	≥49 Monate	p-Wert
Anzahl (n/N)	26/115 (22,6%)	28/115 (24,3%)	39/115 (33,9%)	22/115 (19,1%)	
Subkutanes Gewebe					0,247
<i>Grad 0</i>	10 (38,5%)	16 (57,1%)	19 (48,7%)	6 (27,3%)	
<i>Grad 1</i>	11 (42,3%)	7 (25,0%)	15 (38,5%)	8 (36,4%)	
<i>Grad 2</i>	5 (19,2%)	5 (17,9%)	5 (12,8%)	8 (36,4%)	

Tabelle 19: Chronische Toxizität im subkutanen Gewebe nach RTOG, aufgeteilt nach Follow-up [Monaten], gruppiert nach Jahren, Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Wert des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.4.3.3 Chronische Toxizität nach LENT-SOMA

Auch in der Auswertung nach der LENT-SOMA-Klassifikation wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer chronischen Fibrose des Brustgewebes und der intraoperativen Strahlendosis beobachtet (siehe Tabelle 20). Gemäß der Klassifikation nach LENT-SOMA lag bei 45,5% der Patientinnen der 20 Gy-Kohorte und lediglich in 14,0% der 9 Gy-Gruppe eine Fibrose des Brustgewebes zweiten Grades vor (siehe Abbildung 16).

Mit allen 3 Klassifikationssystemen (CTCAE, RTOG, LENT-SOMA) wurde ein fast identisches Ergebnis hinsichtlich der Schweregrade der chronischen Nebenwirkungen im subkutanen Gewebe ermittelt. Demnach kann jede Klassifikation als aussagekräftiger Bemessungsmaßstab für chronische Nebenwirkungen bewertet werden.

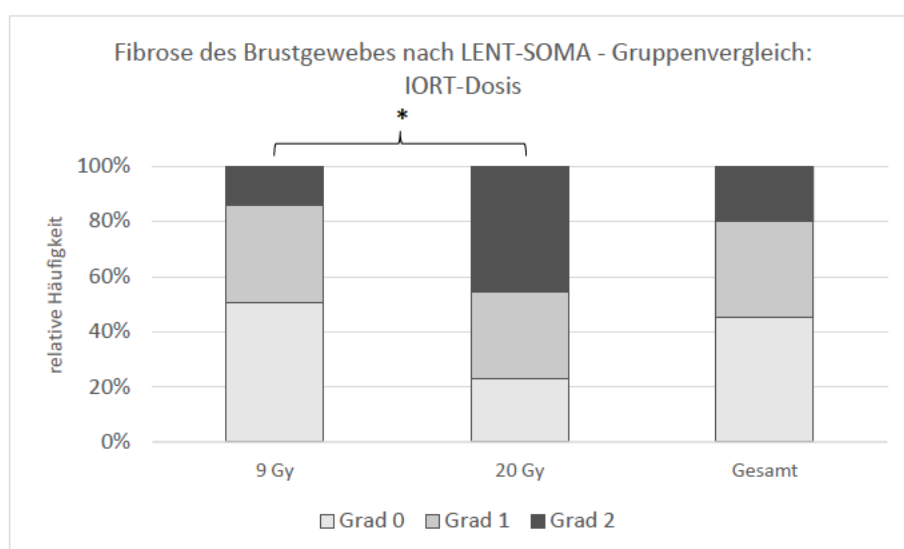


Abbildung 16: Chronische Toxizität: Fibrose des Brustgewebes nach LENT-SOMA – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

*signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

Nach den LENT-Kriterien konnten flächige Teleangiektasien (>4 cm²) dritten Grades bei insgesamt 3 (2,6%) Patientinnen erfasst werden. In weiteren 9 (7,8%) Fällen wurden Teleangiektasien des ersten/zweiten Grades erhoben (siehe Tabelle 20). In 4 (3,5%) Fällen lag bei einer Zunahme des Armumfangs um 2-4cm ein Lymphödem des Armes ersten Grades vor. Entsprechend einer Zunahme des Armumfangs um 4-6cm wurde bei 2 (1,7%) Patientinnen ein Lymphödem zweiten Grades ermittelt. Leichte Hyperpigmentierungen traten als Pigmentänderung in 22 (19,1%) Fällen auf.

3 Ergebnisse

Tabelle 20: Chronische Toxizität nach LENT-SOMA – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

LENT-SOMA	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	115/124 (92,7%)	93/99 (93,9%)	22/25 (88,0%)	0,384
Keine Nachbeobachtung (n/N)	9/124 (7,3%)	6/99 (6,1%)	3/25 (12,0%)	
Fibrose des Brustgewebes				0,004
Grad 0	52 (45,2%)	47 (50,5%)	5 (22,7%)	
Grad 1	40 (34,8%)	33 (35,5%)	7 (31,8%)	
Grad 2	23 (20,0%)	13 (14,0%)	10 (45,5%)	
Teleangiektasie				0,324
Grad 0	103 (89,6%)	83 (89,2%)	20 (90,9%)	
Grad 1	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
Grad 2	6 (5,2%)	6 (6,5%)	0 (0,0%)	
Grad 3	3 (2,6%)	2 (2,2%)	1 (4,5%)	
Lymphödem des Arms				0,195
Grad 0	109 (94,8%)	89 (95,7%)	20 (90,9%)	
Grad 1	4 (3,5%)	2 (2,2%)	2 (9,1%)	
Grad 2	2 (1,7%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	
Hyperpigmentierung				1,000
Grad 0	93 (80,9%)	75 (80,6%)	18 (81,8%)	
Grad 1	22 (19,1%)	18 (19,4%)	4 (18,2%)	

Tabelle 20: Chronische Toxizität nach LENT-SOMA zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Median 37 Monate), aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

Auch nach der LENT-SOMA-Klassifikation unterschied sich die Häufigkeit der aufgetretenen Brustfibrosen zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichem Follow-up nicht signifikant (*siehe Tabelle 21*). Entsprechen der vorherigen Auswertung der Nebenwirkungen im subkutanen Gewebe kam es auch nach der LENT-SOMA-Klassifikation in der Gruppe mit einer längeren Nachsorgezeit über 4 Jahre häufiger (36,4%) zu einer Grad 2 Fibrose als bei Patientinnen mit kürzerem Follow-up. Wie in der Analyse nach CTCAE und RTOG wurde keine kontinuierliche Zunahme des Auftretens einer Fibrose zweiten Grades mit der zunehmenden Nachbeobachtungszeit zwischen den unabhängigen Patientengruppen ersichtlich.

Tabelle 21: Chronische Toxizität nach LENT-SOMA – gruppiert nach Follow-up [Monate]

LENT-SOMA	≤24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	≥49 Monate	p-Wert
Anzahl (n/N)	26/115 (22,6%)	28/115 (24,3%)	39/115 (33,9%)	22/115 (19,1%)	
Fibrose des Brustgewebes					0,238
<i>Grad 0</i>	10 (38,5%)	16 (57,1%)	20 (51,3%)	6 (27,3%)	
<i>Grad 1</i>	11 (42,3%)	7 (25,0%)	14 (35,9%)	8 (36,4%)	
<i>Grad 2</i>	5 (19,2%)	5 (17,9%)	5 (12,8%)	8 (36,4%)	

Tabelle 21: Chronische Toxizität nach LENT-SOMA, aufgeteilt nach Follow-up [Monaten], gruppiert nach Jahren, Fallzahl (n/N) und Prozent (%); p-Wert des Gruppenvergleich, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.4.3.4 Chronische Toxizität im Gruppenvergleich

Tabelle 22 fasst die statistischen Unterschiede im Auftreten der chronischen Nebenwirkungen zwischen den Alters-, den Applikator- und den PTV-Gruppen orientiert an dem jeweiligen Median zusammen.

Tabelle 22: Chronische Toxizität: Zusammenfassung Gruppenvergleiche

Toxizität	Alter bei Diagnose [Jahre]	Applikator-durchmesser [cm]	PTV [cm ³]
Fallzahl (n/N)	115/124	115/124	101/118
Gruppe 1 (n/N)	≤63 Jahre: 61/63	≤3,5cm: 66/69	≤1039cm ³ : 50/53
Gruppe 2 (n/N)	>63 Jahre: 54/61	>3,5cm: 49/55	>1039cm ³ : 51/53
Chronische Toxizität nach CTCAE			
Fibrose	p=0,572	p=0,339	p=0,095
Radiodermatitis	p=1,000	p=0,399	p=0,678
Lymphödem	p=0,461	p=0,350	p=0,184
Lokales Ödem	p=0,674	p=0,514	p=0,573
Brustschmerzen	p=0,403	p=0,685	p=0,767
Fatigue	p=0,502	p=0,120	p=0,311
Hämatom (im Verlauf)	p=1,000	p=0,392	p=1,000
Serom (im Verlauf)	p=0,600	p=0,574	p=0,243
Brustinfektion (im Verlauf)	p=1,000	p=0,790	p=0,521
Chronische Toxizität nach RTOG			
Haut	p=0,503	p=0,004	p=0,200
Subkutanes Gewebe	p=0,301	p=0,368	p=0,200
Chronische Toxizität nach LENT-SOMA			
Fibrose des Brustgewebes	p=0,241	p=0,294	p=0,199
Teleangiektasie	p=1,000	p=0,178	p=0,067
Lymphödem des Arms	p=0,558	p=1,000	p=0,521
Hyperpigmentierung	p=0,470	p=0,791	p=1,000

Tabelle 22: Signifikanzwerte der Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Toxizitätsgrade bezogen auf das Alter (≤63 Jahre; >63 Jahre), den Applikatordurchmesser (≤3,5cm; >3,5cm) und das PTV (≤1039cm³; >1039cm³), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

Abhängig von der Applikatorgröße wurde ein signifikanter Unterschied (**p=0.004**) im Auftreten der Hauttoxizität nach RTOG ersichtlich (siehe Abbildung 17 und Tabelle 23). Bei größerem Applikatordurchmesser wurden Hauttoxizitäten des ersten (>3,5cm: 38,8% vs. ≤3,5cm: 13,6%) und dritten (>3,5cm: 4,1% vs. ≤3,5cm: 1,5%) Grades häufiger

3 Ergebnisse

erfasst (siehe Abbildung 17). Auf alle weiteren evaluierten Nebenwirkungen hatte die Applikatorgröße keinen Einfluss. Das PTV und das Alter wirkten sich nicht signifikant auf die Ausprägung der chronischen Toxizität aus.

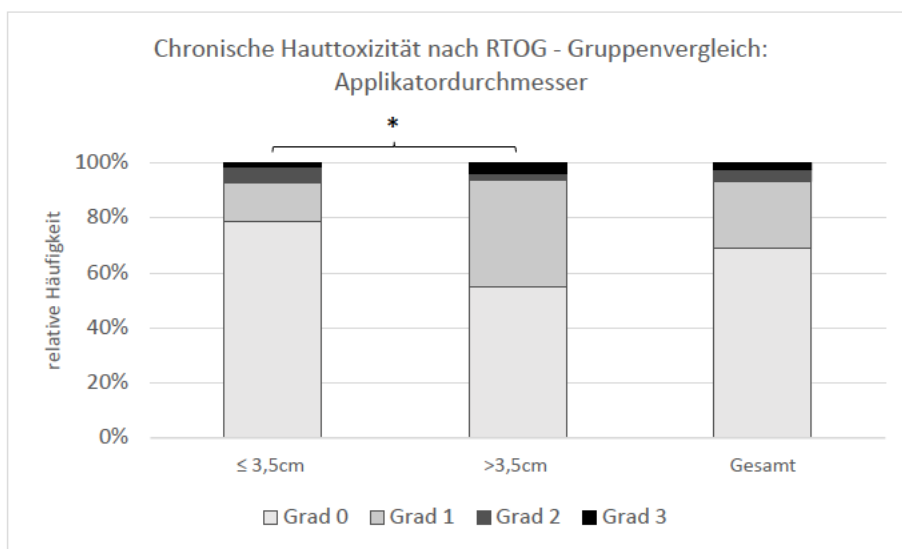


Abbildung 17: Chronische Hauttoxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: Applikatordurchmesser

*signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade exakter Test nach Fisher

Tabelle 23: Chronische Toxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: Appliaktordurchmesser

RTOG	Gesamt	≤3,5cm	>3,5cm	p-Wert
Fallzahl (n/N)	115/124 (92,7%)	66/69 (95,7%)	49/55 (89,1%)	
Keine Nachbeobachtung (n/N)	9/124 (7,3%)	3/69 (4,3%)	6/55 (10,9%)	0,183
Chronische Hauttoxizität				0,004
Grad 0	79 (68,7%)	52 (78,8%)	27 (55,1%)	
Grad 1	28 (24,3%)	9 (13,6%)	19 (38,8%)	
Grad 2	5 (4,3%)	4 (6,1%)	1 (2,0%)	
Grad 3	3 (2,6%)	1 (1,5%)	2 (4,1%)	

Tabelle 23: Chronische Hauttoxizität nach RTOG, aufgeteilt nach Applikatordurchmesser (≤3,5cm; >3,5cm), Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Wert des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.5 Kosmetisches Therapieergebnis

Alle 115 Patientinnen beurteilten das Ergebnis der Brustkrebstherapie aus kosmetischer Sicht. Die Analyse des kosmetischen Ergebnisses durch den Untersucher und anhand der Fotodokumentation erfolgte bei 82 Patientinnen, die zur Nachsorge persönlich erschienen. Die Beurteilung des Therapieergebnisses durch die Patientinnen und durch den Untersucher fiel zwischen den IORT-Dosisgruppen signifikant ($p=0,029$ bzw. $p=0,009$) unterschiedlich aus. Bessere Ergebnisse lagen in der 9 Gy-Gruppe vor (siehe Abbildung 18 und Tabelle 24).

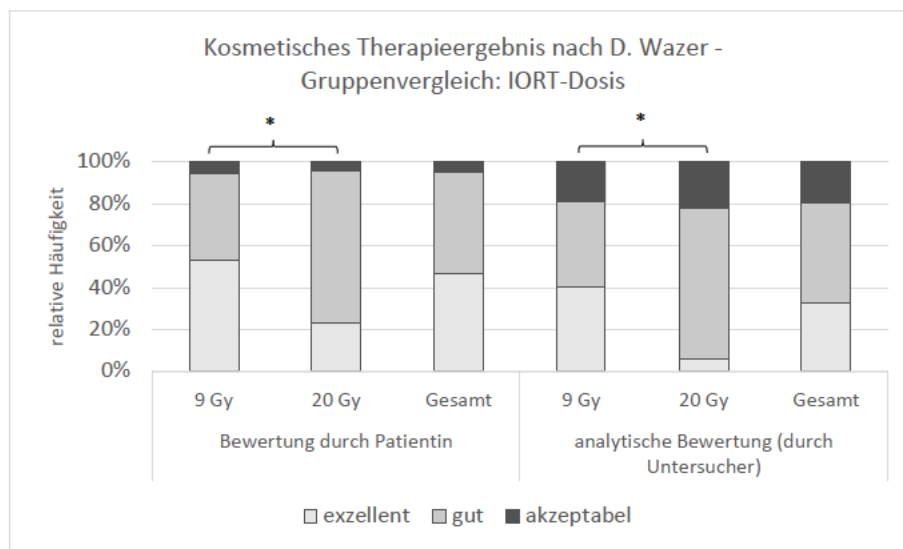


Abbildung 18: Kosmetisches Therapieergebnis nach D. Wazer – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

*signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

Verglichen mit der 20 Gy-Gruppe wurde in der 9 Gy-Gruppe das kosmetische Therapieergebnis aus Patientensicht häufiger (Differenz 30%) als *sehr gut* (exzellent) angesehen. Hingegen fiel die Bewertung durch die Patientinnen der 20 Gy-Gruppe vermehrt mit *gut* aus (20 Gy: 72,7% vs 9 Gy: 41,9%).

Auch in der Analyse durch die Untersucher der Strahlenklinik wurde in der 9 Gy-Gruppe ein *sehr gutes* kosmetisches Ergebnis (40,6% vs. 20 Gy: 5,6%) häufiger als in der 20 Gy-Gruppe ermittelt. Nach einer IORT mit 20 Gy (20 Gy: 72,2% vs. 9 Gy: 40,6%) wurde vermehrt ein *gutes* kosmetisches Ergebnis erhoben. In der *akzeptablen* Bewertung des kosmetischen Resultats fanden sich lediglich geringe Unterschiede zwischen den Dosisgruppen (siehe Tabelle 24). Somit konnte durch die IORT mit 9 Gy das kosmetische Ergebnis von einer *guten* zu einer *sehr guten* Bewertung gesteigert werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 24: Kosmetisches Ergebnis nach D. Wazer – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Kosmetisches Ergebnis	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Bewertung durch Patientin				
Fallzahl (n/N)	115/124 (92,7%)	93/99 (93,9%)	22/25 (88,0%)	0,384
Fehlende Daten (n/N)	9/124 (7,3%)	6/99 (6,1%)	3/25 (12,0%)	
Kosmetisches Therapieergebnis nach D. Wazer				0,029
exzellent	54 (47,0%)	49 (52,7%)	5 (22,7%)	
gut	55 (47,8%)	39 (41,9%)	16 (72,7%)	
akzeptabel	6 (5,2%)	5 (5,4%)	1 (4,5%)	
Analytische Bewertung durch Untersucher				
Fallzahl (n/N)	82/124 (66,1%)	64/99	18/25 (72,0%)	0,637
Fehlende Daten (n/N)	42/124 (33,9%)	35/99 (35,4%)	7 (28,0%)	
Kosmetisches Therapieergebnis nach D. Wazer				0,009
exzellent	27 (32,9%)	26 (40,6%)	1 (5,6%)	
gut	39 (47,6%)	26 (40,6%)	13 (72,2%)	
akzeptabel	16 (19,5%)	12 (18,8%)	4 (22,2%)	

Tabelle 24: Kosmetisches Ergebnis nach D. Wazer beurteilt durch die Patientinnen und den Untersucher zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Median 37 Monate), aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

Sowohl chronische Fibrosen als auch das kosmetische Therapieergebnis wurden vermutlich durch die intraoperative Strahlendosis beeinflusst. In einem weiteren Schritt ermittelte man den Spearman-Korrelationskoeffizient r_s zwischen der Fibrosierung und der kosmetischen Bewertung des Therapieergebnisses. Es lag ein geringer, jedoch signifikanter Zusammenhang ($r_s=0,267$, $p=0,015$) zwischen dem kosmetischen Ergebnis, bewertet durch den Untersucher, und dem auftretenden Fibrosegrad vor. Demnach fällt bei stärkerer Fibrosierung des Brustgewebes die kosmetische Beurteilung schlechter aus. Zwischen der kosmetischen Bewertung durch die Patientinnen und dem Vorliegen einer Fibrose bestand jedoch keine Korrelation ($r_s = 0,170$, $p=0,069$).

Die Evaluation des kosmetischen Therapieergebnisses, aufgeteilt nach der Nachbeobachtungszeit der unabhängigen analysierten Fälle, ist in Tabelle 25 ersichtlich. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit unterschiedlicher Nachsorgezeit hinsichtlich der kosmetischen Bewertung durch die Patientinnen vor. Die kosmetische Beurteilung des Therapieergebnisses durch den Untersucher fiel signifikant ($p=0,017$) unterschiedlich zwischen den zeitlich eingeteilten Gruppen aus. In der Gruppe mit einem langjährigen Follow-up (>4 Jahre) wurde ein größerer prozentualer Anteil (46,7%) einem akzeptablen Ergebnis zugeordnet als bei Patientinnen mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit.

3 Ergebnisse

Tabelle 25: Kosmetisches Ergebnis nach D. Wazer – gruppiert nach Follow-up [Monate]

Kosmetisches Ergebnis	≤24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	≥49 Monate	p-Wert
Bewertung durch Patientin					
Fallzahl (n/N)	26/115 (22,6%)	28/115 (24,3%)	39/115 (33,9%)	22/115 (19,1%)	
Kosmetisches Therapieergebnis nach D. Wazer					0,181
exzellent	14 (53,8%)	17 (60,7%)	17 (43,6%)	6 (27,3%)	
gut	11 (42,3%)	9 (32,1%)	21 (53,8%)	14 (63,6%)	
akzeptabel	1 (3,8%)	2 (7,1%)	1 (2,6%)	2 (9,1%)	
Analytische Bewertung durch Untersucher					
Fallzahl (n/N)	19/26 (73,1%)	19/28 (67,9%)	29/39 (74,4%)	15/22 (68,2%)	
Fehlende Daten (n/N)	7/26 (26,9%)	9/28 (32,1%)	10/39 (25,6%)	7/22 (31,8%)	0,923
Kosmetisches Therapieergebnis nach D. Wazer					0,017
exzellent	5 (26,3%)	11 (57,9%)	9 (31,0%)	2 (13,3%)	
gut	10 (52,6%)	8 (42,1%)	15 (51,7%)	6 (40,0%)	
akzeptabel	4 (21,1%)	0 (0,0%)	5 (17,2%)	7 (46,7%)	

Tabelle 25: Kosmetisches Ergebnis, bewertet durch Patientin und Behandler, aufgeteilt nach Follow-up [Monate], gruppiert nach Jahre, Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

Mittels des Cohens Kappa-Tests wurde die Übereinstimmung zwischen der Beurteilung des kosmetischen Therapieergebnisses durch die jeweilige Patientin und die Untersucher der Strahlenklinik überprüft (siehe Tabelle 26). Die Analyse ergab einen Kappa-Wert von 0,314 (p-Wert <0,001). Somit lag eine signifikante, jedoch lediglich moderate Übereinstimmung vor. Dieses Ergebnis deutete darauf hin, dass das kosmetische Resultat durch die jeweilige Patientin und den Untersucher unterschiedlich interpretiert wurde. Aus den vorherigen Daten konnte entnommen werden, dass eine schlechtere Therapiebewertung durch die Behandler erfolgte.

Tabelle 26: Übereinstimmung des kosmetischen Ergebnisses – Patientin vs. Untersucher

Kosmetisches Ergebnis		Analytische Bewertung durch Untersucher		
		exzellent	gut	akzeptabel
Bewertung durch Patientin	exzellent	24 (88,9%)	15 (38,5%)	0 (0,0%)
	gut	2 (7,4%)	23 (59,0%)	15 (93,8%)
	akzeptabel	1 (3,7%)	1 (2,6%)	1 (6,3%)

Tabelle 26: Übereinstimmung der Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses nach D. Wazer durch Patientinnen und Untersucher (p-Wert<0,001; Kappa-Wert=0,314), Fallzahl (n/N) und Prozent (%), Cohens Kappa-Test

3 Ergebnisse

3.6 Karnofsky-Index

Zum Zeitpunkt der letzten strahlentherapeutischen Nachsorge wurde der Allgemeinzustand von 57,4% der Patientinnen (präh: 88,7%) mit einem maximal erreichbaren Karnofsky-Index von 100% bewertet (*siehe Tabelle 27*). In Abbildung 19 wird der prätherapeutische Karnofsky-Index dem posttherapeutischen zum Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermins gegenübergestellt. Der mediane Karnofsky-Index lag sowohl prä- als auch posttherapeutisch bei 100%. Der Mittelwert reduzierte sich von 98,71% (prätherapeutisch) auf 94,26% (posttherapeutisch).

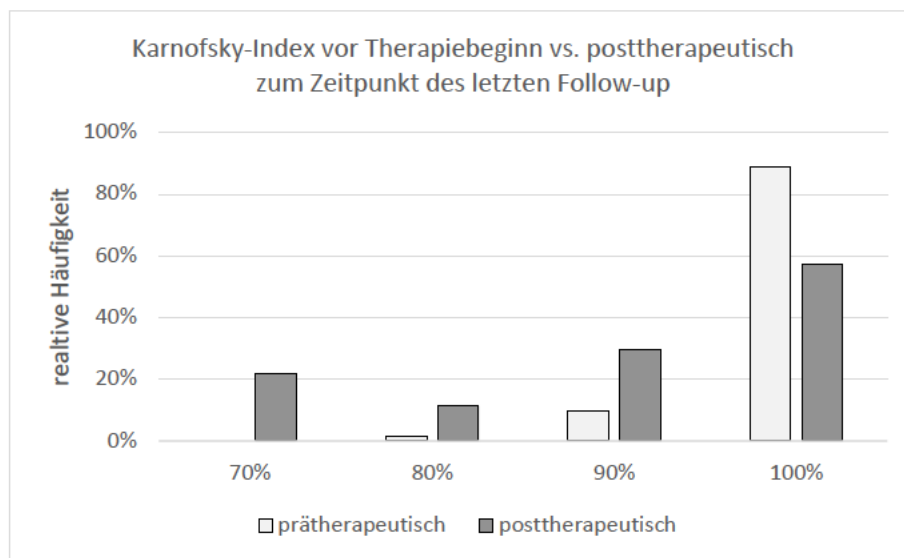


Abbildung 19: Karnofsky-Index: prätherapeutisch vs. posttherapeutisch

Darstellung der prozentualen Verteilung/relativen Häufigkeit (%) des Karnofsky-Index (%) prätherapeutisch und posttherapeutisch zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge

Es wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,030$) zwischen den Dosisvergleichsgruppen in der prozentualen Häufigkeit der vorliegenden Karnofsky-Indices ersichtlich (*siehe Abbildung 20, Tabelle 27*). Verglichen mit der 9 Gy-Gruppe lag ein schlechterer Allgemeinzustand in der 20 Gy-Gruppe vor. So wurde der Allgemeinzustand der 20 Gy-Gruppe um 20% häufiger einem Karnofsky-Index von 80% zugeordnet und entsprechend seltener einem Index von 100%.

3 Ergebnisse

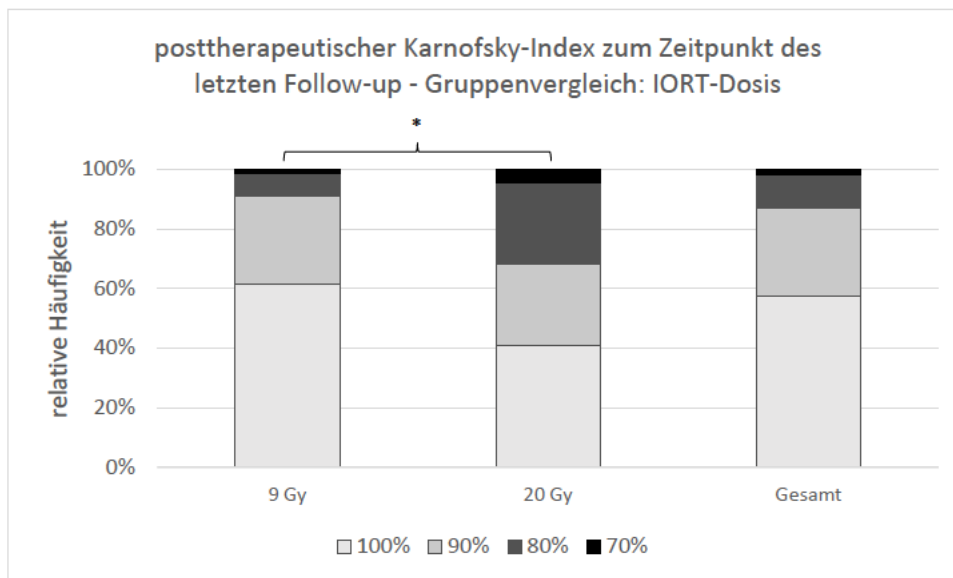


Abbildung 20: Posttherapeutischer Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Darstellung der prozentualen Verteilung/relativen Häufigkeit (%) des Karnofsky-Index (%) *signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade

Tabelle 27: Karnofsky-Index: posttherapeutisch – Gruppenvergleich: IORT-Dosis

Allgemeinzustand	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Fallzahl (n/N)	115/124 (92,7%)	93/99 (93,9%)	22/25 (88,0%)	0,384
Fehlende Daten (n/N)	9/124 (7,3%)	6/99 (6,1%)	3/25 (12,0%)	
Karnofsky-Index				0,030
Median/Mittelwert	100/94,26	100/95,16	90/90,45	
(range)	(70-100)	(70-100)	(70-100)	
100 %	66 (57,4%)	57 (61,3%)	9 (40,9%)	
90 %	34 (29,6%)	28 (30,1%)	6 (27,3%)	
80 %	13 (11,3%)	7 (7,5%)	6 (27,3%)	
70 %	2 (1,7%)	1 (1,1%)	1 (4,5%)	

Tabelle 27: Allgemeinzustand nach Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (Median 37 Monate), aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Fallzahl (n/N) und Prozent (%), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.7 Fragebogen QLQ-C30/BR23

Im Rahmen der strukturierten Nachsorge wurden die subjektiv durch die Patientinnen empfundenen, funktionellen, physiologischen und psychosozialen therapieassoziierten Nebenwirkungen mittels der Fragebögen QLQ-C30/BR23 erhoben. Die hohe Rücklaufquote der Fragebögen von 95,7% der nachgesorgten Patientinnen wurde durch die überwiegend klinisch durchgeführten Nachsorgen und lediglich einer geringeren Fallzahl an Telefonnachsorgen erreicht. Die Fragebogenerhebung erfolgte einmalig in der Nachsorge. Der Zeitpunkt entsprach dem Zeitpunkt der Prävalenzerhebung der chronischen Nebenwirkungen (im Median 37 Monate nach Bestrahlungsende). Da somit keine patientenbezogenen Fragebögen vor Therapiebeginn vorlagen wurde die Auswertung anschließend mit Vergleichsstudien diskutiert.

3.7.1 Auswertung der Skalen und klinische Relevanz

Basierend auf der fallbezogenen Berechnung der Skalenwerte, wurden die Mittelwerte des Gesamtkollektivs und der Dosisvergleichsgruppen ausgewertet. Die Definitionen der einzelnen Skalen sind in Tabelle 46 im Anhang ersichtlich. Tabelle 28 zeigt eine Übersicht über die errechneten Mittelwerte und deren Standardabweichungen der einzelnen Bewertungsskalen. Zwischen den Dosisvergleichsgruppen wurden keine signifikanten Abweichungen der Mittelwerte beobachtet.

3 Ergebnisse

Tabelle 28: QLQ-C30/BR23: Mittelwerte/Standardabweichung der Subskalen

	Gesamt		IORT 9 Gy		IORT 20 Gy		p-Wert
Definition	Anzahl	Mittelwert (SD)	Anzahl	Mittelwert (SD)	Anzahl	Mittelwert (SD)	
QLQ-C30 version 3.0							
Global health status							
QoL	108	68,3 (22,3)	87	69,2 (22,2)	21	64,7 (22,6)	0,301
Functional scale							
PF	110	80,7 (19,7)	88	82,0 (18,7)	22	75,5 (23,1)	0,231
RF	110	77,9 (28,9)	88	79,8 (27,6)	22	70,5 (33,3)	0,146
EF	110	69,9 (28,9)	88	69,6 (29,6)	22	71,2 (26,6)	0,900
CF	110	80,0 (24,9)	88	78,4 (26,4)	22	86,4 (16,7)	0,324
SF	110	77,7 (27,3)	88	78,2 (27,7)	22	75,8 (26,1)	0,553
Symptome scale/items							
FA	110	31,6 (27,5)	88	30,3 (28,5)	22	36,82 (23,0)	0,136
NV	110	3,4 (9,6)	88	3,07 (9,4)	22	4,6 (10,5)	0,573
PA	110	25,8 (30,5)	88	25,0 (30,4)	22	28,8 (31,4)	0,583
DY	110	28,8 (32,2)	88	25,8 (30,7)	22	40,8 (35,6)	0,056
SL	110	43,3 (37,2)	88	44,7 (37,9)	22	37,8 (34,6)	0,486
AP	110	9,4 (21,2)	88	10,2 (22,8)	22	6,0 (13,0)	0,632
CO	109	10,7 (23,6)	88	10,2 (23,4)	21	12,7 (24,7)	0,663
DI	109	8,3 (21,9)	88	8,0 (22,1)	21	9,5 (21,5)	0,691
FI	110	10,0 (23,3)	88	11,0 (24,6)	22	6,1 (16,7)	0,455
Breast cancer module: QLQ-BR23							
Functional scale							
BRBI	110	84,4 (21,9)	88	84,6 (21,9)	22	83,7 (22,2)	0,796
BRSEF	102	32,7 (27,1)	83	32,6 (28,0)	19	33,4 (23,6)	0,839
BRSEE	40	69,3 (23,2)	35	68,7 (24,3)	5	73,6 (14,8)	0,742
BRFU	110	59,4 (31,8)	88	59,1 (32,0)	22	60,7 (32,0)	0,785
Symptome scale/items							
BRST	110	23,9 (18,6)	88	23,8 (19,4)	22	23,9 (15,5)	0,680
BRBS	110	18,7 (21,7)	88	17,9 (22,4)	22	21,6 (18,4)	0,189
BRAS	110	24,1 (27,2)	88	24,5 (27,9)	22	22,6 (24,9)	0,986
BRHL	49	40,0 (31,3)	38	39,4 (31,9)	11	42,4 (30,3)	0,739

Tabelle 28: Mittelwerte und Standardabweichung der einzelnen Skalen des QLQ-C30/BR23, aufgeteilt nach der IORT-Dosis [Gy], Anzahl (n) der ausgewerteten Skalen; Mittelwert, Standardabweichung; p-Wert des Gruppenvergleichs, Mann-Whitney-U-Test

3 Ergebnisse

In Tabelle 29 ist die Anzahl der Fälle mit klinisch relevanten gesundheitlichen Problemen (nach Giesinger et al.(150)) bezogen auf die einzelnen Skalen des QLQ-C30 dargestellt. Es wird ersichtlich, bei wie vielen Patientinnen die mit dem Fragebogen analysierten Funktionseinschränkungen und Symptome zu Beschwerden mit Therapiekonsequenz oder zu starker gesundheitlicher Problematik führten. Ab welchen Schwellenwerten eine klinische Relevanz vorliegt zeigt Tabelle 47 im Anhang. Eine Erläuterung der klinisch relevanten Schwellenwerten nach Giesing et al. findet sich im Abschnitt Material und Methoden (siehe 2.2.3).

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisvergleichsgruppen bezüglich des prozentualen Auftretens klinisch relevanter Beschwerden.

Tabelle 29: QLQ-C30: Anzahl der Fälle mit klinisch relevanten Beschwerden

	Gesamt	IORT 9 Gy	IORT 20 Gy	p-Wert
Relative Häufigkeit klinisch relevanter Beschwerden bezogen auf die einzelnen Kategorien/Skalen des QLQ-C30				
	Anzahl (n/N) (%)	Anzahl (n/N) (%)	Anzahl (n/N) (%)	
Functional scales				
PF	50/110 (45,5%)	40/50 (45,5%)	10/22 (45,5%)	1,000
RF	26/110 (23,6%)	19/88 (21,6%)	7/22 (31,8%)	0,400
EF	49/110 (44,5%)	39/88 (44,3%)	10/22 (45,5%)	1,000
CF	39/110 (35,5%)	32/88 (36,4%)	7/22 (31,8%)	0,806
SF	22/110 (20,0%)	17/88 (19,3%)	5/22 (22,7%)	0,768
Symptome scales/items				
FA	36/110 (32,7%)	27/88 (30,7%)	9/22 (40,9%)	0,447
NV	16/110 (14,5%)	12/88 (13,6%)	4/22 (18,2%)	0,735
PA	48/110 (43,6%)	37/88 (42,0%)	11/22 (50,0%)	0,632
DY	58/110 (52,7%)	42/88 (47,7%)	16/22 (72,7%)	0,055
SL	45/110 (40,9%)	38/88 (43,2%)	7/22 (31,8%)	0,468
AP	5/110 (4,5%)	5/88 (5,7%)	0/22 (0,0%)	0,581
CO	13/109 (11,9%)	10/88 (11,4%)	3/21 (14,3%)	0,713
DI	16/109 (14,7%)	12/88 (13,6%)	4/21 (19,0%)	0,506
FI	21/110 (19,1%)	18/88 (20,5%)	3/22 (13,6%)	0,559

Tabelle 29: Fallzahl (n/N) und Prozent (%) klinisch relevanter Beschwerden ermittelt mittels QLQ-C30, Interpretation nach festgelegten Schwellenwerten nach Giesinger et al. (150), p-Werte des Gruppenvergleichs, exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

3.7.2 Bivariate Korrelation der Lebensqualität

Mit der explorativen Analyse wurden Karnofsky-Index, Alter sowie die durch den Strahlentherapeuten ermittelten Nebenwirkungen auf einen Zusammenhang mit den subjektiven Parametern des QLQ-C30/BR23 überprüft (siehe Tabelle 30). Der Koeffizient von 0,410 ($p < 0,001$) deutete auf eine moderate positive Korrelation zwischen dem Karnofsky-Index und dem subjektiv empfundenen Gesundheitszustand hin. Es wurden geringe, indirekt proportionale Zusammenhänge ($\rho = -0,191$ bis $-0,336$; $p < 0,05$) zwischen den Spätfibrosen, Lymphödemen, Brustschmerzen, Hitzewallungen sowie der Fatigue und dem QoL-Status bewiesen. Das Vorliegen von klinisch ermittelten Fibrosen und lokalisierten Brustödemen korrelierte gering bis mäßig positiv ($\rho = 0,299$ bzw. $\rho = 0,499$; $p < 0,05$) mit der angegebenen Brustsymptomatik. Details sind in Tabelle 30 aufgeführt. Diese Ergebnisse deuteten auf eine mäßige Übereinstimmung zwischen den ermittelten Nebenwirkungen und den subjektiv durch die Patientin wahrgenommenen Beschwerden hin.

Tabelle 30: QLQ-C30/BR23: Bivariate Korrelation

Korrelierende Variablen	Korrelationskoeffizient	p-Wert
QLQ-C30		
Karnofsky-Index/QoL-Status	0,410	<0,001
Alter/QoL-Status	-0,170	0,078
Fibrose/QoL-Status	-0,213	0,027
Lymphedema/QoL-Status	-0,191	0,048
Breast Pain/QoL-Status	-0,257	0,007
Hot flashes/QoL-Status	-0,311	0,001
Fatigue/QoL-Status	-0,336	<0,001
Breast Pain/PA	0,435	<0,001
Fatigue/FA	0,533	<0,001
QLQ-BR23		
Fibrose/BRBS	0,299	0,002
Localized Edema/BRBS	0,499	<0,001
Lymphedema arm/BRAS	0,186	0,052

Tabelle 30: Korrelation zwischen späten Nebenwirkungen, Karnofsky-Index und Alter mit Skalenwerten des QLQ-C30/BR23, Korrelationskoeffizient r_s (Range -1-1), p-Wert: Signifikanz der Korrelation, Test nach Spearman

4 Diskussion

In den letzten Jahren wurde durch den Zugewinn neuer Diagnostik- und Therapiemaßnahmen zur Behandlung des MCa eine sinkende Brustkrebsassoziierte Mortalitätsrate beobachtet (3, 89). Die Reduktion von strahlenassoziierten Nebenwirkungen sowie der Erhalt der Lebensqualität der Patientinnen sind neben der lokalen Tumorkontrolle und der Steigerung des Gesamtüberlebens Ziele der Therapieplanung. Zahlreiche Studien analysierten das onkologische Ergebnis sowie die strahlenassoziierten Nebenwirkungen nach Anwendung unterschiedlicher Bestrahlungstechniken in der Brustkrebstherapie. Der Vergleich der Studienergebnisse mit der Auswertung anderer Studien ist durch das unterschiedliche Studiendesign häufig erschwert. Tabelle 48 (*siehe Anhang*) zeigt eine Übersicht über das Studiendesign und die Patientencharakteristik wichtiger Vergleichsstudien des Diskussionsteils.

4.1 Lokale Tumorkontrolle bei (IORT-)Boostverfahren

Analysen zu Folge sind bis zu 90% der mikroskopischen Tumorzellreste in einem Bereich um den makroskopischen Tumorzellrand lokalisiert (104). Nach Freedman et al. erleiden Brustkrebspatientinnen im Stadium I-II (UICC/AJCC) mit einem 2- bzw. 5-prozentigem Risiko innerhalb der ersten 5 bzw. 10 Jahren nach BET und RT ein ipsilaterales lokales Rezidiv im tumorresezierten Quadranten (152). Außerhalb des Indexquadranten treten Rezidive vermehrt erst 10 Jahre nach Tumorresektion auf.

Studien belegten auch in frühen Stadien des Mammakarzinoms eine signifikante Risikoreduktion eines LR durch eine zusätzliche Bestrahlung des Tumorbetts und dessen Mikroumgebung (*siehe Tabelle 31*). Hiervon profitieren besonders jüngere Patientinnen vor dem 50. Lebensjahr (105, 153). Durch die Aufsättigung der Strahlendosis auf das Tumorbett konnte kein signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben belegt werden (106, 153). Nach angepasster S3-Leitlinie (Version 4, seit Juni 2017: Konsultationsfassung) gilt die Empfehlung einer Boostbestrahlung für alle Patientinnen bis zum 50. Lebensjahr sowie für ältere Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko (17). Hierunter fallen alle Patientinnen mit einer R1-Situation bzw. knappen Resektionsrändern und ungünstigen Tumorprognosefaktoren. Nach früherer Leitlinienversion 3 sollte eine Boostbestrahlung bei allen MCa-Patientinnen erfolgen (107). Diese Empfehlung galt zum Teil für die Bestrahlungsplanung des analysierten Patientenkollektivs. Im Rahmen der Boostbestrahlung etablierten sich unterschiedliche Techniken, die hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle analysiert wurden (*siehe Tabelle 32*). Die unterschiedlichen Verfahren der Boost- und Teilbrustbestrahlung wie die

4 Diskussion

perkutane APBI, Multikatheter- und Ballon-Brachytherapie und die IO(E)RT wurden unter 1.5.3.2 genauer beschrieben.

Durch die Anwendung der IORT als Boostverfahren kann die Gesamtbehandlungszeit einer perkutanen Bestrahlung mit anschließendem Boost um 5-8 Tage verkürzt werden (125). Der Vorteil liegt somit in der verkürzten Bestrahlungszeit und der damit verringerten psychischen und physischen Belastung der Patientin. Die exakte und unmittelbare Bestrahlung der Mikroumgebung des Tumors durch die IORT hat einen positiven Einfluss auf die LR-Rate (126, 154). In vitro konnte die Stimulation der Tumorzellproliferation durch Wundexsudat belegt werden (155). Diese kann durch die Anwendung der IORT gehemmt werden.

Vaidya et al. registrierten in einer klinischen Kontrollstudie nach Anwendung der IORT als Boost eine geringe LR-Rate, die sie auf die unverzüglichen Bestrahlung der Mikroumgebung des Tumorbetts zurückführten (122). Geografische Fehler bei Bestrahlung wurden in der Literatur vor allem im Zusammenhang mit einem perkutanen Boost beschrieben (121, 136). Diese können durch die direkte Positionierung des Bestrahlungsapplikators in die Resektionshöhle bei IORT vermieden werden. Jedoch ist mit der intraoperativen Monotherapie aufgrund der radiären homogenen Strahlenapplikation mit dem Intra-beam-Gerät keine Konturierung eines Zielvolumens mit inhomogenen Bestrahlungsfeldern möglich.

Die Effektivität der einmalig applizierten hohen Strahlendosis mittels der IORT bei MCA ist mit der starken Tumorzellsensitivität des MCA auf große Einzeldosen zu erklären (156). Der hierfür verantwortliche niedrige α/β -Wert des MCA lässt sich mit dem linearquadratischen Modell zur Beurteilung der biologischen Wirkung fraktionierter Strahlendosen auf das Gewebe berechnen (102). Nach diesem Modell zeigen Gewebe mit niedrigem α/β -Wert (2-5 Gy) im Vergleich zu jenen mit hohem Wert (>10 Gy) eine erhöhte Zellreaktion auf große Einzeldosen (> 2 Gy) (157). Unter der Annahme eines α/β -Wertes des Brustkrebsgewebes von 4 entspricht die intraoperative Einzeldosis von 10 Gy (biologische effektive Dosis=35 Gy) einem perkutanen Boost mit 24 Gy, fraktioniert in Einzeldosen von 2 Gy (154).

Die hypofraktionierte Bestrahlung führt zu geringeren Nebenwirkungen in frühreagierendem Normalgewebe (z.B. Haut) (101). Trotzdem sind erhöhte Einzeldosen durch die steigende chronische Toxizität auf spät reagierendes Gewebe (z.B. subkutanes Gewebe) limitiert (158). Somit gewann die Untersuchung der chronischen Nebenwirkungen nach Applikation einer hohen Einzeldosis bei Bestrahlung an

4 Diskussion

Bedeutung. Verschiedene Studien evaluierten die IORT mit einer Strahlendosis von 20 Gy als Boostverfahren (159, 160).

Basierend auf diversen Phase-III-Studien der vergangen 10 Jahre erneuerten die DEGRO und die AGO die Empfehlungen für die Indikationsstellung der IORT als Monotherapie (APBI) (80, 128). Demnach kann eine alleinige IORT bereits für Patientinnen ab dem 50. Lebensjahr unter Voraussetzung einer günstigen Tumorcharakteristik mit geringem Rezidivrisiko empfohlen werden. Die S3-Leitlinie gibt weiterhin eine offene Empfehlung einer alleinigen IORT für Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil (17).

Die Vorteile der IORT als APBI liegen besonders in der Vermeidung der Bestrahlungsserie nach BET. Am UKW wird die intraoperative Monotherapie mit strenger Indikationsstellung und nach ausführlicher Patientenberatung bezüglich der Therapieoptionen eingesetzt. So wurde lediglich bei 4 Patientinnen des analysierten Gesamtkollektivs eine ursprünglich geplante intraoperative Monotherapie durchgeführt. Mit der folgenden WBRT nach IORT wird das Risiko verbleibender okkulten Tumorzellnester außerhalb des Indexquadranten reduziert (154).

4.2 Literaturvergleich der onkologischen Ergebnisse

Im Würzburger Patientenkollektiv lag eine 100%iges rezidivfreies Überleben vor. Einerseits ist dieses Ergebnis auf die bewiesene erhöhte lokale Tumorkontrolle nach IORT zurückzuführen (154). Andererseits steht dieses bemerkenswerte onkologische Ergebnis im Zusammenhang mit den frühen und biologisch günstigen Krebsstadien der analysierten Brustkrebspatientinnen. Zu erwähnen sei, dass bei Patientinnen bis zum 50. Lebensjahr ein höheres LR-Risiko besteht (161). In vorliegendem Kollektiv waren 11,3% jünger als 51 Jahre. Siebenundneunzig Prozent der Patientinnen erhielten eine AHT, die weiterhin das LR-Risiko reduzierte. In der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) wurde durch die Einnahme von Tamoxifen eine relative Risikoreduktion für ein LR belegt (68). Unter den analysierten Patientinnen erfolgte in 24 Fällen eine Nachresektion in einer sekundären Operation. Eine R1-Situation lag bei 20 Patientinnen vor. Bei 4 Patientinnen wurde aufgrund eines knappen Resektionsrandes oder V.a. weitere Tumorausläufer nachreseziert. Dies weist auf eine sicherheitsassoziierte Vorgehensweise hin und führte zu einer weiteren Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle. Das relativ kurze gynäkologische Follow-up (Median 37 Monate) ist bei der Bewertung des onkologischen Ergebnisses zu beachten. Lediglich bei 15,7% der Patientinnen betrug das gynäkologische Follow-up über 4 Jahre nach BET.

4 Diskussion

Zweitkarzinome anderer Organe traten im analysierten Gesamtkollektiv bei 3 (2,4%) Patientinnen auf. Bei einer Patientin wurde nach 34 Monaten ein CLIS in der kontralateralen Brust diagnostiziert. Ein erhöhtes Risiko eines kontralateralen Zweikarzinoms wurde bei nicht angewandter endokriner Therapie, fortgeschrittener Tumorgroße, positivem Nodalstatus sowie einem lobulären Tumortyp belegt (162). Auch die Fernmetastasierung steht im Zusammenhang mit einem hohen Risikoprofil des MCA (163).

In der Studie der EORTC wurde das onkologische Ergebnis der perkutanen Bestrahlung mit und ohne Boost in einem Nachsorgezeitraum von 20 Jahren evaluiert. Bartelink et al. veröffentlichten die LR-Rate nach einem Follow-up von 5-Jahren (*siehe Tabelle 31*) (153). In der nachfolgenden Veröffentlichung nach einem Follow-up von 20 Jahren wurde eine ipsilaterale LR-Rate von 17% bei Patientinnen mit alleiniger perkutaner WBRT registriert (105). In der perkutanen Boost-Gruppe trat ein LR signifikant seltener auf. Diese Studie bewies vor allem einen Benefit der Boostbestrahlung bei Patientinnen bis zum 50. Lebensjahr oder mit vorhandener DCIS-Komponente.

Weitere Studien evaluierten die Multikatheter-Brachytherapie als Boostverfahren. Polgár et al. berichteten über ein gesteigertes (lokal-)rezidivfreies Überleben bei gleichwertigem Gesamtüberleben der Patientinnen nach zusätzlicher Boostbestrahlung verglichen mit Patientinnen nach alleiniger WBRT. Diese Ergebnisse bezogen sich auf eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren (164). In der Studie nach Harms et al. entwickelten 4,4% der Patientinnen mit erfolgreichem Brachytherapie-Boost ein ipsilaterales Rezidiv nach einem 5-Jahres-Follow-up (119).

Die IORT fand in den TARGIT-Studien als Boost (TARGIT-Boost) und auch als Monotherapie (TARGIT-Alone) Anwendung und wurde hinsichtlich verschiedener Studienendpunkte analysiert (*siehe <http://www.targit.org.uk>*). Die Ergebnisse dieser Langzeitstudien wurden nach unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten veröffentlicht. In der Targit-B Studie trat nach einem 5-Jahres-Follow-up bei 2,7% (8/300) der Patientinnen, die einen intraoperativen Boost erhielten, ein intramammäres Rezidiv auf (124). Die Rezidive wurden zwischen dem 10. und 77. Monat nach BET diagnostiziert. Nach der Kaplan-Meier-Schätzung betrug die ipsilaterale LR-Rate nach 5 Jahren 1,73%. Wenz et al. ermittelten bei Patientinnen nach erfolgreichem intraoperativen Boost ein 99%iges lokalrezidivfreies Überleben bezogen auf ein 5-Jahres-Follow-up (123). Die beiden Patientinnen mit einer lokalen Rezidivsituation erkrankten zuvor an einem MCA mit Hochrisikoprofil. Die Rezidive wurden 10 und 17 Monate nach IORT diagnostiziert. In der Studie nach Blank et al. wurde im Patientenkollektiv mit intraoperativem Boost ein

4 Diskussion

lokalrezidivfreies Überleben von 96,2% nach 5 Jahren erhoben (165). Es wurden 5 invasive intramammäre LR, ein weiteres lokales DCIS sowie ein regionäres axilläres Rezidiv innerhalb von 11 bis 75 Monaten nach IORT registriert. Alle Patientinnen mit einer Rezidivsituation wiesen ein erhöhtes Risikoprofil des ursprünglichen MCa auf.

Die Studie nach Key et al. belegte nach einem medianen Follow-up von 38,9 Monaten die Plausibilität eines 100%igen lokalrezidivfreien Überlebens nach IORT als Boost und auch als Monotherapie (134). Dieses Ergebnis stimmt mit der Auswertung der Würzburger Daten überein.

In den letzten Jahren untersuchten Studien die Langzeitergebnisse verschiedener Techniken der Teilbrustbestrahlung. In der Studie nach Veronesi et al. wurde bei Patientinnen nach Anwendung der IOERT als Monotherapie eine signifikant höhere LR-Rate als bei Patientinnen nach erhaltener WBRT mit perkutanem Boost erhoben (166). Das Therapieergebnis zwischen den beiden Gruppen unterschied sich im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das Auftreten von Fernmetastasen nicht. Diese onkologische Auswertung bezog sich auf eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren.

Mit der TARGIT-A-Studie nach Vaidya et al. wurde bestätigt, dass die intraoperative Monotherapie bei Patientinnen im frühen Brustkrebsstadium der WBRT hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nicht unterlegen ist. Nach einer Nachsorgezeit von 5 Jahren unterschied sich die LR-Rate zwischen der TARGIT- und WBRT-Gruppe mit einer Differenz von 1,16% zugunsten der Patientinnen mit WBRT (127).

In der GEC-ESTRO-Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit erfolgter Brachytherapie und jenen mit einer Standard-WBRT und anschließendem perkutanen Boost hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens ersichtlich (*siehe Tabelle 31*) (120).

Tabelle 31: Literaturvergleich: lokale Tumorkontrolle nach unterschiedlichen RT-Techniken

Autor, Jahr, Referenz	Patientenkollektiv, RT-Technik Dosis [Gy]/ Follow-up median	Onkologisches Ergebnis
Perkutaner Boost (Studien der EORTC)		
Bartelink, H., et al., 2001, (153)	Gr. 1: 2657 Pat., perkutane WBRT: 50 Gy à 2 Gy Gr. 2: 2661 Pat., perkutane WBRT + Boost 16 Gy (perkutane Elektronenstrahlung) Follow-up median: 5,1 Jahre	Lokales Rezidiv: Gr. 1: 7,3%, Gr. 2: 4,3% Überleben ohne Fernmetastasen: Gr. 1+ Gr. 2: 87% Gesamtüberleben: Gr. 1+ Gr. 2: 91%
Vrieling, C., et al., 2017 (105)	Gr. 1: 801 Pat., perkutane WBRT: 50 Gy à 2 Gy Gr. 2: 815 Pat., perkutane WBRT + Boost 16 Gy (perkutane Elektronenstrahlung) Follow-up median: 20 Jahre	Lokales Rezidiv: Gr. 1: 17% Gr. 2: 12%

4 Diskussion

Brachytherapie als Boost		
Polgár, C., et al, 2002, (164)	<p>Gr. 1: 103 Pat., perkutane WBRT: 50 Gy à 2 Gy</p> <p>Gr. 2: 104 Pat., perkutane WBRT + Boost: 16 Gy (perkutane Elektronen-strahlung, oder HDR-Brachytherapie)</p> <p>Follow-up median: 5,3 Jahre</p>	<p>Lokales Rezidiv (ipsilaterale Brust inkl. Tumorbett): Gr. 1: 15,5%, Gr. 2: 6,7%</p> <p>Tumorbett Rezidiv: Gr. 1: 11,7%, Gr. 2: 3,8%</p> <p>Lokalrezidivfreies Überleben nach 5 Jahren: Gr. 1: 84,9%, Gr. 2: 92,7%</p> <p>Lokales/regionales/fernes Rezidiv: Gr. 1: 35,0%, Gr. 2: 22,1%</p> <p>Brustkrebsassoziiertes Tod: Gr. 1: 19,4%, Gr. 2: 9,6%</p>
Harms et al., 2002, (119)	<p>113 Pat., perkutane WBRT: 50 Gy à 2 Gy + Boost (PDR-Brachytherapie)</p> <p>Follow-up median: 5,08 Jahre</p>	<p>Lokales Rezidiv: 4,4%</p> <p>Tumorbett Rezidiv: 3,5%</p> <p>Lokalrezidivfreies Überleben: 95%</p> <p>Gesamtüberleben: 93%</p>
IORT als Boost		
Vaidya, J.S., et al. 2011 (124)	<p>300 Pat., IORT: 50 kV Xray, 18-20 Gy + perkutane WBRT: 40-50 Gy in 25 Fraktionen</p> <p>Follow-up median: 5,04 Jahre</p>	<p>Kaplan-Meier-Schätzung: Lokales Rezidiv: 1,73%</p> <p>Tumorbett Rezidiv: 1,04%</p>
Wenz, F., et al. 2010, (123)	<p>154 Pat., IORT: 50 kV Xray, 20 Gy + perkutane WBRT: 40-50 Gy in 25 Fraktionen</p> <p>Follow-up median: 3,6 Jahre</p>	<p>Nach 3,6 Jahren: Lokales Rezidiv: 1,3%</p> <p>nach 5 Jahren (Kaplan-Meier-Schätzung): Lokalrezidivfreies Überleben: 98,5%</p> <p>Gesamtüberleben: 87%</p>
Blank, E., et al., 2010 (165)	<p>197 Pat., IORT: 50 kV Xray, 20 Gy + perkutane WBRT: 40-50 Gy in 25 Fraktionen</p> <p>Follow-up median: 3,08 Jahre</p>	<p>nach 5 Jahren (Kaplan-Meier-Schätzung): Lokalrezidivfreies Überleben: 96,2%</p> <p>Krankheitsfreies Überleben: 81,0%</p> <p>Gesamtüberleben: 91,3%</p>
IORT/IOERT-Monotherapie		
Veronesi, U., et al., 2013, (166)	<p>Gr. 1: 651 Pat., IOERT: 21 Gy</p> <p>Gr. 2: 654 Pat., perkutane WBRT: 50 Gy à 2 Gy + Boost 10 Gy (perkutane Elektronenstrahlung)</p> <p>Follow-up median: 5,8 Jahre</p>	<p>nach 5 Jahren: Lokales Rezidiv: Gr. 1.: 4,4%, Gr. 2: 0,4%</p> <p>Tumorbett Rezidiv: Gr. 1.: 2,5%, Gr. 2: 0,4%</p> <p>Regionale Rezidive: Gr. 1.: 1,0%, Gr. 2: 0,3%</p> <p>Fernmetastasen: Gr. 1.: 5,1%, Gr. 2: 4,8%</p> <p>Gesamtüberleben: Gr. 1.: 96,8%, Gr. 2: 96,9%</p>
Vaidya, J. S., et al., 2020, (127)	<p>Gr. 1: 1140 Pat., IORT: 50 kV Xray, 20 Gy</p> <p>Gr. 2: 1158 Pat., Standard perkutane WBRT</p> <p>Follow-up median: 8,6 Jahre</p>	<p>Lokalrezidivrate nach 5 Jahren: Gr. 1.: 2,11%, Gr. 2: 0,95%</p>
Strnad, V., et al, 2016, (120)	<p>Gr. 1: 663 Pat., APBI-Brachytherapie (PDR oder HDR)</p> <p>Gr. 2: 551 Pat., perkutane WBRT: 50-50,4 Gy (GD) à 1,8-2 Gy (ED) + Boost 10 Gy (perkutane Elektronenstrahlung)</p> <p>Follow-up median: 5 Jahre</p>	<p>Lokales Rezidiv: Gr. 1.: 1,44%, Gr. 2: 0,92%</p> <p>Regionale Rezidive: Gr. 1.: 0,48%, Gr. 2: 0,18%</p> <p>Ferne Rezidive: Gr. 1.: 0,8%, Gr. 2: 0,93%</p> <p>Krankheitsfreies Überleben: Gr. 1.: 95,03%, Gr. 2: 94,45%</p> <p>Gesamtüberleben: Gr. 1.: 97,27%, Gr. 2: 95,55%</p>

4.3 Toxizität der Bestrahlung

Trotz des hier bemerkenswert guten onkologischen Ergebnisses nach IORT als Boost dürfen bestrahlungsassoziierte Nebenwirkungen nicht vernachlässigt werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv traten tolerierbare akute und chronische Nebenwirkungen auf. Die lokalisierte Dosisescalation (nominell im Median 59 Gy) auf das Tumorbett mittels IORT sowie die 3D-geplante Bestrahlung der Brust mit tangential opponierenden Bestrahlungsfeldern mit 50 Gy gewährleisteten eine Aussparung von Risikoorganen und ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.

4.3.1 Akute Toxizität

In der Evaluation des Ausgangszustandes (Baseline) ca. 4 Wochen nach BET/IORT lagen im analysierten Kollektiv überwiegend geringe Nebenwirkungen des ersten und zweiten Grades vor. Fünf (4,4%) Patientinnen entwickelten eine Wundinfektion des dritten Grades. Auch die akute Toxizität im Zeitraum der perkutanen Serie bis einschließlich des 90. Tages nach RT-Abschluss bezog sich, bis auf Ausnahme der akuten Radiodermatitis, auf milde bis moderate Nebenwirkungen (Grad 1/Grad 2).

4.3.1.1 Einflussfaktoren auf die akute Toxizität

In dieser Studie lag bei Patientinnen mit höherem Alter signifikant häufiger eine milde frühe Radiodermatitis nach IORT vor als bei jüngeren Patientinnen. Dieses Ergebnis bezog sich auf Evaluation der Nebenwirkungen 4 Wochen nach IORT und vor perkutaner WBRT. In der Metaanalyse nach Xie et al. konnte das Alter nicht als signifikanter Risikofaktoren für die Entwicklung einer akuten Radiodermatitis bei erfolgter perkutaner Bestrahlung bestätigt werden (167). Die IORT stellt das Unterscheidungsmerkmal zu dieser Studie dar und könnte Ursache für das abweichende Ergebnis sein. Kraus-Tiefenbach et al. konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter, Tumorstadium, Zeitabstand zwischen IORT und perkutaner Serie und dem Auftreten akuter Nebenwirkungen nach einem intraoperativen Boost feststellen (159). Wenz et al. registrierten bei Patientinnen nach Einsatz großer Intrabeam-Applikatoren verglichen mit kleinerem Durchmesser eine häufigere Entwicklung eines Seroms (123). In vorliegender Studie führte ein größerer Applikator tendenziell zu einem häufigeren Auftreten von Wundkomplikationen nach IORT und vor Beginn der perkutanen Serie. Dieses Ergebnis könnte durch eine vergrößerte Resektionshöhle entsprechend des größeren Applikators erklärt werden.

In vorliegender Arbeit traten während der WBRT und einschließlich des 90. Tages nach RT (=akute Toxizität) bei Patientinnen mit einer intraoperativen Boostdosis von 20 Gy

4 Diskussion

signifikant häufiger akute lokale Brustödeme auf als bei Patientinnen mit einer Boostdosis von 9 Gy. Eine Studie belegte den Einfluss der Boostdosis auf das Auftreten lokalisierter Brustödeme 18 Monaten nach RT (168). Borm et al. ermittelten die Größe des bestrahlten Brustvolumens als signifikanten Risikofaktor der akuten Radiodermatitis (98). Dieses Ergebnis wurde in vorliegender Studie bestätigt. Es zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten stärkerer akuter Hauttoxizität bei größerem bestrahlten Zielvolumen (PTV) als bei kleinerem bestrahlten PTV.

4.3.1.2 Literaturvergleich

Nur wenige Studien eruierten die akuten strahlenassoziierten Nebenwirkungen nach ähnlichen Behandlungsmodalitäten. Der direkte Vergleich mit anderen Studienergebnissen ist häufig durch die unterschiedliche Erfassung der Nebenwirkungen zu verschiedenen Zeitpunkten bei abweichendem Studiendesign limitiert.

In der ELIOT-Studie belegten Veronesi et al. eine signifikant geringere akute Hauttoxizität bei Patientinnen nach alleiniger IOERT verglichen mit Patientinnen nach Anwendung eines perkutanen Boosts nach WBRT (166). Auch nach intraoperativer PBI mit dem Intrabeam-Gerät (TARGIT-A) traten signifikant geringere bestrahlungsassoziierte Hautnebenwirkungen des dritten und vierten Grades als nach WBRT auf (169). Tabelle 32 zeigt eine Übersicht vergleichbarer Studienergebnisse.

Kraus-Tiefenbach et al. ermittelten die akute Toxizität der IORT als Boost sowie der perkutanen WBRT (159). Die vier Wochen nach BET/IORT erhobenen Nebenwirkungen in der Studie nach Kraus-Tiefenbach et al. können dem Ausgangszustand (=Baseline) der vorliegenden Arbeit gegenübergestellt werden. Die analysierte Toxizität 8 Wochen postoperativ (entspricht dem Ende der WBRT) lässt sich mit der akuten Toxizität (während und nach WBRT) des Würzburger Kollektivs vergleichen (*siehe Tabelle 32*). Ott et al. verglichen in ihrer Studie die akuten Nebenwirkungen bis zum 90. Tag nach RT zwischen Patientinnen mit einer Brachytherapie als APBI und jenen mit perkutanem Boost nach WBRT (170).

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach IORT entwickelten 27,2% des Würzburger Patientenkollektivs leichte Erytheme entsprechend einer Radiodermatitis ersten Grades. Kraus-Tiefenbach et al. dokumentierten zum Zeitpunkt des Planungs-CTs (4 Wochen nach IORT) lediglich in 6% der IORT-WBRT-Gruppe leichte Erytheme (159). Key et al. berichteten in 16,3% des Gesamtkollektivs von einer Radiodermatitis ersten Grades einen Monat nach IORT (134). Diese Studie analysierte die akuten/chronischen

4 Diskussion

Nebenwirkungen und das kosmetische Ergebnis nach IORT als Boost und als Monotherapie.

Nach Kraus-Tiefenbach lagen mit dem Abschluss der perkutanen WBRT (8 Wochen postoperativ) in 43% bzw. in 16% der IORT-WBRT-Gruppe Erytheme ersten bzw. zweiten Grades vor (159). In der Studie von Ott et al. trat mit 92% eine Radiodermatitis signifikant häufiger bei Patientinnen nach einer perkutanen Bestrahlung auf als bei Patientinnen nach einer alleinigen Brachytherapie (170). Verglichen mit dem Auftreten der Nebenwirkungen nach perkutaner Bestrahlung in der Studie nach Ott et al. wurde im Würzburger-Kollektiv vermehrt ein milde Radiodermatitis ersten Grades erhoben (81,0% vs. Ott et al.: 49%). Seltener lag jedoch eine Radiodermatitis zweiten Grades vor (14,7% vs. Ott et al.: 36%).

Kraus-Tiefenbach et al. ermittelten eine Woche nach BET bei 2 (2%) Patientinnen der IORT-Gruppe eine verzögerte Wundheilung, die sich nach 4 Wochen regredient zeigte (159). In der Analyse nach Key et al. entwickelten 16,3% der Patientinnen eine Wundheilungsstörung, die länger als einen Monat nach IORT andauerte (134). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit trat in 8,7% der Fälle eine Wundkomplikation vor perkutaner Bestrahlung (Baseline Toxizität) auf. Im weiteren zeitlichen Verlauf der akuten Toxizität während der WBRT und bis einschließlich des 90. Tages reduzierten sich die Wundkomplikationen auf 4,3%.

In der Studie nach Kraus-Tiefenbach lag bei 4% der Patientinnen der IORT-WBRT-Gruppe eine Brustentzündung vor, die antibiotisch behandelt wurde (159). Drei Prozent dieser Fälle hatten eine rezidivierende Brustentzündung zwischen dem 4. und 6. Monat postoperativ. Verglichen mit diesen Ergebnissen entwickelte im Würzburger Patientenkollektiv eine Patientin (0,9%) eine akute Mastitis während der perkutanen Bestrahlung. In der WBRT-Gruppe der Studie nach Ott et al. trat in 2% eine Brustentzündung auf (170). Signifikant häufiger hatten Patientinnen nach durchgeführter Brachytherapie als APBI eine Mastitis.

Nach Kraus-Tiefenbach et al. wurde bei 14% der Patientinnen 4 Wochen nach IORT ein Hämatoserom diagnostiziert (159). Die Anzahl reduzierte sich nach Bestrahlungsende auf 2%. Ott et al. stellten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Hämatoms bei Anwendung einer Brachytherapie als bei perkutaner Bestrahlung fest (170).

Im Vergleich mit der Studie von Kraus-Tiefenbach wurde in vorliegender Auswertung sowohl in der Baseline-Toxizität als auch in der akuten Toxizität deutlich häufiger eine Induration ersten Grades dokumentiert (*siehe Tabelle 32*) (159). Diese starken Differenzen könnten auf die unterschiedliche Erhebungsweise und Definition der

4 Diskussion

Nebenwirkungen zurückzuführen sein. Im Würzburger Kollektiv wurden jegliche Verhärtungen im Bereich des Tumorbetts, der oberflächlichen Narbe und der gesamten Brust nach den CTCAE-Kriterien bewertet. Verglichen mit der Studie nach Ott et al. lagen akuten Brustschmerzen im Würzburger Kollektiv prozentual häufiger vor (*siehe Tabelle 32*) (170).

4 Diskussion

Tabelle 32: Literaturvergleich: akute Toxizität nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken

Ergebnisse	Kraus-Tiefenbach, U., et al., 2006, (159)					Ott, O. J., et al., 2016, (170)			Würzburger Kollektiv, 2021		
	4 W. postop	8 W. postop (WBRT-Ende)	4-6 M. postop	Gr. 1	Gr. 2	Baseline*	Akute Toxizität**				
Erythem Grad I						Radiodermatitis				Radiodermatitis	
Erythem Grad II											
Induration Tumorbett										Induration***	
Induration Brust											
Hämatoserosom						Hämatom				Serom/Grad 1 Hämatom	
Verzögerte Wundheilung										Wundkomplikation	
Brustinfektion						Brustinfektion				Brustinfektion	
Brustödem											
Hyperpigmentierung						Brustschmerzen				Brustschmerzen/Grad 1	
										Lokales Ödem/Grad 1	
						Brustverletzung					

4.3.2 Chronische Toxizität

Mit der Anwendung hypofraktionierter Bestrahlungstechniken und der APBI gewann die Evaluation der chronischen Toxizität der Bestrahlung an Bedeutung. Die RT mit hohen Einzeldosen steigert das Risiko der Entwicklung spätauftretender Fibrosen (171). Tabelle 33 zeigt eine Übersicht über das prozentuale Auftreten chronischer Nebenwirkungen in Vergleichsstudien.

4.3.2.1 Einflussfaktoren auf die chronische Toxizität

Wenz et al. ermittelten eine signifikante positive Korrelation zwischen der Applikatorgröße des Intrabeam-Geräts und dem Auftreten später Brustfibrosen nach IORT als Boost (123). Auch zwischen der Größe des Brustvolumens und der Entwicklung chronischer Fibrosen bestand ein proportionaler Zusammenhang. Im Würzburger Kollektiv lag kein Unterschied im Auftreten einer chronischen Brustfibrose zwischen den Applikator- und PTV-Vergleichsgruppen vor. Auch Sperk et. al konnten den Einfluss der Applikatorgröße auf das Auftreten von Spätfibrosen nicht bestätigen (135). In der Auswertung des Würzburger Patientenkollektivs wurde in der Gruppe mit größerem Applikatordurchmesser ein signifikant häufigeres Auftreten von chronischen Hautnebenwirkungen nach RTOG erhoben. Dieses Ergebnis könnte mit der längeren Bestrahlungsdauer aufgrund der geringeren Oberflächendosisrate größerer Applikatoren erklärt werden (137).

Bartelink et. al konnten in der perkutanen Boost-Gruppe einen signifikant höheren prozentualen Anteil mittelschwerer bis schwere chronischer Fibrosen als bei Patientinnen ohne Boost feststellen (28% vs. 13%) (172). Dieses Ergebnis bezog sich auf ein Follow-up von 10 Jahren. Auch die weiterführende Studie konnte dies nach einem Follow-up von 20 Jahren bestätigen (106). Weitere Studien analysierten und verglichen die Entwicklung von Spätnebenwirkungen nach Anwendung anderer Bestrahlungsmodalitäten. In der Studie nach Harms et al. wurde die PDR-Brachytherapie als Boost bei WBRT bezüglich der lokalen Tumorkontrolle, der Spättoxizität und des kosmetischen Ergebnisses analysiert (119). Hierbei wurde eine hohe Boostdosis als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten schwerere Brustfibrosen bestätigt. Während 54,6% der Patientinnen nach einer Boostdosis von über 20 Gy von einer schweren Brustfibrose (Grad 3) betroffen waren, lag diese bei 10,8% der Patientinnen nach einem Boost mit bis zu 20 Gy vor. Auch Brouwers et al. belegten nach Anwendung einer erhöhten perkutanen Boostdosis von 26 Gy sowohl in der gesamten

4 Diskussion

Brust als auch im Tumorbett eine verstärkte Fibrosierung (173). Dieses Ergebnis wurde mit der perkutanen Standard-Boostdosis von 16 Gy verglichen.

In der vorliegenden Studie wurde ein signifikant häufigeres Auftreten mittelschwerer Fibrosen zweiten Grades nach einer applizierten intraoperativen Dosis von 20 Gy als nach einer Boostdosis von 9 Gy beobachtet. Die Klassifikationssysteme nach CTCAE, RTOG und LENT-SOMA zeigten hierbei ähnliche Ergebnisse und können somit als zuverlässige Bewertungsmaßstäbe der späten subkutanen Nebenwirkungen nach RT beurteilt werden.

Es wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit der Erfassung später Fibrosen, lokaler Ödeme und Lymphödemen zwischen den unabhängigen Patientengruppen mit unterschiedlicher Nachsorgezeit ermittelt. Dennoch zeigten Patientinnen mit einem längeren Follow-up tendenziell ein verstärktes Auftreten von Fibrosen zweiten Grades, Lymphödemen ersten Grades und lokalen Brustödemen zweiten Grades. Polgár et al. erfassten eine zunehmende Prävalenz der subkutanen Nebenwirkungen und Teleangiektasien über einen Zeitraum zwischen dem ersten und fünften Jahr nach RT (sowohl in der APBI- als auch in der WBRT-Gruppe) (174). Daneben wurde ab dem ersten Nachsorgejahr eine Reduktion der Hyperpigmentierung beobachtet.

Im Würzburger Patientenkollektiv war das Follow-up in der 20 Gy-Gruppe länger als in der 9 Gy-Gruppe (Median: 39 vs. 37 Monate, >48 Monate: 31,8% vs. 16,1%). Neben der IORT-Dosis könnte die längere Nachsorgezeit zu einer höheren Prävalenz moderater Spätfibrosen des Brustgewebes in der 20 Gy-Gruppe beitragen.

Der Allgemeinzustand der Patientinnen entsprechend des Karnofsky-Index zeigte einen Rückgang von 100% auf 90-70% zwischen der prätherapeutischen Erhebung und dem letzten Nachsorgetermin. Es sollten bei der Bewertung der Verschlechterung des Allgemeinzustandes das zunehmende Alter und die auftretenden Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.

4.3.2.2 Literaturvergleich

Die Spätnebenwirkungen im analysierten Patientenkollektiv beschränkten sich nach einem medianen Follow-up von 37 Monaten nach RT überwiegend auf milde bis moderate Nebenwirkungen des ersten/zweiten Grades. In 2,6% der Fälle lagen chronischen Hauttoxizitäten dritten Grades vor. Die Ergebnisse der Analyse des Würzburger Patientenkollektivs lassen sich mit den Auswertungen anderer Studien vergleichen (*siehe Tabelle 33*).

Kraus-Tiefenbach et al. evaluierten nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 25 Monaten die chronische Toxizität des intraoperativen Boosts mit 20 Gy (160). Es wurde

4 Diskussion

von 2 (2,7%) Patientinnen berichtet, die 6 Monate nach BET eine Brustentzündung entwickelten. In vorliegender Arbeit trat bei 5 (4,3%) Patientinnen zwischen dem 90. Tag und dem 27. Monat nach RT-Ende eine Mastitis auf.

Die prospektive Studie nach Wenz et. al. eruierte die Spättoxizität 3 Jahren nach IORT-Boost (20 Gy) (123). Bei 5% dieser Patientinnen lag eine Brustfibrose dritten Grades vor. Im Vergleich traten im Patientenkollektiv dieser Arbeit bei einer medianen IORT-Dosis von 9 Gy keine schweren Fibrosen in der behandelten Brust auf. Ursächlich für die stärkere subkutane Toxizität in der Arbeit nach Wenz et al. könnte die intraoperative Dosis von 20 Gy sein. Key et al. beobachteten bei 43% Patientinnen, die einen IORT-Boost (20 Gy) erhielten, eine moderate chronische Fibrose zweiten Grades (134). Dieses Ergebnis ist mit dem Auftreten einer Grad 2 Fibrose (LENT-SOMA) in 45,5% der Fälle der 20 Gy-Kohorte dieser Arbeit vergleichbar. Wurde die IORT als Monotherapie angewandt, lagen nach Key et al. signifikant weniger chronische Grad 2 Nebenwirkungen vor.

In der Matched-Pair-Analyse nach Welzel et al. wiesen 68% der Patientinnen, die mit einem intraoperativen Boost (20 Gy) bestrahlt wurden, keine oder milde Brustfibrosen (Grad 0/1) auf (175). Zweiunddreißig Prozent entwickelten eine Fibrose zweiten Grades. Sperk et al. verglichen jeweils die chronischen Nebenwirkungen nach intraoperativer Monotherapie und IORT-Boost (TARGIT-Arm A) mit jenen nach einer Standard-WBRT (TARGIT-Arm B) (135). Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe mit Patientinnen, die einen IORT-Boost erhielten, in die Analyse einbezogen. Im TARGIT-Arm A hatten Patientinnen nach intraoperativer Monotherapie signifikant seltener moderate bis schwere Fibrosen (Grad 2/3) als Patientinnen, die eine zusätzliche WBRT erhielten. Auch Teleangiektasien und Brustschmerzen waren im Vergleich zwischen den Gruppen des TARGIT-Arms A nach der Monotherapie weniger ausgeprägt.

Verglichen mit der Auswertung dieser Arbeit wurden in der Studie nach Blank et al. weniger Patientinnen mit Brustfibrosen ersten Grades jedoch ein höherer prozentualer Anteil mit Fibrosen zweiten Grades beobachtet (*siehe Tabelle 33*) (165).

Allgemein können vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Schweregrade chronischer Brustfibrosen zwischen den IORT-WBRT-Gruppen in der Literatur gefunden werden.

Verglichen mit anderen Studien, die die chronische Toxizität nach einem intraoperativen Boost analysierten, traten Teleangiektasien im Würzburger Patientenkollektiv mit geringen Abweichungen auf. Während nach Wenz et al. 6% der IORT-WBRT-Gruppe Teleangiektasien (Grad 1) entwickelten, lagen in der Studie nach Key et al. bei 23,3% der Patientinnen der IORT-WBRT-Gruppe Teleangiektasien (Grad 1) vor (123, 134).

4 Diskussion

In vorliegender Studie wurden auftretende Brustödeme nach CTCAE bewertet und können somit nicht direkt mit der Bewertung nach LENT-SOMA verglichen werden.

Nach CTCAE-Klassifikation hatten 20,9% der Patientinnen des Würzburger Kollektivs ein lokales Brustödem ersten oder zweiten Grades. Ein übereinstimmendes Ergebnis, jedoch nach LENT-SOMA klassifiziert, wurde in der WBRT-Gruppe der Studie nach Welzel et al. erhoben (175). Hier wiesen Patientinnen der IORT-WBRT-Gruppe lediglich in 9% ein lokales Ödem auf.

Die Häufigkeit des Auftretens chronischer Lymphödeme des Armes im Würzburger Patientenkollektiv (5,2%) ist mit der Analyse nach Wenz et al. (7%) vergleichbar (123). Im Würzburger Patientenkollektiv entwickelten 19,1% eine schwache und vermutlich temporäre Hyperpigmentierung ersten Grades im Bestrahlungsareal. Dieses Ergebnis entsprach nahezu dem prozentualen Auftreten von Hyperpigmentierungen bei Patientinnen mit intraoperativem Boost in der Analyse von Key et al. (20%) (134). Weitere Studien zeigten ein geringeres Vorliegen von Hyperpigmentierungen als späte Nebenwirkung (*siehe Tabelle 33*).

In vorliegender Arbeit waren 6,1% von moderaten Brustschmerzen mit Einschränkungen im Alltag (nach CTCAE) betroffen. Es ließ sich eine Parallele zu den analysierten Brustschmerzen zweiten Grades nach LENT-SOMA in den IORT-WBRT-Gruppen der Studien nach Wenz et al., Key et al. und Blank et al. ziehen (123, 134, 165). In anderen Studien waren höhere Angaben der Schmerzensation ersichtlich (*siehe Tabelle 33*).

4 Diskussion

Tabelle 33: Literaturvergleich: chronische Toxizität nach LENT-SOMA nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken

Ergebnisse						
Wenz, et al., 2010, (123)	Key, et al., 2017, (134)	Welzel, et al., 2010 (175)	Blank, et al., 2010, (165)	Sperk, et al., 2012, (135)	Würzburger Kollektiv, 2021	
Follow-up 3 Jahre	Follow-up 3,2 Jahre *	Follow-up 47 Monate *	Follow-up 5 Jahre	Follow-up 3 Jahre	Follow-up 37 Monate*	
Brustfibrose	Brustfibrose	Brustfibrose	Brustfibrose	Brustfibrose II/III Gr.1a Gr.1b Gr.2	Brustfibrose	
				Gr.1a/b Gr.2		
Teleangiektasie	Teleangiektasie	Teleangiektasie	Teleangiektasie	Teleangiektasie (Ja/Nein)	Teleangiektasie	
Brustödem	Brustödem	Brustödem	Brustödem	Brustödem II/III		
Lymphödem Arm		Lymphödem Arm	Lymphödem Arm	Lymphödem Arm II/III/IV	Lymphödem Arm	
Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierung II	Hyperpigmentierung	
Brustschmerzen	Brustschmerzen	Brustschmerzen	Brustschmerzen	Brustschmerzen II/III/IV		

4 Diskussion

Um einen Vergleich mit spätauftretenden Nebenwirkungen anderer Bestrahlungstechniken bei Brustkrebspatientinnen anzustellen, bezog man sich auf die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie der GEC-ESTRO (174). Diese wurde an 16 Bestrahlungszentren in 7 europäischen Ländern, unter anderem in der Strahlentherapie des UKW, durchgeführt. Das Kollektiv umfasste Brustkrebspatientinnen älter als 40 Jahre im frühen Brustkrebsstadium, die randomisiert mit einer interstitiellen HDR-Brachytherapie als APBI oder einer perkutanen WBRT mit zusätzlichem perkutanen Boost behandelt wurden. In Tabelle 34 ist die Prävalenz der Spätnebenwirkungen nach einem 5-Jahres-Follow-up dargestellt. Weniger als 1% der 484 Patientinnen nach durchgeführter APBI und 2% der 393 Frauen nach perkutaner RT hatten Hauttoxizitäten des dritten Grades. In vorliegender Arbeit zeigten sich ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Hauttoxizität zweiten und dritten Grades. Hautnebenwirkungen ersten Grades traten jedoch vermehrt auf. Außerdem entwickelten die Patientinnen der vorliegenden Studie vermehrt Hyperpigmentierungen sowie Fibrosen und berichteten häufiger über Schmerzempfindungen. Besonders auffällig zeigte sich der Unterschied im Auftreten der Grad 2 Fibrosen zwischen den Gruppen der APBI-Studie (APBI: 6%, perkutane RT: 4%) und dem Würzburger Patientenkollektiv (20%). Schlussfolgernd wiesen die Patientinnen nach IORT als Boostverfahren verglichen mit den Patientinnen nach Anwendung einer Brachytherapie als APBI vermehrt, aber dennoch moderate Spätnebenwirkungen auf.

4 Diskussion

Tabelle 34: Literaturvergleich: chronische Toxizität nach Anwendung der APBI-Brachytherapie und perkutanen RT

	Polgár, C. et al., 2017, (174)		Würzburger Kollektiv, 2021		
Ergebnisse	Follow-up 5 Jahre		Follow-up median 37 Monate		
		Gr.1	Gr.2		
	Hauttoxizität (RTOG)		Hauttoxizität (RTOG)		
	Grad 1	10%	12%	Grad 1	24,3%
	Grad 2	3%	4%	Grad 2	4,3%
	Grad 3	<1%	2%	Grad 3	2,6%
	Toxizität des subkutanen Gewebes (RTOG)		Toxizität des subkutanen Gewebes (RTOG)		
	Grad 1	35%	32%	Grad 1	35,7%
	Grad 2	7%	4%	Grad 2	20,0%
	Grad 3	0%	<1%	Grad 3	0,0%
	Brustfibrose (LENT-SOMA)		Brustfibrose (LENT-SOMA)		
	Grad 1	32%	31%	Grad 1	34,8%
	Grad 2	6%	4%	Grad 2	20,0%
	Grad 3	0%	<1%	Grad 3	0,0%
	Brustschmerzen (CTCAE)		Brustschmerzen (CTCAE)		
	Grad 1	21%	19%	Grad 1	36,6%
	Grad 2	<1%	2%	Grad 2	6,1 %
	Grad 3	0%	<1%		
Lymphödem Arm (CTCAE)		Lymphödem Arm (LENT-SOMA)			
Grad 1	2%	4%	Grad 1	3,5%	
Grad 2	<1%	0%	Grad 2	1,7%	
Teleangiektasie (LENT-SOMA)		Teleangiektasie (LENT-SOMA)			
Grad 1	6%	6%	Grad 1	2,6%	
Grad 2	3%	3%	Grad 2	5,2%	
Grad 3	<1%	2%	Grad 3	2,6%	
Hyperpigmentierung (LENT-SOMA)		Hyperpigmentierung (LENT-SOMA)			
Grad 1	5%	9%	Grad 1	19,1%	
Grad 2	<1%	1%			
Gr.1: APBI: HDR-/PDR-Brachytherapie		Pat.kollektiv: IORT+perkutan WBRT			
Gr.2: perkutane WBRT + Boost					

4.4 Kosmetisches Therapieergebnis

Die Strahlentherapie ist für fast alle Brustkrebspatientinnen nach BET empfohlen. Die Bestrahlung kann zu Nebenwirkungen wie einem schlechteren kosmetischen Therapieergebnis und einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen, Haut- und subkutane Nebenwirkungen führen. Mit dem Ziel der Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses und der Reduktion des Nebenwirkungsprofils etablierten sich in den letzten Jahren verschiedene Verfahren der Teilbrustbestrahlung (176).

4.4.1 Einflussfaktoren auf das kosmetische Therapieergebnis

In der EORTC-Studie wurde das kosmetische Therapieergebnis nach einem 3-Jahres-Follow-up bei 1872 Patientinnen, die eine WBRT mit oder ohne perkutanem Boost erhielten, analysiert (177). Es wurde ein signifikanter Einfluss der perkutanen Boostbestrahlung auf das kosmetische Resultat beobachtet. Bei 86% der Patientinnen ohne perkutanem Boost und in 71% der Fälle mit perkutanem Boost wurde das Therapieergebnis aus kosmetischer Sicht mit exzellent/gut bewertet.

Im Würzburger Patientenkollektiv fiel das kosmetische Ergebnis bei Patientinnen mit einem längeren Follow-up (>4 Jahre) schlechter aus als bei Patientinnen mit einem kürzeren Nachsorgezeitraum. Dies betraf jedoch nur die kosmetische Analyse durch den Untersucher und könnte auf eine zufällige Verteilung rückführbar sein.

Brouwers et al. bewiesen nach einem Follow-up von 4 Jahren den signifikanten Einfluss einer erhöhten Boostdosis auf ein schlechteres kosmetisches Ergebnis (173). Nach erfolgter Bestrahlung mit einer Standard-Boostdosis (16 Gy) wurde das Therapieresultat bei 65% der Patientinnen als exzellenten/gut durch den Arzt bewertet. In der Gruppe mit einer erhöhten Boostdosis von 26 Gy lag bei 52% der Patientinnen ein (sehr) gutes Ergebnis vor. Auch aus Patientensicht fiel das kosmetische Ergebnis in der 26 Gy-Kohorte signifikant schlechter aus. Im Würzburger Patientenkollektiv zeigte sich nach Anwendung einer höheren IORT-Dosis (20 Gy) auch ein schlechteres kosmetisches Therapieergebnis. Brouwers et al. ermittelten eine geringe, jedoch signifikante Korrelation zwischen der chronischen Brustfibrose und der kosmetischen Bewertung (173). Demnach fällt die Bewertung mit zunehmender Fibrosierung der Brust schlechter aus. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem beobachteten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen chronischer Brustfibrosen und der Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses durch den Untersucher in der Würzburger Analyse.

4.4.2 Literaturvergleich

In der Literatur etablierten sich verschieden Messinstrumente wie Softwareprogramme und Bewertungsskalen zur Evaluation des kosmetischen Ergebnisses nach Brustkrebstherapie (141, 178, 179). Da es kein standardisiertes Vorgehen gibt, ist ein Literaturvergleich lediglich bedingt möglich.

Corica et al. analysierten verschiedene Bewertungssysteme (Score nach Harris et al., durch Patientinnen, Behandler, medizinisches Personal, Software: BCCT.core) zur Evaluation des kosmetischen Ergebnisses bei Patientinnen der TARGIT-A-Studie (180). Fünf Jahre nach Therapieende wurde das kosmetische Ergebnis der Patientinnen mit erfolgter IORT signifikant häufiger mit exzellent/gut bewertet als bei Patientinnen mit perkutaner WBRT (*siehe Tabelle 35*). Nach der dichotomen Aufteilung (exzellent/gut und akzeptabel/schlecht) lag nach einem Follow-up von 3 Jahren sowohl in der TARGIT IORT-Gruppe der Studie nach Corica et al. als auch im Würzburger Patientenkollektiv in ca. 80% ein ausgezeichnetes/gutes Resultat vor. Abweichungen in der kosmetischen Bewertung zwischen den Studien können mit der Anwendung unterschiedlicher Bestrahlungsmodalitäten erklärt werden. In der Analyse nach Corica et al. konnte ein durchschnittliche Gesamtübereinstimmung zwischen der Bewertung von Patientinnen und Ärzte von 78,6% gezeigt werden.

Keshtgar et al. verglichen nach einem medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren die kosmetischen Ergebnisse der TARGIT IORT-Gruppe und der Standard-WBRT-Gruppe. Die Bewertung erfolgte unter Verwendung eines objektiven Softwareprogrammes mit anschließender Klassifikation nach der Bewertungsskala von Harris et al. (181). Nach der dichotomen Einteilung zeigten Patientinnen der TARGIT IORT-Gruppe mit einer Differenz von 63% signifikant häufiger ein exzellentes/gutes kosmetisches Ergebnis als Patientinnen der WBRT-Gruppe.

Kraus-Tiefenbach et al. berichteten in der IORT-WBRT-Gruppe in 26% bzw. 63% von einem ausgezeichneten bzw. guten kosmetischen Ergebnis (160). Diese Ergebnisse bezogen sich auf 19 Patientinnen, die ein Follow-up von 36 Monaten erreichten. Das prozentual häufigere Auftreten eines akzeptablen kosmetischen Ergebnisses in der vorliegenden Arbeit könnte auf die längere Nachsorgezeit (bis zu 61 Monaten, medianes Follow-up 37 Monate) und das größere Patientenkollektiv zurückzuführen sein.

In der Studie von Key et al. erfolgte die Evaluation des kosmetischen Ergebnisses anhand einer Skala von 0-10 (*siehe Tabelle 35*) (134). Der Mittelwert der kosmetischen Bewertung lag in der IORT-Gruppe im oberen Bereich eines guten Resultats. In der Gruppe mit anschließender WBRT zeigte sich der Mittelwert der kosmetischen Analyse

4 Diskussion

an der Grenze zu einem akzeptablen Ergebnis. Auch die Aussagekraft dieser Studie ist durch die geringe Patientenzahl (n : IORT: 41; IORT+WBRT: 30) limitiert.

Die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses in der APBI-Studie der GEC-ESTRO orientierte sich an einer modifizierten vierstufigen Harvard-Skala nach Harris et al., welche mit der Klassifikation nach Wazer et al. vergleichbar ist (141, 174, 179). In der dichotomen Analyse der kosmetischen Ergebnisse (exzellent/gut und akzeptabel/schlecht) zeigten sich ähnlichen Ergebnissen in der APBI-Gruppe und der WBRT-Boost-Gruppe.

In einer früheren Single-Center-Studie wurde das kosmetische Therapieresultat bei Patientinnen nach erfolgter Brachytherapie als Teilbrustbestrahlung oder nach Ganzbrustbestrahlung nach einem 10-Jahres-Follow-up analysiert. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im kosmetischen Therapieergebnis zugunsten der Brachytherapie-Gruppe. Das kosmetische Ergebnis wurde bei 81% der 125 Patientinnen der APBI-Gruppe und bei 63% der 116 Patientinnen mit einer Ganzbrustbestrahlung als ausgezeichnetes/gut befunden (182).

Entsprechend der dichotomen Aufteilung lag bei 80,5% bzw. 94,8% (Bewertung durch Untersucher bzw. Patientin) der Patientinnen des Würzburger Kollektivs ein ausgezeichnetes/gutes kosmetisches Ergebnis vor. Im Vergleich mit der jeweiligen Studie können geringe Abweichungen mit einer besserer bzw. schlechterer Tendenz des kosmetischen Ergebnisses beobachtet werden (*siehe Tabelle 35*).

Die verschiedenen Bewertungssysteme zur kosmetischen Beurteilung zeigten lediglich eine geringe bis moderate Übereinstimmung (180). Auch in vorliegender Analyse lag eine akzeptable Übereinstimmung zwischen der Beurteilung durch den Untersucher und durch die Patientin vor. Die Patientensichtweise kann als wichtigster Bewertungsmaßstab des Therapieresultats angesehen werden. Da die Patientinnen das kosmetische Erscheinungsbild überwiegend (94,8%) mit ausgezeichnet/gut beurteilten, kann die IORT als Boostverfahren hinsichtlich des kosmetischen Therapieergebnisses routinemäßig eingesetzt werden.

4 Diskussion

Tabelle 35: Literaturvergleich des kosmetischen Ergebnisses nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken

Kraus-Tiefenbach, U., et al., 2006, (160)	Corica, T., et al., 2018, (180)				Key, S., et al., 2017, (134)	Polgár, C. et al., 2017, (174)	Würzburger Kollektiv, 2021
	Follow-up 36 Monate	Follow-up: 3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre			
Sicht des Untersuchers	Sicht des Untersuchers	Sicht des Untersuchers	Sicht des Untersuchers	Sicht des Untersuchers	Sicht des Untersuchers	Sicht des Untersuchers	Sicht des Untersuchers
	Sicht der Patientin	Sicht der Patientin	Sicht der Patientin	Sicht der Patientin	Sicht der Patientin	Sicht der Patientin	Sicht der Patientin
	Kappa-Wert: -0,05 (p=1,00)	0,20 (p=0,099)	0,34 (p=0,027)				Kappa-Wert: 0,314 (p<0,001)

4.5 QLQ-C30/BR23

Aufgrund der einzeitigen Erhebung des QLQ-C30/BR23 im Rahmen der letzten strahlentherapeutischen Nachsorge liegen keine patientenbezogenen Referenzwerte vor. Sekundäres Ziel dieser Arbeit war es, den langfristigen Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen nach IORT als Boostverfahren zu ermitteln und mit den Ergebnissen nach Anwendung anderer Bestrahlungsmodalitäten zu vergleichen.

4.5.1 Referenzwerte und Literaturvergleich

Die Referenzwerte der EORTC wurden anhand von Daten verschiedener klinischer Studien vor Therapiebeginn ermittelt (149). Das differente Studiendesign der einbezogenen Studien zur Bestimmung der Referenzwerte führte zu einer gewissen Verzerrung der Referenzwerte. Unter Berücksichtigung dieser Limitation dienen die Referenzwerte im Folgenden lediglich zur Abschätzung von subjektiv empfundenen Therapieauswirkungen. Tabelle 36 zeigt eine Übersicht über die Referenzwerte der EORTC und der Mittelwerte des QLQ-C30/BR23 aus Vergleichsstudien. Eine Abweichung der Skalenwerte von über 20 zwischen 2 Erhebungszeitpunkten (z.B. prä- und posttherapeutisch) wird als klinisch relevanter Unterschied der Symptome/Funktionsfähigkeit, bei welchem der Patient eine Änderung seines Gesundheitszustandes bemerkt, definiert (184). Bei einer Differenz von 10-20 und 5-10 wurde eine mäßige bzw. kleine klinische Relevanz angenommen. Verglichen mit den prätherapeutischen Durchschnittswerten der EORTC konnten keine großen, klinisch relevanten Abweichungen (>20 Punkte) festgestellt werden (*siehe Tabelle 36; siehe Abbildung 21*) (149). Welzel et al. ermittelten bei Patientinnen, die eine IORT mit WBRT erhielten, eine tendenziell schlechtere Lebensqualität (QoL-Status) als bei Patientinnen nach alleiniger WBRT oder IORT (175). Mittels der Fragebogenerhebung wurden in dieser Studie bei Patientinnen nach einer intraoperativer Monotherapie geringere Schmerzen, eine mildere Brustsymptomatik und ein besseres Körperbild als bei Patientinnen mit zusätzlicher WBRT erfasst.

4 Diskussion

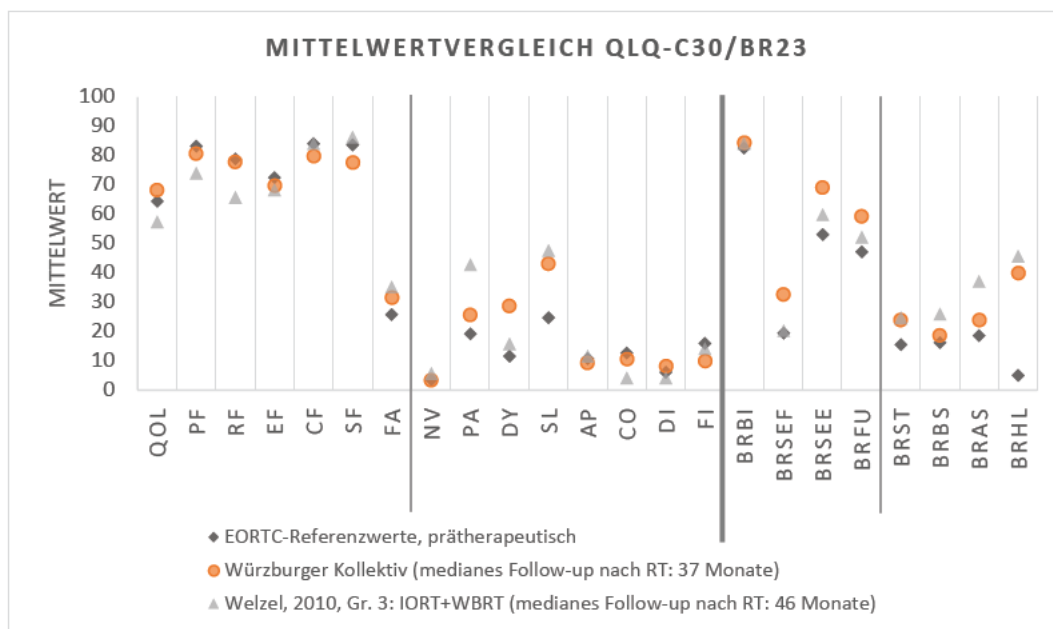


Abbildung 21: Literaturvergleich der Mittelwerte des QLQ-C30/BR23

Vergleich der Mittelwerte des QLQ-C30/BR23 dieser Arbeit (Follow-up 37 Monate) mit den Referenzwerten nach EORTC (prätherapeutisch) (149) und jenen der IORT-WBRT-Gruppe (Follow-up 46 Monate) der Studie nach Welzel et al. 2010 (175)

Eine weitere Studie nach Welzel et al. erfasste die Lebensqualität und Symptomatik mittels des QLQC30/BR23 von Patientinnen nach IORT und/oder perkutaner WBRT der TARGIT-A-Studie (185). Patientinnen mit erhaltener WBRT zeigten sich verstärkt in ihren Alltagstätigkeiten (vgl. RF) eingeschränkt verglichen mit Patientinnen nach IORT als Monotherapie. Auch die Arm- und Brustsymptomatik erwies sich nach Anwendung intraoperativer Monotherapie signifikant milder als nach perkutaner WBRT oder IORT mit WBRT. Diese Beobachtungen bezogen sich auf eine mediane Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten.

Schäfer et al. analysierten mittels der Erhebung des QLQ-C30/BR23 zu verschiedenen Zeitpunkten den Einfluss akuter und später Toxizitäten der Bestrahlung auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patientinnen (186). Die Patientinnen erhielten entweder eine Brachytherapie als APBI oder eine WBRT mit perkutanem Boost. Über den 5-Jahres-Nachsorgezeitraum blieb die Lebensqualität (Global health status/QoL) sowohl in der APBI- als auch in der WBRT-Boost-Gruppe konstant. Drei Monate nach BET wurden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität (vgl. QoL), der Alltagseinschränkungen (vgl. RF), der Müdigkeit (vgl. FA) und der Schmerzen (vgl. PA) zugunsten der APBI-Gruppe ersichtlich. Diese glichen sich jedoch bis zu einem 5-Jahres-Follow-up aus. Hieraus kann man auf eine stärkere gesundheitliche Belastung der Patientinnen während der perkutanen WBRT schließen. Zu jedem

4 Diskussion

Erhebungszeitpunkt gaben Patientinnen der WBRT-Boost-Gruppe signifikant stärkere Brust- und Arm-Symptome an als Patientinnen der APBI-Gruppe. Im Würzburger Patientenkollektiv entsprachen die Mittelwerte dieser Skalen näherungsweise der WBRT-Boost-Gruppe. Somit lagen verstärkte Symptome und Funktionseinschränkungen als nach einer APBI-Brachytherapie vor.

In der Auswertung der QLQ-C30/BR23-Fragebögen des vorliegenden Patientenkollektivs zeigten sich im Literaturvergleich ähnliche Ergebnisse wie nach Anwendung einer WBRT mit perkutanem oder intraoperativem Boost. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität kann die IORT als verträgliches Boostverfahren angesehen werden.

4 Diskussion

Tabelle 36: Literaturvergleich: QLQ-C30/BR23-Referenzwerte und -Mittelwerte nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken

EORTC QLQ-C30-Reference Values, Scott, N., et al., 2008, (149)		Welzel, G., et al., 2010, (175)				Schäfer, R., et al., 2018, (186)			Würzburger Kollektiv, 2021	
Mittelwert (%), Standardabweichung,		Follow-up median	42 M	45 M	46 M	Follow-up 3 Jahre			Follow-up median 37 M	
QLQ-C30		QLQ-C30				QLQ-C30			QLQ-C30	
PF (Physical functioning)	83,2 (14,7)	PF	74,8	77,1	74,2	PF	85,5	83,6	PF	80,7
EF (Emotional functioning)	72,5 (21,6)	EF	71,7	75,2	68,4	EF	76,7	73,1	EF	69,9
SF (Social functioning)	83,7 (21,1)	SF	83,3	87,0	86,4	SF	89,0	85,8	SF	77,7
NV (Nausea and vomiting)	3,6 (11,8)	NV	8,0	8,0	5,8	NV	2,4	2,9	NV	3,4
DY (Dyspnoea)	11,6 (20,0)	DY	24,6	22,7	15,9	DY	14,5	16,8	DY	28,8
AP (Appetite loss)	10,7 (21,2)	AP	5,8	14,5	11,6	AP	7,3	6,5	AP	9,4
DI (Diarrhoea)	6,2 (14,7)	DI	3,0	4,3	4,3	DI	6,3	6,5	DI	8,3
QLQ-BR23		QLQ-BR23				QLQ-BR23			QLQ-BR23	
BRSEF (Sexual functioning)	19,5 (22,8)	BRSEF	23,0	22,2	20,5	BRSEF	25,0	25,7	BRSEF	32,7
BRFU (Future perspective)	47,3 (33,7)	BRFU	58,0	59,4	52,2	BRFU	66,5	61,5	BRFU	59,4
BRBS (Breast symptoms)	16,2 (16,8)	BRBS	19,2	8,6	26,1	BRBS	10,8	15,0	BRBS	18,7
BRHL (Upset by hairloss)	5,0 (18,2)	BRHL	51,9	50,0	45,8	BRHL	36,6	28,7	BRHL	40,0
Referenzwerte: QLQ-C30 Version 3.0: (n= 464) Brustkrebspatientinnen mit Stadium I-II vor Therapiebeginn, QLQ-BR23 Version 3.0: (n=2782) Brustkrebspatientinnen alle Stadien vor Therapiebeginn Vgl. (149)		Gr.1: perkutane WBRT Gr.2: ORT-Monotherapie Gr.3: IORT+perkutane WBRT			Gr.1: APBI Gr.2: WBRT+perkutaner Boost			Pat.kollektiv: IORT+perkutane WBRT		

4.5.2 Bewertung der klinischen Relevanz

Giesing et al. evaluierten in einer multizentrischen prospektiven Studie Schwellenwerte für die Interpretation der klinischen Bedeutung bei vorliegenden absoluten QLQ-C30-Skalenwerten ohne fallbezogene Referenz (*siehe Anhang: Tabelle 47*) (150). Unter Berücksichtigung dieser Grenzwerte kann der QLQ-C30 als Screening von Funktionseinschränkungen und Symptomen, die mit Einschränkungen im Alltag oder Hilfsbedürftigkeit einhergehen, in der klinischen Praxis eingesetzt werden. In Bezug auf die einzelnen Funktionsskalen wiesen im Gesamtkollektiv dieser Arbeit jeweils weniger als 50% der Patientinnen klinisch bedeutsame Beschwerden auf. Eine Ausnahme bildete die Dyspnoe, die bei 52,7% der Patientinnen zu Limitationen im Alltag führte. In absteigender prozentualer Häufigkeit litten die Patientinnen aufgrund körperlicher Fragilität (*vgl. PF*), emotionaler Anfälligkeit (*vgl. EF*), Schmerzen (*vgl. PA*) und Schlafstörungen (*vgl. FA*) unter Einschränkungen in ihren Gewohnheiten/Tätigkeiten.

4.5.3 Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Trotz des Einflusses der IORT-Dosis auf die Entwicklung von Spätfibrosen und auf das kosmetische Ergebnis ergaben sich keine Unterschiede in den Angaben zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität zwischen den Dosisvergleichsgruppen.

In der Studie nach Welzel et al. gaben Patientinnen mit Spätnebenwirkungen wie Brust-, Lymphödeme und Schmerzen eine stärkere Brustsymptomatik im QLQ-BR23 an (175). Welzel et al. ermittelten bei Patientinnen mit einer Fibrose zweiten Grades einen geringeren QoL-Status (Lebensqualität) sowie verstärkte Schmerzempfindungen. Auch in vorliegender Arbeit konnten geringe/moderate Zusammenhänge zwischen dem Karnofsky-Index, chronischen Fibrosen, Lymphödemem, Brustschmerzen und dem *Global health status/QoL* gezeigt werden. Hitzewallungen und Fatigue-Symptomatik zeigten ebenfalls einen geringen Einfluss auf den QoL-Status. Die angegebene Brustsymptomatik korrelierte gering/moderat mit der Fibrosierung und lokalisierten Ödemen. Die Zusammenhänge der objektiv durch den Behandler erhobenen Nebenwirkungen und der subjektiv durch die Patientin angegebenen Beschwerden im Fragebogen belegten die Stärke des QLQ-C30/BR23 im klinischen Einsatz.

4.6 Limitation dieser Arbeit

Das retrospektive Studiendesign stellt einen limitierenden Faktor der Aussagekraft dieser Arbeit dar. Mangelnde Dokumentation der Behandlungsverläufe und nicht erfolgte Nachsorgermine führten zu vereinzelt fehlenden Parametern in der retrospektiven Datenerhebung. Eine weitere Einschränkung ergibt sich durch das kleine Gesamtkollektiv von 124 Patientinnen, limitiert durch die Anzahl der IORT-Patientinnen am UKW. Patientinnen, die eine intraoperative Monotherapie erhielten, wurden aufgrund des kleinen Kollektivs (6 Patientinnen) nicht separat in der Auswertung berücksichtigt. Die Inklusion dieser Patientinnen könnte eine geringe Verzerrung der Daten verursachen. Die Studie enthält eine unausgewogene Verteilung der IORT-Dosisgruppen, welche die Aussagekraft im Gruppenvergleich beschränkt. Das onkologische Ergebnis ist aufgrund der geringen medianen Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten kritisch zu bewerten. Bei durchgeführten Telefonnachsorgen entfiel die Verifizierung der Patientenaussagen durch den Strahlentherapeuten. Subjektive Patientenangaben sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Aufgrund der einheitlichen Bestrahlungstechnik im vorliegenden Patientenkollektiv war ein Vergleich mit den Therapieergebnissen nach Anwendung alternativer Bestrahlungsmethoden nur mit anderen Studien möglich.

Die Stärken dieser Arbeit liegen in der hohen Nachsorgerate und Verfügbarkeit von Behandlungsberichten der IORT-Patientinnen, die im Zeitraum von März 2016 bis August 2020 am UKW bestrahlt wurden. Hiervon wurde ungefähr drei Viertel klinisch strukturiert nachgesorgt. Der Nachsorgebogen gewährleistete durch eine gezielte Patientenbefragung eine Reliabilität der Therapieergebnisse von telefonisch nachgesorgten Patientinnen. Die Evaluation des Therapieergebnisses wurde mittels reliabler, valider und wissenschaftlich erprobter Klassifizierungssystemen durchgeführt. Die einheitlich angewandte Bestrahlungstechnik ermöglichte einen adäquaten deskriptiven Vergleich innerhalb des Patientenkollektivs. Die vielen erhobenen Parameter führten zu einer schlüssigen Bewertung der IORT als Boostverfahren im Patientenkollektiv des UKWs. Diese retrospektive Auswertung stellt nach unserer Kenntnis vermutlich eine erste Analyse des intraoperativen Boosts mit **9 Gy** mittels des Intrabeam-Geräts dar.

5 Zusammenfassung

Die IORT wird in der Brustkrebstherapie als Verfahren der Teilbrustbestrahlung sowie zur Dosisaufsättigung des Tumorbetts eingesetzt. Bei Anwendung der IORT als Boostverfahren kann die Gesamtdauer der Bestrahlung um ca. 2 Wochen verkürzt werden. Da aufgrund der kugelförmigen homogenen Strahlenapplikation mittels des Intrabeam-Geräts die Konturierung eines PTV mit inhomogenen Bestrahlungsfeldern nicht möglich ist, kann durch eine anschließende perkutane Serie nach IORT eine besser Tumorkontrolle erzielt werden. Die hohe intraoperative Einzeldosis kann zu verstärkten chronischen Nebenwirkungen im spät reagierenden Gewebe führen. Vergleichsstudien analysierten den IORT-Boost mit einer intraoperativen Strahlendosis von 20 Gy. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bezog sich auf die Evaluation der IORT mit 9 Gy als Boostverfahren. Neben dem onkologischen Ergebnis, wurden akute und chronische Nebenwirkungen, das kosmetische Therapieergebnis sowie die Lebensqualität der Patientinnen erhoben.

Es wurde das Therapieresultat von 124 Brustkrebsfällen im frühen Stadium analysiert. Die Patientinnen erhielten einen intraoperativen Boost mittels des Intrabeam-Geräts am UKW und überwiegend eine anschließende perkutane WBRT 6 Wochen nach BET/IORT (mediane Gesamtdosis 50Gy à 25 Fraktionen). Die intraoperative Strahlendosis an der Applikatoroberfläche betrug 9 oder 20 Gy (9 Gy-IORT: 99 Patientinnen, 20 Gy-IORT: 25 Patientinnen). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 37 Monaten. Es wurde ein 100%iges rezidivfreies und Gesamtüberleben registriert. Bei einer Patientin (0,8%) wurde 37 Monate nach BET ein CLIS in der kontralateralen Brust diagnostiziert. Im Patientenkollektiv wurden 4 Wochen nach IORT (vor Beginn der perkutanen Serie) milde bestrahlungsassoziierten Nebenwirkungen der Haut und des subkutanen Gewebes sowie geringe Wundheilungsstörungen an der operierten Brust beobachtet. Bei Patientinnen im höheren Alter lagen zu diesem Zeitpunkt vermehrt milde Erytheme vor. Auch während der WBRT bis einschließlich des 90. Tages nach RT beschränkten sich die evaluierten akuten Nebenwirkungen des subkutanen Gewebes sowie Wundheilungsstörungen, Ödembildungen, Infektionen und Schmerzempfindungen auf milde bis moderate Schweregrade. Bei 3,4% der Patientinnen trat eine schwere akute Radiodermatitis des dritten Grades auf. Während der perkutanen Serie wurde ein vermehrtes Auftreten lokaler Brustödeme bei Patientinnen nach einem intraoperativen Boost mit 20 Gy als bei Patientinnen nach einer intraoperativen Boostdosis von 9 Gy beobachtet. Ein größeres bestrahltes Zielvolumen (PTV) führte zu einem häufigeren Auftreten einer Radiodermatitis dritten Grades. Im Literaturvergleich der akuten

5 Zusammenfassung

Nebenwirkungen nach Anwendung unterschiedlicher oder ähnlicher Bestrahlungstechniken zeigte sich im Würzburger Patientenkollektiv ein vermehrtes Auftreten milder akuter Nebenwirkungen. Die Prävalenzerhebung der chronischen Nebenwirkungen bezog sich auf den medianen Nachsorgezeitpunkt 37 Monate nach RT. Die Patientinnen entwickelten chronische Brustfibrosen und Ödeme milder bis moderater Schweregrade. Es lagen weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen wie milde Schmerzempfindungen und Fatigue-Symptomatik vor. In 2,6% der Fälle wurden ausgeprägte chronische Hauttoxizitäten mit flächigen Teleangiectasien des dritten Schweregrades im Bestrahlungsareal erhoben. Patientinnen, die eine intraoperative Dosis von 20 Gy erhielten, entwickelten signifikant häufiger chronische Fibrosen als Patientinnen mit einer intraoperativen Boostdosis von 9 Gy-Dosis. Der signifikante Einfluss einer größeren Boostdosis auf die Entwicklung chronischer Fibrosen wurde auch in anderen Studien beobachtet. Verglichen mit dem Würzburger Patientenkollektiv lagen in anderen Studien nach intraoperativem Boost mit 20 Gy und anschließender perkutaner WBRT ähnliche chronische Nebenwirkungsprofile mit einem häufigeren Auftreten später Fibrosen vor. Nach Anwendung einer Brachytherapie als APBI wurden deutlich seltener subkutane Nebenwirkungen beobachtet. Das kosmetische Therapieergebnis des analysierten Kollektivs wurde sowohl durch die Patientinnen als auch durch den Untersucher überwiegend als sehr gut und gut bewertet. Das kosmetische Resultat wurde durch eine geringere IORT-Dosis (9 Gy) von einem guten zu einem sehr guten Ergebnis verbessert. Die posttherapeutische Lebensqualität und der Gesundheitszustand, erhoben mittels des QLQ-C30/BR23, unterschieden sich nicht zwischen dem Würzburger Patientenkollektiv und den Patientengruppen nach Anwendung anderer oder ähnlicher Bestrahlungstechniken in Vergleichsstudien.

Die Ergebnisse sollten aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und der Limitation der retrospektiven Auswertung kritisch bewertet werden.

Schlussfolgernd bestärken die hervorragende lokale Tumorkontrolle und das milde bis moderate Nebenwirkungsprofil den routinemäßigen Einsatz des intraoperativen Boostverfahrens mit einer intraoperativen Strahlendosis von 9 Gy in der Brustkrebstherapie.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten, Mammakarzinom 2021, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.
2. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (eds.). Krebs in Deutschland für 2017/18. 10 ed. Berlin: Robert Koch Institut 2021.
3. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Nofts MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *International Journal of Cancer*. 2020;147(3):709-18.
4. Weyerstahl T, Genz T. Erkrankungen der Mamma. In: Stauber M, Weyerstahl T, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage ed: Thieme Verlag; 2007. p. 348-96.
5. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2001;154(1):37-42.
6. Gao YT, Shu XO, Dai Q, Potter JD, Brinton LA, Wen W, et al. Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *International Journal of Cancer*. 2000;87(2):295-300.
7. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(3):270-82.
8. Santen R, Cavalieri E, Rogan E, Russo J, Guttenplan J, Ingle J, et al. Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-dependent, as well as independent, genotoxic effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1155(1):132-40.
9. Dietel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Human Reproduction*. 2005;20(8):2052-60.
10. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(23):2228-39.
11. Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DSM, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(24):3830-7.
12. Page DL, Dupont WD. Benign breast disease: indicators of increased breast cancer risk. *Cancer Detection and Prevention*. 1992;16(2):93-7.
13. Sasco AJ, Kaaks R, Little RE. Breast cancer: occurrence, risk factors and hormone metabolism. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2003;3(4):546-62.
14. Croghan IT, Pruthi S, Hays JT, Cha S, Johnson RE, Kosel M, et al. The role of smoking in breast cancer development: an analysis of a Mayo Clinic cohort. *The Breast Journal*. 2009;15(5):489-95.
15. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(8):590-7.
16. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(7):465-71.
17. Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), (DKH) DK. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. 2020;Version 4.3.

6 Literaturverzeichnis

18. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Research*. 2010;12(3):1-12.
19. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
20. Gage M, Wattendorf D, Henry LR. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;105(5):444-51.
21. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast care*. 2013;8(2):149-54.
22. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2005;103(9):1778-84.
23. Shamliyan T, Wang S-Y, Virnig BA, Tuttle TM, Kane RL. Association between patient and tumor characteristics with clinical outcomes in women with ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010;2010(41):121-9.
24. Böcker W, Decker T. Intraepitheliale Neoplasien. In: Dietel M, Klöppel G, Remmele W, Kreipe HH, editors. *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*. 3 ed. Berlin, Heidelberg Springer Verlag; 2013. p. 94-123.
25. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12(4):227-38.
26. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E-C, Sinn P. Invasive breast cancer: the current WHO classification. *Der Pathologe*. 2014;35(1):7-17.
27. Kaufmann M, Zimpelmann A. Anatomie von Bauchwand und Brust. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. *Die Gynäkologie*. 3 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 15-6.
28. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Mammakarzinom. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. *Die Gynäkologie*. 3 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 625-97.
29. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Merson M, Greco M, Luini A. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *The Breast*. 1993;2(4):224-28.
30. Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2018;170(3):647-56.
31. Lee YTN. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *Journal of Surgical Oncolog*. 1983;23(3):175-80.
32. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4 ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2012.
33. Dauda AM, Misauno MA, Ojo EO. Histopathological types of breast cancer in Gombe, North Eastern Nigeria: a seven-year review. *African Journal of Reproductive Health*. 2011;15(1):109-11.

6 Literaturverzeichnis

34. Korhonen T, Kuukasjärvi T, Huhtala H, Alarmo EL, Holli K, Kallioniemi A, et al. The impact of lobular and ductal breast cancer histology on the metastatic behavior and long term survival of breast cancer patients. *The Breast*. 2013;22(6):1119-24.
35. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1993;71(8):2507-14.
36. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Luini A, Veronesi P, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. *Annals of Oncology*. 2012;23(6):1428-36.
37. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8 ed. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2016.
38. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
39. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-80.
40. Gujam FJ, Going JJ, Edwards J, Mohammed ZM, McMillan DC. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014;89(2):231-41.
41. Lebeau A, Mitze M. Morphologische Grundlagen. In: Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, editors. *Mammakarzinom Interdisziplinär*. Berlin ; Heidelberg ; New York, NY: Springer; 2010. p. 83-96.
42. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Annals of Oncology*. 2009;20(8):1319-29.
43. Jänicke F, Müller V, Harbeck N. Prognostische und prädiktive Faktoren (unter Berücksichtigung von Genexpressionsanalysen). In: Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, editors. *Mammakarzinom Interdisziplinär*. Berlin Springer Verlag; 2010. p. 98-107.
44. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;139(2):539-52.
45. Wolff A, Hammond M, Hicks D, Dowsett M, McShane L, Allison K, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
46. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10869-74.
47. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1168-76.
48. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*. 2011;22(8):1736-47.

6 Literaturverzeichnis

49. Bundesausschusses G. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen 2020, https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2238/KFE-RL_2020-06-18_iK-2020-08-28.pdf.
50. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2353-58.
51. Bennani-Baiti B, Bennani-Baiti N, Baltzer PA. Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160346.
52. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
53. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2014;88(3):553-64.
54. NZGG. Management of Early Breast Cancer - Evidence-based Best Practice Guideline Neuseeland: New Zealand Guidelines Group; 2009, <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf>.
55. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes IS, Madarnas Y, SenGupta SK, Verma S. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2015;22(1):54-66.
56. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(10):3241-9.
57. Piper M, Peled AW, Foster RD, Moore DH, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Annals of Plastic Surgery*. 2013;70(4):435-7.
58. Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Annals of Oncology*. 2012;23(4):876-81.
59. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1227-32.
60. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(3):717-30.
61. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(12):3811-21.
62. Committee, Effectiveness NC. Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer: national clinical guideline no. 7 2015, <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/breastguideline.pdf>.
63. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast

- cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2011;305(6):569-75.
64. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery*. 2016;264(3):413-20.
65. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1365-83.
66. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2784-95.
67. Group EBCTC, (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
68. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
69. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
70. Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;140(2):233-40.
71. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(21):2255-69.
72. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(17):1262-71.
73. Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2015;22(Suppl 1):S67-81.
74. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1700-12.
75. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2200-10.
76. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2353-60.
77. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses

6 Literaturverzeichnis

of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432-44.

78. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3877-84.

79. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2874-80.

80. (AGO) AgOeV. Leitlinien/Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma: Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO); 2021, <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.

81. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Medical Oncology*. 2012;29(2):503-10.

82. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*. 2017;389(10075):1195-205.

83. Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, Lamy O, Bauer M, Hadji P. Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer. *Journal of Clinical Densitometry*. 2014;17(1):66-71.

84. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis International*. 2007;18(8):1033-46.

85. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1989;8(2):98-101.

86. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2015;386(10001):1353-61.

87. Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, Georgopoulou AP. Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer Care* 2009;18(6):653-6.

88. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2013;189(10):825-33.

89. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.

90. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2017;12(1):60.

91. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years

- follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(32):3613-8.
92. Subhedhar P, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(10):3273-81.
93. Karlsson P, Cole BF, Chua BH, Price KN, Lindtner J, Collins JP, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Annals of Oncology*. 2012;23(11):2852-58.
94. Valli MC. Controversies in loco-regional treatment: post-mastectomy radiation for pT2-pT3N0 breast cancer arguments in favour. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2012;84 (Suppl 1):e70-4.
95. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(3):555-63.
96. Chen S-Y, Tang Y, Wang S-L, Song Y-W, Fang H, Wang J-Y, et al. Timing of Chemotherapy and Radiotherapy Following Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A Retrospective Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
97. Merzenich H, Bartkowiak D, Schmidberger H, Schmidt M, Schwentner L, Wiegel T, et al. 3D conformal radiotherapy is not associated with the long-term cardiac mortality in breast cancer patients: a retrospective cohort study in Germany (PASSOS-Heart Study). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;161(1):143-52.
98. Borm KJ, Loos M, Oechsner M, Mayinger MC, Paepke D, Kiechle MB, et al. Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer - the impact of dose distribution and patient related factors. *Radiation Oncology*. 2018;13(1):218.
99. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1086-94.
100. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2015;1(7):931-41.
101. Zhou ZR, Mei X, Chen XX, Yang ZZ, Hou J, Zhang L, et al. Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surgical Oncology*. 2015;24(3):200-11.
102. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100(2):282-8.
103. Gałecki J, Hicer-Grzenkowicz J, Grudzień-Kowalska M, Michalska T, Załucki W. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer--a review. *Acta Oncologica*. 2006;45(3):280-4.
104. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56(5):979-90.
105. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, et al. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2017;3(1):42-8.
106. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-

conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):47-56.

107. Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), (DKH) DK. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. 2012;Version 3.0.

108. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;82(3):265-71.

109. Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, et al. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *European Journal of Cancer*. 2008;44(17):2587-99.

110. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiation Oncology*. 2010;5(1):1-28.

111. Aly MMOM, Abo-Madyan Y, Jahnke L, Wenz F, Glatting G. Comparison of breast sequential and simultaneous integrated boost using the biologically effective dose volume histogram (BEDVH). *Radiation Oncology*. 2016;11(1):1-7.

112. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, Li BD. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(8):996-1002.

113. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiotherapy and Oncology*. 2010;94(3):264-73.

114. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007;7(1):1-7.

115. Keshtgar MR, Vaidya JS, Tobias JS, Wenz F, Joseph D, Stacey C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not possible. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2011;80(1):31-8.

116. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*. 2015;51(4):451-63.

117. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *European Journal of Cancer*. 2017;76:17-26.

118. Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, Tong S, Bear HD, Kaplan BJ, et al. Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2003;56(3):681-9.

119. Harms W, Krempien R, Hensley FW, Berns C, Fritz P, Wannemacher M. 5-year results of pulsed dose rate brachytherapy applied as a boost after breast-conserving therapy in patients at high risk for local recurrence from breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2002;178(11):607-14.

120. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10015):229-38.

6 Literaturverzeichnis

121. Benda RK, Yasuda G, Sethi A, Gabram SG, Hinerman RW, Mendenhall NP. Breast boost: are we missing the target? *Cancer*. 2003;97(4):905-9.
122. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2006;66(5):1335-8.
123. Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sütterlin M, et al. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2010;77(5):1309-14.
124. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2011;81(4):1091-7.
125. Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. *Tumori Journal*. 2005;91(4):339-45.
126. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*. 2010;376(9735):91-102.
127. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *The bmj*. 2020;370:m2836.
128. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, Piroth MD, Budach W, Baumann R, et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2020;196(9):749-63.
129. van Wely BJ, Teerenstra S, Schinagl DA, Aufenacker TJ, de Wilt JH, Strobbe LJ. Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *British Journal of Surgery*. 2011;98(3):326-33.
130. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(5):1539-69.
131. Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2012;82(5):2093-103.
132. Rubin P, Wasserman TH. The late effects of toxicity scoring. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 1988;14:S29-S38.
133. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(5):437-54.
134. Key S, Migliorini P, Dupré P-F, Guilbert S, Lucia A-S, Abgral R, et al. Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy (IORT) as a Single Modality or as a Boost Using the Intrabeam® Device: A Prospective Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(9):2547-55.
135. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sütterlin M, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;135(1):253-60.

6 Literaturverzeichnis

136. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Morgan S, D'Souza D. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2002;28(4):447-54.
137. Sethi A, Emami B, Small W, Thomas TO. Intraoperative Radiotherapy With INTRABEAM: Technical and Dosimetric Considerations. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:74.
138. Jacobson GM, Siochi RA. Low-energy intraoperative radiation therapy and competing risks of local control and normal tissue toxicity. *Frontiers in Oncology*. 2017;7:212.
139. Williams NR, Pigott KH, Brew-Graves C, Keshtgar MRS. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Gland Surg*. 2014;3(2):109-19.
140. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 1995;31(5):1341-46.
141. Wazer DE, DiPetrillo T, Schmidt-Ullrich R, Weld L, Smith TJ, Marchant DJ, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(3):356-63.
142. U.S. Department of health and human services; NIC N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 CTEP Cancer Therapy Evaluation Program 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
143. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 1995;31(5):1041-2.
144. LENT-SOMA. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 1995;31(5):1049-91.
145. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949. p. 191-205.
146. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3 ed. Brüssel European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
147. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
148. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2008;27(1):1-31.
149. Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, De Graeff A, Groenvold M, et al. *EORTC QLQ-C30 Reference Values*. Brüssel: EORTC Quality of Life Group; 2008.
150. Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, Arraras JI, Caocci G, Efficace F, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020;118:1-8.
151. Giesinger JM, Aaronson NK, Arraras JI, Efficace F, Groenvold M, Kieffer JM, et al. A cross-cultural convergent parallel mixed methods study of what makes a cancer-related symptom or functional health problem clinically important. *Psycho-Oncology*. 2018;27(2):548-55.

6 Literaturverzeichnis

152. Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, Eisenberg DF, Nicolaou N. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2005;61(5):1328-36.
153. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1378-87.
154. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2017;12(1):23-.
155. Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, et al. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(5):1325-32.
156. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2006;7(6):467-71.
157. Bentzen S. The linear-quadratic model in clinical practice. In: Joiner MC, van der Kogel A, editors. *Basic Clinical Radiobiology*. 4 ed. London: CRC Press; 2009. p. 134-46.
158. Digesù C, Deodato F, Macchia G, Cilla S, Pieri M, Zamagni A, et al. Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery may increase low–intermediate grade late fibrosis in breast cancer patients. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2018;10:143.
159. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer -- acute toxicity. *Oncology Research and Treatment*. 2006;29(3):77-82.
160. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 2006;66(2):377-81.
161. Merino T, Ip T, Domínguez F, Acevedo F, Medina L, Villaroel A, et al. Risk factors for loco-regional recurrence in breast cancer patients: a retrospective study. *Oncotarget*. 2018;9(54):30355–62.
162. Vichapat V, Garmo H, Holmqvist M, Liljegren G, Wörnberg F, Lambe M, et al. Tumor Stage Affects Risk and Prognosis of Contralateral Breast Cancer: Results From a Large Swedish-Population–Based Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3478-85.
163. Rosa Mendoza ES, Moreno E, Caguioa PB. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013;139(4):645-52.
164. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and High-Dose-Rate Brachytherapy Boost in the Conservative Treatment of Stage I–II Breast Cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2002;178(11):615-23.
165. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, et al. Single-Center Long-Term Follow-Up After Intraoperative Radiotherapy as a Boost During Breast-Conserving Surgery Using Low-Kilovoltage X-Rays. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(3):352-8.
166. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(13):1269-77.

6 Literaturverzeichnis

167. Xie Y, Wang Q, Hu T, Chen R, Wang J, Chang H, et al. Risk Factors Related to Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients After Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:738851.
168. Young-Afat DA, Gregorowitsch ML, van den Bongard DH, Burgmans I, van der Pol CC, Witkamp AJ, et al. Breast Edema Following Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy: Patient-Reported Prevalence, Determinants, and Effect on Health-Related Quality of Life. *JNCI Cancer Spectrum*. 2019;3(2):pkz011.
169. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet*. 2014;383(9917):603-13.
170. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;120(1):119-23.
171. Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoca W, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2002;38(12):1607-10.
172. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65.
173. Brouwers PJAM, van Werkhoven E, Bartelink H, Fourquet A, Lemanski C, van Loon J, et al. Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young boost trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128(3):434-41.
174. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):259-68.
175. Welzel G, Hofmann F, Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Hermann B, Sütterlin M, et al. Health-Related Quality of Life After Breast-Conserving Surgery and Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer Using Low-Kilovoltage X-rays. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(3):359-67.
176. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiation Oncology*. 2020;15(1):1-10.
177. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot J-C, Jager JJ, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2000;55(3):219-32.
178. Cardoso MJ, Magalhães A, Almeida T, Costa S, Vrieling C, Christie D, et al. Is face-only photographic view enough for the aesthetic evaluation of breast cancer conservative treatment? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(3):565-8.
179. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics*. 1979;5(2):257-61.
180. Corica T, Nowak AK, Saunders CM, Bulsara MK, Taylor M, Williams NR, et al. Cosmetic outcome as rated by patients, doctors, nurses and BCCT.core software

6 Literaturverzeichnis

assessed over 5 years in a subset of patients in the TARGIT-A Trial. *Radiat Oncol.* 2018;13):68.

181. Keshtgar MR, Williams NR, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Cardoso JS, et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2013;140(3):519-25.

182. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and Oncology.* 2013;108(2):197-202.

183. Cardoso MJ, Cardoso J, Amaral N, Azevedo I, Barreau L, Bernardo M, et al. Turning subjective into objective: the BCCT.core software for evaluation of cosmetic results in breast cancer conservative treatment. *The Breast.* 2007;16(5):456-61.

184. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology.* 1998;16(1):139-44.

185. Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiation Oncology.* 2013;8(1):1-8.

186. Schäfer R, Strnad V, Polgár C, Uter W, Hildebrandt G, Ott OJ, et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018;19(6):834-44.

187. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Seminars Diagnostic Pathology.* 1994;11(3):193-8.

I. Anhang

Tabelle 37: Definition der aktuellen TNM-Klassifikation 8. Auflage

T-Stadium	Definition	pN-Stadium	Definition
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar	Nx	Regionäre LK nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	pN0	Keine regionären LK
Tis	Carcinoma in situ	pN1	Mikromet.; Met. in 1-3 ipsilateralen LK und/oder mikroskopische Met. in Sentinel-LK entlang der ipsilateralen A. mammaria interna
<i>DCIS</i>	Duktales Carcinoma in situ		
<i>LCIS</i>	Lobuläres Carcinoma in situ		
<i>Paget</i>	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor		
T1	Tumor ≤ 2cm im größten Durchmesser	<i>pN1mi</i>	Mikromet. (>0,2mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2cm)
<i>T1mi</i>	Mikroinvasion ≤ 0,1cm im größten Durchmesser	<i>pN1a</i>	1-3 axilläre LK-Met., mind. eine > 2mm
<i>T1a</i>	Tumor > 0,1cm bis ≤ 0,5 cm im größten Durchmesser	<i>pN1b</i>	LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Met.
<i>T1b</i>	Tumor > 0,5cm bis ≤ 1cm im größten Durchmesser	<i>pN1c</i>	Met. in 1-3 LK axillären LK und LK entlang der A. mammaria interna
<i>T1c</i>	Tumor > 1cm bis ≤ 2cm im größten Durchmesser	pN2	Met. in 4-9 ipsilateralen axillären LK oder in klinisch erkennbaren LK entlang A. mammaria interna
T2	Tumor > 2cm bis ≤ 5cm im größten Durchmesser		
T3	> 5cm im größten Durchmesser	<i>pN2b</i>	Met. in 4-9 axillären LK, darunter mind. eine >2mm
T4	Jede Tumorgröße mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut	<i>pN2b</i>	Met. in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre LK-Met.
<i>T4a</i>	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur vorderer Serratusmuskel, jedoch ohne Pektoralismuskulatur)	pN3	Met. wie folgt:
<i>T4b</i>	Ulzeration oder Ödem (inkl. „peau d’orange“) der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut ipsilateralen Brust		
<i>T4c</i>	T4a und T4b		
<i>T4d</i>	Inflammatorisches Karzinom		
		<i>pN3a</i>	Met. in ≥ 10 ipsilateralen axillären LK (wenigstens >2mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären LK
		<i>pN3b</i>	Met. in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna mit mind. einer axilläre LK-Met.; LK-Met. in >3 axillären LK und entlang der A. mammaria interna
		<i>pN3c</i>	Met. in ipsilateralen supraklavikulären LK
		M-Stadium	
		M0	Keine Fernmetastasen
		M1	Fernmetastase

Tabelle 37: aktuelle TNM-Klassifikation Auflage 8 (37)

cT-Stadium ≙ pT-Stadium;

cN-Stadium ≠ pN-Stadium, hier Angaben des pN-Stadiums

M-Stadium

*Met. = Metastase, LK=Lymphknoten

Tabelle 38: Definition der UICC-Tumorstadien Version 8

UICC-Stadium	Definition		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I			
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadium II			
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III			
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

Tabelle 38: Übersicht der UICC-Tumorstadien nach der aktuellen TNM-Klassifikation Version 8 (37)

Tabelle 39: Definition prognostischer Tumorfaktoren

Stadium Definition		Stadium	
L-Status (Lymphgefäßinvasion)		V-Status (Vaskuläre Invasion)	
LO	Keine Lymphsysteminvasion	V0	Keine Veneninvasion
Lx	Lymphsysteminvasion nicht beurteilbar	Vx	Veneinvasion nicht beurteilbar
L1	Lymphsysteminvasion	V1	Mikroskopische Veneninvasion
		V2	Makroskopische Veneninvasion
Pn Status		R-Status	
Pn0	Keine perineurale Invasion	R0	Kein Residualtumor
Pnx	Perineurale Invasion nicht beurteilbar	Rx	Vorhandensein nicht beurteilbar
Pn1	Perineurale Invasion	R1	Mikroskopischer Residualtumor
		R2a	Makroskopischer Residualtumor, nicht mikroskopisch
		R2b	Makro-/mikroskopischer Residualtumor

Definition des L-Status, V-Status, Pn-Status, R-Status nach der UICC-Klassifikation Auflage 8 (37, 40)

Multifokal	Makroskopisch getrennte Karzinomherde in einem Quadranten, <4cm zwischen den Herden
Multizentrisch	Getrennte Karzinomherde in mehr als einem Quadranten, ≥4cm zwischen den Herden

Definition der Multifokalität/Multizentrität (187)

Tabelle 39a: Übersicht über Tumorprognosefaktoren nach Empfehlungen der aktuelle Leitlinie (17), sowie der jeweilig angegebenen Quellen: Teil 1

Histologisches Grading

Invasives Karzinom nach dem modifiziertem Bloom/Richardson-Grading durch Elston/Ellis		DCIS gemäß WHO	
G1	Gut differenziert, geringer Malignitätsgrad	<i>Low grade</i>	Geringer Kerngrad, kleine monomorphe Zellen, keine/geringe Komedonekrose (-/+)
G2	Mäßig differenziert, mäßiger Malignitätsgrad	<i>Intermediate grade</i>	Mäßiger Kerngrad, moderate Zellgrößen, keine/geringe Komedonekrose (-/+)
G3	Schlecht differenziert, hoher Malignitätsgrad	<i>High grade</i>	Hoher Kerngrad, hochgradige Zellatypien, Komedoartige Nekrosen (+/-)

Definition des Histologisches Grading invasiver Karzinome und DCIS; Beurteilungsmerkmale: Tubulusausbildung, Kernpolymorphien, Mitoserate (32, 38)

Hormonrezeptorstatus (ER-/PR-negativ/gering positiv/positiv)

<i>negativ</i>	<1% positive Tumorzellen
<i>gering positiv</i>	1-9% positive Tumorzellen
<i>positiv</i>	≥ 10% positive Tumorzellen

Interpretation des Hormonrezeptorstatus (54, 66)

Her2-Status

Positiv: Indikation einer Anti-Her2-Therapie

<i>FISH-positiv</i>	Her2/CEP17 Ratio ≥2; Her2-Gensignale pro Zelle: ≥ 6
<i>IHC Score 3+</i>	Intensive Reaktion in >10% der Tumorzellen

negativ

<i>FISH-negativ</i>	Her2/CEP17 Ratio <2,0 und Her2-Gensignale pro Zelle <4,0
<i>IHC Score 1+</i>	Schwache, inkomplette Reaktion in >10% der Tumorzellen
<i>IHC Score 0</i>	Keine/schwache inkomplette Reaktion in ≤10% der Tumorzellen

Zweifelhaft: weitere Testung erforderlich

<i>FISH</i>	Her2-Gensignale pro Zelle: ≥4-6
<i>IHC-Score 2+</i>	starke IHC-Reaktion in ≤10% oder mäßige Reaktion in >10% der Tumorzellen

Her2-Status-Nachweis: FISH (Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung); IHC (Immunhistochemie) (45)

Ki67-Proliferationsindex

<i>Hoch</i>	Nukleärer Ki67-Antigen-Nachweis in ≥25% der Tumorzellen, verringerte Gesamtüberlebensrate (HR: 2,05)
<i>niedrig</i>	Nukleärer Ki67-Antigen-Nachweis in <25% der Tumorzellen

Interpretation des Ki67-Proliferationsindex (44)

Intrinsische Subtypen

<i>Luminal A</i>	ER- und/oder PR-positiv und Her2-negativ und Ki-67 niedrig
<i>Luminal B</i>	Her2-negativ: ER- und/oder PR-positiv und Her2-negativ und Ki-67 hoch Her2-positiv: ER- und/oder PR-positiv und Her2-positiv und Ki-67 jeder Wert
<i>Her2-positiv</i>	ER- und PR-negativ und Her2-positiv und Ki-67 jeder Wert
<i>Triple negativ</i>	ER- und PR-negativ und Her2-negativ und Ki-67 jeder Wert

Einteilung intrinsischer Subtypen mittels eines immunhistochemischen Algorithmus (48)

Tabelle 39b: Übersicht über Tumorprognosefaktoren nach Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (17), sowie der jeweilig angegebenen Quellen: Teil 2

Tabelle 40: Definition der Schweregrade nach CTCAE

Grade	Definition nach CTCAE v5.0
0	No Adverse Event (AE)
1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observation only; intervention not indicated
2	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL (Activities of Daily Living)
3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL
4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	Death related to AE

Tabelle 40: Definition der Schweregrade, als Grundlage für die Bewertung von strahlenassoziierten Nebenwirkungen nach den CTCAE (142)

Tabelle 41a-c: Definition der evaluierten CTCAE Version 5.0

CTCAE nach Version 5.0 – identische Definitionen für akute und chronische Toxizität					
For all: 0 = no symptoms, 5 = death related to the AE (adverse effect)					
	Term/Definition	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Vascular disorder	Hematoma A disorder characterized by a localized collection of blood, usually clotted, in an organ, space, or tissue, due to a break in the wall of a blood vessel.	Mild symptoms; intervention not indicated	Minimally invasive evacuation or aspiration indicated	Transfusion; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
	Lymphedema A disorder characterized by excessive fluid collection in tissues that causes swelling.	Trace thickening or faint discoloration	Marked discoloration; leathery skin texture; papillary formation; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-
	Hot flashes A disorder characterized by an uncomfortable and temporary sensation of intense body warmth, flushing, sometimes accompanied by sweating upon cooling.	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-
General disorders and administration site conditions	Localized edema A disorder characterized by swelling due to excessive fluid accumulation at a specific anatomic site.	Localized to dependent areas, no disability or functional impairment	Moderate localized edema and intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe localized edema and intervention indicated; limiting self care ADL	-
	Fatigue A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities.	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest; limiting self care ADL	-
Respiratory, thoracic, mediastinal disorders	Pneumonitis A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)

Tabelle 41a: Definition der evaluierten CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) nach Version 5.0 (2017), Teil 1 (142)

	Term/Definition	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Injury, posining and procedural complications	Seroma A finding of tumor-like collection of serum in the tissues.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; simple aspiration indicated	Symptomatic, elective invasive intervention indicated	-
	Wound complication A finding of development of a new problem at the site of an existing wound.	Observation only; topical intervention indicated	Bedside local care indicated	Operative intervention indicated	Life-threatening consequences
	Wound dehiscence A finding of separation of the approximated margins of a surgical wound.	Incisional separation, intervention not indicated	Incisional separation, local care (e.g., suturing) or medical intervention indicated (e.g., analgesic)	Fascial disruption or dehiscence without evisceration; revision by operative intervention indicated	Life-threatening consequences; symptomatic hernia with evidence of strangulation; fascial disruption with evisceration; (Compare literature)
Infection and Infestations	Wound infection A disorder characterized by an infectious process involving the wound.	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
	Breast infection A disorder characterized by an infectious process involving the breast.	-	Local infection with moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; severe infection; axillary adenitis	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
	Dermatitis radiation A finding of cutaneous inflammatory reaction occurring as a result of exposure to biologically effective levels of ionizing radiation.	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated

Tabelle 41b: Definition der evaluierten CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) nach Version 5.0 (2017), Teil 2 (142)

	Term/Definition	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Skin, subcutaneous tissue disorders	<p>Skin induration</p> <p>A disorder characterized by an area of hardness in the skin.</p>	Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin (pinching up)	Moderate induration, able to slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL	Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g., mouth, anus); limiting self care ADL	Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<p>Fibrosis deep connective Tissue/ Superficial soft tissue fibrosis</p> <p>A disorder characterized by fibrotic degeneration of the deep connective tissues/ of the superficial soft tissues.</p>	Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin (pinching up)	Moderate induration, able to slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL	Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g., mouth, anus); limiting self care ADL	Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding
Reproductive system and breast disorders	<p>Breast pain</p> <p>A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the breast region.</p>	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-
Gastrointestinal disorders	<p>Nausea</p> <p>A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.</p>	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization Indicated	-
	<p>Vomiting</p> <p>A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.</p>	Intervention not indicated	Outpatient IV hydration; medical intervention indicated	Tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences

Tabelle 41c: Definition der evaluierten CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) nach Version 5.0 (2017), Teil 3 (142)

Tabelle 42: Definition der evaluierten Nebenwirkungen nach RTOG

Organ tissue	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
RTOG – acute toxicity				
For all: For all: 0 = no symptoms, 5 = death related to the radiation effect				
Skin	Follicular, faint or dull erythema/ epilation/ dry desquamation/ decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/ moderate edema	Confluent moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
Akute Toxizitäten nach RTOG (bis einschließlich 90. Tage nach Therapieende)				
RTOG – chronic toxicity				
For all: For all: 0 = no symptoms, 5 = death related to the radiation effect				
Skin	Slight atrophy; pigmentation change; some hair loss	Patch atrophy; moderate telangiectasia (1-4cm ²); total hair loss	Marked atrophy; gross telangiectasia (>4cm ²)	Ulceration
Subcutaneous tissue	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis, but asymptomatic; slight field contracture; <10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; field contracture, >10% linear measurement	Necrosis
Chronische Toxizitäten nach RTOG (ab dem 90. Tag nach Therapieende)				

Tabelle 42: Definition der evaluierte Toxizitäten nach RTOG aufgeteilt in akute und chronische Nebenwirkungen (132)

Tabelle 43: Definition der evaluierten Nebenwirkungen nach LENT-SOMA

Toxizitäten nach LENT-SOMA - identische Definitionen für akute und chronische Toxizität					
	Term	Grade 1	Grade 2	Grade3	Grade 4
Objective	Breast tissue fibrosis	Barely palpable increased density	Definite increased density and firmness	Very marked density, retraction and fixation	-
	Telangiectasia	< 1 cm ²	1-4 cm ²	> 4 cm ²	-
	Lymphedema arm (circumference)	2 - 4 cm increase	> 4 - 6cm increase	> 6 cm increase	Useless arm, angiosarcoma
	Pigmentation change/ Hyperpigmentation	Transitory, slight	Permanent, marked	-	-

Tabelle 43: Definition der evaluierte Nebenwirkungen nach LENT-SOMA (144)

Tabelle 44: Definition des kosmetischen Ergebnisses nach D. Wazer

Term	Definition
Excellent (Grade 1)	perfect symmetry, no visible distortion or skin changes
Good (Grade 2)	light skin distortion, retraction or edema, any visible telangiectasia, mild hyperpigmentation or absent nipple-areolar complex
Fair (Grade 3)	moderate distortion of the nipple or breast symmetry, moderate hyperpigmentation, prominent skin retraction, edema or telangiectasia
Poor (Grade 4)	marked distortion, edema or fibrosis, severe hyperpigmentation

Tabelle 44: Definition des kosmetischen Ergebnisses nach D. Wazer in 4 Grade (141)

Tabelle 45: Definition des Karnofsky-Index

Karnofsky-Index in %	Definition
100%	keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90%	fähig zu normaler Aktivität, geringe Symptome, Krankheitszeichen
80%	normale Aktivität mit Anstrengung möglich, einige Symptome, Krankheitszeichen
70%	Selbstversorgung, normale Aktivität nicht möglich, arbeitsunfähig
60%	einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten persönlichen Bereichen
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40%	behindert, qualifizierte Betreuung und Hilfe werden benötigt
30%	schwerbehindert, stationäre Behandlung erforderlich
20%	schwerkrank, stationäre medizinische Behandlung zur supportiven oder kausalen Therapie erforderlich
10%	unaufhaltsamer körperlicher Verfall, tödlicher Krankheitsverlauf
0%	Tod

Tabelle 45: Definition des Karnofsky-Index [%] in Zehnerschritten (145)

Tabelle 46: Definition der Skalen des QLQ-C30/BR23

Definition	Scale	Item numbers
QLQ-C30		
Global health status/ QoL		
Global health status/QoL	QL	29, 30
Functional scales		
Physical functioning	PF	1-5
Role functioning	RF	6,7
Emotional functioning	EF	21-24
Cognitive functioning	CF	20,25
Social functioning	SF	26, 27
Symptom scales/items		
Fatigue	FA	10, 12, 18
Nausea and vomiting	NV	14, 15
Pain	PA	9, 19
Dyspnoe	DY	8
Insomnia	SL	11
Appetite loss	AP	13
Constipation	CO	16
Diarrhoea	DI	17
Financial difficulties	FI	28
QLQ-BR23		
Functional scales		
Body image	BRBI	9-12
Sexual functioning	BRSEF	14, 15
Sexual enjoyment	BRSEE	16
Future perspective	BRFU	13
Symptome scales/items		
Systemic therapy side effects	BRST	1-4, 6, 7, 8
Breast symptoms	BRBS	20-23
Arm symptoms	BRAS	17, 18, 19
Upset by hair loss	BRHL	5

Tabelle 46: Definition der Skalen des QLQ-C30, zugehörige Fragen/Items Vgl. (146)

Tabelle 47: Schwellenwerte des QLQ-C30 klinisch relevanter Beschwerden

Skalen-Definitionen	Schwellenwerte
Functional Scales	
<i>PF</i>	≤83
<i>RF</i>	≤58
<i>EF</i>	≤71
<i>CF</i>	≤75
<i>SF</i>	≤58
Symptome Scales	
<i>FA</i>	≥40
<i>NV</i>	≥9
<i>PA</i>	≥26
<i>DY</i>	≥18
<i>SL</i>	≥51
<i>AP</i>	≥51
<i>CO</i>	≥51
<i>DI</i>	≥18
<i>FI</i>	≥18

Tabelle 47: Schwellenwerte des QLQ-C30 klinisch relevanter Beschwerden; Schwellenwert der Skalen in Punktwerten vgl. Giesinger et al. (150)

Erklärung:

Ab einer Unterschreitung bzw. Überschreitung der Schwellenwerte der Funktionsskalen bzw. Symptomskalen bemerkt der/die Patient/in eine relevante Verschlechterung seines Gesundheitszustandes.

Tabelle 48: Übersicht über das Studiendesign wichtiger Vergleichsstudien

Studie	Studiendesign/Patientenkollektiv	Charakteristik, siehe Studienprotokoll	Studienendpunkte
WBRT + perkutaner Boost:			
Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial (...), Vrieling, C., et al., 2017, (105)	<p>Randomisierte Phase-III-Studie</p> <p>Gr.1: 801 Pat. perkutaner WBRT: 50 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 2: 815 Pat. perkutaner WBRT: 50 Gy (GD) à 2 Gy (ED) + perkutaner Boost 16 Gy (Elektronenstrahlung)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 55 Jahre TumorgroÙe median: 15mm N0/N+: 79%/21% G1/G2/G3: 49%/28%/23% Tamoxifentherapie: 23% ChT: 16%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 54 Jahre TumorgroÙe median: 15mm N0/N+: 76%/24% G1/G2/G3: 53%/23%/24% Tamoxifentherapie: 23% ChT: 16%</p>	<p>Follow-up: 18,2 Jahre</p> <p>Lokalrezidivfreies Überleben, Risikofaktoren für ein lokales Rezidiv</p>
Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation, Bartelink, H., et al., 2001, (153)	<p>Randomisierte prospektive Studie</p> <p>Gr.1: 2657 Pat. perkutaner WBRT: 50 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 2: 2661 Pat. perkutaner WBRT: 50 Gy (GD) à 2 Gy (ED) + perkutaner Boost 16 Gy à 2 Gy (Elektronenstrahlung)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 55 Jahre T1/T2/T3: 52%/48%/0,2% N0/N1-N2/Nx: 91%/7%/3% Tamoxifentherapie: 16% ChT: 10% Tamoxifen- und ChT: 2%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 55 Jahre T1/T2/T3: 52%/48%/0,3% N0/N1-N2/Nx: 90%/8%/3% Tamoxifentherapie: 17% ChT: 11% Tamoxifen- und ChT: 1%</p>	<p>Follow-up median: 5,1 Jahre</p> <p>Lokalrezidiv-/krankheitsfreies und Gesamtüberleben</p> <p>Risikofaktoren für ein lokales Rezidiv</p> <p>Nebenwirkungen</p>
Brachytherapie-Boost + WBRT			
Electron and High-Dose-Rate Brachytherapy Boost in the Conservative Treatment of Stage I-II Breast Cancer, Polgár, C., et al., 2002, (164)	<p>Randomisierte prospektive Studie</p> <p>Gr. 1: 103 Pat. perkutaner WBRT: 46-50 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 2: 104 Pat. perkutaner WBRT: 46-50 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Boost: perkutaner Elektronenstrahlung (16 Gy): 52 Pat., oder HDR-Brachytherapie (6-16 MeV) 12-14,25 Gy: 52 Pat.</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 54 Jahre T1/T2: 66%/34% N0/N: 75%/25% G1/G2/G3: 16%/53%/31% AHT: 19%, ChT: 20% AHT und ChT: 6%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 54 Jahre T1/T2: 56%/44% N0/N: 77%/23% G1/G2/G3: 16%/56%/28% AHT: 17%, ChT: 15% AHT und ChT: 6%</p>	<p>Follow-up median: 5,3 Jahre</p> <p>(Lokal-)rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben</p> <p>Nebenwirkungen, kosmetisches Ergebnis</p>

5-year results of pulsed dose rate brachytherapy applied as a boost (...), Harms et al., 2002, (119)	Prospektive, klinische Studie 113 Pat. Perkutane WBRT: 25 x 2 Gy Boost: ¹⁹² Ir-Quelle, gepulste Brachytherapie, 20-25 Gy	Alter median: 53 Jahre UICC Stadium I/II/III: 33%/62%/5% G1/G2/G3: 4%/66%/29% AHT: 42%, ChT: 48%	Follow-up median: 61 Monate Lokalrezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben, Nebenwirkungen, kosmetisches Ergebnis
<u>IORT-Boost + WBRT:</u>			
Long-term results of (...) (Targit) boost (...), Vaidya, J.S., et al. 2011, (124)	Prospektive, klinische Phase-II-Studie 300 Pat. IORT: 50 kV Xray, 18-20 Gy + perkutane WBRT: GD: 40-50 Gy in 25 Fraktionen	Alter median: 57 Jahre T1/≥T2/unknown: 78%/20% (3% >3cm)/1% N0/N+/unknown: 68%/29%/3% G1/G2/G3: 22%/49%/29% AHT: 81% (von 242 Pat.) ChT: 39% (von 242 Pat.)	Follow-up median: 60,5 Monate Lokalrezidivfreies Überleben
Intraoperative radiotherapy as a boost (...), Wenz, F., et al., 2010, (123)	Prospektive, klinische Studie 155 Pat. IORT: 50 kV Xray, 20 Gy (median) Mediane Applikatorgröße: 4,5 cm (2,5-5,0 cm) + perkutane WBRT: GD: 40-50 Gy in 25 Fraktionen	Alter median: 63 Jahre T1/T2: 65%/35% N0/N1/N2/N3: 70%/22%/7%/1% AHT: 83% ChT: 30%	Follow-up median: 34 Monate Lokalrezidivfreies und Gesamtüberleben (79 Pat.): chronische Toxizitäten nach LENT
Single-Center Long-Term Follow-Up After (...) [IORT, E.A.] as a Boost (...), Blank, E., et al., 2010, (165)	Single-Center, prospektive Studie 197 Pat. IORT: 50 kV Xray, 20 Gy (median) Mediane Applikatorgröße: 4,5 cm (2,5-5,0 cm) + perkutane WBRT: GD: 40-50 Gy in 25 Fraktionen	Alter median: 62 Jahre T1/T2/Tx: 65%/34%/1% N0/N1/N2/N3: 73%/18%/8%/1% G1/G2/G3/Gx: 13%/57%/23%/7% AHT: 85% ChT: 35%	Follow-up median: 37 Monate Lokalrezidiv-/krankheitsfreies und Gesamtüberleben, Nebenwirkungen
Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost (...), Kraus-Tiefenbach, U., et al., 2006, (159)	Prospektive klinische Kontrollstudie Gr. 1: 84 Pat. IORT: 50 kV xRays, 20 Gy, Mediane Applikatorgröße: 4,5 cm (3,0-5,0 cm) + perkutane WBRT: 46 Gy (GD) à 2 Gy (ED) Gr. 2 (Kontrollgruppe): 53 Pat. Perkutane WBRT: 50-56 Gy (GD) à 2 Gy (ED) Davon 16 Pat.: zusätzlicher Boost mit perkutaner Elektronenstrahlung (14-16 Gy)	Gr. 1: Alter median: 63 Jahre Tis/T1/T2: 0%/68%/32% N0/N1/N2/N3: 73%/21%/4%/2% G1/G2/G3: 19%/61%/20% AHT: 88%, ChT: 23% Gr. 2: Alter median: 56 Jahre Tis/T1/T2/T4: 6%/64%/28%/2% N0/N1/N2: 55%/32%/8% (5%=unknown) G1/G2/G3: 8%/68%/19% (5%=unknown) AHT: 74%, ChT: 42%	Follow-up: 6 Monate Akuttoxizität und frühes kosmetisches Ergebnis

<p>Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy (IORT) (...), Key, S. et al., 2017, (134)</p>	<p>Prospektive klinische Kontrollstudie</p> <p>Gr. 1: 41 Pat. IORT: 20 Gy, 50 kV xRays Mediane Applikatorgröße: 3,5 cm (3,0-5,0 cm)</p> <p>Gr. 2: 30 Pat. IORT: 20 Gy (50 kV xRays) Mediane Applikatorgröße: 3,5 cm (3,0-5,0 cm) perkutane WBRT: 46-50,4 Gy (GD) in 23-28 Fraktionen</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 69 Jahre, T1/≥T2: 98%/2% N0/N1: 98%/2% G1/G2: 61%/39% AHT: 98%, ChT: 0%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 69 Jahre, T1/≥T2: 77%/23% N0/N1: 60%/40% G1/G2/G3: 23%/64%/13% AHT: 100%, ChT: 43%</p>	<p>Follow-up median: 39 Monate</p> <p>Lokale Tumorkontrolle, Gesamtüberleben, Akute Toxizität, Chronische Toxizitäten nach LENT, kosmetisches Ergebnis</p>
<p>Health-Related Quality of Life After Breast-Conserving Surgery and Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer (...), Welzel, G., et al., 2010, (175)</p>	<p>Matched-Pair-Studie</p> <p>Gr. 1: 23 Pat. perkutane WBRT: 56 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 2: 23 Pat. IORT-Monotherapie 20 Gy, 50 kV xRays, Mediane Applikatorgröße: 4 cm (3,0-5,0 cm)</p> <p>Gr. 3: 23 Pat. IORT: 20 Gy, 50 kV xRays Mediane Applikatorgröße: 4 cm (3,0-5,0 cm) + perkutane WBRT: 46-50 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 66 Jahre, T1: 74% N0/N1: 100%/0% AHT: 74%, ChT: 17%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 68 Jahre, T1: 87% N0/N1: 100%/0% AHT: 74%, ChT: 17%</p> <p>Gr. 3: Alter median: 67 Jahre, T1: 61% N0/N1: 87%/13% AHT: 65%, ChT: 9%</p>	<p>Follow-up median: Gr. 1: 42 Monate Gr. 2: 45 Monate Gr. 3: 46 Monate</p> <p>Auswertung des QLQ-C30/BR23, Chronische Toxizitäten nach LENT</p>
<p>Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) (...), Sperk, E., et al., 2012, (135)</p>	<p>Prospektive, randomisierte Phase III-Studie</p> <p>Gr. 1: Arm A 54 Pat. Gr. 1a: IORT: 20 Gy (50 kV xRays) Gr. 1b: Davon 20 Pat.: Zusätzliche perkutane WBRT: 46-50 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 2: Arm B: 55 Pat. Perkutane WBRT: 56 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 3: Kontrollgruppe 196 Pat IORT: 20 Gy (50 kV xRays) + Applikator: 2,5-5,0 cm perkutane WBRT: 46-50 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 64 Jahre T1/T2: 87%/13% N0/N1: 92%/8% G1/G2/G3: 13%/73%/14% AHT: 80%, ChT: 13%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 69 Jahre T1/T2: 85%/15% N0/N1/N2: 80%/18%/2% G1/G2/G3: 22%/58%/20% AHT: 87%, ChT: 20%</p> <p>Gr. 3: Alter median: 62 Jahre γT0/T1//T2/unknown: 0,5%/65%/34%/0,5% N0/N1/N2/unknown: 74%/18%/7%/1% G1/G2/G3/unknown: 13%/59%22%/6% AHT: 84%, ChT: 36%</p>	<p>Follow-up median: Gr. 1: 40 Monate, Gr. 2: 52 Monate, Gr. 3: 42 Monate</p> <p>Lokalrezidiv-/krankheitsfreies und Gesamtüberleben, kumulative Inzidenz chronischer Toxizitäten nach LENT über 3 Jahren</p>

<p>Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost (...), Kraus-Tiefenbach, U., et al., 2006, (160)</p>	<p>Prospektive, klinische Studie</p> <p>73 Pat. IORT: 20 Gy (50 kV xRays) Mediane Applikatorgröße: 4,5 cm (3,0-5,0 cm) + Perkutane WBRT: 46 Gy (GD) à 2 Gy (ED)</p>	<p>Alter median: 63 Jahre T1/T2: 68%/32% N0/N1: 68%/25%/4%/3% G1/G2/G3: 19%/60%/21%</p> <p>AHT: 90%, ChT: 25%</p>	<p>Follow-up median: 25 Monate Prävalenz chronischer Toxizitäten nach 36 Monaten, kosmetisches Ergebnis</p>
<p>Würzburger Kollektiv, 2021</p>	<p>Retrospektive Datenauswertung</p> <p>Gesamtkollektiv: 124 Pat. IORT: 50 kV X-rays, mediane Dosis 9 Gy Mediane Applikatorgröße: 3,5 cm (2,5-5,0 cm) + perkutane WBRT: 50 Gy (mediane GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 1: 99 Pat. IORT: 50 kV X-rays, 9 Gy Mediane Applikatorgröße: 3,5 cm (2,5-5,0 cm) + perkutane WBRT: 50 Gy (mediane GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Gr. 2: 25 Pat. IORT: 50 kV X-rays, 20 Gy Mediane Applikatorgröße: 4 cm (3,0-5,0 cm) + perkutane WBRT: 50 Gy (mediane GD) à 2 Gy (ED)</p> <p>Onkologisches Ergebnis: lost to Follow-up: 3 Pat. Baseline: lost to Follow-up: 10 Pat. Akute Tox: lost to Follow-up: 8 Pat. Chronische Tox: lost to Follow-up: 9 Pat. Fragebogen: loss of questionnaire: 14</p>	<p>Alter median: 63 Jahre</p> <p>Gesamtkollektiv: T1/T2: 89%/11% N0/N1/N2/N3/Nx: 83%/13%/2%/1%/1% G1/G2/G3: 26%/71%/3% AHT: 97%, ChT: 6%, ALND: 13%</p> <p>Gr. 1 T1/T2: 88%/12% N0/N1/N2/N3/Nx: 85%/11%/3%/1%/0% G1/G2/G3: 28%/70%/2% AHT: 96%, ChT: 4%, ALND: 12%</p> <p>Gr. 2: T1/T2: 92%/8% N0/N1/N2/N3/Nx: 76%/20%/0%/0%/4% G1/G2/G3: 16%/76%/8% AHT: 100%, ChT: 12%, ALND: 16%</p>	<p>Follow-up median: 37 Monate</p> <p>Lokalrezidiv-/krankheitsfreies und Gesamtüberleben, Akute und chronische Toxizitäten, kosmetisches Ergebnis</p> <p>Auswertung des QLQ-C30/BR23</p>
<p>Teilbrustbestrahlung mit IO(E)RT oder Brachytherapie:</p>			
<p>Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (EliOT) (...) Veronesi, U., et al., 2013, (166)</p>	<p>Randomisierte prospektive Kontrollstudie</p> <p>Gr. 1: 651 Pat. IOERT: 6-9 MeV, 21 Gy Tubusdurchmesser: 4,0-8,0 cm</p> <p>Gr. 2: 654 Pat. perkutane WBRT: 50 Gy (GD) à 2 Gy (ED) + Boost mit perkutaner Elektronenstrahlung 10 Gy</p>	<p>Alter: 48-75 Jahre</p> <p>Gr. 1: T1/≥T2: 87%/13% N0/N+: 74%/26% G1/G2/G3: 31%/48%/20% AHT: 75% ChT: 8% AHT und ChT: 13%</p> <p>Gr. 2: T1/≥T2: 84%/16% N0/N+: 73%/27% G1/G2/G3: 25%/52%/23% AHT: 74% ChT: 7% AHT und ChT: 15%</p>	<p>Follow-up median: 5,8 Jahre</p> <p>Lokalrezidivfreies, krankheitsfreies und Gesamtüberleben, Hautnebenwirkungen</p>

<p>Long term survival and local control outcomes from single dose (...) [IORT, E.A.] (...), Vaidya, et al., 2020, (127)</p>	<p>TARGIT-A: multizentrische randomisierte prospektive Phase-III-Studie</p> <p>Gr. 1: 1140 Pat. IORT: 50 kV Xray, 20 Gy, intraoperative Applikatorgröße: 1,5-5,0 cm</p> <p>Gr. 2: 1158 Pat.: Standard perkutane WBRT siehe Supplements der Studie</p>	<p>Gr. 1: T1/≥T2/unknown: 82%/16%/2% N0/N+/ unknown: 77%/22%/1% G1/G2/G3/ unknown: 24%/55%/20%/2% AHT: 82% ChT: 22%</p> <p>Gr. 2: T1/≥T2/unknown: 80%/17%/4% N0/N+/ unknown: 77%/20%/3% G1/G2/G3/unknown: 25%/53%/19%/4% AHT: 81%, ChT: 20%</p>	<p>Follow-up median: 8,6 Jahre Follow-up von 5 Jahren</p> <p>Lokalrezidivfreies, krankheitsfreies und Gesamtüberleben</p>
<p>5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy (...) Strnad, V., et al., 2016, (120)</p>	<p>Multizentrische randomisierte Phase III-Studie</p> <p>Gr. 1: 663 Pat. HDR-Brachy: 2x32 Gy (8x4 Gy b.d.i.) oder 2x 30,1 Gy (7 x 4,3 Gy b.d.i.) oder PDR-Brachy: 0,6-0,8 Gy/pulse bis 50 Gy (1pulse/h, 24h/day)</p> <p>Gr. 2: 551 Pat.: Perkutane WBRT: 50-50,4 Gy (GD) à 1,8-2 Gy (ED) + Boost mit perkutaner Elektronenstrahlung (10 Gy)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 62 Jahre Tis/T1/T2: 6%/84%/11% N0/N1mi/Nx: 94%/1%/5% G1/G2/G3/unknown: 39%/50%/9%/1% AHT: 87%, ChT: 10%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 62 Jahre Tis/T1/T2: 4%/85%/11% N0/N1mi/Nx: 95%/1%/4% G1/G2/G3/unknown: 39%/52%/8%/1% AHT: 87%, ChT: 12%</p>	<p>Follow-up median: 6,6 Jahre</p> <p>Lokalrezidivfreies, krankheitsfreies und Gesamtüberleben 5-Jahres-Follow-up</p>
<p>GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy (...) Early toxicity (...), Ott, O. J., et al., 2016, (170)</p>	<p>Multizentrische, randomisierte Phase III-Studie</p> <p>Gr. 1: APBI: 633 Pat. HDR-Brachy: 2x32 Gy (8x4 Gy b.d.i.) oder 2x 30,1 Gy (7 x 4,3 Gy b.d.i.) oder PDR-Brachy: 0,6-0,8 Gy/pulse bis 50 Gy (1pulse/h, 24h/day)</p> <p>Gr. 2: 553 Pat. Perkutane WBRT: 50-50,4 Gy (GD) à 1,8-2,0 Gy (ED) + Boost mit perkutaner Elektronenstrahlung (10 Gy)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 62 Jahre Tis/T1/T2: 5%/84%/11% G1/G2/G3: 40%/51%/9% AHT: 87%, ChT: 10%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 62 Jahre Tis/T1/T2: 4%/86%/10% G1/G2/G3: 40%/52%/8% AHT: 87%, ChT: 12%</p>	<p>Follow-up bis 90 Tage nach RT-Start</p> <p>Frühe Nebenwirkungen</p>

<p>Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation (...), Polgár, C. et al., 2017, (174)</p>	<p>Multizentrische randomisierte Phase III-Studie</p> <p>Gr. 1: APBI: 633 Pat. HDR-Brachy: 2x32 Gy (8x4 Gy b.d.i) oder 2x 30,1 Gy (7 x 4,3 Gy b.d.i.) oder PDR-Brachy: 0,6-0,8 Gy/pulse bis 50 Gy (1 pulse/h, 24h/day)</p> <p>Gr. 2: 551 Pat. Perkutane WBRT: 50-50,4 Gy (GD) à 1,8-2 Gy (ED) + Boost mit perkutaner Elektronenstrahlung (10 Gy)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 62 Jahre Tis/T1/T2: 6%/84%/11% N0/N1mi/Nx: 94%/1%/5% G1/G2/G3/unknown: 39%/50%/9%/1% AHT: 87%, ChT: 10%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 62 Jahre Tis/T1/T2: 4%/85%/11% N0/N1mi/Nx: 95%/1%/4% G1/G2/G3/unknown: 39%/52%/8%/1% AHT: 87%, ChT: 12%</p>	<p>Follow-up median: Gr. 1: 6,6 Jahre Gr. 2: 6,5 Jahre Gesamt: 6,6 Jahre</p> <p>Lokalrezidiv-/krankheitsfreies und Gesamtüberleben,</p> <p>Prävalenz chronischer Toxizitäten nach LENT nach 5 Jahren</p>
<p>Cosmetic outcome (...) in the TARGIT-A Trial, Corica, T., et al., 20018, (180)</p>	<p>Randomisierte, prospektive Studie</p> <p>Gesamtkollektiv: 162 Pat.</p> <p>Gr. 1: 60 Pat. TARGIT-IORT, 16-33 Gy (50 kV xRays)</p> <p>Gr. 2: 66 Pat. perkutane WBRT: 45- 50,4 Gy (GD) in 15-28 Fraktionen</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 63 Jahre T1: 100% G1/G2: 62%/38% ChT: 0% ALND: 13%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 62 Jahre T1/T2: 98%/2% G1/G2/G3: 57%/41%/2% ChT: 1,5% ALND: 14%</p>	<p>Follow-up: 5 Jahre</p> <p>kosmetisches Ergebnis, Übereinstimmung der Bewertungssysteme</p>
<p>Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation (...), Schäfer, R., et al., 2018, (186)</p>	<p>Multizentrische randomisierte Phase III-Studie</p> <p>Gr. 1: APBI: 334 Pat. HDR-Brachy: 2x32 Gy (8x4 Gy b.d.i) oder 2x 30,1 Gy (7 x 4,3 Gy b.d.i.) oder PDR-Brachy: 0,6-0,8 Gy/pulse bis 50 Gy (1pulse/h, 24h/day) Gesamtdauer 4-5 Tage</p> <p>Gr.2: 314 Pat. Perkutane WBRT: 50-50,4 Gy (GD) à 1,8-2 Gy (ED) + perkutaner Boost mit Elektronenstrahlung (10 Gy)</p>	<p>Gr. 1: Alter median: 61 Jahre Tis/T1/T2: 3%/87%/10% N0/N1mi/Nx: 97%/1%/2% G1/G2/G3/unknown: 40%/48%/10%/2% ECOG status: 0/1-2/unknown: 95%/4%/1% AHT: 86%, ChT: 8%</p> <p>Gr. 2: Alter median: 60 Jahre Tis/T1/T2: 4%/86%/10% N0/N1mi/Nx: 96%/<1%/4% G1/G2/G3/unknown: 40%/54%/5%/1% ECOG status: 0/1-2/unknown: 94%/6% AHT: 89%, ChT: 9%</p>	<p>Follow-up median: 7 Jahre</p> <p>Auswertung des QLQ-C30/BR23: vor RT und im Follow-up</p>

Arbeitsprotokoll IORT Intrabeam

Autor: oussaint André Heiligenthal Simone

Freigeber: oussaint André

Version 3

Freigabe: 11.08.2021

Seite 1 von 2

Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie
Direktor
Prof. Dr. M. Flentje

Datum: _____

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

SAP-ID: _____

StrThe-ID: _____

Patientendaten-Aufkleber

Tumorlokalisation: Brust re. Brust l. _____

Kugel-Applikator				
Ø cm	Seriennummer	Tiefendosisrate an AOF (exemplarisch bei XRS Nr. 507527 am 11.08.2021)	Behandlungsdosiszeit (exemplarisch bei XRS Nr. 507527 am 11.08.2021) für 9 Gy auf der Applikatoroberfläche	Behandlungsdosiszeit (exemplarisch bei XRS Nr. 507527 am 11.08.2021) für 20 Gy auf der Applikatoroberfläche
1,5	A 63015	2,503 Gy/m ²	3:36 min	7:59 min
2,0	B 63092	1,614 Gy/m ²	5:35 min	12:24 min
2,5	C 64163	1,048 Gy/m ²	8:35 min	19:05 min
3,0	D 65229	0,740 Gy/m ²	12:09 min	27:01 min
3,5	E 66182	1,083 Gy/m ²	8:19 min	18:28 min
4,0	F 67230	0,734 Gy/m ²	12:16 min	27:15 min
4,5	G 68233	0,534 Gy/m ²	16:51 min	37:26 min
5,0	H 69057	0,402 Gy/m ²	22:22 min	49:42 min

Dosierung IORT bei Mamma-CA BET		
Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
T1/2 (<3cm) G1/2 >40 Jahre Keine DCIS	T2 (>3cm) G3 >40 Jahre HR negativ Low Risk DCIS	T3 G3 <40 Jahre Chemotherapie > 4 Monate Ausgedehnte DCIS Komponente
IORT 9Gy auf die Applikatoroberfläche	IORT 20Gy auf die Applikatoroberfläche	Keine IORT

Behandlungsprotokoll erstest

Behandlung in Mosaik abgebildet

ARIA Protokoll upoad

Leistung in Mosaik erfasst



CCC
Comprehensive Cancer Center
Mainfranken

Universitätsklinikum Würzburg





Ethik-Kommission • Josef-Schneider-Str. 4, C15 • 97080 Würzburg

PD Dr. med. Bülent Polat
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Ethik-Kommission
Josef-Schneider-Str. 4, C15
97080 Würzburg

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Jahns
Geschäftsführerin: K. Reith, Ass. Jur.
Dr. A. Dreykluft

Sekretariat: S. Schmidt, A. Meister, A. Metzger
Telefon 0049 (0)931 31 48315
Telefax 0049 (0)931 31 87520

ethikkommission@uni-wuerzburg.de
www.ethik-kommission.medicin.uni-wuerzburg.de
Würzburg, 14.02.2022/sc

bei Schriftwechsel bitte angeben: **20220127 01**

Retrospektive Datenauswertung

Projekt: Evaluierung des Therapieansprechens und der Toxizitäten nach intraoperativer Boost-
Bestrahlung des Mammakarzinoms

Sehr geehrter Herr Dr. Polat,

zu Ihrer Anfrage vom 27.01.2022 zur retrospektiven Auswertung von Patienten- oder Untersuchungsdaten und deren Verwendung in Promotionsarbeiten oder in Publikationen nimmt die Ethik-Kommission wie folgt Stellung:

Grundsätzlich gilt bei einer Auswertung von bereits vorhandenen, klinikinternen Routinedaten bzw. Daten von individuellen Heilversuchen, dass keine Beratung durch die oder eine Antragstellung bei der Ethik-Kommission nach geltendem Recht erforderlich ist.

Auf der Grundlage der vorliegenden Informationen bestehen keine grundsätzlichen ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Auswertung der angeführten Daten für den Zeitraum 10/2020 - 12/2021.

Beachten Sie bitte, dass Ergebnisse dieser Auswertung ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht/publiziert werden dürfen.

Es obliegt dem verantwortlichen Untersucher dafür Sorge zu tragen, dass Auswertung und Publikation mit dem Einverständnis der Klinik-/Institutsleitung unter Beachtung der Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erfolgen, dass lediglich Daten in die Auswertung einfließen, die unter Beachtung einschlägiger rechtlicher Vorgaben, als auch berufsethischer Aspekte generiert wurden und geltende Datenschutzbestimmungen eingehalten werden. Zusätzlich verweisen wir auf die einschlägigen Vorgaben zum Umgang mit Patientendaten am UKW.

Mit freundlichen Grüßen

Ausgefertigt im Auftrag

Prof. Dr. med. Roland Jahns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ass. jur. Katharina Reith
Geschäftsführerin der Ethik-Kommission

Vorgelegte Unterlagen:
Kurzantrag.pdf

II. Abkürzungsverzeichnis

ADH:	Atypische Duktale Hyperplasie
AGO:	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.
AHT:	Antihormontherapie
AI:	Aromataseinhibitor
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AK(T):	Antikörpertherapie
ALH:	atypische lobuläre Hyperplasie
ALND:	Axillary lymph node dissection/axilläre Lymphknotendissektion
(A)PBI:	(Accelerated) Partial Breast Irradiation
BET:	Brusterhaltende Therapie
BP(T):	Bisphosphonat(e)(-Therapie)
ChT:	Chemotherapie
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS:	Duktales Carcinoma In Situ
DEGRO:	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER:	Östrogenrezeptor
FEA:	Flache Epithelatybie
FISH:	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
GEC-ESTRO:	Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy and Oncology
Intrabeam:	IORT-Gerät mit weicher Röntgenstrahlung von der Firma Carl Zeiss
IOERT:	Intraoperative Elektronen-Radiotherapie
IORT:	Intraoperative Radiotherapy/Intraoperative Strahlentherapie
LAW:	Lymphabflusswege
LCIS:	lobuläres Karzinom in situ
LENT-SOMA:	Late Effects of Normal Tissue – Subjective Objective Management Analysis
LK:	Lymphknoten
LR:	Lokalrezidiv
MCa:	Mammakarzinom
NST:	No Special Type/ Invasives Karzinom ohne speziellen Typ
PR:	Progesteronrezeptor
PTV:	Planning Targit Volume/ Planungszielvolumen

RT:	Radiotherapie
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
SLNB:	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
TARGIT:	Trageted Intraoperative Radiotherapy
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
UKW:	Universitätsklinikum Würzburg
WBRT:	Whole Breast Radiation Therapy/Ganzbrustbestrahlung
WHO:	World Health Organisation

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strahlentherapeutisches Behandlungsschema dieser Analyse	19
Abbildung 2: Intrabeam-Gerät	20
Abbildung 3: Tiefendosiskurve für unterschiedliche Applikator Durchmesser (3-5cm)...	21
Abbildung 4: Dosisverteilung an der Applikatoroberfläche	21
Abbildung 5: Zeitstrahl: Zeitpunkte/Zeitintervall der evaluierten Therapie Nebenwirkungen	25
Abbildung 6: Gynäkologisches Follow-up [Monate]	40
Abbildung 7: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE	42
Abbildung 8: Baseline: frühe Radiodermatitis und Wundkomplikation nach CTCAE – Gruppenvergleich: Alter und Applikator Durchmesser	45
Abbildung 9: Baseline Toxizität vs. akute Toxizität	48
Abbildung 10: Akute Toxizität: Lymphödem, lokales Ödem nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	49
Abbildung 11: Akute Toxizität: Radiodermatitis nach CTCAE, akute Hauttoxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: PTV	53
Abbildung 12: Strahlentherapeutisches Follow-up [Monate]	56
Abbildung 13: Chronische Toxizität: Fibrose nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT- Dosis	57
Abbildung 14: Akute Toxizität vs. chronische Toxizität	59
Abbildung 15: Chronische Toxizität des subkutanen Gewebes nach RTOG – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	63
Abbildung 16: Chronische Toxizität: Fibrose des Brustgewebes nach LENT-SOMA – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	65
Abbildung 17: Chronische Hauttoxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: Applikator Durchmesser	69
Abbildung 18: Kosmetisches Therapieergebnis nach D. Wazer – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	70
Abbildung 19: Karnofsky-Index: prätherapeutisch vs. posttherapeutisch	73
Abbildung 20: Posttherapeutischer Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	74
Abbildung 21: Literaturvergleich der Mittelwerte des QLQ-C30/BR23	102

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristik	34
Tabelle 2: Tumorcharakteristik – Histologische Tumor-Typisierung	35
Tabelle 3: Tumorcharakteristik – Staging/Grading	36
Tabelle 4: Tumorcharakteristik – prädiktive Faktoren	37
Tabelle 5: Behandlungscharakteristik – Therapiemaßnahmen	39
Tabelle 6: Gynäkologische Nachsorge – onkologische Ergebnisse	41
Tabelle 7: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	44
Tabelle 8: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE - Zusammenfassung der Gruppenvergleiche	46
Tabelle 9 a/b: Baseline: frühe Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: Alter und Applikatordurchmesser	46
Tabelle 10 a/b: Akute Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	50
Tabelle 11: Akute Toxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	52
Tabelle 12: Akute Toxizität: Zusammenfassung der Gruppenvergleiche	54
Tabelle 13: Akute Hauttoxizität nach CTCAE, RTOG – Gruppenvergleich: PTV	55
Tabelle 14: Strahlentherapeutische Nachsorge	57
Tabelle 15: Chronische Toxizität nach CTCAE – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	60
Tabelle 16: Chronische Toxizität nach CTCAE im Verlauf – Gruppenvergleich: IORT- Dosis	61
Tabelle 17: Chronische Toxizität nach CTCAE – gruppiert nach Follow-up [Monate] ..	62
Tabelle 18: Chronische Toxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	63
Tabelle 19: Chronische subkutane Toxizität nach RTOG – gruppiert nach Follow-up [Monate]	64
Tabelle 20: Chronische Toxizität nach LENT-SOMA – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	66
Tabelle 21: Chronische Toxizität nach LENT-SOMA – gruppiert nach Follow-up [Monate]	67
Tabelle 22: Chronische Toxizität: Zusammenfassung Gruppenvergleiche	68
Tabelle 23: Chronische Toxizität nach RTOG – Gruppenvergleich: Applikatordurchmesser	69
Tabelle 24: Kosmetisches Ergebnis nach D. Wazer – Gruppenvergleich: IORT-Dosis	71
Tabelle 25: Kosmetisches Ergebnis nach D. Wazer – gruppiert nach Follow-up [Monate]	72

Tabelle 26: Übereinstimmung des kosmetischen Ergebnisses – Patientin vs. Untersucher.....	72
Tabelle 27: Karnofsky-Index: posttherapeutisch – Gruppenvergleich: IORT-Dosis.....	74
Tabelle 28: QLQ-C30/BR23: Mittelwerte/Standardabweichung der Subskalen.....	76
Tabelle 29: QLQ-C30: Anzahl der Fälle mit klinisch relevanten Beschwerden.....	77
Tabelle 30: QLQ-C30/BR23: Bivariate Korrelation.....	78
Tabelle 31: Literaturvergleich: lokale Tumorkontrolle nach unterschiedlichen RT-Techniken.....	83
Tabelle 32: Literaturvergleich: akute Toxizität nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken.....	89
Tabelle 33: Literaturvergleich: chronische Toxizität nach LENT-SOMA nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken.....	94
Tabelle 34: Literaturvergleich: chronische Toxizität nach Anwendung der APBI-Brachytherapie und perkutanen RT.....	96
Tabelle 35: Literaturvergleich des kosmetischen Ergebnisses nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken.....	100
Tabelle 36: Literaturvergleich: QLQ-C30/BR23-Referenzwerte und -Mittelwerte nach Anwendung vergleichbarer/unterschiedlicher RT-Techniken.....	104
Tabelle 37: Definition der aktuellen TNM-Klassifikation 8. Auflage.....	122
Tabelle 38: Definition der UICC-Tumorstadien Version 8.....	123
Tabelle 39: Definition prognostischer Tumorfaktoren.....	123
Tabelle 40: Definition der Schweregrade nach CTCAE.....	125
Tabelle 41a-c: Definition der evaluierten CTCAE Version 5.0.....	126
Tabelle 42: Definition der evaluierten Nebenwirkungen nach RTOG.....	129
Tabelle 43: Definition der evaluierten Nebenwirkungen nach LENT-SOMA.....	129
Tabelle 44: Definition des kosmetischen Ergebnisses nach D. Wazer.....	130
Tabelle 45: Definition des Karnofsky-Index.....	130
Tabelle 46: Definition der Skalen des QLQ-C30/BR23.....	131
Tabelle 47: Schwellenwerte des QLQ-C30 klinisch relevanter Beschwerden.....	132
Tabelle 48: Übersicht über das Studiendesign wichtiger Vergleichsstudien.....	133

V. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Bülent Polat bedanken. Seine methodischen und wissenschaftlichen Anmerkungen sowie Korrekturvorschläge waren mir während der Erstellung meiner Dissertation eine unermessliche Hilfe.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Marcus Zimmermann für die zahlreichen fachlichen Gespräche und Ratschläge während der Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Danke auch an die Mitarbeiter der Strahlentherapie, die für die Terminorganisation verantwortlich waren und mich in der Informationsbeschaffung relevanter Therapieberichte und Nachsorgeergebnisse externer Zentren und niedergelassener Praxen unterstützten.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Michael Flentje für die Ermöglichung meiner Promotion an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des UKW.

Ich danke auch Frau Prof. Dr. med. Christine Wulff für Ihre Bereitschaft als Korreferentin meiner Arbeit das Zweitgutachten zu verfassen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinen besten Freunden und bei meinem Bruder für ihren Rückhalt und ihre motivierenden Worte während meiner Promotion und meines Studiums. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen Eltern für ihre emotionale und finanzielle Unterstützung während dieser gesamten Zeit.