

**Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach**

**Präoperative Radiochemotherapie beim lokal
fortgeschrittenen nicht inflammatorischen
Mammakarzinom**

**Onkologisches Outcome, Lebensqualität und
kosmetisches Ergebnis**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von**

Vanessa Speer

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan:

Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter:

Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Zweitgutachter:

Univ.-Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Tag der mündlichen Prüfung:

7. März 2017

Gewidmet meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission: results of a multivariate analysis. Matuschek C, Bölke E, Roth SL, Orth K, Lang I, Bojar H, Janni JW, Audretsch W, Nestle-Kraemling C, Lammering G, Speer V, Gripp S, Gerber PA, Buhren BA, Sauer R, Peiper M, Schauer M, Dommach M, Struse-Soll K, Budach W. Strahlenther Onkol. 2012 Sep; 188(9): 777-81. Epub 2012 Aug 11.

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adriamycin, Cyclophosphamid
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V.
BET	Brusterhaltende Therapie
BRA	Breast Retraction Assessment
Cm	Centimeter
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil
DAC	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray (Energiedosis)
HDR	High dose rate
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
LABC	Locally advanced breast cancer
LK	Lymphknoten
ME	Mastektomie
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MTX	Methotrexat
NW	Nebenwirkung
OP	Operation
OS	Overall survival
pCR	pathologisch komplette Remission
PDR	Pulsed dose rate
PMRT	Post-Mastektomie-Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
RFS	Relapse free survival
RT	Radiotherapie
TRAM	Transversus rectus abdominis musculocutaneus
5-FU	5-Fluoruracil

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom.....	1
1.2	Neoadjuvante Chemotherapie.....	1
1.3	Rolle der Strahlentherapie	3
1.4	Rolle der operativen Therapie	3
1.4.1	BET.....	4
1.4.2	Mastektomie	4
1.5	Rolle der präoperativen Radiotherapie	5
1.6	Rolle der präoperativen RT mit neoadjuvanter Chemotherapie	9
1.7	Fragestellung und Ziele	11
2	Patientenkollektiv und Methodik.....	13
2.1	Patientenkollektiv	13
2.2	Tumorcharakteristika	14
2.3	Therapie	15
2.3.1	Strahlentherapie und interstitielle Therapie.....	15
2.3.2	Chemotherapie.....	15
2.3.3	Hormontherapie	16
2.3.4	Operation	16
2.3.5	Pathologisch komplette Remission (pCR).....	17
2.4	Lebensqualität.....	17

2.4.1	EORTC QLQ-C30 Fragebogen	17
2.4.2	EORTC QLQ-BR23 Fragebogen	19
2.4.3	Auswertung der Lebensqualitätsbögen.....	19
2.5	Kosmetische Beurteilung.....	21
2.5.1	Subjektive Beurteilung	21
2.5.2	Fremdbeurteilung.....	21
2.6	Spätfolgen der Strahlentherapie.....	22
2.6.1	Subjektive Beurteilung	22
2.6.2	Fremdbeurteilung.....	23
2.7	Fotografien	23
2.8	Kosmetischer Score	24
3	Ergebnisse	27
3.1.	Onkologisches Outcome	27
3.1.1	Patientenkontakt	27
3.1.2	Rezidive	27
3.1.3	Gesamtüberleben und Einflussfaktoren.....	29
3.1.4	Gesamtüberleben und Boosttherapie	29
3.1.5	Gesamtüberleben und Alter	31
3.1.6	Einfluss der OP auf das Gesamtüberleben	31
3.1.7	Einfluss pCR auf das Gesamtüberleben	31
3.1.8	Boosttherapie und Operation	31
3.1.9	Patientinnen mit Mastektomie	32

3.2	Lebensqualitätsbögen	33
3.2.1	EORTC QLQ-C30 Fragenbogen	33
3.2.2	EORTC QLQ-BR23 Fragebogen	37
3.3	Kosmetisches Ergebnis	39
3.3.1	Subjektive Beurteilung	39
3.3.2	Subjektive Beurteilung: Rekonstruktion	40
3.3.3	Einfluss der Boosttherapie auf die subjektive Beurteilung	41
3.3.4	Fremdbeurteilung.....	41
3.3.5	Vergleich subjektive Beurteilung und Fremdbeurteilung	42
3.4	Strahlenspätfolgen: subjektive Beurteilung und Fremdbeurteilung	43
3.4.1	Subjektive Beurteilung	43
3.4.2	Fremdbeurteilung.....	45
3.4.3	Einfluss der Brachytherapie auf die Strahlenspätfolgen.....	47
3.5	Kosmetischer Score	47
3.5.1	Kosmetischer Score und subjektive kosmetische Bewertung	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Allgemein	49
4.2	Onkologisches Outcome	50
4.2.1	Langzeitüberleben	50
4.2.2	Pathologisch komplette Remission.....	51
4.2.3	Rezidivfreies Überleben	52
4.2.4	Boosttherapie	52

4.3 Lebensqualität.....	54
4.3.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen	55
4.3.2 EORTC QLQ-BR23 Fragebogen	56
4.4 Kosmetisches Ergebnis	57
4.5 Strahlenspätfolgen	64
4.5.1 Teleangiektasien	65
4.5.2 Veränderungen der Pigmentierung.....	67
4.5.3 Auftreten eines Ödems	67
4.5.4 Brustfibrose	68
4.6 Kosmetischer Score	70
4.7 Einfluss des Zeitintervalls zwischen RT und OP	72
4.8 Fehlerbetrachtung	72
5 Schlussfolgerungen	75
6 Zusammenfassung	
7 Literaturverzeichnis	
8 Danksagung.....	
9 Anhang.....	

1 Einleitung

1.1 Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom

Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom (LABC) stellt eine Herausforderung in der Behandlung von Brustkrebs dar. Während das LABC in den Industrieländern nur einen geringen Anteil der Mammakarzinome darstellt, reicht die Inzidenz in den Entwicklungsländern bis zu 50 % aller Brustkrebsfälle [62].

Ein Mammakarzinom wird als lokal fortgeschritten (LABC) bezeichnet, wenn eine Größe > 5 cm klinisch, mammographisch oder sonographisch vorliegt [62, 125]. Weitere Kriterien für die Definition eines LABC sind: vorliegende Hautbeteiligung (Rötung, Ulzeration), Infiltration der Thoraxwand (Muskel oder Rippen), fixierte tumordurchsetzte axilläre Lymphknoten, metastatisch befallene Lymphknoten in der Axillaspitze bzw. infraklavikulär oder bei Hinweise auf eine Mastitis carcinomatosa [53, 119, 124].

Klinisch kann ein Brusttumor als LABC eingestuft werden, wenn er lokal fortgeschritten ist, sich jedoch noch nicht außerhalb der Brust und der regionalen Lymphknoten ausgebreitet hat [145]. Die Prognose bei Patienten mit LABC ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 50 % relativ schlecht [145].

Beim LABC wird unterschieden zwischen primär operablen und inoperablen Tumoren. Diese Einteilung spielt heutzutage eine entscheidende Rolle in der Auswahl der Therapie.

1.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante systemische Therapie beschreibt die Gabe von Chemotherapie vor der Operation. Sie gilt als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Brustkrebstumoren [25, 48, 78, 142].

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens gibt es keinen Unterschied zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Chemotherapie [48, 78, 90, 142].

In den 80er Jahren wurde die primär systemische Behandlung zunächst bei inflammatorischen und lokal fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt. Durch den Einsatz einer präoperativen Chemotherapie sollte der inoperable Brustkrebs zunächst verkleinert werden, sodass im Anschluss eine Operabilität des Tumors erreicht wird. Es konnte gezeigt werden, dass die präoperative Chemotherapie zu einem Downstaging und Volumenreduktion des Primärtumors führte, sodass in vielen Fällen eine brusterhaltende Operation ermöglicht wurde [79]. Dies stellt vor allem eine Option für Frauen dar, bei denen primär eine radikale Mastektomie als Operation geplant war. Auch in weiteren Studien konnte belegt werden, dass die neoadjuvante Chemotherapie die Rate an brusterhaltenden Operationen erhöht [78, 142]. Dieser Effekt ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am größten [15, 142]. In den folgenden Jahren führte dies zu der Überlegung, eine präoperative Chemotherapie auch bei primär operablen Brusttumoren einzusetzen. Eine höhere Rate an brusterhaltenden Operationen bei primär operablen Tumoren konnte in zahlreichen Studien beobachtet werden [48, 121, 136].

Durch die Zerstörung und Veränderung der Tumorzellen in der Brust führt die neoadjuvante Chemotherapie zu einer geringeren Rezidivrate in der ipsilateralen Brust und es erfolgt eine Selektierung von chemoresistenten und chemosensitiven Tumorzellen [78-80]. Dadurch kann das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie beurteilt werden. Eine besondere Rolle spielt dabei das Erreichen der pathologisch kompletten Remission (pCR). Der Begriff gilt als potentieller Überlebensmarker im neoadjuvanten Setting und liegt vor, wenn nach der Therapie keine Residuen des Tumors in der Brust oder in den Lymphknoten festgestellt werden können [141]. Patientinnen, die während oder nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine pCR erreichen, weisen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf [36, 79, 117]. Die Chemotherapie sollte aus einem Anthrazyklin und einem Taxan bestehen und die Dauer der Therapie sollte sechs bis acht Zyklen betragen [79, 142]. Es wird empfohlen, die gesamte Dosis Chemotherapie präoperativ zu verabreichen [79]. Bei Patientinnen mit HER2 positivem Tumor kann die präoperative Gabe von Trastuzumab simultan zur Chemotherapie die pCR signifikant erhöhen [32, 52, 135]. In vielen Studien wird der Gebrauch von Anthrazyklinen in Kombination mit anderen Chemotherapeutika einer Monotherapie vorgezogen [24, 34, 74, 126, 129].

Empfohlene Regimes der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie sind laut AGO-Leitlinien AC, EC, DAC, CMF oder Anthrazyklin im Anschluss an Taxan [66].

1.3 Rolle der Strahlentherapie

Die zusätzliche Bestrahlung beim LABC führt zu einer verbesserten lokoregionalen Kontrolle und einem besseren Gesamtüberleben [4]. Patientinnen mit operablen Tumoren im Stadium 3A sollten sowohl eine modifizierte radikale Mastektomie als auch eine lokoregionale Radiotherapie erhalten [124]. Die Verwendung einer Radiotherapie und einer Operation beruht auf der Annahme, dass die lokale Tumorkontrolle bei einer Kombination beider Therapieverfahren besser ist [27, 28, 102]. Eine Kombination von Radiotherapie und OP (Mastektomie mit axillärer Lymphknoten-Dissektion) erhöht nicht nur die lokoregionale Kontrolle, sondern auch die Überlebensraten [87]. Budach et al. zeigten, dass bei Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium I - III eine zusätzliche Bestrahlung der lokalen Lymphknoten inklusive der supraklavikulären Lymphknoten das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert und das Risiko für Fernmetastasen verringert wird [30]. Die Bestrahlung sollte demnach die Brustwand sowie die supraklavikulären und axillären Lymphknoten umfassen. Bei inoperablen Tumoren im Stadium 3B sollte bei Ansprechen auf die Chemotherapie im Anschluss eine Operation sowie eine Radiotherapie erfolgen [124].

1.4 Rolle der operativen Therapie

Ziel der operativen Therapie in der Behandlung des Mammakarzinoms ist die Tumorentfernung. Alle Patienten sollten über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und über die modifiziert radikale Mastektomie (MRM) aufgeklärt werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion.

1.4.1 BET

In den S3-Leitlinien sind die Indikationen zur **BET** des Mammakarzinoms wie folgt festgelegt [1]:

- lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen.

1.4.2 Mastektomie

In den S3-Leitlinien sind ebenfalls die Indikationen für die Durchführung einer modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) aufgeführt [3]:

- diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ
- Unmöglichkeit der Durchführung einer BET bzw. große Tumorgrößenausdehnung mit erhöhtem Rezidivrisiko
- Multizentrität
- Inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktaler Komponente), auch nach Nachresektion
- Inflammatorisches Mammakarzinom (auch nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie)
- Voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei BET
- Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET
- Wunsch der aufgeklärten Patientin

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie werden das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Mamillen-Areola-Komplex mit der Pektoralisfaszie entfernt, wobei die Muskulatur des Pectoralis erhalten bleibt [3]. Die vollständige Entfernung der Brust stellt ein einschneidendes Erlebnis dar und verändert das äußerliche Erscheinungsbild einer Frau. Viele Frauen haben nach einer Mastektomie mit psychosozialen Effekten zu kämpfen, welche sowohl Angst und Depression beinhalten und einen negativen Einfluss

auf das Körperbild und die sexuelle Funktion haben können [97, 118]. Deshalb sollte jede Patientin, bei der eine Mastektomie geplant ist, über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion bzw. den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden [2]. Das Ziel einer Rekonstruktion ist die Wiederherstellung der Brustform und die Erhaltung der Lebensqualität der Patientin ohne die Prognose oder Rezidivrate zu beeinflussen [47, 63, 92, 138].

Es existieren verschiedene Möglichkeiten zur Brustrekonstruktion: Der Brustaufbau mittels Implantat sowie ein Brustaufbau mit autologem Gewebe. Die Entscheidung ist abhängig von mehreren Faktoren. Dazu gehören unter anderem die Form der ursprünglichen Brust, die Lokalisation des Tumors, die Möglichkeit der Entnahme von autologem Gewebe, das Alter der Patientin sowie medizinische Risiken der Patientin [38].

Bei der autologen Rekonstruktion mittels TRAM (= Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous), dient der Rektusmuskel mit abdomineller Haut und Fett als Defektdeckung. Der Lappen wird subkutan getunnelt und die Blutversorgung wird durch die oberen epigastrischen Gefäße sichergestellt [38]. Eine andere Möglichkeit stellt die Defektdeckung mittels Latissimus dorsi Lappen dar. Hierbei erfolgt die Blutversorgung durch die thorakodorsalen Gefäße und der Lappen wird subkutan zum Mastektomiedefekt getunnelt [38].

1.5 Rolle der präoperativen Radiotherapie

Die RT ist seit vielen Jahren ein wichtiger Bestandteil in der Therapie des LABC und stellt eine wichtige zusätzliche Behandlungsoption im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes dar. In Bezug auf die Reihenfolge der Radiotherapie unterscheidet man zwischen präoperativer sowie postoperativer Bestrahlung. Während die postoperative Radiotherapie schon lange einen großen Stellenwert in der Therapie beim LABC besitzt, hat sich die Idee der präoperativen Bestrahlung vor allem bei großen Tumoren erst später entwickelt.

Die präoperative Bestrahlung kann bei fortgeschrittenen Karzinomen (mit Ausnahme von inflammatorischen Karzinomen) die Rate an brusterhaltenden Therapien erhöhen

und zeigt keinen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis, jedoch reicht die Radiotherapie allein nicht aus, eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen [5, 40, 71, 113, 124, 130, 132]. Daher sollte im Anschluss an die primäre Radiotherapie eine operative Tumorentfernung erfolgen.

Als Möglichkeit der lokalen Dosisescalation ist die Boosttherapie zu nennen. Diese erfolgt im Anschluss an die reguläre Ganzbrustbestrahlung mit einer höheren Dosis. Dies kann z. B. von außen in Form von Elektronen mit 10 Gy oder in Form einer interstitiellen Therapie erfolgen. Bei der interstitiellen Therapie liegt die Strahlenquelle direkt am Tumorbett. Hierdurch sind eine genaue Bestrahlung der Tumorregion mit einer höheren Dosis sowie eine gleichzeitige Schonung des benachbarten Gewebes möglich. Die Verwendung einer Brachytherapie zusätzlich zur regulären perkutanen Bestrahlung wurde bereits bei Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium und nach BET untersucht [104, 105]. Im neoadjuvanen Setting ist die Verwendung sowie die Durchführung einer interstitiellen Therapie jedoch noch nicht ausreichend untersucht worden. In einer Studie von Roddiger et al. erhielten 53 Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer fraktionierten interstitiellen HDR-Brachytherapie [114]: Bei diesen Patienten konnte keine BET durchgeführt werden aufgrund der Tumorgroße oder aufgrund eines ungünstigen Brust-Tumor-Verhältnisses. Die HDR-Brachytherapie wurde mittels Iridium-192 als Afterloading-Verfahren durchgeführt. Die Gesamtdosis betrug 30 Gy und die Patientinnen erhielten zweimal am Tag eine Dosis von 5 Gy an drei aufeinander folgenden Tagen. Die Rate an BET's betrug 6%. Die Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie mit HDR-Brachytherapie resultierte in einem hohen Gesamtansprechen (96,2 %) und es zeigte sich eine Komplettremission in 28,3 % der Fälle mit einer geringen Rate an Nebenwirkungen. Besonders für Patientinnen mit großen Tumoren oder einem LABC stellt die Verwendung einer präoperativen Brachytherapie in Kombination mit einer Chemotherapie eine Möglichkeit zur Behandlung beim Mammakarzinom dar.

Die Standardtherapie beim LABC ist heutzutage die primäre Chemotherapie mit anschließender lokoregionalen Therapie [87]. Bei Patienten mit LABC galt lange Zeit die systemische Therapie mit anschließender Operation und postoperativen Bestrahlung als Standard [82]. Die postoperative Radiotherapie verbessert die lokoregionale Kontrolle, führt zu einer reduzierten Rate an lokalen Rezidiven und verbessert das Gesamtüberleben [4, 81, 33, 95, 96, 110]. Gleichzeitig werden einige Nebenwirkungen

beschrieben, die mit einer Radiotherapie assoziiert sind. Dazu gehören eine kutane Hyperpigmentierung des bestrahlten Areals sowie Teleangiektasien [131].

Bei den meisten Patientinnen mit LABC erfolgt eine Mastektomie und im Anschluss eine postoperative Bestrahlung. Gemäß AGO-Leitlinien ist eine PMRT inklusive Bestrahlung der Thoraxwand indiziert bei Patientinnen mit großen Tumoren (T3/T4), wenn eine R0-Resektion nicht erreichbar ist, bei Patientinnen mit ein bis drei befallenen Lymphknoten sowie bei jungen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko [67].

Die PMRT erfolgt in der Regel mit einer Dosis von insgesamt 45 - 50 Gy. Die Bestrahlung sollte die Brust oder die Brustwand sowie die regionalen Lymphknoten umfassen [10]. Eine adjuvante Radiotherapie der supraklavikulären Lymphknoten bei Frauen mit positiven Lymphknoten (pN1 und pN2) reduziert das Risiko für ein lokoregionales Rezidiv [96, 110].

Die ME als operative Maßnahme stellt ein einschneidendes Erlebnis für die Patientin dar. Deshalb wird bei vielen Frauen eine Rekonstruktion der Brust durchgeführt. Diese kann entweder direkt oder in einem zeitlichen Abstand nach der ME erfolgen. Bei Patientinnen mit einer adjuvanten RT kann eine Rekonstruktion in zeitlichem Abstand zur Mastektomie durchgeführt werden, um den Transplantatlappen nicht durch die Bestrahlung zu schädigen [38]. Viele Frauen wünschen sich jedoch einen direkten Brustaufbau im Anschluss an eine Mastektomie. Dies kann zu einer höheren Patientenzufriedenheit und zu einer geringeren Rate an Depressionen führen [45, 59]. Soll die Patientin zusätzlich eine Bestrahlung erhalten, stellt sich die Frage, ob die Radiotherapie einen schädigenden Einfluss auf den Transplantatlappen hat. Diesbezüglich gibt es in der Literatur unterschiedliche Meinungen: Einige Autoren berichten, dass die postoperative Bestrahlung nach Brustrekonstruktion zu einer guten kosmetischen Patientenzufriedenheit mit wenigen Komplikationen führt [33]. In weiteren Studien wird die postoperative Bestrahlung nach Rekonstruktion sogar im Zusammenhang mit einem ausgezeichneten kosmetischen Ergebnis beschrieben [72, 146].

Es liegen jedoch auch Ergebnisse aus Studien vor, in denen gezeigt wird, dass eine postoperative Bestrahlung nach einer Brustrekonstruktion das kosmetische Ergebnis negativ beeinflussen kann, da die Bestrahlung zu Veränderungen des Transplantats führt. Kuske et al. zeigten, dass eine RT nach Brustaufbau mit einem schlechteren

kosmetischen Ergebnis und einer höheren Komplikationsrate assoziiert ist [85]. Patientinnen mit einer Bestrahlung nach Mastektomie (PMRT) weisen in zahlreichen Studien eine höhere Komplikationsrate auf, wenn eine Brustrekonstruktion vor der RT erfolgt ($p = 0.02$) [81]. Zu den weiteren Komplikationen nach einer Strahlentherapie gehören: erhöhte Infektionsrate, Kapselkontrakturen, Fettnekrose, Schmerzen, Ödeme der Haut und vor allem die Schädigung bzw. der Verlust des Transplantats sowie Verlust der Symmetrie [33, 56, 85, 91, 115, 131].

Das Risiko einer Fibrosierung der Brust ist erhöht, wenn eine Radiotherapie nach Rekonstruktion (TRAM) erfolgt [144]. Bei Bestrahlung des Implantates und daraus entstehender Kapselfibrose wäre eine Revision mit zusätzlichen Lappenplastiken erforderlich, um eine bestrahlungsinduzierte Deformität aufzuheben [33, 131]. In einer Studie von Tran et al. erhielten 41 Patientinnen einen sofortigen Brustaufbau mittels TRAM und wurden im Anschluss postoperativ mit einer Dosis von 50,99 Gy innerhalb von sechs Monaten bestrahlt [131]: Alle Patientinnen wurden ein Jahr nach der Bestrahlung untersucht. In keinem der Fälle konnte ein Verlust des Transplantatlappens festgestellt werden, jedoch benötigten zehn Patienten (24 %) einen zusätzlichen Transplantatlappen, um eine Deformität zu beheben. Bei 78 % der Fälle konnte ein Verlust der Symmetrie beider Brüste beobachtet werden. In einer Studie von Carnevale et al. erhielten 46 Patientinnen mit LABC eine PMRT nach Brustrekonstruktion mit 50 Gy in 25 Fraktionen innerhalb von 5 Wochen [33]: Bei 7 % musste eine zusätzliche operative Korrektur der Brust erfolgen. Radiotherapie nach Brustrekonstruktion erhöht das Risiko einer Kapselfibrose [115].

Auch die Art der Bestrahlung spielt eine Rolle hinsichtlich der Rate an Komplikationen. Kuske et al. konnten dabei eine erhöhte Komplikationsrate beobachten, wenn bei der Bestrahlung Bolusmaterial zur Erhöhung der Hautdosis verwendet wurde [85]. Außerdem schwächt der rekonstruierte Lappen den Effekt der PMRT ab. Dadurch benötigt man eine höhere Bestrahlungsdosis, was wiederum einen Risikofaktor für eine Dermatitis darstellt. Eine PMRT nach Rekonstruktion erschwert die präzise Erfassung des Tumorgewebes [81].

Nicht nur die Art der Bestrahlung spielt eine Rolle für das Ergebnis, sondern auch die Art der Rekonstruktion. Patienten mit TRAM-Lappen zeigen dabei das beste kosmetische Ergebnis [85]. Erfolgt der Aufbau mittels Expander/Implantat und

anschließender Bestrahlung, kann eine erhöhte Komplikationsrate festgestellt werden [43, 83]. Patientinnen mit einer Bestrahlung nach Rekonstruktion zeigen ein schlechteres kosmetisches Ergebnis als Frauen mit einer präoperativen Radiotherapie [128]. Die subjektive kosmetische Zufriedenheit ist bei denjenigen Patientinnen höher, die eine Brustrekonstruktion nach PMRT erhalten [81].

Ein Vorteil der präoperativen Bestrahlung besteht also darin, den Tumor zunächst zu verkleinern und dadurch eine bessere Operabilität zu erreichen. Gleichzeitig wird bei Patientinnen mit autologen Brustaufbau der schädigende Effekt der Bestrahlung auf den Transplantatlappen vermieden [60].

1.6 Rolle der präoperativen RT mit neoadjuvanter Chemotherapie

Die Anwendung einer kombinierten Radiochemotherapie beim LABC im präoperativen Setting stellt eine Alternative zur alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie dar. Vorteil einer Kombination beider Therapieverfahren besteht in der Verkleinerung des Tumors.

Eine Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie und Bestrahlung wurde bereits bei anderen Tumoren wie dem lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom oder bei lokal fortgeschrittenen Kopftumoren angewandt [46]. Obwohl die präoperative Radiochemotherapie schon bei anderen Tumoren Verwendung fand, stellt diese Methode in der Behandlung von Brustkrebs kein Standardverfahren dar.

Die Bestrahlung im Rahmen der präoperativen Radiochemotherapie kann entweder simultan zur Chemotherapie oder in einem zeitlichen Abstand erfolgen. Eine sequentielle RT kann beim LABC angewandt werden, wenn der Tumor sich resistent gegenüber einer Anthrazyklin basierten Chemotherapie zeigt [87]. Durch die anschließende Radiotherapie werden noch vorhandene Tumorzellen nach einer Chemotherapie zerstört [9]. Es kommt zu einer effizienten Tumorschrumpfung, wodurch eine bessere Operabilität erreicht wird [127]. Die ist vor allem für primär inoperable Tumore von großer Bedeutung. Der Vorteil einer simultanen Radiochemotherapie besteht darin, dass durch die Kombination beider Therapieoptionen ein additiver Effekt erreicht wird [21]. Im Vergleich zwischen der

sequentiellen und simultanen Radiochemotherapie zeigte sich in einer Studie von Kao et al. keine erhöhte Rate an Spätfolgen, wenn die RT und Chemotherapie simultan verwendet wurden [77].

Durch die kombinierte Radiochemotherapie kann ein besseres Ansprechen auf den Tumor und eine signifikant höhere Rate partieller und kompletter Remissionen erreicht werden als bei Verwendung einer alleinigen präoperativen Chemotherapie [31, 51]. Ziel der Kombination beider Therapieverfahren ist die Verkleinerung des Tumors. In einer Studie von Aryus et al. konnte gezeigt werden, dass die pCR bei Verwendung einer kombinierten präoperativen Therapie höher ist als bei alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie ($p = 0.004$) [9]. Durch die Kombination beider Therapieverfahren bei fortgeschrittenem Brustkrebs kann eine höhere Rate an brusterhaltenden Operationen erzielt werden [9, 51, 87]. Im Vergleich zwischen präoperativer Radiochemotherapie und präoperativer Radiotherapie allein zeigt sich ebenfalls ein großer Unterschied: In der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie konnte bei Brusttumoren im Stadium 2b-3a eine bessere komplette Remission, ein verbessertes 5-Jahres-Überleben und ein besseres 5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben festgestellt werden [122]. Tumorprogression unter neoadjuvanter Chemotherapie ist zwar selten, ist jedoch assoziiert mit einer schlechteren Prognose [26, 133]. Bei solchen Frauen kann mittels aggressiver lokoregionaler Therapie mit präoperativer RT und ME mit axillärer Resektion die Möglichkeit eines besseren Langzeitüberlebens geschaffen werden [87].

Mögliche Therapieregimes in der kombinierten Radiochemotherapie sind: Anthrazyklin basiert [31, 87], FUN/XUN [23], Doxorubicin + Cyclophosphamid [37], Epirubicin + Cyclophosphamid sowie Cyclophosphamide/MTX/5-FU [51]. Für die Radiotherapie kann eine Gesamtdosis von 45 - 50 Gy verwendet werden [37, 87].

Ein Nachteil der kombinierten präoperativen Radiochemotherapie besteht darin, dass die Operation zunächst hinausgezögert wird. Dies kann für die Patientinnen eine Belastung darstellen.

Die Daten dieser Doktorarbeit basieren auf einer Studie aus dem Jahr 2010 von Roth et al. [117]: In einem Patientenkollektiv mit LABC erhielten 315 Frauen eine präoperative Radiochemotherapie und 329 Frauen eine postoperative Radiochemotherapie. Durch die präoperative Radiochemotherapie konnte bei 50,8 % der Patientinnen im Anschluss eine Brusterhaltung ermöglicht werden. Die pCR-Rate lag bei den Patientinnen mit prä-

operativer Radiochemotherapie bei 29,2 % und bei nodalpositiven Patienten konnte in 56 % ein pN0 Status erreicht werden. Patientinnen mit einer cT2-Kategorie und einer präoperativen RCT zeigten sich hinsichtlich RFS und OS gegenüber der postoperativen RCT mit cT2-Kategorie signifikant überlegen. In einer weiteren Studie mit demselben Patientenkollektiv wurden prädiktive Faktoren für eine pCR untersucht [89]: Das Erreichen einer pCR nach präoperativen RCT stellt den wichtigsten Prognosefaktor für das Langzeitüberleben dar. Ein langes Intervall bis zur OP (> 2 Monate) erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer pCR.

Die aktuelle Datenlage beschreibt die Vorteile der neoadjuvanten Radiochemotherapie in Bezug auf das onkologische Outcome und Langzeitüberleben, jedoch gibt es nur unzureichende Daten hinsichtlich des kosmetischen Langzeitergebnisses.

1.7 Fragestellung und Ziele

Ziel dieser Arbeit bestand darin, 315 Frauen mit einem LABC nach präoperativer Radiochemotherapie im Sinne einer Langzeitbeobachtung zu untersuchen. Bisher gibt es noch keine randomisierten Studien zur Beurteilung einer präoperativen Radiotherapie beim Mammakarzinom. Deshalb dient diese Doktorarbeit als Grundlage für weitere Studien. Die Behandlung erfolgte in dem Zeitraum von 1991 - 1999. Die Patientinnen wurden bis zum Frühjahr 2014 nachbeobachtet. Die Studie erlaubt daher aktuell einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 17,7 Jahren (14 - 21 Jahre) nach der Behandlung. Der Kontakt zu den Frauen wurde mithilfe der Einwohnermeldeämter hergestellt. Zu den untersuchten Parametern gehört das onkologische Outcome, die Lebensqualität und das kosmetische Ergebnis. Vor allem das kosmetische Langzeitergebnis nach präoperativer Radiochemotherapie ist bisher unzureichend untersucht. In Bezug auf das onkologische Outcome sollen bei einem Gesamtkollektiv von 315 Patientinnen sowohl das Langzeitüberleben sowie die Rezidivraten untersucht werden. Folgende Einflussfaktoren sollen in Bezug auf die Rezidivraten und das Gesamtüberleben untersucht werden: Art der Operation (ME vs. BET), Art der Boosttherapie (interstitiell vs. extern) und Erreichen einer pCR. Die Lebensqualität, das kosmetische Langzeitergebnis sowie die Strahlenspätfolgen werden in dieser Arbeit bei Frauen mit Mastektomie untersucht. Die Lebensqualität soll mit Hilfe von Fragebögen

der EORTC objektiviert werden. Hier kommen zum einen der EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität und zum anderen das Brustmodul QLQ-BR23 zu Erfassung von brustspezifischen Symptomen zum Einsatz. Interessant ist die Fragestellung, ob Patientinnen mit einer Rekonstruktion der Brust bessere Ergebnisse zeigen als diejenigen ohne Brustaufbau.

Die Eruiierung des kosmetischen Langzeitergebnisses erfolgt bei Patientinnen mit ME sowohl subjektiv durch die Frauen selbst sowie in Form einer Fremdbeurteilung durch fünf unabhängige Untersucher/-innen. Im Anschluss soll untersucht werden, inwiefern subjektive Beurteilung und Fremdbeurteilung voneinander abweichen. Des Weiteren lohnt sich eine differenzierte Betrachtung der Frauen mit und ohne Rekonstruktion unter der Annahme, dass Patientinnen ohne Rekonstruktion nach einer ME das kosmetische Ergebnis der Brust schlechter bewerten. Da das kosmetische Ergebnis nicht nur von der Operation sondern auch von Spätfolgen der Radiotherapie abhängt, wird in dieser Studie ein besonderes Augenmerk auf die Strahlenspätfolgen gelegt. Das Ende der Behandlung der Patientinnen liegt im Durchschnitt 17,7 Jahre (14 - 21 Jahre) zurück und eignet sich daher besonders zur Beurteilung von Langzeitfolgen. Mit Hilfe der LENT-SOMA Kriterien erfolgt sowohl eine subjektive Beurteilung durch die Patientinnen selbst, als auch eine Fremdbeurteilung durch drei unabhängige Untersucher/-innen. Bei der subjektiven Eruiierung von chronischen Spätfolgen sollen die Frauen gezielt zu Schuppungen, Rauheit, Gefühlsstörungen, Schmerzen sowie motorischen oder sensiblen Defiziten in dem bestrahlten Areal befragt werden. Bei der Fremdbeurteilung sind von besonderem Interesse das Auftreten von Teleangiektasien, Veränderungen der Pigmentierung sowie die Entwicklung einer Fibrose. Diese kann zu Formveränderungen sowie Veränderung der Symmetrie zwischen beiden Brüsten führen und ist daher eine gefürchtete Langzeitkomplikation bei Patientinnen mit präoperativer RT und anschließender Operation und Rekonstruktion der Brust. Es stellt sich die Frage, ob Patientinnen mit interstitiellem Boost mehr oder weniger Strahlenspätfolgen in Form von Teleangiektasien und Veränderungen der Pigmentierung aufweisen als diejenigen mit externem Boost. Zur Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses sowie der Strahlenspätfolgen wurden Fotografien der Patientinnen angefertigt. Im Anschluss sollen zur Objektivierung von Symmetrie und eventuellen Fibrosierungen beide Brüste ausgemessen und miteinander verglichen werden. Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS Version 21 verwendet.

2 Patientenkollektiv und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

315 Frauen mit lokal fortgeschrittenem, nicht inflammatorischen Mammakarzinom erhielten in dem Zeitraum von 1991 bis 1999 eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender Operation. Das durchschnittliche Alter zum Erkrankungsbeginn betrug 53,7 Jahre. Die jüngste Patientin war 27 Jahre und die älteste Patientin 84 Jahre alt. 60,3 % (n = 190) der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erkrankung mindestens 51 Jahre alt, bei 39,7 % (n = 125) der Frauen lag das Alter unter 50 Jahren.

Die Frauen wurden im Universitätsklinikum Düsseldorf bestrahlt und anschließend im Klinikum Gerresheim operiert. Zuletzt wurden sie im Jahr 2008 beobachtet.

Um die Frauen einladen zu können, wurden zunächst die Überlebensdaten über die Einwohnermeldeämter evaluiert. Dies erfolgte in dem Zeitraum von August 2011 bis September 2012. Der aktuelle Wohnsitz wurde mit Hilfe der Krankenakten und den Einwohnermeldeämtern ermittelt. Anschließend wurden die Frauen in Form von Briefen angeschrieben.

Von den 315 Frauen erhielten 160 eine brusterhaltende Therapie (BET), 154 eine Mastektomie und eine Patientin erhielt keine Operation. Die onkologischen Ergebnisse beziehen sich auf die gesamte Patientenzahl (n = 315). Die Beurteilung der Lebensqualität sowie des kosmetischen Outcomes wurde in dieser Arbeit bei Patientinnen mit ME vorgenommen (n = 154). Diese Gruppe wird im Folgenden als Studiengruppe bezeichnet. Das kosmetische Ergebnis von Patientinnen mit BET wurde in einer anderen Arbeit untersucht. Von Oktober 2011 bis Juni 2012 stellten sich die Patientinnen aus der Studiengruppe in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf vor.

Ziel dieser Langzeitnachbeobachtung war es, sowohl das onkologische Outcome, die Lebensqualität, als auch das kosmetische Ergebnis zu eruieren. Zum onkologischen Outcome gehörte das Gesamtüberleben, das Auftreten von Rezidiven und das Erreichen einer pCR. Bei Patientinnen mit bekanntem Überlebensstatus (n = 233) wurden Einflussfaktoren auf das Überleben untersucht. Hierzu zählen die Art der Operation

(ME vs. BET), das Erreichen einer pCR und der Erhalt einer externen bzw. einer interstitiellen Boosttherapie.

Alle Patientinnen erhielten eine Einverständniserklärung. Diese beinhaltet eine Zustimmung zur Speicherung, Auswertung und Publikation von anonymen Fotoaufnahmen, medizinischer Befunde sowie Untersuchungen am Tumorgewebe, welches während der Operation entnommen wurde. Zusätzlich erlaubte die Einverständniserklärung der Frauen die Kontaktierung und Einsicht in die Akten des Gynäkologen bzw. des Hausarztes.

Die Studie wurde vor Durchführung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft (Studiennummer: 4049).

2.2 Tumorcharakteristika

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs.

Tabelle 1 Tumorcharakteristika

Tumorcharakteristika	Patientenanzahl	%
cT1	3	1
cT2	97	30,8
cT3	137	43,5
cT4	78	24,8
cN0	156	49,5
cN+	159	50,5
M+	0	0
G3 (enddifferenziert)	182	57,8
G2 (mäßig differenziert)	115	36,5
G1 (gut differenziert)	18	5,7
Hormonrezeptor +	240	76,2
Hormonrezeptor -	75	23,8

2.3 Therapie

2.3.1 Strahlentherapie und interstitielle Therapie

Die präoperative Strahlentherapie der Brust sowie der supra- und infraklavikulären Lymphknoten bestand aus 50 Gy. Die Dosis wurde in Form von 5 x 2.0 Gy/Woche verabreicht. Als Bestrahlungsquelle dienten entweder Photonen (161 Patientinnen) oder Cobalt (154 Patientinnen). Bei 255 (80,9 %) Frauen wurde der supra- und infraklavikuläre Bereich bestrahlt.

Bei 101 Patientinnen wurde vor der externen Strahlentherapie ein interstitieller Boost aus 10 Gy 192 Iridium als Afterloading-Therapie durchgeführt. Von 101 Frauen wiesen 18 (5,6 %) ein cT2-Stadium, 53 Patientinnen (52,5 %) ein cT3-Stadium sowie 30 Patientinnen (29,7 %) ein cT4 Stadium auf. In 82,4 % wurde die Brachytherapie bei Patientinnen mit cT3 und cT4-Stadium durchgeführt. Bei dieser Form der Boosttherapie wurden zunächst Katheter in das Tumorbett eingeführt. Kurz vor der interstitiellen Radiotherapie erhielten diese 101 Frauen eine lokale Hyperthermie von 43.5 - 44°C über 60 Minuten lang. Im Anschluss wurden die Katheter an ein Afterloading-Gerät angeschlossen, durch welches 192 Iridium als Strahlungsquelle appliziert wurde. Nach Beendigung der Therapie wurden die Katheter wieder aus dem Brustgewebe entfernt. 214 Patientinnen erhielten keinen interstitiellen Boost, sondern einen Elektronenboost mit 10 Gy im Anschluss an die externe Bestrahlung. Die Dosis von 10 Gy wurde in zwei Sitzungen verabreicht.

2.3.2 Chemotherapie

192 Patientinnen (61 %) erhielten eine präoperative Chemotherapie und 113 Patienten (35,9 %) eine simultane Radiochemotherapie. Bei zehn Patientinnen (3,2 %) wurde keine Chemotherapie verabreicht. Die Frauen erhielten unterschiedliche Schemata. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die verabreichten Chemotherapieregimes.

Tabelle 2 Chemotherapieregimes

Chemotherapie	Patientenanzahl	%
4x EC (Epirubicin, Cyclophosphamid)	167	53
Mitoxantron	112	35,6
4x AC (Adriamycin, Cyclophosphamid)	21	6,6
3x CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil)	2	0,6
6 x EC (Epirubicin, Cyclophosphamid)	2	0,6

2.3.3 Hormontherapie

241 Frauen (76,5 %) erhielten zusätzlich zu der Chemotherapie eine Hormontherapie. Diese bestand aus Tamoxifen oder einem GnRh-Analogen. 74 Patientinnen (23,5 %) erhielten keine zusätzliche antihormonelle Behandlung.

2.3.4 Operation

314 Frauen erhielten im Anschluss an die RCT eine Operation zur Tumorentfernung. Dabei wurden 160 Frauen nach einem Brust erhaltenden Konzept operiert (50,8 %), 154 Patientinnen (48,9 %) erhielten eine Mastektomie und eine Patientin (0,3 %) erhielt keine OP. Bei der Art der OP handelte es sich um eine modifizierte radikale Mastektomie (MRM). Diese Operation beinhaltete die Entfernung des gesamten Brustdrüsenkörpers unter Mitnahme des Hautweichteilmantels, der Brustwarze, der Pectoralisfaszie sowie der Lymphknoten in der Axilla. Bei der Lymphknotenentfernung wurden die Lymphknotenstationen I-III, die Rotter'schen Lymphknoten (transpectoral) sowie die subscapulären Lymphknoten entfernt.

2.3.5 Pathologisch komplette Remission (pCR)

Es existieren verschiedene Definitionen zur pathologisch kompletten Remission. Als pCR wurde eine epitheliale maligne Restkomponente definiert, die lediglich in situ begrenzt ist oder weniger als 5 % der ursprünglichen Tumormasse ausmacht [89]. Zusätzlich definierend für eine pCR nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist das Nichtvorliegen von positiven Tumorzellen in der Brust sowie von axillären Lymphknoten bei der Operation (ypT0, ypN0) [89].

Um das Ansprechen der präoperative RCT zu untersuchen, wurden Mammographien und Ultraschalluntersuchungen der Brust angewandt. Der Durchmesser des Tumors wurde vor und nach der Chemotherapie ermittelt. Lag kein klinischer Hinweis auf einen Resttumor in der Brust vor, wurde dies als „komplette Remission“ eingestuft. Ein teilweises Ansprechen auf die Therapie wurde angenommen, wenn mehr als 50 % des Tumors zurückgegangen waren. Bei Zunahme des Tumorgewebes über 25 % wurde der Tumor als progressiv eingestuft. Konnten die Patientinnen weder eine komplette, partielle oder eine progressive Erkrankung aufweisen, wurde der Brustkrebs bei diesen Frauen als stabiler Zustand bezeichnet.

Die Evaluation wurde durchgeführt, nachdem drei Zyklen der Chemotherapie verabreicht wurden. Sowohl das Tumolvolumen als auch das Brust-Tumor-Verhältnis waren für das Ausmaß der Resektion entscheidend. Wenn der Durchmesser des Tumors auf 2 cm geschrumpft war, wurde den Frauen zu einer BET geraten. War dies nicht der Fall, so wurde den Patientinnen eine MRM empfohlen.

2.4 Lebensqualität

2.4.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgte bei Frauen mit Mastektomie (n = 154). Zur Beurteilung wurden standardisierte Fragebögen der EORTC verwendet [64, 65]. Um den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität zu erfassen, wurde der Fragebogen QLQ-C30 Version 3.0 verwendet. Dieser Fragebogen enthält 30 Fragen mit

den folgenden Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht“ – „wenig“ – „mäßig“ – „sehr“ (Ordinalskala). Damit die Frauen ihren aktuellen Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität einschätzen konnten, wurde bei zwei der 30 Fragen eine Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) vorgegeben. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Einzelscores des EORTC QLQ-C30 Fragebogens.

Tabelle 3 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Hohe Werte bei der Globaleinschätzung sowie bei den Funktionsskalen bedeuten ein positives Ergebnis, hingegen bedeuten hohe Werte bei den Symptomskalen ein schlechtes Ergebnis.

	Anzahl Fragen	Spannweite	Fragennummern
Globaler Gesundheitsstatus/ Lebensqualität	2	6	29, 30
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	5	3	1 bis 5
Rollenfunktion	2	3	6,7
Kognitive Funktion	2	3	20, 25
Emotionale Funktion	4	3	21 bis 24
Soziale Funktion	2	3	26, 27
Symptomskalen/ Items			
Müdigkeit	3	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	2	3	14, 15
Schmerz	2	3	9, 19
Kurzatmigkeit	1	3	8
Schlafstörung	1	3	11
Appetitlosigkeit	1	3	13
Verstopfung	1	3	16
Durchfall	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	3	28

2.4.2 EORTC QLQ-BR23 Fragebogen

Dieses Brustkrebsmodul besteht aus 23 Fragen mit je vier Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht“ – „wenig“ – „mäßig“ – „sehr“ (Ordinalskala).

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den Inhalt des EORTC QLQ-BR23-Fragebogens:

Tabelle 4 EORTC QLQ-BR23 Fragebogen

Hohe Werte bei den Funktionsskalen bedeuten ein positives Ergebnis, hingegen bedeuten hohe Werte bei den Symptomskalen ein schlechtes Ergebnis.

	Anzahl Fragen	Spannweite	Fragennummern
Funktionsskalen			
Körperwahrnehmung	4	3	9 bis 12
Sexualfunktion	2	3	14, 15
Sexualfreude	1	3	16
Zukunftsperspektive	1	3	13
Symptomskalen/ Items			
NW der System- therapie	7	3	1 bis 4, 6 bis 8
Brustsymptome	4	3	20 bis 23
Armsymptome	3	3	17 bis 19
Haarverlust	1	3	5

2.4.3 Auswertung der Lebensqualitätsbögen

Die Auswertung beider Lebensqualitätsbögen erfolgt nach allgemeinem Schema, wie es in der Anleitung der EORTC aufgeführt ist.

Zur Bestimmung des Rohwertes für jede Skala (Ordinal- und Nominalskala) werden diejenigen Fragen addiert, die zu einer Skala gehören. Anschließend wird diese Summe durch die Anzahl der Fragen geteilt:

Rohwerte (RS):

$$RS = \left(\frac{I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n}{n} \right)$$

I= Einzelitems

n= Anzahl der Fragen

Bei den Antwortmöglichkeiten der Fragen 1 bis 28 handelt es sich um eine Ordinalskala. Es liegen demnach Werte von 1 bis 4 vor: überhaupt nicht = 1, wenig = 2, mäßig = 3, sehr = 4. Damit ergibt sich eine Spannweite von 3. Die jeweiligen Rohwerte werden anschließend in die folgenden Formen eingesetzt und standardisiert, indem sie mit 100 multipliziert werden.

Funktionsskalen:

$$Score = \left(1 - \frac{RS-1}{Spannweite} \right) \times 100$$

$$Spannweite = 3$$

Symptomskalen und Globaler

Gesundheitsstatus/ Lebensqualität:

$$Score = \left(\frac{RS-1}{Spannweite} \right) \times 100$$

$$Spannweite = 6$$

Als Ergebnis erhält man für die Globaleinschätzung, Funktionsskala und Symptomskala Werte zwischen 0 und 100. Die folgende Tabelle zeigt die Bewertung des erreichten Scores für die jeweilige Skala.

Tabelle 5 Auswertung der Fragebögen

Bewertung	Globaleinschätzung/ Funktionsskalen	Symptomskalen
0 - 25	schlecht	ausgezeichnet
26 - 50	mäßig	gut
51 - 75	gut	mäßig
76 - 100	ausgezeichnet	schlecht

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass hohe Werte bei der Globaleinschätzung sowie bei den Funktionsskalen ein positives, hingegen hohe Werte bei den Symptomskalen ein schlechtes Ergebnis darstellen. Im Anschluss an die Auswertung wurde eruiert, ob sich

die Ergebnisse zwischen Frauen mit und ohne Rekonstruktion unterscheiden. Folgende Fragen des EORTC QLQ-BR23 Fragebogens wurden aus der Bewertung heraus genommen: Frage 31 bis 35: Hierbei handelt es sich um die Fragen nach akuten Nebenwirkungen der Chemotherapie (Geschmacksempfinden, Veränderungen der Augen- und Mundschleimhaut und Haarausfall). Diese Fragen wurden vorab aus dem Fragebogen gestrichen, da der Zeitraum zwischen der systemischen Therapie und der durchgeführten Nachuntersuchung bei jeder Patientin mindestens 12 Jahre betrug.

Frage 44 bis 46: Hier wurde nach dem aktuellen sexuellen Interesse und der sexuellen Aktivität gefragt. Diese Fragen wurden ebenfalls aus dem Fragebogen heraus genommen, da die Frauen angaben, nicht mehr sexuell aktiv zu sein.

2.5 Kosmetische Beurteilung

2.5.1 Subjektive Beurteilung

Die subjektive Bewertung des kosmetischen Ergebnisses erfolgte durch die Patientin selbst. Dabei gab es fünf Antwortmöglichkeiten: „ausgezeichnet“ – „gut“ – „mäßig“ – „schlecht“ – „sehr schlecht“. Die kosmetische Beurteilung wurde von allen Frauen angegeben.

2.5.2 Fremdbeurteilung

Die Fremdbeurteilung des kosmetischen Ergebnisses erfolgte durch fünf Untersucher/-innen anhand von Fotoaufnahmen. Die Beurteilung erfolgte nach einem quantitativen Score von van Limbergen [137]. Für die Einteilung wurden die folgenden Kriterien nach Harris et al. verwendet [58]:

- E0: Ausgezeichnetes ästhetisches Ergebnis.** Keine sichtbaren Spätfolgen der Therapie. Beide Brüste sehen gleich aus.
- E1: Gut:** Minimale Veränderungen der Pigmentierung, sichtbare Narbe, lokalisierte Teleangiektasien.
- E2: Mäßig.** Sichtbare Spätfolgen mit einer deutlichen Deformation der Brustkontur, Dislokation der Brustwarze oder deutliche Hautveränderungen aber noch „akzeptierbar“.
- E3: Schlecht.** Schwere Retraktion oder Fibrose, schwere Teleangiektasie.
- E4: Komplikationen:** Hautnekrose.

2.6 Spätfolgen der Strahlentherapie

Strahlenspätfolgen wurden sowohl subjektiv, als auch in Form einer Fremdbeurteilung mit Hilfe der Klassifikation nach LENT-SOMA festgehalten [73]. Zu diesem Zweck wurde ein Fragebogen erstellt, der sich in drei Kategorien unterteilt: Haut/subkutanes Gewebe, periphere Nerven und Muskulatur bzw. Weichteilgewebe. Zur Beurteilung von Strahlenspätfolgen der Haut und des subkutanen Gewebes wurden nach Änderungen der Pigmentierung, Teleangiektasien, Fibrose und Ödemen gefragt. Zur Beurteilung von peripheren Nerven gehörte die Frage nach Schmerzen sowie motorischen/sensorischen Fehlfunktionen. Zur Bewertung von Einschränkungen der Muskulatur und Weichteilgewebe gehörten die Frage nach Schmerzen, Einschränkungen der Kraft und Motorik sowie die Frage nach einer Atrophie oder Kontraktur. Die Beurteilung erfolgte sowohl subjektiv durch die Frauen selbst, als auch in Form einer Fremdbeurteilung durch zwei Fachärzte für Strahlentherapie und einem Laien.

2.6.1 Subjektive Beurteilung

Hierfür wurden die Frauen direkt befragt. Dabei konnten sie in den jeweiligen Kategorien zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen: Grad 1 – Grad 4. Die Frauen wurden direkt in der Klinik befragt oder per Telefon kontaktiert. Die subjektive Bewertung von chronischen Strahlenspätfolgen wurde mit einer Stichprobe von 43

Patientinnen untersucht. Die Frauen wurden gezielt gefragt nach: Schuppung/ Rauheit, Gefühlsstörungen, Schmerzen, Kraft- und Funktionseinschränkungen sowie Schwellungen in dem bestrahlten Bereich. Die Definition der Antwortmöglichkeiten variiert in den verschiedenen Kategorien.

2.6.2 Fremdbeurteilung

Diese erfolgte durch drei unabhängige Beobachter/-innen anhand zuvor angefertigter Fotos. Die Einteilung der Strahlenspätfolgen nach LENT SOMA für die Bereiche Haut und subkutanen Gewebe, periphere Nerven sowie Muskulatur und Weichteilgewebe sind im Anhang aufgeführt. Zur anschließenden Auswertung wurde der Median der Bewertungen der drei Untersucher/-innen verwendet.

2.7 Fotoaufnahmen

Die Fotoaufnahmen wurden mit einer Digitalkamera angefertigt. Dabei stand die Patientin mit freiem Oberkörper vor einer hellen Wand und wurde gebeten, ihre Arme in der Hüfte abzustützen. Anschließend wurden sechs Bilder in unterschiedlicher Position angefertigt: frontal (Bild 1), im 45° Winkel (Bild 2+3) von beiden Seiten sowie seitlich im 90° Winkel (Bild 4+5). Das letzte Bild (Bild 6) wurde verwendet, um eventuelle Strahlenspätfolgen wie Teleangiectasien mit einem Zoom festzuhalten. Keine der Frauen lehnte die Fotografie ab. Die Patientinnen erklärten sich zuvor einverstanden mit der Anfertigung sowie Veröffentlichung der Fotoaufnahmen.



Bild 1: frontal



Bild 2: 45°

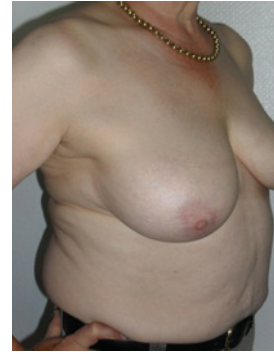


Bild 3: 45°



Bild 4: 90°



Bild 5: 90°



Bild 6: Zoom

2.8 Kosmetischer Score

Von 32 Frauen, die sich in der Klinik vorstellten, erhielten 23 Frauen eine Rekonstruktion der Brust. Zur Beurteilung der Symmetrie wurden bei diesen Frauen beide Brüste im Stehen ausgemessen. Ein Wert von 0 gibt an, dass zwischen rechter und linker Brust kein Unterschied in der Symmetrie besteht. Die Ergebnisse beschreiben den gemessenen Unterschied in Zentimetern zwischen beiden Brüsten. Hierfür wurden sowohl kranio-kaudale als auch medio-laterale Abstände auf dem Oberkörper der Frauen abgemessen:

Distanz A: Von der Incisura jugularis bis zu Höhe der Brustwarze

Distanz I: Von der Incisura jugularis bis zur Projektion der inneren Brustkontur

Distanz M: Von der Mittellinie bis zur Brustwarze

Distanz L: Von der Mittellinie bis zur Projektion der äußeren Brustkontur

Distanz A und I stellen kranio-kaudale, Distanz M und L medio-laterale Abmessungen dar. Die folgende Abbildung zeigt die Distanzen zur Messung des kosmetischen Scores. Die Patientin erklärte sich zuvor einverstanden mit der Anfertigung sowie Veröffentlichung der Fotoaufnahmen.

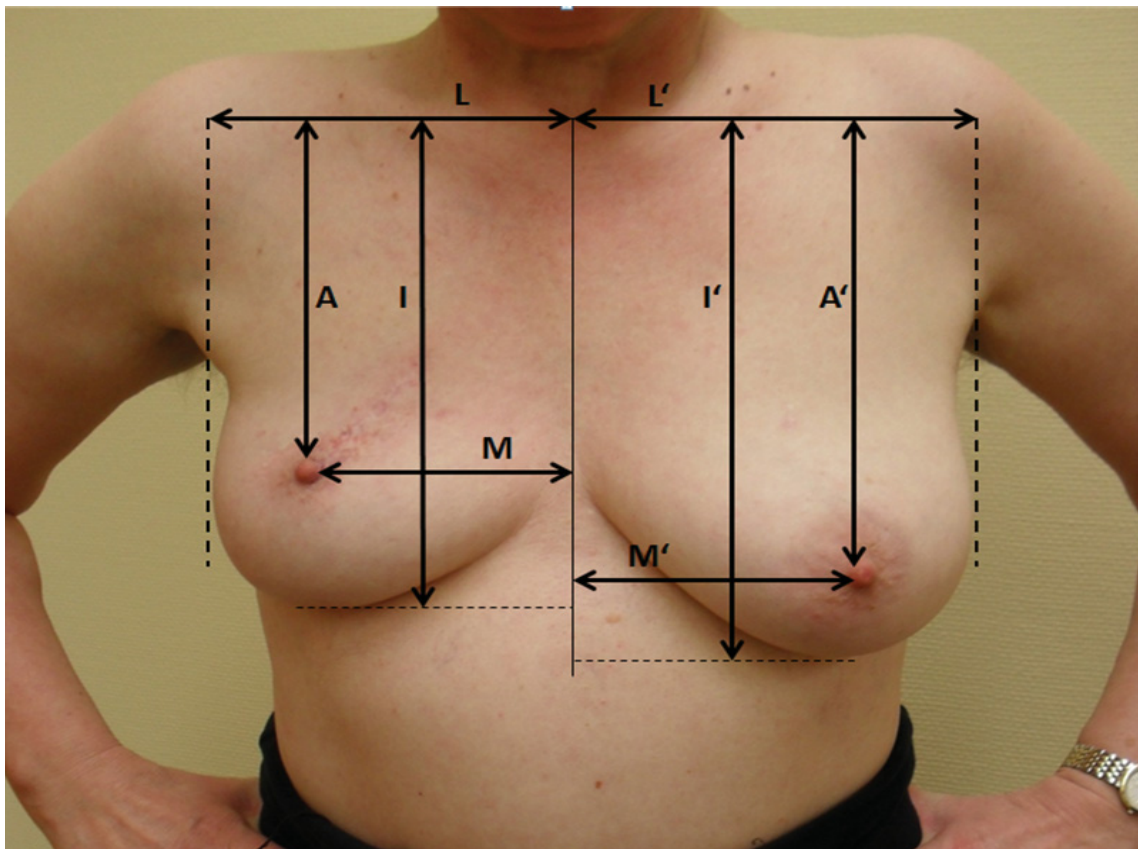


Abbildung 1 Messungen des kosmetischen Scores

Die Messungen wurden für beide Brüste durchgeführt. Anschließend wurde die Differenz beider Brüste für die jeweilige Distanz ermittelt. Die Abmessung der unbehandelten Brust stellt dabei die jeweilige Referenzlänge dar. Die Differenz aus den Strecken A bzw. A' sowie I bzw. I' stellen Verschiebungen der Brustwarze in kranio-kaudaler Ausrichtung dar. Die Differenz aus den Strecken M bzw. M' und L bzw. L' zeigen Asymmetrien in medio-lateraler Ebene.

Mit Hilfe der Abmessungen A (Insicura jugularis – Höhe Brustwarze) sowie M (Mittellinie – Brustwarze) lassen sich Asymmetrien der Brustwarze detektieren.

Die nachfolgende Abbildung stellt die Abmessungen zur Berechnung der Formel von Brustwarzenasymmetrien dar.

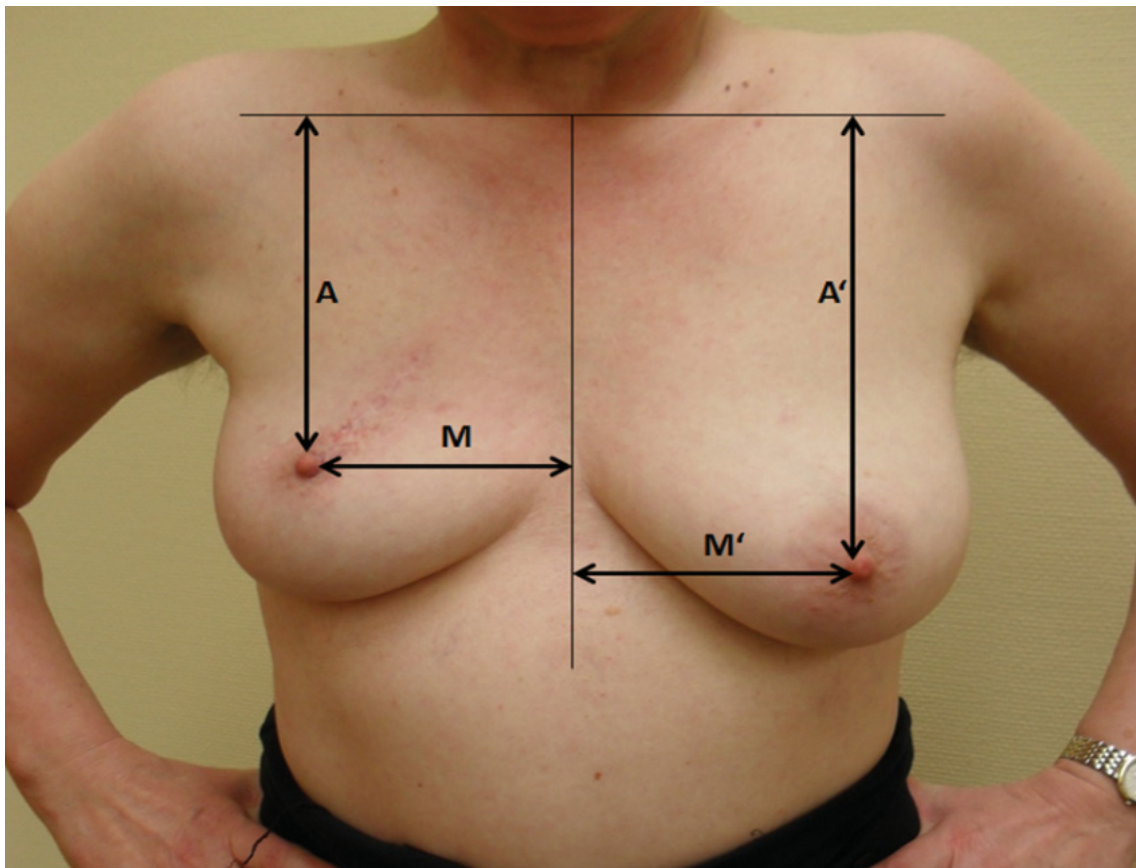


Abbildung 2 Abmessungen zur Berechnung von Brustwarzenasymmetrien

Mit den Distanzen A und M sowie A' und M' als Referenzlänge lassen sich mithilfe folgender Formel Brustasymmetrien ausrechnen. Hierfür wird folgende Formel verwendet:

$$BRA = \sqrt{(M_{rechts} - M_{links})^2 + \sqrt{A_{rechts} - A_{links}}^2}$$

Des Weiteren gilt:

$$Reference\ Length = \sqrt{(M^2 + A^2)}$$

$$pBRA = \frac{BRA}{Reference\ Length} \times 100$$

3 Ergebnisse

3.1. Onkologisches Outcome

3.1.1 Patientenkontakt

Am Ende der Studie im März 2014 konnten von insgesamt 315 Patientinnen 118 Frauen (37,5 %) kontaktiert werden. Von diesen 118 Patientinnen stellten sich 75 Frauen (23,8 %) in der Klinik vor und 43 (36,5 %) wurden per Post oder Telefon kontaktiert. Zu 81 Frauen (25,7 %) konnte kein Kontakt hergestellt werden. Vier Patienten (1,3 %) lehnten den Kontakt ab. Die genaue Verteilung gibt die folgende Tabelle wider:

Tabelle 6 Patientenkontakt

	Anzahl	Prozent
Vorstellung in der Klinik	75	23,8
Kontakt per Post/ Telefon	43	13,7
Nicht gemeldet	21	6,7
Kein Kontakt obwohl gemeldet	60	19,0
Kein Kontakt erwünscht	4	1,3
Verstorben	112	35,6
Gesamt	315	100,0

3.1.2 Rezidive

Insgesamt leben 117 Frauen (37,1 %) ohne Rezidiv. Bei 51 Frauen (16,2 %) wurde ein systemisches Rezidiv bzw. Fernmetastasen festgestellt. In der nachfolgenden Tabelle ist der Rezidivstatus des Patientenkollektivs aufgeführt:

Tabelle 7 Rezidive

	Anzahl	Prozent
Kein Rezidiv	117	37,1
Lokalrezidiv	17	5,4
Systemisches Rezidiv/ Fernmetastasen	51	16,2
Nicht bekannt	130	41,3
Gesamt	315	100,0

Von den 315 Patientinnen wurde bei 68 Frauen (21,6 %) in den Jahren nach der Brustkrebserkrankung ein Rezidiv festgestellt. 17 dieser Patientinnen erlitten ein Lokalrezidiv (5,4 %), während 51 Frauen (16,2 %) an einem systemischen Rezidiv erkrankten. Insgesamt lag die Rezidivrate bei 36,8 %. 117 Frauen (37,1 %) sind bis heute rezidivfrei am Leben. Bei 130 Patientinnen (41,3 %) ist der Rezidivstatus unbekannt. 30 % aller Rezidive traten innerhalb der ersten 12 Monate nach der Radiotherapie auf, 57 % innerhalb von 24 Monaten und 72 % innerhalb von 36 Monaten nach der Strahlentherapie. Insgesamt traten 82 % aller Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre nach Strahlentherapie auf. Die Rezidivrate innerhalb der Gruppe mit bekanntem Rezidivstatus beträgt 36,76 % (n = 68). Bei diesen Patientinnen handelt es sich bei 56 % um Frauen mit Mastektomie (n = 38) und bei 44,1 % um Frauen mit BET (n = 30). Bei Patientinnen ohne Rezidiv (n = 117) handelt es sich bei 39 % um Frauen mit Mastektomie (n = 45) und bei 61 % um Patientinnen mit BET (n = 71).

Um festzustellen, ob in der Gruppe mit Mastektomie häufiger Rezidive auftraten, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Zwischen der Gruppe der Frauen mit Mastektomie und BET konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven beobachtet werden ($p = 0.059$). Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Auftrittshäufigkeit zwischen Lokalrezidiv oder systemischem Rezidiv zwischen beiden Gruppen ($p = 0.17$).

3.1.3 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren

Mithilfe der Einwohnermeldeämter konnten die Überlebensraten sowie die Todeszeitpunkte ermittelt werden. Im März 2014 lag das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs bei 38 %. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 70,4 Jahre (Median 72 Jahre). Die jüngste Patientin ist derzeit 50 Jahre und die älteste Patientin 92 Jahre alt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Gesamtüberleben.

Tabelle 8 Gesamtüberleben n=315

	Anzahl	Prozent
Lebend	121	38,4
Verstorben	112	35,6
Nicht bekannt	82	26,0
Gesamt	315	100,0

Für die weiteren Analysen wurden diejenigen Frauen mit unbekanntem Überlebensstatus (n = 82) herausgefiltert. Dadurch ergibt sich eine Patientenzahl von n = 233.

3.1.4 Gesamtüberleben und Boosttherapie

Von 233 Patientinnen mit bekanntem Überlebensstatus (lebend und verstorben) erhielten 80 Frauen (34,4 %) einen interstitiellen Boost. Bei 153 Patientinnen (65,7 %) wurde ein externer Boost verabreicht. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die jeweilige Boosttherapie bei Frauen mit bekanntem Überlebensstatus.

Tabelle 9 Überlebensstatus bei Boosttherapie

		Boost		
		extern	interstitiell	Gesamt
Überlebensstatus	lebt	84 36,1%	37 15,9%	121 51,9%
	verstorben	69 29,6%	43 18,5%	112 48,1%
Gesamt		153 65,7%	80 34,4%	233 100%

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen Patientinnen mit externem und interstitiellem Boost ($p = 0.209$). Die folgende Graphik stellt die Gesamtüberlebensrate mit externem und interstitiellem Boost dar.

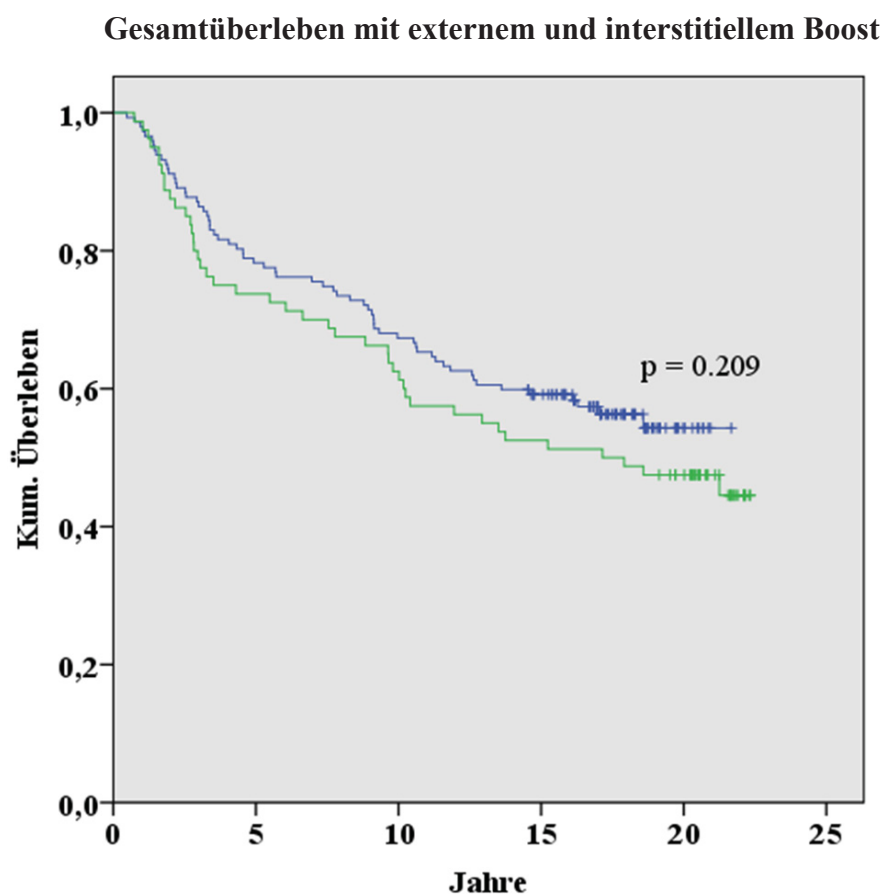


Abbildung 3 Einfluss der Boosttherapie auf das Gesamtüberleben. N = 233

— Externer Boost — Interstitieller Boost
+ Externer Boost zensiert + Interstitieller Boost zensiert

3.1.5 Gesamtüberleben und Alter

Zum Zeitpunkt der RT waren von insgesamt 233 Patientinnen 36,9 % (n = 86) 50 Jahre alt oder jünger. 63,1 % der Patientinnen (n = 147) waren 51 Jahre alt oder älter. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen ≤ 50 und Frauen > 50 (p = 0.927). Das Alter hat auf den Verlauf der Überlebenszeit keinen Einfluss.

3.1.6 Einfluss der OP auf das Gesamtüberleben

Von den 121 Frauen, die am Ende der Studie noch am Leben waren, erhielten 72 Frauen (60 %) eine BET. 48 von 121 (40 %) Patientinnen gehörten zur Gruppe mit ME. In der Gruppe der verstorbenen Frauen (n = 112) wurden 69 Patientinnen mit einer Mastektomie operativ behandelt (62 %), während nur 43 Patientinnen (38 %) der Gruppe der BET angehörten. Um festzustellen, ob es einen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patientinnen mit BET und Mastektomie gibt, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (p = 0.003).

3.1.7 Einfluss pCR auf das Gesamtüberleben

Von 233 Patientinnen konnte bei 66 Frauen (29,1 %) eine pCR erzielt werden. Der Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen Patientinnen mit und ohne Erreichen einer pCR (p = 0.003).

3.1.8 Boosttherapie und Operation

Von 315 Patientinnen erhielten 101 Frauen (32,1 %) eine interstitielle Boosttherapie und 214 Frauen (67,9 %) einen Elektronenboost. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Boosttherapie und die jeweilige Art der Operation.

Tabelle 10 Boosttherapie und Operationsart

Art der OP	Brachytherapie	Elektronenboost	Gesamt
Mastektomie	54 (53, 5%)	100 (46,7 %)	154 (48,9 %)
BET	46 (45, 6%)	114 (53,3 %)	160 (50,8 %)
Keine OP	1 (0,9 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
Gesamt	101 (32,1 %)	214 (67,9 %)	315 (100 %)

3.1.9 Patientinnen mit Mastektomie

Am Ende der Datenerhebung im Frühjahr 2014 waren 48 von 154 Patientinnen mit Mastektomie noch am Leben (31,2 %) und 69 Patientinnen (44,8 %) verstorben. Bei 37 Frauen (24 %) ist der Überlebensstatus unbekannt. Von 154 Frauen mit Mastektomie erhielten 54 eine Brachytherapie (35,1 %). 100 Frauen erhielten einen Elektronenboost (64,9 %). Es konnten 44 von 154 Frauen (28,6 %) kontaktiert werden. Davon stellten sich 32 Patientinnen (20,8 %) in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie vor. Den restlichen 12 Frauen wurden die Unterlagen per Post zugeschickt. Bei diesen Patientinnen entfiel die Anwendung des Fibrosescores sowie die Fotoaufnahmen. Vier Patientinnen (2,6 %) lehnten den Kontakt ab. Zu 26 Frauen (16,9%) konnte trotz Bestätigung durch die Einwohnermeldeämter kein Kontakt hergestellt werden. 11 Frauen (7,1 %) waren laut Meldeämtern nicht gemeldet. Von 42 Frauen erhielten 30 eine Rekonstruktion der Brust (71,4 %), 12 Patientinnen entschieden sich gegen eine Rekonstruktion (28,6 %). Bei fünf Frauen sind Zeitpunkt und Art der Rekonstruktion unklar. Bei 25 von 30 Patientinnen (83,3 %) konnten Art und Zeitpunkt der Rekonstruktion ermittelt werden. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über den Zeitpunkt und die Art der Rekonstruktion.

Tabelle 11 Zeitpunkt und Art der Rekonstruktion

Zeitpunkt der Rekonstruktion	TRAM	Latissimus	Gesamt
direkt	15 (75%)	5 (25%)	20 (66,7%)
verzögert	5 (100%)	0 (0%)	5 (16,7%)
unklar	5 (16,7%)		5 (16,7%)
Gesamt			30 (100%)

In 75 % der Fälle erfolgte der direkte Aufbau mittels TRAM-Rekonstruktion. In 25 % der Fälle erfolgte aufgrund von ungünstigen Bauchdeckenverhältnissen der Aufbau mittels Latissimus-Lappen. Ein verzögerter Aufbau erfolgte mittels TRAM-Lappen und wurde bei fünf Patientinnen durchgeführt. Bei einer Patientin wurde die verzögerte OP aufgrund ihres leptosomalen Körperhabitus durchgeführt, bei einer weiteren Patientin erfolgte die OP zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund einer Operationswunde im Bauchbereich wegen einer Ileus-Operation. Bei drei Frauen ist der Grund der verzögerten OP unklar.

3.2 Lebensqualitätsbögen

3.2.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Die Fragebögen der EORTC wurden von 42 Frauen ausgefüllt. Bei der Auswertung wurden die Mittelwerte der einzelnen Fragen sowie der Summenscores betrachtet. Bei den drei Summenscores konnten jeweils „ausgezeichnete“ Ergebnisse festgestellt werden. Bei der Globaleinschätzung konnte ein ausgezeichnetes Ergebnis mit einem Mittelwert von $76,98 \pm 19,8$ ermittelt werden. Bei der Einzelbewertung der Globaleinschätzung wurde folgendes Ergebnis erreicht: 62 % „ausgezeichnet“ (76 - 100), 40,48 % „gut“ (51 - 75), 9,52 % „mäßig“ (26 - 50) und 2,38 % „schlecht“ (0 - 25). Die Gesamtheit der Funktionsskalen zeigte ein ausgezeichnetes Ergebnis mit einem Mittelwert von $88,21 \pm 15,38$. Das beste Ergebnis wurde bei der Frage nach der sozialen Funktion erreicht mit einem Mittelwert von $94,44 \pm 15,71$. Die Verteilung der Einzelscores der Funktionsskalen zeigt folgendes Ergebnis: 80,95 % „ausgezeichnet“, 16,67 % „gut“, 2,38 % „mäßig“ und 0 % „schlecht“. Die Bewertung erfolgt nach demselben Prinzip wie bei der Beurteilung der Globaleinschätzung. Die Gesamtheit der Symptomskalen zeigte ebenfalls ein ausgezeichnetes Ergebnis mit einem Mittelwert von $14,75 \pm 16,39$. Die Einzelbewertungen zeigten folgende prozentuale Verteilung: In 73,81% der Fälle „ausgezeichnet“ (0 - 25), 21,43 % „gut“ (26 - 50), 4,76 % „mäßig“ (51 - 75) und 0 % „schlecht“ (76 - 100). Vor allem Müdigkeit ($17,72 \pm 22,49$) und Schlafstörung ($30,95 \pm 34,42$) gehörten zu den häufigen Symptomen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse des EORTC QLQ- C30 Fragebogens. Hohe Mittelwerte bei Beurteilung des Globalen Gesundheitsstatus sowie in den

Funktionsskalen bedeuten ein gutes Ergebnis. Hohe Mittelwerte in den Symptomskalen bedeuten ein schlechtes Ergebnis.

Tabelle 12 **Ergebnisse des QLQ-C30 Fragebogens. N = 42**

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Globaler Gesundheitsstatus/ Lebensqualität	42	76,98	19,81
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	42	88,09	16,95
Rollenfunktion	42	83,33	21,15
Kognitive Funktion	42	89,68	18,39
Emotionale Funktion	42	85,52	25,57
Soziale Funktion	42	94,44	15,9
Funktionsskalen Summe	42	88,21	15,57
Symptomskalen/ Items			
Müdigkeit	42	17,72	22,76
Übelkeit und Erbrechen	42	7,54	20,76
Schmerz	42	16,67	23,86
Kurzatmigkeit	42	15,87	25,75
Schlafstörung	42	30,95	34,84
Appetitmangel	42	4,76	13,91
Verstopfung	42	12,7	29,4
Durchfall	42	9,52	22,43
Finanzielle Belastung	42	8,73	24,48
Symptomskalen Summe	42	13,83	16,58

Im Anschluss wurden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zwischen den Patientinnen mit und ohne Rekonstruktion verglichen. Bei der Globaleinschätzung konnte in der Gruppe der Frauen mit Rekonstruktion (n = 30) ein „ausgezeichnetes“ Ergebnis mit einem Mittelwert von $80,56 \pm 16,29$ beobachtet werden. Im Gegensatz

dazu konnte bei den Patientinnen ohne Rekonstruktion ein gutes Ergebnis mit einem Mittelwert von $68,06 \pm 23,07$ festgestellt werden. Hinsichtlich der Funktionsskalen und Symptomskalen zeigten beide Gruppen ein „ausgezeichnetes“ Ergebnis, jedoch mit unterschiedlicher Punkteverteilung (mit Rekonstruktion vs. ohne Rekonstruktion): Funktionsskalen 90,43 vs. 82,67 und Symptomskalen: 12,39 vs. 17,44. Die nachfolgenden Tabellen stellen die Ergebnisse der Patientinnen mit und ohne Rekonstruktion dar.

Tabelle 13 Ergebnisse des QLQ-C30 Fragebogens. Frauen mit Rekonstruktion. N = 30

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Globaler Gesundheitsstatus/ Lebensqualität	30	80,56	16,57
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	30	92,44	10,61
Rollenfunktion	30	86,11	19,61
Kognitive Funktion	30	89,99	18,88
Emotionale Funktion	30	88,06	22,18
Soziale Funktion	30	95,56	14,47
Funktionsskalen Summe	30	90,43	12,89
Symptomskalen/ Items			
Müdigkeit	30	13,70	19,06
Übelkeit und Erbrechen	30	7,22	20,85
Schmerz	30	10,56	17,22
Kurzatmigkeit	30	12,22	23,95
Schlafstörung	30	30,00	34,30
Appetitmangel	30	4,44	14,47
Verstopfung	30	14,44	32,38
Durchfall	30	10,00	23,4
Finanzielle Belastung	30	8,89	26,16
Symptomskalen Summe	30	12,39	14,83

**Tabelle 14 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 Fragebogens. Patientinnen ohne
Rekonstruktion. N = 12**

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Globaler Gesundheits- status/ Lebensqualität	12	68,06	24,83
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	12	77,22	24,36
Rollenfunktion	12	76,39	24,06
Kognitive Funktion	12	88,89	17,88
Emotionale Funktion	12	79,17	32,86
Soziale Funktion	12	91,67	19,46
Funktionsskalen Summe	12	82,67	20,44
Symptomskalen/ Items			
Müdigkeit	12	27,78	28,63
Übelkeit und Erbrechen	12	8,33	20,72
Schmerz	12	31,94	32,35
Kurzatmigkeit	12	25,00	28,87
Schlafstörung	12	33,33	37,61
Appetitmangel	12	5,56	12,97
Verstopfung	12	8,33	20,72
Durchfall	12	8,33	20,72
Finanzielle Belastung	12	8,33	20,72
Symptomskalen Summe	12	17,44	20,63

Um zu überprüfen, ob Frauen mit Rekonstruktion eine bessere Lebensqualität aufweisen, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. In allen drei Bereichen des QLQ-C30 Lebensqualitätsbogens (Gesundheitsstatus, Funktionsskalen und Symptomskalen) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit und ohne Rekonstruktion ($p = 0.064, 0.146, 0.379$). Im Bereich des Gesundheitsstatus zeigte sich jedoch eine leichte Tendenz in Richtung eines Unterschiedes zwischen

Frauen mit und ohne Rekonstruktion, da der p-Wert hier mit 0.064 nur knapp das Signifikanzniveau von 0.05 verfehlt.

3.2.2 EORTC QLQ-BR23 Fragebogen

Bei der Betrachtung der Funktionsskalen wurden ausgezeichnete Ergebnisse von den Patientinnen erzielt (Mittelwert $80,2 \pm 26,7$). Die Einzelbewertung zeigt folgende Auswertung: 64,29 % „ausgezeichnet“, 23,81 % „gut“, 9,52 % „mäßig“, 2,38 % „schlecht“. Sowohl im Bereich Körperbild, als auch bei der Beurteilung der Zukunftsperspektive wurden ausgezeichnete Ergebnisse erzielt ($85,12 \pm 23,61$ und $76,42 \pm 32,64$).

In den Symptomskalen wurde von den Frauen im Durchschnitt ebenfalls ein ausgezeichnetes Ergebnis erreicht ($14,08 \pm 17,20$). Es wurden häufiger Armsymptome als Brustsymptome angegeben ($21,56 \pm 25,92$ und $6,55 \pm 13,84$).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Ergebnisse im EORTC QLQ-BR23 Fragebogen. Hohe Mittelwerte in den Funktionsskalen bedeuten ein gutes Ergebnis. Hohe Mittelwerte in den Symptomskalen hingegen bedeuten ein schlechtes Ergebnis.

Tabelle 15 EORTC QLC-BR23 Fragebogen. N = 42

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Funktionsskalen			
Körperbild	42	85,12	23,61
Zukunftsperspektive	42	76,42	32,64
Funktionsskalen Summe	42	80,18	26,7
Symptomskalen/ Items			
Brustsymptome	42	6,55	13,84
Armsymptome	42	21,56	25,92
Symptomskalen Summe	42	14,08	17,20

Im anschließenden Vergleich zwischen Frauen mit und ohne Rekonstruktion wurden die Ergebnisse der Funktions- und Symptomskalen miteinander verglichen. In der Gruppe mit Rekonstruktion (30 Frauen) konnte bei Betrachtung der Funktionsskalen ein „ausgezeichnetes“ Ergebnis festgestellt werden: $83,22 \pm 23,45$. Im Vergleich dazu erreichten die Patientinnen in der Gruppe ohne Rekonstruktion nur ein „gutes“ Ergebnis mit einem Mittelwert von $72,57 \pm 32,45$. Beide Gruppen zeigten in den Symptomskalen ein ausgezeichnetes Ergebnis: Bei Frauen mit Rekonstruktion lag der durchschnittliche Mittelwert bei $12,39 \pm 13,97$ und bei Frauen ohne Rekonstruktion bei $18,29 \pm 23,68$. Im T-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich bei keiner der Skalen ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit und ohne Rekonstruktion.

Die nachfolgende Tabelle spiegelt das Ergebnis des EORTC QLQ-BR23 Fragebogens bei Patientinnen mit Rekonstruktion wider.

Tabelle 16 EORTC QLQ-BR23. Fragebogen. Frauen mit Rekonstruktion. N = 30

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Funktionsskalen			
Körperbild	30	88,33	19,77
Zukunftsperspektive	30	78,10	32,39
Funktionsskalen Summe	30	83,22	23,45
Symptomskalen/ Items			
Brustsymptome	30	4,72	8,10
Armsymptome	30	20,00	23,60
Symptomskalen Summe	30	12,39	13,97

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ergebnis des Brustmoduls bei Frauen mit Rekonstruktion.

Tabelle 17 EORTC QLQ-BR23 Fragebogen. Frauen ohne Rekonstruktion. N = 12

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Funktionsskalen			
Körperbild	12	77,08	30,80
Zukunftsperspektive	12	72,22	34,33
Funktionsskalen Summe	12	72,57	33,45
Symptomskalen/ Items			
Brustsymptome	12	11,11	22,57
Armsymptome	12	25,46	31,82
Symptomskalen Summe	12	18,28	23,68

3.3 Kosmetisches Ergebnis

3.3.1 Subjektive Beurteilung

Die subjektive Bewertung des kosmetischen Ergebnisses wurde von allen Frauen (n = 43) vorgenommen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die subjektive Bewertung.

Tabelle 18 Kosmetik subjektive Beurteilung

Beurteilung	Anzahl	Prozent
Sehr gut	12	27,9
Gut	12	27,9
Mäßig	18	41,9
Schlecht	1	2,3
Gesamt	43	100,0

Die Kategorien „ausgezeichnet“ und „gut“ wurden zur Gruppe 1 zusammengefasst, während die Kategorien „mäßig“ „schlecht“ und „sehr schlecht“ zur Gruppe 2 zusammengefasst wurden. Mehr als die Hälfte der Frauen waren mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden und konnten zur Gruppe 1 zugeordnet werden (n = 24, 55,8 %). 19 Frauen (44,2 %) waren mit dem kosmetischen Ergebnis nicht zufrieden und wurden der Gruppe 2 zugeordnet. Das folgende Diagramm gibt die Häufigkeitsverteilung der subjektiven kosmetischen Beurteilung wider:

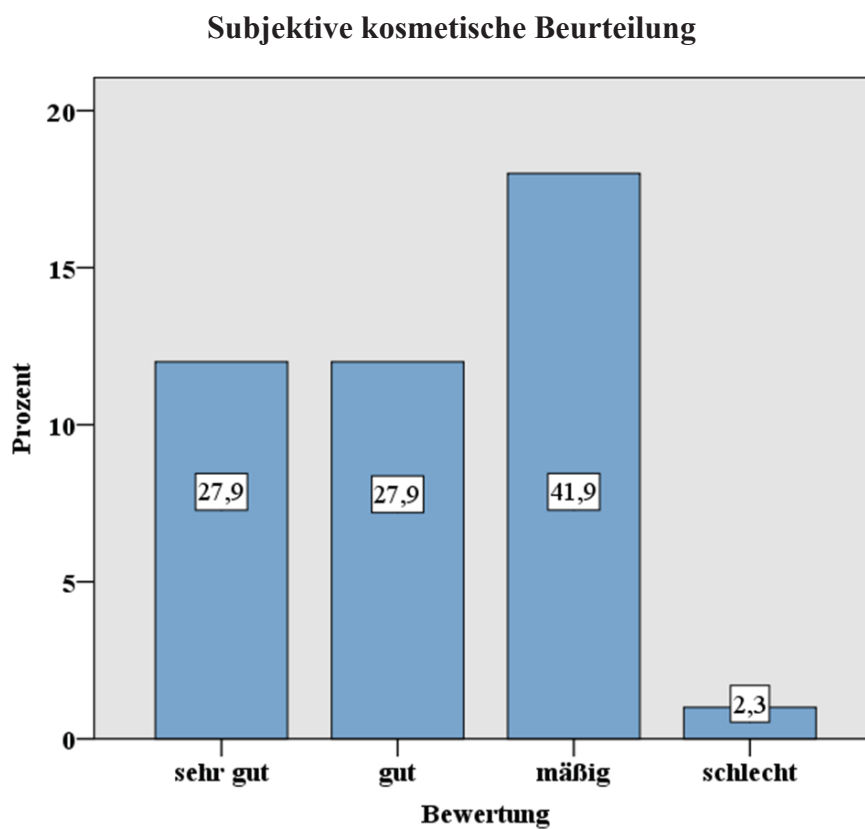


Abbildung 4 Subjektive Beurteilung der Kosmetik

3.3.2 Subjektive Beurteilung: Rekonstruktion

Beim kosmetischen Ergebnis der Frauen wurde unterschieden zwischen Frauen mit und ohne Rekonstruktion. Frauen mit Rekonstruktion (n = 30) gaben folgende kosmetische Beurteilung an: 29 % „sehr gut“ (n = 9), 29 % „gut“ (n = 9), 41,9 % „mäßig“ (n = 12)

und 3,3 % „schlecht“ (n = 1). Es zeigte nur eine Patientin mit Rekonstruktion ein schlechtes kosmetisches Ergebnis. 58 % (n = 18) der Frauen mit Rekonstruktion gaben das Ergebnis als „gut“ oder „sehr gut“ (Gruppe 1) an und waren mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden. 42 % (n = 13) der Frauen mit Rekonstruktion gaben das Ergebnis als mäßig oder schlecht (Gruppe 2) an. Frauen ohne Rekonstruktion (n = 12) gaben folgende kosmetische Bewertung ab: 25 % „sehr gut“ (n = 3), 25 % „gut“ (n = 3) und 50 % „mäßig“ (n = 6). Eine schlechte Bewertung wurde von keiner der Frauen ohne Rekonstruktion angegeben. Somit waren die Hälfte der Frauen ohne Rekonstruktion mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden (50 %, n = 6) und die andere Hälfte unzufrieden (50 %, n = 6). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen der kosmetischen Bewertung der Frauen mit und ohne Rekonstruktion ($p = 0.63$).

3.3.3 Einfluss der Boosttherapie auf die subjektive Beurteilung

Von 43 Frauen, die eine subjektive kosmetische Bewertung abgegeben haben, erhielten 14 eine Brachytherapie (32,56 %). 29 Frauen erhielten eine externe Boosttherapie (67,44 %). Patientinnen mit Brachytherapie haben ihr kosmetisches Ergebnis wie folgt bewertet: 35,7 % sehr gut (n = 5), 28,6 % gut (n = 4) und 35,7 % mäßig (n = 5). Patientinnen mit externer Boosttherapie bewerteten ihr kosmetisches Ergebnis folgendermaßen: 24,1 % sehr gut (n = 7), 27,6 % gut (n = 8) 41,4 % mäßig (n = 12) und 6,9 % schlecht (n = 2). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der kosmetischen Bewertung zwischen Frauen mit Brachytherapie und externen Boost ($p = 0.68$).

3.3.4 Fremdbeurteilung

Die Bewertung wurde bei einer Patientenzahl von n = 32 durchgeführt werden. Elf der 43 Frauen stellten sich nicht in der Klinik vor, sodass bei diesen Frauen die Fremdbeurteilung entfiel. Die kosmetische Fremdbeurteilung wurde von zwei Fachärzten/-innen für Strahlentherapie, zwei Fachärztinnen für Gynäkologie und Geburtshilfe mit der Weiterbildung Senologie sowie von einem Laien unabhängig

voneinander vorgenommen. Im Median wurden das kosmetische Ergebnis in 46,9 % als „gut“ (n = 15) und in 53,1 % (n = 17) als „mäßig“ angegeben. Eine Übersicht über die fünf Einzelbewertungen des kosmetischen Ergebnisses geht aus der folgenden Abbildung hervor:

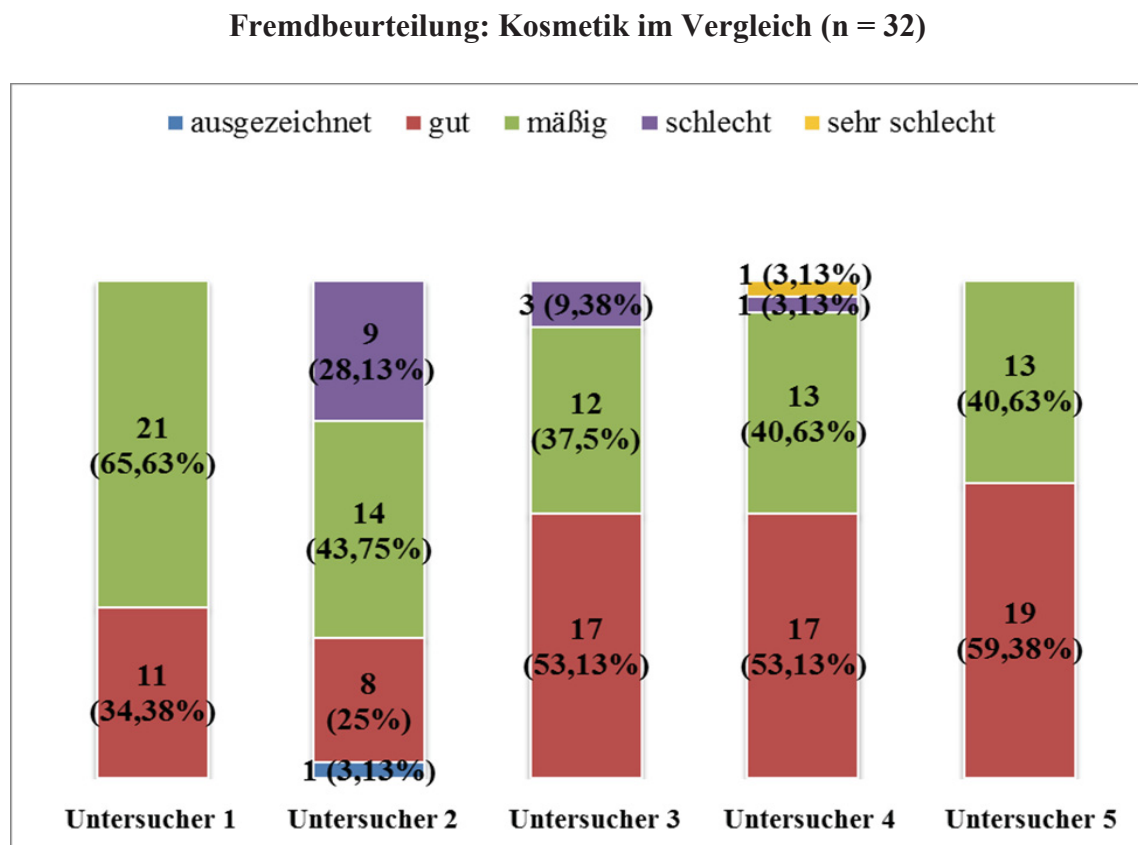


Abbildung 5 Einzelbewertungen der kosmetischen Fremdbeurteilung

3.3.5 Vergleich subjektive Beurteilung und Fremdbeurteilung

Der Vergleich zwischen der subjektiven Beurteilung und der Fremdbeurteilung des kosmetischen Ergebnisses wurde bei 32 Frauen durchgeführt. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven kosmetischen Bewertung und der Fremdbeurteilung ($p = 0.025$). Das heißt, die Frauen und die Untersucher bewerteten das kosmetische Ergebnis unterschiedlich. Die nachfolgende Tabelle zeigt den Vergleich zwischen der subjektiven Einschätzung der Frauen und der Fremdbeurteilung.

Tabelle 19 Vergleich subjektive Beurteilung und Fremdbeurteilung

		Kosmetik Fremdbeurteilung		Gesamt
		Gut	Mäßig	Gesamt
Kosmetik subjektiv	Sehr gut	8 53,3 %	1 5,9 %	9 28,1 %
	Gut	2 13,3 %	5 29,4 %	7 21,9 %
	Mäßig	5 33,3 %	10 58,8 %	15 46,9 %
	Schlecht	0 0,0 %	1 5,9 %	1 3,1 %
		15 46,9 %	17 53,1 %	32 100,0 %
	Gesamt			

3.4 Strahlenspätfolgen: subjektive Beurteilung und Fremdbeurteilung

3.4.1 Subjektive Beurteilung

Es wurden 43 Frauen nach subjektiven Strahlenspätfolgen befragt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die subjektiven Strahlenspätfolgen. Subjektive Strahlenspätfolgen Grad 3 oder 4 wurden von keiner der Frauen angegeben. Patientinnen mit Schmerzen (6,9 %) gaben diese im Bereich der Narbe und nicht in dem bestrahlten Hautareal an. Die nachfolgende Tabelle spiegelt die Ergebnisse der subjektiv empfunden Strahlenspätfolgen wider.

Tabelle 20 Strahlenspätfolgen subjektiv. N = 43

Strahlenspätfolgen	Grad 1	Grad 2	Grad 3/4	Gesamt
Schuppung/Rauheit	1	1	0	2
	2,3 %	2,3 %	0 %	4,7 %
Gefühlsstörungen	6	1	0	7
	14,0 %	2,3 %	0 %	16,3 %
Schmerzen	2	1	0	3
	4,7 %	2,3 %	0 %	6,9 %
Sensorische Defizite	1	1	0	2
	2,3 %	2,3 %	0 %	4,7 %
Krafteinschränkungen	1	0	0	1
	2,3 %	0 %	0 %	2,3 %
Motorische Lähmungen	1	0	0	1
	2,3 %	0 %	0 %	2,3 %

Elf Frauen lehnten die persönliche Vorstellung in der Klinik ab, sodass bei diesen die Fremdbeurteilung entfiel. Diese Patientinnen wurden jedoch nach einer subjektiven Einschätzung befragt. Sechs Frauen (54,54 %) gaben an, Teleangiektasien in dem bestrahlten Bereich zu sehen. Eine Änderung der Pigmentierung gaben vier Frauen (36,36 %) an. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der subjektiven Bewertung der elf Frauen.

Tabelle 21 Strahlenspätfolgen subjektiv. Kontakt per Post. N = 11

Strahlenspätfolgen	Grad 1	Grad 2	Grad 3/4	Gesamt
Teleangiektasien	4 36,4 %	1 9,1 %	1 9,1 %	6 54,6 %
Änderung der Pigmentierung	2 18,2 %	2 18,2 %	0 0 %	4 36,4 %
Fibrose	2 18,2 %	0 0 %	0 0 %	2 18,2 %
Atrophie/Kontraktur	1 9,1 %	0 0 %	0 0 %	1 9,1 %

3.4.2 Fremdbeurteilung

Die Strahlenspätfolgen wurden anhand von Fotos ermittelt. Die Folgen der Bestrahlung wurden bei 32 Frauen beurteilt. Die Beobachtung wurde unabhängig voneinander von zwei Fachärzten/-innen für Strahlentherapie (Untersucher 1 und 2) und einem Laien (Untersucher 3) durchgeführt und ist in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 22 Strahlenspätfolgen Fremdbeurteilung. Untersucher 1

Strahlenspätfolgen	Untersucher 1			
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Teleangiektasien	5 15,6 %	1 3,1 %	0	0
Änderung der Pigmentierung	8 25,0 %	1 3,1 %	0	0
Fibrose/Narbe	1 3,1 %	0	0	0
Atrophie/Kontraktur	1 3,1 %	0	0	0

Tabelle 23 Strahlenspätfolgen Fremdbeurteilung. Untersucher 2

Untersucher 2				
Strahlenspätfolgen	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Teleangiektasien	2 6,3 %	1 3,1 %	0	0
Änderung der Pigmentierung	9 28,1 %	2 6,3 %	1 3,1 %	0
Fibrose/Narbe	2 6,3 %	1 3,1 %	0	0
Atrophie/Kontraktur	1 3,1 %	0	0	0

Tabelle 24 Strahlenspätfolgen Fremdbeurteilung. Untersucher 3

Untersucher 3				
Strahlenspätfolgen	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Teleangiektasien	10 31,3 %	2 6,3 %	0	0
Änderung der Pigmentierung	12 37,5 %	0	0	0
Fibrose/Narbe	2 6,3 %	0	0	0
Atrophie/Kontraktur	1 3,1 %	0	0	0

Ein Ödem oder das Auftreten eines Ulkus/einer Nekrose konnte bei keiner der Frauen beobachtet werden. Mit Ausnahme einer Patientin wurden alle Strahlenspätfolgen als Grad 1 oder Grad 2 eingestuft.

Eine Frau wurde hinsichtlich der Änderung der Pigmentierung als Grad 3 bewertet. Von 32 Frauen mit Mastektomie, die sich in unserer Klinik vorstellten, wurde bei 23 Patientinnen (71,9 %) die supraklavikulären Region bestrahlt. Teleangiektasien waren bei drei Frauen (13 %) im supraklavikulären Bereich sichtbar. Diese wurden bei zwei Frauen (8,7 %) als Grad 1 und bei einer Patientin (4,4 %) als Grad 2 eingestuft.

3.4.3 Einfluss der Brachytherapie auf die Strahlenspätfolgen

Von 32 Frauen, die sich persönlich in der Klinik vorstellten, erhielten 12 (37,5 %) eine Brachytherapie. 20 Frauen (62,5 %) erhielten einen externen Boost.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Frauen mit Brachytherapie und dem Auftreten von Pigmentveränderungen ($p = 0.187$). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Patientinnen mit Brachytherapie und dem Auftreten von Teleangiektasien ($p = 0.815$) oder einer Fibrose ($p = 0.19$). Die Behandlung mit einem interstitiellen Boost hat keinen Einfluss auf das kosmetische Outcome. Von den 32 Frauen stellten sich acht Frauen (25 %) vor, die sowohl eine Brachytherapie als auch eine anschließende Rekonstruktion erhalten hatten. Diese Frauen bewerteten subjektiv das kosmetische Ergebnis als „gut“ (1,88).

3.5 Kosmetischer Score

Die Messung des Fibrosescores nach van Limbergen wurde bei 23 Frauen durchgeführt. Die Werte der Messungen reichen von BRA = 0 (bester gemessener Wert) bis BRA = 6,67 (schlechtester gemessener Wert). Der Mittelwert liegt bei $2,96 \pm 1,75$.

9 der 23 Frauen (39,13 %) entschieden sich nach der Mastektomie für einen Brustaufbau ohne Rekonstruktion der Brustwarze. Bei diesen Frauen wurde die Messung anhand einer „imaginäre Brustwarze“ mit einem zuvor markierten Punkt an der rekonstruierten Brust gesetzt. Das nachfolgende Diagramm gibt die Verteilung der BRA-Werte wider:

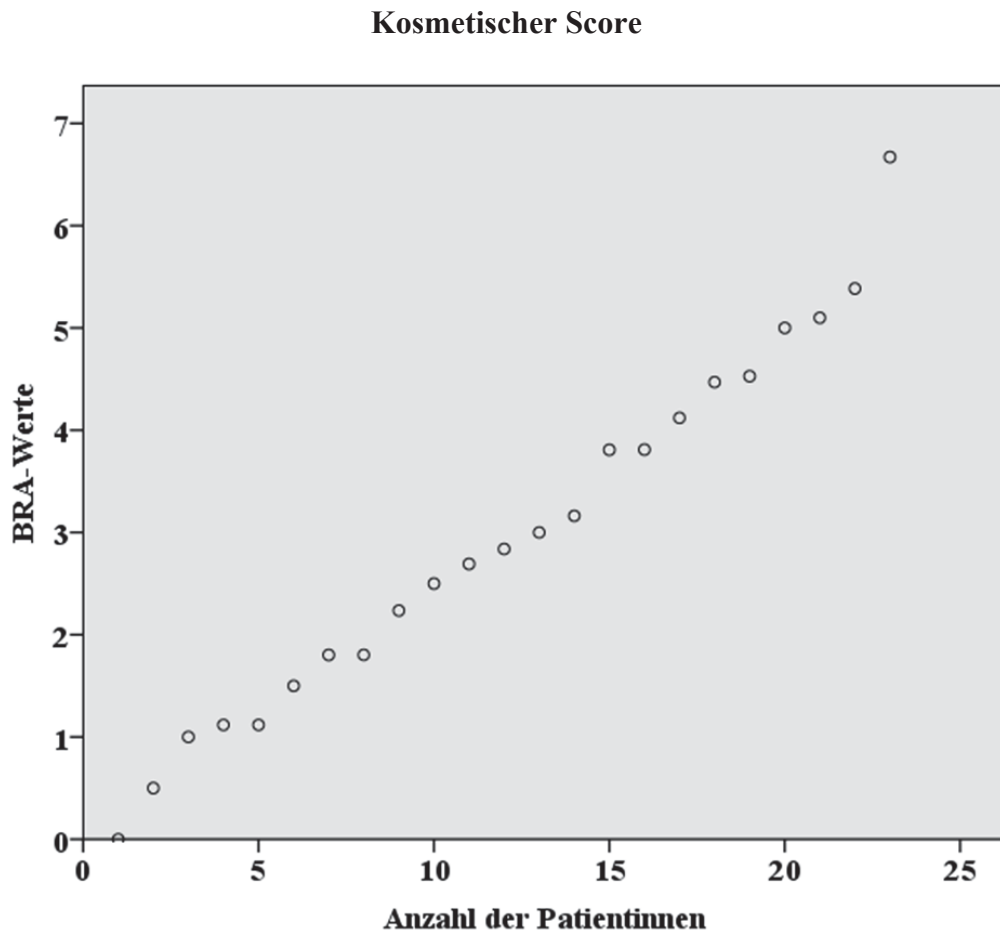


Abbildung 6 Kosmetischer Score mit BRA-Werten

3.5.1 Kosmetischer Score und subjektive kosmetische Bewertung

Von 23 Frauen, bei denen der kosmetische Score nach van Limbergen ermittelt wurde, schätzten 14 Patientinnen (60,87 %) das subjektive kosmetische Ergebnis als „sehr gut“ oder „gut“ ein (Gruppe 1). Neun von 23 Frauen (39,13 %) bewerteten das kosmetische Ergebnis als „mäßig“ oder „sehr schlecht“ (Gruppe 2). Der BRA-Score in der Gruppe 1 fiel mit durchschnittlich 2,61 besser aus als in der Gruppe 2 mit der schlechteren kosmetischen Bewertung. Hier lag der durchschnittliche BRA-Score bei 3,52.

4 Diskussion

4.1 Allgemein

In dieser Arbeit wurden die Langzeitergebnisse einer kombinierten präoperativen Radiochemotherapie untersucht. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum nach Beendigung der Therapie betrug 17,7 (14 - 21) Jahre und erlaubt somit die Beurteilung von Langzeitüberleben, rezidivfreiem Überleben sowie des kosmetischen Ergebnisses mit Strahlenspätfolgen. Ziel dieser Arbeit bestand darin, zu eruieren, welche Faktoren einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate haben. Zu den untersuchten Faktoren gehörten hierbei die Art der Operation, der Erhalt einer Boosttherapie, sowie das Erreichen einer pCR. Ein besonderes Augenmerk dieser Arbeit liegt auf dem kosmetischen Ergebnis mit Strahlenspätfolgen. Dies ist besonders interessant, da durch den Beobachtungszeitraum Langzeitfolgen der Bestrahlung beurteilt werden können. Die onkologischen Daten mit den Rezidivraten wurden in dieser Arbeit bei der gesamten Patientenzahl von 315 ermittelt. Das kosmetische Outcome und die Strahlenspätfolgen wurden bei Frauen mit ME ($n = 154$) untersucht. Das kosmetische Ergebnis der Frauen mit BET ($n = 160$) wurde in einer anderen Doktorarbeit untersucht. In dieser Doktorarbeit handelt es sich um eine kombinierte retro- und prospektive Studie. Das Patientenkollektiv wurde bereits in vorangegangenen Publikationen in Bezug auf Gesamtüberleben und das Erreichen einer pCR untersucht [89, 117]. Dadurch lag zu Beginn eine Datenbank mit histopathologischer und therapeutischer Charakteristika vor. Dies erleichterte die retrospektive Eruierung des onkologischen Ergebnisses. Die letzte Aktualisierung der Patientendaten fand gemäß dieser Datenbank im Jahr 2008 statt. Von Beginn an lag ein Patientenkollektiv mit einer Patientenzahl von 315 Patienten vor. Die Datenbank wurde anhand der Patientenakten aus dem Archiv der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie überprüft. Zur Ermittlung der aktuellen Überlebensraten sowie zur Überprüfung und Vervollständigung der aktuellen Adressen wurden die Einwohnermeldeämter kontaktiert. Diejenigen Frauen, bei denen durch das Einwohnermeldeamt eine aktuelle Adresse bekannt war, wurden per Post angeschrieben und gebeten, sich telefonisch in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie zu melden. Telefonisch wurden die Frauen zu einem Termin in unserer

Klinik eingeladen. Die Frauen empfanden die Kontaktaufnahme als überraschend, da die Brustkrebserkrankung mindestens 14 Jahre zurück lag. Diejenigen Frauen, die sich bereit erklärten, die Fragebögen per Post auszufüllen (n = 42), gaben als Grund die weite Entfernung zur Klinik, aktuelle stressige Lebensumstände (Scheidung), sowie ihr Alter und ihre körperliche Verfassung (weitere Krankheiten) an. Vier Frauen lehnten eine weitere Kontaktaufnahme aufgrund der psychischen Belastung ab. Die Ermittlung der Überlebensdaten wurde im Frühjahr 2012 abgeschlossen.

4.2 Onkologisches Outcome

4.2.1 Langzeitüberleben

Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs am Ende der Studie lag bei 51,9 % (n = 121). Dies ist als positiv zu werten, da es sich bei den Patientinnen um Frauen mit einem ursprünglichen LABC handelt. Bei 82 von 315 Frauen (26 %) konnte kein Überlebensstatus ermittelt werden. Gründe hierfür waren folgende: 21 Frauen waren nicht gemeldet und bei 61 Frauen konnte kein Kontakt hergestellt werden, obwohl diese noch bei den Einwohnermeldeämtern gemeldet waren. Die insgesamt 82 Frauen mit unbekanntem Überlebensstatus wurden nicht zu den Überlebensdaten hinzugezogen, um das Ergebnis nicht zu verfälschen. Ob diese verstorben oder noch am Leben sind, konnte nicht ermittelt werden. Obwohl es sich bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv um Frauen mit LABC handelt, liegt die Überlebensrate bei knapp über der Hälfte (51,9 %). Dadurch lässt sich annehmen, dass die Frauen keinen Nachteil durch die Verwendung einer präoperativen Radiochemotherapie hatten. In einer früheren Publikation von Roth et al. wurde ein Vergleich zwischen neoadjuvanter (n = 315) und adjuvanter (n = 329) Radiochemotherapie vorgenommen [117]: Im Gesamtkollektiv war die Gruppe mit neoadjuvanter Therapie (n = 315) der Gruppe mit adjuvanter Therapie (n = 329) hinsichtlich der 10-Jahres-Erkrankungsfreiheit und des Gesamtüberlebens nur tendenziell überlegen. Frauen mit präoperativer RCT und einem cT2-Tumor wiesen jedoch ein signifikant besseres Ergebnis im Gesamtüberleben sowie in der 10-Jahres-Erkrankungsfreiheit auf als dieselben Patienten mit postoperativer RCT.

Folgende Faktoren wurden als Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben untersucht: pCR-Rate, Rezidive, Erhalt einer Boosttherapie und Art der OP.

4.2.2 Pathologisch komplette Remission

Die pCR-Rate gilt als wichtigster Prognosefaktor für das Langzeitüberleben. Die pCR-Rate nach präoperativer RCT zum Zeitpunkt der Operation betrug in dieser Arbeit 29,2 %. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit einer Arbeit von Bollet et al. [21] Hier wurden 60 Patientinnen mit einer präoperativen Radiochemotherapie behandelt. Die pCR-Rate betrug 27 %. Bei Patientinnen, die eine pCR erreichten, war das Gesamtüberleben signifikant höher als bei denjenigen, die keine pCR aufweisen konnten ($p = 0.003$).

In einer weiteren Studie von Aryus et al. konnte gezeigt werden, dass die Verwendung einer kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie zu einer höheren pCR-Rate führt (43 % vs. 6 %) [9]. Der Effekt einer kombinierten Radiochemotherapie auf das Erreichen einer pCR zeigt sich auch im Vergleich einer alleinigen präoperativen Radiotherapie: Semziglazov et al. zeigten, dass bei Patientinnen mit präoperativer RCT eine höhere pCR-Rate erreicht werden konnte als bei Patientinnen mit alleiniger präoperativen Radiotherapie (29,1 % vs. 19,4 %) [122]. Die Wahrscheinlichkeit, eine pCR zu erreichen, ist größer, wenn eine kombinierte präoperative Radiochemotherapie zum Einsatz kommt. Als weitere Einflussfaktoren für das Erreichen einer pCR sind außerdem die Art der Chemotherapie und die Anzahl der Zyklen zu nennen: Die Verwendung einer Anthrazyklin und Taxan basierten Chemotherapie mit mehr als vier Zyklen bei Patienten mit LABC resultiert in einer höheren pCR-Rate als bei anderen Chemotherapieregimes [8]. Matuschek et al. zeigten anhand des in dieser Arbeit vorliegenden Patientenkollektivs, dass ein langes Intervall bis zur OP (> 2 Monate) die Wahrscheinlichkeit einer pCR nach präoperativer RCT verbessert [89]. Bollet et al. beschrieben drei Faktoren, die mit einer pCR assoziiert sind: Histologischer Grad 3, Hormonrezeptorstatus negativ sowie hoher mitotischer Index [21].

4.2.3 Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben lag bei 63,24 %. Dies entspricht einer Anzahl von 117 Frauen von insgesamt 185 Patientinnen mit bekanntem Rezidivstatus (58,7 %). 68 Frauen (36,76 %) entwickelten während des gesamten Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv, davon mehr systemische Rezidive und Metastasen (n= 51, 27,57 %) als Lokalrezidive (n=17, 9,19 %). Bartelink et al. zeigten, dass durch die Verwendung eines Boosts von 16 Gy zusätzlich zur Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy das Risiko eines Rezidivs in der ipsilateralen Brust gesenkt werden kann [12]: Nach 20 Jahren lag die Lokalrezidivrate bei 16,4 % ohne Boost und 12 % mit Boost. Die lokale Rezidivrate in unserem Patientenkollektiv von 9,19 % ist vergleichbar mit der von Bartelink et al., da alle unsere Patientinnen eine Boosttherapie erhielten und der Beobachtungszeitraum ähnlich ist. Zu beachten sind jedoch die unterschiedlichen Tumorstadien (Stadium I und II bei Bartelink). In unserer Studie entwickelten sich 82 % der Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre nach Beginn der Behandlung. Shanta et al. untersuchten bei einem größeren Patientenkollektiv mit LABC (n = 1117) das krankheitsfreie Überleben nach fünf, zehn und 15 Jahren. Die entsprechenden Überlebensraten bei nodalnegativen Patientinnen lagen bei 75 %, 65 % und 58 % [123]. Semiglazov et. al. zeigten, dass die kombinierte präoperative Radiochemotherapie zu einem verbesserten 5-Jahres-Überleben sowie zu einem besseren 5-Jahres-Krankheitsfreien Überleben führt [121].

4.2.4 Boosttherapie

Die Verwendung eines Boosts dient zur lokalen Dosiserhöhung und hat zum Ziel, die lokale Kontrolle bei Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko zu verbessern [106, 134]. Zu den Risiken eines Tumorrezidivs gehören unter anderem ein positiver Absetzungsrand, ein hoher mitotischer Index sowie ein junges Alter [106]. Bartelink et al. verwendeten einen Boost bei Grad 1 und 2 Tumoren und es zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate: Ohne Boost kam es nach zehn Jahren in 10,2 % zu Rezidiven, mit Boost lediglich in 6,2 % zu einem Rezidiv [11]. Die lokale Tumorkontrolle konnte in einer Studie von Polgär et al. signifikant verbessert werden, wenn zusätzlich ein Boost verwendet wurde (92,7 % mit Boost vs. 84,9 % ohne Boost,

$p = 0.049$) [106]. Zur Boosttherapie können sowohl Elektronen, Photonen als auch ein interstitieller Boost dienen. Hierbei gibt es keine Unterschiede bezüglich der lokalen Tumorkontrolle oder des Gesamtüberlebens zwischen den verschiedenen Formen der Boosttherapie [98, 106, 140]. In unserem Patientenkollektiv erhielten 101 Patientinnen einen Boost mittels interstitieller Therapie und 214 Patientinnen einen externen Boost mit Elektronen. Im Gegensatz zu der beschriebenen Literatur zeigte sich zwischen beiden Boosttherapieformen ein signifikanter Unterschied zwischen der interstitiellen Brachytherapie und dem Elektronenboost in Bezug auf die Rezidivrate ($p = 0.032$). Frauen, die eine Brachytherapie erhalten haben, zeigen ein ca. doppelt so hohes Risiko ein Rezidiv zu entwickeln als Patientinnen mit externen Elektronenboost ($OR = 1,96$ [95 % CI: 1,06; 3,65]). Dies kann zum einem an der inhomogenen Patientenzahl beider Gruppen liegen (101 vs. 214 Patientinnen), zum anderen wurden beide Gruppen nicht in Bezug auf das jeweilige Tumorstadium analysiert. Frauen, die eine interstitielle Therapie erhielten, wiesen in 82,17 % ein Tumorstadium T3 oder T4 auf. Es handelt sich demnach um weit fortgeschrittene Tumore. Patientinnen mit externen Elektronenboost wiesen nur in 61,66 % ein T3 oder T4 Tumorstadium auf. Dies lässt am ehesten annehmen, dass Patientinnen mit einem größeren Tumorstadium ein höheres Rezidivrisiko aufweisen, ganz gleich welche Art der Boosttherapie sie erhalten. Demnach wäre das erhöhte Rezidivrisiko nicht auf die Art der Therapie, sondern auf das ursprüngliche Tumorstadium zurückzuführen. Als weiteren Grund für eine erhöhte Rezidivrate bei interstitiellem Boost ist die Dosierung zu nennen. In einer Studie von Ulutin et al. wurde die Brachytherapie bei 174 Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko im Anschluss an die Brustbestrahlung (40 Gy in 15 Fraktionen) durchgeführt [134]: Der interstitielle Boost bestand aus 25 Gy (Iridium192 oder PDR Iridium192). Das Gesamtüberleben nach sechs Monaten betrug 91 % und das rezidivfreie Überleben betrug 88 %. Hierdurch kann angenommen werden, dass eine Dosiserhöhung das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs reduziert und demnach eine geringe Boostdosis das Rezidivrisiko erhöht. Es bedarf weiterer Studien, um den Zusammenhang zwischen Dosierung des Boosts und der Rezidivrate zu bestimmen.

Anhand unseres Patientenkollektivs zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen Patientinnen mit interstitiellem Boost ($n = 80$) und mit externen Elektronenboost ($n = 14$, $p = 0.285$). Auch wenn die Verwendung einer Boosttherapie die lokale Kontrolle erhöht, konnte auch in weiteren Studien kein Vorteil

im Gesamtüberleben unter der Verwendung eines Boost festgestellt werden [11, 98]. In einer aktuellen Studie von Bartelink et al. wurde der Effekt einer externen Boosttherapie mit 16 Gy in Bezug auf das Gesamtüberleben, die lokale Kontrolle sowie hinsichtlich des Auftretens einer Fibrose untersucht [12]: Auch hier zeigte sich, dass die Verwendung eines externen Boosts keinen Effekt auf das Langzeitüberleben, jedoch auf die lokale Kontrolle hat. Nach 20 Jahren lag die Rezidivrate von ipsilateralen Brusttumoren bei 12 % mit Boost und bei 16,4 % ohne Boost.

Art der Operation

Patientinnen, die eine BET erhalten haben, zeigen ein besseres Überleben im Vergleich zu denen mit ME ($p = 0.003$). Dies erscheint logisch, wenn man bedenkt, dass die Tumorgroße über die Art der Operation entscheidet. Eine präoperative Radiochemotherapie erhöht die Rate an BET's. In unserem Patientenkollektiv wurde durch die kombinierte präoperative Radiochemotherapie eine BET in 50,8 % ermöglicht. Dies stellte eine hoffnungsvolle Therapieoption für diejenigen Frauen dar, bei denen primär eine radikale Mastektomie geplant war.

4.3 Lebensqualität

Der Verlust einer Brust durch eine Mastektomie im Rahmen einer Brustkrebs-erkrankung hat einen großen Einfluss auf das psychologische, soziale und sexuelle Befinden einer Patientin. Für viele Frauen stellt die Brust ein wesentlicher Teil ihrer Weiblichkeit dar. Aus diesem Grund kommt es durch eine Mastektomie zu einer Veränderung des Selbstbildes einer Frau, womöglich auch einhergehend mit Veränderung der kosmetischen Zufriedenheit und der Lebensqualität. Ein suboptimales kosmetisches Ergebnis nach einer Mastektomie hat einen schlechten psychosozialen Effekt auf die Brustkrebspatientin [38]. Die Auswirkungen einer Mastektomie wurden in zahlreichen Publikationen untersucht [75, 107, 111]. In dieser Arbeit wurde die Lebensqualität bei Patienten mit ME untersucht. In dem Patientenkollektiv wurden 42 Frauen hinsichtlich der Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsbögen der European Organization for Research and Treatment for Cancer befragt. Die Ergebnisse wurden

verglichen zwischen Frauen mit und ohne Brustaufbau im Anschluss an eine Mastektomie. Die Frauen, die sich persönlich in unserer Klinik vorstellten ($n = 32$), erhielten die Lebensqualitätsbögen bereits im Wartezimmer und konnten diese dann vorab ausfüllen. Die anschließende gemeinsame Besprechung der Fragebögen mit der Patientin hatte den Vorteil, dass Fragen der Patientin direkt beantwortet werden konnten und dadurch ein genaueres Ergebnis erzielt werden konnte. Die Frauen empfanden die gemeinsame Besprechung der Fragebögen als angenehm, da sich dadurch ein Vertrauensverhältnis zwischen dem Untersucher und der Patientin aufbauen konnte. Bei elf Frauen erfolgte die Beantwortung der Fragebögen über den Postweg.

4.3.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Im Durchschnitt wurde im EORTC QLQ-C30 Fragebogen in allen drei Bereichen ein ausgezeichnetes Ergebnis von den Frauen erzielt: Globaleinschätzung $76,98 \pm 19,8$, Funktionsskalen $88,21 \pm 15,38$ und Symptomskalen $14,75 \pm 16,39$. Diese Ergebnisse sind als positiv zu bewerten und belegen, dass Frauen nach einer Brustkrebserkrankung keine eingeschränkte Lebensqualität aufweisen. Hierbei spielt der Nachbeobachtungszeitraum eine entscheidende Rolle. Die Ergebnisse führen zu der Annahme, dass die Frauen in dem Zeitraum nach der Brustkrebserkrankung diese weitgehend verarbeitet haben. Hätte man die Fragebögen bereits bei Beginn der Behandlung angewandt, so hätte sich daraus eine Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse zu zwei Zeitpunkten ergeben. Betrachtet man die Symptomskalen, so fällt auf, dass die Frauen häufiger angaben, unter Schlafstörungen zu leiden ($30,95 \pm 34,42$). Bei Schlafstörungen handelt es sich um ein unspezifisches Symptom, das nicht unmittelbar in Zusammenhang mit der Brustkrebserkrankung stehen muss, sondern verschiedene Ursachen wie z. B. eine andere Erkrankung haben kann.

Vor dem Hintergrund zahlreicher Studien wurde in dieser Arbeit zusätzlich ein Vergleich zwischen Frauen mit und ohne Rekonstruktion in Bezug auf die Lebensqualität durchgeführt. Die Indikation für eine Brustrekonstruktion richtet sich vor allem nach den Operationsmöglichkeiten und nach dem Wunsch der Patientin. Besonders jüngere Patientinnen wünschen sich nach einer Mastektomie einen Brustaufbau. Dies ist wichtig für das Selbstbild der Frau und für die subjektive

kosmetische Zufriedenheit der Patientin. Harcourt et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine Brustrekonstruktion nach Mastektomie einen positiven psychologischen Effekt auf die Frauen haben kann [57]. Weitere Studien bestätigten, dass Frauen mit direktem Brustaufbau weniger psychologischen Distress und eine bessere Lebensqualität haben als diejenigen ohne Rekonstruktion [6, 38, 47, 50, 60, 69]. Al-Ghazal et al. zeigten, dass Frauen mit Mastektomie schlechtere Ergebnisse hinsichtlich Selbstwertgefühl und körperlichem Befinden zeigten als Frauen mit Brustrekonstruktion [6]. Patientinnen mit ME litten häufiger unter Angst (69 % vs. 55 %) und Depression (10 % vs. 2 %) als Patientinnen mit Rekonstruktion.

Überraschenderweise konnte in unserem Patientenkollektiv hinsichtlich der Lebensqualität kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit ($n = 30$) und ohne ($n = 12$) Rekonstruktion festgestellt werden ($p = 0.064$, $p = 0.146$, $p = 0.379$). Dieses Ergebnis entspricht nicht der Erwartung, dass Frauen ohne Rekonstruktion eine schlechtere Lebensqualität aufweisen als diejenigen mit Rekonstruktion. Dies kann zum einen am fortgeschrittenen Patientenalter liegen, zum anderen sollte die geringe Patientenanzahl ($n = 42$) sowie die inhomogene Aufteilung der Patientenanzahl ($n = 30$ und $n = 12$) bedacht werden.

4.3.2 EORTC QLQ-BR23 Fragebogen

In dem Brustmodul wurden sowohl in den Funktions- als auch in den Symptomskalen ausgezeichnete Ergebnisse erzielt ($80,18 \pm 26,7$ und $14,08 \pm 17,20$). Interessanterweise bewerteten die Frauen ihr eigenes Körperbild ebenfalls als ausgezeichnet ($85,12 \pm 23,61$). Überraschenderweise gaben die Frauen häufig an, unter Beschwerden im Arm zu leiden ($21,56 \pm 25,92$). Als Grund wurde hierfür ein Lymphstau angegeben. Die Armsymptome waren bei unserem Patientenkollektiv vor allem auf die Operation zurückzuführen. Im Unterschied zwischen Frauen mit und ohne Rekonstruktion zeigte sich auch bei diesem Fragebogen kein signifikanter Unterschied. Es empfiehlt sich eine genaue Betrachtung der einzelnen Fragestellungen, um einen Vergleich zu weiteren Studien anzustellen. Al Ghazar zeigte beispielsweise, dass Frauen mit Mastektomie und ohne Rekonstruktion ein schlechteres Körperbild und Selbstwertgefühl aufweisen und sich weniger sexuell attraktiv bewerteten als Frauen mit Rekonstruktion [6].

Heneghan et al. untersuchten in ihrer Studie unter anderem Lebensqualität und Patientenzufriedenheit bei Frauen mit sofortiger Rekonstruktion im Anschluss an eine Mastektomie (n = 255) [59]. Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-BR23 Fragebogen benutzt. Die Frauen erreichten in den Funktionsskalen einen Mittelwert von $78,1 \pm 13,4$ und wiesen dadurch im Vergleich zu dem hier vorliegenden Patientenkollektiv mit Rekonstruktion ein schlechteres Ergebnis auf ($83,2 \pm 23,1$). Auch bei den Symptomskalen schnitt unser Patientenkollektiv mit Rekonstruktion besser ab als die Patienten von Heneghan et al. ($12,36 \pm 13,66$ vs. $13,8 \pm 12,0$). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei Heneghan et al. eine sehr große Patientenzahl untersucht wurde (n = 255).

Die Lebensqualitätsbögen stellen eine Möglichkeit zur Eruiierung der Lebensqualität bei Krebspatientinnen dar. Es ist jedoch zu beachten, dass sich bei vielen Frauen die Ergebnisse der Lebensqualitätsbögen nicht auf die Brustkrebserkrankung zurückführen lassen. Zum einen spielt das Alter eine Einflussgröße in Bezug auf die Lebensqualität eines Menschen. Zum anderen leiden viele Frauen an anderen Nebenerkrankungen, was das Ergebnis der Lebensqualität beeinflusst.

4.4 Kosmetisches Ergebnis

Bei der Behandlung des LABC mit präoperativer Radiochemotherapie und anschließender Mastektomie spielt das kosmetische Ergebnis eine entscheidende Rolle und beeinflusst sowohl das psychische als auch soziale Befinden der Frauen. Zur Beurteilung wurde ein Scoring verwendet, das bereits in einer Studie von Harris et al. bei Patientinnen mit primärer RT Anwendung fand [58]. Der Score wurde ebenfalls in einer Publikation von van Limbergen benutzt und ergänzt [137]: Es wurden Charakteristika für die Bewertungen „exzellent“, „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ benutzt und zusätzlich wurden als schlechteste Bewertungsmöglichkeit „Komplikationen“ wie z. B. Hautnekrose festgelegt. Bei keiner unserer Frauen konnte eine Hautnekrose beobachtet werden. Auch in weiteren Studien wurde ein Scoring mit denselben Bewertungsmöglichkeiten angewandt, um das kosmetische Ergebnis zu beurteilen [13, 103]. Das kosmetische Ergebnis ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Dazu gehören die ursprüngliche Tumorgöße und Lokalisation des Tumors, die Brustgröße,

Art des operativen Verfahrens, Dosis und Technik der Radiotherapie sowie der Einfluss von Bestrahlung in Kombination mit Chemotherapie [137]. Harris et al. zeigten, dass die kosmetische Zufriedenheit bei Frauen mit Grad I und II Tumoren in 81 % als „exzellent“ und „gut“ bewertet wurde [58]. Bei unseren Patientinnen mit LABC fiel die subjektive kosmetische Beurteilung in 55,8 % als „sehr gut“ und „gut“ aus.

Wie bereits erwähnt, spielt die Art der Operation ebenfalls eine Rolle für die subjektive kosmetische Beurteilung der Frauen. Al-Ghazal et al. verglichen in einem Patientenkollektiv von 577 Frauen drei Gruppen hinsichtlich der kosmetischen Zufriedenheit miteinander: Lokale Exzision (n = 254), Brustrekonstruktion (n = 121) sowie einfache Mastektomie (n = 202) [6]. Die Frauen in der Gruppe mit einfacher Mastektomie schnitten am schlechtesten hinsichtlich kosmetischer Zufriedenheit ab. Die höchste kosmetische Zufriedenheit wurde in der Patientengruppe mit lokaler Exzision erfasst (91 % sehr gut oder mäßig). Im Gegensatz dazu konnte eine kosmetische Zufriedenheit in der Gruppe mit Rekonstruktion in 80 % beobachtet werden. Von 42 Frauen, bei denen uns eine subjektive kosmetische Bewertung vorlag, erhielten 30 Frauen eine Rekonstruktion und 12 Frauen keine Rekonstruktion. Patientinnen mit Rekonstruktion bewerteten in 58 % das kosmetische Ergebnis als „sehr gut“ oder „gut“. Frauen ohne Rekonstruktion bewerteten in nur 50 % das kosmetische Ergebnis als „sehr gut“ oder „gut“. Es konnte sich keine statistische Signifikanz zeigen, was vermutlich an der geringen Patientenzahl liegt.

Das subjektive kosmetische Ergebnis wurde lediglich von einer Patientin als „schlecht“ bewertet. Diese Patientin erhielt eine modifizierte radikale Mastektomie und einen Aufbau mittels Latissimus-Plastik, welche im Verlauf eine Deformierung zeigte und revidiert werden musste. Im Anschluss erfolgte der Aufbau nach der Revision mittels Silikon-Implantat. Bei dieser Patientin ist als einzige in der hier vorliegenden Studie eine Revision aufgrund von Deformation nötig gewesen. Die Patientin stimmte einer Anfertigung sowie Veröffentlichung der Fotoaufnahme zu. Als Grund für die schlechte Bewertung und Unzufriedenheit des kosmetischen Ergebnisses nannte die Patientin die Deformität der behandelten Brust. Der BRA-Score zur Beurteilung von Brustasymmetrien war bei dieser Patientin schlechter als der Mittelwert und lag bei 4,47. Die folgende Abbildung zeigt das kosmetische Ergebnis der Patientin.



Abbildung 7 Kosmetisches Ergebnis einer Patientin mit schlechter subjektiver Bewertung

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen das kosmetische Ergebnis meist besser bewerten als die Untersucher [76, 88, 120]. Dies zeigte sich ebenfalls anhand unseres Patientenkollektivs: Die Fremdbeurteilung durch die fünf Untersucher fiel in unserem Patientenkollektiv schlechter aus als die subjektive Beurteilung: In 46,86 % wurde das kosmetische Ergebnis als „sehr gut“ oder „gut“ gewertet. In einer vergleichbaren Studie von Ho et al. erhielten 30 Patientinnen mit LABC eine neoadjuvante Chemotherapie, präoperative RT und im Anschluss eine Mastektomie mit sofortiger Rekonstruktion [60]. Das kosmetische Ergebnis der Fremdbeurteilung fiel in 66 % mit sehr gut oder gut und damit sogar noch besser als das Ergebnis in unserem Patientenkollektiv aus. Der Score nach Harris stellt eine einfache Methode zur Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses dar. Er ist verständlich und leicht anwendbar. Dies gilt sowohl für die Patientinnen zur subjektiven Beurteilung als auch für die Fremdbeurteilung durch die fünf Untersucher/-innen. Durch die Aufteilung in zwei Gruppen („exzellent“ und „gut“ = Gruppe 1; „mäßig“ und „schlecht“ = Gruppe 2) kann eine zufriedenstellende Übereinstimmung der Untersucher/-innen untereinander

erreicht werden [100]. Die Fremdbeurteilung erfolgte anhand zuvor aufgenommenen Fotografien. In einer Studie von Pezner et al. konnte jedoch gezeigt werden, dass einige Untersucher/-innen ihre Bewertung änderten, wenn sie die Fotos ein zweites Mal betrachteten. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Fremdbeurteilung direkt vorzunehmen, was jedoch eine organisatorische Herausforderung darstellt und dem Vertrauensverhältnis zwischen Untersucher und Patientin schaden könnte.

Das kosmetische Ergebnis nach einer Brustkrebserkrankung ist abhängig von mehreren Faktoren, welche anhand dieses Patientenkollektivs analysiert wurden. Dazu gehören:

- Art der Operation (ME vs. BET), mit und ohne Rekonstruktion
- Zeitlicher Abstand zwischen Bestrahlung und OP
- Bestrahlungsdosis
- Erhalt einer Boosttherapie
- Auftreten von Strahlenspätfolgen

Die Art der Operation hat einen entscheidenden Einfluss auf das kosmetische Ergebnis. Anhand des Patientenkollektivs dieser Doktorarbeit wurde das kosmetische Outcome bei Patientinnen mit Mastektomie untersucht. Die ME ist ein umfassender Eingriff und beinhaltet die Entfernung des gesamten Brustdrüsengewebes, der Haut, des Mamillen-Areola-Komplexes sowie der Pektoralisfaszie [3]. Dieses operative Vorgehen stellt ein einschneidendes Erlebnis für die Patientin dar, weshalb jede Patientin auch über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion bzw. den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden sollte.

Laut S3-Leitlinien scheint die Brustrekonstruktion keinen Einfluss auf den onkologischen Krankheitsverlauf oder die Erkennung von Lokalrezidiven zu haben [2]. Dies wurde ebenfalls in weiteren Studien gezeigt [86, 109]. Plastische Rekonstruktionen bei Brustkrebs dienen zum einen der Defektdeckung und/oder dem Volumenersatz, zum anderen stellen sie eine Möglichkeit dar, die körperliche Integrität der Frauen wiederherzustellen [2]. Dies spielt besonders eine Rolle bei jungen Patientinnen. Des Weiteren kann die Durchführung einer Rekonstruktion einen Einfluss auf die kosmetische Zufriedenheit der Patientin haben. Obwohl sich bei unserem

Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kosmetischen Zufriedenheit zeigte ($p = 0.63$), konnte bei Frauen mit Rekonstruktion häufiger ein „sehr gutes“ oder „gutes Ergebnis“ (58 %) verzeichnet werden als bei Frauen ohne Rekonstruktion (50 %). Ein verbessertes kosmetisches Ergebnis konnte ebenfalls in einer Studie von Al-Ghazar et al. verzeichnet werden: Patientinnen mit einfacher Mastektomie wiesen eine schlechtere kosmetische Zufriedenheit als diejenigen mit Brustrekonstruktion auf (73 % vs. 80 %) [6].

In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv erfolgte die Rekonstruktion ohne zeitlichen Abstand zur ME in 75 %. Das Ziel einer Sofortrekonstruktion nach Mastektomie liegt darin, dass Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patientin zu verbessern. Eine Sofortrekonstruktion der Brust kann mit einer geringeren psychischen Belastung einhergehen. Ein Nachteil kann jedoch darin bestehen, dass die Patientin keine Möglichkeit hat, sich von dem Primäreingriff zu erholen und sich in Ruhe mit dem jeweiligen Verfahren der plastischen Rekonstruktion auseinander setzen kann.

Welche rekonstruktiven Maßnahmen für die einzelne Patientin infrage kommen, hängt neben ihren persönlichen Vorstellungen auch von der Größe der Brust und den Narben- und Gewebsverhältnissen ab [2]. Nach erfolgter Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenen Geweben der Anwendung von Expandern oder Prothesen vorzuziehen, weil bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehnbar und formbar ist [2]. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt durch Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes und/ oder durch Tätowierung [61]. In dieser Doktorarbeit erhielten von 32 einbestellten Frauen 23 (71,9 %) eine Rekonstruktion der Brustwarze.

Ein Einfluss einer Bestrahlung auf das kosmetische Ergebnis beim Mammakarzinom wurde bereits 1979 durch Harris et al. beschrieben [58]. Zu den Einflussgrößen der Radiotherapie wurden damals vor allem die Technik der RT und die Dosis genannt, die pro Fraktion verabreicht wird. In unserem Patientenkollektiv erfolgte die Bestrahlung bei 161 Patientinnen mit Photonen (6-10MVX) und bei 154 Patientinnen mit ^{60}Co . Die durchschnittliche Dosis in 10 cm Tiefe beträgt mit ^{60}Co Gammastrahlung 55% und ist damit geringer als die von Photonen eines Linearbeschleunigers (67 % in 10 cm Tiefe) [112]. Die Bestrahlung mittels ^{60}Co wurde bei Patientinnen mit schmaler Brust bzw. bei oberflächlich gelegenen Tumoren verwendet. Hingegen wurden Patientinnen mit großer Brust bzw. tiefer liegenderen Tumoren mit 6-10 MVX

Photonen bestrahlt. Die Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger hat zum Vorteil, dass die Dosis sehr präzise verabreicht wird und nicht nur Photonen, sondern auch Elektronen erzeugt werden können, mit denen man ebenfalls oberflächliche Läsionen bestrahlen kann [112]. Ein weiterer Vorteil des Linearbeschleunigers besteht darin, dass die Dosis pro Minute variabel einzustellen ist [112]. Des Weiteren spielt die Planung der Bestrahlung eine große Rolle. Während früher die Bestrahlungsplanung anhand einer 2D-Planung erstellt wurde, erfolgt dies heutzutage als 3D-Planung anhand einer durchgeführten CT-Untersuchung. Dadurch kann das zu bestrahlende Tumorbett sehr präzise erfasst werden. Im präoperativen Setting führt die Radiotherapie zu einer erhöhten Rate an partiellen und kompletten Remissionen und zeigt bessere kosmetische Ergebnisse als eine postoperative Bestrahlung nach Rekonstruktion [9, 128]. Bei einer kombinierten präoperativen Radiochemotherapie, wie sie auch in diesem Patientenkollektiv Anwendung fand, besteht eine große Variabilität hinsichtlich der Dosis der RT.

Das Auftreten von Akut- und Spättoxizitäten hat einen einen signifikanten Einfluss auf das kosmetische Ergebnis [94]. Ziel der präoperativen Radiotherapie besteht darin, eine Gesamtdosis zu verwenden, die sowohl hohe Remissionsraten als auch geringe Nebenwirkungen und ein gutes kosmetisches Ergebnis gewährleistet. Das kosmetische Ergebnis ist nicht nur von der Gesamtdosis der Bestrahlung sondern auch von der Dosis pro Fraktion abhängig.

In dieser Studie bestand die Strahlentherapie der Brust sowie der supra- und infraklavikulären Lymphknoten aus einer Gesamtdosis von 50 Gy. Die Einzeldosis pro Fraktion spielt ebenfalls eine Rolle für das kosmetische Ergebnis [42]. Bei unserem Patientenkollektiv betrug die Einzeldosis 5 x 2.0 Gy/Woche. In einer Metaanalyse von Budach et al. konnte gezeigt werden, dass eine hypofraktionierte Bestrahlung von insgesamt 40 Gy (15 Fraktionen) genauso effektiv und sicher ist, wie eine konventionell fraktionierte RT mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in 25 Fraktionen. Dieses Ergebnis bezieht sich auf das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs sowie auf toxische Nebenwirkungen [29].

Ähnliche Bestrahlungsdosen wurden in weiteren Studien verwendet: Formenti et al. limitierten die Bestrahlungsdosis auf 45 Gy mit 1.8 Gy pro Fraktion bei kombinierter Chemotherapie, um akute Hautnebenwirkungen zu vermeiden [49]. In einer Arbeit von

Aryus et al. wurden ähnliche Bestrahlungsdosen wie in unserer Studie benutzt [9]. Die präoperative Radiotherapie bestand aus 5 x 2 Gy mit einer Gesamtdosis von 50 Gy und einem zusätzlichem Tumorboost von 6 - 11 Gy. Die pCR lag bei 43 %, die Nebenwirkungen der präoperativen Radiochemotherapie waren milde und reversibel. Im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv konnte eine höhere pCR beobachtet werden. Dies kann an der kleineren Patientenzahl (n = 55 vs. n = 315) oder am verlängerten Zeitintervall zwischen RT und Operation liegen (8 vs. 27 Wochen).

Verwendet man höhere Bestrahlungsdosen, so führt dies zu einer höheren Rate an Komplikationen: In einer Studie von Huang et al. wurde eine präoperative Bestrahlung bei 38 Patientinnen mit inoperablen Anthrazyklin-resistenten Brustkrebs durchgeführt [70]. Die 5-Jahres-Rate an postoperativen Komplikationen betrug 53 %. Eine präoperative RT mit einer Dosis ≥ 54 Gy war assoziiert mit einer höheren Komplikationsrate, welche eine chirurgische Anschlussbehandlung in 70 % der Fälle nötig machten. Im Vergleich dazu waren chirurgische Anschlussbehandlungen bei Patientinnen mit einer Bestrahlungsdosis < 54 Gy nur in 9 % nötig (p = 0.0257).

Hohe Bestrahlungsdosen (> 60 Gy) sind assoziiert mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis: In einer Studie von Kao et al. wurden die Strahlenspätfolgen bei kombinierter präoperativer Radiochemotherapie mit einer Bestrahlungsdosis von 60 - 70 Gy auf die Brust/Brustwand und 60 Gy auf die Lymphwege untersucht [77]. Die Spätfolgen wurden bei 16 von 32 Patientinnen nach 60 Monaten ermittelt. Zu den Komplikationen gehörten: Verlust des rekonstruierten Lappens, Lymphödem und ein vermindertes Bewegungsausmaß der Schulter nach der Operation. Es konnten keine Grad 4 - 5 Spätfolgen beobachtet werden. Bei sieben Patientinnen entwickelten sich Grad 2 - 3 Hauttoxizitäten, dazu gehörten: Fibrose, Fettnekrose, Hautatrophie und Teleangiektasien. Das Auftreten von Schmerzen in dem bestrahlten Bereich kann ebenfalls als Komplikation nach RT auftreten. Dragun et al. zeigten, dass Schmerzen nach Bestrahlung schon bei einer Bestrahlungsdosis von insgesamt 30 Gy auftreten können: 11,9 % der Frauen gaben Schmerzen im behandelten Bereich an. Die Frage nach Schmerzen wurde in der hier vorliegenden Studie lediglich von drei Frauen (9,38 %) mit ja beantwortet. Da sich die Schmerzen jedoch auf die Operationsnarbe beziehen, kann man dies nicht als Komplikation nach RT auffassen. Eher ließen sich Gefühlsstörungen in dem bestrahlten Bereich feststellen (16,28 %).

Die Verwendung eines Boosts in Form einer interstitiellen Therapie kann Einfluss auf das kosmetische Ergebnis nach einer Brustkrebsbehandlung haben. In unserer Studie wurden 14 Frauen mit Brachytherapie nach der kosmetischen Zufriedenheit befragt. In 64,3 % wurde das Ergebnis mit „sehr gut“ oder „gut“ bewertet. In einer Studie von Ulutin et al. erhielten 174 Patientinnen zusätzlich zur regulären Bestrahlung der Brust einen interstitiellen Boost mit Iridium192 und das kosmetische Ergebnis fiel noch besser aus als in unserer Studie: 79 % der Frauen bewerteten das kosmetische Ergebnis als „sehr gut“ oder „gut“ [134]. Eine noch größere kosmetische Zufriedenheit konnten Ott et al. festhalten: 89,4 % beschrieben das Ergebnis als „sehr gut“ oder „gut“ [94]. Es gibt keinen Unterschied im kosmetischen Outcome zwischen der Verwendung eines interstitiellen Boosts oder eines Elektronenboosts [106]. Auch wenn die Patientenzahl der hier vorliegenden Studie sehr niedrig ist, lässt das Ergebnis ebenfalls annehmen, dass die Art der Boosttherapie keinen direkten Einfluss auf das kosmetische Ergebnis hat. Jedoch kann die Therapie mittels Boost die Entwicklung von Strahlenspätfolgen bestärken.

4.5 Strahlenspätfolgen

Die Entwicklung von Strahlenspätfolgen führt zu einem schlechteren kosmetischen Ergebnis. In einer Studie von Ott et al. zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Telangiektasien ($p = 0.000$), Hyperpigmentierung ($p = 0.034$) und Brustgewebsfibrose ($p = 0.000$) und einem schlechteren kosmetischen Ergebnis [94]. Hierbei zeigte sich, dass sowohl Akuttoxizitäten als auch Spättoxizitäten häufiger bei Frauen mit einem schlechten kosmetischen Ergebnis nachweisbar waren [94].

In unserer Studie wurden die Strahlenspätfolgen mithilfe der LENT-SOMA Klassifikation ermittelt. Für diejenigen Frauen, die über den Postweg kontaktiert wurden, formulierten wir die Kriterien in eine patientenverständliche Form um.

4.5.1 Teleangiektasien

In unserer Studie wurden bei 18,75 % der Frauen (n = 6) Teleangiektasien beobachtet. Hierbei handelte es sich nur um Teleangiektasien Grad 1 und 2. Bollet et al. konnten bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv in 39,21 % Teleangiektasien beobachten [20]. Hierbei zeigten 19 Patientinnen Teleangiektasien Grad 1 und 2 und eine Patientin Teleangiektasien Grad 3. Als Bestrahlungsdosis wurden 50 Gy auf die Brust und 46 Gy auf die supra- und infraklavikulären Bereiche verabreicht.

Teleangiektasien können sich bereits drei Monate nach einer RT zeigen und Ursache für ein schlechtes kosmetisches Ergebnis sein [14]. Bei der Beurteilung spielt der Zeitraum der Nachbeobachtung eine entscheidende Rolle. Bentzen et al. beschrieben in ihrer Studie 4,7 Jahre als nötig, um das volle Ausmaß einer moderaten oder schweren Teleangiektasie beurteilen zu können [18]. In einer weiteren Studie von Bentzen et al. beobachtete man die Patientinnen über einen Zeitraum von 15 Jahren, sodass man dadurch das volle Ausmaß von Schäden beurteilen konnte [19]. Die durchschnittliche Länge zur Beurteilung von 90 % des Ausmaßes von Teleangiektasien lag für Grad 1 bei 6,6 Jahren und für Grad 2 bei 9,1 Jahren. Ein höherer Grad an Teleangiektasien zeigt sich häufiger nach längeren Nachbeobachtungszeiten. In unserer Studie konnten keine Teleangiektasien Grad 3 beobachtet werden. Die Bestrahlung liegt durchschnittlich 18,7 (15-22) Jahre zurück, weshalb anzunehmen ist, dass es zu keinen weiteren Veränderungen in dem bestrahlten Areal kommen wird.

Das Auftreten von Teleangiektasien ist sowohl von der Bestrahlungsdosis als auch von der Verwendung eines Boosts abhängig. Das Schema der RT hat einen Einfluss auf das Auftreten von Teleangiektasien auf der bestrahlten Seite [44]. Das Risiko für die Entwicklung von Teleangiektasien wird durch geringere Dosen pro Fraktion und eine längere Behandlungsdauer minimiert [16, 17, 44].

In der Literatur gibt es Hinweise zwischen der Verwendung eines Boosts und dem Auftreten von Teleangiektasien [14, 35, 84, 99]. Es gibt unterschiedliche Ergebnisse über die Verwendung eines Elektronenboosts und eines interstitiellen Boosts mit Iridium. Einige Autoren berichten über eine höhere Rate an unerwünschten Hautveränderungen wie Teleangiektasien bei einem Elektronenboost [41, 103]. Beadle et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein interstitieller Boost mit Iridium 192 häufiger ein schlechtes kosmetisches Ergebnis zur Folge hat [14]. Der Nachbeobachtungszeitraum

betrug vier Jahre. Bei der Verwendung eines interstitiellen Boosts spielt die Art und Menge der Dosis eine Rolle in Hinblick auf Strahlenspätfolgen und somit auch auf das kosmetische Ergebnis. In einer Studie von Ott et al. erhielten 58 % der Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium eine Pulsed-Dose-Rate-Brachytherapie (PDR) und 42 % der Patienten eine High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR) [94]: Frauen mit PDR-Brachytherapie erhielten insgesamt 49,8 Gy mit 83 stündlichen Pulsen mit je 0,6 Gy und die HDR-Brachytherapie beinhaltete eine Dosis von insgesamt 32 Gy in 8 Fraktionen mit je 4 Gy Einzeldosis. Im Anschluss wurde das kosmetische Outcome nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 52 Monaten bewertet und in eine „exzellente“ und „nichtexzellente“ Gruppe eingestuft. Der Anteil von Patientinnen mit PDR-Brachytherapie war in der nichtexzellenten Gruppe höher (68,1 % vs. 51 %; $p = 0,026$) [94]. Patientinnen mit HDR-Brachytherapie wurden mit 49 % in die exzellente und mit 31,9 % in die nichtexzellente Gruppe eingestuft. In der Studie von Ott et al. zeigte sich, dass das Auftreten von Teleangiektasien einen negativen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis hat.

In unserer Studie zeigte sich kein Einfluss der Brachytherapie auf das Auftreten von Teleangiektasien. Von 32 Frauen mit Mastektomie, die sich persönlich in der Klinik vorstellten, erhielten 23 Patientinnen eine Bestrahlung der supraklavikulären Region. Lediglich bei drei dieser Frauen (13 %) konnten Teleangiektasien der supraklavikulären Region bei der Fremdbeurteilung beobachtet werden. Diese wurden bei zwei Frauen (6,25 %) als Grad 1 und bei einer Patientin (4,34 %) als Grad 2 eingestuft. Supraklavikuläre Teleangiektasien scheinen in dieser Studie nur eine untergeordnete Rolle zu spielen und wurden von keiner der Frauen selbst bemerkt. Dies lässt annehmen, dass eine zusätzliche Bestrahlung des supraklavikulären Hautareals keinen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis hat.

Folgende Faktoren scheinen ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung von Teleangiektasien zu haben, wurden aber in dieser Studie nicht untersucht: Gewicht der Patientin, Brustumfang und Brustgröße [54]. Das Auftreten von Akuttoxizitäten wie eine Schuppung der Haut zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang im Auftreten von Teleangiektasien [16]. Da uns keine Fotos direkt nach der RT vorlagen, konnte anhand dieses Patientenkollektivs keine Aussage über den Zusammenhang von Akut- und Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie gemacht werden.

4.5.2 Veränderungen der Pigmentierung

Eine Veränderung der Pigmentierung kann durch eine erhöhte Bestrahlungsdosis verursacht werden. Während eine Dosis über 50 Gy zwar das Auftreten einer späten (> 24 Monate) Teleangiektasie erhöht, gibt es Hinweise darauf, dass eine Hautpigmentierung unabhängig von der Bestrahlungsdosis auftritt [55]. In einer Studie von Hu et al. wurde jedoch das Gegenteil beobachtet [68]: Es zeigte sich nicht nur eine Korrelation zwischen einer Hautpigmentierung nach RT im Bereich der bestrahlten Brust ($p < 0.001$), sondern auch der kontrolateralen Brust ($p < 0.005$). Nach drei Monaten lag die Rate einer Hautpigmentierung bei 28,1 %. Die Bestrahlung bestand aus einer IMRT (intensity-modulated radiotherapy) nach einer BET. Als Gesamtdosis wurden 50 - 50,4 Gy mit einem Boost von 10 - 14 Gy verabreicht. Die Einzeldosis betrug 1,8 - 2,15 Gy/ Tag. Gemäß der Ergebnisse von Hu et al. führt die RT zwar zu einer Schädigung der Epidermis, eine Assoziation zur Chemo- oder Hormontherapie konnte jedoch nicht gezeigt werden. Bei unserem Patientenkollektiv traten Veränderungen der Pigmentierung bei 28,13 % ($n = 9$) auf.

4.5.3 Auftreten eines Ödems

In den bisherigen Studien gibt es unterschiedliche Meinungen über den Zusammenhang zwischen einer RT und dem Auftreten eines Ödems im Arm- oder Brustbereich. Habibollahi et al. beschrieben in ihrer Studie die Entwicklung eines Ödems als unabhängig von der Bestrahlungsdosis [55]. Vielmehr ist die Art der Operation entscheidend für das Auftreten eines Ödems. Ein Armödem tritt vor allem bei Patientinnen mit Axilladisektion auf [14, 35]. Dies wurde ebenfalls in einer Studie von Delouche et al. gezeigt: 25 % der Frauen mit Axilladisektion entwickelten ein Armödem wohin hingegen nur bei 3,4 % der Patientinnen ohne Axilladisektion ein Armödem beobachtet werden konnte [41]. Im Gegensatz zu Vorgängerstudien beschrieben Delouche et al. jedoch auch eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Ödems und einer axillären Dosis über 60 Gy. Ein Ödem konnte anhand der Fotos in der Fremdbeurteilung bei keiner der Frauen festgestellt werden. Im Brustmodul des EORTC QLQ-BR23 Fragebogens wurden Armsymptome relativ häufig angegeben ($21,56 \pm 25,92$). Dazu gehören sowohl eine Schwellung als auch Schmerzen im Arm. Die

Armsymptome sind bei diesen Frauen vor allem auf einen Lymphstau zurückzuführen. Als Ursache für die Armbeschwerden ist auch bei diesen Patientinnen vor allem die Operation mit Axilladisektion anzunehmen. Der Lymphstau macht bei einem Großteil unserer Frauen noch heutzutage die Behandlung einer regelmäßigen Lymphdrainage nötig.

4.5.4 Brustfibrose

Die Brustfibrose spielt eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses nach einer Brustkrebstherapie, da sie das kosmetische Ergebnis negativ beeinflussen kann. Eine Brustfibrose kann zu Brustretraktionen, Veränderungen der Brustkontur sowie der Symmetrie führen [7]. Die Fibrose stellt eine typische Langzeitkomplikation nach einer Brustkrebsbehandlung dar. Die Ursachen einer Brustfibrose sind dabei vor allem im post-chirurgischen Setting schwer zu eruieren, es ist jedoch nachgewiesen, dass die Art, Dosis und Technik der Radiotherapie einen Einfluss auf die Entstehung einer Brustfibrose haben. Auch eine Korrelation zur Brustgröße wurde in einigen Studien bereits diskutiert [54, 58]. Als weitere Einflussgrößen sind der Erhalt einer Brachytherapie sowie der Nachbeobachtungszeitraum zu nennen. In vielen Studien wird die Bestrahlungsdosis als eine der wesentlichen Faktoren für die Entstehung einer Brustfibrose genannt [42, 84]. Eine höhere Bestrahlungsdosis ist assoziiert mit einer höheren Fibroserate. Dies konnte bereits 1979 in einer Studie von Harris et al. gezeigt werden [58]. Delouche et al. zeigten in ihrer Publikation, dass es bei einer Gesamtdosis über 50 Gy zur Bestrahlung der gesamten Brust vermehrt zu Brustfibrose kommt [41]. Die Fibroserate betrug 33 % nach einer Gesamtdosis von 60 Gy und sogar 91 % nach einer Bestrahlungsdosis von 70 Gy. Auch Pezner et al. konnten bei einer Gesamtbestrahlungsdosis von 75 Gy häufiger das Auftreten einer Brustfibrose beobachten als dies bei 65 Gy der Fall war [99]. Eine Gesamtbestrahlungsdosis von 50 Gy in 25 Fraktionen mit einem zusätzlichen Boost von 10 Gy führte lediglich in einer geringen Anzahl zu minimalen fibrotischen Veränderungen. Die Ergebnisse aus den genannten Studien legen nahe, die Bestrahlung der gesamten Brust auf eine Gesamtdosis von 45-55 Gy zu limitieren und dabei pro Bestrahlung eine Einzeldosis von 2 Gy zu verabreichen. Auch in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv betrug die Gesamtbestrahlungsdosis 50 Gy mit einer Einzeldosis von

je 2 Gy, um Strahlenspätfolgen gering zu halten. In unserer Studie konnte anhand der Fotos durch die drei Untersucher/-innen lediglich bei einer Patientin (3,13 %) eine Fibrose beobachtet werden. Dies zeigt, dass die präoperative Radiochemotherapie mit einer Bestrahlungsdosis von 50 Gy in unserem Patientenkollektiv zu einer geringen Fibroserate führte. In einer vergleichbaren Studie von Bollet et al. wurde eine präoperative Radiochemotherapie mit 5-FU/Vinorelbin und einer Bestrahlungsdosis von 50 Gy auf die Brust und 46 Gy auf die supra- und infraklavikulären Bereiche durchgeführt [20]. Von 52 Patientinnen trat eine Fibrose wie folgt auf: Grad 1 bei 17 Frauen, Grad 2 bei elf Frauen und Grad 3 bei drei Frauen. Im Vergleich zu unserer Studie konnte eine höhere Fibroserate festgestellt werden.

Die Verwendung eines Boosts kann ebenfalls einen Einfluss auf das Entstehen einer Fibrose haben [35, 84, 99]. Borger et al. beschrieben die Verwendung eines lokalen Boosts und die Bestrahlungsdosis als größeren Einfluss auf die Entwicklung einer Fibrose als andere Faktoren wie zum Beispiel das Patientenalter [22]. In einer aktuellen Studie von Bartelink et al. erhielten die Patientinnen zusätzlich zu einer Gesamtbestrahlungsdosis von 50 Gy einen externen Boost von 16 Gy [12]: Die Fibroserate lag bei Frauen mit Boost bei 5,2 % und bei denjenigen ohne Boost bei 1,8 % ($p < 0.0001$). In einigen Studien zeigte sich hinsichtlich des Auftretens der Fibrose kein Unterschied zwischen einem Elekttronenboost und einem interstitiellen Boost [93, 99, 108]. In einer Studie von Clarke et al. zeigte sich jedoch eine höhere Fibroserate nach einem interstitiellen Boost mit Iridium [35]. Reduziert man die Dosis und das Volumen des Boosts, kann man eine geringere Fibroserate beobachten [22]. In unserem Patientenkollektiv konnte aufgrund der geringen Fibroserate kein Zusammenhang zwischen der interstitiellen Therapie und dem Auftreten von Fibrosierungen beobachtet werden. Bei der Beurteilung der Brustfibrose spielt der Nachbeobachtungszeitraum eine weitere entscheidende Rolle. Das Ausmaß einer Fibrose manifestiert sich meist in einem Zeitraum von sechs bis 18 Monaten, kann jedoch noch in den Folgejahren einen deutlichen Progress zeigen [18, 42, 116]. Bentzen et al. gaben einen Zeitraum von 4,7 Jahren an, um das volle Ausmaß einer Fibrose beurteilen zu können [18]. Nach Beendigung der Therapie kann sich das Ausmaß einer Brustfibrose noch weiter entwickeln und selbst zehn Jahre nach der Behandlung noch sichtbar sein [18, 42]. Frauen, die jedoch nach drei Jahren noch keine Anzeichen einer Brustfibrose zeigen,

werden höchstwahrscheinlich auch keine signifikante Fibrose zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln [84, 137].

4.6 Kosmetischer Score

In dieser Doktorarbeit wurde die Fibrose nicht nur mithilfe der Klassifikation nach LENT-SOMA, sondern auch durch Messungen der Brust eruiert. Zur Beurteilung einer Fibrose wurden in zahlreichen Studien Methoden zur Beurteilung von Brustasymmetrien und Brustretraktionen beschrieben [7, 39, 58, 103]. Die Bewertung erfolgte durch mehrere Beobachter anhand eines Scores, der die Möglichkeiten „keine“, „wenig“, „mäßig“ oder „starke“ Retraktionen enthielt. Diese Studien basieren auf der subjektiven Beurteilung eines oder mehrerer Beobachter. Pezner et al. beschrieben erstmals in ihrer Studie durch die Messung beider Brüste eine Möglichkeit, Brustasymmetrien quantitativ zu erfassen und nannten dies „Breast Retraction Assessment“ (BRA) [101]. Hierbei wurden Asymmetrien der Brustwarze der unbehandelten Brust festgehalten und ein Vergleich zu den Messungen der unbehandelten Brust vorgenommen [101]. Der Score beinhaltet Messungen der Brust sowie der Brustwarze sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Richtung. Van Limbergen beschrieb diese Methode in seiner Studie als technisch leicht anwendbar und im klinischen Alltag gut reproduzierbar [137]. Van Limbergen beschrieb in seiner Publikation zusätzlich die Distanz I von der Incisura jugularis bis zur Projektion der inneren Brustkontur und die Distanz L von der Mittellinie bis zur Projektion der äußeren Brustkontur. Dadurch konnte eine Aussage über Retraktionen der Brust in vertikaler und horizontaler Richtung unabhängig vom Vorhandensein der Brustwarze gemacht werden. Der Score wurde in beiden oben genannten Studien bei Patientinnen mit Brust erhaltendem Konzept eingesetzt. Der BRA-Score fand ebenfalls Verwendung in einer aktuelleren Studie von Vass et al. [139]. Hier wurden die Fotos von einem professionellen Fotografien über einen längeren Zeitraum (alle sechs Monate erstellt). Dadurch konnten Brustasymmetrien im Verlauf beobachtet werden. Außerdem wurde in dieser Studie eine 1 cm lange Markierung verwendet und diese mit fotografiert, um anschließend anhand der Fotos die Messungen vorzunehmen. Dadurch waren die Ergebnisse des BRA-Scores jederzeit reproduzierbar. Die Messungen in unserem Patientenkollektiv wurden lediglich manuell durchgeführt. Dadurch war das Ergebnis nur von einem Untersucher abhängig und auch nicht reproduzierbar. Zur Verbesserung der

Genauigkeit des Scores wurden in einer Studie von Vrieling et al. vier Markierungen am Körper durchgeführt: Eine Markierung im Bereich der parasternalen Einkerbung, eine Markierung 25 cm darunter in der Mittellinie und die anderen Markierungen jeweils im Bereich der Brustwarze sowohl der behandelten als auch der unbehandelten Brust [143]. Die Messungen mithilfe dieses Scores wurden auch bei unserem Patientenkollektiv angewandt, da uns bis zu diesem Zeitpunkt keine zufriedenstellende Möglichkeit zur Bemessung von Fibrosierungen und Brustretraktionen bei Frauen mit Rekonstruktion nach Mastektomie vorlag. Bei unserem Patientenkollektiv reichten die BRA-Werte von 0 - 6,7 cm mit einem Durchschnittswert von $2,96 \text{ cm} \pm 1,7 \text{ cm}$. In die Berechnung des BRA-Scores fließen lediglich die Maße A und M ein, das heißt die Messungen von der Incisura jugularis bis zu Höhe der Brustwarze und von der Mittellinie bis zur Brustwarze. Dadurch ist der Score nur anwendbar bei Frauen, die eine natürliche oder rekonstruierte Brustwarze besitzen. In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv lag eine Anzahl von 23 Frauen vor. Neun von diesen 23 Frauen erhielten keine Rekonstruktion der Brustwarze. Bei diesen Frauen wurde im Anschluss der Messung anhand der Fotos eine imaginäre Brustwarze gesetzt und die Messungen wurden mit Hilfe dieses Punktes durchgeführt. Aus diesem Grund sind diese Messungen nur unter Vorbehalt zu betrachten. Für die Messungen des BRA-Scores ist lediglich ein Untersucher nötig. Zum einen besteht die Möglichkeit, die Messung direkt anhand der Patientin vorzunehmen, eine weitere Möglichkeit wäre die Bestimmung des BRA-Scores anschließend anhand der Fotos z. B. unter Verwendung eines elektronischen Rasters. Das Anbringen von Markierungen wie in den bereits beschriebenen Studien stellt ebenfalls eine Möglichkeit zur Verbesserung der Messgenauigkeit dar.

Der BRA-Score stellt eine Möglichkeit zur Einschätzung des kosmetischen Outcomes bei Patientinnen mit einer durchgemachten Brustkrebserkrankung dar. Grenzen des Scores liegen jedoch darin, dass beispielsweise eine störende Narbe oder Hautveränderungen wie z. B. Teleangiektasien nicht in die Bewertung des kosmetischen Ergebnissen mit einbezogen werden [139]. Bisher fand der BRA-Score nur Anwendung bei Frauen mit BET, daher bleibt fraglich, welche Aussage der Score bei Patientinnen mit Rekonstruktion nach Mastektomie liefert. Zur Detektion einer Fibrose ist als weitere Möglichkeit noch die Palpation der Brust nennenswert.

4.7 Einfluss des Zeitintervalls zwischen RT und OP

Das mediane Zeitintervall zwischen Abschluss der RT und der Operation betrug bei unserem Patientenkollektiv 6,39 Jahre. Ein langes Intervall bis zur OP (> 2 Monate) verbessert die Wahrscheinlichkeit einer pCR nach präoperativer Radiochemotherapie [89]. Der zeitliche Abstand zwischen RT und OP hat nicht nur einen Einfluss auf das Erreichen einer pCR, sondern auch auf das Ausmaß der Nebenwirkungen und Komplikationen. So betrug das mediane Zeitintervall zwischen Abschluss der präoperativen RT und OP bei Aryus et al. 28 Wochen (11 - 41 Wochen) und die Nebenwirkungen waren milde und reversibel [9]. Hierbei ist es wichtig, den Zeitpunkt einer Operation den Hautverhältnissen der Patientin nach einer RT anzupassen, um postoperative Komplikationen zu minimieren [123]. Shanta et al. führte die Operation vier Wochen nach Beenden der Radiochemotherapie durch. In 15 % der Fälle konnte ein Serom festgestellt werden. Die Wundinfektionsrate lag bei 5,8 % und es konnten keine Hauttoxizitäten wie z. B. eine Hautnekrose beobachtet werden. Ein längeres Intervall bis zur OP führte zu einer besseren Kosmetik, einer besseren pCR und zu einer geringeren Rezidivrate (7 %, n = 79).

4.8 Fehlerbetrachtung

Die Datenerhebung über das aktuelle Patientenkollektiv gestaltete sich als sehr aufwändig. Da die Behandlung 17,7 Jahre zurück lag, war die Datenbank mit den Kontaktdaten der Frauen nicht mehr aktuell, sodass eine erneute Überprüfung der Adressen mithilfe der Einwohnermeldeämter stattfand. Zu 82 der 315 Frauen (26 %) konnte dennoch kein Kontakt hergestellt werden, sodass bei diesen Frauen unklar ist, ob sie noch am Leben oder verstorben sind. In weiteren Analysen zum Überleben und onkologischem Outcome wurden diese Frauen nicht mit eingeschlossen. Dadurch beruhen die Überlebensdaten auf einer Patientenzahl von 233 Frauen. Bei 130 von 315 Patientinnen ist der Rezidivstatus unbekannt, sodass lediglich Daten von 185 Frauen (58,7 %) verwendet werden konnten. Die Beurteilung der Lebensqualität mithilfe der EORTC-Fragebögen stellt eine Möglichkeit zur subjektiven Beurteilung dar. Zu beachten ist, dass Begleiterkrankungen das Ergebnis solcher Lebensqualitätsbögen beeinflussen können. In dem allgemeinen Lebensqualitätsbogen

EORTC QLQ-C30 wird zwar gezielt nach Symptomen, nicht aber nach weiteren Erkrankungen gefragt, die das Ergebnis beeinflussen können. Um zu zeigen, inwiefern sich die Lebensqualität nach einer Krebsbehandlung verbessert, empfiehlt sich die wiederholte Verwendung der EORTC-Fragebögen zu mehreren Zeitpunkten (z. B. während der Behandlung, drei Monaten, ein Jahr und fünf Jahre nach Beendigung der Therapie).

Die subjektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst und spiegelt die kosmetische Zufriedenheit der Frauen wider. Ein Vergleich der Ergebnisse mit weiteren Studien gestaltete sich schwierig, da unterschiedliche Scores angewandt werden. Der kosmetische Score in dieser Studie beinhaltet lediglich eine Abstufung im Sinne eines Schulnotensystems und berücksichtigt keine speziellen Kriterien für die Beurteilung der subjektiven Kosmetik. Es empfiehlt sich die Verwendung eines einheitlichen, standardisierten Fragebogens, der allgemein zur Beurteilung der Kosmetik verwendet wird. Dadurch kann eine bessere Vergleichbarkeit der kosmetischen Ergebnisse beim Mammakarzinom erreicht werden. Die kosmetische Fremdbeurteilung sollte unabhängig vom Untersucher sein. Im Gegensatz zu dem Scoring der subjektiven Beurteilung wurden hier zusätzliche Kriterien und Beschreibungen verwendet, um eine kosmetische Einstufung vorzunehmen. Dies könnte ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Fremd- und Selbstbeurteilung sein.

Die Bewertung von Strahlenspätfolgen wurde anhand von Fotos durchgeführt. Eine größere Genauigkeit lässt sich gegebenenfalls erreichen, wenn die Beurteilung direkt anhand der Frauen vorgenommen wird. Auch hier beruht die Bewertung auf einer subjektiven Beurteilung. Zur Erfassung der Strahlenfolgen wurde die Klassifikation nach LENT-SOMA verwendet. Aufgrund uneinheitlich verwendeter Scores gestaltete sich auch hier der Studienvergleich als schwierig, besonders da bisher Strahlenspätfolgen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nur selten untersucht wurden. Dodwell et al. zeigten in ihrer Studie eine weitere Möglichkeit zur Bewertung von Strahlenspätfolgen [44]. Hier wurde das Auftreten von Teleangiektasien anhand folgenden Scores untersucht: 0 = kein, 1 = gelegentlich/wenig, 2 = mäßig und 3 = schwer. Die Bewertung erfolgte alle drei Monate. Dadurch kann beurteilt werden, inwiefern Strahlenspätfolgen aus Akutnebenwirkungen der Bestrahlung entstehen und wie die Entwicklung über einen Zeitraum von mehreren Jahren stattfindet. Dies wäre

auch im Rahmen dieser Doktorarbeit sinnvoll gewesen. Das Patientenkollektiv zur Beurteilung von Strahlenspätfolgen bestand lediglich aus 32 Frauen, sodass statistische Auswertungen erschwert werden. Zwar wurden diejenigen Frauen, die per Post kontaktiert wurden, ebenfalls nach Teleangiektasien etc. gefragt, da hier jedoch nur eine subjektive Beurteilung ohne Fotos vorlag, wurden die Ergebnisse dieser elf Frauen nicht in die Analyse mit eingeschlossen. Die Bewertung der Brustfibrose erfolgte anhand von Fotos und Messungen. Der Score wie er im Rahmen dieser Doktorarbeit verwendet wurde, fand bisher lediglich Anwendung bei Frauen mit BET. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den beschriebenen Patientinnen um Frauen mit Mastektomie. Voraussetzung für die Messung ist der Erhalt der Brustwarze. Die Messungen wurden bei 23 Frauen durchgeführt, wobei die Ergebnisse von neun Frauen mit Vorbehalt zu betrachten sind, da hier eine Rekonstruktion ohne Mamille stattfand. Die Patientenzahl zur Beurteilung einer Brustfibrose anhand von Messungen ist sehr klein und der Vergleich zu anderen Studien kaum möglich, da es sich bei unserem Patientenkollektiv um Frauen mit einer Mastektomie und anschließender Rekonstruktion handelt.

5 Schlussfolgerungen

Die präoperative Radiochemotherapie stellt eine mögliche Therapieoption beim LABC dar. Die onkologischen Ergebnisse der präoperativen Radiotherapie sind der einer postoperativen Bestrahlung nicht unterlegen. Durch die Verwendung einer präoperativen Radiochemotherapie beim LABC können gute Ergebnisse im Langzeitüberleben bei einer niedrigen Rate an Rezidiven erzielt werden. Durch die präoperative Radiochemotherapie kann eine Sofortrekonstruktion der Brust erzielt werden. Dies hat den Vorteil, dass keine zwei Operationen nötig sind und dass die Frauen den Verlust der Brust als weniger einschneidend empfinden. In unserer Studie konnten bei 75 % der kontaktierten Frauen nach Mastektomie eine Sofortrekonstruktion durchgeführt werden.

Die kombinierte Radiochemotherapie führte in 55,8 % zu einem guten kosmetischen Ergebnis und hat keinen Einfluss auf die rekonstruierte Brust. Strahlenspätfolgen beeinflussen zwar das kosmetische Ergebnis, traten jedoch im Rahmen der Studie nur selten auf. Zur Bewertung von Kosmetik und Strahlenspätfolgen empfiehlt es sich, standardisierte Scores zu verwenden. Wenn die Frauen Unzufriedenheit hinsichtlich der Kosmetik angaben, so war dies vor allem auf Symmetrieunterschiede beider Brüste zurückzuführen. In der Regel bezeichneten die Frauen die ursprünglich behandelte und rekonstruierte Brust als straffer.

Es wird empfohlen, sowohl die Chemotherapie, RT und OP optimal zu planen und individuell auf die Patientin abzustimmen. Die präoperative Bestrahlung mit 50 Gy und der fraktionierten Dosis von 5 x 2 Gy zeigt nur wenige Langzeitfolgen und stellt somit eine optimale Dosis für die Bestrahlung dar. Frauen mit großen Tumoren sollte zusätzlich eine Boosttherapie angeboten werden. Die präoperative Radiochemotherapie ermöglicht eine hohe BET-Rate. Wenn dennoch eine Mastektomie erforderlich ist, sollte mit der Patientin die Möglichkeit einer Rekonstruktion besprochen werden. Die Untersuchungen dieser Studie sollen zukünftig zur Optimierung der Therapie vor allem bei der Radiotherapie beim LABC beitragen. Inhaltlich könnte das bedeuten, Frauen mit Wunsch nach Rekonstruktion eine präoperative Bestrahlung ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie anzubieten. Dies bezieht sich nicht nur auf Frauen mit LABC, wie es hier in dieser Arbeit dargestellt ist, sondern auch auf Frauen mit einem kleineren Tumorstadium.

Abschließend lässt sich sagen, dass die präoperative Radiochemotherapie beim LABC zu guten kosmetischen und onkologischen Ergebnissen führt. Ein großer Vorteil der präoperativen Radiochemotherapie besteht darin, dass eine Sofortrekonstruktion der Brust ermöglicht wird, da der schädigende Einfluss einer postoperativen Bestrahlung auf den Transplantatlappen vermieden wird. Dieses einzeitige Vorgehen stellt eine geringere Belastung für die Patientin dar, da diese sich nur einem operativen Eingriff unterzieht.

Die präoperative Radiochemotherapie stellt eine empfehlenswerte Therapieoption beim LABC dar. Man benötigt jedoch weitere randomisierte Studien, um die präoperative Radiochemotherapie beim Mammakarzinom einheitlich empfehlen zu können.

6 Zusammenfassung

Einleitung: Ziel dieser Studie ist die Langzeituntersuchung bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht inflammatorischen Mammakarzinom mit präoperativer Radiochemotherapie. Besonders das kosmetische Ergebnis mit Strahlenspätfolgen wurde bei Frauen mit präoperativer Radiochemotherapie bisher nur unzureichend untersucht.

Methodik: 315 Patientinnen mit LABC erhielten im Zeitraum von 1991 - 1999 eine präoperative Radiochemotherapie. Die anschließende Operation erfolgte bei 160 Patientinnen (50,8 %) Brust erhaltend und bei 154 Frauen (48,9 %) als Mastektomie. Eine Patientin (0,3 %) erhielt keine Operation. Das onkologische Ergebnis beinhaltet das Gesamtüberleben und die Rezidivrate von 315 Frauen. Die pCR wurde bereits zuvor anhand dieses Patientenkollektivs untersucht und betrug 29,1 %. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Erreichen einer pCR und dem Gesamtüberleben ($p = 0.003$). Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 17,7 Jahre (14 - 21 Jahre). Lebensqualität und kosmetisches Ergebnis wurden in dieser Arbeit bei Frauen mit ME ($n = 154$) untersucht. Die Lebensqualität wurde mithilfe von Lebensqualitätsbögen der EORTC eruiert. Die Beurteilung der Kosmetik und der Strahlenspätfolgen erfolgte bei Patientinnen mit ME subjektiv und durch Fremdbeurteilung.

Ergebnis: Die Überlebensrate beträgt 51,9 %. Das rezidivfreie Überleben liegt bei 63,2 %. Es liegt ein bekannter Rezidivstatus von 58,7 % vor. Die Rezidivrate bei diesen Patientinnen liegt bei 36,8 %, davon 16,2 % als systemisches Rezidiv bzw. Fernmetastasen und 5,4 % als Lokalrezidiv. Patientinnen mit BET zeigen ein besseres Langzeitüberleben als diejenigen mit ME ($p = 0.003$). Die Auswertung der Frauen mit ME ($n = 154$) ergab folgendes Ergebnis: Die Lebensqualität wurde im Durchschnitt mit „ausgezeichnet“ bewertet. 55,8 % der Frauen bewerteten das kosmetische Ergebnis als „sehr gut“ oder „gut“. Die Fremdbeurteilung wurde in 46,9 % als „gut“ bewertet. Teleangiektasien zeigten sich bei 18,8 % der Frauen und eine Änderung der Pigmentierung bei 28,1 %. Bei 75 % der kontaktierten Frauen nach Mastektomie konnte eine Sofortrekonstruktion durchgeführt werden.

Diskussion/Schlussfolgerung: Die präoperative Radiochemotherapie beim LABC führt zu einem guten onkologischen und kosmetischen Ergebnis. Hierdurch könnte die Rate an Sofortrekonstruktionen erhöht werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. Langversion 3.0. Aktualisierung 2012. AWMF-Register- Nummer: 032-045OL. Kapitel 4.4.2. Brusterhaltende Therapie. Seite 80.
- [2] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. Langversion 3.0. Aktualisierung 2012. AWMF-Register- Nummer: 032-045OL. Kapitel 4.4.4. Plastisch rekonstruktive Eingriffe. Seite 84.
- [3] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. Langversion 3.0. Aktualisierung 2012. AWMF-Register- Nummer: 032-045OL. Kapitel 4.4.3. Mastektomie. Seite 83.
- [4] Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, Mies C, Brandon A, Morrell L, Lee Y, Ling S, Markoe A (1998) The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:875-880
- [5] Adams S, Chakravarthy AB, Donach M, Spicer D, Lymberis S, Singh B, Bauer JA, Hochman T, Goldberg JD, Muggia F, Schneider RJ, Pietenpol JA, Formenti SC (2010) Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 124:723-732
- [6] Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW (2000) Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer* 36:1938-1943
- [7] Amalric R, Santamaria F, Robert F, Seigle J, Altschuler C, Kurtz JM, Spitalier JM, Brandone H, Ayme Y, Pollet JF, Burmeister R, Abed R (1982) Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: a 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 49:30-34
- [8] Angelucci D, Tinari N, Grassadonia A, Cianchetti E, Ausili-Cefaro G, Iezzi L, Zilli M, Grossi S, Ursini LA, Scognamiglio MT, Castrilli G, De Tursi M, Noccioli P, Cioffi P, Iacobelli S, Natoli C (2013) Long-term outcome of neoadjuvant systemic therapy for locally advanced breast cancer in routine clinical practice. *J Cancer Res Clin Oncol* 139:269-280
- [9] Aryus B, Audretsch W, Gogolin F, Gripp S, Königshausen T, Lammering G, Rohn R, Hartmann KA (2000) Remission rates following preoperative chemotherapy and radiation therapy in patients with breast cancer. *Strahlenther Onkol* 176:411-415

- [10] Bae SH, Park W, Huh SJ, Choi DH, Nam SJ, Im YH, Ahn JS (2012) Radiation treatment in pathologic n0-n1 patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for locally advanced breast cancer. *J Breast Cancer* 15:329-336
- [11] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L (2007) 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. *J Clin Oncol* 25:3259-3265
- [12] Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuisen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L, Groups EOfRaToCROaBC (2015) 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. *Lancet Oncol* 16:47-56
- [13] Bartelink H, van Dam F, van Dongen J (1985) Psychological effects of breast conserving therapy in comparison with radical mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:381-385
- [14] Beadle GF, Silver B, Botnick L, Hellman S, Harris JR (1984) Cosmetic results following primary radiation therapy for early breast cancer. *Cancer* 54:2911-2918
- [15] Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019-2027
- [16] Bentzen SM, Overgaard M (1991) Relationship between early and late normal-tissue after postmastectomy radiotherapy. *Radiother Oncol* 20:159-165
- [17] Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J (1993) Clinical correlations between late normal tissue endpoints after radiotherapy: implications for predictive assays of radiosensitivity. *Eur J Cancer* 29A:1373-1376
- [18] Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M (1989) Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. *Radiother Oncol* 15:267-274
- [19] Bentzen SM, Turesson I, Thames HD (1990) Fractionation sensitivity and latency of telangiectasia after postmastectomy radiotherapy: a graded-response analysis. *Radiother Oncol* 18:95-106

- [20] Bollet MA, Belin L, Reyat F, Campana F, Dendale R, Kirova YM, Thibault F, Diéras V, Sigal-Zafrani B, Fourquet A (2012) Preoperative radio-chemotherapy in early breast cancer patients: long-term results of a phase II trial. *Radiother Oncol* 102:82-88
- [21] Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Gambotti L, Extra JM, Meunier M, Nos C, Dendale R, Campana F, Kirova YM, Diéras V, Fourquet A, Group ICBCS (2006) Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer: results of a phase II study. *Eur J Cancer* 42:2286-2295
- [22] Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, Hart A, van Dongen J, Lebesque J, Bartelink H (1994) Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:1073-1081
- [23] Bourcier C, Ghorbel I, Heymann S, Barhi M, Mazouni C, Al Ghuzlan AA, Balleyguier C, Marsiglia H, Delaloge S (2012) Effect of preoperative rescue concomitant FUN/XUN-based chemo-radiotherapy for neoadjuvant chemotherapy-refractory breast cancer. *Radiother Oncol* 103:151-154
- [24] Brain E, Garrino C, Misset JL, Carbonero IG, Itzhaki M, Cvitkovic E, Goldschmidt E, Burki F, Regensberg C, Pappo E, Hagipantelli R, Musset M (1997) Long-term prognostic and predictive factors in 107 stage II/III breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 75:1360-1367
- [25] Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, Ross M, Theriault RL, Frye D, Kau SW, Asmar L, McNeese M, Singletary SE, Hortobagyi GN (2001) Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 19:628-633
- [26] Buchholz TA, Hill BS, Tucker SL, Frye DK, Kuerer HM, Buzdar AU, McNeese MD, Singletary SE, Ueno NT, Pusztai L, Valero V, Hortobagyi GN (2001) Factors predictive of outcome in patients with breast cancer refractory to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer J* 7:413-420
- [27] Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, Thames HD, Kuerer HM, Singletary SE, Sahin AA, Hunt KK, Buzdar AU, Valero V, Sneige N, Tucker SL (2002) Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:880-888
- [28] Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, Frye D, Strom EA, McNeese MD, Perkins G, Katz A, Singletary SE, Hunt KK, Buzdar AU, Hortobagyi GN (2002) Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 20:17-23

- [29] Budach W, Bölke E, Matuschek C (2015) Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Breast Care (Basel)* 10:240-245
- [30] Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek C (2013) Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 8:267
- [31] Bufi E, Belli P, Costantini M, Rinaldi P, Di Matteo M, Bonatesta A, De Santis MC, Nardone L, Terribile D, Mulé A, Bonomo L (2012) MRI evaluation of neoadjuvant low-dose fractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Radiol* 85:e995-1103
- [32] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Puztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN (2005) Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23:3676-3685
- [33] Carnevale A, Scaringi C, Scalabrino G, Campanella B, Osti MF, De Sanctis V, Valeriani M, Minniti G, Amanti C, Santanelli F, Enrici RM (2013) Radiation therapy after breast reconstruction: outcomes, complications, and patient satisfaction. *Radiol Med* 118:1240-1250
- [34] Chan A, Willsher PC, Hastrich DJ, Anderson J, Barham T, Latham B, Redfern A, VAN DER Schaaf A, Thomson J, Joseph D, Ingram D (2012) Preoperative taxane-based chemotherapy in a standardized protocol for locally advanced breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 8:62-70
- [35] Clarke D, Martinez A, Cox RS (1983) Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1807-1813
- [36] Cleator SJ, Makris A, Ashley SE, Lal R, Powles TJ (2005) Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. *Ann Oncol* 16:267-272
- [37] Colleoni M, Nole F, Minchella I, Noberasco C, Luini A, Orecchia R, Veronesi P, Zurrada S, Viale G, Goldhirsch A, Orecchia A (1998) Pre-operative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 34:641-645
- [38] Cordeiro PG (2008) Breast reconstruction after surgery for breast cancer. *N Engl J Med* 359:1590-1601
- [39] Danoff BF, Goodman RL, Glick JH, Haller DG, Pajak TF (1983) The effect of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in patients with breast cancer treated by definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1625-1630

- [40] Daveau C, Savignoni A, Abrous-Anane S, Pierga JY, Reyat F, Gautier C, Kirova YM, Dendale R, Campana F, Fourquet A, Bollet MA (2011) Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1452-1459
- [41] Delouche G, Bachelot F, Premont M, Kurtz JM (1987) Conservation treatment of early breast cancer: long term results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:29-34
- [42] Dewar JA, Benhamou S, Benhamou E, Arriagada R, Petit JY, Fontaine F, Sarrazin D (1988) Cosmetic results following lumpectomy, axillary dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol* 12:273-280
- [43] Dickson MG, Sharpe DT (1987) The complications of tissue expansion in breast reconstruction: a review of 75 cases. *Br J Plast Surg* 40:629-635
- [44] Dodwell DJ, Povall J, Gerrard G, Eastwood A, Langlands A (1995) Skin telangiectasia: the influence of radiation dose delivery parameters in the conservative management of early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 7:248-250
- [45] Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Brisson J (1998) Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer* 83:2130-2138
- [46] Dowell JE, Sinard R, Yardley DA, Aviles V, Machtay M, Weber RS, Weinstein GS, Chalian AA, Carbone DP, Rosenthal DI (1999) Seven-week continuous-infusion paclitaxel concurrent with radiation therapy for locally advanced non-small cell lung and head and neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 9:97-101
- [47] Elder EE, Brandberg Y, Björklund T, Rylander R, Lagergren J, Jurell G, Wickman M, Sandelin K (2005) Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. *Breast* 14:201-208
- [48] Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483-2493
- [49] Formenti SC, Volm M, Skinner KA, Spicer D, Cohen D, Perez E, Bettini AC, Groshen S, Gee C, Florentine B, Press M, Danenberg P, Muggia F (2003) Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 21:864-870

- [50] Franchelli S, Leone MS, Berrino P, Passarelli B, Capelli M, Baracco G, Alberisio A, Morasso G, Santi PL (1995) Psychological evaluation of patients undergoing breast reconstruction using two different methods: autologous tissues versus prostheses. *Plast Reconstr Surg* 95:1213-1218; discussion 1219-1220
- [51] Gerlach B, Audretsch W, Gogolin F, Königshausen T, Rohn R, Schmitt G, Dimmerling P, Gripp S, Hartmann KA (2003) Remission rates in breast cancer treated with preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 179:306-311
- [52] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375:377-384
- [53] Giordano SH (2003) Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 8:521-530
- [54] Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J (1991) Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:347-354
- [55] Habibollahi F, Mayles HM, Mayles WP, Winter PJ, Tong D, Fentiman IS, Chaudary MA, Hayward JL (1988) Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:291-296
- [56] Halyard MY, McCombs KE, Wong WW, Buchel EW, Pockaj BA, Vora SA, Gray RJ, Schild SE (2004) Acute and chronic results of adjuvant radiotherapy after mastectomy and Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous (TRAM) flap reconstruction for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 27:389-394
- [57] Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR, Cawthorn SJ, Reid CD, Maddox PR, Kenealy JM, Rainsbury RM, Umpleby HC (2003) The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast Reconstr Surg* 111:1060-1068
- [58] Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S (1979) Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:257-261
- [59] Heneghan HM, Prichard RS, Lyons R, Regan PJ, Kelly JL, Malone C, McLaughlin R, Sweeney KJ, Kerin MJ (2011) Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy - a comparison with patients undergoing breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 37:937-943

- [60] Ho AL, Tyldesley S, Macadam SA, Lennox PA (2012) Skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction in locally advanced breast cancer patients: a UBC perspective. *Ann Surg Oncol* 19:892-900
- [61] Hoffmann J, Wallwiener D (2009) Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. *BMC Cancer* 9:108
- [62] Hortobagyi GN, Buzdar AU, Strom EA, Ames FC, Singletary SE (1995) Primary chemotherapy for early and advanced breast cancer. *Cancer Lett* 90:103-109
- [63] Howard MA, Polo K, Pusic AL, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Mehrara B, Disa JJ (2006) Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: incidence and treatment options. *Plast Reconstr Surg* 117:1381-1386
- [64] EORTC BR 23
http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_br23_english.pdf 12.01.2017
- [65] EORTC QLQ C30
http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf 12.01.2017
- [66] Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Neoadjuvante systemische Chemotherapie. Empfohlene Regime und Schedules. Folie 260/ 503. www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf 12.01.2017
- [67] Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT) der Thoraxwand. Folie 284/ 503. www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf 12.01.2017
- [68] Hu SC, Hou MF, Luo KH, Chuang HY, Wei SY, Chen GS, Chiang W, Huang CJ (2014) Changes in biophysical properties of the skin following radiotherapy for breast cancer. *J Dermatol* 41:1087-1094
- [69] Huang CJ, Hou MF, Lin SD, Chuang HY, Huang MY, Fu OY, Lian SL (2006) Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer

patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 118:1079-1086; discussion 1087-1078

- [70] Huang E, McNeese MD, Strom EA, Perkins GH, Katz A, Hortobagyi GN, Valero V, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK, Buzdar AU, Buchholz TA (2002) Locoregional treatment outcomes for inoperable anthracycline-resistant breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1225-1233
- [71] Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Hortobagyi GN, Buchholz TA (2004) Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 22:4691-4699
- [72] Hunt KK, Baldwin BJ, Strom EA, Ames FC, McNeese MD, Kroll SS, Singletary SE (1997) Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 4:377-384
- [73] I. Stöver, Feyer P (2010) *Praxismanual Strahlentherapie. LENT-SOMA-Skala zur Klassifikation chronischer Nebenwirkungen. Kapitel 2.1.4. Seite 16-20.*
- [74] Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA, Housset M, Forget G, Thill L, Soubrane C (1990) Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 66:119-129
- [75] Jamison KR, Wellisch DK, Pasnau RO (1978) Psychosocial aspects of mastectomy: I. the women's perspective. *Am J Psychiatry* 135:432-436
- [76] Kaija H, Rauni S, Jorma I, Matti H (1997) Consistency of patient- and doctor-assessed cosmetic outcome after conservative treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 45:225-228
- [77] Kao J, Conzen SD, Jaskowiak NT, Song DH, Recant W, Singh R, Masters GA, Fleming GF, Heimann R (2005) Concomitant radiation therapy and paclitaxel for unresectable locally advanced breast cancer: results from two consecutive phase I/II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1045-1053
- [78] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G (2006) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24:1940-1949
- [79] Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, Denkert C, Eiermann W, Gnant M, Harris JR, Karn T, Liedtke C, Mauri D, Rouzier R, Ruckhaeberle E, Semiglazov V, Symmans WF, Tutt A, Pusztai L (2012) Recommendations from an international consensus conference

on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 19:1508-1516

- [80] Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzeboc P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sittek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ (2003) International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21:2600-2608
- [81] Kim SH, Kim JM, Park SH, Lee SY (2012) Analysis of the effects of breast reconstruction in breast cancer patients receiving radiotherapy after mastectomy. *Arch Plast Surg* 39:222-226
- [82] Kreienberg PDR, Albert PDU-S, Dr. Markus Follmann MM, Kopp PDI, Kühn PDT, Wöckel PDA, Zemmler DmoT (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. In: Office LO, e.V. coDK (eds) Leitlinienprogramm Onkologie, vol Langversion 3.0 Berlin
- [83] Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA, Pierce LJ (2001) Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:713-721
- [84] Kurtz JM, Miralbell R (1992) Radiation Therapy and Breast Conservation: Cosmetic Results and Complications. *Semin Radiat Oncol* 2:125-131
- [85] Kuske RR, Schuster R, Klein E, Young L, Perez CA, Fineberg B (1991) Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:339-346
- [86] Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminias DJ (2010) Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 251:632-639
- [87] Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP, Genestie C, Moureau-Zabotto L, Blondon J (2004) Combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer: updated results in a series of 120 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:1062-1073
- [88] Liljegren G, Holmberg L, Westman G (1993) The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with or without radiotherapy. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 29A:2083-2089
- [89] Matuschek C, Bölke E, Roth SL, Orth K, Lang I, Bojar H, Janni JW, Audretsch W, Nestle-Kraemling C, Lammering G, Speer V, Gripp S, Gerber PA, Buhren BA, Sauer R, Peiper M, Schauer M, Dommach M, Struse-Soll K, Budach W (2012) Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic

complete remission : results of a multivariate analysis. *Strahlenther Onkol* 188:777-781

- [90] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:188-194
- [91] Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, Butler CE, Lee GK, Langstein HN, Kronowitz SJ, Meric-Bernstam F, Ibrahim NK, Buchholz TA (2006) The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:76-82
- [92] Murphy RX, Wahhab S, Rovito PF, Harper G, Kimmel SR, Kleinman LC, Young MJ (2003) Impact of immediate reconstruction on the local recurrence of breast cancer after mastectomy. *Ann Plast Surg* 50:333-338
- [93] Olivotto IA, Rose MA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B, Recht A, Harris JR (1989) Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:747-753
- [94] Ott OJ, Hildebrandt G, Pötter R, Hammer J, Hindemith M, Resch A, Spiegl K, Lotter M, Uter W, Kortmann RD, Schrauder M, Beckmann MW, Fietkau R, Strnad V (2011) Accelerated partial breast irradiation with interstitial implants: risk factors associated with increased local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1458-1463
- [95] Overgaard M (1999) Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 9:292-299
- [96] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337:949-955
- [97] Parker PA, Youssef A, Walker S, Basen-Engquist K, Cohen L, Gritz ER, Wei QX, Robb GL (2007) Short-term and long-term psychosocial adjustment and quality of life in women undergoing different surgical procedures for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 14:3078-3089
- [98] Perez CA, Taylor ME, Halverson K, Garcia D, Kuske RR, Lockett MA (1996) Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:995-1007
- [99] Pezner RD (1994) Cosmetic breast fibrosis: it's the local boost! *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:1251-1252

- [100] Pezner RD, Lipsett JA, Vora NL, Desai KR (1985) Limited usefulness of observer-based cosmesis scales employed to evaluate patients treated conservatively for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1117-1119
- [101] Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, Vora N, Desai KR, Archambeau JO, Lipsett JA (1985) Breast retraction assessment: an objective evaluation of cosmetic results of patients treated conservatively for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:575-578
- [102] Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, Swain S, O'Shaughnessy J, Bader JL, Danforth D, Venzon D, Cowan KH (1992) The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:949-960
- [103] Pierquin B, Owen R, Maylin C, Otmezguine Y, Raynal M, Mueller W, Hannoun S (1980) Radical radiation therapy of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:17-24
- [104] Polgár C, Fodor J, Major T, Németh G (2002) Is boost irradiation with interstitial brachytherapy less favourable than with teletherapy after breast conserving surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 100:255-256
- [105] Polgár C, Fodor J, Major T, Orosz Z, Németh G (2001) The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 7:241-250
- [106] Polgár C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel LC, Sulyok Z, Somogyi A, Kásler M, Németh G (2002) Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 178:615-623
- [107] Polivy J (1977) Psychological effects of mastectomy on a woman's feminine self-concept. *J Nerv Ment Dis* 164:77-87
- [108] Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Rodrigus P, Wárlám-Rodenhuis C, Collette L, Pierart M, Groups ERaBC (2004) The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* 72:25-33
- [109] Potter S, Brigid A, Whiting PF, Cawthorn SJ, Avery KN, Donovan JL, Blazeby JM (2011) Reporting clinical outcomes of breast reconstruction: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 103:31-46
- [110] Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M (2005) Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97:116-126

- [111] Ray C (1977) Psychological implications of mastectomy. *Br J Soc Clin Psychol* 16:373-377
- [112] Reddy KS CHOICE OF A TELETHERAPY UNIT: COBALT 60 Unit vs LINEAR ACCELERATOR

<http://www.mohfw.nic.in/WriteReadData/1892s/Choice%20Of%20A%20Teletherapy%20Unit.pdf> 12.01.2017
- [113] Ring A, Webb A, Ashley S, Allum WH, Ebbs S, Gui G, Sacks NP, Walsh G, Smith IE (2003) Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol* 21:4540-4545
- [114] Roddiger SJ, Kolotas C, Filipowicz I, Kurek R, Kuner RP, Martin T, Baltas D, Rogge B, Kontova M, Hoffmann G, Pollow B, Zamboglou N (2006) Neoadjuvant interstitial high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with systemic chemotherapy in patients with breast cancer. *Strahlenther Onkol* 182:22-29
- [115] Rosato RM, Dowden RV (1994) Radiation therapy as a cause of capsular contracture. *Ann Plast Surg* 32:342-345
- [116] Rose MA, Olivotto I, Cady B, Koufman C, Osteen R, Silver B, Recht A, Harris JR (1989) Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Long-term cosmetic results. *Arch Surg* 124:153-157
- [117] Roth SL, Audretsch W, Bojar H, Lang I, Willers R, Budach W (2010) Retrospective study of neoadjuvant versus adjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer : survival advantage in cT2 category by neoadjuvant radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 186:299-306
- [118] Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA (2000) Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 92:1422-1429
- [119] Rutgers EJ, Group EC (2001) Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 37:447-453
- [120] Sacchini V, Luini A, Agresti R, Greco M, Manzari A, Mariani L, Zucali R, McCormick B (1995) The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:59-64
- [121] Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Manikhas A, Bozhok A, Lluch A, Tjulandin S, Sabadell MD, Caballero A, Valagussa P, Baselga J, Gianni L (2011) Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol* 37:856-863
- [122] Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, Orlov AA, Barash NY, Golubeva OM, Chepic OF (1994) Primary

(neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 5:591-595

- [123] Shanta V, Swaminathan R, Rama R, Radhika R (2008) Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:51-58
- [124] Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L, Cancer SCoCPGftCaToB (2004) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 170:983-994
- [125] Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL (2002) Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20:3628-3636
- [126] Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN (1992) Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 69:2849-2852
- [127] Skinner KA, Dunnington G, Silberman H, Florentine B, Spicer D, Formenti SC (1997) Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 174:705-707; discussion 707-708
- [128] Spear SL, Ducic I, Low M, Cuoco F (2005) The effect of radiation on pedicled TRAM flap breast reconstruction: outcomes and implications. *Plast Reconstr Surg* 115:84-95
- [129] Swain SM (1999) Locally advanced noninflammatory breast cancer. *Cancer Invest* 17:211-219
- [130] Toi M, Bando H, Saji S (2003) Decision tree and paradigms of primary breast cancer: changes elicited by preoperative therapy. *Med Sci Monit* 9:RA90-95
- [131] Tran NV, Evans GR, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, Robb GL (2000) Postoperative adjuvant irradiation: effects on tranverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 106:313-317; discussion 318-320
- [132] Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M, Cancer SCoCPGftCaToB (2004) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 170:1263-1273
- [133] Ueno NT, Konoplev S, Buchholz TA, Smith T, Rondón G, Anderlini P, Giralt SA, Gajewski JL, Donato ML, Cristofanilli M, Champlin RE (2006) High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary breast cancer refractory to neoadjuvant chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 37:929-935

- [134] Ulutin HC, Ash D, Dodwell D (2003) Brachytherapy boost to the tumour bed in high risk patients after limited surgery for breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15:156-159
- [135] Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O, Müller V, du Bois A, Kühn T, Stickeler E, Harbeck N, Höss C, Kahlert S, Beck T, Fett W, Mehta KM, von Minckwitz G, Loibl S (2011) Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 29:3351-3357
- [136] van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224-4237
- [137] Van Limbergen E, van der Schueren E, Van Tongelen K (1989) Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 1. Proposal of a quantitative scoring system. *Radiother Oncol* 16:159-167
- [138] Vandeweyer E, Deraemaeker R, Nogaret JM, Hertens D (2003) Immediate breast reconstruction with implants and adjuvant chemotherapy: a good option? *Acta Chir Belg* 103:98-101
- [139] Vass S, Bairati I (2005) A cosmetic evaluation of breast cancer treatment: a randomized study of radiotherapy boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1274-1282
- [140] Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, Dmuchowski CF, Brown DM, White J, Chen PY, Edmundson GK, Gustafson GS, Clarke DH, Matter RC, Martinez AA (1997) Long-term outcome with interstitial brachytherapy in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:845-852
- [141] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30:1796-1804
- [142] von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, Costa SD, Mehta K, Hilfrich J, Jackisch C, Gerber B, du Bois A, Huober J, Hanusch C, Konecny G, Fett W, Stickeler E, Harbeck N, Müller V, Jüni P (2011) Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 125:145-156

- [143] Vrieling C, Collette L, Bartelink E, Borger JH, Brenninkmeyer SJ, Horiot JC, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Van der Schueren E, Van Dongen JA, Van Limbergen E, Bartelink H (1999) Validation of the methods of cosmetic assessment after breast-conserving therapy in the EORTC "boost versus no boost" trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:667-676
- [144] Williams JK, Bostwick J, Bried JT, Mackay G, Landry J, Benton J (1995) TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment. *Ann Surg* 221:756-764; discussion 764-756
- [145] Yalcin B (2013) Overview on locally advanced breast cancer: defining, epidemiology, and overview on neoadjuvant therapy. *Exp Oncol* 35:250-252
- [146] Zimmerman RP, Mark RJ, Kim AI, Walton T, Sayah D, Juillard GF, Nguyen M (1998) Radiation tolerance of transverse rectus abdominis myocutaneous-free flaps used in immediate breast reconstruction. *Am J Clin Oncol* 21:381-385

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gelten Frau Dr. med. Matuschek, Herrn Prof. Dr. med. Bölke sowie Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Budach für die Entwicklung der Fragestellung, Überlassung des Themas sowie für die fachliche Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung und bei der Erstellung der Promotionsschrift.

Ich danke Frau Dr. med. Nestle-Krämling, Chefärztin der Abteilung Senologie des Sana Krankenhauses Gerresheim, für die senologische Beratung und Unterstützung.

Des Weiteren danke ich den betroffenen Frauen, die mir durch ihre Mithilfe diese Arbeit erst ermöglicht haben. Ich wünsche Ihnen für die Zukunft alles Gute.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für die gesamte Unterstützung und stetige Motivation während des Studiums sowie bei der Erstellung dieser Arbeit.

9 Anhang

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

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

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet



EORTC QLQ - BR23

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder tränten sie?	1	2	3	4
34. Haben Sie Haarausfall?	1	2	3	4
35. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen?	1	2	3	4
42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
Während der letzten <u>vier</u> Wochen:				
	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
44. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
45. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv? (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
46. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude an Sex?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mässig	Sehr
47.	Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter?	1	2	3	4
48.	War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen?	1	2	3	4
49.	War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?	1	2	3	4
51.	War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen?	1	2	3	4
52.	War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich?	1	2	3	4
53.	Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene oder schuppende Haut)?	1	2	3	4

Strahlenspätfolgen nach LENT-SOMA

Haut und subkutanes Gewebe

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv				
1. Schuppung, Rauheit	vorhanden/ asymptomatisch	symptomatisch	ständige Aufmerksamkeit nötig	
2. Gefühlsstörung	Hypersensibilität/ Juckreiz	zeitweilig Schmerzen	dauerhaft Schmerzen	behindernde Fehlfunktion
Objektiv				
1. Ödem	vorhanden/ asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	völliger Funktionsausfall
2. Änderung der Pigmentierung	vorübergehend, geringfügig	dauerhaft, deutlich		
3. Ulkus bzw. Nekrose	nur epidermal	dermal	subkutan	freiliegender Knochen
4. Teleangiektasie	gering	mäßig < 50%	massiv > 50%	
5. Fibrose/ Narbe	vorhanden/ asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	völliger Funktionsausfall
6. Atrophie bzw. Kontraktion	vorhanden/ asymptomatisch	symptomatisch/ < 10%	sekundäre Fehlfunktion/ 10-30 %	völliger Funktionsausfall/ > 30 %

Periphere Nerven

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv				
1.Schmerzen	gelegentlich/ gering	zeitweilig/ erträglich	dauerhaft/ stark	unbeeinflussbar/ sehr quälend
2.Kraft		feststellbare Schwäche	dauerhafte Schwäche	Lähmung, Querschnitt
3.Sensorisch	gelegentlich Parästhesien und Hyper- parästhesie	zeitweilig auftretende Parästhesien	dauerhaft Parästhesien	Paralyse
4.Motorische Lähmungen	gelegentlich	< 50 % geminderte Kraft	> 50 % geminderte Kraft	Paralyse
Objektiv				
1.Motorische Fehlfunktion	< 20 % Verlust	20-30 % Verlust	> 30-50 % Verlust	> 50 % Verlust
2.Sensorische Fehlfunktion	Parästhesien	Vibrations- empfinden vermindert		
3.Reflexe	abgeschwächt tiefe Sehnenreflexe	fehlende tiefe Sehnenreflexe	verminderte Schmerzreflexe auf Nadelstiche	vollständige Anästhesie

Muskulatur, Weichteilgewebe

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv				
1. Schmerzen	gelegentlich/ gering	zeitweilig/ erträglich	dauerhaft/ stark	Unbeein- flussbar/ sehr quälend
2. Funktion	Beeinträchti- gung der sportlichen Aktivitäten	Beeinträchti- gung der sportlichen Arbeitstätigkeit	Beeinträchti- gung der Alltags- aktivitäten	Vollständiger Funktions- verlust
Objektiv				
1. Ödem	vorhanden, asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	totale Fehlfunktion
2. Mobilität und Extremitäten- funktion	vorhanden, asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	totale Fehlfunktion
3. Fibrose	erkennbar	< 20 % des Muskels	< 20-50 % des Muskels	> 50 % des Muskels
4. Atrophie	< 10 %	> 10-20 %	> 20-50 %	> 50 %
5. Kontraktur		< 10 %	> 10-30 % Längenmaß	> 30 % Längenmaß

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum

Vanessa Speer