

Aus der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. W. Budach

Kosmetisches Ergebnis und Lebensqualität bei  
Patientinnen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und  
lappenunterstützter Brusterhaltender Therapie des  
Mammakarzinoms. Langzeitergebnisse

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Sylvia Irene Wollandt

2018

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

*Für*  
*Isabelle, Alexander*  
*und Ünal*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Als Poster/Abstract #143202 auf dem ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015)

New aspects regarding the cosmetic outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in breast cancer patients.

Christiane Matuschek, Edwin Boelke, Werner Audretsch, Vanessa Speer, Sylvia Wollandt, Wilfried Budach, Carolin Nestle-Krämling;

University Hospital, Düsseldorf, Germany; University Hospital, Düsseldorf, Germany; Marienhospital, Düsseldorf, Germany; Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany; Sana Klinik Gerresheim, Düsseldorf, Germany; University Hospital, Düsseldorf, Germany; Sana Klinik Gerresheim, Düsseldorf, Germany;

Als Poster auf dem 3rd ESTRO Forum - 24-28 April 2015 - Barcelona, Spain

Cosmetic outcome assessment after neoadjuvant radiochemotherapy in breast cancer patients

Christiane Matuschek, Vanessa Speer, Sylvia Wollandt, Werner Audretsch, Peter Arne Gerber, Edwin Bölke, Wilfried Budach, Caroline Nestle-Krämling

Department of Radiation Oncology, University of Düsseldorf, Department of Senology, Marien Hospital Düsseldorf, Department of Senology, Sana Klinik Gerresheim, Düsseldorf

Als Artikel im Pub Med.gov; US National Library of Medicine, National Institutes of Health: International Journal of Gynecological Cancer; Issue: Volume 25 Supplement 1, May 2015, p 6;

Cosmetic outcome assessment after neoadjuvant radiochemotherapy in breast cancer patients

Boelke, E.1; Budach, W.1; Speer, V.1; Wollandt, S.2; Gerber, P. A.3; Audretsch, W.4; Krämling, Nestle C.2; Matuschek, C.1

1Radiation Oncology, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany 2Senology and Breast Surgery, Sana Hospital Gerresheim, Düsseldorf, Germany 3Dermatology, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany 4Senology and Breast Surgery, Marien Hospital, Düsseldorf, Germany

## Abstract

Sylvia Irene Wollandt

Kosmetisches Ergebnis und Lebensqualität bei Patientinnen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und lappenunterstützter Brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. Langzeitergebnisse.

**Zielsetzung:** Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der kosmetischen Langzeitergebnisse und der Lebensqualität (LQ) von Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht inflammatorischen Mammakarzinom (LABC) nach neoadjuvanter Radiochemotherapie.

**Methodik:** 160 Patientinnen wurden zwischen 1991 und 1999 an der Universitätsklinik Düsseldorf bestrahlt und anschließend am Krankenhaus Gerresheim Düsseldorf operiert. Alle Patientinnen erhielten präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie (NCHX) mit AC, EC oder Mitoxantron und wurden präoperativ mit einer homogenen Strahlendosis von 2 Gy Einzeldosis bis auf 50 Gy Gesamtdosis bestrahlt. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen einen Tumorbettboost von 10 Gy entweder in Form einer Radiohyperthermie-Behandlung mit einem interstitiellen 10-Gy-Boost mit <sup>192</sup>Ir-Afterloading vor oder einen 10-Gy-Elektronenboost nach externer Strahlentherapie (RT). Ein Teil der Patientinnen erhielt bei positivem Rezeptorstatus eine endokrine Therapie. Nach Abschluss der RT erhielten alle Patientinnen eine brusterhaltende Therapie (BET) mit einer Axilladisektion. Zur Evaluation der kosmetischen Ergebnisse der Patientinnen und der vier objektiven Urteiler wurde ein studienspezifischer Kosmetikfragebogen benutzt. Zusätzlich wurde ein Breast retraction assessment-Wert (BRA) ermittelt. Strahlentherapie-Spätfolgen (RT-SF) wurden anhand der LENT-SOMA-Bögen erfasst. Die Evaluation der LQ erfolgte mit Hilfe des EORTC-QLQ C30 und Br23-Fragebogens.

**Ergebnisse:** Vom ursprünglichen Kollektiv von 160 Patientinnen konnten 64 Patientinnen untersucht werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 15,5 Monate (12-20 Monate). Die Tumorgöße lag zwischen cT1-cT4, die häufigste bei cT2-cT3. 51 der Patientinnen erhielten eine BET mit Latissimus Dorsi Flap (LDF), 13 Patientinnen eine BET ohne Eigengeweberekonstruktion. Im untersuchten Kollektiv wurde eine pCR-Rate von 44% (n=64), im Ursprungskollektiv (alle brusterhaltend operierte Patientinnen, n=160) von 35% nachgewiesen. Die kosmetischen Ergebnisse lagen im Bereich „gut“ und „ausgezeichnet“ bei 80% für die subjektive und 93% objektive Bewertung. Der BRA-Wert lag bei 2,9cm. Der Globalscore der LQ wurde mit 75 Punkten des EORTC-QLQ C30-Bogens als „gut“ bewertet und fiel besser als die LQ der Allgemeinbevölkerung mit 69 Punkten aus. Die RT-SF traten in der Ausprägung Grad 3 oder 4 nach LENT-SOMA lediglich vereinzelt. Die häufigsten Hautveränderungen stellten die Pigmentierung in 44% Grad 1 und 2% Grad 2 sowie Teleangiektasien in 28% Grad 1 und 7% Grad 2 dar. 42% der Patientinnen gaben ein Lymphödem des Armes an.

**Schlussfolgerungen:** Die NRT-CHX mit anschließender BET eines LABC stellt eine onkologisch sichere Behandlungsmethode dar und ist mit guten kosmetischen Ergebnissen und einer guten LQ der Patientinnen bei wenig RT-SF im zeitlichen Verlauf vereinbar.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AI</b>	Aromataseinhibitor
<b>BET</b>	Brusterhaltende Therapie
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BRA</b>	Breast Retraction Assessment
<b>Ca</b>	Karzinom
<b>cCR</b>	klinische Komplettremission
<b>cPR</b>	klinische Partiellremission
<b>CHX</b>	Chemotherapie
<b>df</b>	degrees of freedom / Anzahl der Freiheitsgrade
<b>DIEP-Flap</b>	Deep Inferior Epigastric Perforator Flap
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>F</b>	Faktorwert
<b>Gy</b>	Gray
<b>KKH</b>	Krankenhaus
<b>LABC</b>	locally advanced non-inflammatory breast cancer
<b>LDF</b>	Latissimus Dorsi Flap, Rekonstruktion mit M. latissimus dorsi
<b>LENT/SOMA</b>	Late Effects on Normal Tissues / Subjective Objective Management Analysis
<b>LQ</b>	Lebensqualität
<b>MaTg</b>	Mammatangente
<b>MW</b>	Mittelwert

<b>n</b>	Anzahl
<b>NCHX</b>	Neoadjuvante Chemotherapie
<b>NRT-CHX</b>	Neoadjuvante Radio-/Chemotherapie
<b>ns</b>	nicht signifikant
<b>obj</b>	objektiv
<b>OP</b>	Operation
<b>p</b>	Signifikanzwert
<b>pCR</b>	pathologic complete remission
<b>QLQ</b>	Quality of Life Questionnaire
<b>RT</b>	Radiotherapie, Strahlentherapie
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>RT-SF</b>	Strahlentherapiespätfolgen
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>Sig</b>	Signifikanz
<b>sign</b>	signifikant
<b>subj</b>	subjektiv
<b>t</b>	t-Wert
<b>TRAM-Flap</b>	Transverse Rectus Abdominis Muscle Flap
<b>Z</b>	Z-Wert

Inhaltsverzeichnis	
Abstract .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	II
Inhaltsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung .....	6
1.1 Epidemiologie.....	6
1.2 Therapie .....	6
1.3 Ziele der Arbeit.....	8
2 Untersuchtes Kollektiv und Methoden .....	9
2.1 Patientencharakteristika .....	11
2.2 Tumoreigenschaften .....	15
2.3 Therapiemethoden .....	17
2.3.1 Chemotherapie.....	17
2.3.2 Strahlentherapie.....	17
2.3.3 Operation.....	18
2.3.4 Endokrine Therapie .....	20
2.4 Methoden der Datenerhebung.....	21
2.4.1 Untersucher.....	21
2.4.2 Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses.....	22
2.4.3 Beurteilung der Lebensqualität .....	24
2.4.4 Beurteilung der Spätfolgen der Strahlentherapie .....	27
2.4.5 Studienspezifischer Fragebogen.....	28
2.5 Statistische Methoden .....	29
2.5.1 Statistische Analyse der kosmetischen Bewertung.....	29
2.5.2 Statistische Analyse der Lebensqualität.....	30
2.5.3 Statistische Analyse der Spätfolgen .....	30
3 Ergebnisse .....	31
3.1 Tumoransprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, pCR.....	31
3.2 Kosmetische Ergebnisse.....	32
3.2.1 Subjektive Beurteilung durch die Patientin.....	32
3.2.2 Objektive Beurteilung durch die Untersucher.....	32
3.2.3 Vergleich der subjektiven und der objektiven kosmetischen Bewertung.....	33
3.2.4 Objektive kosmetische Bewertung mittels des BRA-Scores.....	36
3.2.5 Subjektive und objektive Beurteilung der Kosmetik in Korrelation zum BRA.....	38

3.2.6	Einfluss der Boostart und der Operationsmethode auf das kosmetische Ergebnis	38
3.2.7	Einfluss der patienten- und therapieabhängigen Parameter auf das kosmetische Ergebnis	42
3.2.8	Beispielfotos vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Studie	43
3.3	Lebensqualität	46
3.3.1	Vergleich der Lebensqualität der Studienpatientinnen mit der weiblichen Allgemeinbevölkerung	46
3.3.2	Vergleich der Lebensqualität mit der Kosmetik	49
3.4	Spätfolgen der Strahlentherapie	53
3.4.1	Strahlentherapiefolgen, subjektive Bewertung nach LENT-SOMA-Klassifikation	53
3.4.2	Strahlentherapiefolgen, objektive Bewertung nach LENT-SOMA-Klassifikation	56
3.4.3	Strahlentherapiespätfolgen nach LENT-SOMA subjektiv und objektiv im Vergleich	60
3.4.4	Einfluss der Spätfolgen auf das kosmetische Ergebnis	63
3.4.5	Einfluss der Spätfolgen auf die Lebensqualität	64
3.4.6	Einfluss der Bestrahlung- und Operationsart auf die Ausprägung der Strahlentherapiespätfolgen	67
3.5	Studienspezifische Zusatzfragen	69
3.5.1	Rezidiv- und Metastasierungshäufigkeit	69
3.5.2	Gestaltung und Einnahmedauer der endokrinen Therapie	70
3.5.3	Ästhetische Korrekturoperationen	71
3.5.4	Lymphödem des Armes	72
3.5.5	Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis	73
4	Diskussion	74
4.1	Kollektiv	74
4.2	Kosmetisches Ergebnis	76
4.2.1	Subjektive und objektive Beurteilung der Kosmetik	79
4.2.2	Objektive Beurteilung der Kosmetik durch verschiedene Untersucher	81
4.2.3	Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis	81
4.3	Lebensqualität	95
4.4	Kritische Diskussion	106
5	Zusammenfassung	107
6	Schlussfolgerung	109
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	110
8	Anhang	119
	Danksagung	
	Eidesstattliche Versicherung	

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. In Deutschland erkranken nach Daten des Robert Koch-Instituts rund 70.000 Frauen pro Jahr, hinzu kommen noch 5.500 nicht invasive Karzinome der Mamma. Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Etwa drei von zehn erkrankten Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, jede zehnte unter 45 Jahre alt. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2011-2012) beträgt 80% und die relative 5-Jahres-Überlebensrate 88%, wobei die absolute Überlebensrate in diesem Fall den Anteil der Patientinnen darstellt, die 5 Jahre nach Diagnosestellung noch leben. Die relative Überlebensrate wird mittels eines Quotienten aus der absoluten Überlebensrate der Krebspatientinnen und dem erwarteten Überleben in der Allgemeinbevölkerung berechnet. (Robert Koch-Institut (Hrsg.), 2015)

## 1.2 Therapie

Seit dem Anfang des letzten Jahrhunderts galt die radikale Mastektomie nach Halsted über mehr als 50 Jahre als Standardtherapie des Mammakarzinoms. Diese stützte sich auf das Konzept der kontinuierlichen Tumorausbreitung zunächst in der Brust und dann in die regionalen Lymphknoten (Halsted, 1894).

Die Entwicklungsgeschichte von der radikalen Mastektomie zur Brusterhaltenden Therapie begann um das Jahr 1960 mit einer der ersten Publikationen von Baclesse et al (Baclesse F, 1960), die das Thema Tumorektomie und Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms behandelte. Im Jahre 1961 startete eine prospektive Studie mit 370 postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom. Die Patientinnen erhielten entweder eine Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie oder eine Brusterhaltende Operation mit ebenso anschließender Bestrahlung. Die Beobachtungszeit betrug 10 Jahre. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Überleben der Patientinnen beider Studiengruppen im Frühstadium des Mammakarzinoms beobachtet (Atkins Sir H, 1972). Im Jahre 1981 veröffentlichten Veronesi und Mitarbeiter die Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 701 Patientinnen und zeigten vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Rezidiv- und Überlebensraten zweier Patientinnengruppen, die Quadrantektomie und anschließende Radiotherapie oder radikale Mastektomie erhielten (Veronesi U. S. R.,

1981). Bis zum Jahre 1995 gab es zahlreiche Studien, die vergleichbare Ergebnisse bzgl. der Überlebensraten und der lokalen Tumorkontrolle durch postoperative Strahlentherapie belegen konnten (Fisher B. B. M., 1985) (Fisher B. R. C., 1989) (Veronesi U. B. A., 1990) (Sauer R. S. A., 1992) (Fisher B. A. S., 1995). Mittlerweile gehört die brusterhaltende Therapie mit anschließender Strahlentherapie zur operativen Standardtherapie vor allem kleiner Karzinome, wie T1 und T2. Zahlreiche Studien belegen, dass das kosmetische Erscheinungsbild der Frau nach brusterhaltender Therapie in den überwiegenden Fällen mindestens zufriedenstellend, meistens jedoch gut bis sogar sehr gut ist (Olivotto I.A. R. M., 1989) (Olivotto I.A. W. L.-S., 1996) (Maessen D., 1998). Wogegen das psychische Wohlbefinden und das Körpergefühl der Patientinnen durch das äußere Erscheinungsbild nach Operationen, wie einer radikalen Mastektomie stark beeinträchtigt werden (Bartelink H., 1985).

Nach Einführung des Mammographiescreenings ist die Anzahl der Neuerkrankungen zunächst u.a. durch Aufdeckung vieler kleiner Tumore im Stadium T1 deutlich angestiegen. Trotz der insgesamt angestiegenen Zahl der Neuerkrankungen versterben immer weniger Frauen an Brustkrebs als noch vor 10 Jahren, was auf verbesserte Therapiemöglichkeiten zurückgeführt wird (Robert Koch-Institut (Hrsg.), 2015).

Der Anspruch an die behandelnden Zentren, den betroffenen Frauen onkologisch sichere Behandlungsverfahren mit einer hohen Patientenzufriedenheit hinsichtlich der kosmetischen Ergebnisse und einer guten Lebensqualität anzubieten, steigt. Die Möglichkeit eines brusterhaltenden Operierens bei nicht inflammatorischen größeren Tumoren, wie T2 und T3, gehört unter anderem dazu.

Bei ca. 15% der Mammakarzinompatientinnen treten größere Tumore, nicht selten mit Beteiligung der Haut bzw. der Thoraxwand, auf. Zur Verkleinerung des Tumors und damit zur Verbesserung der Operabilität wird häufig eine neoadjuvante Chemotherapie angewendet (Skinner KA, 2000) (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2012). Mit dem Ziel, die Tumorkontrolle bei größeren Tumoren zusätzlich zu maximieren, wurden weitere neoadjuvante Therapiekonzepte entwickelt. Die Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit präoperativer Strahlentherapie wurde in mehreren Arbeiten beschrieben (Touboul E B. L., 1996) (Touboul E L. J., 1997) (Bellantone R, 1998) (Colleoni M, 1998) (Aryus B, 2000) (Skinner KA, 2000) (Lerouge D, 2004) (Bollet MA, 2012). Meistens handelt es sich hier um Studien, in denen eine gute Wirksamkeit

der kombinierten neoadjuvanten Therapie in kleinen Patientenkollektiven bei fehlenden Langzeitergebnissen belegt wird (Woerdemann LA, 2004) (Zoetmulder FA, 1993). Dabei hat die präoperative Strahlentherapie aufgrund der zu erwartenden höheren postoperativen Komplikationsraten bisher nicht Eingang in die Leitlinien gefunden.

### **1.3 Ziele der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit war, die kosmetischen Langzeitergebnisse der Mammakarzinompatientinnen sowie deren Lebensqualität nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie und Brusterhaltender Therapie und damit die Sicherheit der Methode der neoadjuvanten Bestrahlung zu untersuchen.

Im Einzelnen wurde das kosmetische Ergebnis aus Sicht des Arztes und der Patientin, die Abhängigkeit des kosmetischen Ergebnisses von einzelnen Faktoren, wie das Tumorstadium, der Menopausenstatus, Brustgröße, Tumorage, Operationstechnik untersucht. Ebenso wurden die häufigsten kosmetischen Auffälligkeiten als Ausdruck der Spätnebenwirkungen der Therapie sowie die Abhängigkeit der Lebensqualität vom kosmetischen Ergebnis und der Spätnebenwirkungen analysiert.

## **2 Untersuchtes Kollektiv und Methoden**

Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität geprüft. Von Seiten der Kommission bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Ein positives Votum mit dem Aktenzeichen 4070 wurde erteilt.

Retrospektiv wurden Daten von Patientinnen, die zwischen 1991-1999 wegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht-inflammatorischen Mammakarzinoms (LABC) an der Universitätsklinik Düsseldorf neoadjuvant bestrahlt und anschließend im Krankenhaus Gerresheim Düsseldorf brusterhaltend operiert wurden, untersucht. Die 160 Patientinnen wurden einer Studie von Roth et al., in der insgesamt 315 Patientinnen mit einem LABC nach entsprechender neoadjuvanter Therapie entweder mastektomiert (155 von 315 Patientinnen) oder brusterhaltend operiert wurden (160 von 315 Patientinnen) entnommen (Roth S.L., 2010). Die Bestrahlung wurde in der o.g. Gruppe mit einer neoadjuvanten Chemotherapie kombiniert. Die Chemotherapie wurde entweder vor oder simultan zu der Bestrahlung appliziert. Die durchschnittliche tastbare Tumorgöße betrug bei einer Spannbreite zwischen 20 und 100 mm im Mittel 47 mm. Es handelte sich um cT1c- bis cT4-Tumore. Das Patientenkollektiv der Studie von Roth et al. (315 Patientinnen) wurde in der Strahlenklinik der Universität Düsseldorf zusätzlich hinsichtlich weiterer Langzeitergebnisse untersucht (Matuschek C, 2012). Die notwendigen Adressen und die Todesdaten der Patientinnen wurden seitens der Strahlentherapie bei den zuständigen Meldeämtern erfragt und für die aktuelle Studie übernommen.

Die Patientinnen wurden angeschrieben und zu einem persönlichen Termin eingeladen. Wegen der zunächst geringen Rückmeldung auf die schriftliche Einladung wurde eine zweite Patientenrekrutierung mit Anschreiben und Telefonaten im Februar 2012 eingeleitet.

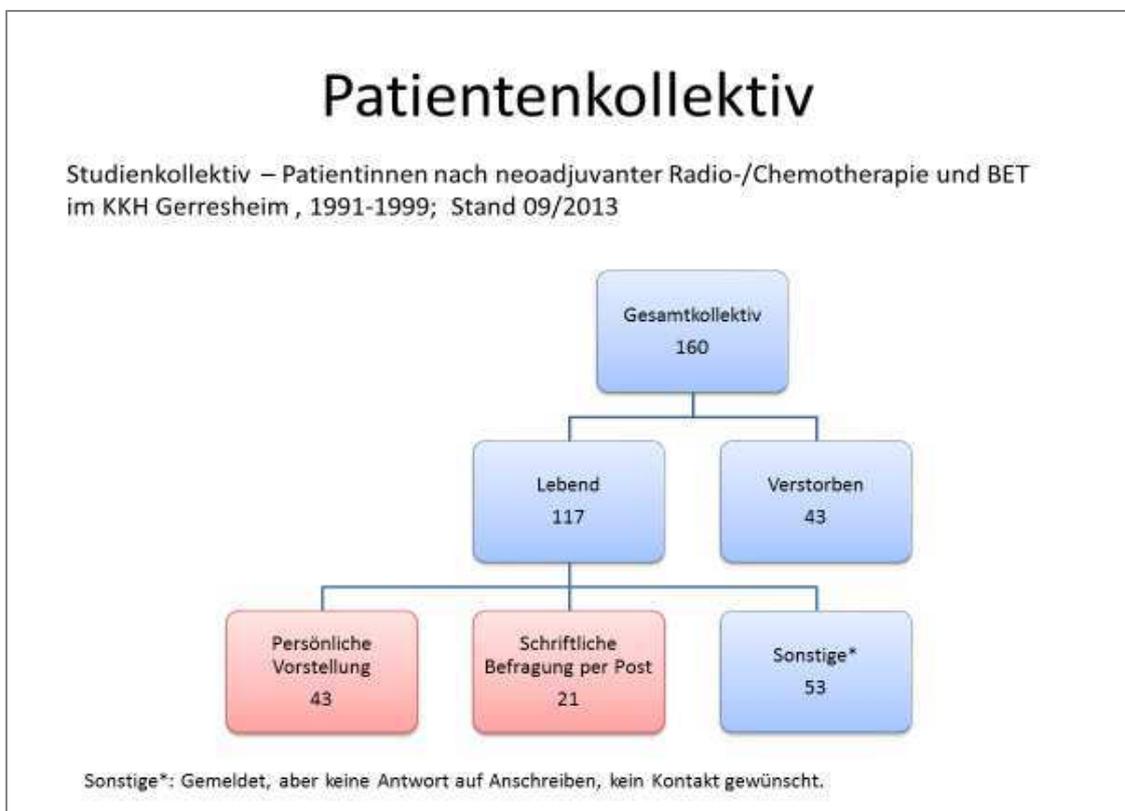
Bei der persönlichen Vorstellung in der Klinik erhielten die Patientinnen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und des subjektiven kosmetischen Ergebnisses sowie einen Fragebogen mit studienspezifischen Fragen. Die Fragebögen im Anhang aufgeführt. Bei der Vorstellung wurden anonymisierte digitale Fotoaufnahmen angefertigt. Zusätzlich wurde die Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung durchgeführt, ein objektiver kosmetischer Fragebogen ausgefüllt und die Spätnebenwirkungen der

Strahlentherapie mittels Erhebungsbogen dokumentiert.

Von ursprünglich 160 brusterhaltend operierten Patientinnen (BET's) waren bis September 2013 43 als verstorben gemeldet, zudem kamen 12 verschickte Briefe zurück mit der Nachricht „Empfänger unbekannt“, zwei ausländische Meldeämter wurden bezüglich zwei Patientinnen nicht erreicht.

Insgesamt waren zwischen November 2011 und September 2013 43 Patientinnen persönlich zur Untersuchung erschienen, weitere 21 haben eine persönliche Vorstellung abgelehnt, haben jedoch die Fragebögen ausgefüllt und per Post zugeschickt, 5 der Patientinnen wünschten keine weitere Kontaktierung bzgl. der Studie, zu den Restlichen konnte aus verschiedenen Gründen kein Kontakt hergestellt werden: Kein Rückruf trotz hinterlassener Nachricht auf dem Anrufbeantworter, keine Möglichkeit, eine Nachricht zu hinterlassen, dauerbesetzt, keine Antwort auf eine schriftliche Einladung. Einige Fragebögen wurden nicht vollständig ausgefüllt, die meisten konnten dann nach einer erneuten telefonischen Kontaktaufnahme ergänzt werden. Abbildung 1 zeigt die Übersicht über die Entwicklung des Patientenkollektivs.

**Abbildung 1 Gesamtkollektiv, Stand 09/2013**



Bei 32 von den ursprünglich 160 Patientinnen ist in dem Zeitraum seit der Operation bis zu der letzten Beobachtung 09/2013 ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen nachgewiesen worden, 43 Frauen sind bis 2012 verstorben. Da lediglich 64 (54,7%) Frauen von 117, die am Leben waren, telefonisch oder persönlich kontaktiert werden konnten, sind die Aussagen zum Rezidivvorkommen des Ursprungskollektivs zurückhaltend zu betrachten.

In dem untersuchten Studienkollektiv von insgesamt 64 Frauen entwickelten zwei Patientinnen Fernmetastasen, eine Patientin erkrankte an einem kontralateralen Mammakarzinom, s. auch Abbildung 25.

## 2.1 Patientencharakteristika

Alle untersuchten Patientinnen erhielten unabhängig von weiteren Therapien eine neoadjuvante Strahlentherapie sowie anschließend eine Brusterhaltende Therapie. Die zwei Patientinnen, bei denen eine Fernmetastasierung im Beobachtungszeitraum auftrat, wurden nicht aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen, s. Tabelle 1.

**Tabelle 1 Studienkollektiv. Zeitpunkt 09/2013**

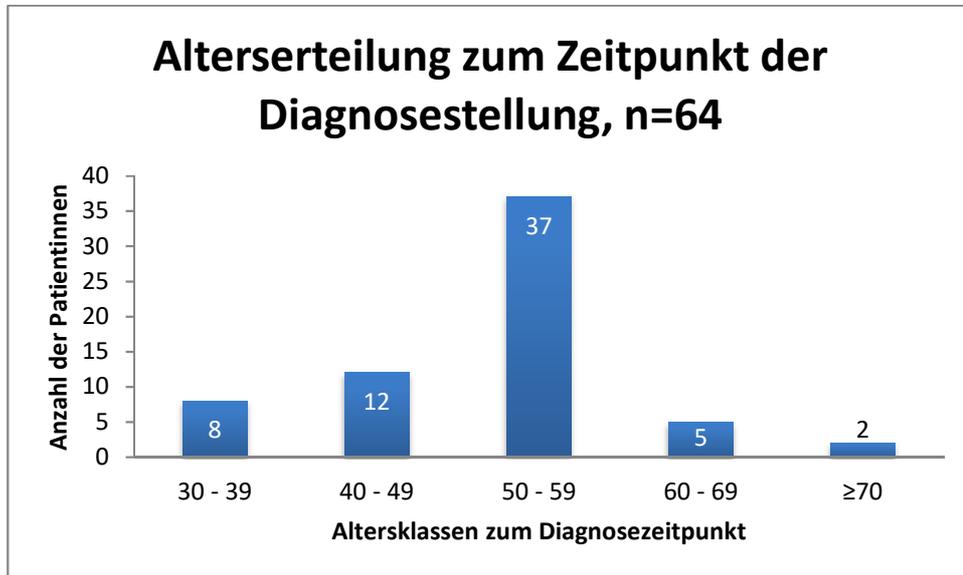
<b>Patientenanzahl</b>	64	<b>BMI</b>	
Persönlich vorgestellt	43	18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>	31
Kontakt auf postalischem Weg	21	≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	28
<b>Alter (Zeitpunkt der Diagnosestellung)</b>		unbekannt	5
Altersspanne (in Jahren)	33 - 72	<b>Menopausenstatus</b>	
Mittelwert	52	prämenopausal	23
<b>Alter (Zeitpunkt der Studie)</b>		postmenopausal	38
Altersspanne (in Jahren)	48 - 90	unbekannt	3
Mittelwert	68	<b>Lymphödem des Armes</b>	
<b>Nachbeobachtungszeit</b>		ja	27
Zeitspanne (in Jahren)	12 - 20	nein	36
Mittelwert	15,5	nicht bekannt	1
<b>Lokalrezidiv/ Metastasen (Gesamtzeitraum seit Diagnosestellung)</b>	0/2	<b>Anzahl der entnommenen Lymphknoten</b>	
<b>Betroffene Seite</b>		Reichweite	4 bis 33
rechts	25	Mittelwert	20
links	39	<b>Histologie</b>	
<b>Brustgröße</b>		invasiv ductales Ca	46
1= Cup A+B	23	invasiv lobuläres Ca	15
2= Cup ≥C	37	unbekannt	3
unbekannt	4		

<b>Tumorlokalisation</b>		<b>Rezeptorstatus</b>	
oberer äußerer Quadrant	27	positiv	55
unterer äußerer Quadrant	4	negativ	8
oberer innerer Quadrant	12	unbekannt	1
unterer innerer Quadrant	2	<b>Neoadjuvante CHX im zeitlichen Bezug zu Strahlentherapie</b>	
zentraler Sitz	3	simultan	20
quadrantenüberschreitend	16	Sandwich	18
<b>Lokale Tumorausbreitung</b>		vor der Strahlentherapie	26
unifokal	46	<b>Chemotherapieschemata</b>	
multifokal	13	4 x AC	2
multizentrisch	4	4 x EC	38
unbekannt	1	6 x EC	1
<b>Tumorgröße in mm</b>		Novantron	23
Tastbefund in mm	20 -100	keine Chemotherapie	0
Mittelwert in mm	47	<b>Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung und OP (in Monaten)</b>	
<b>Gewicht des entnommenen Gewebes(g)</b>		Reichweite	2 bis 11
min. – max.	40 - 790	Mittelwert	5,7
Mittelwert	314	<b>Bestrahlungsmethode</b>	
<b>cT-Kategorie</b>		MaTg + Boost	22
cT1	1	MaTg + Boost + Supra	21
cT2	34	MaTg + Mammaria + Supra	2
cT3	26	Radiohyperthermie + MaTg + Supra	1
cT4	3	Radiohyperthermie + MaTg	18
<b>cN-Kategorie</b>		<b>Operationstechnik</b>	
cN0	39	BET mit LDF	51
cN1	22	BET ohne LDF	13
cN2	3	<b>Endokrine Therapie</b>	
<b>pT-Kategorie</b>		keine	13
pT0	32	Endokrine Therapie, alle (Therapiedauer in Jahren):	
pT1	24	<5	11
pT2	8	5	29
<b>pN-Kategorie</b>		>5	11
pN0	55	Besondere Therapieschemata:	
pN1	6	Tamoxifen und Switch auf AI	1
pN2	3	Tamoxifen mit GnRH	2
<b>Malignitätsgrad (Grading)</b>		Aromatasehemmer 5J	1
G1	3	Adnexektomie + GnRH	1
G2	29		
G3	32		

### Altersverteilung

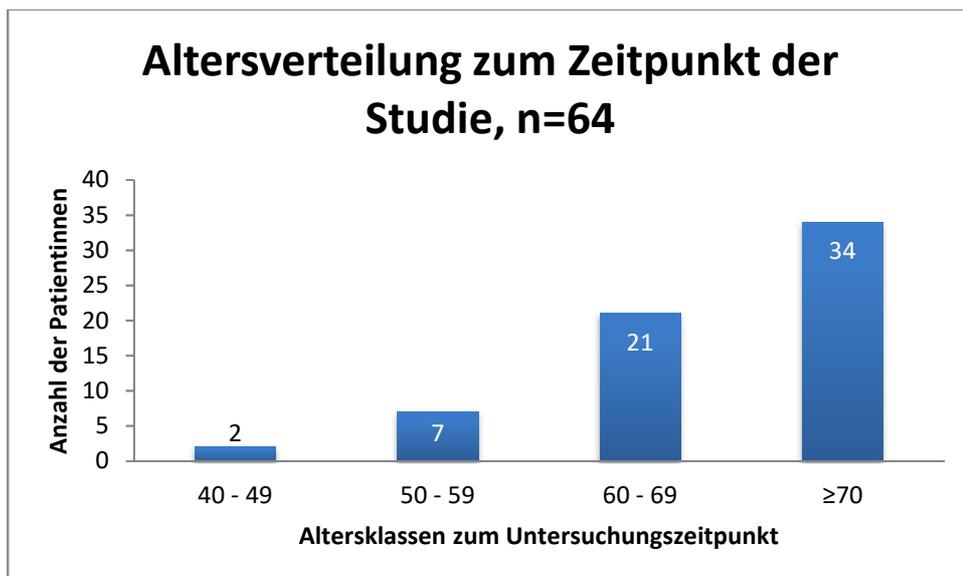
Das Alter der Patientinnen lag bei der Diagnosestellung zwischen 33 und 72 Jahren (Mittelwert 51,5 Jahre). Abbildung 2 zeigt die Verteilung auf die einzelnen Altersklassen.

Abbildung 2 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung



In der Abbildung 3 wird die Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Studie dargestellt, der Mittelwert lag bei 68 Jahren.

Abbildung 3 Altersverteilung zur Zeitpunkt der Studie



### *Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung*

Der Menopausenstatus wurde den Patientenakten entnommen. Bei drei Patientinnen konnte wegen des fehlenden Akteneintrags keine Aussage zum Menopausenstatus gemacht werden.

### *Brustgröße*

Bei der Brustgröße wurden die Patientinnen durch die Autorin selbst anhand der digitalen Fotos in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 mit einer Brustgröße geschätzt BH-Körbchen A und B, Gruppe 2 mit einer BH-Körbchengröße  $\geq C$ .

### *Body-Mass-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Operation*

Der Body Mass Index wurde anhand der Patientenakten bestimmt. Der Mittelwert lag bei 24 kg/m<sup>2</sup>. Bei 5 Patientinnen gab es keine Angaben zu Größe und Gewicht in den Akten.

### *Lymphödem des Armes*

Zum Lymphödem des Armes der behandelten Seite wurden die Patientinnen über einen studienspezifischen Fragebogen befragt, s. Anhang 9. 27 der Patientinnen gaben ein ausgeprägtes Lymphödem an. Bei einer Patientin fehlte die Angabe, 36 Patientinnen gaben keine Beschwerden im Sinne eines Lymphödem des Armes an.

## 2.2 Tumoreigenschaften

### *Tumorgröße*

Die palpatorische Tumorgröße bei Erstdiagnose betrug zwischen 20 und 100 mm, im Durchschnitt 47 mm. Die meisten Patientinnen, 32/64 (50%), wiesen einen Tumor von einer Größe zwischen 20 und 50 mm (cT1c - cT2) und 21/64 Patientinnen (33%) von einer Größe über 50 mm. Bei 11/64 (17%) Patientinnen lag keine Angabe zum Tastbefund vor. Anzumerken ist, dass die klinische Tumorgröße, also die cT-Angabe in den Unterlagen, zu der Tumorgröße in der prätherapeutischen Bildgebung, wie Mammographie, MRT oder Sonographie, häufig differierte. Bei 7/64 Patientinnen konnte die Tumorgröße in der bildgebenden Diagnostik aufgrund fehlender Angaben in den Akten nicht eruiert werden. In 32 von den bekannten 57 Fällen, d.h. in 56%, war die dokumentierte cT-Einstufung des Tumors größer als in der entsprechenden bildgebenden Diagnostik. Bei 24/57 Patientinnen wurde das Tumorstadium anhand des Tastbefundes festgelegt und bei 8/57 Patientinnen korrelierte die cT-Einstufung nicht mit den Angaben in den Patientenunterlagen.

### *Tumorlokalisation*

Bei über 40% der Studienpatientinnen war die Tumorlokalisation im oberen äußeren Quadranten, vergleichbar mit der Karzinomverteilung in den einzelnen Brustabschnitten untersucht durch das Tumorzentrum München, (Tumorregister München, 2015).

### *Histologischer Tumortyp*

Die Verteilung der histologischen Tumortypen im Studienkollektiv lag mit 72% (46 von 64) für das invasiv-ductale Karzinom am häufigsten. 23% der Patientinnen (15 von 64) wiesen ein invasiv-lobuläres Karzinom auf. Bei 3 Patientinnen (5%) fehlte die Angabe zum Tumortyp. Die Verteilung entspricht der üblichen Tumortypverteilung, s. auch (Tumorregister München, 2015).

### *Grading*

Die Hälfte der Studienpatientinnen, d.h. 32 von 64 wiesen histologisch den ungünstigen Differenzierungsgrad 3, 29 Patientinnen ein Grading 2 und 3 Patientinnen ein Grading 1, auf.

### *Hormonrezeptoren*

55 Patientinnen wiesen einen positiven Hormonrezeptorstatus auf. Bei 8 weiteren lag ein hormonrezeptornegativer Tumor vor. Der Rezeptorstatus konnte bei einer Patientin wg. einer zu geringen Materialmenge zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht bestimmt werden.

### *Lymphknotenstatus*

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden bei 39/64 Patientinnen die axillären Lymphknoten der betroffenen Seite als unauffällig eingestuft (cN0), bei 22/64 Patientinnen bestand klinisch der Verdacht auf den Tumorbefall der Lymphknoten (cN1) und bei drei wurde ein ausgedehnter Lymphknotenbefall beschrieben (cN2). Die Aussagen beruhten auf den Angaben in den Patientenakten.

### *Tumoransprechen nach neoadjuvanter Vorbehandlung, pCR*

Das Patientenkollektiv, n=64, wurde bezüglich des Tumoransprechens auf die neoadjuvante Radiochemotherapie untersucht. Anhand der Daten des Ursprungskollektivs von 160 brusterhaltend operierten Patientinnen aus der Strahlentherapie der Uniklinik Düsseldorf konnte die pCR, pathologische Komplettremission, errechnet werden. Von einer pathologischen Komplettremission spricht man heute, wenn nach erfolgter neoadjuvanter Therapie keine Tumorzellen in der Brust und den Lymphknoten nachgewiesen werden. Die pCR gilt als ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben.

## **2.3 Therapiemethoden**

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieschemata sowohl der Chemo-, der Strahlentherapie als auch der endokrinen Therapie war das Kollektiv dieser Studie relativ inhomogen. Das gemeinsame Therapieprinzip für jede Patientin war eine neoadjuvante Chemo- und Strahlentherapie gefolgt von einer brusterhaltenden Operation.

### **2.3.1 Chemotherapie**

Alle Studienpatientinnen erhielten eine Chemotherapie. Bei der Chemotherapie handelte es sich um unterschiedliche Schemata mit den Substanzen: Epirubicin/ Cyclophosphamid, (EC), Doxorubicin/ Cyclophosphamid, (AC) oder Mitoxantron, (Novantron®). Bei 26 (41%) Patientinnen wurde die Chemotherapie vor der Strahlentherapie, bei 18 (28%) nach dem Sandwich-Prinzip, d.h. ein Teil der Chemotherapie vor und ein Teil nach Abschluss der Bestrahlung, sowie bei 20 (31%) Patientinnen simultan zur Strahlentherapie durchgeführt.

### **2.3.2 Strahlentherapie**

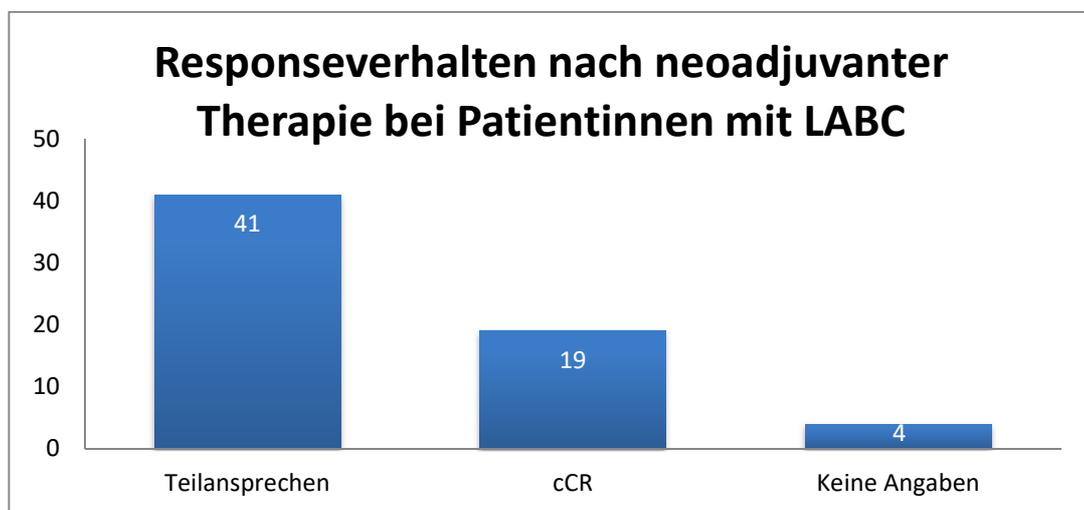
Jede Studienpatientin wurde strahlentherapeutisch behandelt. Bestrahlt wurde die betroffene Brust, teilweise mit den supra-/ infraclaviculären Lymphknoten mit einer Gesamtdosis von 50 Gy (5 x 2 Gy/ Woche). Die Bestrahlung erfolgte mit 8-MV-Photonen Linearbeschleuniger, bei eher kleinvolumiger Brust mit <sup>60</sup>Cobalt-Gammagerät. Die Patientinnen wurden je nach Ausdehnung des Tumors in zwei verschiedene Boostgruppen aufgeteilt: 19 von 64 Patientinnen erhielten eine Radiohyperthermie-Behandlung mit einem interstitiellen 10-Gy-Boost mit <sup>192</sup>Ir-Afterloading vor und die restlichen Patientinnen einen 10-Gy-Elektronenboost nach externer Strahlentherapie. Für die Radiohyperthermie-Behandlung wurden in den Tumor senkrecht zur Thoraxwand Hohlsonden eingeführt. Nach dem Platzieren der Sonden wurden zur gezielten Planung der Dosisverteilung CT-Aufnahmen angefertigt. Vor der interstitiellen Radiotherapie erfolgte noch zusätzlich die Hyperthermie. Dabei wurden die im Tumor liegenden Hohlnadeln mit warmem Wasser über 60 Minuten perfundiert, so dass eine Temperatur von 43,5 – 44,5 °C im Zentrum des Tumors erreicht wurde. Anschließend wurde mit einem Afterloading-Gerät eine Einzeitdosis von 10 Gy appliziert (Hartmann KA, 1997). Entscheidend für die Auswahl des Boostverfahrens war die Tumorausdehnung: Patientinnen mit einer größeren lokalen Ausdehnung des Tumors bekamen meistens eine interstitielle Brachytherapie (Roth S.L., 2010).

### 2.3.3 Operation

Alle Patientinnen des untersuchten Kollektivs wurden brusterhaltend operiert. Vor Beginn der Therapie wurde die Originaltumorgröße auf der Haut mit Tinte aufgezeichnet, und durch Fotografien dokumentiert. Die meisten Patientinnen erhielten im Rahmen der brusterhaltenden Operation eine Defektdeckung mittels eines Myokutanlappens im Sinne einer Latissimuslappenplastik. Bei dieser Rekonstruktionsmethode wird der Gewebedefekt, der nach Entnahme des Tumors und des umgebenden Drüsengewebes entsteht, mit einem muskelgestieltem Eigengewebslappen aus Haut und Unterhautfettgewebe aus dem Musculus latissimus dorsi gedeckt. Dabei wird der Muskel von dorsal durch die Axilla zur Thoraxvorderseite durchgeführt und zur Deckung benutzt. Im Bereich der Entnahmestelle verbleibt eine quere oder gerade Narbe.

Die Operation wurde abhängig vom Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Radiochemotherapie unter Berücksichtigung des palpatorischen Befundes, der bildgebenden Verlaufskontrolle und/oder nach Durchführung einer sequentiellen Stanzbiopsie im Bereich der Tumorregion geplant und durchgeführt. Bei vier von 64 Patientinnen fehlten die Angaben zum Responseverhalten in der Akte. Abbildung 4 zeigt das Tumoranprechen nach neoadjuvanter Therapie. 19 Patientinnen zeigten eine klinische Komplettremission (cCR) und 41 ein Teilansprechen des Tumors ohne jedoch eine cCR zu erreichen. Von einer klinischen Komplettremission (cCR) spricht man, wenn nach Vorbehandlung eine vollständige Rückbildung aller Tumorparameter nachgewiesen werden konnte.

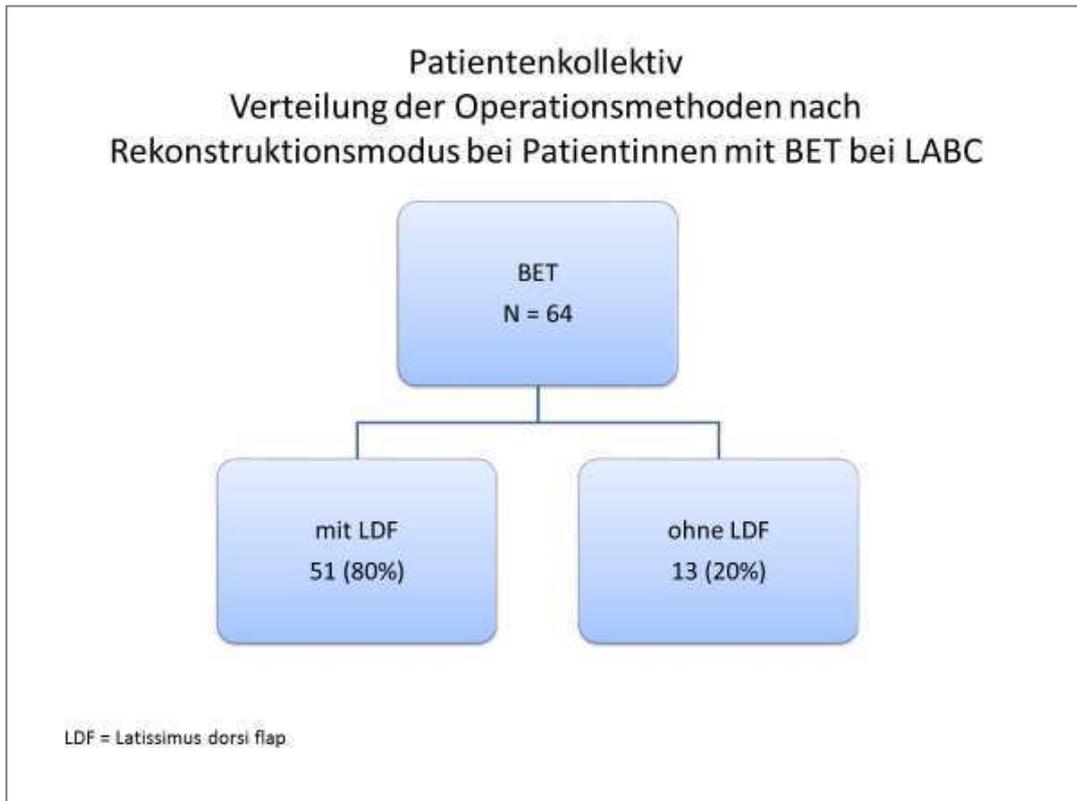
Abbildung 4 Responseverhalten nach neoadjuvanter Therapie bei Patientinnen mit LABC, n=64



Die Tumorregion wurde unter Berücksichtigung der Originalgröße mit einem klinischen Sicherheitsabstand von mind. 1 cm entfernt (Roth S.L., 2010).

Von 64 Patientinnen wurden 51 (80%) mit der Latissimuslappenplastik versorgt, bei 13 (20%) konnte auf eine Eigengeweberekonstruktion verzichtet werden, s. Abbildung 5.

**Abbildung 5** Verteilung der Operationsmethoden nach Rekonstruktionsmodus bei Patientinnen mit BET bei LABC



Nach der Analyse des Resektatgewichtes fiel auf, dass bei Patientinnen, bei denen eine BET mit LDF durchgeführt wurde, im Durchschnitt mehr Gewebe im Rahmen der Operation entnommen wurde als bei den BET's ohne LDF-Rekonstruktion. Es wird angenommen, dass das zu erwartende Resektatgewicht ein wichtiges Kriterium für die Wahl des Operationsverfahrens in dieser Studie war, s. Tabelle 2.

**Tabelle 2** Resektatgewicht, MW in g in Abhängigkeit von der Operationsmethode

	Patientenanzahl	Resektatgewicht MW in g
BET mit LDF	51	344
BET ohne LDF	13	203

Bei den brusterhaltenden Operationsverfahren handelte es sich um Teilmastektomien, Quadrantektomien und sonstige partielle Drüsenentfernungen. Operativ wurden zwischen 40 und 790g Gewebe entnommen, der Mittelwert lag bei 314g.

Alle Patientinnen erhielten eine Axilladisektion der betroffenen Seite. 55/64 (86%) Patientinnen wiesen postoperativ histologisch tumorfreie Lymphknoten auf, bei 9/64 (14%) wurden befallene Lymphknoten festgestellt. Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten lag zwischen 4 und 33 mit einem Mittelwert von 20 Lymphknoten. Bei 8/64 Patientinnen fehlte die Angabe zu der Anzahl der entnommenen Lymphknoten.

### **2.3.4 Endokrine Therapie**

Patientinnen mit positivem Hormonstatus wurden im Rahmen der endokrinen Therapie teils mit Tamoxifen, teils mit Aromatasehemmer (Wirkstoff: Letrozol®, Anastrozol®) bzw. mit GnRH-Analoga (Zoladex®) behandelt. Hier handelte es sich um unterschiedliche Einnahmezeiträume, abhängig von dem Wirkstoff, zwischen 2,5 Monaten und 10 Jahren. Zudem erfolgte bei schlechter Verträglichkeit der Medikamente teilweise eine Dosisreduktion oder es wurde lediglich ein GnRH-Analogen eingenommen. Bei allen hormonrezeptorpositiven Patientinnen wurde die endokrine Therapie nach Abschluss der Radio-/Chemotherapie eingeleitet.

## 2.4 Methoden der Datenerhebung

Tabelle 3 enthält eine Übersicht der angewendeten Fragebögen und Untersuchungsmethoden.

**Tabelle 3 Übersicht über die Untersuchungsmethoden**

		Datenquelle	Untersuchungsmethode
Kosmetik	objektiv	Digitale Fotos	studienpezifischer Fragebogen mit 10 Fragen
		Persönliche Vorstellung	BRA-Score
	subjektiv	Persönliche Vorstellung	studienpezifischer Fragebogen mit 10 Fragen
		Befragung per Post	
Spätfolgen	objektiv	Digitale Fotos	LENT-SOMA-Klassifikation: Haut und subcutanes Gewebe + Periphere Nerven + Muskulatur und Weichteilgewebe
		Persönliche Vorstellung	
	subjektiv	Persönliche Vorstellung	LENT-SOMA-Klassifikation: Haut und subcutanes Gewebe + Periphere Nerven + Muskulatur und Weichteilgewebe
		Befragung per Post	studienpezifischer Fragebogen mit 3 Fragen
Lebensqualität	subjektiv	Persönliche Vorstellung	EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-Br23
		Befragung per Post	
Allgemeine Fragen	subjektiv	Persönliche Vorstellung	studienpezifischer Fragebogen
		Befragung per Post	

### 2.4.1 Untersucher

Die persönliche Vorstellung der Patientinnen erfolgte im Krankenhaus Gerresheim Düsseldorf. Die Patientinnen wurden bei dem Termin von der Autorin befragt, fotografiert und untersucht, es erfolgte die kosmetische Bewertung sowie die Bewertung der Strahlentherapiespätfolgen. Anhand der angefertigten digitalen Fotoaufnahmen wurden von drei weiteren Untersuchern: Einer Brustoperateurin, einer Strahlentherapeutin sowie einer Medizinstudentin der Universität Düsseldorf, Aussagen zum kosmetischen Ergebnis gemacht. Die Beurteilung der objektiven Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie für Haut und subcutanes Gewebe sowie Muskulatur erfolgte durch drei Untersucher anhand der digitalen Fotos: Zwei Strahlentherapeuten und einer Medizinstudentin.

## 2.4.2 Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses

Insgesamt wurden Daten von 64 Patientinnen ausgewertet. 43 davon wurden persönlich vorstellig, 21 wurden auf postalischem Wege befragt. Somit ist bei der subjektiven Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses die untersuchte Gruppe mit insg. 64 Patientinnen stärker als die bei der objektiven Beurteilung mit 43 Patientinnen. Im Rahmen der persönlichen Vorstellung wurden anonyme standardisierte digitale Fotografien von den Patientinnen angefertigt: Frontal, seitlich von rechts und links, oblique von rechts und links, bei Z.n. Latissimus-Flap auch dorsal.

Zur Evaluierung der Ergebnisse und Erreichen einer besseren Vergleichbarkeit mit publizierten Studien wurde eine Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten gewählt: Ausgezeichnet, gut, mäßig, schlecht, Komplikationen basierend auf der Kosmetikskala von van Limbergen, (Van Limbergen E. v., 1989).

Zusätzlich zur Beurteilung der Symmetrie beider Brüste wurde ein Score mit insgesamt 10 Fragen benutzt. Die Fragen betrafen folgende Aspekte: Das gesamte kosmetische Ergebnis, Brustkontur, Brustform, Größen- und Volumenunterschied, Position der unteren Brustbegrenzung, Nippel-/ Areolasymmetrie, Brustwarzengröße und Brustwarzenfarbe im Seitenvergleich sowie das Gesamtergebnis und Sichtbarkeit der Operationsnarben. Die Bewertung erfolgte auf einer Punkteskala von 0 bis 10, höhere Werte bedeuteten bessere Ergebnisse. Die Score-Ergebnisse zwischen 0 und 10 wurden in 5 Gruppen unterteilt: 8,1 – 10,0 ausgezeichnet, 6,1 – 8,0 gut, 4,1 – 6,0 mäßig, 2,1 – 4,0 schlecht, 0,0 – 2,0 Komplikationen.

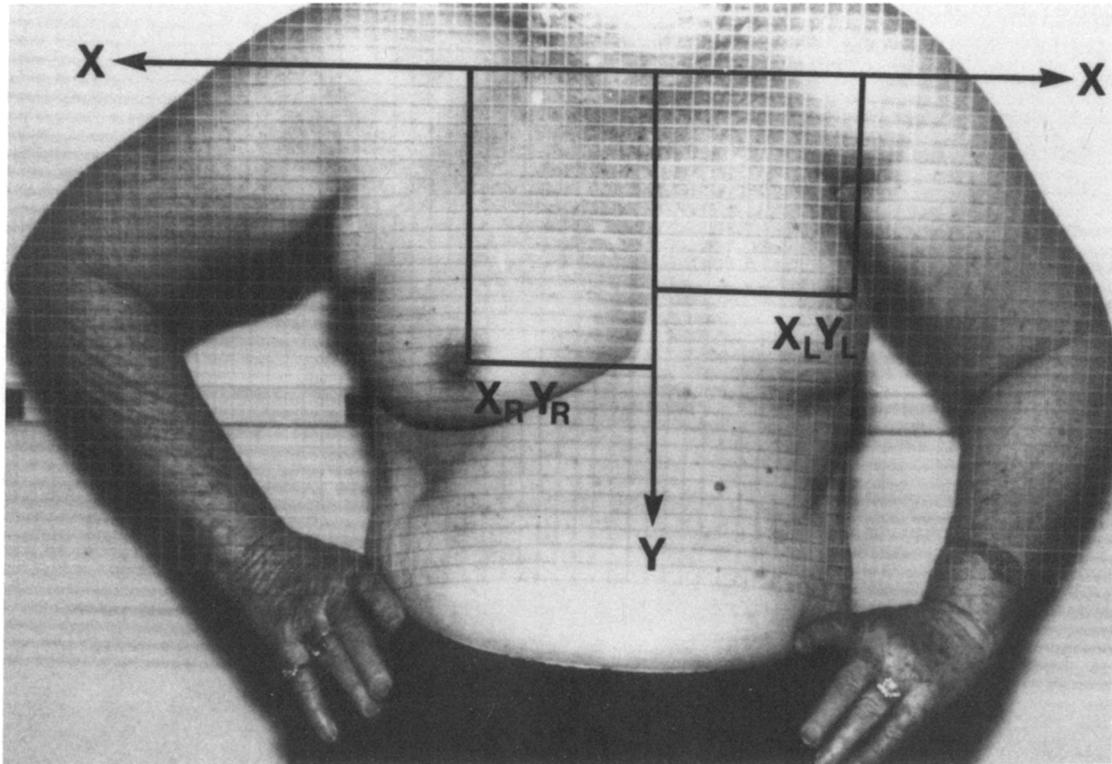
Der Score wurde analog eines studienspezifischen kosmetischen Scores aus einer belgischen Studie vom Jahre 2003 übernommen und in Form eines Fragenkatalogs verfasst. (Cocquyt Veronique F, 2003) Fragenkatalog zum subjektiven und objektiven kosmetischen Ergebnis s. Anhang 1 und **Anhang 2**.

Zur besseren Objektivierung der kosmetischen Ergebnisse wurden Messungen mit einem handelsüblichen Maßband der behandelten und unbehandelten Brust durchgeführt und mit Hilfe eines BRA-Scores ausgewertet (Pezner, 1985), s. Abbildung 6. Die Autoren der Studie von Pezner benutzten eine komplexe Formel zur Messung der Asymmetrie:

$$\text{BRA} = \sqrt{(X_R - X_L)^2 + (Y_R - Y_L)^2}$$

wobei  $X_R$  und  $X_L$  in der Formel für die Distanz: Incisura jugularis – Höhe Brustwarze rechts und links steht und  $Y_R$  und  $Y_L$  für die Distanz: Mittellinie – Brustwarze steht.

Abbildung 6 BRA, breast retraction assessment. Originalbild Pezner, R.D. 1985 (Pezner, 1985)



In einer Kontrollgruppe von 29 Frauen, die nie wegen Brustkrebs behandelt wurden, wurde ein Referenz-BRA-Wert von  $1,2 (\pm 0,7)$  ermittelt.

### 2.4.3 Beurteilung der Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe von Fragebögen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erfasst. Dazu wurde das Basismodul „Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items“ QLQ-C30 Version 3.0 mit 30 Fragen, s. Anhang 3, sowie das Brustkrebsmodul QLQ-BR23 mit 23 Fragen verwendet, s. Anhang 4. Zuvor erfolgte in Brüssel bei der EORTC eine Registrierung und Einholung der Genehmigung zum Gebrauch der Fragebögen.

Die Fragebögen wurden den Patientinnen bei der persönlichen Vorstellung ausgehändigt oder per Post zugeschickt. Zwei Patientinnen, die ihre Unterlagen per Post zugeschickt bekommen haben, haben den Lebensqualitätsbogen nicht ausgefüllt. Zusätzlich fiel auf, dass die Frage zur Sexualfreude und zum Haarverlust lediglich von 22 und 16 von 62 Frauen beantwortet wurde.

Bis auf zwei Fragen zur Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität, bei denen es die Antwortmöglichkeit auf einer Skala von 1 bis 7 gab, wobei 1 für „sehr schlecht“ und 7 für „ausgezeichnet“ stand, gab es bei den übrigen Fragen vier Antwortmöglichkeiten: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“.

Die Antworten wurden zu verschiedenen Subskalen zusammengeführt und anhand der vorgegeben Formeln ausgerechnet (Fayers P, 2001). Für jede Subskala entstand somit ein Wert zwischen 1 und 100, der bei Funktionsskalen und steigender Zahl eine bessere Lebensqualität und Symptomskalen und steigender Zahl eine starke Ausprägung der jeweiligen Symptome und somit eine schlechtere Lebensqualität bedeutet. Tabelle 4 zeigt die Bewertungskriterien.

**Tabelle 4 EORTC Lebensqualität – Bewertung der Ergebnisse**

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

In der Tabelle 5 und Tabelle 6 wurden die verschiedenen Subskalen aufgeführt.

**Tabelle 5 Struktur des QLQ-C30**

Kategorien	Abkürzung	Anzahl der Fragen	Spannweite	Fragen
<b>QLQ-C30</b>				
<i>Globaleinschätzung<sup>a</sup></i>				
Gesundheit, Lebensqualität	QL2	2	6	29, 30
<i>Funktionsskalen<sup>a</sup></i>				
Körperliche Funktion	PF2	5	3	1 bis 5
Rollenfunktion, Arbeitsfähigkeit	RF2	2	3	6, 7
Emotionales Wohlbefinden	EF	4	3	21 bis 24
Kognitive Funktion	CF	2	3	20, 25
Soziale Funktion	SF	2	3	26, 27
<i>Symptomskalen<sup>b</sup></i>				
Müdigkeit, Erschöpfung	FA	3	3	10, 12, 18
Übelkeit, Erbrechen	NV	2	3	14, 15
Schmerzen	PA	2	3	9, 19
Dyspnoe	DY	1	3	8
Schlafstörung	SL	1	3	11
Appetitmangel	AP	1	3	13
Verstopfung	CO	1	3	16
Durchfall	DI	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	3	28

<sup>a</sup> Hohe Werte gute Lebensqualität

<sup>b</sup> Hohe Werte schlechte Lebensqualität

**Tabelle 6 Struktur des QLQ-Br23**

Kategorien	Abkürzung	Anzahl der Fragen	Spannweite	Fragen
<b>QLQ-Br23</b>				
<i>Funktionskalen<sup>a</sup></i>				
Körpergefühl	BRBI	4	3	39 bis 42
Sexualfunktion	BRSEF	2	3	44, 45
Sexualfreude	BRSEE	1	3	46
Zukunftsperspektive	BRFU	1	3	43
<i>Symptomskalen<sup>b</sup></i>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	BRST	7	3	31 bis 38
Brustsymptome	BRBS	4	3	50 bis 53
Armsymptome	BRAS	3	3	47 bis 49
Haarverlust	BRHL	1	3	35

<sup>a</sup> Hohe Werte gute Lebensqualität

<sup>b</sup> Hohe Werte schlechte Lebensqualität

Die Berechnung der Scores erfolgte anhand folgender Formeln:

Funktionskalen: 
$$\text{Score} = \left(1 - \frac{\text{RS}-1}{\text{range}}\right) \times 100$$

Symptomskalen/ Globaleinschätzung: 
$$\text{Score} = ((\text{RS} - 1) / \text{range}) \times 100$$

RawScore = Rohwerte = 
$$\text{RS} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

I = Item

range (Reichweite): 
$$I_{\max} - I_{\min} = 3 \text{ bzw. } 6$$

Die Reichweite (*range*) ist die Differenz zwischen dem maximal möglichen Rohwert (RS) und einem minimal möglichen Rohwert. Für die Funktionskalen beträgt die Reichweite 3 (Antwortmöglichkeit zwischen 1 und 4), für die Symptomskalen/ Global-einschätzung: 6 (Antwortmöglichkeit zwischen 1 und 7).

Bei fehlenden Werten wurde, wie im EORTC QLQ-C30 Scoring Manual empfohlen vorgegangen und die Formeln zur Berechnung der Funktions- und Symptomskalen entsprechend der Empfehlung angepasst.

Als Referenzkollektiv wurde die weibliche Allgemeinbevölkerung in Deutschland gewählt. Dazu wurden Daten der Abteilung für medizinische Psychologie und medizinische Soziologie an der Universitätsklinik Leipzig vom Jahre 1998 benutzt (Schwarz R, 2001). Hier wurden EORTC QLQ-C30 –Bögen von 2028 Erwachsenen im Alter zwischen 16-92 Jahren, darunter 1139 Frauen im Alter zwischen 16-92 ausgewertet.

#### **2.4.4 Beurteilung der Spätfolgen der Strahlentherapie**

Therapiefolgen, die länger als 91 Tage bestehen bleiben, werden als chronische Nebenwirkungen definiert. Zur Erfassung von Langzeitnebenwirkungen verschiedener Organsysteme wurde vom National Cancer Institute im Jahre 1992 aus verschiedenen Scores eine einheitliche Klassifikation, der LENT-SOMA-Score, entwickelt. LENT-SOMA bedeutet: LENT, *Late Effects on Normal Tissues*; deutsch: Späteffekte am Normalgewebe; SOMA, *Subjective Objective Management Analysis*; deutsch: subjektive, objektive, therapiebedingte Kriterien, Analyseverfahren zur Beschreibung von Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen werden in sechs Schweregrade unterteilt: Grad 0 (keine Nebenwirkung), Grad 1 (gering/leicht), Grad 2 (mäßig/deutlich), Grad 3 (ausgeprägt/schwer), Grad 4 (lebensbedrohlich) und Grad 5 (letale organspezifische Nebenwirkungen) (Seegenschmiedt, 2000). Zur Beurteilung der Strahlentherapiespätfolgen wurden in dieser Studie LENT-SOMA-Bögen gewählt, die sich auf das jeweilige Risikoorgan bezogen. „Haut und subkutanes Gewebe“, „periphere Nerven“ und „Muskulatur, Weichteilgewebe“.

Die objektive Beurteilung erfolgte anhand der digitalen Bilder, die bei der persönlichen Vorstellung der Patientinnen angefertigt wurden. Zur Auswertung wurde die durchschnittliche Bewertung aller vier Untersucher herangezogen. Die objektive Bewertung der Nervenbeeinträchtigung im früheren Strahlenfeld war im Rahmen der persönlichen Untersuchung und nicht anhand der digitalen Fotos möglich. Diese wurde von der Autorin durchgeführt. Zur subjektiven Bewertung der Spätfolgen wurden die Patientinnen bei der persönlichen Vorstellung bezüglich der Beschwerdesymptomatik anhand der LENT-SOMA-Bögen für „Haut und subkutanes Gewebe“, „periphere Nerven“ und „Muskulatur, Weichteilgewebe“, s. Anhang 5, Anhang 6, Anhang 7 befragt. Aus den einzel-

nen Symptom-Ausprägungsgraden wurde ein Mittelwert errechnet, der dann die Gesamtbeurteilung des jeweiligen Organsystems ergab. Bei Bruchzahlergebnis wurden die Zahlen gerundet. Für die Gruppe der Patientinnen, die auf dem postalischen Weg befragt wurden, wurde ein studienspezifischer Fragebogen auf der Grundlage der o.g. drei Bögen mit einer von fünf Antwortmöglichkeit zum jeweiligen Organsystem, analog zu Grad 0 – 5 -Einteilung, entwickelt, s. Anhang 8.

#### **2.4.5 Studienspezifischer Fragebogen**

Es wurde ein Fragenkatalog aus studienspezifischen Fragen erstellt, s. Anhang 9. Es handelte sich jeweils um eine Frage zur allgemeinen Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis, zum Rezidivvorkommen, der Behandlungsdauer der endokrinen Therapie, Vorliegen eines Armödems und zu späteren Operationen an der Brust.

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der Studiendaten wurde mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Science, Version 20 nach Beratung durch das Team der Statistikberatung an der Psychologischen Fakultät des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt.

### 2.5.1 Statistische Analyse der kosmetischen Bewertung

Zum Vergleich der subjektiven und objektiven Bewertung der Kosmetik wurde jeweils für jedes Merkmal des kosmetischen Scores ein t-Test für zwei abhängige/gepaarte Stichproben durchgeführt. Signifikante Ergebnisse wurden bei einem p-Wert  $< 0,05$  angenommen.

Für die Güte der Übereinstimmung zwischen den vier Urteilern wurde das Maß Fleiss Kappa gewählt (Bortz J, 2008). Fleiss Kappa kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Je größer der Wert ist, desto besser ist die Übereinstimmung. Der Wert 0 steht dabei für gar keine Übereinstimmung und ein negativer Wert impliziert sogar eine gegensätzliche Bewertung.

Zur Interpretation von Fleiss Kappa gibt es die folgenden Richtwerte (Landis JR, 1977):

$< 0$	keine Übereinstimmung
0.01 – 0.20	etwas Übereinstimmung
0.21 – 0.40	ausreichende Übereinstimmung
0.41 – 0.60	mittelmäßige Übereinstimmung
0.61 – 0.80	beachtliche Übereinstimmung
0.81 – 1.00	(fast) vollkommene Übereinstimmung

Bei der Prüfung vom Einfluss der demographischen Daten und der Spätfolgen auf die Kosmetik wurde zum Vergleich von zwei Gruppen ein t-Test für zwei unabhängige Gruppen und für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

### 2.5.2 Statistische Analyse der Lebensqualität

Die Auswertung der QLQ-Bögen erfolgte im Excel System anhand der vorliegenden Formeln von EORTC. Der Vergleich der Lebensqualität der Patientinnen mit der Lebensqualität der Allgemeinbevölkerung wurde mittels eines t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen durchgeführt.

Mit Hilfe der Pearson Korrelationen wurde der Einfluss der kosmetischen Beurteilung und der Spätfolgen auf die Lebensqualität berechnet. Korrelationen können nur Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei +1 einen perfekt positiven Zusammenhang und -1 einen perfekt negativen Zusammenhang darstellt. Der Wert 0 entspricht gar keinem Zusammenhang.

Zur Interpretation von Korrelationen gibt es folgende Richtwerte:

$ r  < 0.10$	kein bzw. ein sehr schwacher Zusammenhang
$0.10 <  r  < 0.30$	schwacher Zusammenhang
$0.30 <  r  < 0.50$	moderater Zusammenhang
$ r  > 0.50$	starker / großer Zusammenhang

Bei der Einflussprüfung der demographischen Daten auf die Lebensqualität wurde ähnlich, wie bei der Prüfung der Einflüsse auf die Kosmetik, zum Vergleich von zwei Gruppen ebenso ein t-Test für zwei unabhängige Gruppen und für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

### 2.5.3 Statistische Analyse der Spätfolgen

Zum Vergleich der subjektiven und objektiven Bewertung der Spätfolgen wurde jeweils für jedes Merkmal kein t-Test sondern ein Wilcoxon Test durchgeführt. Grund dafür war der geringere Wertebereich der Spätfolgen. Mit diesem Test überprüft man, ob sich die beiden Merkmale im Mittel unterscheiden.

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Patientenbeurteilung und des Mittelwertes aller Beobachter wurde der Cohens Kappa Koeffizient bestimmt. Für die Beurteilung der Übereinstimmung der Bewertung durch die vier objektiven Urteiler untereinander wurde der Kappa-Koeffizient (Fleiss-Kappa) errechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Tumoransprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, pCR

Das Tumoransprechen aller brusterhaltend operierten Patientinnen (Ursprungskollektiv, n=160) auf die neoadjuvante Radiochemotherapie und das Gesamtüberleben wurde anhand der von der Strahlentherapie der Universitätsklinik Düsseldorf zur Verfügung gestellten Daten ermittelt.

Das Gesamtüberleben nach  $\geq 10$  Jahren in dem Beobachtungszeitraum der brusterhaltend operierten und neoadjuvant vortherafierten Patientinnen des Ursprungskollektivs dieser Studie betrug 73% (117/160). Nach der neoadjuvanten Vorbehandlung wurden bei 67/160 (42%) Patientinnen keine Tumorzellen im entnommenen Brustgewebe nachgewiesen, pT0. Die Rate an tumorfreien axillären Lymphknoten stieg nach der NRT-CHX von initial 93/160 (58%) auf 126/160 (79%). Eine pathologische Komplettremission, pT0 + pN0, wurde zum Zeitpunkt der Operation bei 56/160 (35%) Patientinnen festgestellt. In der Tabelle 7 wurden die Patientencharakteristika des Ursprungs- und des Studienkollektivs (n=64) zusammengefasst.

**Tabelle 7 Tumoransprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Ursprungskollektiv (BET's), n=160 und Studienkollektiv, n=64**

	Ursprungskollektiv, BET's	Studienkollektiv
	n=160	n=64
<b>cT-Kategorie</b>		
cT1	2 (1%)	1 (2%)
cT2	70 (44%)	34 (53%)
cT3	68 (42%)	26 (40%)
cT4	20 (13%)	3 (5%)
<b>cN-Kategorie</b>		
cN0	93 (58%)	39 (61%)
cN1 und 2	67 (42%)	25 (39%)
<b>pT-Kategorie</b>		
pT0	67 (42%)	32 (50%)
pT1 - pT4	93 (58%)	32 (50%)
<b>pN-Kategorie</b>		
pN0	126 (79%)	55 (86%)
pN1 und 2	34 (21%)	9 (14%)
<b>pCR (pT0 + pN0)</b>	<b>56 (35%)</b>	<b>28 (44%)</b>

## 3.2 Kosmetische Ergebnisse

### 3.2.1 Subjektive Beurteilung durch die Patientin

Es wurden Daten von 64 Patientinnen bezüglich der subjektiven Bewertung des kosmetischen Ergebnisses untersucht. Bei zwei Patientinnen fehlte die Bewertung des Nippel-Areola-Komplexes, d.h. von zwei Patientinnen wurden 3 von 10 Fragen nicht beantwortet. Die Ergebnisse wurden in der Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8 Subjektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses nach Aufteilung in 5 Gruppen. Global-score**

Subj Kosmetik, Globalscore	Anzahl der Patientinnen (n=64)	%
8,1-10,0 ausgezeichnet	33	52
6,1-8,0 gut	18	28
4,1-6,0 mäßig	8	12
2,1-4,0 schlecht	5	8
0,0-2,0 Komplikationen	0	0

Insgesamt 80% der Patientinnen waren mit ihrem kosmetischen Ergebnis zufrieden oder sehr zufrieden. 20 % der befragten Frauen bezeichneten ihr Ergebnis als mäßig bzw. schlecht.

### 3.2.2 Objektive Beurteilung durch die Untersucher

Es konnten Daten von insgesamt 43 Patientinnen ausgewertet werden. Tabelle 9 gibt die Ergebnisse der objektiven Beurteilung wieder.

**Tabelle 9 Objektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses nach Aufteilung in 5 Gruppen. Global-score**

Obj Kosmetik, Globalscore	Anzahl der Patientinnen (n=43)	%
8,1-10,0 ausgezeichnet	10	23
6,1-8,0 gut	30	70
4,1-6,0 mäßig	3	7
2,1-4,0 schlecht	0	0
0,0-2,0 Komplikationen	0	0

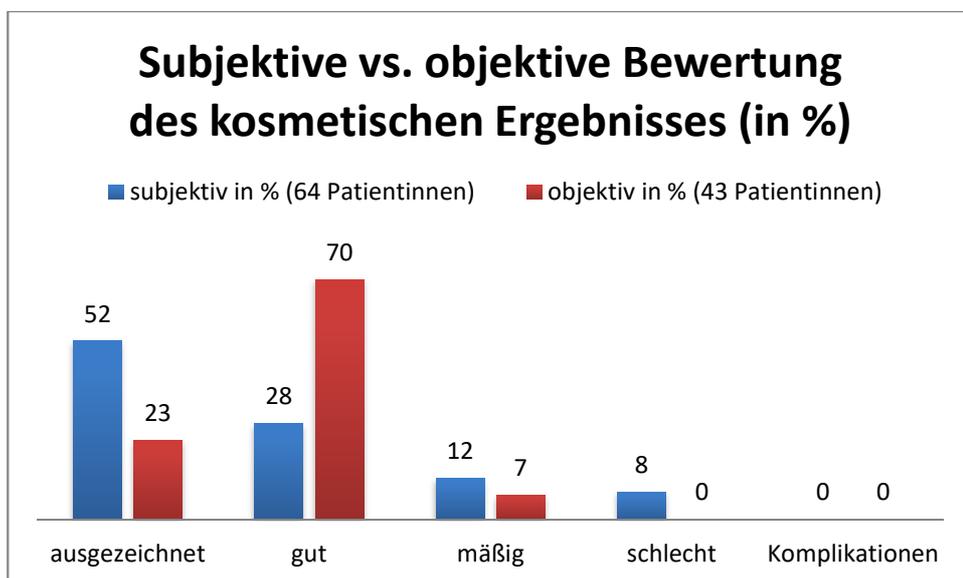
Bis auf 7% der untersuchten Patientinnen, deren Ergebnis als mäßig beurteilt wurde, wurde bei über 90% der Frauen das kosmetische Resultat als ausgezeichnet bzw. gut eingestuft. Ein schlechtes Ergebnis bzw. Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Zwischen den 4 Urteilern gab es für den Globalscore eine signifikant schwache Übereinstimmung mit einem Fleiss Kappa von  $K = 0,064$  und einem  $p = 0,035$ . Ähnliche Werte mit einer ebenso signifikant schwachen Übereinstimmung erhielt man bei der Prüfung der Bewertung für alle weiteren neun Einzelfaktoren des kosmetischen Scores. Hier lag der Fleiss Kappa mit den Werten von  $K < 0,40$ . Für *Scars amount* (Gesamtergebnis der Operationsnarben) wurde bei einem niedrigen K-Wert keine Signifikanz nachgewiesen.

### 3.2.3 Vergleich der subjektiven und der objektiven kosmetischen Bewertung

Die kosmetische Bewertung der Patientinnen wurde mit der objektiven Bewertung verglichen und im folgenden Diagramm veranschaulicht, s. Abbildung 7.

Abbildung 7 Vergleich der subjektiven mit der objektiven kosmetischen Bewertung in %



Beim Vergleich der subjektiven mit der objektiven Bewertung fiel auf, dass die Patientinnen die Note „ausgezeichnet“ und die objektiven Urteiler die Note „gut“ am häufigsten vergaben. Komplikationen wurden in beiden Gruppen, subjektiv und objektiv, nicht beschrieben. Die Note „schlecht“ wurde lediglich bei der subjektiven Beurteilung in 8% der Fälle, dafür in keinem der Fälle im Rahmen der objektiven Beurteilung vergeben.

Tabelle 10 stellt eine Zusammenstellung der Mittelwerte aller einzelnen Scorefaktoren der kosmetischen Bewertung dar. Die Patientinnen bewerteten ihr kosmetisches Ergebnis mit einem mittleren Gesamtscore von 7,8 insgesamt besser als die Untersucher mit 7,5. Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,454 jedoch statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 10 Mittelwerte der subjektiven und der objektiven kosmetischen Bewertung, n=43**

	Mittelwert	n	SD
Kosmetik Subjektiv - Global Score	7,84	43	2,19
Kosmetik Objektiv - Global Score	7,52	43	0,97
Kosmetik Subjektiv - Breast Contur	7,67	43	2,25
Kosmetik Objektiv - Breast Contour	8,04	43	1,01
Kosmetik Subjektiv - Breast Symmetry of shape	7,51	43	2,26
Kosmetik Objektiv - Breast Symmetry of shape	7,78	43	1,03
Kosmetik Subjektiv - Breast Symmetry of Volume	6,91	43	2,65
Kosmetik Objektiv - Breast Symmetry of Volume	7,45	43	1,22
Kosmetik Subjektiv - Breast Position lower edge	6,98	43	2,54
Kosmetik Objektiv - Breast Position lower edge	7,79	43	1,05
Kosmetik Subjektiv - Nippel/Areola Symmetry	7,78	41	2,89
Kosmetik Objektiv - Nippel/Areola Symmetry	7,43	41	2,71
Kosmetik Subjektiv - Nippel/Areola Size	7,73	41	2,94
Kosmetik Objektiv - Nippel/Areola Size	7,65	41	2,73
Kosmetik Subjektiv - Nippel/Areola Colour	7,8	41	3,06
Kosmetik Objektiv - Nippel/Areola Colour	7,7	41	2,9
Kosmetik Subjektiv - Scars Amount	7,72	43	2,34
Kosmetik Objektiv - Scars Amount	7,9	43	0,96
Kosmetik Subjektiv - Scars Visibility	7,93	43	2,06
Kosmetik Objektiv - Scars Visibility	7,98	43	0,95

Zum Vergleich der subjektiven und objektiven Bewertung der Kosmetik wurde jeweils für jedes Merkmal ein t-Test für zwei abhängige/gepaarte Stichproben durchgeführt.

Zwischen der subjektiven und der objektiven Bewertung gab es bezüglich der einzelnen Score-Faktoren folglich nur für die "*Breast Position lower edge*" einen statistisch signifikanten Unterschied;  $t(42) = -2,36$ ,  $p = 0,023$ . Hier fiel die subjektive Bewertung im Durchschnitt signifikant niedriger als die objektive Bewertung aus, s. Tabelle 11.

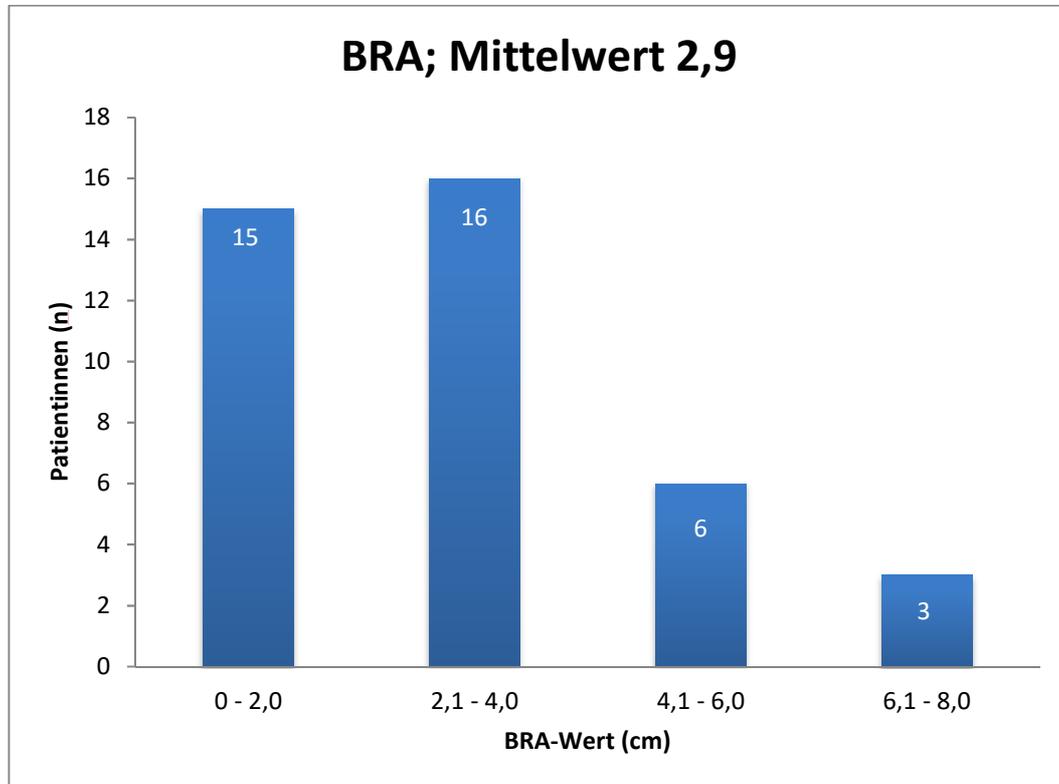
**Tabelle 11 Vergleich der subjektiven und objektiven Kosmetik, t-Test**

	t	df	Sig (2-seitig)
Kosmetik Subjektiv - Global Score – Kosmetik Objektiv - Global Score Mittelwert	0,93	42	0,355
Kosmetik Subjektiv - Breast Contur – Kosmetik Objektiv - Breast Contour Mittelwert	-1,09	42	0,283
Kosmetik Subjektiv - Breast Symmetry of shape – Kosmetik Objektiv - Breast Symmetry of Shape Mittelwert	-0,76	42	0,454
Kosmetik Subjektiv - Breast Symmetry of Volume – Kosmetik Objektiv - Breast Symmetry of Volume Mittelwert	-1,54	42	0,132
Kosmetik Subjektiv - Breast Position lower edge – Kosmetik Objektiv - Breast Position lower edge Mittelwert	-2,36	42	<b>0,023</b>
Kosmetik Subjektiv - Nippel/Areola Symmetry – Kosmetik Objektiv - Nippel/Areola Symmetry Mittelwert	1,20	40	0,239
Kosmetik Subjektiv - Nippel/Areola Size – Kosmetik Objektiv - Nippel/Areola Size Mittelwert	0,26	40	0,796
Kosmetik Subjektiv - Nippel/Areola Colour – Kosmetik Objektiv - Nippel/Areola Colour Mittelwert	0,30	40	0,764
Kosmetik Subjektiv - Scars Amount – Kosmetik Objektiv - Scars Amount Mittelwert	-0,47	42	0,642
Kosmetik Subjektiv - Scars Visibility – Kosmetik Objektiv - Scars Visibility Mittelwert	-0,15	42	0,878

ns; *sign*

### 3.2.4 Objektive kosmetische Bewertung mittels des BRA-Scores

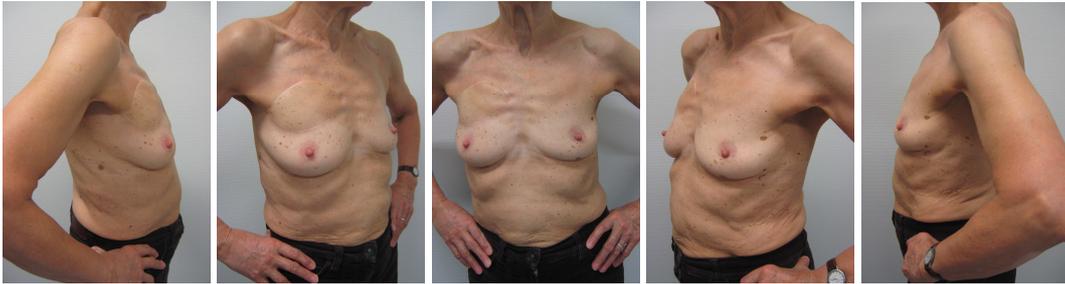
Abbildung 8 Kosmetisches Ergebnis objektiv/ BRA-Wert (Beurteilung der Nippelassymetrie), n=40



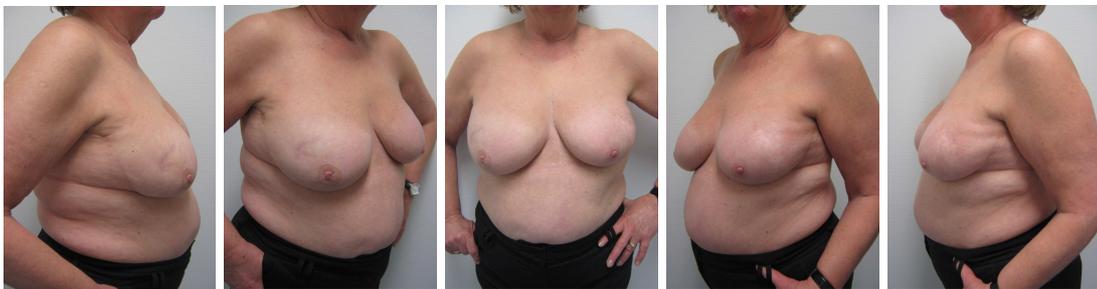
Bei der Berechnung des BRA-Scores konnten 3 von 43 Patientinnen bei fehlendem Nippel-Areola-Komplex nicht berücksichtigt werden. Die Abbildung 8 veranschaulicht die Verteilung der BRA-Werte im untersuchten Patientenkollektiv. Die BRA-Werte reichten von 0,5 bis 8,0. 31 Patientinnen (78%) wiesen BRA-Werte zwischen 0 und 4,0 cm, nur 9 Patientinnen (22%) Werte von über 4,0 cm. Je niedriger der BRA-Wert ist, umso besser ist das kosmetische Ergebnis und umso geringer die Nippelassymetrie. Der mittlere BRA-Wert des untersuchten Kollektivs betrug 2,9 im Vergleich zu einem Referenz-BRA von 1,2 bei nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen. (Pezner, 1985).

Beispielbilder für verschiedene BRA-Scores:

**Abbildung 9. BRA 0,5. Bereich 0 – 2,0**



**Abbildung 10. BRA 2,9. Bereich 2,1 – 4,0**



**Abbildung 11 BRA 5,4. Bereich 4,1 – 6,0**



**Abbildung 12. BRA 8,0. Bereich BRA 6,1 – 8,0**



### 3.2.5 Subjektive und objektive Beurteilung der Kosmetik in Korrelation zum BRA

Um den Einfluss des BRA-Scores auf den kosmetischen Gesamtscore zu überprüfen, wurde eine Spearmanrangkorrelation berechnet. Die Ergebnisse wurden in der Tabelle 12 veranschaulicht.

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BRA-Score und dem objektiven Gesamtscore bei einem  $p = 0,004$  und  $r_s = -0,44$  im Sinne eines moderaten negativen Zusammenhangs festgestellt. Je höher also der BRA Score desto niedriger ist der objektive Gesamtscore.

Für den subjektiven Gesamtscore wurde eine ähnliche Abhängigkeit des BRA-Scores mit dem  $r_s = -0,22$  gefunden, bei einem  $p = 0,172$  lag jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor.

**Tabelle 12 Einfluss des BRA-Scores auf den kosmetischen Score. Spearman Rangkorrelation**

BRA		
Kosmetik Subjektiv - Global Score	Korrelationskoeffizient	-0,220
	Sig (2-seitig)	0,172
	n	40
Kosmetik Objektiv - Global Score Mittelwert	Korrelationskoeffizient	-0,444
	Sig (2-seitig)	<b>0,004</b>
	n	40

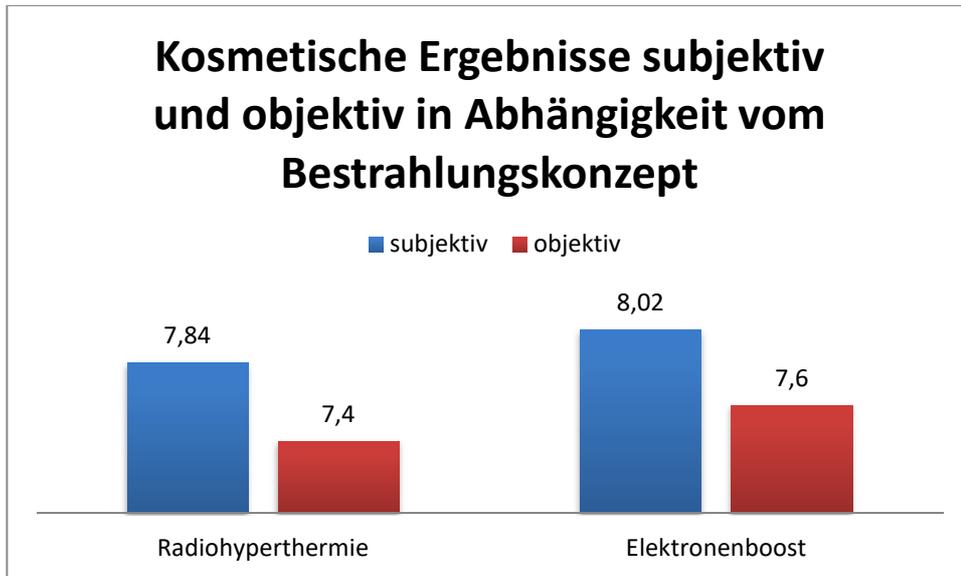
ns; *sign*

### 3.2.6 Einfluss der Boostart und der Operationsmethode auf das kosmetische Ergebnis

Alle untersuchten Patientinnen erhielten zusätzlich zu der Ganzbrustbestrahlung einen lokalen Boost im Bereich des Tumors, 45 von 64 einen Elektronenboost und 19 von 64 Patientinnen eine interstitielle Radiohyperthermie.

Es wurde ein Vergleich der kosmetischen Ergebnisse in Abhängigkeit von der Boostart durchgeführt, s. Abbildung 13. Sowohl die objektiven als auch die subjektiven kosmetischen Ergebnisse fielen für die Patientinnen mit dem Elektronenboost im Vergleich zu der Radiohyperthermiegruppe zunächst besser aus.

**Abbildung 13 Mittelwerte der subjektiven und objektiven Kosmetik abhängig vom Bestrahlungskonzept (Radiohyperthermie vs. Elektronenboost)**



Nach der statistischen Prüfung mittels eines t-Tests handelte es sich jedoch um statistisch nicht signifikante Zusammenhänge zwischen der Kosmetik und den unterschiedlichen Bestrahlungsmethoden, s. Tabelle 13.

**Tabelle 13 Test für die Abhängigkeit der kosmetischen Ergebnisse vom Bestrahlungsmodus (Brachytherapie vs. Elektronenboost)**

	t-Test für die Mittelwertgleichheit		
	t	f	Sig (2-seitig)
Kosmetik Subjektiv - Global Score / Brachytherapie vs. Elektronenboost	-0,32	62	0,751
Kosmetik Objektiv - Global Score Mittelwert / Brachytherapie vs. Elektronenboost	-0,66	41	0,512

Nach Aufteilung der Patientinnen in Gruppen in Abhängigkeit von der Operationsart, also mit und ohne autologer Lappenplastik (LDF/ kein LDF), fiel es auf, dass bis auf einzelne Patientinnen alle restlichen Studienteilnehmerinnen nach einem percutanen Elektronenboost eine Latissimusrekonstruktion bekommen haben. In der Radiohyperthermiegruppe fiel die Aufteilung gleichmäßiger aus. Die besten kosmetischen Ergebnisse wurden in der Radiohyperthermiegruppe nach Latissimusrekonstruktion beobachtet. In beiden Gruppen fielen bessere kosmetische Ergebnisse für Patientinnen nach der Rekonstruktion mit einem Latissimus-Lappen auf. Die Gruppe der Patientinnen, die

ohne Latissimus-Flap operiert wurden und einen Elektronenboost erhielt, ließ sich wegen der unzureichenden Patientenzahl nicht beurteilen.

Der Einfluss der Boostart (Brachytherapie vs. Elektronenboost) und der Operationsart (LDF vs. kein LDF) auf die Mittelwerte der subjektiven und objektiven kosmetischen Auswertung sowie eine Wechselwirkung/Interaktion zwischen den beiden genannten Variablen, Boostart und Operationsart, wurde untersucht. Im direktem Vergleich der zwei Boostgruppen fielen die Mittelwerte der Patientinnen, die mit einem Latissimus-Lappen versorgt wurden, insgesamt etwas besser aus.

Mittels zweifaktorieller ANOVA wurden die o.g. Effekte untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Boostart, unabhängig von der OP-Art, auf die Kosmetik festgestellt werden. Ebenso bestand keine statistische Signifikanz für die kosmetischen Ergebnisse in Abhängigkeit von der Operationsart, unabhängig von der Boostart.

Auf die Frage: Gibt es in Abhängigkeit von der Boostart einen Unterschied in der Kosmetik zwischen den Patientinnen mit Latissimusrekonstruktion und ohne Rekonstruktion, wurde ebenso kein signifikanter Effekt gefunden, Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 17.

**Tabelle 14 Einfluss der Boostart und der Operationsart auf das subjektive kosmetische Ergebnis**

Boostart		Subjektive Kosmetik / Mittelwert	SD	n
Brachytherapie	mit LDF	8,25	1,16	8
	ohne LDF	7,55	2,42	11
	Gesamt	7,84	1,98	19
Elektronenboost	mit LDF	8,12	1,99	43
	ohne LDF	6,00	4,24	2
	Gesamt	8,02	2,09	45
Gesamt	mit LDF	8,14	1,88	51
	ohne LDF	7,31	2,59	13
	Gesamt	7,97	2,05	64

**Tabelle 15 Einfluss der Boostart und der Operationsart auf das objektive kosmetische Ergebnis**

Boostart		Objektive Kosmetik/ Mittelwert	SD	n
Brachytherapie	mit LDF	8,00	1,08	5
	ohne LDF	7,03	1,09	9
	Gesamt	7,38	1,15	14
Elektronenboost	mit LDF	7,60	0,91	28
	ohne LDF	7,25		1
	Gesamt	7,59	0,89	29
Gesamt	mit LDF	7,66	0,93	33
	ohne LDF	7,05	1,03	10
	Gesamt	7,52	0,97	43

**Tabelle 16 Zweifaktorielle Varianzanalyse ANOVA, Einfluss der Operationsart und der Boostart auf das subjektive kosmetische Ergebnis**

Kosmetisches Ergebnis, subjektiv	df	F	Sig
Boostart	1	0,91	0,345
Operationsart	1	2,56	0,115
Boostart * Operationsart	1	0,64	0,427
Fehler	60		

**Tabelle 17 Zweifaktorielle Varianzanalyse ANOVA, Einfluss der Operationsart und der Boostart auf das objektive kosmetische Ergebnis**

Kosmetisches Ergebnis, objektiv	df	F	Sig
Boostart	1	0,03	0,873
Operationsart	1	1,39	0,246
Boostart * Operationsart	1	0,31	0,581
Fehler	39		

### 3.2.7 Einfluss der patienten- und therapieabhängigen Parameter auf das kosmetische Ergebnis

Tabelle 18 Einfluss der patienten- und therapieabhängigen Parameter auf die kosmetischen Ergebnisse. Signifikanzprüfung

Patientenabhängige und therapeutische Parameter	Signifikanz Kosmetik, subjektiv	Signifikanz Kosmetik, objektiv
Brustgröße	0,927	0,477
BMI	0,946	0,058
Menopausenstatus	0,148	0,482
Lymphödem	0,167	0,67
Studienalter	0,219	0,403
Nachbeobachtungszeit	0,784	0,425
Tumorgröße	0,271	0,153
Tumorage	0,637	0,498
Ein- und Mehrherdigkeit	0,608	0,312
LAT vs. kein LAT	0,295	0,083
Boostart	0,644	0,507
Distanz Bestrahlung - OP	0,37	0,355
BRA	0,172	<b>0,004</b>

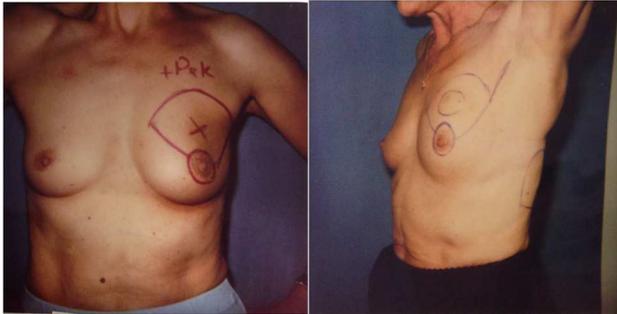
ns; *sign*

Ein signifikanter Einfluss auf das objektive Ergebnis der Kosmetik wurde für den BRA-Score nachgewiesen. Die übrigen, in der Tabelle 18 aufgeführten patienten- und therapieabhängigen Parameter, standen in keinem signifikanten Zusammenhang zum subjektiven und objektiven kosmetischen Ergebnis.

### 3.2.8 Beispielfotos vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Studie

Zur Veranschaulichung der kosmetischen Ergebnisse wurden von den einzelnen Patientinnen Beispielfotos vor dem Therapiebeginn und Fotos, die zum Zeitpunkt der Studie angefertigt wurden, aufgeführt. Rechts der Fotos befinden sich Angaben zu der jeweiligen Therapie, des Tumorstadiums und der Tumoreigenschaften. Beispiel 1, Beispiel 2, Beispiel 3, Beispiel 4.

#### Beispiel 1



**Alter:** 57J/ 70J

**Histologie:** Invasiv ductales  
Mammakarzinom links oben

**TU-Stadium:** cT2(3cm) cN0 G2

**Rezeptorstatus:** Positiv

**Chemotherapie:** Neoadjuvant, 4xEC

**Strahlentherapie:** Neoadjuvant, per-  
kutan 50 Gy, Elektronenboost 10 Gy,  
Supragrube

**Endokrine Therapie:** Tamoxifen 3J  
20mg, 2J 10mg

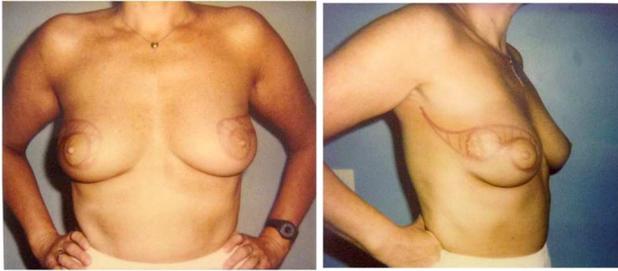
**Operation:** Teilmastektomie mit  
Latissimus-Flap und Axilladissektion  
links

**Entnommenes Gewebe:** 290g

**Rezidiv:** Nein



### Beispiel 2



**Alter:** 50J/ 70J

**Dgn.:** Invasiv ductales Mammakarzinom rechts oben außen

**TU-Formel:** cT3(6cm) pN0(0/19) G2

**Chemotherapie:** Neoadjuvant, 4xEC

**Strahlentherapie:** Neoadjuvant, perkutan 50 Gy, Radiohyperthermie

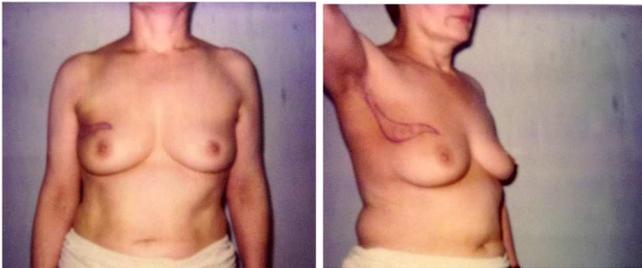
**Endokrine Therapie:** Tamoxifen 10J

**Operation:** Quadrantektomie, Mastopexie rechts, kein LDF, Angleichung kontralateral

**Entnommenes Gewebe:** 120g

**Rezidiv:** Nein

### Beispiel 3



**Alter:** 54J/ 73J

**Dgn.:** Invasiv ductales Mammakarzinom rechts oben außen

**TU-Formel:** cT2(2,5cm) pN0(0/17) G3

**Chemotherapie:** Neoadjuvant, No-vantron

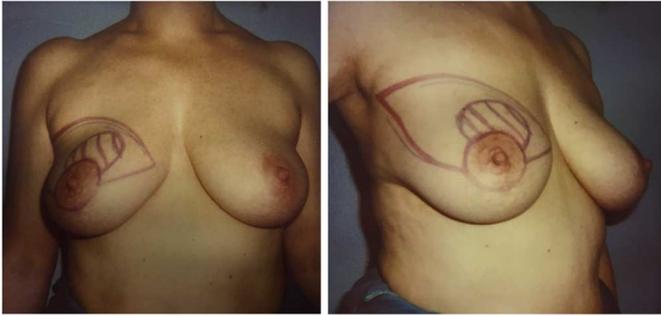
**Strahlentherapie:** Neoadjuvant, perkutan 50 Gy mit Supragrube, Radiohyperthermie

**Endokrine Therapie:** Abgelehnt

**Operation:** Quadrantektomie, Axilladissektion rechts

**Entnommenes Gewebe:** 60g

#### Beispiel 4



**Alter:** 50J/ 68J

**Dgn.:** Invasiv ductales Mammakarzinom rechts cranial

**TU-Formel:** cT2(5,5cm) pN0(0/13)  
G3 ÖR/PR positiv

**Chemotherapie:** Novantron

**Strahlentherapie:** Neoadjuvant,  
perkutan 50 Gy mit Supragrube,  
Radiohyperthermie

**Endokrine Therapie:** Tamoxifen  
über 3,5 J.

**Operation:** Teilmastektomie mit  
Latissimus-Flap und Axilladissektion

**Entnommenes Gewebe:** 480g



### 3.3 Lebensqualität

Zur Auswertung der Lebensqualität des Patientenkollektivs lagen Daten von 62 Patientinnen vor, s. Tabelle 19.

**Tabelle 19 Lebensqualität, EORTC QLQ-C30: Globalstatus, Funktions- und Symptomskalen**

	n		Mittelwert	SD
	Gültig	Fehlend		
QLQ-C30 - Globalstatus	62	2	75,13	18,14
QLQ-C30 - FS Körperliche Funktion	62	2	85,16	14,90
QLQ-C30 - FS Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit	61	3	80,05	24,31
QLQ-C30 - FS Emotionales Wohlbefinden	61	3	80,33	21,89
QLQ-C30 - FS Kognitive Funktion	61	3	87,43	17,65
QLQ-C30 - FS Soziale Funktion	61	3	86,34	22,67
QLQ-C30 - SS Müdigkeit/Erschöpfung	62	2	22,58	23,37
QLQ-C30 - SS Übelkeit/Erbrechen	62	2	1,34	5,48
QLQ-C30 - SS Schmerzen	62	2	21,77	26,58
QLQ-C30 - SS Dyspnoe	61	3	16,39	24,81
QLQ-C30 - SS Schlafstörung	62	2	29,57	34,73
QLQ-C30 - SS Appetitmangel	61	3	1,64	7,27
QLQ-C30 - SS Verstopfung	61	3	9,29	22,05
QLQ-C30 - SS Durchfall	61	3	5,46	19,42
QLQ-C30 - SS Finanzielle Schwierigkeiten	61	3	9,84	23,84

#### 3.3.1 Vergleich der Lebensqualität der Studienpatientinnen mit der weiblichen Allgemeinbevölkerung

Die Untersuchung der Globaleinschätzung der Gesundheit und der Lebensqualität (LQ-Globalscore) des Studienkollektivs ergab einen Mittelwert von 75 und lag damit auf der Grenze zwischen der Bewertung gut und ausgezeichnet. Insgesamt 82,3% der Patientinnen bezeichneten ihre Lebensqualität und die Gesundheit als gut bis ausgezeichnet.

**Tabelle 20 Lebensqualität. Globaleinschätzung der Gesundheit und der Lebensqualität, Studienkollektiv, n=62**

LQ-Globalscore	Mittelwert	Prozent
ausgezeichnet	>75-100	58,1%
gut	>50-75	24,2%
mäßig	>25-50	16,1%
schlecht	0-25	1,6%

Aus der Tabelle 20 geht hervor, dass 58,1% der Patientinnen ihre LQ-Globaleinschätzung als „ausgezeichnet“ bezeichneten. Weitere 24,2% der Patientinnen gaben eine „gute“, 16,1% eine „mäßige“ und nur 1,6% eine „schlechte“ Lebensqualität zusammen mit deren Gesundheitszustand an.

In der Tabelle 21 wurden die Ergebnisse der Studienpatientinnen (n=62) mit der deutschen weiblichen Allgemeinbevölkerung (n=1139) im Bereich der Funktions- und Symptomskalen des Lebensqualitätsbogens QLQ-C30 verglichen.

**Tabelle 21 QLQ-C30, Lebensqualität der Studienpatientinnen im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung, t-Test**

Lebensqualität, QLQ-C30, Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, t-Test	MW (Studienpatientinnen)	SD (Studienpatientinnen)	MW (Weibliche Bevölkerung)	SD (Weibliche Bevölkerung)	Signifikanz (2-seitig)
Globalstatus	75,13	18,14	69,20	12,90	<b>0,0006</b>
FS Körperliche Funktion	85,16	14,90	88,70	17,50	0,1185
FS Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit	80,05	24,31	86,60	23,70	<b>0,0359</b>
FS Emotionales Wohlbefinden	80,33	21,89	76,30	22,20	0,1672
FS Kognitive Funktion	87,43	17,65	90,10	18,40	0,2688
FS Soziale Funktion	86,34	22,67	90,30	20,10	0,1368
SS Müdigkeit/Erschöpfung	22,58	23,37	19,50	23,10	0,3071
SS Übelkeit/Erbrechen	1,34	5,48	3,60	11,40	0,1212
SS Schmerzen	21,77	26,58	17,20	25,30	0,1674
SS Dyspnoe	16,39	24,81	9,10	21,60	<b>0,0110</b>
SS Schlafstörung	29,57	34,73	19,10	29,00	<b>0,0063</b>
SS Appetitmangel	1,64	7,27	6,30	17,40	<b>0,0376</b>
SS Verstopfung	9,29	22,05	4,30	14,90	<b>0,0134</b>
SS Durchfall	5,46	19,42	3,10	12,60	0,1683
SS Finanzielle Schwierigkeiten	9,84	23,84	6,30	18,60	0,1543

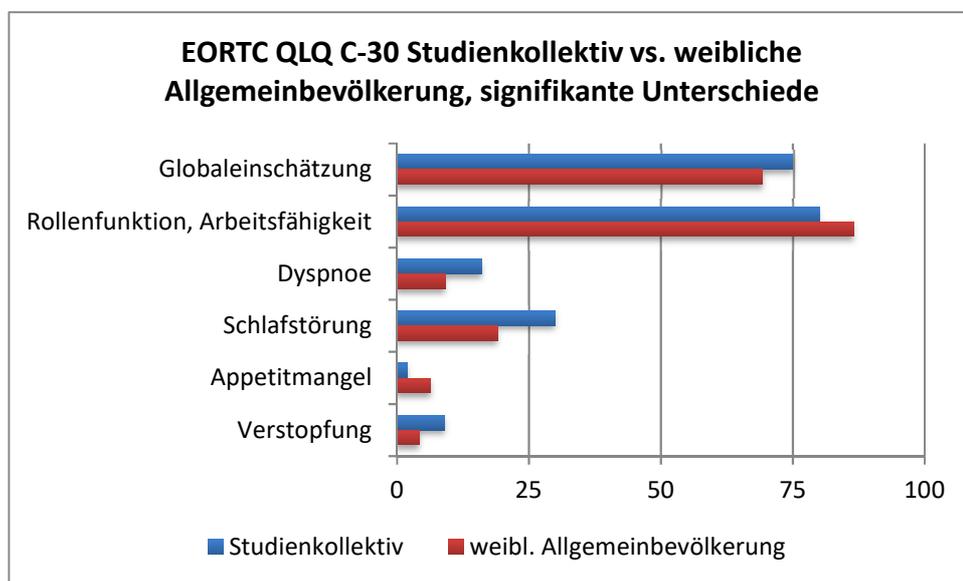
FS: Funktionsskala, SS: Symptomskala; ns; **sign**

Der LQ-Globalscore des Studienkollektivs fiel im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besser aus, das Ergebnis des t-Tests mit einem  $p=0,0006$  war signifikant, der Wert für das Patientenkollektiv im „ausgezeichneten“ Bereich. Für die Funktionsskala Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit lagen bei den Studienpatientinnen signifikant schlechtere Werte als bei der Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung vor.

Die Studienpatientinnen beklagten signifikant mehr körperliche Beschwerden, wie Dyspnoe, Schlafstörung und Verstopfung als die Allgemeinbevölkerung. Die Ergebnisse lagen jedoch für beide Gruppen immer noch im Bereich der ausgezeichneten bzw. guten Lebensqualität. Über Appetitmangel klagten sogar signifikant mehr Frauen aus der Kontrollgruppe als aus der Studiengruppe.

In der Abbildung 14 wurden die signifikanten Unterschiede zwischen dem Studienkollektiv und der weiblichen Allgemeinbevölkerung dargestellt.

**Abbildung 14 EORTC QLQ C-30 – Signifikante Unterschiede zwischen dem Studienkollektiv (n=62) und der weiblichen Allgemeinbevölkerung (n=1139)**



Sowohl für die Funktionsskalen: Körperliche Funktion, Emotionales Wohlbefinden, Kognitive Funktion und Soziale Funktion als auch für die Symptomskalen: Müdigkeit/Erschöpfung, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Durchfall und Finanzielle Schwierigkeiten ergaben sich für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

### 3.3.2 Vergleich der Lebensqualität mit der Kosmetik

Zur Überprüfung des Einflusses der kosmetischen Beurteilung auf die Lebensqualität wurden Pearson Korrelationen berechnet. Zwischen dem Globalscore der subjektiven und objektiven Kosmetik und der Globaleinschätzung der Lebensqualität wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden.

*Vergleich des Globalscores der Kosmetik mit den QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen*

**Tabelle 22 Lebensqualität – Zusammenhang zur Kosmetik, QLQ-C30 Funktionsskalen**

QLQ-C30 Funktionsskalen		Körperliche Funktion	Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit	Emotionales Wohlbefinden	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Kosmetik Subjektiv - Global Score	Korrel. n. Pearson	0,153	0,002	0,072	0,308	0,140
	Signifikanz (2-seitig)	0,236	0,985	0,583	<b>0,016</b>	0,280
	n	62	61	61	61	61
Kosmetik Objektiv - Global Score Mittelwert	Korrel. n. Pearson	0,086	-0,057	-0,180	-0,166	-0,119
	Signifikanz (2-seitig)	0,585	0,722	0,253	0,293	0,454
	n	43	42	42	42	42

„Korrel. n. Pearson“ Korrelation nach Pearson; ns; *sign*

Die Prüfung der Zusammenhänge zwischen der Kosmetik und den einzelnen Funktionsskalen der Lebensqualität ergab einen moderaten Zusammenhang der Kognitiven Funktion der LQ und des Globalscores der subjektiven Kosmetik, das Ergebnis war mit einem  $p=0,016$  statistisch signifikant, s. Tabelle 22. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Globalscore der objektiven und subjektiven Kosmetik und den Symptomskalen des QLQ-C30.

*QLQ-Br23 Funktions- und Symptomskalen, Mittelwerte Patientenkollektiv*

Tabelle 23 zeigt die Mittelwerte der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-Br23-Bogens für das Patientenkollektiv. Alle Werte lagen im Bereich „gut“ und „ausgezeichnet“, lediglich der Mittelwert für Sexualfreude wurde als „mäßig“ eingestuft. Zu berücksichtigen ist, dass hier Antworten von nur 22 Patientinnen vorlagen.

**Tabelle 23 QLQ-Br23 Funktions- und Symptomskalen. Mittelwerte für das Patientenkollektiv**

QLQ-Br23	n	Mittelwert	SD
<b>Funktionskalen <sup>a</sup></b>			
Körpergefühl	60	83	22,6
Sexualfunktion	55	73	26
Sexualfreude	22	42	34,4
Zukunftsperspektive	59	69	32,9
<b>Symptomskalen <sup>b</sup></b>			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	61	17	16,7
Brustsymptome	61	15	21,3
Armsymptome	61	29	27,1
Haarverlust	16	44	39,8

<sup>a</sup> Hohe Werte gute Lebensqualität

<sup>b</sup> Hohe Werte schlechte Lebensqualität

*Vergleich des Globalscores der Kosmetik mit den Funktionsskalen des QLQ-Br23*

Es wurde ein statistisch signifikanter moderater Zusammenhang zwischen dem Körpergefühl und der subjektiven Kosmetik festgestellt, d.h. je besser das Körpergefühl der Patientinnen umso besser war ihr subjektives kosmetisches Ergebnis und umgekehrt, je schlechter das kosmetische Ergebnis umso schlechter das Körpergefühl, s. Tabelle 24.

**Tabelle 24 Lebensqualität – Zusammenhang zur Kosmetik, QLQ-Br23 Funktionsskalen**

QLQ-BR23 Funktionsskalen		Körpergefühl	Sexualfunktion	Sexualfreude	Zukunftsperspektive
Kosmetik Subjektiv - Global Score	Korrel. n. Pearson	0,450	-0,033	-0,144	0,016
	Signifikanz (2-seitig)	<b>0,000</b>	0,812	0,523	0,906
	n	60	55	22	59
Kosmetik Objektiv - Global Score Mittelwert	Korrel. n. Pearson	0,103	-0,033	-0,230	0,090
	Signifikanz (2-seitig)	0,516	0,841	0,471	0,576
	n	42	39	12	41

„Korrel. n. Pearson“ Korrelation nach Pearson; ns; **sign**

### Vergleich des Globalscores der Kosmetik mit den Symptomskalen des QLQ-Br23

Für die Symptomskalen des QLQ-Br23 „Brustsymptome“ sowie „Armsymptome“ zeigte sich ein negativer r-Wert für die Korrelation nach Pearson. Somit bestand hier ein moderater negativer Zusammenhang zu der subjektiven Kosmetik. Es bedeutet, dass je weniger Brust- und Armsymptome, umso besser fiel das subjektive kosmetische Ergebnis aus, s. Tabelle 25. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant.

**Tabelle 25 Lebensqualität – Zusammenhang zur Kosmetik, QLQ-Br23 Symptomskalen**

QLQ-Br23 Symptomskalen		Nebenwirkungen der Systemtherapie	Brustsymptome	Armsymptome	Haarverlust
Kosmetik Subjektiv - Global Score	Korrel. n. Pearson	-0,009	-0,362	-0,312	0,020
	Signifikanz (2-seitig)	0,946	<b>0,004</b>	<b>0,014</b>	0,940
	n	61	61	61	16
Kosmetik Objektiv - Global Score Mittelwert	Korrel. n. Pearson	-0,037	-0,022	0,028	0,537
	Signifikanz (2-seitig)	0,817	0,891	0,861	0,059
	n	42	42	42	13

„Korrel. n. Pearson“ Korrelation nach Pearson; ns; **sign**

### Einfluss der patienten- und therapieabhängiger Parameter auf die Lebensqualität

Die Vergleiche der Globaleinschätzung der Lebensqualität mit den einzelnen patienten- und therapieabhängigen Parametern ergaben lediglich für die Tumorage einen signifikanten Zusammenhang, s. Tabelle 26.

Die Brustgröße, der BMI, Menopausenstatus, Lymphödem des Armes, Studienalter, Nachbeobachtungszeit, Tumorgröße, Tumorverteilung in der Brust, Operationsmodus oder Boostart hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität.

Im paarweisen Vergleich der Tumorlokalisationen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) in der Lebensqualität von den Patientinnen mit der Tumorage oben außen und der Tumorage unten außen mit Mittelwerten der Globaleinschätzung 81,79 vs. 43,75 mit einer besseren Lebensqualität bei der Tumorage oben außen. Eine signifikant bessere Lebensqualität zeigte sich auch bei Patientinnen mit quadrantenübergrei-

fend gelegenen Tumor im Vergleich zu Patientinnen mit der Tumorumlage unten außen mit Mittelwerten 74,44 für quadrantenübergreifend zu 43,75 für unten außen.

**Tabelle 26 Einfluss der patienten- und therapieabhängiger Parameter auf den Globalstatus des QLQ-C30**

Patientenabhängige und therapeutische Parameter	QLQ-C30 Globaleinschätzung
Brustgröße	0,762
BMI	0,209
Menopausenstatus	0,362
Lymphödem des Armes	0,312
Studienalter	0,067
Nachbeobachtungszeit	0,184
Tumorgröße	0,208
Tumorumlage	<b>0,002</b>
Ein- und Mehrherdigkeit	0,879
LDF vs. kein LDF	0,977
Boostart	0,541

ns; *sign*

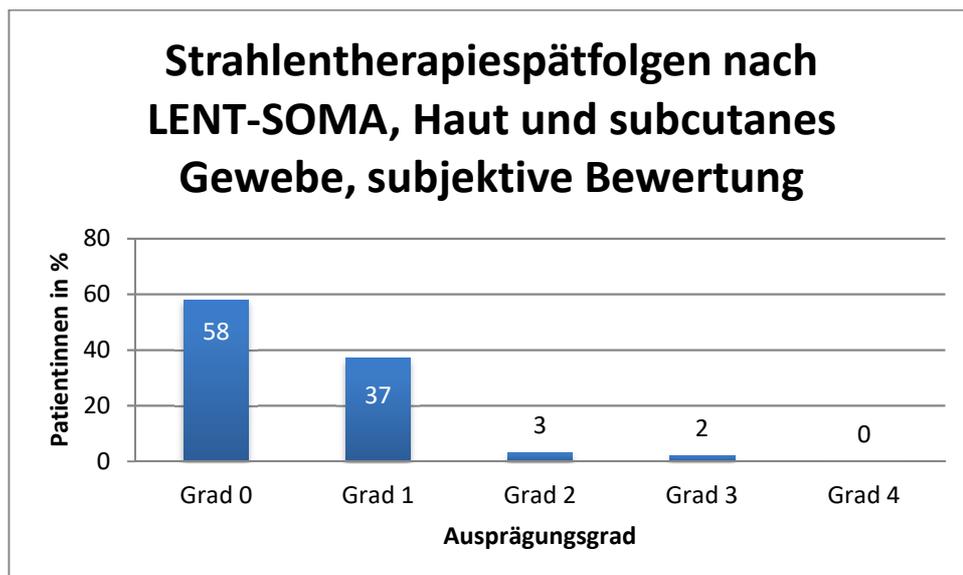
### 3.4 Spätfolgen der Strahlentherapie

Bei den meisten untersuchten Studienpatientinnen lagen keine Beschwerden als Folgen der stattgehabten Strahlentherapie vor. Traten Beschwerden auf, wurden sie meistens im Sinne von Grad 1 nach LENT-SOMA, also geringer Ausprägung, eingestuft. Nur bei wenigen Patientinnen traten stärkere Beschwerden mit der Ausprägung Grad 2-4 auf.

#### 3.4.1 Strahlentherapiefolgen, subjektive Bewertung nach LENT-SOMA-Klassifikation

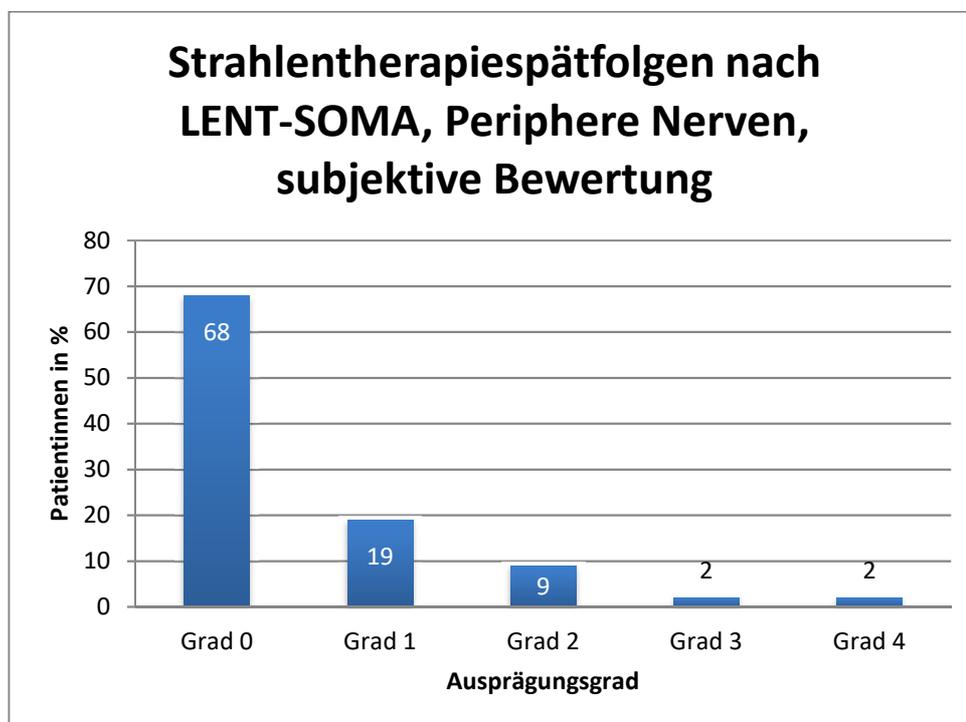
Bei den Fragen zu den Hauterscheinungen im früheren Strahlenfeld gaben 24/64 Patientinnen (37%) leichte Beschwerden im Sinne von Grad 1 nach LENT-SOMA, verbunden mit z.B. Schuppung, Rauheit, Teleangiektasien, Pigmentierung mit zusätzlich ggf. Überempfindlichkeit und/ oder Juckreiz der Haut, an. Lediglich 2/64 Patientinnen (3%) gaben eine Notwendigkeit der Hautbehandlung aufgrund der o.g. Hauterscheinungen bzw. zeitweiliger Schmerzen der Haut im Sinne von symptomatischen Beschwerden Grad 2 nach LENT-SOMA an. Nur eine einzige Patientin (2%) gab eine Einschränkung durch dauerhafte Schmerzen der bestrahlten Haut im Sinne von Grad 3 nach LENT-SOMA an. Eine Beeinträchtigung der Haut und des subcutanen Fettgewebes im Sinne von Grad 4 wurde von keiner Patientin angegeben. Die Ergebnisse wurden in der Abbildung 15 dargestellt.

Abbildung 15 Spätfolgen nach LENT-SOMA, Haut und subcutanes Gewebe, subjektive Bewertung, n=64, Angaben in %



Bezüglich der Nervenbeeinträchtigung im früherem Strahlenfeld gaben 44/64 Patientinnen (68%) keine Beschwerden an. 12/64 Patientinnen (19%) beklagten gelegentliche Überempfindlichkeit und/ oder Kribbeln im Arm der bestrahlten Seite im Sinne von Grad 1 nach LENT-SOMA an. 6/64 Patientinnen (9%) stuften ihre Beschwerden als Grad 2 nach LENT-SOMA ein. Diese waren verbunden mit zeitweiligen Schmerzen und/oder Überempfindlichkeit und/oder weniger als 50% Kraftminderung. Jeweils eine Patientin (je 2%) gab Beschwerden im Sinne von Grad 3 bzw. 4 nach LENT-SOMA an, siehe Abbildung 16.

**Abbildung 16 Spätfolgen nach LENT-SOMA, Periphere Nerven, subjektive Bewertung, n=64. Angaben in Prozent**



Im Bereich „Muskulatur und Weichteilgewebe“ waren 40/64 Patientinnen (62%) asymptomatisch. Bei 17/64 Patientinnen (27%) traten gelegentlich Beschwerden im Schultergelenk der bestrahlten Seite im Sinne von Schmerzen bzw. geringer Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten, gleichwertig mit Grad 1-Beeinträchtigung nach LENT-SOMA, auf. Beschwerden im Sinne von Grad 2 mit Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten bzw. zeitweiligen, gelegentlichen Schmerzen traten bei 5 von 64 Patientinnen (8%) auf. Nur 2 Patientinnen (3%) gaben dauerhafte Schmerzen mit Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten entsprechend Grad 3 nach LENT-SOMA an. Grad 4-Beschwerden wurden von keiner Patientin angegeben, siehe Abbildung 17.

Abbildung 17 Spätfolgen nach LENT-SOMA, Muskulatur, Weichteilgewebe, subjektive Beurteilung, n=64. Angaben in %

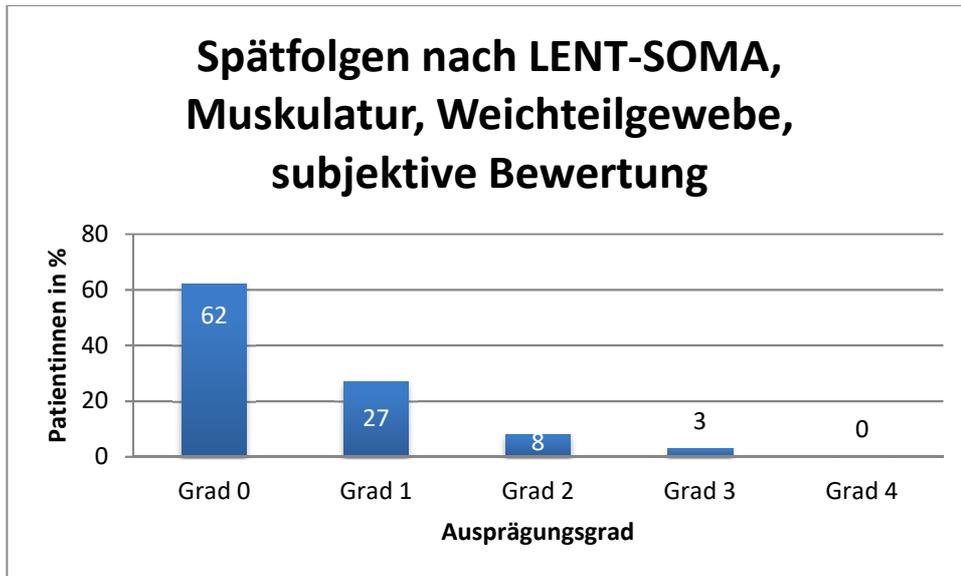


Tabelle 27 gibt die Ergebnisse der subjektiven Bewertung der Strahlentherapiefolgen zusammengefasst wieder.

Tabelle 27 Strahlentherapiespätfolgen, subjektive Bewertung nach LENT-SOMA-Klassifikation. n=64 (in Prozent)

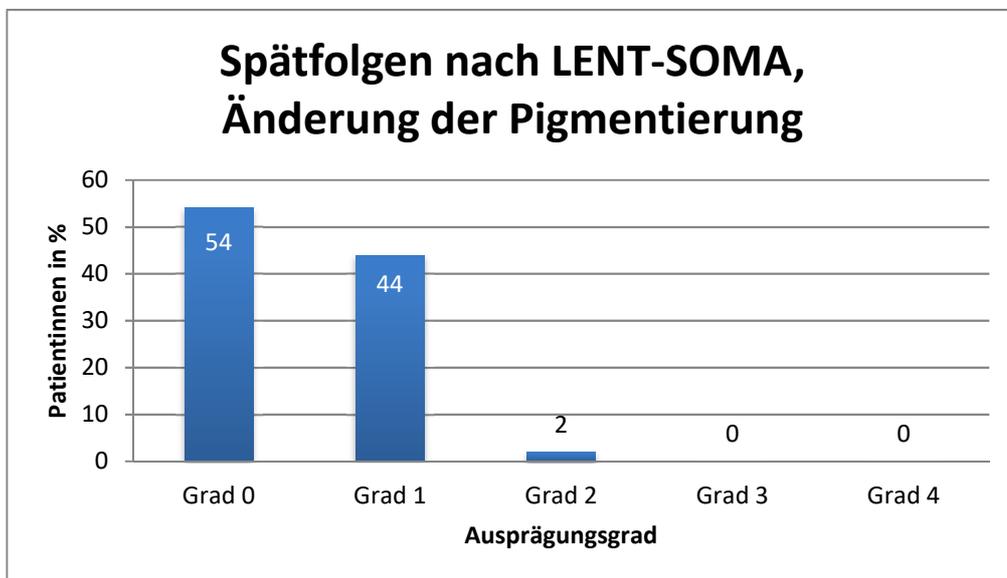
Patientinnen n = 64 (in Prozent)					
Organsystem	Grad 0 nicht vorhanden	Grad 1 vorhanden, asymptomatisch	Grad 2 sympto- matisch	Grad 3 sekundäre Fehlfunktion	Grad 4 völliger Funktionsausfall
Haut und subcu- tanes Gewebe	37 (58)	24 (38)	2 (3)	1 (2)	0 (0)
Periphere Nerven	44 (68)	12 (19)	6 (9)	1 (2)	1 (2)
Muskulatur, Weichteilgewebe	40 (62)	17 (27)	5 (8)	2 (3)	0 (0)

### 3.4.2 Strahlentherapiefolgen, objektive Bewertung nach LENT-SOMA-Klassifikation

Bei der Auswertung der Strahlentherapiefolgen im Bereich der Haut fielen am häufigsten die Änderungen der Pigmentierung der Haut bzw. die Teleangiektasien im früheren Strahlenfeld auf. Beschwerden im Sinne von Hautödem oder Ulcus bzw. Nekrose traten nicht auf.

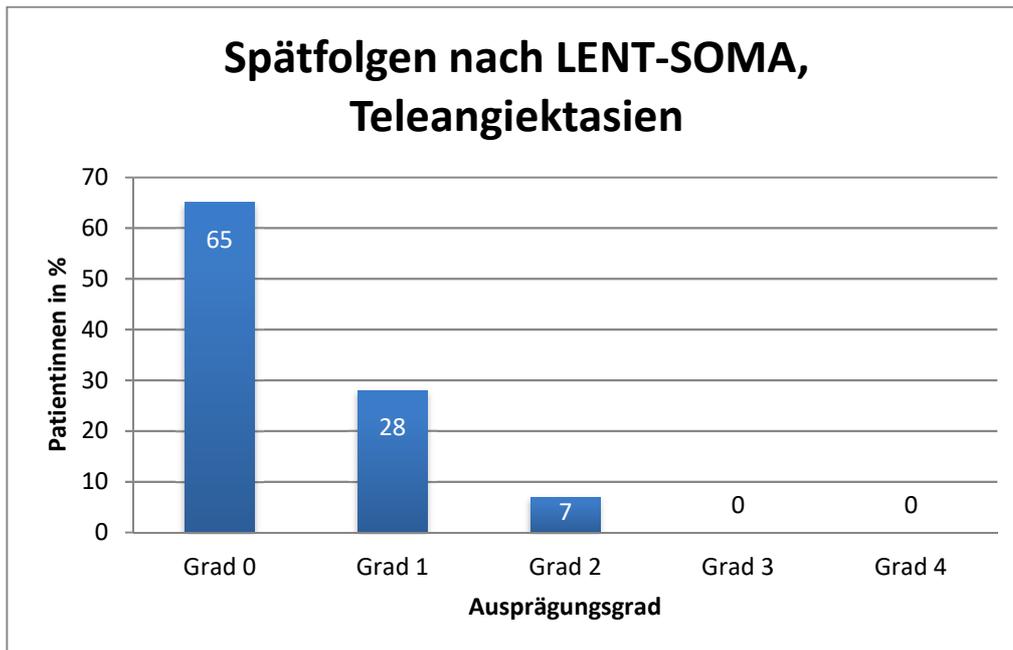
Bei 19 von 43 Frauen (44%) trat eine Änderung der Pigmentierung Grad 1-Ausprägung nach LENT-SOMA auf. Nur bei einer Patientin wurde Grad 2 beim Vorliegen einer flächenhaften Rötung beschrieben, s. Abbildung 18.

**Abbildung 18 Spätfolgen nach LENT-SOMA, objektiv, Änderung der Pigmentierung, n=43. Angaben in Prozent**



Bei 12 von 43 Patientinnen (28%) traten Teleangiektasien geringer Ausprägung im Sinne von Grad 1 nach LENT-SOMA auf. Grad 2 wurde bei 3/43 Patientinnen (7%) und Grad 3 und 4 bei keiner Patientin beobachtet. Bei den meisten Patientinnen, d.h. bei 28 (65%), wurden keine Teleangiektasien beschrieben, s. Abbildung 19.

Abbildung 19 Spätfolgen nach LENT-SOMA, Teleangiektasien, n=43. Angaben in Prozent



Bei jeweils einer Patientin (je 2%) fanden sich Grad 1-Veränderungen nach LENT-SOMA im Sinne einer Fibrose/Narbe bzw. Atrophie/Kontraktion im Bereich der bestrahlten Brust. Stärkere Ausprägungsgrade bzgl. der beiden Veränderungen bestanden nicht, siehe Abbildung 20 und Abbildung 21.

Abbildung 20 Spätfolgen nach LENT-SOMA, Fibrose/ Narbe. n=43. Angaben in Prozent

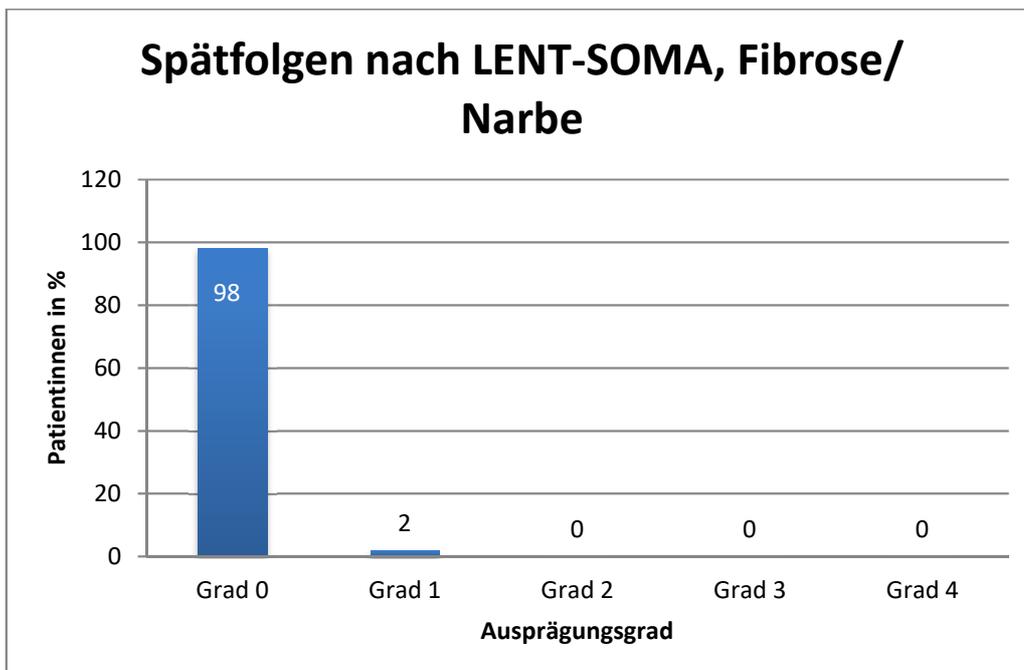
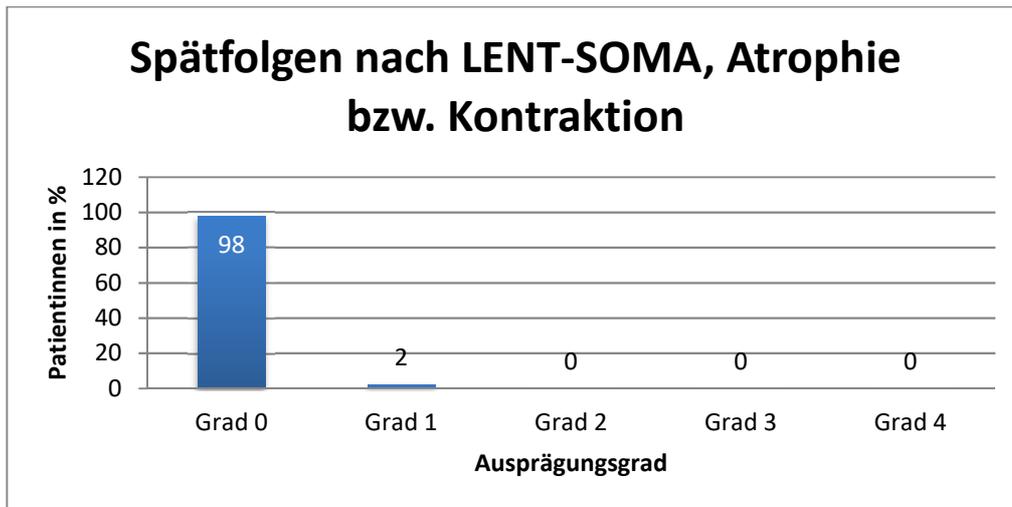
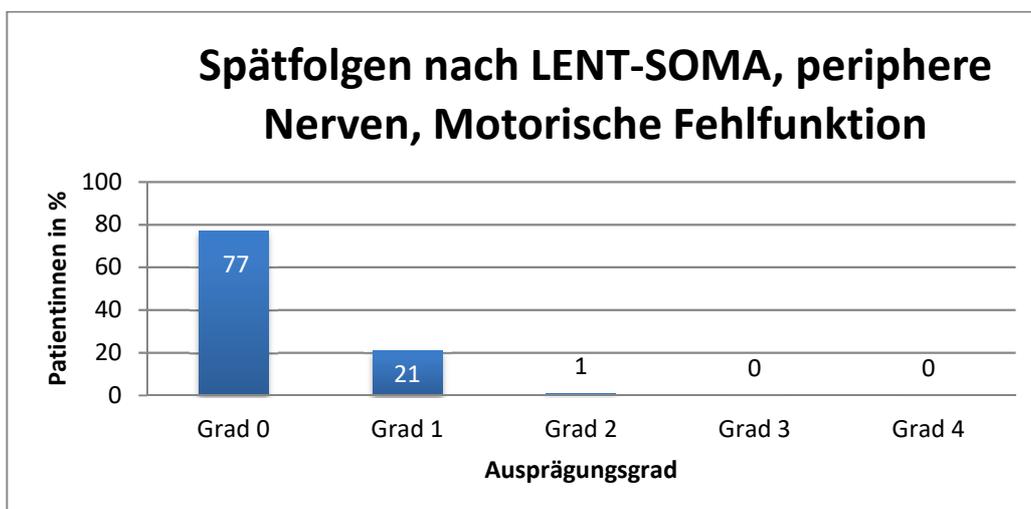


Abbildung 21 Spätfolgen nach LENT-SOMA, Atrophie bzw. Kontraktion. n=43. Angaben in Prozent



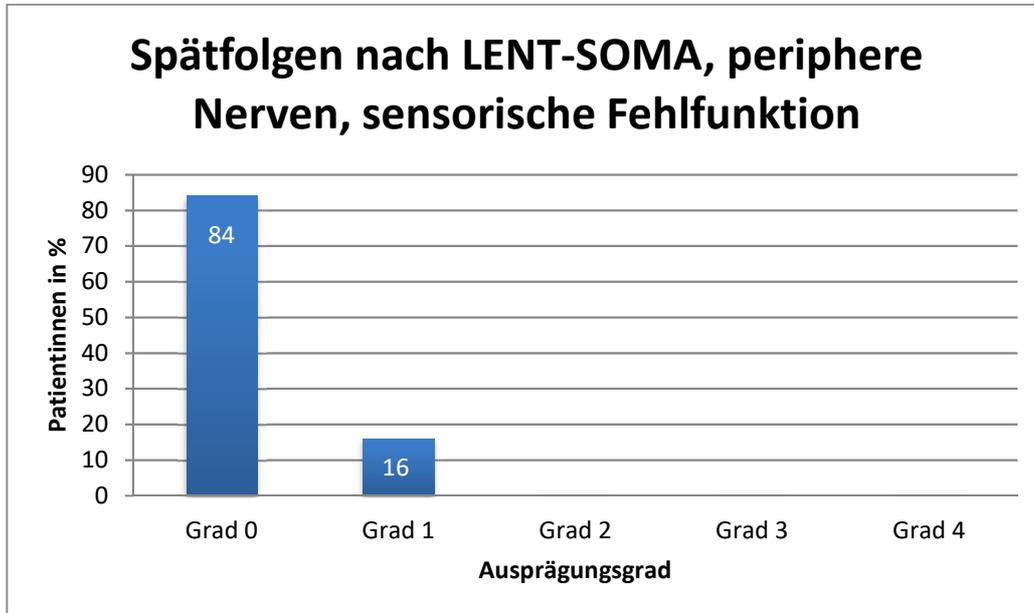
Die objektiven Spätfolgen der Strahlentherapie an den peripheren Nerven konnten im Rahmen der Befragung bei der persönlichen Vorstellung in der Klinik, jedoch nicht anhand der digitalen Bilder, erhoben werden. 9 von 43 Patientinnen (21%) beklagten einen geringen Verlust der motorischen Funktion von weniger als 20% im Sinne von Grad 1, bei lediglich einer Patientin (2%) wurde der Verlust der motorischen Funktion auf 20-30% im Sinne von Grad 2 nach LENT-SOMA geschätzt. Bei dieser Patientin handelt es sich um eine Patientin nach Latissimusrekonstruktion, so dass in diesem Fall die Differenzierung zwischen den Folgen der Strahlentherapie und Einschränkung nach operativer Therapie nicht sicher möglich ist. 33 Patientinnen (77%) waren bezüglich der o.g. Symptomatik beschwerdefrei, Grad 0 nach LENT-SOMA, s. Abbildung 22.

Abbildung 22 Spätfolgen nach LENT-SOMA, periphere Nerven, motorische Fehlfunktion. n=43. Angaben in Prozent



7 Patientinnen (16%) von 43 klagten über Parästhesien im Arm der bestrahlten Seite im Sinne von Grad 1 nach LENT-SOMA im Bereich der peripheren Nerven. 36 Patientinnen (84%) waren diesbezüglich beschwerdefrei, siehe Abbildung 23.

**Abbildung 23 Spätfolgen nach LENT-SOMA, periphere Nerven, sensorische Fehlfunktion. n=43. Angaben in %**



Spätfolgen nach LENT-SOMA im Bereich der Muskulatur und des Weichteilgewebes wurden nicht beobachtet.

Eine Zusammenfassung der objektiven Spätnebenwirkungen gibt Tabelle 28 wieder.

**Tabelle 28 Strahlentherapiefolgen, objektive Bewertung nach LENT-SOMA zusammengefasst zu einem Wert pro Organsystem, Periphere Nerven**

Patientinnen n = 43 (Prozent)					
Nebenwirkung	Grad 0 nicht vorhanden	Grad 1 vorhanden, asymptomatisch	Grad 2 sympto- matisch	Grad 3 sekundäre Fehlfunktion	Grad 4 völliger Funktionsausfall
Haut und subcu- tanes Gewebe	40 (93)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periphere Nerven	29 (68)	13 (30)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Muskulatur, Weichteilgewebe	43 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

### 3.4.3 Strahlentherapiespätfolgen nach LENT-SOMA subjektiv und objektiv im Vergleich

Die objektiven und die subjektiven Ergebnisse der Spätfolgen nach LENT-SOMA wurden, bezogen auf die drei Organsysteme, miteinander verglichen: Haut und subcutanes Gewebe, Periphere Nerven und Muskulatur und Weichteilgewebe.

Im Bereich „Haut und subcutanes Gewebe“ waren es bei der subjektiven Bewertung 37% der Patientinnen vs. 7% bei der objektiven Bewertung, die über Grad 1 Spätfolgen geklagt haben. Über Grad 2- bis 3- Spätfolgen haben einzelne Patientinnen geklagt, objektiv wurden hier keine Spätfolgen in der Ausprägung Grad 2 bis 4 festgestellt.

In dem Bereich „Muskulatur, Weichteilgewebe“ wurden objektiv im Rahmen der persönlichen Vorstellung bzw. der Begutachtung der digitalen Fotos keine Auffälligkeiten verzeichnet. Auffällig war der Unterschied zu der subjektiven Beurteilung, in der Spätfolgen mit einem Ausprägungsgrad zwischen Grad 1 und 3 beschrieben wurden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 29 abgebildet.

**Tabelle 29 Strahlentherapiefolgen nach LENT-SOMA, objektiv und subjektiv im Vergleich, Angaben in Prozent**

Strahlentherapiefolgen nach LENT-SOMA objektiv vs. subjektiv (in Prozent)										
objektiv: n=43 subjektiv: n=64	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	obj	subj								
Haut und subcutanes Gewebe	93	58	7	37	0	3	0	2	0	0
Periphere Nerven	68	68	30	19	2	9	0	2	0	2
Muskulatur, Weichteilgewebe	100	62	0	27	0	8	0	3	0	0

**Tabelle 30 Strahlentherapiespätfolgen. Vergleich der Mittelwerte subjektiv und objektiv**

	n	Mittelwert*	SD
Spätfolgen Subjektiv - Haut und subcutanes Gewebe MW	64	0,48	0,64
Spätfolgen Subjektiv - Periphere Nerven MW	64	0,48	0,85
Spätfolgen Subjektiv - Muskulatur und Weichteile MW	64	0,52	0,78
Spätfolgen Objektiv - Haut und subcutanes Gewebe MW	43	0,02	0,15
Spätfolgen Objektiv - Periphere Nerven MW	43	0,35	0,53
Spätfolgen Objektiv - Muskulatur und Weichteile MW	43	0,00	0,00

\*Ausprägungswerte zwischen 0 und 4 möglich

*Vergleich der mittleren subjektiven und objektiven Bewertung der Spätfolgen (Wilcoxon-Test)*

Der p-Wert des Wilcoxon-Tests betrug für alle drei Bereiche der objektiven und subjektiven Spätfolgen  $< 0,05$ , somit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der objektiven und der subjektiven Bewertung, wobei die objektive Bewertung in allen drei Kategorien besser ausfiel, s. Tabelle 30 und Tabelle 31.

**Tabelle 31 Strahlentherapiefolgen nach LENT-SOMA. Vergleich der mittleren subjektiven und objektiven Bewertung. Wilcoxon-Test**

	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Spätfolgen Objektiv - Haut und subcutanes Gewebe MW vs. Spätfolgen Subjektiv - Haut und subcutanes Gewebe MW	-4,200 <sup>b</sup>	<b>0,000</b>
Spätfolgen Objektiv - Periphere Nerven MW vs. Spätfolgen Subjektiv - Periphere Nerven MW	-2,000 <sup>c</sup>	<b>0,046</b>
Spätfolgen Objektiv - Muskulatur und Weichteile MW vs. Spätfolgen Subjektiv - Muskulatur und Weichteile MW	-3,357 <sup>b</sup>	<b>0,001</b>

ns; *sign*

*Übereinstimmung zwischen dem subjektiven Urteil und dem gerundeten Mittelwert der vier objektiven Urteiler (Cohens Kappa)*

Für die Peripheren Nerven bestand eine signifikant beachtliche Übereinstimmung mit einem Cohens Kappa-Wert von 0,78 zwischen der subjektiven und objektiven Bewertung. Die Übereinstimmung für die Muskulatur und Weichteile konnte nicht berechnet werden, da für alle objektiven Bewertungen ein gleicher Wert „0“ vorlag. Keine Übereinstimmung lag bei der Bewertung der Haut und des subcutanen Gewebes mit einem Kappa-Wert von -0,05, s. Tabelle 32.

**Tabelle 32 Spätfolgen – Urteilerübereinstimmung, subjektiv vs. objektiv**

Spätfolgen subjektiv vs. objektiv	Kappa	Näherungsweise Signifikanz
Haut und subcutanes Gewebe	-0,05	0,328
Periphere Nerven	0,78	<b>0,000</b>
Muskulatur und Weichteile	-	-

ns; *sign*; „-“, Korrelationen aufgrund konstanter Werte in mind. einer Variable nicht berechenbar

*Spätfolgen, objektiv: Urteiler-(Interrater-)Übereinstimmung (Fleiss Kappa), Tabelle 33*

Der Kappa-Koeffizient für mehrere Rater (Fleiss-Kappa) wurde für die einzelnen Bereiche der Spätfolgen gemessen. Im Bereich der „Teleangiektasien“ zeigte sich die Bewertung der vier Urteiler mit einem Kappa Wert von 0,634 und einem  $p < 0,05$  als beachtlich übereinstimmend. Für „Pigmentierung“, „Fibrose/ Narbe“, „Atrophie/ Kontraktion“ lag eine signifikant ausreichende bis mittelmäßige Übereinstimmung der Bewertung vor. Die Werte für „Haut und subc. Gewebe – Ödem“ sowie „Muskulatur und Weichteilgewebe – Ödem“ zeigten keine Übereinstimmung der Bewertung.

Bei allen übrigen Kategorien der Spätnebenwirkungen, bei denen die Werte identisch gemessen wurden, also „0“, wie bei Haut und subc. Gewebe: „Ulcus bzw. Nekrose“ und Peripheren Nerven: „Motorische“ und „Sensorische Fehlfunktion“ sowie bei der Muskulatur und Weichteilen: „Mobilität und Extremitätenfunktion“, „Fibrose“, „Atrophie“, „Kontraktur“ konnte kein Kappa-Wert berechnet werden.

**Tabelle 33 Spätfolgen, objektiv. Vier-Urteiler-Übereinstimmung. Fleiss Kappa**

	<b>Kappa</b>	<b>p</b>
Haut und subc. Gewebe – Ödem	-0,012 – keine Übereinstimmung	0,850
Haut und subc. Gewebe - Pigmentierung	0,263 – ausreichende Übereinstimmung	<b>0,000</b>
Haut und subc. Gewebe - Teleangiektasien	0,634 – beachtliche Übereinstimmung	<b>0,000</b>
Haut und subc. Gewebe – Fibrose/Narbe	0,255 – ausreichende Übereinstimmung	<b>0,000</b>
Haut und subc. Gewebe – Atrophie/Kontraktion	0,488 – mittelmäßige Übereinstimmung	<b>0,000</b>
Muskulatur und Weichteile - Ödem	-0,018 – keine Übereinstimmung	0,776

ns; *sign*

### 3.4.4 Einfluss der Spätfolgen auf das kosmetische Ergebnis

Wie in der Tabelle 34 aufgeführt, hatten die untersuchten Strahlentherapiespätfolgen keinen signifikanten Einfluss auf das subjektive und objektive Ergebnis der Kosmetik, wobei für die objektive Bewertung nur die relevanten, also die am häufigsten aufgetretenen Spätnebenwirkungen berücksichtigt wurden.

**Tabelle 34 Einfluss der Spätfolgen der Strahlentherapie auf das kosmetische Ergebnis. Signifikanzprüfung, t-Tests**

Einfluss Spätfolgen / Kosmetik t-Test	Kosmetik, subjektiv Sig (2-seitig)	Kosmetik, objektiv Sig (2-seitig)
<b><i>Spätfolgen subjektiv</i></b>		
Haut und subc. Fettgewebe	0,611	0,373
Periphere Nerven	0,660	0,328
Muskulatur und Weichteile	0,685	0,483
<b><i>Spätfolgen objektiv</i></b>		
Pigmentierung	0,268	0,804
Teleangiectasien	0,988	0,416

ns; *sign*

### 3.4.5 Einfluss der Spätfolgen auf die Lebensqualität

Zwischen den Strahlentherapiefolgen und der Globaleinschätzung der Lebensqualität lag kein signifikanter Zusammenhang vor.

Bei der Prüfung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 wurde für die Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit und die subjektiven Spätfolgen Haut und subcutanes Gewebe sowie die Peripheren Nerven ein signifikanter moderater negativer Zusammenhang festgestellt. Für die übrigen Funktionsskalen der LQ des QLQ-C30 konnten keine signifikanten Zusammenhänge bzgl. der Spätfolgen festgestellt werden, s. Tabelle 35.

**Tabelle 35 Einfluss der Spätfolgen der Strahlentherapie auf die Funktionsskalen des QLQ-C30 der Lebensqualität. Korrelation nach Pearson**

Spätfolgen in Korrelation zu Funktionsskalen des QLQ-C30 / Korrelation nach Pearson	Subjektiv Haut und subcutanes Gewebe MW	Subjektiv Periphere Nerven MW	Subjektiv Muskulatur und Weichteile MW	Objektiv Haut und subcutanes Gewebe MW	Objektiv Periphere Nerven MW	Objektiv Muskulatur und Weichteile MW
Körperliche Funktion	ns	ns	ns	ns	ns	-
Rollenfunktion / Arbeitsfähigkeit	<b><math>r=-0,386</math></b>	<b><math>r=-0,304</math></b>	ns	ns	ns	-
Emotionales Wohlbefinden	ns	ns	ns	ns	ns	-
Kognitive Funktion	ns	ns	ns	ns	ns	-
Soziale Funktion	ns	ns	ns	ns	ns	-

*sign*; „-“ Korrelationen aufgrund konstanter Werte in mind. einer Variablen nicht berechenbar

Bei der Untersuchung des Einflusses der Spätnebenwirkungen auf die Symptomskalen der Lebensqualität fiel auf, dass Patientinnen, die Spätnebenwirkungen im Bereich der Haut und des subcutanen Gewebes sowie der Peripheren Nerven angaben, eine schlechtere Bewertung der Lebensqualität im Bereich „Schmerzen“ angaben. Hier zeigte sich eine signifikant schwache,  $r=0,262$ , bis moderate  $r=0,351$  Korrelation, s. Tabelle 36.

**Tabelle 36 Einfluss der Spätfolgen der Strahlentherapie auf die Symptomskalen der Lebensqualität des QLQ-C30. Korrelation n. Pearson**

Spätfolgen in Korrelation zu Symptomskalen des QLQ-C30 / Korrelation nach Pearson	Subjektiv Haut und subcutanes Gewebe MW	Subjektiv Periphere Nerven MW	Subjektiv Muskulatur und Weichteile MW	Objektiv Haut und subcutanes Gewebe MW	Objektiv Periphere Nerven MW	Objektiv Muskulatur und Weichteile MW
Müdigkeit/Erschöpfung	ns	ns	ns	ns	ns	-
Übelkeit/Erbrechen	ns	ns	ns	ns	ns	-
Schmerzen	<b>r=0,262</b>	<b>r=0,351</b>	ns	ns	ns	-
Dyspnoe	ns	ns	ns	ns	ns	-
Schlafstörung	ns	ns	ns	ns	ns	-
Appetitmangel	ns	ns	ns	ns	ns	-
Verstopfung	ns	ns	ns	ns	ns	-
Durchfall	ns	ns	ns	ns	ns	-
Finanzielle Schwierigkeiten	ns	ns	ns	ns	ns	-

ns; *sign*; „-“, Korrelationen aufgrund konstanter Werte in mind. einer Variablen nicht berechenbar

Auf die Funktionsskalen des QLQ-Br23: Körpergefühl, Sexualfunktion, Sexualfreude, Zukunftsperspektive hatten Spätfolgen der Strahlentherapie keinen signifikanten Einfluss.

Patientinnen, bei denen in der objektiven Beurteilung Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie im Bereich der Peripheren Nerven beobachtet wurden, haben signifikant mehr Brust- und Armsymptome angegeben, wobei für die Brustsymptome ein starker und für die Armsymptome ein moderater Zusammenhang bestand. Signifikanter moderater Zusammenhang bestand auch zwischen den Nebenwirkungen der Systemtherapie und der objektiven Spätfolgen der Haut, s. Tabelle 37.

**Tabelle 37 Einfluss der Spätfolgen der Strahlentherapie auf die Symptomskalen der Lebensqualität des QLQ-Br23. Korrelation n. Pearson**

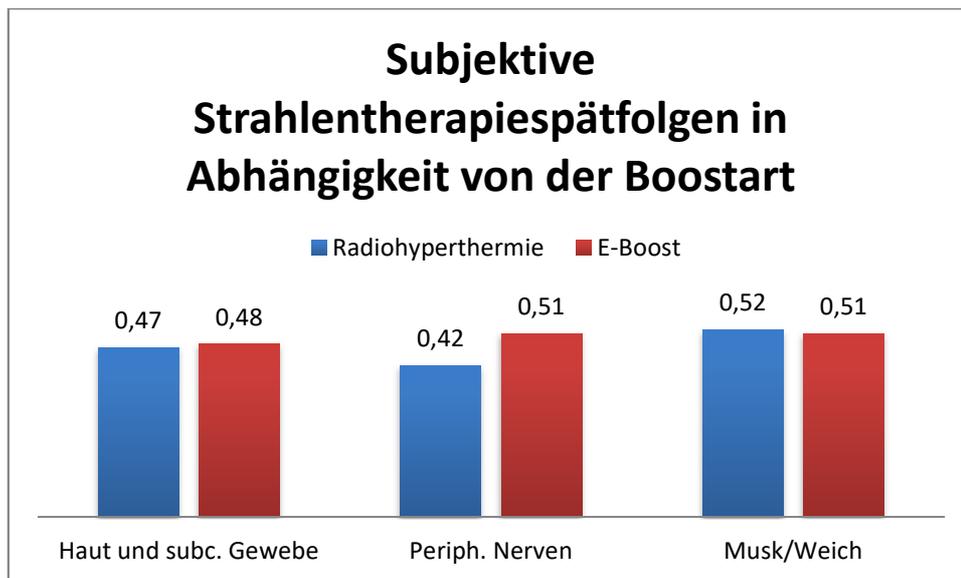
Spätfolgen in Korrelation zu Symptomskalen des QLQ-Br23 / Korrelation nach Pearson	Subjektiv Haut und subcutanes Gewebe MW	Subjektiv Periphere Nerven MW	Subjektiv Muskulatur und Weichteile MW	Objektiv Haut und subcutanes Gewebe MW	Objektiv Periphere Nerven MW	Objektiv Muskulatur und Weichteile MW
Nebenwirkungen der Systemtherapie	ns	ns	ns	<b>r=0,374</b>	ns	ns
Brustsymptome	ns	ns	ns	-	<b>r=0,506</b>	ns
Armsymptome	ns	ns	ns	-	<b>r=0,369</b>	ns
Haarverlust	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns; **sign**; „-“, Korrelationen aufgrund konstanter Werte in mind. einer Variable nicht berechenbar

### 3.4.6 Einfluss der Bestrahlung- und Operationsart auf die Ausprägung der Strahlentherapiespätfolgen

Die Ausprägung der subjektiven Strahlentherapiespätfolgen auf die drei Organgruppen, wie Haut, Periphere Nerven und Muskulatur, verteilte sich für beide Boostapplikationsarten, also Brachytherapie und Elektronenboost, gleichmäßig, s. Abbildung 24. Eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Beschwerden war aufgrund der sehr allgemein gehaltenen Abfrage der subjektiven Spätfolgen nicht möglich.

Abbildung 24 Subjektive Strahlentherapiespätfolgen in Abhängigkeit von der Boost-Art



Nach Aufteilung der einzelnen Boostgruppen in Abhängigkeit von der Operationsart (LDF vs. kein LDF) zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede in der Ausprägung der subjektiven Spätfolgen im Bereich der Haut.

Der Unterschied in der Ausprägung der subjektiven Spätfolgen im Bereich der Haut war nach Aufteilung in die zwei OP-Gruppen „Rekonstruktion mit Latissimus“ und „ohne Latissimus“ in der Elektronenboostgruppe deutlich größer als in der Brachytherapiegruppe. Das bedeutet, dass Patientinnen nach Elektronenboostbestrahlung, die durch eine Latissimusflap-Rekonstruktion und damit in den meisten Fällen (43 Patientinnen) einen Ersatz der bestrahlten Haut erhielten, signifikant weniger Hautmanifestationen i.S. von Spätfolgen entwickelten als Frauen ohne Latissimusrekonstruktion (2 Patientinnen). In der Brachytherapiegruppe war der Unterschied in der Ausprägung der Strahlentherapiespätfolgen zwischen den beiden Operationsgruppen (LDF, n=8 vs. kein LDF, n=11)

deutlich kleiner, jedoch nicht signifikant. Für die Peripheren Nerven und die Muskulatur wurden keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen, s. auch Tabelle 38.

**Tabelle 38 Einfluss der Boost- und Operationsart auf die subjektiven Spätfolgen der Strahlentherapie**

Abhängige Variable				Sign <sup>b</sup>
Spätfolgen Subjektiv - Haut und subcutanes Gewebe MW	Brachytherapie	LDF	kein LDF	ns
	Elektronenboost	LDF	kein LDF	<b>sign</b>
Spätfolgen Subjektiv - Periphere Nerven MW	Brachytherapie	LDF	kein LDF	ns
	Elektronenboost	LDF	kein LDF	ns
Spätfolgen Subjektiv - Muskulatur und Weichteile MW	Brachytherapie	LDF	kein LDF	ns
	Elektronenboost	LDF	kein LDF	ns

ns; **sign**; Sign<sup>b</sup> Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni

Für die objektiven Spätfolgen wurden die Zusammenhänge zwischen den am häufigsten vorkommenden Veränderungen der Haut, also der Pigmentierung und der Teleangiektasien, abhängig von Boost- und Operationsart untersucht. Hier fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der Spätfolgen und der Boost- bzw. der Operationsart, s. Tabelle 39.

**Tabelle 39 Einfluss der Boost- und Operationsart auf die häufigsten objektiven Spätfolgen der Strahlentherapie**

Abhängige Variable				Sign <sup>a</sup>
Spätfolgen Objektiv - Haut und subcutanes Gewebe - Pigmentierung MW	Brachytherapie	LDF	kein LDF	ns
	Elektronenboost	LDF	kein LDF	ns
Spätfolgen Objektiv - Haut und subcutanes Gewebe - Teleangiektasien MW	Brachytherapie	LDF	kein LDF	ns
	Elektronenboost	LDF	kein LDF	ns

ns; Sign<sup>a</sup> - Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni

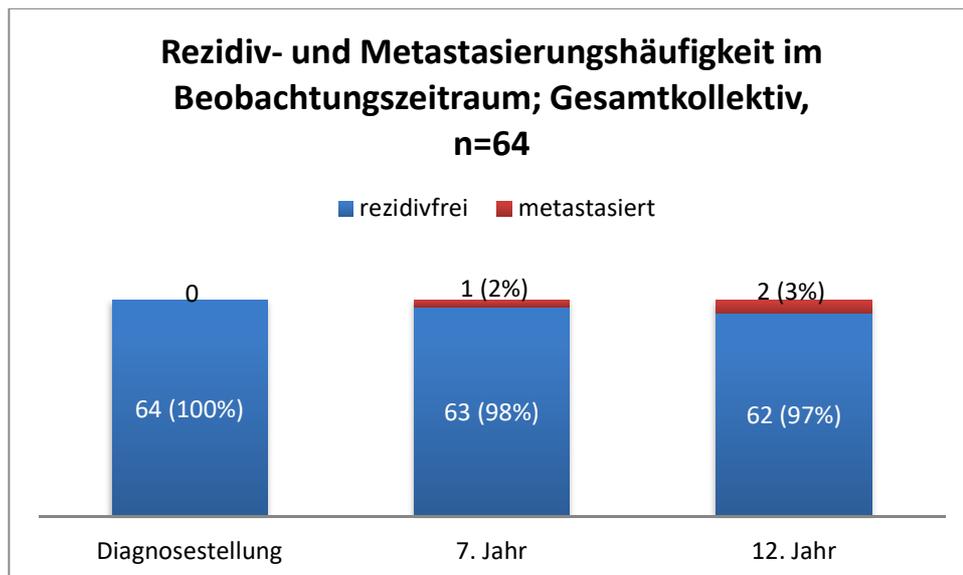
### 3.5 Studienspezifische Zusatzfragen

Die Antworten auf die studienspezifischen Zusatzfragen wurden analysiert und anhand der u.a. Diagramme dargestellt.

#### 3.5.1 Rezidiv- und Metastasierungshäufigkeit

Die Patientinnen wurden im Studienspezifischen Fragebogen zum Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasierung befragt. Bei zwei Patientinnen kam es 7 und 12 Jahre nach Erstdiagnose zu jeweils singulärer ossärer Metastasierung, ein Lokalrezidiv wurde im Studienkollektiv nicht beobachtet, s. Abbildung 25. Bei den untersuchten 64 Patientinnen handelt es sich allerdings um selektierte Langzeitüberlebende. Eine Aussage zum Rezidivvorkommen bzw. Metastasierungshäufigkeit in dem Ursprungskollektiv, der 160 brusterhaltenden Patientinnen, konnte wegen fehlender Informationen nicht gemacht werden.

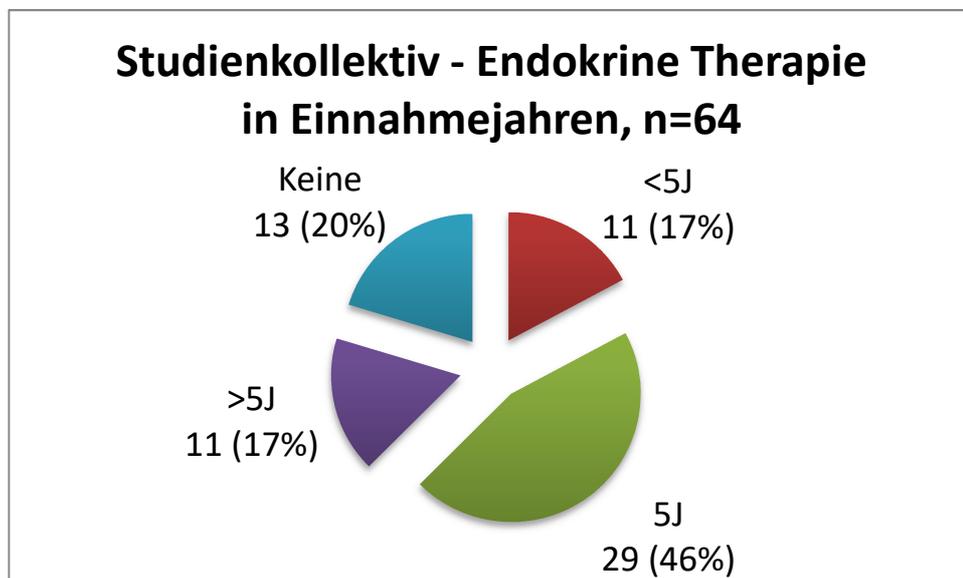
Abbildung 25 Studienspezifische Zusatzfragen; Rezidivgeschehen



### 3.5.2 Gestaltung und Einnahmedauer der endokrinen Therapie

Bei der endokrinen Therapie wurde sehr unterschiedlich vorgegangen: 49 von 64 Patientinnen nahmen in einem Zeitraum zwischen 2,5 Monaten und 10 Jahren Tamoxifen ein: Eine Patientin wechselte wegen Unverträglichkeit nach zwei Jahren auf Aromatasehemmer, bei einer weiteren wurde nach drei Jahren Standarddosierung von Tamoxifen 20 mg die Dosierung wg. Unverträglichkeit halbiert, bei einer Patientin wurde zusätzlich zu Tamoxifentherapie über 5 Jahre ein GnRH-Analogon gegeben. Eine Patientin nahm über 5 Jahre ausschließlich einen Aromataseinhibitor ein und bei einer weiteren wurde nach vorher erfolgter Ovariectomie und unter Verzicht auf eine Tamoxifengabe ein GnRH-Analogon über 5 Jahre gegeben. Von insgesamt 51/64 Patientinnen erhielten 29 (57%) die endokrine Therapie, wie empfohlen, über fünf Jahre. Bei 11 Patientinnen kam es aus unterschiedlichen Gründen zum Abbruch der Therapie im empfohlenen Zeitraum, 11 Studienpatientinnen nahmen die endokrine Therapie sogar länger als geplant ein, s. Abbildung 26.

Abbildung 26 Studienspezifische Zusatzfragen; Endokrine Therapie



### 3.5.3 Ästhetische Korrekturoperationen

Lediglich zwei Patientinnen unterzogen sich im Beobachtungszeitraum einer weiteren ästhetischen Korrekturoperation der behandelten Brust, s. Abbildung 27. Bei 10 (23%) von 43 befragten Patientinnen wurde im Laufe der Nachbeobachtungszeit eine kontralaterale Angleichungsoperation durchgeführt. Bei den Operationen handelte es sich um: Eine Skinsparing Mastektomie mit Implantatrekonstruktion bzw. BET bei jeweils kontralateralem Mammakarzinom, zwei Offene Probeexzisionen, eine Angleichende Reduktionsplastik, eine Mastopexie und um weitere angleichende Operationen ohne nähere Angaben, s. Abbildung 28.

Abbildung 27 Studienspezifische Fragen; Ästhetische Korrekturoperationen

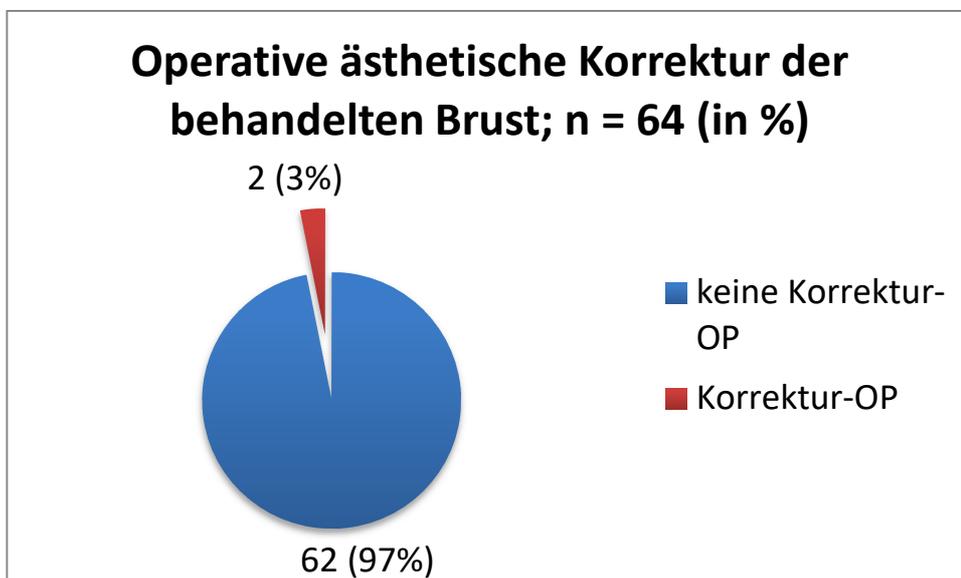
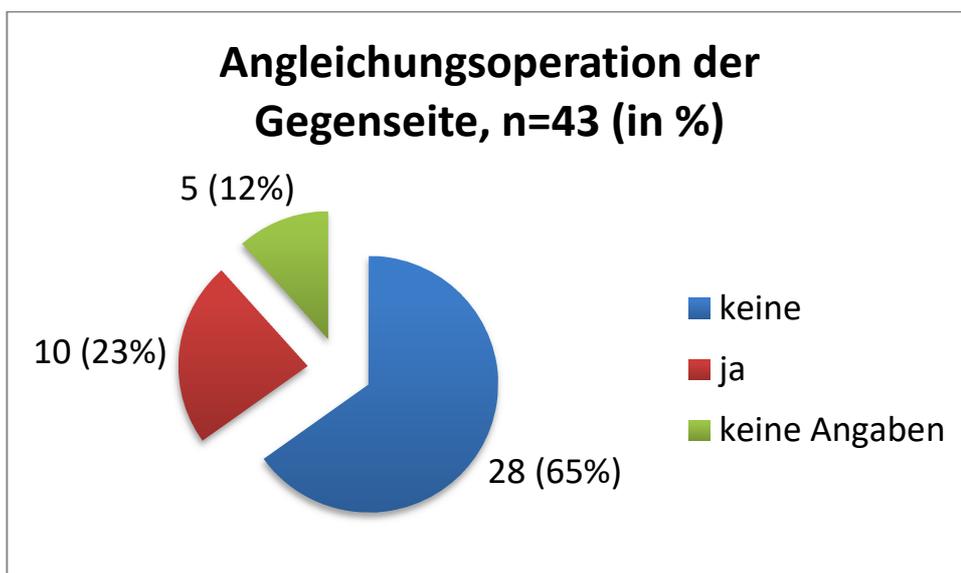


Abbildung 28 Ästhetische Korrekturoperationen der Gegenseite



### 3.5.4 Lymphödem des Armes

Alle Patientinnen des Studienkollektivs erhielten eine Axilladisektion. Von allen Kollektivpatientinnen entwickelten 27 einen Lymphödem des Armes, zu einer Patientin von 64 lagen uns keine Angaben diesbezüglich vor, s. Abbildung 29.

Abbildung 29 Studienspezifische Zusatzfragen. Brachiales Lymphödem der behandelten Seite

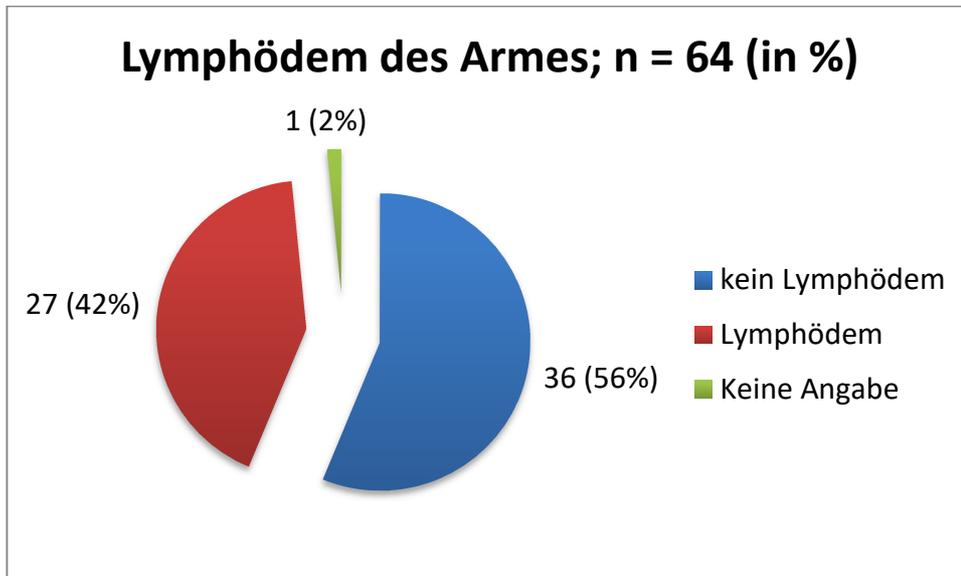


Tabelle 40 Vorkommen des Armödems nach Aufteilung in Gruppen in Abhängigkeit von der Operationsmethode

n=64	BET mit LDF	BET ohne LDF
Lymphödem	20 (31%)	7 (11%)
kein Lymphödem	30 (47%)	6 (9%)
keine Angaben	1 (2%)	0

Auftreten eines Lymphödems des Armes in Abhängigkeit von der Operationsmethode und der Menge der entnommenen Lymphknoten sowie des Resektionsgewichtes zeigen Tabelle 40 und Tabelle 41.

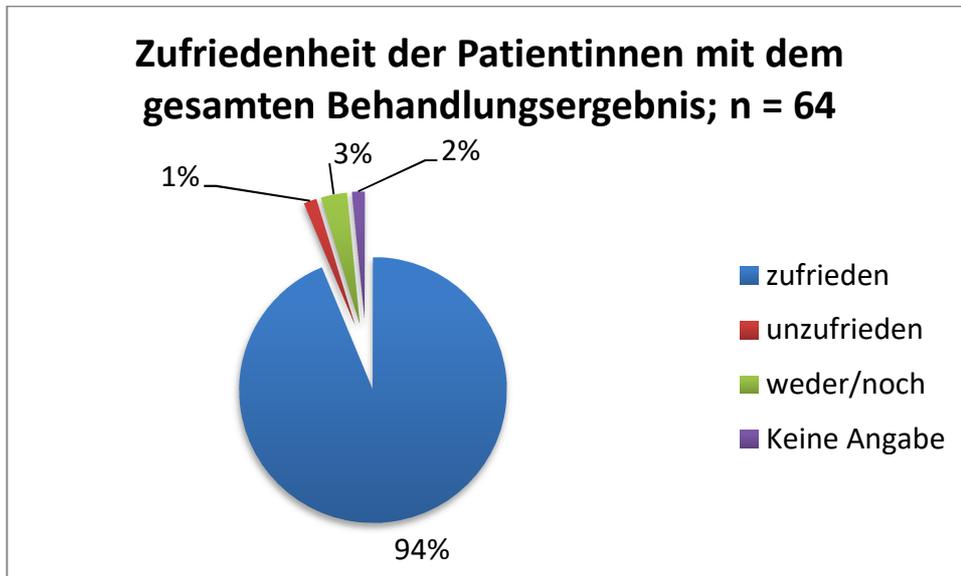
Tabelle 41 Lymphödem des Armes. Vergleich der Anzahl der Entnommenen Lymphknoten und des Resektatgewichtes unter Berücksichtigung der Operationsmethode

Lymphödem des Armes	BET mit LDF	BET ohne LDF
MW Entnommene Lymphknoten	22	16
MW Resektatgewicht in g	391	253

### 3.5.5 Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis

94% der Kollektivpatientinnen waren mit dem gesamten Behandlungsergebnis zufrieden und würden die Behandlung anderen Patientinnen empfehlen. Bei 2% lagen uns keine Angaben vor, s. Abbildung 30.

Abbildung 30 Studienspezifische Zusatzfragen. Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis



## 4 Diskussion

### 4.1 Kollektiv

Im Rahmen dieser Studie konnten Daten zur Kosmetik und Lebensqualität von 64 Patientinnen mit einem lokal ausgedehnten, nicht inflammatorischen Mammakarzinom ausgewertet werden. Alle Patientinnen erhielten neoadjuvant eine Chemotherapie sowie Strahlentherapie und konnten aufgrund des guten Tumoransprechens anschließend brusterhaltend operiert werden. Bei den meisten Patientinnen, d.h. bei 51 von 64, wurde der Volumendefekt, der nach der Tumorentfernung entstanden ist, mittels autologer ipsilateraler Latissimus-Lappen-Rekonstruktion gedeckt, insofern wurde hier eine spezielle Form der brusterhaltenden Therapie untersucht.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Komplikationsrate nach der LDF-Rekonstruktion als hoch angesehen wird. Zu den bekannten Komplikationen gehören in ca. 20% Rückenserome im Bereich der Donor-Region, in bis zu 19% chronische neuropathische Schmerzen, Bewegungseinschränkung des Armes in 9%, lokale Komplikationen mit Re-Operation in den ersten 30 Tagen in 10% sowie kompletter oder Teillappenverlust <1% (Hojvig JB, 2015) (Carrabin N, 2015). Auf die einzelnen Komplikationen nach LDF-Rekonstruktion ist in dieser Studie nicht eingegangen.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 186 Monate. In der untersuchten Patientinnengruppe entwickelten 3% (2 Frauen) systemische Metastasen. Diese traten nach 7 und 12 Jahren innerhalb des Beobachtungszeitraumes auf. Ein Lokalrezidiv wurde nicht beobachtet. Durch die Möglichkeit der Tumorentnahme mit einem größeren Resektionsrand, nach ,in den meisten Fällen, Anwendung der Operationstechnik mittels Myocutanlappenplastik, konnte die Indikation zu Brusterhaltendem Vorgehen erweitert werden, ohne, dass die lokale Kontrolle verringert wurde. 94% der Patientinnen waren mit der Behandlung insgesamt zufrieden und würden sie wieder machen.

In der Studie von Roth et al., aus der u.a. das Patientenkollektiv der aktuellen Studie stammt, lag die pCR-Rate für mastektomierte und brusterhaltend operierte Patientinnen bei 29% (92/315 Patientinnen) (Roth S.L., 2010). Die pCR-Rate (pT0 + pN0) aller brusterhaltend operierten Patientinnen des Ursprungskollektivs, n=160, betrug 35% (56/160), die des Studienkollektivs, n=64, 44% (28/64), Tabelle 7. Das Vorliegen einer pCR nach neoadjuvanter Vorbehandlung ist mit einer signifikant besseren Prognose für

die Patienten verbunden (Sataloff DM, 1995) (Machiavelli MR, 1998). Vieira et al. beschrieben in einer Studie vom Jahre 2016 eine pCR-Rate von 26,9% bei Patientinnen mit einem LABC nach neoadjuvanter Chemotherapie mit anschließender brusterhaltender Therapie und postoperativer Bestrahlung (Vieira RA, 2016). Das Gesamtüberleben nach  $\geq 10$  Jahren in dem Beobachtungszeitraum der brusterhaltend operierten und neoadjuvant vortherapierten Patientinnen des Ursprungskollektivs dieser Studie betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 73% (117/160), vergleichbar mit den Zahlen von Roth et al. mit einem 10-Jahres-Überleben (OS) der neoadjuvant vorbehandelten Patientinnen (n=315, davon 160 BET) von 69% (Roth S.L., 2010). Die Gesamtüberlebensdaten des Studienkollektivs waren mit den Ergebnissen von Publikationen über Patientinnen mit einem LABC nach Behandlung mit Chemotherapie und adjuvanter Strahlentherapie vergleichbar (Schwartz GF, 1994) (Clark J, 1998) (Calais G, 1994) (Levy A, 2014) (Bogusevicius A, 2014). Durch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der aktuellen Studie mit den Ergebnissen von Publikationen über anerkannte Standardverfahren kann bei der hier vorgestellten NRT-CHX des LABC von einer onkologisch sicheren Methode ausgegangen werden.

In der Literatur gibt es wenig Publikationen zu ähnlichen Patientenkollektiven von präoperativ bestrahlten Patientinnen mit ausgedehnten lokalen Befunden eines Mammakarzinoms, die anschließend brusterhaltend operiert werden konnten. Wenig Publikationen gibt es auch zu der Frage einer autologen Myokutanlappentransplantation nach neoadjuvanter Bestrahlung im Rahmen einer brusterhaltenden Operation. Einen Überblick über einige Studien, die ähnliche Patientenkollektive ausgewertet haben, bietet eine im Anhang aufgeführte Tabelle, Anhang 10 (Harris JR, 1979) (Zoetmulder FA, 1993) (Touboul E L. J., 1997) (Lerouge D, 2004) (Woerdemann LAE, 2004) (Bollet MA, 2012). Die Patientenzahlen betragen zwischen 13 und 40 und die Nachbeobachtungszeit zwischen 30 und 140 Monate. Die kosmetischen Ergebnisse in der Klassifikation „gut“ und „ausgezeichnet“ für subjektive, objektive Bewertungen lagen zwischen 51,5 und 92%.

## 4.2 Kosmetisches Ergebnis

Die brusterhaltende Therapie bietet Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom in Verbindung mit einer Strahlentherapie eine sichere Tumorkontrolle (EBCTCG, 1995). Eine immer größere Rolle in der operativen Behandlung des Mammakarzinoms spielt neben der lokalen Tumorkontrolle ein gutes kosmetisches Ergebnis sowie die Patientenzufriedenheit. Zahlreiche Studien belegen gute kosmetische Ergebnisse nach Mammakarzinomtherapie in ca. 80%, s. Anhang 10 und Anhang 11. Im Vergleich zu einer Mastektomie ermöglicht eine brusterhaltende Therapie der Patientin in den überwiegenden Fällen den Erhalt des Nippelareolakomplexes mit entsprechendem Erhalt seiner Sensibilität, ein möglichst natürliches Körperbild und meistens den Verzicht auf eine Angleichung der Gegenseite (Silverstein MJ, 2015) (Hau E, 2013).

Um eine Brusterhaltung auch bei größeren Tumoren oder bei primärer Inoperabilität zu ermöglichen, kann durch eine Vortherapie mit z.B. Chemotherapie und/ oder Bestrahlung, eine Verkleinerung des Tumors und damit eine bessere Operabilität erreicht werden. Bei Patientinnen dieser Studie wurde eine bessere Operabilität durch eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie erreicht. Durch die Tumorverkleinerung konnten Patientinnen mit einem ungünstigem Brust-/Tumorverhältnis brusterhaltend operiert werden, in den meisten Fällen unter Zuhilfenahme von Gewebeersatz. Die Untersuchung der Kosmetik stellte eines der Hauptziele dieser Arbeit dar. Die Anwendbarkeit der präoperativen Bestrahlung sollte neben der onkologischen Sicherheit durch die Evaluation der Patientenzufriedenheit und des kosmetischen Ergebnisses sowie deren guter Lebensqualität belegt werden.

Die Messung der Nippelretraktion nach Pezner mittels des BRA-Scores (Pezner, 1985) bietet die Möglichkeit einer reproduzierbaren objektiven Beurteilung der kosmetischen Ergebnisse. Der BRA-Score stellt eine gute Möglichkeit der objektiven Brustbeurteilung nach einer Lokalthherapie dar und ermöglicht auch eine schnelle Bewertung von großen Patientinnengruppen. Bei der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses mithilfe des BRA-Scores können allerdings keine Hautveränderungen im Sinne von z.B. störenden Narben, Fibrose oder Pigmentierung berücksichtigt werden (Van Limbergen E. v., 1989) (Vrieling C, 1999). Van Limbergen beobachtete zusätzlich eine geringere Übereinstimmung der Panelbeurteilung mit den Messungen an digitalen Fotos bei der inferioren Tumurlage (Van Limbergen E. v., 1989). Unter Berücksichtigung der o.g. Einschränkungen handelt es sich bei dem BRA-Score um ein gutes Instrument zur objekti-

ven Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses nach einer lokalen Behandlung der Brust. Der BRA-Score wurde auch in dieser Studie benutzt. Die notwendigen Messungen wurden im Rahmen der persönlichen Vorstellung der Patientinnen erhoben. Lediglich 3 von 43 Patientinnen wiesen eine inferiore Tumorlage auf, so dass es von keiner wesentlichen Einschränkung der Übereinstimmung der objektiven Bewertung und den Messungen der Brust auszugehen ist. Der BRA-Wert lag für das untersuchte Patientinnenkollektiv bei 2,9 cm. Pezner entwickelte in seiner Studie von 1985 einen Normalwert für den BRA-Wert, indem er 29 nicht an Brustkrebs erkrankte Patientinnen untersuchte. Der Mittelwert lag für die gesunden Frauen bei 1,2 cm ( $\pm 0,7$  cm). Als Vergleichskollektiv galt eine Gruppe von 27 Patientinnen nach konservativer Therapie des Mammakarzinoms im Stadium I oder II. Der BRA-Wert lag in dieser Gruppe bei 3,7cm ( $\pm 2,1$  cm) (Pezner, 1985). Im Vergleich zu den Ergebnissen von Pezner lagen die kosmetischen Ergebnisse der aktuellen Studie mit BRA von 2,9 cm im besseren Bereich. Anzumerken ist, dass die im Rahmen einer Brusterhaltenden Operation durch Gewebentnahme entstehende Asymmetrie, die sonst zu schlechteren BRA-Werten führen könnte, in der aktuellen Studie häufig durch Eigengewebeersatz ausgeglichen wurde und dadurch möglicherweise in besseren mittleren BRA-Werten resultierte.

Da es sich bei der Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses um eine komplexe Aussage handelt, sollte die BRA-Messung nach Möglichkeit mit anderen Beurteilungsmethoden der Kosmetik kombiniert werden (Vrieling C, 1999). Bartelink et al. berichteten in ihrer Studie von 1985, dass die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses, in diesem Falle von Plastischen Chirurgen durchgeführt, sich aus mehreren Faktoren, wie u.a. Volumenreduktion, Narbenbild, Brustform, Nippelposition, Pigmentierung der Haut zusammensetzt (Bartelink H., 1985). Um nach Möglichkeit viele Aspekte der kosmetischen Bewertung zu berücksichtigen, wurde in dieser Studie zusätzlich zu dem BRA-Score eine objektive Urteiler- sowie subjektive Patientenbewertung erhoben.

In der Literatur existiert keine Einigkeit bezüglich der Methoden zur Bewertung der kosmetischen Ergebnisse nach brusterhaltender Operation. Die in verschiedenen Studien benutzten kosmetischen Scores basieren auf unterschiedlichen Punkte-Skalen: Einer 5- (ausgezeichnet, gut, mäßig, schlecht, Komplikationen), 4-, 3- und 2-Punkte-Skala (ausgezeichnet/gut vs. mäßig/schlecht/Komplikationen) (Van Limbergen E. v., 1989) (Harris JR, 1979) (Pezner, 1985) (Hermanz F, 2011) (Cardoso MJ C. J., 2007). Zur Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses wurde für diese Studie ein detaillierter studien-

spezifischer Score aus einer belgischen Studie von Cocquyt (Cocquyt Veronique F, 2003) übernommen. In der Studie von Cocquyt wurden 20 Patientinnen nach einer hautsparenden Mastektomie und Sofortrekonstruktion mit Eigengewebe mit 20 brusterhaltend operierten Patientinnen hinsichtlich der kosmetischen Beurteilung und der Lebensqualität verglichen. Bei der brusterhaltend operierten Patientinnengruppe handelte es sich um Patientinnen mit einem ausgedehnten,  $\geq 3$ cm messenden Mammakarzinom, das präoperativ mittels neoadjuvanter Chemotherapie verkleinert und anschließend brusterhaltend entfernt wurde. Postoperativ erhielten alle brusterhaltend operierten Patientinnen eine adjuvante Strahlentherapie. Für beide Gruppen wurden vergleichbare Ergebnisse im Bereich der Lebensqualität beobachtet. Die Ergebnisse bezüglich der Kosmetik unterschieden sich jedoch für beide Gruppen deutlich: Patientinnen, die eine hautsparende Mastektomie mit Sofortrekonstruktion erhielten, hatten ein deutlich besseres kosmetisches Ergebnis als Patientinnen nach einer BET. Das kosmetische Ergebnis wurde anhand von zehn Fragen beurteilt und ermöglichte dadurch eine detaillierte Beurteilung der behandelten Brust. In der brusterhaltend operierten Gruppe betrug das subjektive Ergebnis für den Global score 6,8 Punkte und das objektive 6,0 Punkte (Cocquyt Veronique F, 2003). Bei den Patientinnen der aktuellen Studie lag der subjektive Global score mit 7,8 Punkten deutlich besser als in der o.g. Studie von Cocquyt. Der objektive Global score betrug 7,5 von 10 möglichen Punkten. Die Korrelation der kosmetischen subjektiven und objektiven Ergebnisse mit den in dieser Studie erhobenen BRA-Werten ergab einen moderaten negativen Zusammenhang zwischen der objektiven kosmetischen Bewertung und dem BRA-Wert, das heißt, bei niedrigeren BRA-Werten lagen gute Bewertungen der objektiven Kosmetik vor. Zwischen dem BRA-Score und der subjektiven Kosmetik hingegen lag keine signifikante Korrelation vor. Das Vorliegen des signifikanten Zusammenhangs zwischen der objektiven Kosmetik und dem BRA-Wert, aber auch deren Fehlen bei der subjektiven Bewertung, sollte als Hinweis auf die Komplexität der Bewertung aus Sicht der behandelten Patientin im Vergleich zu einer objektiven Bewertung verstanden werden (Sacchini V, 1995).

### 4.2.1 Subjektive und objektive Beurteilung der Kosmetik

In der Literatur wurde das objektive kosmetische Ergebnis für ähnliche Patientenkollektive nach brusterhaltender Operation und neoadjuvanter Bestrahlung mit „ausgezeichnet“ und „gut“ zwischen 52% und 83% beschrieben, s. Zusammenstellung der entsprechenden Studien, Anhang 10. In dieser Studie lagen die kosmetischen Ergebnisse für die „ausgezeichneten“ und „guten“ Ergebnisse für die objektive Beurteilung bei 93% und für die subjektive bei 80% der Fälle.

Woerdemann et al. untersuchten im Jahre 2004 Langzeitergebnisse eines Patientenkollektivs, das dem Kollektiv der aktuellen Studie ähnelte. Das Kollektiv wurde bereits von Zoetmulder et al. im Jahre 1993 erstuntersucht. Es handelte sich um 13 Patientinnen mit einem relativ großen Tumor, T2 und T3, die neoadjuvant bestrahlt und anschließend brusterhaltend mit einem sofortigem Gewebeersatz mittels LDF operiert wurden. Die subjektiven kosmetischen Ergebnisse in der Kategorie „ausgezeichnet“ und „gut“ lagen bei 92%, die objektiven bei 83% (Woerdemann LA, 2004) (Zoetmulder FA, 1993). Das von der Gruppe Zoetmulder et al. angewendete Behandlungskonzept ermöglichte eine Erweiterung der Indikation für BET bei größeren Tumoren ohne Verringerung der lokalen Kontrolle und Einbuße des kosmetischen Ergebnisses (Zoetmulder FA, 1993). Es liegt nahe, dass durch die Entfernung des intensiv bestrahlten Bereiches der Brust und die Verpflanzung von gesundem, gut vaskularisiertem Gewebe vom Rücken, das kosmetische Ergebnis durch die geringere Ausprägung von Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie besser ausfallen könnte als bei der konventionellen Technik (Woerdemann LA, 2004).

Die Annahme, dass der Volumenersatz durch LDF dazu beigetragen hat, die deutlich besseren kosmetischen Ergebnisse zu erreichen, wurde in der aktuellen Studie untersucht. Die kosmetischen Ergebnisse beider Patientinnengruppen, mit oder ohne Latis-simus Dorsi Flap, ergaben vergleichbare Werte. Die These, Patientinnen nach einer LDF-Rekonstruktion hatten bessere kosmetische Ergebnisse, konnte nicht bestätigt werden. Anzumerken ist, dass es sich bei den Ergebnissen um Daten handelt, die in einem einzigen Zentrum erhoben wurden. Weitere Multizenterstudien wären nötig um aussagekräftigere Ergebnisse zu dieser Frage zu liefern.

In der Literatur gibt es eine Reihe von Studien, die belegen, dass die subjektive Bewertung meistens besser als die objektive Bewertung ausfällt. (Harris JR, 1979) (Hallahan

DE, 1989) (Olivotto I.A. W. L.-S., 1996) (Woerdemann LA, 2004) (Cocquyt Veronique F, 2003). Die subjektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses durch die Patientin basiert nicht nur auf dem ästhetischen Erscheinungsbild, sondern wird von mehreren Faktoren beeinflusst, u.a. dem Alter, äußerem Erscheinungsbild, Umweltfaktoren sowie der Angst vor dem Wiederauftreten der Krankheit (Sacchini V, 1995).

In dieser Studie vergaben die Patientinnen viel häufiger, d.h. in 52%, die Bewertung „ausgezeichnet“ als die obj. Urteiler in 23%. In einem allgemeinen Vergleich jedoch, in dem die Noten „ausgezeichnet“ und „gut“ zu einer Bewertung zusammenfließen, waren es die objektiven Urteiler, die die Kosmetik besser bewerteten. Beim Vergleich der Mittelwerte der Globalscores der subjektiven und der objektiven Bewertung konnte keine statistisch signifikante Tendenz zur besseren Bewertung einer der Gruppen beobachtet werden. Lediglich bei der Prüfung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Kosmetik-Scorefaktoren konnte festgestellt werden, dass die Patientinnen signifikant häufiger schlechtere Ergebnisse für die untere Brustbegrenzung (*Position lower edge*) im Vergleich zur Gegenseite als die objektiven Urteiler angaben. Die überraschend schlechtere Bewertung der Kosmetik durch die Patientinnen als die der objektiven Urteiler könnte mit der Anwendung des spezifischen kosmetischen Scores zusammenhängen, der durch gezielte Fragestellung eine bessere Objektivierung des kosmetischen Ergebnisses erzeugt hat. In der einzigen Studie, in der dieser kosmetische Score zur Anwendung kam (Cocquyt Veronique F, 2003), bewerteten die Patientinnen das kosmetische Ergebnis jedoch besser als die objektiven Urteiler.

Durch Anwendung von Fragebögen, wie der aus der o.g. Studie von Cocquyt, die detaillierte Fragen zum Aussehen der behandelten Brust enthalten, könnte eine Möglichkeit entstehen, mehr Aufmerksamkeit der Patientin auf die ästhetischen Aspekte zu lenken. Dadurch könnte der Einfluss der äußeren Faktoren, die in die subjektive Bewertung sonst einfließen, s.o., verringert werden. Mithilfe solcher Fragebögen könnte eine gewisse Standardisierung der subjektiven Bewertung erreicht werden. Auch für objektive Urteiler könnte ein solcher Fragebogen eine bessere Hilfe zur Standardisierung der Beurteilung bieten. Die Systematisierung der kosmetischen Bewertung könnte dann zu besserer Vergleichbarkeit der kosmetischen Ergebnisse führen.

## 4.2.2 Objektive Beurteilung der Kosmetik durch verschiedene Untersucher

Einflussfaktoren auf die objektive Bewertung der Kosmetik wurden in mehreren Studien untersucht (Vrieling C, 1999) (Pezner RD, 1985). In der Studie von Pezner et al. von 1985 wurden 44 Untersuchern Bilder von 14 Patientinnen zu Bewertung vorgelegt. Die Bilder wurden anhand von zwei unterschiedlichen Bewertungsskalen beurteilt. Ebenso wurden die gleichen Fotos wiederholt vom gleichen Untersucher bewertet. In der Studie wurde beobachtet, dass sowohl die Bewertung anhand der zwei unterschiedlichen Skalen sowie wiederholte Bewertung gleicher Fotos durch den gleichen Untersucher als auch die Bewertungen der verschiedenen Untersucher untereinander unterschiedlich ausfielen. Sneeuw et al. und Pezner (Sneeuw KCA, 1992) (Pezner RD, 1985) beschrieben bei der Fremdeinschätzung, die meistens durch Ärzte erfolgte, neben der objektiven standardisierten Beurteilung eine subjektive Komponente, durch welche es zu Unterschieden bei der Intra- und Interraterbeurteilung der kosmetischen Ergebnisse kam. Ähnlich verhielten sich die Ergebnisse dieser Studie: Bei einem Kappa-Wert von 0,064 lag eine schwache Übereinstimmung der Bewertung der Untersucher untereinander im Bezug auf den kosmetischen Globalscore. Ebenso lag für die neun Einzelfaktoren des kosmetischen Scores eine schwache bis ausreichende Urteiler-Übereinstimmung mit Fleiss Kappa-Werten zwischen 0,03 und 0,23.

## 4.2.3 Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis

### *Strahlentherapie*

Die Beurteilung der Spätfolgen der Strahlentherapie erfolgt zunehmend mittels Patientinnenfotos. Die Methode erlaubt es, die Bewertung durch eine kleine Anzahl der Urteiler, unabhängig vom Ort der Patientenvorstellung sowie dem Zeitpunkt der Fotoerstellung, durchzuführen (Haviland JS, 2016). Auch in dieser Studie wurden die Spätfolgen der Strahlentherapie überwiegend anhand von Patientinnenfotos beurteilt.

Es wurde eine Prüfung der Übereinstimmung der Spätfolgenbeurteilung zwischen den Patientinnen und dem Mittelwert der vier Urteiler durchgeführt. Lediglich für die *Peripheren Nerven* lag eine signifikant beachtliche Übereinstimmung der Ergebnisse mit einem Kappa-Wert von 0,78 und  $p=0,000$  vor. Für *Haut und subcutanes Gewebe* wurde keine signifikante Übereinstimmung gefunden, für *Muskulatur und Weichteile* konnte aufgrund einer konstanten Variable in der objektiven Beurteilung (alle Werte ergaben

eine „0“ keine Korrelation berechnet werden, s. Tabelle 32. Es stellt sich die Frage, ob eine adäquate objektive Bewertung der Spätfolgen der *Muskulatur und Weichteile* durch Bewertung der Patientinnenfotos überhaupt möglich ist. Für weitere Aussagen zu Spätfolgen im Bereich *Muskulatur und Weichteile* wurden die subjektiven Bewertungen hinzugezogen. Bei der objektiven Bewertung der Spätfolgen der *Haut und subcutanen Gewebes* lag für die Urteilerübereinstimmung zwischen den vier objektiven Urteilern für Beurteilung der Pigmentierung und der Teleangiektasien eine signifikant ausreichende, Kappa: 0,263, bzw. beachtliche Übereinstimmung, Kappa 0,634, vor.

Beim Vergleich der subjektiven mit der objektiven Beurteilung der Spätfolgen fiel auf, dass die Bewertung für alle drei Organsysteme durch Patientinnen signifikant schlechter als die Bewertung durch die vier Urteiler ausfiel, s. Tabelle 31. In einer großen Studie, in der die Daten aus der START-Studie untersucht wurden, mit u.a. 1.574 brusterhaltend operierten Patientinnen nach adjuvanter Strahlentherapie, gaben die Patientinnen signifikant mehr Strahlentherapiespätfolgen als die objektiven Urteiler, bzw. als die Ergebnisse nach der Bewertung von Patientinnenfotos an. Die Unterschiede in der Bewertung waren am ehesten durch unterschiedliche Erwartungen, methodische Einflüsse, soziokulturelle Hintergründe zwischen den Patienten und den Ärzten entstanden (Haviland JS, 2016). In einer Studie von Mukesh et al. wurden die Spätfolgen der Strahlentherapie von den objektiven Untersuchern wiederum schlechter bewertet als die von den Patientinnen (Mukesch MB, 2014).

#### *Kosmetischer Globalscore und Spätfolgen*

Es wurde der Einfluss der Strahlentherapiespätfolgen auf den Globalscore des kosmetischen Ergebnisses untersucht. Weder für die subjektiven noch für die objektiven kosmetischen Ergebnisse konnte eine Beeinflussung durch das Vorliegen der Strahlentherapiespätfolgen festgestellt werden, s. Tabelle 34. Anzumerken ist, dass bei der objektiven Bewertung nur die relevanten, also am häufigsten aufgetretenen Spätnebenwirkungen berücksichtigt wurden. Ähnliche Ergebnisse mit fehlender Beeinflussung des kosmetischen Ergebnisses durch die Spätfolgen der Strahlentherapie erhielt die Arbeitsgruppe Hallahan et al., in einer Studie von 1989 (Hallahan DE, 1989).

### *Spätfolgen der Haut subjektiv und objektiv*

Zu den häufigsten Strahlentherapiespätfolgen, die in dem untersuchten Kollektiv aufgetreten waren, gehörten Veränderungen im Bereich der *Haut und des subcutanen Gewebes*. Die meisten der subjektiv angegebenen Beschwerden zeigten einen Ausprägungsgrad 1 und bedeuteten leichte Hauterscheinungen i.S. von z.B. Schuppung, Rauheit, Verfärbungen, Teleangiektasien, bzw. leichte Überempfindlichkeit oder Juckreiz, die jedoch nicht behandlungsbedürftig waren oder als störend empfunden wurden. Es handelte sich um 42% der Patientinnen, davon 37% mit Grad 1-Ausprägung. Nur drei Frauen des gesamten Kollektivs, d.h. 5% aller Patientinnen, gaben die Notwendigkeit einer gelegentlichen oder ständigen Behandlung der Haut oder das Vorliegen von zeitweiligen oder dauerhaften Schmerzen an, s. Tabelle 27. Bei den objektiven Hauterscheinungen wurden die zwei Häufigsten genauer analysiert: Pigmentierung und Teleangiektasien. Pigmentierung trat bei 46% der Frauen, davon 44% Grad 1 (Abbildung 18) und Teleangiektasien bei 35% der Frauen, davon 28% Grad 1 (Abbildung 19), vor. Fibrose/Narbe und Atrophie/Kontraktion traten lediglich bei je einer Patientin (je 2%) auf, s. Abbildung 20 und Abbildung 21. In der Arbeit von Hoeller et al. wurde das Auftreten von Pigmentierung und Teleangiektasien nach BET und adjuvanter Bestrahlung von 22% und 20% beschrieben (Hoeller U, 2003). In der Studie von Baedle et al. traten die Teleangiektasien in 36% der Fälle auf, zunehmendes Auftreten wurde mit fortschreitender Nachbeobachtungszeit verzeichnet: Nach 6 Monaten waren 98% der Patientinnen frei von Teleangiektasien, nach 30 Monaten nur noch 67% und nach 60 Monaten 64% aller Patientinnen (Beadle GF, 1984). Auch Hallahan et al. beschrieb in seiner Arbeit eine Zunahme der Teleangiektasien, der Fibrose und Brustretraktion mit steigender Nachbeobachtungszeit (Hallahan DE, 1989). In einer Studie von Bollet et al., in der Patientinnen eine präoperative Radiochemotherapie erhielten, wurden lediglich in 8% der Fälle Grad 3 - Spätnebenwirkungen im Sinne von Teleangiektasien und Fibrose beobachtet. Bei 86% der Patientinnen wurden in einem Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie in der Ausprägung Grad 1 und 2 beobachtet. Die Behandlung bestand aus einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit nachfolgender Brusterhaltender Operation oder einer Mastektomie mit adjuvanter Strahlentherapieboost (Bollet MA, 2012).

### *Spätfolgen der Nerven und Muskulatur*

Bei Patientinnen nach einer Brustkrebsbehandlung werden in 10 – 64% Beschwerden im Bereich der Brust, der Schulter und des Armes der behandelten Seite beobachtet. Es handelt sich um Beschwerden im Sinne von sensorischen und motorischen Einschränkungen, wie Schmerzen, Bewegungseinschränkung bis zu Lähmungen, Parästhesien, Taubheitsgefühl. Diese Einschränkungen sind häufig mit physischen, psychosozialen und sozialen Auswirkungen verbunden. Eine gezielte Physiotherapie und regelmäßige körperliche Aktivität nach Mammakarzinomdiagnose kann die Beschwerden im Bereich der Brust und des Armes der behandelten Seite reduzieren und zur Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen führen (Hayes SC, 2012).

In dieser Studie wurden Beschwerden im Bereich der *Peripheren Nerven* von insgesamt 30% der Patientinnen angegeben. Anzumerken ist, dass eine Differenzierung zwischen den ausschließlich durch Strahlentherapie und den als Folge der Operation entstandenen Beschwerden hier nicht möglich war.

Die meisten, 19% der Patientinnen, beklagten Beschwerden von einem Ausprägungsgrad 1 nach LENT-SOMA, im Sinne von gelegentlicher, gering ausgeprägter Überempfindlichkeit und/ oder Kribbeln mit ggf. gelegentlicher Kraftminderung im früherem Strahlenfeld (auch Arm der bestrahlten Seite). 9% der Frauen berichteten über Beschwerden vom Ausprägungsgrad 2. Im Bereich *Muskulatur, Weichteilgewebe* gaben 38% der Patientinnen Beschwerden zwischen Grad 1 und 3, davon 27% Grad 1 an. Diese waren mit gelegentlichen Schmerzen im Bereich des Schultergelenkes der bestrahlten Seite oder einer Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten verbunden. Bei 8% der Patientinnen handelte es sich um erträgliche Schmerzen mit Beeinträchtigung der körperlichen Arbeitstätigkeit im Sinne von Grad 2 nach LENT-SOMA. Bei den beschriebenen Spätnebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich um Beschwerden moderater Ausprägung, die keinen signifikanten Einfluss auf die kosmetischen Ergebnisse hatten.

### *Kosmetik vs. Boost abhängig von der OP-Art*

Bei allen Studienpatientinnen wurde eine perkutane Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy bei einer Einzeldosis von 5 x 2 Gy/Woche durchgeführt. Ebenso wurde bei jeder Patientin ein Strahlentherapieboost im Bereich der Tumorregion appliziert. Die kosmetischen Ergebnisse wurden nach der Abhängigkeit von der Boostart, Brachytherapie oder Elektronenboost, untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Boostart auf die Kosmetik festgestellt werden. In beiden Boostgruppen zeigte sich auch keine Abhängigkeit der Kosmetik von der im Anschluss durchgeführten Operation: Mit oder ohne Eigengeweberkonstruktion. Nach Aufteilung der Boostgruppen in Untergruppen mit und ohne Latissimusrekonstruktion fiel auf, dass 43 von 45 Patientinnen in der Elektronenboost-Gruppe eine Latissimusrekonstruktion bekommen hatten und lediglich zwei Patientinnen dieser Gruppe ohne Eigengeweberkonstruktion behandelt wurden. Dagegen lag in der Brachytherapie-Gruppe eine eher gleichmäßige Aufteilung mit 8 Patientinnen mit und 11 ohne Latissimusrekonstruktion. Es kann davon ausgegangen werden, dass durch die großflächige Entfernung der Tumorregion und den Ersatz durch ein LDF die frühere Boost-Region vollständig entfernt wurde. Durch die inhomogene Aufteilung der Operations-Gruppen auf die beiden Boostgruppen war die Aussage zur Ausprägung der Strahlentherapiespätfolgen und deren Einfluss auf die Kosmetik deutlich eingeschränkt.

In der Publikation von Rochefordiere et al. vom Jahre 1992 wurde eine große Gruppe von 1.159 Mammakarzinompatientinnen im Stadium I und II nach brusterhaltender Therapie und adjuvanter Strahlentherapie der Brust in Hinsicht auf die kosmetischen Ergebnisse untersucht. Alle Patientinnen erhielten eine perkutane Strahlentherapie inklusive eines Elektronen- oder eines interstitiellen Boosts. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Boostart auf die Kosmetik nachgewiesen werden (Rochefordiere A, 1992). Auch in den Studien von Polgár et al. und Ryoo et al. sowie Taylor et al. konnte kein Einfluss der Boostart auf die Kosmetik nachgewiesen werden (Polgár C, 2002) (Ryoo MC, 1989) (Taylor ME, 1995). In den Arbeiten von Touboul, Ray und Roy wurden bessere kosmetische Ergebnisse in der Elektronenboost-Gruppe beobachtet, wobei man anmerken muss, dass bei Touboul die Brachytherapiepatientinnen eine Ganzbrustbestrahlung mit einem Cobaltgerät, während die Elektronenboost-Patientinnen eine Ganzbrustbestrahlung mittels eines 6-MV-Linearbeschleunigers bekommen haben. Roy et al. haben in ihrer prospektiven Studie 40 Patientinnen in zwei Boost-Gruppen randomisiert. Die Patientinnen aus der Elektronenboostgruppe zeigten bessere kosmetische Ergebnis-

se im Vergleich zu der Brachytherapie-Gruppe. (Touboul E B. Y.-P., 1995) (Ray GR, 1983) (Roy S, 2013). In einigen Studien wurden wiederum bessere kosmetische Ergebnisse nach Brachytherapie im Vergleich zu einem Elektronenboost beschrieben (Sarin R, 1993) (Wazer DE, 1997) (Van Limbergen E. , 2003).

#### *Subjektive Spätfolgen in Abhängigkeit von der Boost- und OP-Art*

In den einzelnen Boostgruppen wurden die Strahlentherapiefolgen abhängig von der Operationsart, LDF vs. kein LDF, analysiert. Patientinnen nach Elektronenboostbestrahlung, die eine Latissimusflap-Rekonstruktion erhielten, gaben signifikant weniger Hautmanifestationen als Frauen ohne Latissimusrekonstruktion an. Für die übrigen Strahlentherapiespätfolgen und zwar sowohl für die subjektive als auch objektive Bewertung konnten keine Zusammenhänge zwischen der Operations- oder Boostart nachgewiesen werden, s. Tabelle 38. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass durch die großflächige Entfernung der Tumorregion und den Gewebeersatz durch einen Latissimuslappen die Ausbildung von Hautveränderungen nach der Strahlentherapie deutlich gesenkt werden konnte. Hier ist jedoch die bereits diskutierte ungleiche Verteilung der Patientinnen in der Gruppe nach einem Elektronenboost zu berücksichtigen.

#### *Brustgröße, BMI*

In verschiedenen Publikationen wurde der Einfluss des BMI und der Brustgröße auf die kosmetischen Ergebnisse und die Strahlentherapiespätfolgen untersucht. In der Arbeit von Cardoso et al. wurde beschrieben, dass Patientinnen mit einem niedrigeren BMI bessere kosmetische Ergebnisse aufwiesen (Cardoso MJ C. J., 2007), ähnliche Aussage gibt es in der Publikation von Harris et al. und Clarke et al., in der bei übergewichtigen Patientinnen schlechtere kosmetische Ergebnisse beobachtet wurden (Harris JR, 1979) (Clarke D, 1983). Die schlechteren Ergebnisse sind möglicherweise durch steigende Strahlenempfindlichkeit der Brust bei zunehmendem Fettgehalt sowie Dosisinhomogenität, die durch große Entfernungen zwischen zwei Tangentialfeldern entsteht, zu erklären (Clarke D, 1983). Hallahan et al. fanden keine Abhängigkeit der Kosmetik von der Brustgröße (Hallahan DE, 1989), ähnlich wie in der Publikation von Tomita et al., in der keine Abhängigkeit von der Brustgröße aber auch vom BMI gefunden werden konnte (Tomita K, 2008). Auch für das aktuelle Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI, der Brustgröße und der Kosmetik nachgewiesen werden. Hennigs et al. untersuchten in der Studie vom Jahre 2015 621 brusterhaltend operierte

Patientinnen, die in einem Zeitraum zwischen 2 und 6 Jahren nach der Operation beobachtet wurden. Bei den Patientinnen mit schlechteren kosmetischen Ergebnissen konnte ein höherer BMI gemessen werden (Hennigs A B. H., 2015).

### *Menopausenstatus*

Für den Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestand in der aktuellen Studie, ähnlich wie in der Arbeit von Hallahan, in der 219 Patientinnen untersucht wurden (Hallahan DE, 1989), kein signifikanter Zusammenhang zu den subjektiven und objektiven kosmetischen Ergebnissen. Anders als bei Taylor et al., Touboul et al sowie Curran et al. in deren Studie Patientinnen mit einem postmenopausalen Status signifikant schlechtere kosmetische Ergebnisse aufwiesen (Taylor ME, 1995) (Touboul E B. Y.-P., 1995) (Curran D, 1998) .

### *Lymphödem des Armes*

Alle Patientinnen des untersuchten Kollektivs erhielten im Rahmen der Brust erhaltenen Therapie eine Axilladissektion. Die Angaben zum Lymphödem wurden in dieser Studie anhand eines Fragebogens erhoben. In diesem Fragebogen wurde nicht zwischen den verschiedenen Ausprägungsgraden des Lymphödems unterschieden. Eine Armmumfangsmessung wurde nicht durchgeführt. Im Durchschnitt wurden 20 Lymphknoten entfernt. Die Spannbreite lag zwischen 4 und 33 entnommenen Lymphknoten. 27 Patientinnen (42%) gaben in der Umfrage ein behandlungsbedürftiges Lymphödem an. Nach Gewebedeckung mit LDF ist aufgrund der größeren Ausdehnung der Operation auf den Bereich der Brust, der Axilla und des Rückens von einem höheren Lymphödenvorkommen als in der BET ohne LDF-Gruppe auszugehen. Nach Aufteilung der Studienpatientinnen in die Operationsgruppen konnte keine höhere Lymphödemrate nach BET mit LDF verzeichnet werden, s. Tabelle 40. Nach einer LDF-Rekonstruktion könnte man wegen der zusätzlichen Wundfläche am Rücken sowie aufgrund des meistens größeren Resektionsgewichtes und größerer Anzahl der entnommenen Lymphknoten mit häufigerem Auftreten von Lymphödem rechnen. Für dieses Studienkollektiv konnte aber nicht von einer Abhängigkeit der Lymphödemrate von der Operationsmethode ausgegangen werden, s. Tabelle 41. An dieser Stelle muss jedoch berücksichtigt werden, dass die beiden Operationsgruppen aufgrund der sehr unterschiedlichen Patientenzahl (51 vs. 13 Patientinnen) miteinander eingeschränkt vergleichbar sind.

Das Vorhandensein eines Lymphödems hatte keinen signifikanten Einfluss auf die subjektiven und objektiven kosmetischen Ergebnisse der Patientinnen, s. Tabelle 18.

Ähnlich in den Publikationen von Taylor et al., Touboul et al. und Beadle et al., in denen auch keine Beeinflussung der Kosmetik unabhängig von einer axillärer Intervention oder Anzahl der entnommenen Lymphknoten beschrieben wurde (Taylor ME, 1995) (Touboul E B. Y.-P., 1995) (Beadle GF, 1984). Hennigs et al. fanden in der Arbeit vom Jahre 2015 eine signifikante negative Beeinflussung des kosmetischen Ergebnisses bei Patientinnen nach brusterhaltender Operation mit axillärer Lymphonodektomie um den Faktor 4 im Vergleich zu Patientinnen ohne eine axilläre Intervention. (Hennigs A H. B., 2015)

Die hohe Rate an Lymphödemem in dem untersuchten Kollektiv wird verständlich, wenn man das operative Vorgehen vor der Einführung der Sentinelnodebiopsie, in dem die Axilladisektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus dem Level I bis III als Standard galt, betrachtet. Kornblith et al. untersuchten ein Kollektiv von Mammakarzinompatientinnen, die zwischen 1975 und 1980 operiert wurden und eine Axilladisektion bekamen. In seinem Kollektiv betrug die Lymphödemrate 39% (Kornblith AB, 2003). Delouche et al. beschreiben eine Lymphödemrate nach einer Axilladisektion von 25 % (Delouche G, 1987). Krag et al. veröffentlichten 1998 eine Studie, in der belegt werden konnte, dass die Sentinelnodebiopsie in der Axilla der betroffenen Seite hinsichtlich der lokalen Kontrolle gleichwertig mit einer Axilladisektion sei (Krag D, 1998). Im Jahre 2004 erschien die Sentinellymphknoten-Biopsie erstmals in den ASCO-Leitlinien als Standardverfahren in der operativen Therapie des Mammakarzinoms (Lyman GH, 2005). Mansel et al beschreiben in der Studie von 2006 die Senkung des relativen Risikos der Entwicklung eines Lymphödems nach Sentinelnodebiopsie bei einer nach aktuellen operativen Standards durchgeführten Axilladisektion von 13% auf 5% (Mansel RE, 2006). Patientinnen nach einer Sentinelnodebiopsie hatten in der Studie von Hennigs et al. signifikant bessere kosmetische Ergebnisse als Patientinnen nach einer Axilladisektion (Hennigs A B. H., 2015).

### *Studienalter*

Die kosmetischen Ergebnisse zeigten keine signifikante Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Patientinnen, s. Tabelle 18. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hallan et al. bei der Untersuchung von 219 brusterhaltend operierten und adjuvant bestrahlten Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I und II (Hallahan DE, 1989), aber auch Autoren weiterer Arbeiten über adjuvant bestrahlte Patientinnen wie Tomita et al. (Tomita K, 2008) sowie Hennigs et al. in seiner Studie von 2015 (Hennigs A B. H., 2015). Beadle et al. beobachtete bei den Patientinnen nach primärer Bestrahlung ebenso keine signifikante Beeinflussung des kosmetischen Ergebnisses durch das Alter der Patientin (Beadle GF, 1984). In zahlreichen Studien hingegen wurde eine signifikante Abhängigkeit des Alters vom kosmetischen Ergebnis beschrieben: Touboul et al, in seiner Untersuchung von neoadjuvant bestrahlten Patientinnen, beschrieb eine bessere Kosmetik bei jüngeren Patientinnen, bei Steeves et al. und Taylor et al., wurden bei Patientinnen im Alter >60 Jahre nach adjuvanter Strahlentherapie schlechtere Ergebnisse beobachtet (Steeves RA, 1989) (Taylor ME, 1995). Die Erklärung könnte im höheren Drüsenanteil bei jüngeren Frauen und damit geringerer Schrumpfung im Vergleich zu einer fettreicheren Brust der älteren Frau erklärt werden.

### *Nachbeobachtungszeit*

Hallahan et al. beobachteten minimale Veränderungen in der Kosmetik im Laufe der Zeit nach Abschluss der Strahlentherapie. Faktoren, die die Veränderung der Kosmetik von exzellent auf gut im Laufe der Zeit beeinflussten, waren Brustödem und Hyperpigmentation bei dunkelhäutigen Patientinnen. Die Veränderungen bildeten sich jedoch innerhalb von 1 – 2 Jahren zurück (Hallahan DE, 1989). Beadle et al. untersuchten 239 Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium, die eine Brusterhaltende Therapie und eine Strahlentherapie erhielten. Es wurde eine Verschlechterung der kosmetischen Ergebnisse über die ersten drei Jahre nach Abschluss der Therapie beobachtet, nach dem Zeitraum von drei Jahren blieben die Ergebnisse stabil (Beadle GF, 1984). Hennigs et al. untersuchten in der Studie vom Jahre 2015 Patientinnen nach BET präoperativ, kurz nach der Operation (ca. vier Tage post-OP) und einmalig 2 bis ca. 6 Jahre nach Abschluss aller Therapien. Die Untersuchungen ergaben, dass die kosmetischen Ergebnisse in dem Zeitraum zwischen den zwei und sechs Jahren nach Therapieabschluss gerechnet auf das gesamte Kollektiv weitgehend konstant blieben (Hennigs A

B. H., 2015). In der aktuellen Studie wurden die Patientinnen 12 bis 20 Jahre nach Abschluss der Therapie, im Durchschnitt 15,5 Jahre nach erfolgter Therapie untersucht. Es konnte ähnlich, wie in den aufgeführten Studien, kein signifikanter Einfluss der längeren Nachbeobachtungszeit auf die Kosmetik festgestellt werden, s. Tabelle 18.

### *Tumorgröße*

Bei den Patientinnen des untersuchten Kollektivs konnte keine signifikante Abhängigkeit der Tumorgröße von dem kosmetischen Ergebnis verzeichnet werden, s. Tabelle 18. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Beadle et al. in der Studie von 1984 über neoadjuvant bestrahlte Patientinnen (Beadle GF, 1984). Auch Hallahan et al., der adjuvant behandelte Patientinnen untersuchte, konnte keine Auswirkung der Tumorgröße auf das kosmetische Ergebnis beobachten (Hallahan DE, 1989). Zahlreiche Studien wiesen bessere kosmetische Ergebnisse für Patientinnen mit einem kleineren Tumor als für größere entnommene Tumore auf. Taylor et al., Touboul et al. und Hennigs et al. beschrieben bessere kosmetische Ergebnisse für die Patientinnen mit einer Tumorgröße  $\leq 20$ mm als bei größeren Tumoren, wobei es sich lediglich bei der Studie von Touboul et al. um neoadjuvant bestrahlte Patientinnen handelte (Taylor ME, 1995) (Touboul E B. Y.-P., 1995) (Hennigs A H. B., 2015). Clarke et al. fand schlechtere kosmetische Ergebnisse bei Patientinnen nach adjuvanter Strahlentherapie mit Tumoren  $> 40$  mm (Clarke D, 1983). Bei den meisten Patientinnen dieser Studie wurde der nach Tumorentnahme entstandene Volumendefekt durch eine distante Lappenrekonstruktion ersetzt. Somit konnte unabhängig von der Tumorgröße ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt werden.

### *Tumorlage*

In mehreren Publikationen wurde die Abhängigkeit der kosmetischen Ergebnisse von der Tumorlokalisation beschrieben. Steeves et al. beschrieben bessere kosmetische Ergebnisse bei der Lokalisation des Tumors im äußeren Quadranten (Steeves RA, 1989). Für Tumorlokalisationen im inferioren und medialen Bereich wurden schlechtere Ergebnisse von der Arbeitsgruppe Van Limbergen et al. beschrieben (Van Limbergen E, 1989). Ähnlich bei Tomita et al., hier wurden schlechtere kosmetische Ergebnisse bei Rekonstruktionen mit LAT im unteren Bereich der Brust gefunden (Tomita K, 2008). Hennigs et al. fanden heraus, dass Patientinnen, bei denen der Tumor bei 12 Uhr lokalisiert war, deutlich schlechtere kosmetische Ergebnisse zeigten als Patientinnen mit allen anderen Tumorlokalisationen (Hennigs A H. B., 2015). In dieser Studie wurde kein sig-

nifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorage und der Kosmetik beschrieben, s. Tabelle 18. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Hallahan et al., Taylor et al. und Beadle et al. in Ihren Studien zu Untersuchung von brusterhaltend operierten Patientinnen (Hallahan DE, 1989) (Taylor ME, 1995) (Beadle GF, 1984).

### *Ein- und Mehrherdigkeit*

Eine Studie von Tan et al. zu ästhetischen Ergebnissen nach BET von 160 Patientinnen, von denen 40 ein multifokales oder multizentrisches Mammakarzinom aufwiesen, beschreibt 80% exzellente und gute objektive sowie subjektive kosmetische Ergebnisse. Bei der subjektiven Bewertung traten sogar keine schlechten Ergebnisse auf. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei 95,7% (Tan MP, 2015).

Bei 17 Patientinnen (27%) dieser Studie lag eine multifokale bzw. eine multizentrische Ausbreitung des Tumors vor. Ähnlich, wie in der Studie von Tan et al (Tan MP, 2015) hatte das Auftreten des Tumors an einer oder mehreren Stellen in der Brust (unifokal, multifokal, multizentrisch) keinen signifikanten Einfluss auf die kosmetischen Ergebnisse, s. Tabelle 18. Keine der in dieser Studie untersuchten Patientinnen wies ein Lokalrezidiv des bekannten Mammakarzinoms in dem gesamten Beobachtungszeitraum auf.

Brusterhaltendes Vorgehen bei multizentrischer oder multifokaler Ausbreitung des Tumors wurde auf der Basis von früheren Studien wegen der schlechten lokalen Kontrolle nicht empfohlen. In der Studie von Kurtz et al. traten deutlich öfter Lokalrezidive bei Patientinnen mit multiplen Tumorherden in der Brust (25%) im Vergleich zu Patientinnen mit einem unifokalen Befund (11%). Kurtz et al. untersuchten 586 Patientinnen mit einem einseitigen Mammakarzinom im Stadium I bis II, die brusterhaltend operiert und anschließend bestrahlt wurden, dabei waren es 61 Patientinnen, die ein multifokales oder multizentrisches Karzinom aufwiesen (Kurtz JM, 1990). Neuere Studien beschrieben für Patientinnen mit einem multifokalen oder multizentrischen Mammakarzinom nach brusterhaltender im Vergleich zu ablativer Therapie gleiche Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens (OAS) und des rezidivfreien Überlebens (RFS). Zu den Ergebnissen kam eine Arbeitsgruppe von Wolters et al. im Jahre 2013 in einer großen Multicenterstudie (Wolters R, 2013). In einer ähnlich großen Studie mit 6.134 Patientinnen von Ataseven et al. vom Jahre 2015 wurden Daten von Patientinnen mit u.a. einem multifokalen und multizentrischen Mammakarzinom, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mittels unterschiedlicher Operationstechniken behandelt wurden, untersucht.

Die brusterhaltend operierten Patientinnen mit einem multizentrischen und multifokalen Mammakarzinom zeigten ein vergleichbares lokalrezidiv-freies Überleben (LRFS) im Vergleich zu den Patientinnen mit einem unifokalen Karzinom, wenn tumorfreie Präparatränder oder eine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht werden konnte (Ataseven B, 2015).

#### *LDF vs. kein LDF*

In dieser Studie erhielten die Patientinnen zur Defektdeckung nach brusterhaltender Therapie in den meisten Fällen, d.h. 51 von 64 Patientinnen, eine Eigengewebsrekonstruktion mittels einer Latissimuslappenplastik (LDF). Mit einem  $p=0,083$  bestand lediglich ein schwacher signifikanter Zusammenhang zwischen den objektiven kosmetischen Ergebnissen und der Operationsart LDF vs. kein LDF, wobei die mittleren kosmetischen Ergebnisse nach Latissimusrekonstruktion mit einem Mittelwert von 7,66 von 10 möglichen Punkten besser im Vergleich zu denen ohne Latissimusrekonstruktion mit einem Mittelwert von 7,05 waren, s. Tabelle 18.

Bogusevicius et al. und Naguib et. al, s.u., beobachteten in ihren Studien gute kosmetische Ergebnissen nach LDF-Rekonstruktion und adjuvanter Strahlentherapie. Die Autoren beschrieben eine hohe Zufriedenheit der Frauen nach brusterhaltender Operation und einer anschließenden onkoplastischen Rekonstruktion. Es handelte sich um 60 Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium III, von denen 29 eine Teilmastektomie mit Latissimusrekonstruktion und die restlichen Patientinnen sonstige onkoplastische Operationen erhalten haben. 87,2% aller Studienpatientinnen zeigten gute bis exzellente objektive kosmetische Ergebnisse, 92,3% gute bis exzellente subjektive kosmetische Ergebnisse (Bogusevicius A, 2014). In einer kleinen Studie von Naguib et al. vom Jahre 2006 wurden 29 Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom untersucht. Alle Patientinnen bekamen im Rahmen einer BET eine LAT-Rekonstruktion mit anschließender adjuvanter Strahlentherapie. Alle Studienpatientinnen erhielten eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie. 20 von 29 Patientinnen, d.h. 69%, waren mit ihrem kosmetischen Ergebnis zufrieden (Naguib, 2006).

Onkoplastische Operationen, wie in dieser Studie die Rekonstruktion mit LDF, ermöglichen eine Gewebeentnahme im größeren Ausmaß als sie in der traditionellen konservativen Therapie ohne Gewebeersatz möglich ist. Auch das Erreichen einer besseren Symmetrie im Vergleich zur Gegenseite wird durch die Deckung größerer Gewebede-

fekte mit Eigengewebe besser möglich (Bogusevicius A, 2014). Ein zusätzlicher Vorteil der Eigengewebsrekonstruktion ergibt sich aus dem lokalen Gewebeersatz. Im Falle einer neoadjuvanten Strahlentherapie wird das per Boost bestrahlte Gewebe entfernt und durch gut vaskularisiertes, nicht durch Bestrahlung verändertes Gewebe, ersetzt (Woerdemann LA, 2004).

#### *Distanz Bestrahlung zu OP und das kosmetische Ergebnis*

Kritisch zu betrachten ist, dass große Unterschiede zwischen den Zeiträumen vom Beginn der Bestrahlung und dem Zeitpunkt der Operation bestanden. Im Durchschnitt wurden die Patientinnen nach Ablauf von 5,7 Monaten operiert. Die Spannweite lag zwischen 2 und 11 Monaten. Die Unterschiede entstanden aufgrund der unterschiedlichen Therapieschemata, nach denen die Patientinnen behandelt wurden. Einige der Patientinnen erhielten z.B. nach Abschluss der Strahlentherapie weitere Chemotherapiezyklen nach dem Sandwich-Prinzip. Bei manchen Frauen wurde die Operation erst nach z.B. fünf monatiger endokriner Therapie im Anschluss an die neoadjuvante Strahlentherapie durchgeführt. In einer Arbeit von Matuschek et al., in der 315 Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium cT1-cT4/ cN0-N1 neoadjuvant bestrahlt wurden und zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, wurde ein Zusammenhang zwischen der Zeit von Strahlentherapie bis zur Operation und der pCR-Rate festgestellt. Patientinnen, bei denen der Zeitraum bis zur Operation >2 Monate betrug, wiesen signifikant bessere pCR-Raten als solche mit einer kürzeren Zeit bis zur OP auf (Matuschek C, 2012). Unter den Studienpatientinnen von Matuschek et al. waren 160 Patientinnen dabei, die eine brusterhaltende Operation erhielten und aus denen das Kollektiv der aktuellen Studie von 64 Patientinnen entstand. Gerlach et al. (Gerlach B, 2003) beschrieben hohe pCR-Raten bei 42% der untersuchten Patientinnen. Die Patientinnen wurden in der Studie von Gerlach mittels einer präoperativen Radio-Chemotherapie behandelt. Diese Patientinnen wurden ebenfalls 1992 und 1998 in der Strahlentherapie der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt. Es handelte sich um Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Therapie wegen eines großen Tumors oder des ungünstigen Brust-Tumor-Verhältnisses ohne Vortherapie nicht möglich gewesen wäre. Es ist davon auszugehen, dass sich in dem Studienkollektiv von Gerlach et al. teilweise auch Patientinnen der aktuellen Studie befanden. Gerlach et al. beobachteten eine Steigerung der pCR-Raten mit Zunahme der Distanz zwischen dem Ende der Bestrahlung und dem Zeitpunkt der Operation. Der mittlere Zeitraum zwischen der Bestrahlung und OP betrug bei Gerlach 16 Wochen. In

einer vergleichbaren Studie von Colleoni et al. (Colleoni M, 1998), in der ein vergleichbares Patientenkollektiv untersucht wurde, betrug die pCR-Rate bei einem mittleren Zeitraum Bestrahlung/Operation von 9 Wochen 22%. Unter dem Aspekt des besseren Therapieansprechens beim Vorliegen eines längeren Intervalls zwischen der neoadjuvanten Bestrahlung und der Operation ist es wichtig zu wissen, ob der längere Zeitraum negative Auswirkungen auf das kosmetische Ergebnis der Patientinnen hat. In der aktuellen Studie konnte keine signifikante Abhängigkeit der Kosmetik vom Zeitraumintervall zwischen dem Ende der Bestrahlung und der Operation beobachtet werden, s. Tabelle 18.

### *BRA*

Pezner et al. etablierte die BRA-Messung (*breast retraction assessment*) als Messinstrument zur Quantifizierung der Brustschrumpfung und der Nippelverziehung (*nipple displacement*) für brusterhaltend operierte Patientinnen (Pezner, 1985). Er verglich die BRA-Messungen von gesunden Frauen mit Messungen an Patientinnen nach der konservativen Therapie des Mammakarzinoms. Bei den gesunden Frauen lagen die BRA-Werte zwischen 0,0 und 3,1 cm und einem Mittelwert von  $1,2\text{cm} \pm 0,7\text{cm}$ . Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I und II lagen die BRA-Werte zwischen 0,0 und 8,5 cm und einem Mittelwert von  $3,7\text{ cm} \pm 2,1\text{ cm}$ .

Vrieling et al. beschrieb in seiner Studie von 1999 eine signifikante Korrelation zwischen den Urteilerbewertungen der Kosmetik und dem gemessenen BRA-Wert. Der mittlere BRA-Wert für das untersuchte Kollektiv von 731 Patientinnen betrug in der Studie von Vrieling et al. 3,0 cm. In der aktuellen Studie wurde ebenso ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BRA-Score und dem objektiven Gesamtscore der Kosmetik bei einem  $p = 0,004$  und  $r_s = -0,44$  im Sinne eines moderaten negativen Zusammenhangs festgestellt. Je höher also der BRA Score war, desto niedriger fiel der objektive Gesamtscore aus und umso schlechter das kosmetische Ergebnis. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den subjektiven Kosmetikbewertungen und dem BRA Score wurde nicht gefunden, s. Tabelle 18.

## 4.3 Lebensqualität

Durch Optimierung der Therapiekonzepte sollte die Zufriedenheit der Patientinnen und deren Lebensqualität gesteigert werden. In der Studie von Hau et al. sowie Silverstein et al. wurde ein großer Einfluss der Kosmetik auf die Lebensqualität nach brusterhaltender Therapie beschrieben. Mit steigender Zufriedenheit der Patientinnen mit dem kosmetischen Ergebnis, wurde ein Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben (Hau E, 2013) (Silverstein MJ, 2015). Das Ziel der aktuellen Arbeit war unter anderem, die Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der brusterhaltend operierten und bestrahlten Mammakarzinompatientinnen zu untersuchen.

Zur Evaluation der Lebensqualität der Mammakarzinompatientinnen gibt es mittlerweile zahlreiche speziell zu diesem Zweck entwickelte Fragebögen. Drei allgemeine Fragebögen wurden durch die Arbeitsgruppe Kanatas et al. hervorgehoben: FACT-B (Funktional Assessment of Chronic Illness Therapy with Breast subscale), SLDS-BC (Satisfaction with Life domains Scale for Breast Cancer) und EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) mit einem Brustkrebsmodul Br23 (Kanatas A, 2012). Die Untersuchung der Lebensqualität umfasst die Bereiche: Physische Gesundheit, psychisches Wohlbefinden, soziale Integration und globale Lebensqualität mit der körperlichen Verfassung (Osoba D, 1998). Zur Untersuchung der Lebensqualität in dieser Studie wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und als krankheitsspezifisches Modul QLQ-Br23 ausgewählt, s. Anhang 3 und Anhang 4.

### *LQ von gesunden Frauen und behandelten Patientinnen*

Die Lebensqualität der Studienpatientinnen fiel gut aus. 82% aller Patientinnen stuften Ihre LQ als ausgezeichnet und gut, davon alleine 58% als ausgezeichnet ein, s. Tabelle 20. Die durchschnittliche Globaleinschätzung des Studienkollektivs betrug 75 von 100 erreichbaren Punkten, Tabelle 19. In der Phase-II-Studie von Bollet et al vom Jahre 2012 wurde eine ähnliche Gruppe von insgesamt 59 Patientinnen mit einem initial ungünstigem Brust-Tumor-Verhältnis nach einer brusterhaltenden Therapie untersucht. Die Patientinnen erhielten präoperativ eine simultane Radio-Chemotherapie, 69% aller Patientinnen konnten anschließend brusterhaltend operiert werden. Die mediane Globaleinschätzung der Lebensqualität betrug, ähnlich wie in der aktuellen Arbeit, 75 Punkte (Bollet MA, 2012).

Die Lebensqualität der Patientinnen der aktuellen Studie wurde mit der LQ der weiblichen Allgemeinbevölkerung verglichen (Schwarz R, 2001). Der Globalstatus der Kontrollgruppe lag mit 69 Punkten unterhalb der Werte für das Studienkollektiv mit 75 Punkten. Mit einem  $p=0,0006$  lag eine statistische Signifikanz vor, s. Tabelle 21. In der Publikation von Dorval et al. wurden für die Patientinnengruppe und die Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden Frauen, vergleichbare Ergebnisse für die Lebensqualität erreicht (Dorval M, 1998). Dorval et al. untersuchte eine Gruppe von 124 Mammakarzinompatientinnen 8 Jahre nach der Ersterkrankung und verglich deren Lebensqualität mit einem Kollektiv bestehend aus Frauen, die nie an Krebs erkrankt waren. Bis auf Armprobleme im Sinne von Schwellung und Gefühlsstörung zeigte die Gruppe der Patientinnen vergleichbare Ergebnisse der Lebensqualität mit der Kontrollgruppe. Die vergleichbaren bis sogar, wie in der aktuellen Arbeit, besseren Ergebnisse der Lebensqualität der Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe können als Ausdruck einer bewussteren Lebensweise und allgemeiner Zufriedenheit nach durchgestandener erfolgreicher Therapie einer lebensbedrohenden Erkrankung zu verstehen sein. Das Phänomen wird in der Psychologie als Zufriedenheitsparadoxon beschrieben. Mit dem Zufriedenheitsparadoxon ist ein geringer Einfluss der objektiv negativen Lebensumstände auf die subjektive Lebensqualität zu verstehen. Die Verbesserung der Lebensqualität ist durch Anpassungsmechanismen möglich. Die Patientinnen lernen, sich mit einer Erkrankung oder ihren Folgen zu arrangieren und den etwaigen Gesundheitszustand in ihren Lebensalltag zu integrieren (Herschbach, 2002).

Unter Berücksichtigung der Funktions- und Symptomskalen der Lebensqualität lagen schlechtere Ergebnisse für das Studienkollektiv im Vergleich zu der Kontrollgruppe insgesamt für die Rollenfunktion, Dyspnoe, Schlafstörung und Verstopfung. Bei den Patientinnen dieser Studie fand sich signifikant weniger Appetitlosigkeit als bei der weiblichen Normalbevölkerung.

Für die Rollenfunktion lagen für das Studienkollektiv signifikant schlechtere Ergebnisse mit 80 zu 87 Punkten im Vergleich zur Kontrollgruppe vor, s. Abbildung 14. Browall et al. beschrieben in ihrer Studie, in der 150 Patientinnen vor, während und nach Abschluss der Mammakarzinomtherapie mit u.a. Chemotherapie und Bestrahlung untersucht wurden, eine Verschlechterung der Rollenfunktion der LQ nach Abschluss der Behandlung (Browall M, 2008). In der Literatur wurden für größere Mammakarzinome im Vergleich zu Mammakarzinom im frühen Stadium niedrigere Werte für Körperliche Funktion und

Rollenfunktion sowie die Soziale Funktion beschrieben (Ivanauskieneé R, 2010). Tomich und Helgeson beschrieben für Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe schlechtere Ergebnisse für Lebensqualität im Bereich der Körperlichen Funktion (Tomich PL, 2002). Es ist zu vermuten, dass die Patientinnen nach einer langen Therapie des Mammakarzinoms incl. einer Chemotherapie, Radiotherapie und häufig einer langjährigen endokrinen Therapie im Vergleich zu nicht erkrankten Frauen Einschränkungen in der Ausübung der Arbeit oder täglicher Beschäftigungen hatten.

Im Bereich der Symptomskalen des QLQ-C30 zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse für die Patientinnengruppe im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung bezüglich Dyspnoe, Schlafstörung und Verstopfung. Ivanauskieneé et al. beschrieben Müdigkeit und Schmerzen als die größten Einflussfaktoren auf die globale Lebensqualität und alle ihre Kategorien. Ein signifikanter Einfluss der Dyspnoe, der Schmerzen und der Schlafstörung auf die Lebensqualität wurde für Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Stadium III – IV im Vergleich zum Stadium I - II beschrieben. Zusätzlich wurde eine Abhängigkeit der Dyspnoe für Frauen, die verwitwet, geschieden oder allein lebend im Vergleich zu Patientinnen, die in einem Familienverband oder mit einem Partner lebten, beschrieben. Ein schwacher Zusammenhang zwischen der Verstopfung und der Einschränkung der Lebensqualität wurde nachgewiesen (Ivanauskieneé R, 2010). Zur näheren Einstufung der Dyspnoeursachen fehlten in dem aktuellen Patientinnenkollektiv anamnestiche Angaben zu Nebenerkrankungen sowie entsprechende Befunde, die diese Beschwerden besser einschätzen ließen. Eine nähere Aussage bezüglich der Ursache und Ausprägung der Dyspnoe war somit nicht möglich. In der Studie von Mom et al. wurde die Einschränkung der Lebensqualität durch das Auftreten einer Schlafstörung bei Mammakarzinompatientinnen verstärkt nach einer erfolgten Chemotherapie, Adnexektomie und/oder einer endokrinen Therapie zusammen mit weiteren menopausalen Symptomen beobachtet (Mom CH, 2006).

#### *LQ und kosmetisches Ergebnis*

Das kosmetische Ergebnis nach brusterhaltender Behandlung des Mammakarzinoms hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen. Die Arbeitsgruppe Tan et al. beschrieb einen signifikanten Einfluss der subjektiven Kosmetik auf die langfristigen Ergebnisse der Lebensqualität (Tan MP, 2015). Hau et al. zeigten in ihrer Studie einen

signifikanten Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der subjektiven kosmetischen Beurteilung. Das Ergebnis der Lebensqualität persistierte auf gleichem Niveau während der gesamten Nachbeobachtungszeit, in diesem Fall über 10 Jahre. Interessant war die Hypothese von Hau, dass nicht die subjektive Kosmetik die Lebensqualität beeinflusste, sondern umgekehrt, die Lebensqualität die Beurteilung der kosmetischen Ergebnisse durch die Patientinnen beeinflusste. Eine kausale Erklärung der Hypothese konnte jedoch nicht geliefert werden (Hau E, 2013).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem kosmetischen Ergebnis und der Lebensqualität, im Einzelnen, also im Bereich der Globaleinschätzung, der Funktionsskalen und der Symptomskalen, fand sich im Bereich der Kognitiven Funktion, des Körpergefühls und der Brust- und Armsymptome, s. Tabelle 22, Tabelle 24, Tabelle 25.

Vos et al. untersuchten in einer Studie vom Jahre 2015 69 Mammakarzinompatientinnen nach einer Brusterhaltenden Operation und Bestrahlung hinsichtlich der Lebensqualität und Kosmetik. Die Arbeitsgruppe fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den kosmetischen Ergebnissen und der Lebensqualität der Patientinnen (Vos EL, 2015). Für den Globalscore der subjektiven und objektiven Kosmetik wurde in der aktuellen Studie ebenso kein signifikanter Zusammenhang zur Globaleinschätzung der LQ nachgewiesen. Es bestand ein signifikanter moderater Zusammenhang zwischen der subjektiven Kosmetik und der Kognitiven Funktion. Je besser also das subjektive kosmetische Ergebnis, umso besser bewerteten die Patientinnen ihre Konzentrationsfähigkeit und das Erinnerungsvermögen. Thanarpan et al. untersuchten die Zusammenhänge zwischen den kosmetischen Ergebnissen und den einzelnen Funktionsskalen des Lebensqualitätsbogens FACT-B. Alleine für das Funktionale Wohlbefinden (*Funktional Well-being*) bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der subjektiven Kosmetik (Thanarpan P, 2015).

Für die subjektive und objektive Kosmetik wurden keine weiteren signifikanten Abhängigkeiten der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 in dieser Studie gefunden. In der Arbeit von Bogusevicius et al. stieg die Zukunftsperspektive drei Monate nach der Operation und behielt ihre steigende Tendenz ein und drei Jahre nach Abschluss der Behandlung (Bogusevicius A, 2014). Bei den Fragen bezüglich der Sexualfreude erreichten die Patientinnen lediglich mäßige Mittelwerte, als Einschränkung in der Bewertung muss hier die niedrige Anzahl der Patientinnen, welche die Fragen zur Sexualfreude

de beantwortet haben, betont werden. Insgesamt waren es lediglich 22 Frauen. Für die Funktionsskalen des QLQ-Br23, d.h. Sexualfunktion, Sexualfreude und die Zukunftsperspektive wurde kein signifikanter Zusammenhang zu der Kosmetik gefunden.

Dorval et al. untersuchten die Lebensqualität der Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu nicht erkrankten Frauen 8 Jahre nach Diagnosestellung des Mammakarzinoms. Die Lebensqualität war in beiden Gruppen, bis auf die vorhandenen Armsymptome und die verringerte Sexualfreude in der Mammakarzinomgruppe, vergleichbar. Bei den Armsymptomen handelte es sich um Armschwellung und Gefühlsstörung (Dorval M, 1998). Bogusevicius beschrieb einen negativen Einfluss der Armsymptome auf die Lebensqualität der Patientinnen (Bogusevicius A, 2014). Hopwood et al. beschrieben eine Einschränkung der Lebensqualität durch Arm- und Brustsymptome bei Patientinnen nach Chemotherapie. Bei den Brustsymptomen handelte es sich um Schmerzen, Schwellung und Überempfindlichkeit. Hopwood beobachtete eine Abnahme der Symptomatik mit zunehmender Zeit nach Operation (Hopwood P, 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe von Thanarpan et al., die jedoch zunächst eine Zunahme der Brustsymptome ein Monat nach Operation beobachtete. Im weiteren Beobachtungszeitraum innerhalb von einem Jahr wurde dann eine Abnahme der Brustsymptomatik mit vollständiger Rückbildung der Beschwerden auf das Niveau, wie vor der Operation verzeichnet. Eine Rückbildung der Armsymptome wurde nicht beobachtet (Thanarpan P, 2015). In der aktuellen Studie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Brust- und Armsymptomen und der subjektiven Kosmetik. Nebenwirkungen der Systemtherapie und Haarverlust, die von den Patientinnen als ausgezeichnet und gut bewertet wurden, hatten keinen signifikanten Einfluss auf das kosmetische Ergebnis, Tabelle 25.

### *LQ und patienten- und therapieabhängige Parameter*

#### *Tumorlage*

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den patienten- und therapieabhängigen Parametern untersucht, s. Tabelle 26. In dem Studienkollektiv fand sich eine signifikante Abhängigkeit der Globaleinschätzung des QLQ-C30 von der Tumorlage. Im paarweisen Vergleich der Tumorlokalisationen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) in der Lebensqualität zwischen den Patientinnen mit der Tumorlage oben außen mit dem Mittelwert der Globaleinschätzung 81,79 und den Patientinnen

mit einem unten außen gelegenen Tumor mit einem MW für Globaleinschätzung 43,75. Eine signifikant bessere Lebensqualität zeigte sich auch bei Patientinnen mit quadrantenübergreifend gelegenen Tumor im Vergleich zu Patientinnen mit der Tumorumlage unten außen mit Mittelwerten 74,44 für quadrantenübergreifend vs. 43,75 für unten außen. Bei der näheren Analyse der Tumorumlage stellt man fest, dass es sich bei Patientinnen mit der Tumorumlage unten außen lediglich um vier Frauen handelt. Den Tumor oben außen wiesen 27 und quadrantenübergreifend 16 Patientinnen. Zusätzlich fiel auf, dass eine der vier Patientinnen mit der Tumorumlage unten außen eine Globaleinschätzung der Lebensqualität von 17 angab. Dieser Wert stellte den niedrigsten Wert des gesamten Kollektivs dar. Zeitgleich mit der persönlichen Vorstellung in unserer Klinik erfuhr die Patientin die Diagnose ihrer ossären Metastasierung des bekannten Mammakarzinoms. Es stellt sich die Frage, inwieweit die Diagnose der Metastasierung die Beurteilung der Lebensqualität durch die Patientin zu diesem Zeitpunkt beeinflusste. In der Literatur bestätigt sich, dass nachvollziehbarerweise die LQ von einer Rezidivsituation verschlechtert wird. Dorval et al. beobachteten eine Verschlechterung der Lebensqualität bei Patientinnen mit einem Rezidiv bzw. einer neuen Mammakarzinomerkrankung (Dorval M, 1998). Die Lebensqualität von den drei weiteren Patientinnen der unten/außen-Gruppe fiel mit niedrigen LQ-Werten von 33 und 42 aus, die dritte Patientin stufte ihre LQ mit 83 Punkten, also über dem Studiendurchschnitt, ein. Zu vermerken ist, dass die Tumorumlage keinen signifikanten Einfluss auf die kosmetischen Ergebnisse der Patientinnen hatte. Der nachgewiesene signifikante Zusammenhang zwischen der Tumorumlage und der Lebensqualität muss hier aufgrund der geringen Patientenzahl sehr kritisch gesehen werden.

#### *Tumormgröße, Ein-/ Mehrherdigkeit des Tumors in der Brust*

Curran et al. untersuchten 1998 im Rahmen der EORTC-Studie 10801 zwei Gruppen von Patientinnen nach Mastektomie und Brusterhaltender Therapie im Stadium I und II des Mammakarzinoms in Hinblick auf die kosmetischen Ergebnisse und die Lebensqualität. Eine Beeinflussung der Lebensqualität durch die Tumormgröße konnte nicht beobachtet werden (Curran D, 1998). Chie et al. fand in seiner Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Lebensqualität (Chie WC, 1999). Tumormgröße bzw. Uni-, Multifokalität oder Multizentrität lagen auch in der aktuellen Studie in keinem signifikanten Zusammenhang zu Lebensqualität, Tabelle 26.

### *Lymphödem des Armes*

1.287 Frauen wurden in der Studie von Ahmed et al. hinsichtlich der Lebensqualität nach Mammakarzinom untersucht. Die Arbeitsgruppe von Ahmed kam zu der Erkenntnis, dass das Vorhandensein eines Lymphödems eine Einschränkung der Lebensqualität für die Patientinnen bedeutete. Von dem dort untersuchten Kollektiv berichteten 8,1% der Patientinnen über ein diagnostiziertes Lymphödem, 37,2% der Frauen beklagten zusätzlich Armbeschwerden (Ahmed RL, 2008). Sackey et al. untersuchten 420 Mammakarzinompatientinnen, die zwischen 1999 und 2004 in Schweden entweder eine Sentinelnodebiopsie oder eine Axilladissektion erhalten haben. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Sentinelnodebiopsie, Axilladissektion ohne Lymphknotenmetastasen, Axilladissektion mit Lymphknotenmetastasen. Für alle drei Gruppen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Lebensqualität nach einem und nach drei Jahren. Die Patientinnen wurden zum Vorhandensein des Lymphödems befragt, zur Objektivierung der Aussage wurde der Armumfang gemessen. Interessanterweise hatten die Patientinnen, die subjektiv ein Lymphödem angaben, auch ohne, dass ein Lymphödem objektiv nach durchgeführter Messung festgestellt werden konnte, eine signifikante Einschränkung aller Bereiche der Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen SF36 (Sackey H, 2015). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Studie von Neuner et al., in der 3.083 ältere Patientinnen in einem Durchschnittsalter von 72 Jahren über 5 Jahre beobachtet wurden. Auch hier wurde ein großer Einfluss des Lymphödems auf alle Bereiche der Lebensqualität beschrieben (Neuner JM, 2014). In der aktuellen Studie konnte trotz des prozentual hohen Auftretens von Lymphödem kein Einfluss auf die Lebensqualität festgestellt werden, Tabelle 26. Ähnliche Ergebnisse wurden von Bulley et al. im Jahre 2013 für das objektiv gemessene Lymphödem beobachtet. Daten von 617 Patientinnen nach Ablauf von durchschnittlich 49 bis 51 Monaten nach Abschluss der Mammakarzinombehandlung wurden ausgewertet. Ein Lymphödem trat bei 20 - 24% aller untersuchten Patientinnen auf. Bulley beschrieb bei objektiv nachgewiesenem Lymphödem keine signifikante Beeinflussung der LQ. Es wurde jedoch eine signifikante Beeinflussung der Lebensqualität für alle Subskalen der LQ mit einem subjektiv empfundenen brachialen Lymphödem beobachtet. Zu bemerken ist hier die Methodik der Datenerhebung, die im Vergleich zu der aktuellen Studie Unterschiede aufwies: Die Patientinnen wurden zusätzlich zu der Frage des Vorhandenseins des Ödems, detailliert zu den körperlichen Symptomen und Einschränkungen befragt. (Bulley C, 2013). Diese

Ergebnisse zeigen deutlich, wie unterschiedlich das Lymphödem beurteilt wird. Während die objektiven Messmethoden sich auf die körperlichen Veränderungen beziehen, kommen bei der subjektiven Bewertung zusätzlich die emotionalen und funktionalen Faktoren hinzu. (Bulley C, 2013). Die Vergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander ist durch Anwendung von unterschiedlichen Methoden der Informationsgewinnung und Lymphödemmessung eingeschränkt. So befragte Bulley et al. die Frauen anhand eines Lymphödemfragebogens, der neben der Frage zum Vorliegen eines Lymphödems auch Fragen zu Symptomatik und körperlichem Befund enthielt, während Patientinnen dieser Studie zum Vorhandensein des Lymphödems befragt wurden.

#### *Nachbeobachtungszeit*

Die Lebensqualität zeigte in der vorgestellten Untersuchung keine Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit, s. Tabelle 26. Allerdings fand hier keine Befragung zur Lebensqualität vor Beginn der Therapie und danach statt, so dass keine Aussage zur Veränderung der LQ im Verlauf gemacht werden konnte. Ivanauskienė et al. verglichen drei Gruppen der Mammakarzinompatientinnen, dessen Daten zu Lebensqualität nach 2, nach 2 bis 5 und nach über 5 Jahren erhoben wurden. Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Nachbeobachtungszeit und der LQ der Patientinnen (Ivanauskienė R, 2010). In der Studie von Heil et al. wurden signifikant bessere Werte für die Globaleinschätzung in Zusammenhang mit der zunehmenden Beobachtungszeit gemessen (Heil J, 2011). Ohne die Information über die Lebensqualitätsmessung vor Beginn der Mammakarzinomtherapie kann in der aktuellen Studie keine Aussage dazu gemacht werden, ob die guten Ergebnisse der LQ aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit oder bereits nach Abschluss der Mammakarzinomtherapie mit einem konstanten Verlauf entstanden sind.

#### *Studienalter*

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die in der aktuellen Untersuchung gemessene Globaleinschätzung der Lebensqualität, Tabelle 26. Hopwood et al. beschäftigten sich in der Studie von 2007 mit dem Einfluss des Alters und der klinischen Faktoren auf die Lebensqualität. Die Arbeitsgruppe von Hopwood konnte ähnlich, wie in dieser Studie keinen direkten Einfluss des Alters auf die Globaleinschätzung der Gesundheit und der Lebensqualität nachweisen (Hopwood P, 2007).

### *Menopausenstatus*

In der oben erwähnten Studie von Hopwood hatten prämenopausale Patientinnen signifikant mehr Brustsymptome (EORTC-Br23) als postmenopausale, jedoch wurde kein signifikanter Einfluss des Menopausenstatus auf die Globaleinschätzung der Lebensqualität gefunden (Hopwood P, 2007). Auch in der aktuellen Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Menopausenstatus und der Globaleinschätzung der LQ gefunden, s. Tabelle 26. Bei dieser Untersuchung handelte es sich um den Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

### *BMI, Brustgröße*

Ein höherer BMI ist assoziiert mit einer schlechteren globalen Lebensqualität (Al-Naggar RA, 2011). In der vorgelegten Untersuchung wurde kein Einfluss des BMI auf die Lebensqualität beobachtet, ebenso die Brustgröße spielte für die Globaleinschätzung der Lebensqualität keine Rolle, s. Tabelle 26. In der aktuellen Studie hatten 58% Patientinnen eine Brustgröße von  $\text{Cup} \geq \text{C}$  im Vergleich zu 36% Patientinnen mit Cup A bis B. Bei allen Patientinnen handelte es sich um Frauen mit einem fortgeschrittenen lokalen Befund.

### *OP-Methode*

In der vorliegenden Studie wurde kein statistischer Zusammenhang zwischen der Operationsmethode und der Globaleinschätzung der Lebensqualität gefunden, Tabelle 26. Durch die ungleiche Verteilung der Operationsmethoden, 80% BET mit LDF zu 20% BET ohne LDF, sollte jedoch das Zahlenverhältnis als kritisch angesehen werden. In der Studie von Han et al. wurde bessere Lebensqualität bei Patientinnen nach Brusterhaltender Therapie als in der Patientengruppe nach Mastektomie oder einer Rekonstruktion nach Brusterhaltender Therapie bzw. Rekonstruktion nach Mastektomie untersucht. Bei der Untergruppe nach BET mit Latissimusrekonstruktion handelte es sich in der Studie von Han et al. um 15 Patientinnen vs. 76 brusterhaltend operierte Patientinnen (Han J, 2010).

### *Boostart, Strahlentherapiespätfolgen und die LQ*

In der Arbeit von Lee et al. wurde die Lebensqualität von 48 brusterhaltend operierten Patientinnen vor, während und sieben Monate nach der Strahlentherapie gemessen. Zu keinem Zeitpunkt der Datenerhebung wurde eine Veränderung der Globaleinschätzung der Lebensqualität beobachtet. Während der Strahlentherapie wurde zwar eine Steigerung der Brustsymptome und der Fatigue beobachtet, nach Ablauf von sieben Monaten waren diese Beschwerden jedoch wieder vollständig rückläufig und auf dem Niveau, wie vor Beginn der Bestrahlung (Lee TS, 2008).

In dem aktuellen Patientenkollektiv konnte keine Abhängigkeit der Globaleinschätzung der Lebensqualität von der Boostart festgestellt werden, s. Tabelle 26. Bei der Analyse der Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Funktionsskalen der Lebensqualität des C30-Bogens wurde eine signifikante moderate Beeinflussung der Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit durch die subjektiven Strahlentherapiefolgen im Bereich der Haut und der Peripheren Nerven beobachtet, s. Tabelle 35. Dabei lagen die Angaben für die Einschränkungen der LQ-Funktionsskalen mit 80 Punkten immer noch im Bereich „ausgezeichnet“, somit gab es keine wesentliche Einschränkung der LQ für die Patientinnen. Auch bei den Strahlentherapiespätfolgen waren es überwiegend Beschwerden leichter Ausprägung. Bei den Beschwerden handelte es sich um eine geringe Beeinträchtigung in der Ausführung der täglichen Beschäftigung oder Einschränkungen in der Ausübung von Hobbys oder Freizeit. Für die Symptomskalen des QLQ-C30-Bogens wurde ein signifikant schwacher Zusammenhang zwischen Schmerzen und den subjektiven Hautveränderungen im Sinne von Schuppung, Rauheit, Verfärbungen, Teleangiectasien und Gefühlsstörung festgestellt. Ebenso wurde ein moderater Zusammenhang zwischen der Nervenbeeinträchtigung im früherem Strahlenfeld und den angegebenen Schmerzen gefunden. Bei den Schmerzen handelte es sich um allgemeine Schmerzen ohne bestimmte Lokalisation, Tabelle 36.

Auf folgende Funktionsskalen des QLQ-Br23, wie: Körpergefühl, Sexualfunktion, Sexualfreude und Zukunftsperspektive hatten Spätfolgen der Strahlentherapie keinen signifikanten Einfluss, s. Kapitel 3.3.5. Bei den Symptomskalen des QLQ-Br23 hatten objektiv erhobene Hautveränderungen nach Strahlentherapie einen signifikanten Einfluss auf die Beschwerden, die mit Nebenwirkungen der Systemtherapie zusammenhingen, Tabelle 37. Inwieweit diese Information nach dem langen follow-up von 12 – 20 Jahren

nach Abschluss der Therapie bewertet werden kann, ist fraglich, insbesondere da die Lebensqualität im Bezug auf die Spätnebenwirkungen der Systemtherapie für das Patientinnenkollektiv im ausgezeichneten Bereich lag. Die guten Ergebnisse bezogen auf die NW der Systemtherapie könnten durch das lange follow-up erklärt werden. In der Literatur wird eine Abnahme der Nebenwirkungen der Systemtherapie mit zunehmender Nachbeobachtungszeit beschrieben (Montazeri A, 2008; Herschbach, 2002). Bei den Nebenwirkungen der Systemtherapie handelte es sich um Beschwerden, im Sinne von u.a. Augentränen, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Mundtrockenheit und verändertem Geschmackempfinden in der letzten Woche vor der Umfrage. Bei Brust- und Armsymptomen wurde ein signifikant starker (Brustsymptome) bzw. moderater (Armsymptome) Zusammenhang zu den objektiven Veränderungen der Peripheren Nerven gefunden.

Die untersuchte Auswirkung der Strahlentherapiespätfolgen auf die Lebensqualität wurde für einige Funktions- und Symptomskalen zwar durch statistische Signifikanz nachgewiesen, der Einfluss erwies sich jedoch als sehr gering, da die Ergebnisse der Lebensqualität im ausgezeichneten Bereich lagen.

## 4.4 Kritische Diskussion

Eine gewisse Einschränkung dieser Auswertung bestand in der Beurteilung der objektiven Spätfolgen der Strahlentherapie anhand der LENT-SOMA-Fragebögen. Bei der Beurteilung der digitalen Fotos konnten zwei von den untersuchten drei Organen bewertet werden. Die Bewertung der *Peripheren Nerven* erfolgte nach der Befragung der Patientinnen im Rahmen der persönlichen Vorstellung durch einen und nicht, wie bei den anderen zwei Organen, durch die vier Untersucher.

Das Lymphödem wurde anhand der subjektiven Angaben der Patientinnen, der Angaben zur Notwendigkeit einer Physiotherapie mit Lymphdrainage und ggf. des Tragens eines Armstrumpfs erfragt. Zur Berücksichtigen ist, dass einige Patientinnen seit der Operation eine regelmäßige Lymphdrainage bekamen ohne, dass ein Lymphödem nachweislich vorlag. Diese Methode wurde noch bis vor wenigen Jahren zur Lymphödemprophylaxe betrieben und gehört heute eher zu historischen Behandlungsmethoden.

Die objektive Beurteilung der kosmetischen Ergebnisse durch die vier Untersucher lief nicht einheitlich ab, denn von der Autorin wurden die Patientinnen im Rahmen der körperlichen Untersuchung und von den drei übrigen Untersuchern anhand von digitalen Fotos beurteilt. Eine kosmetische Bewertung vor Beginn der Therapie des Mammakarzinoms ist nicht erfolgt. Mit einer Bewertung der Kosmetik vor der Operation oder der Bestrahlung wäre eine bessere Beurteilung der Auswirkungen der beiden Therapieoptionen auf die Brust möglich.

Die Begleiterkrankungen wurden nicht erfragt und konnten somit nicht bei der Bewertung der Lebensqualität berücksichtigt werden. Die Lebensqualität ist nicht vor oder im Anschluss an die Therapie des Mammakarzinoms erfragt worden, somit bestand nicht die Möglichkeit einer Beurteilung der Lebensqualitätsveränderung im Verlauf.

Die untersuchte Methode der LDF-unterstützten brusterhaltenden Therapie stellt aufgrund von höheren Komplikationsraten sowie der möglichen Langzeitnebenwirkungen bzw. Hebedefektmortalität kein Standardverfahren in der brusterhaltender Behandlung des Mammakarzinoms dar. Sie ist vielmehr besonderen Situationen vorbehalten. Heutzutage stehen andere autologe Rekonstruktionstechniken, wie DIEP- oder TRAM-Flap-Deckung im Vordergrund.

## 5 Zusammenfassung

Das untersuchte Therapiekonzept bestehend aus einer neoadjuvanten Chemotherapie, anschließender Strahlentherapie mit zusätzlichem lokalen Boost sowie einer brusterhaltender Therapie bietet eine sichere onkologische Methode zur Behandlung eines lokal fortgeschrittenem, nicht inflammatorischen Mammakarzinoms. Das kosmetische Ergebnis und die Lebensqualität der behandelten Patientinnen spielt neben der onkologischen Sicherheit eine große Rolle.

In der aktuellen Arbeit wurde das kosmetische Ergebnis und die Lebensqualität unter Berücksichtigung der Spätfolgen der Strahlentherapie nach einem langen follow-up zwischen 12 und 20 Jahren untersucht. Bei den Patientinnen handelte es sich um Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht inflammatorischen Mammakarzinom. Alle Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von einer Strahlentherapie und anschließender brusterhaltender Operation. Bei 80% der Patientinnen wurde wegen eines hormonabhängigen Tumors eine endokrine Therapie durchgeführt. Bei der operativen Therapie wurde in 80% der Fälle nach Entnahme der Tumorregion eine Defektdeckung mit Eigengewebe mittels Latissimus dorsi-Lappenplastik vorgenommen. Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um eine heterogene Gruppe im Bezug auf die erfolgte Therapie: Unterschiedliche Chemotherapieschemata, Bestrahlungs- und brusterhaltende Operationsmethoden wurden angewendet.

Zur Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses wurde ein detaillierter studienspezifischer Score einer belgischen Studie, s.o., benutzt. Das kosmetische Ergebnis fiel gut aus und wurde subjektiv von 80% Patientinnen und objektiv in 93% als gut bis sehr gut bewertet. Zur Messung der Lebensqualität wurde der QLQ-C30 und Br-23-Bogen der EORTC benutzt. Die Globaleinschätzung der Lebensqualität fiel mit 75 Punkten gut aus und war messbar besser als die der Normalbevölkerung mit 69 Punkten.

Die Spätfolgen der Strahlentherapie wurden subjektiv in 30-40% der Fälle angegeben. Sie traten meistens in einer geringen Ausprägung, Grad I nach LENT-SOMA auf. Strahlentherapiespätfolgen wurden von 32 bis 42% Patientinnen angegeben. Die Veränderungen traten im Bereich aller drei untersuchten Organe: Haut und subcutanes Gewebe, Periphere Nerven sowie Muskulatur und Weichteile. Im Rahmen der objektiven Beurteilung traten am häufigsten Pigmentierung (46%) und Teleangiektasien (35%) auf.

Die Strahlentherapiespätfolgen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die kosmetischen Ergebnisse und die Globaleinschätzung der Lebensqualität.

Geringe Einschränkungen der Lebensqualität durch die Strahlentherapiespätfolgen der Haut und subcutanen Gewebes wurden von den Patientinnen für die Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit verbunden mit Schmerzen und Nebenwirkungen der Systemtherapie angegeben. Außerdem wurden durch Spätfolgen der Strahlentherapie im Bereich der Peripheren Nerven Einschränkungen der Rollenfunktion/Arbeitsfähigkeit sowie Schmerzen und Brust- und Armsymptome beschrieben.

Zwei Patientinnen des untersuchten Kollektivs gaben eine kosmetische Korrektur nach der erfolgten Brust-erhaltenden Operation im Beobachtungszeitraum an, bei 10 (23%) von 43 befragten Patientinnen wurde im Laufe der Nachbeobachtungszeit eine kontralaterale Angleichungsoperation durchgeführt. Insgesamt waren 94% der Patientinnen mit dem Behandlungsergebnis zufrieden und würden die Methode wieder wählen.

## **6 Schlussfolgerung**

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Brusterhaltender Operation eines lokal fortgeschrittenen nicht inflammatorischen Mammakarzinoms stellt eine onkologisch sichere Behandlungsmethode dar und ist mit guten kosmetischen Ergebnissen und einer guten Lebensqualität der Patientinnen bei wenig Spätfolgen der Strahlentherapie im zeitlichen Verlauf vereinbar.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

AGO, A. G. (Hrsg.). (kein Datum). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma.

Ahmed RL, P. A. (December 2008). Lymphedema and Quality of Life in Breast Cancer Survivors: The Iowa Women's Health Study. *Journal of Clinical Oncology* , 26 (35), S. 5689-5696.

Al-Naggar RA, N. M. (2011). Quality of Life among Breast Cancer Patients in Yemen. *Asian Pacific J Cancer Prev.* , 12, S. 2335-2341.

Andrykowski MA, C. S. (1996). Psychosocial Adjustment and Quality of Life in Women with Breast Cancer and Benign Breast Problems: A Controlled Comparison. *J Clin Epidemiol* , 49 (8), S. 827-834.

Aryus B, A. W. (Sep 2000). Remission rates following preoperative chemotherapy and radiation therapy in patients with breast cancer. *Strahlenther Onkol* , 179(9), S. 411-5.

Ataseven B, L. B. (2015). Impact of Multifocal or Multicentric Disease on Surgery and Locoregional, Distant and Overall Survival of 6,134 Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology* , 22, S. 1118-1127.

Atkins Sir H, H. J. (20. May 1972). Treatment of Early Breast Cancer: A Report after Ten Years of a Clinical Trial. *British Medical Journal* , 2, S. 423-429.

Baclesse F, E. A. (Mar.-Apr. 1960). May a simple tumorectomy followed by radiotherapy be performed in the case of mammary tumor? *J Radiol Electrol Med Nucl.* , 41, S. 137-9.

Bartelink H, M. P.-C.-B.-O., & Groups, o. b. (Januar 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. *The Lancet Oncology* , 16, S. 47-56.

Bartelink H., v. D. (1985). Psychological effects of breast conserving therapy in comparison with radikal mastectomy. . *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 11 , S. 381-385.

Beadle GF, S. B. (1984). Cosmetic Results Following Primary Radiation Therapy for Early Breast Cancer. *Cancer* , 54, S. 2911-2918.

Bellantone R, L. C. (May 1998). CMF + radiotherapy in the primary treatment of operable breast cancer: preliminary results of a phase II pilot study. *J Surg Oncol* , 68(1), S. 48-50.

Bogusevicius A, C. D. (2014). The Intergrated Evaluation of the Results of Oncoplastic Surgery for Locally Advanced Breast Cancer. *The Breast Journal* , 20, S. 53-60.

Bollet MA, B. L.-Z. (2012). Preoperative radio-chemotherapy in early breast cancer patients: Long-term results of a phase II trial. *Radiotherapy and Oncology* , 102, S. 82-88.

Bonadonna G, V. P. (January 1998). Primary Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Eight-Year Experience at the Milan Cancer Institute. *Journal of Clinical Oncology* , 16 (1), S. 93-100.

- Bortz J, L. G. (2008). *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. Springer.
- Browall M, A. K.-O.-J. (2008). Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. (Elsevier, Hrsg.) *European Journal of Oncology Nursing* , 12, S. 180-189.
- Bulley C, G. S.-W. (2013). Comparison of Breast Cancer-Related Lymphedema (Upper Limb Swelling) Prevalence Estimated Using Objective and Subjective Criteria and Relationship with Quality of Life. (H. P. Corporation, Hrsg.) *BioMed Research International* , 2013, S. 8 pages.
- Calais G, B. C.-B. (15. August 1994). Conservative Treatment Feasibility with Induction Chemotherapy, Surgery, and Radiotherapy for Patients with Breast Carcinoma Larger than 3 cm. *Cancer* , 74 (4), S. 1283-1288.
- Cardoso MJ, C. J. (2007). Factors Determining Esthetic Outcome after Breast Cancer Conservative Treatment. *The Breast Journal* , 13 (2), S. 140-146.
- Cardoso MJ, C. J. (2007). Turning subjective into objective: The BCCT.core software for evaluation of cosmetic results in breast cancer conservative treatment. (Elsevier, Hrsg.) *The Breast* (16), S. 456-461.
- Carrabin N, D. M. (Nov 2015). Axillary lymph node dissection after breast reconstruction by pedicled latissimus dorsi: Operative steps and outcomes. *Gynecol Obstet Fertil* , 43(11), S. 718-21.
- Chie WC, H. C. (Apr 1999). Measurement of the quality of life during different clinical phases of breast cancer. *J Formos Med Assoc* , 98(4), S. 254-60.
- Clark J, R. J. (1998). Extending the indications for breast-conserving treatment to patients with locally advanced breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 42 (2), S. 345-350.
- Clarke D, M. A. (1983). Analysis of Cosmetic Results and Complications in Patients with Stage I and II Breast Cancer Treated by Biopsy and Irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 9, S. 1807-1813.
- Cocquyt Veronique F, B. P. (2003). Better cosmetic results and comparable quality of life after skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction compared to breast conservative treatment. *The British Association of Plastic Surgeons* , 56, S. 462-470.
- Colleoni M, N. F. (34. Apr 1998). Pre-operative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* , 34(5), S. 641-5.
- Curran D, D. J.-o. (1998). Quality of Life of Early-stage Breast Cancer Patients Treated with Radical Mastectomy or Breast-conserving Procedures Results of EORTC Trial 10801. *European Journal of Cancer* , 34 (3), S. 307-314.
- Delouche G, B. F. (1987). Conservation Treatment of Early Breast Cancer: Long Terms Results and Complications. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 13, S. 29-34.

- Dorval M, M. E. (1998). Long-Term Quality of Life After Breast Cancer: Comparison of 8-Year Survivors With Population Controls. *Journal of Clinical Oncology* , 16 (2), S. 487-494.
- EBCTCG. (1995). Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* , 333 (22), S. 1444-1455.
- Fayers P, A. N. (2001). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. . 3rd Edition. (E. Q. Group, Hrsg.) Brussels.
- Fisher B., A. S. (1995). Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 333 , S. 1456-1461.
- Fisher B., B. M. (1985). Five-year results of a randomized trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 11 , S. 665-673.
- Fisher B., R. C. (1989). Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 320 , S. 822-828.
- Gerlach B, A. W. (2003). Remission Rates in Breast Cancer Treated with Preoperative Chemotherapy and Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* , 179, S. 306-11.
- Hallahan DE, M. A. (1989). Breast Conserving Surgery and Definitive Irradiation for Early Stage Breast Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 17, S. 1211-1216.
- Halsted. (1894). The results of operations for the cure of cancer of the breast. *Annals of Surgery* 20 , S. 497-555.
- Han J, G. D. (2010). Quality of life and satisfaction after breast cancer operation. *Arch Gynecol Obstet* , 282, S. 75-82.
- Harris JR, L. M. (1979). Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. (P. P. Inc., Hrsg.) *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , Vol. 5, S. 257-261.
- Hartmann KA, A. W. (Oct 1997). Preoperative irradiation and interstitial radiotherapy-hyperthermia boost in breast tumors > or = 3 cm. The Düsseldorf experience. . *Strahlenther Onkol.* , 173(10), S. 519-23.
- Hau E, B. L. (April 2013). The impact of breast cosmetic and functional outcomes on quality of life: long-term results from the St. George and Wollongong randomized breast boost trial. (S. S. 2013, Hrsg.) *Breast Cancer Res Treat* , 139, S. 115-123.
- Haviland JS, H. P. (2016). Do Patient-reported Outcome Measures Agree with Clinical and Photographic Assessments of Normal Tissue Effects after Breast Radiotherapy? The Experience of the Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials in Early Breast Cancer. *Clinical Oncology* , xxx, S. 1-9.

- Hayes SC, J. K. (15. April 2012). Upper-Body Morbidity After Breast Cancer. *Cancer* , S. 2237-2249.
- Hayward, J. (1977). The Guy's trial of treatments of "early" breast cancer. *World J. Surg.* 1 , S. 314-316.
- Heil J, C. E. (2011). Change of aesthetic and functional outcome over time and their relationship to quality of life after breast conserving therapy. *EJSO the Journal of Cancer Surgery* , 37, S. 116-121.
- Hennigs A, B. H. (2. May 2015). Change of Patient-Reported Aesthetic Outcome Over Time and Identification of Factors Characterizing Poor Aesthetic Outcome After Breast-Conserving Therapy: Long-Term Results of a Prospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol* .
- Hennigs A, H. B. (2015). Long-term objective esthetic outcome after breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* , 153, S. 345-351.
- Hermanz F, S. S. (2011). Long-term results of breast conservation and immediate volume replacement with myocutaneous latissimus dorsi flap. *World Journal of Surgical Oncology* , 9:159.
- Herschbach, P. (2002). Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung. Wovon hängt unser Wohlbefinden ab? (G. T. Stuttgart, Hrsg.) *Psychother Psych Med* , 52, S. 141-150.
- Hoeller U, T. S. (2003). Increasing the Rate of Late Toxicity by Changing the Score? A Comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA Scores. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 55 (4), S. 1013-1018.
- Hojvig JB, B. C. (2015). Breast reconstruction using a latissimus dorsi flap after mastectomy. *Danish Medical Journal* , 62(12), S. A5155.
- Hopwood P, H. J. (2007). The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: An analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (Standardisation of Breast Radiotherapy Trial). *The Breast* , 16, S. 241-251.
- Ivanauskienė R, K. R. (2010). Evaluation of health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicina (Kaunas)* , 46(5), S. 351-359.
- Kanatas A, V. G. (2012). Patient-reported outcomes in breast oncology: a review of validated outcome instruments. *Tumori* , 98, S. 678-688.
- Kornblith AB, H. J. (15. August 2003). Long-Term Adjustment of Survivors of Early-Stage Breast Carcinoma, 20 Years after Adjuvant Chemotherapy. *Cancer* , 98 (4), S. 678-689.
- Krag D, W. D. (1. October 1998). The Sentinel Node in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* , 339 (14), S. 941-46.
- Kreienberg R., A. U.-S. (2012). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 3.0*. Germering/ München: Leitlinienprogramm

Onkologie der AMWF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. sowie W. Zuckschwerdt Verlag GmbH.

Kreienberg R., M. V. (2010). *Mammakarzinom Interdisziplinär* (Bd. Vierte Auflage). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Kurtz JM, J. J.-M. (July 1990). Breast-conserving Therapy for Macroscopically Multiple Cancers. *Ann. Surg.* , 212, S. 38-44.

Landis JR, K. G. (Mar 1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* , 33(1), S. 159-74.

Lee TS, K. S. (2008). Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* , 16, S. 399-405.

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, D. K. (Hrsg.). (Juni 2012). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Lerouge D, T. E.-Z. (15. Jul 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(4), S. 1062-73.

Levy A, B. I. (2014). Loco-regional Control After Neo-adjuvant Chemotherapy an Conservative Treatment for Locally Advanced Breast Cancer Patients. *The Breast Journal* , 20 (4), S. 381-387.

Lyman GH, e. a. (20. October 2005). American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* , 23 (30), S. 7703-20.

München, T. (2009). *Tumorregister München (TRM)*. Von <http://www.tumorregister-muenchen.de>. abgerufen

Machiavelli MR, R. A. (Mar-Apr 1998). Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am.* , 4(2), S. 125-31.

Maessen D., F. M. (1998). Kosmetische Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms. *Strahlenther. Onkol.* 5 , S. 251-256.

Mansel RE, e. a. (3. May 2006). Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute* , 98 (9), S. 599-609.

Matuschek C, B. E.-K.-S. (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. (Springer-Verlag, Hrsg.) *Strahlenther Onkol* , 188, S. 777-781.

McDowell I., N. C. (1996). Measuring Health. A Guide to Rating Scales and Questionnaires. Oxford University Press. *Oxford University Press* , 2nd edn.

- Mom CH, B. C. (2006). Hot flushes in breast cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* , 57, S. 63-77.
- Montazeri A, V. M. (Nov 2008). Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer* , 8:330.
- Mukesch MB, Q. W. (2014). Patient reported outcome measures (PROMs) following forward planned field-in-field IMRT: Results from the Cambridge Breast IMRT trial. *Radiotherapy and Oncology* , 111, S. 270-275.
- Naguib, S. (September 2006). Expanding the Role of Breast Conservation Surgery by Immediate Volume Replacement with the Latissimus Dorsi Flap. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.* , 18 (3), S. 216-226.
- Neuner JM, Z. N. (2014). Quality of life among a population-based cohort of older patients with breast cancer. (Elsevier, Hrsg.) *The Breast* , 23, S. 609-616.
- Olivotto I.A., R. M. (1989). Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: Analysis of causes of cosmetic failure. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 17 , S. 747-753.
- Olivotto I.A., W. L.-S. (1996). Late cosmetic results of short fractionation for breast conserving. *Raiother. Oncol.* 41 , S. 7-13.
- Osoba D, R. G. (1998). Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol* , 16, S. 139-144.
- Pezner RD, L. J. (1985). Limited usefulness of observer-based cosmesis scales employed to evaluate patients treated conservatively for breast cancer. (P. P. Ltd., Hrsg.) *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 11, S. 1117-1119.
- Pezner, R. P. (1985). Breast retraction assessment: an objective evaluation of cosmetic results of patients treated conservatively for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , 11, S. 575-578.
- Polgár C, F. J.-N. (2002). Electron and High-Dose-Rate Brachytherapy Boost in the Conservative Treatment of Stage I-II Breast Cancer. *Strahlenther Onkol* , 178, S. 615-23.
- Ray GR, F. V. (1983). Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the female breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 9, S. 813-818.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.). (17. 12 2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. (R. K.-I. (Hrsg.), Hrsg.) Abgerufen am 05. 11 2016 von Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch-Institut: [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html)
- Rochefordiere A, A. A. (1992). Are Cosmetic Results Following Conservative Surgery And Radiation Therapy For Early Breast Cancer Dependent On Technique? (P. P. Ltd., Hrsg.) *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 23, S. 925-931.

- Roth S.L., A. 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, S. 299-306.
- Roy S, D. M. (Oct-Dec 2013). Tumor bed boost in breast cancer: Brachytherapy versus electron beam. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* , 34 (4).
- Ryoo MC, K. A. (1989). Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. *Radiology* , 172 (2).
- Sacchini V, L. A. (1995). The Influence of Radiotherapy on Cosmetic Outcome after Breast Conservative Surgery. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 33 (1), S. 59-64.
- Sackey H, J. H. (2015). Self-perceived, but not objective lymphoedema is associated with decreased long-term health-related quality of life after breast cancer surgery. *EJSO the Journal of Cancer Surgery* , 41, S. 577-584.
- Sarin R, D. K. (1993). Therapeutic Factors Influencing the Cosmetic Outcome and Late Complications in the Conservative Management of Early Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 27, S. 282-5.
- Sataloff DM, M. B. (Mar 1995). Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* , 180(3), S. 297-306.
- Sauer R., D. J. (1981). Die primäre Radiotherapie des Mammakarzinoms. . *Strahlentherapie* 157 , S. 71-80.
- Sauer R., S. A. (1992). Breast preservation versus mastectomy in early breast cancer - 1991 Update of the GBSG1 - Protocol and prognostic factors. *Strahlenther. Onkol.* 168 , S. 191 - 202.
- Schwartz GF, B. C. (15. January 1994). Induction Chemotherapy Followed by Breast Conservation for Locally Advanced Carcinoma of the Breast. *Cancer* , 73 (2), S. 362-369.
- Schwarz R, H. A. (2001). Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. . *Eur J Cancer* , 37(11), S. 1345-51.
- Seegenschmiedt, M. H. (15. September 2000). LENT-SOMA-Kriterien Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie. *Jg. 97 , Heft 37*, A2395-A2401. Deutsches Ärzteblatt.
- Silverstein MJ, S. N. (2015). Extreme Oncoplasty: Breast Conservation for Patients Who need Mastectomy. *The Breast Journal* (21), S. 52-59.
- Skinner KA, S. H. (Mar 2000). Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: surgical aspects. *Ann Surg Oncol.* , 7(2), S. 145-9.
- Sneeuw KCA, A. N. (1992). Cosmetic and Functional Outcomes of Breast Conserving Treatment for Early Stage Breast Cancer. 1. Comparison of Patients Ratings, Observers Ratings and Objective Assessments. *Radiotherapy and Oncology* , 25, S. 153-159.

Spitzer WO., D. A. (1981). Measuring the quality of life Cancer Patients. A concise QL-Index for use by physicians. . *J. Chron. Dis.* , 34, S. 585-597.

Statistisches Bundesamt; *Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12 Reihe Reihe 4 - 2007.*

(2007). Von

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.psml>. abgerufen

Steeves RA, P. P. (Dec 1989). Cosmesis and local control after irradiation in women treated conservatively for breast cancer. *Arch Surg* , 124 (12), S. 1369-73.

Tan MP, S. N.-Y. (2015). Perspectives of Cosmesis following Breast Conservation for Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *International Journal of Breast Cancer* , S. 9 pages.

Taylor ME, P. C. (1995). Factors Influencing Cosmetic Results After Conservation Therapy for Breast Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* , 31 (4), S. 753-764.

Thanarpan P, S. M. (2015). Cosmetic Outcomes and Quality of Life in Thai Women Post Breast Conserving Therapy for Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* , 16 (11), S. 4685-4690.

Tomich PL, H. V. (2002). Five Years Later: A Cross-Sectional Comparison of Breast Cancer Survivors With Healthy Women. *Psycho-Oncology* , 11, S. 154-169.

Tomita K, Y. K. (July 2008). Esthetic Outcome of Immediate Reconstruction With Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap After Breast-Conservative Surgery and Skin-Sparing Mastectomy. *Ann Plast Surg* , 61, S. 19-23.

Touboul E, B. L. (15. Mar 1996). Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys.* , 34(5), S. 1019-28.

Touboul E, B. Y.-P. (1995). Early breast cancer: influence of type of boost (Electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology* , 34, S. 105-113.

Touboul E, L. J. (Mar 1997). Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiother Oncol.* , 42(3), S. 219-29.

*Tumorregister München.* (19. Mai 2015). (T. M. München, Produzent) Abgerufen am 14. Juni 2015 von <http://www.tumorregister-muenchen.de>.

Van Limbergen E, R. A. (Dec 1989). Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results. *Radiother Oncol* , 16 (4), S. 253-67.

Van Limbergen, E. (February 2003). Indications and technical aspects of brachytherapy in breast conserving treatment of breast cancer. *Cancer Radiotherapie* , 7, S. 107-120.

- Van Limbergen, E. v. (1989). Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 1. Proposal of quantitativ scoring system. *Radiotherapy and Oncology* , 16, S. 159-167.
- Veronesi U., B. A. (1990). Breast Conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Eur. J. Cancer* 26 , S. 668-670.
- Veronesi U., S. R. (1981). Comparin radical mastektomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. . *N Engl J Med* 305 , S. 6-11.
- Vieira RA, C. G. (2016). The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. A matching case-control study. *Annals of Medicine and Surgery* , 10, S. 61-68.
- Vos EL, K. H.-M.-P. (2015). Preoperative Prediction of Cosmetic Results in Breast Conserving Surgery. *Journal of Surgical Oncology* , 111, S. 178-184.
- Vrieling C, C. L.-C. (1999). Validation of the methods of cosmetic assessment after breast-conserving therapy in the EORTC "Boost versus no boost" trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 45 (3), S. 667-676.
- Wazer DE, K. B.-U. (1997). Factors Determining Outcome in Patients Treated with Interstitial Implantation as a Radiation Boost for Breast Conservation Therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* , 39 (2), S. 381-393.
- Woerdemann LA, H. J. (May 2004). Breast-conserving therapy in patients with a relatively large (T2 or T3) breast cancer: long-term local control and cosmetic outcome of a feasibility study. *Plast Reconstr Surg* , 113(6), S. 1607-16.
- Woerdemann LAE, H. J. (May 2004). Breast-Conserving Therapy in Patients with a Relatively Large (T2 or T3) Breast Cancer: Long-Term Local Control and Cosmetic Outcome of a Feasibility Study. *Plastic And Reconstructive Surgery* , Vol 113 (6), S. 1607-1616.
- Wolters R, W. A. (2013). Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. (S. S. York, Hrsg.) *Breast Cancer Res Treat* , 142, S. 579-590.
- Zoetmulder FA, B. J. (1993). Breast conserving therapy in patients with relltively large (T2, T3) breast cancers by preoperative irradiation and myocutaneous LD flap reconstruction. A new technique in breast conservation. *Eur J Cancer* , 29A(7), S. 957-61.





- a. Wie beurteilen Sie das **Gesamtergebnis der Operationsnarben** der betroffenen Brust: empfinden Sie die Narben als störend, da es z.B. zur Verformung der Brust aufgrund von Narbeneinziehungen oder zu überschießender Narbenbildung usw. gekommen ist? (Amount, Gesamtergebnis).



- b. Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis bezüglich der **Sichtbarkeit der Narben**, (d.h. sind die Narben verblasst oder eher dunkel/ pigmentiert erscheinend? )? (Visibility Sichtbarkeit).







### Anhang 3 Lebensqualität EORTC-C30

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





**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 trännten 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:**

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
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 schuppige Haut)?	1	2	3	4

**Spätfolgen nach LENT-SOMA-Klassifikation, Haut und subkutanes Gewebe**

Name der Patientin:

Geburtsdatum:

Subjektiv	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
1. Schuppung, Rauheit	vorhanden/ asymptomatisch	symptomatisch	ständige Aufmerksamkeit nötig	
2. Gefühlsstörung	Hypersensibilität/Juckreiz	zeitweilig Schmerzen	Dauerhaft Schmerzen	Behindernde Fehlfunktion

Objektiv	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
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%

**Spätfolgen nach LENT-SOMA-Klassifikation, periphere Nerven**

Name der Patientin:

Geburtsdatum:

Subjektiv	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>1. Schmerzen</b>	gelegentlich/ gering	zeitweilig/errätlich	dauerhaft/ stark	unbeeinflussbar/ sehr quälend
<b>2. Kraft</b>		feststellbare Schwäche	dauerhafte Schwäche	Lähmung, Querschnitt
<b>3. Sensorisch</b>	gelegentlich Parästhesien und Hyperästhesien	zeitweilig auftretende Parästhesien	dauerhaft Parästhesien	Paralyse
<b>4. Motorische Lähmungen</b>	gelegentlich	<50% geminderte Kraft	>50% geminderte Kraft	Paralyse

Objektiv	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>1. Motorische Fehlfunktion</b>	<20% Verlust	20-30% Verlust	>30-50% Verlust	>50% Verlust
<b>2. Sensorische Fehlfunktion</b>	Parästhesien	Vibrationsempfinden vermindert		
<b>3. Reflexe</b>	abgeschwächte tiefe Sehnenreflexe	fehlende tiefe Sehnenreflexe	verminderte Schmerzreflexe auf Nadelstiche	vollständige Anästhesie

**Spätfolgen nach LENT-SOMA-Klassifikation, Muskulatur, Weichteilgewebe**

Name der Patientin:

Geburtsdatum:

	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>1.Schmerzen</b>	gelegentlich/ gering	zeitweilig/ erträglich	dauerhaft/ stark	unbeeinflussbar/sehr qualend
<b>2.Funktion</b>	Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten	Beeinträchtigung der sportlichen Arbeitstätigkeit	Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten	vollständiger Funktionsverlust

	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>1.Ödem</b>	vorhanden, asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	Totale Fehlfunktion
<b>2.Mobilität und Extremitätenfunktion</b>	vorhanden, asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	Totale Fehlfunktion
<b>3.Fibrose</b>	erkennbar	<20% des Muskels	>20-50% des Muskels	>50% des Muskels
<b>4.Atrophie</b>	<10%	>10-20%	>20-50%	>50%
<b>5.Kontraktur</b>		<10% Längenmaß	>10-30% Längenmaß	>30% Längenmaß

Sind Sie seit der Behandlung in stationärer Behandlung gewesen? (Herzinfarkt etc.)

## Fragebogen zur Erfassung der Spätfolgen der Strahlentherapie

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwortmöglichkeit:

1. Hauterscheinungen im früheren Strahlenfeld: Z.B. Schuppung, Rauheit, Verfärbungen, sichtbar erweiterte kleine Unterhautgefäße, Gefühlsstörung
  - Keine/ keine Beeinträchtigung
  - O.g. Hauterscheinungen, aber nicht als störend empfunden, zusätzlich ggf. Überempfindlichkeit und/ oder Juckreiz
  - Gelegentlich Behandlung der Haut wg. z.B. Schuppung, Rauheit notwendig, zeitweilig Schmerzen der Haut
  - ständig eingeschränkt durch o.g. Symptomatik, ggf. besondere Pflege ständig notwendig, dauerhaft Schmerzen
  - Völliger Funktionsausfall
2. Nervenbeeinträchtigung im früherem Strahlenfeld (Arm der bestrahlten Seite)
  - Keine
  - Gelegentliche, gering ausgeprägte Überempfindlichkeit und/ oder Kribbeln, ggf. gelegentlich Lähmungserscheinungen
  - Zeitweilig Schmerzen, Überempfindlichkeit, <50% Kraftminderung
  - Dauerhafte Schwäche, Kribbeln, >50% Kraftminderung
  - Schmerzen unbeeinflussbar, sehr quälend, Lähmung
3. Muskulatur, Weichteilgewebe (Schultergelenk der bestrahlten Seite)
  - Keine Beeinträchtigung
  - Schmerzen gelegentlich/ gering, Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten
  - Schmerzen zeitweilig/ erträglich, Beeinträchtigung der sportlichen (körperlichen) Arbeitstätigkeit
  - Schmerzen dauerhaft/ stark, Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten
  - Schmerzen unbeeinflussbar/ sehr quälend, vollständiger Funktionsverlust

## Anhang 9 Studienspezifischer Fragebogen mit fünf Fragen

### Zusatzfragen:

1. Sind Sie mit dem Gesamtergebnis Ihrer Behandlung zufrieden und würden Sie es wieder machen?
  - Ja
  - Nein
2. Ist seit Beginn der Erkrankung ein Wiederkehren des Tumors in Form von Lokalrezidiv oder Metastasen beschrieben worden? Wenn ja, wann?
  - Ja
    - ein Lokalrezidiv im Jahre .....
    - Metastasen im Jahre .....
  - Nein
3. Bei Einnahme von Tamoxifen: Wie viele Jahre haben Sie Tamoxifen insgesamt eingenommen?
  - Insgesamt ..... Jahre
4. Hatten Sie noch weitere Operationen zur ästhetischen Verbesserung an der Brust?
  - Ja
  - Nein
5. Leiden Sie als Folge der Operation der Achselhöhle an einem ausgeprägten Lymphödem des Armes?
  - Ja
  - Nein

**Anhang 10 Studienübersicht zu LABC und neoadjuvanter Strahlentherapie. PubMed-Suche: LABC, Langzeitergebnisse, neoadjuvante Strahlentherapie, kosmetische Ergebnisse, BET**

Studie	Pat. Anzahl	OP-Methode	Nachbeobachtung (Monate)	Zeitpunkt Strahlentherapie	Kosmetik: Ausgezeichnet + gut/Kollektiv (in %)	Zeitpunkt CHX	Sonstiges
Harris 1978	31	keine OP	-	primär	66%	keine	Stages I and II
Zoetmulder 1993	20	ALD (BCT)	30	präoperativ	-	postoperativ	T2/ T3-TU
Touboul 1997	(147), 40 BCT	ME, BCT	-	präoperativ	BCT 26/40 (65%)	teils prä-/ teils postoperativ	>3cm, non-inflammatory
Lerouge 2004	(120); 32 BCT	RT alone, ME, BCT+RT	140	präoperativ/ bei BCT + postop. Boost	RT 78%, ME - , BCT 16/31 (51,5%)	präoperativ	Stage IIIA, B, C
Woerdenmann 2004 (Folgestudie LZ-Ergebnis von Zoetmulder 1993)	(20) 13	BCT + ALD	60	präoperativ	2,8 von 3,0 subj (1 poor, 12 excellent and good=92 %); 6,3 of 10 obj. (10 of 12Pat. Score ≥6=83%)	postoperativ	T2/ T3-TU
Bollet et al. 2012	(59); 41 BCT	BCT, ME	84	präoperativ	11% starke Deformierung der Brust	präoperativ	Boost bei BET in 37 Fällen postoperativ

ALD – autologous latissimus dorsi flap, BCT – breast conserving treatment, ME – mastectomy, RT - radiotherapy

**Anhang 11 Studienübersicht zu LABC und postoperativer Strahlentherapie. PubMed-Suche: LABC, adjuvante Strahlentherapie, Langzeitergebnisse, Kosmetik**

Studie	Pat. Anzahl	OP-Methode	Nachbeobachtung (Monate)	Zeitpunkt Strahlentherapie	Kosmetik: Ausgezeichnet + gut/Kollektiv (in %)	Zeitpunkt CHX	Sonstiges
Schwarz 1994	(189); 103 ME, 55 BCT	ME, BCT	46	postoperativ	-	präoperativ	Stages IIB and III; Diskussion! (Literaturangaben)
Veronesi 1995	(226); 203 BCT, 23 ME	-	-	postoperativ	-	präoperativ	TU >3cm
Clark 1998	(34), 15 BET	ME, BET	30	postoperativ	12/15 (80%)	Prä- + postoperativ	T3, T4 TU
Bonadonna 1998	(536); 85% BCT	-	-	postoperativ	-	präoperativ	≥2,5cm
Hermanz 2011	(41) 23	ALD (Partial-ME + Sector-ME)	58	postoperativ	3 von 23 excellent; 12 von 23 good (=65,2%); 8 von 23 fair	postoperativ	18,4 - 25,6mm TU
Naguib 2006	29	ALD	3 bis 34	postoperativ	69%	Prä- (7/29) + postoperativ	28 - 69mm TU
Calais 1994	45	BCT	38	postoperativ	-	Prä- + postoperativ	TU >3cm, T2, T3 N0/N1
Silverstein 2015	66	BCT (Reduktion + Splitreduktion)	24	postoperativ	-	präoperativ	>5cm, multizentrisch
Levy 2014	(284) 111	BCT (111); ME	75,6	postoperativ	-	präoperativ	Stage II and III
Bogusevicius 2014	60	ALD (BCT); BCT	86	postoperativ	87,2% von 39 obj.; 92,3% von 39 subj.	präoperativ 42 von 60	Stage III

## Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn Professor Dr. med. W. Budach und Prof. Dr. med. E. Bölke für die Überlassung des Themas, die Zugangsmöglichkeit zu den notwendigen Patientendaten sowie die großzügige Unterstützung in der Erstellung meiner Promotionsschrift.

Meiner Chefärztin, Fr. Dr. med. C. Nestle-Krämling, für die exzellente fachliche Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich mich für die persönliche Betreuung und ihre wertvollen Verbesserungsvorschläge bedanken.

Fr. Dr. med. Ch. Matuschek, Oberärztin in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik Düsseldorf, für die kompetente Beratung und die hilfreiche Unterstützung zu jedem Zeitpunkt der Anfertigung dieser Dissertation.

Herrn S. Ullrich, Diplompsychologen von der .05-Statistikberatung an der Universität Düsseldorf, für die Beratung und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Frau Speer, Doktorandin in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die Überlassung notwendiger Patientendaten.

Fr. Dr. med. C. Nestle-Krämling, Fr. Dr. med. Ch. Matuschek, Prof. Dr. med. Bölke und Fr. Speer für die Zeit und Mühe, die sie sich genommen haben, um die Patientinnenfotos zu bewerten.

Fr. C. Kaspari, der Sekretärin des Brustzentrums an den Sanakliniken Düsseldorf, für die wertvolle Hilfe bei der Patientendatengewinnung und Organisation der Kontrolluntersuchungen sowie Frau B. Mai, vom Archiv der Sanakliniken Düsseldorf, für die Bereitstellung der Patientinnenakten.

Allen Patientinnen, die bereit waren, an der wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen und ohne deren persönlichen Einsatz diese Arbeit mit allen ihren wertvollen Erkenntnissen gar nicht zustande gekommen wäre.

Im Besondern möchte ich mich bei meinem Mann, meiner Schwester, meinen beiden Kindern und meinen Eltern für die so notwendige Motivation, Geduld und Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit bedanken.

## 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.

Düsseldorf, 29. Mai 2017

Sylvia Irene Wollandt