

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

Kosmetische und onkologische Ergebnisse, sowie Akut- und
Spätnebenwirkungen von 10 Gy Elektronen als intraoperativer
Boost in der Therapie des Mammakarzinoms im Frühstadium

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kati Halfmann

2021

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

Gez.

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. med. Christiane Matuschek

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

Für meine Eltern

Teile diese Arbeit wurden veröffentlicht in:

Intraoperativer Elektronenboost beim primär operablem Mammakarzinom - treten Grad 3 oder 4-Langzeittoxizitäten auf?

C Matuschek, E Bölke, K Halfmann, J Hoffmann, T Fehm, W Budach, S Mohrmann

Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2015; 12 - A95

DOI: 10.1055/s-0035-1550536

Zusammenfassung

Einleitung: Die *intraoperative Boost*-Bestrahlung mit Elektronen (IOERT) ist eine validierte Methode zur Bestrahlung des Tumorbetts unmittelbar nach der Tumorresektion.

Material und Methoden: Von allen im Zentrum intraoperativ bestrahlten Patientinnen wurden 139 in die Studie eingeschlossen: Sie erhielten einen intraoperativen Boost mit 10 Gy Elektronen gefolgt von einer adjuvanten Ganzbrustbestrahlung mit 5x1,8 Gy bis 50,4Gy. Die Patientinnen erhielten diese Therapie im Zeitraum zwischen 09/2010 bis 01/2015. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 33,6 Monate (10–63 Monate). 66 Patientinnen stellten sich zur strahlentherapeutischen Kontrolluntersuchung wieder vor. Sieben Patientinnen waren vor der Befragung verstorben. Bei vier Patientinnen lag ein *bilaterales* Mammakarzinom vor. Folgende Daten wurden erhoben: radiogene Nebenwirkungen (*Late Effects on Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis* (LENT-SOMA-Kriterien), kosmetische Ergebnisse in Eigen- und Fremdbeurteilung, der *breast retraction assessment* (BRA) sowie onkologische Ergebnisse mittels Aktenrecherche (Zensus Dezember 2016).

Ergebnisse: 82% der Patientinnen gaben keinerlei Schmerzen an, 16,5 % der Patientinnen berichteten von Schmerzen mit dem Schweregrad 1, 1,5 % gaben einen Schweregrad 2 an. Brustödeme traten in 89,5% der Fälle nicht auf. Grad 1 und Grad 2 eines Ödems kamen zu 9 % bzw. 1,5 % vor. Ein Armödem war bei 95,5% der Patientinnen nicht zu verzeichnen. 91% zeigten keine Narbenretraktion, eine Retraktion Grad 1 waren bei 6 % der Patientinnen zu verzeichnen, Grad 2 und 3 bei jeweils 1,5 %. Ein Fibrose-Grad 1 bzw. 2 lag bei 16,5 % bzw. 4,5 % der Patientinnen vor. Bei 95,5% waren keine sichtbaren *Teleangiektasien*. Das kosmetische Ergebnis wurde von den Patientinnen zu 47 % mit „sehr gut“ bewertet, zu 38 % mit „gut“ und zu 12 % mit „moderat“. Zwei Patientinnen (3 %) hatten ein aus ihrer Sicht schlechtes Ergebnis. Die Bewertungen der Fachärztin der Strahlentherapie stimmten mit den Bewertungen der Patientinnen überein. Die onkologischen Ergebnisse ergaben ein Gesamtüberleben von 94,9 % nach drei Jahren. Die *Infield*-Rezidivrate lag bei 0%, 1,5% der Patientinnen hatten ein ipsilaterales *non-Infield* Rezidiv, bei 5,25% entwickelte sich ein kontralaterales Mamma-Karzinom oder eine Fernmetastasierung. *Nodalpositive* Patientinnen hatten ein schlechteres *Outcome*.

Schlussfolgerung: Die Mehrzahl der Patientinnen (>80%) zeigten keinerlei Nebenwirkungen. Bei einer Patientin trat eine drittgradige Nebenwirkung auf (Retraktion). Grad 4 Nebenwirkungen traten überhaupt nicht auf. Die kosmetischen Ergebnisse waren subjektiv und objektiv bei über 85% sehr gut bis gut. Keine Patientin gab an mit der Therapie unzufrieden gewesen zu sein, alle Patientinnen würden die Therapie nochmal so durchführen lassen. Die onkologischen Ergebnisse nach einem IOERT-Boost sind anderen Therapien nicht unterlegen. Die IOERT ist somit ein sicheres und effektives Verfahren mit guten kosmetischen Ergebnissen ohne hochgradige Langzeitnebenwirkungen [1].

Summary

Introduction: The intraoperative boost-radiation with electrons (IOERT) is a valid method to irradiate the tumor bed directly after the resection of tumor.

Material and methods: From all patient who received intraoperative radiotherapy in the department, 139 were ruled in for the study: They received an intraoperative boost with 10 Gy electrons after breast-conserving operation followed by a whole breast irradiation with 5x1,8 Gy up to 50,4 Gy. Therapy was performed between 09/2010 and 01/2015. The follow-up took place after median time of 33.6 months (10-63 months). 66 patients have shown up for radiotherapy control examination, two of them were interviewed by telephone. Seven patients died before the opportunity of an interview. Four Patient had a bilateral mammary carcinoma. The following data have been collected: Adverse effects of radiotherapy due to *Late Effects on Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis* (LENT-SOMA-criteria), cosmetic results in own and medical evaluation and oncologic results via fileresearch (census december 2016).

Results: 82% of the Patient reported no Pain. Pain grade 1 were reported by 16.5 %, 1.5 % stated a pain grade 2. 89,5% had no edema of the breast. An edema of the breast grade 1 has been quoted by 9 %, grade 2 by 1.5 %. An edema of the arm were not observed by 95,5%. 91% had no retraction of the scar, retraction grade 1 has been noted by 6 %, grade 2 and 3 at each 1.5 %. Fibrosis grade 1 has been found by 16.5 %, grade 2 by 4.5 %. 95,5% had no visible teleangiectasia. Hyperpigmentation has been noted of grade 1 by 22.5 %. The cosmetic result has been assessed by patients with „very good“ by 47 %, „good“ by 38 % and „moderate“ by 12 %. Two patients (3 %) had a poor result. The assessment of the radiotherapy doctor has widely been in accordance to the ones by the patients. The oncology results showed an overall-survival rate of 94.9 % after 3 years. The infield-recurrence rate was 0%, 1,5% had an ipsilateral non-infield relapse and 5,25% developed a carcinoma in the other side of the breast or distant metastases. The outcome for patients with nodal positive cancer had worsened.

Conclusion: The most patients had no side effects (>80%). Grade 3 reaction was only observed in one case (retraction). There were no grade 4 reactions. The objective und subjective cosmetic results has been very good or good in over 85%. No patient has been dissatisfied about the treatment, every patient quote to do the same therapy again. Oncologic results are not inferior to other treatments.

The IOERT as a boost is a safe procedure without side effects of higher grade and good cosmetic results.

Abkürzungsverzeichnis

BET	<i>Brusterhaltende Therapie</i>
BRA	<i>breast retraction assessment</i>
BRCA1/2	<i>breast cancer gene 1/2</i>
CI	<i>Konfidenzintervall</i>
CLIS	<i>carcinoma lobulare in situ</i>
cm	<i>Zentimeter</i>
CMF	<i>Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Flourouracil</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
DCIS	<i>ductales carcinoma in situ</i>
DOCE	<i>Docetaxel, Docetaxel</i>
DOXO	<i>Doxorubicin</i>
EC	<i>Epirubicin, Cyclophosphamid, Epirubicin, Cyclophosphamid</i>
ETC	<i>Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid</i>
FEC	<i>Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid</i>
Gy	<i>Gray</i>
HIOB	<i>Studie zu intraoperativer Strahlentherapie gefolgt von einer hypofraktionierten perkutanen Strahlentherapie</i>
IMRT	<i>intensity modulated radiotherapie</i>
IOERT	<i>Intraoperative Elektronen Radiotherapie</i>
ISIORT	<i>International Society of intraoperative Radiation Therapy</i>
LENT-SOMA	<i>late effects on normal tissues- subjective objective managment analysis</i>
MeV	<i>Megaelektronenvolt</i>
NSAR	<i>Nichtsteroidale Antirheumatika</i>
OP	<i>Operation</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PACLI	<i>Paclitaxel</i>
TAC	<i>Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid</i>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Summary	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Strahlentherapie des Mammakarzinoms	1
1.2 Boost-Bestrahlung	2
1.3 Mammakarzinom	4
1.4 Ziele dieser Arbeit	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Patientencharakteristika	7
2.1.1 Altersverteilung	8
2.1.2 Menostatus	9
2.1.3 Nebenerkrankungen	9
2.1.4 Familiäre Krebsbelastung	10
2.2 Tumorcharakteristika	10
2.2.1 Tumorgröße	10
2.2.2 Nodalstatus	11
2.2.3 Fernmetastasierung	11
2.2.4 Grading, Rezeptorstatus, Histologie und Lokalisation	12
2.2.5 Risikofaktoren	14
2.3 Therapieverfahren	15
2.3.1 Operationsverfahren	15
2.3.2 Chemotherapie	16
2.3.3 Neoadjuvante Hormontherapie und Antikörper	17
2.3.4 Intraoperative Strahlentherapie	18
2.3.5 Adjuvante Strahlentherapie	18
2.4 Statistische Methoden	19
2.4.1 Datenerhebung	19
2.4.2 Statistische Analyse	23
2.4.3 Ethikvotum	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Analyse des Gesamtkollektivs	24
3.1.1 LENT-SOMA-Kriterien	24

3.1.2	akute Nebenwirkungen und postoperative Komplikationen	26
3.1.3	Korrekturoperationen	26
3.1.4	Allgemeine Zufriedenheit	26
3.1.5	Kosmetische Ergebnisse	26
3.2	<i>Onkologische Ergebnisse</i>	31
3.2.1	Lokalrezidive	31
3.2.2	Kontralaterale Rezidive und Fernmetastasierung	31
3.2.3	Überlebensstatus und Todesursachen	33
3.3	<i>Einflussfaktoren auf die kosmetischen Ergebnisse</i>	34
3.3.1	Chemotherapie	34
3.3.2	Alter	34
3.3.3	Tumorgröße	35
3.3.4	Brustasymmetrie	36
3.3.5	Retraktion	36
3.3.6	Elektronenenergie, Applikationswinkel, Tubus, Chirurgie	36
3.4	<i>Analyse der LENT-SOMA-Ergebnisse</i>	38
3.4.1	Einflussfaktoren auf Fibroseentstehung	38
3.4.2	Schmerz	39
3.4.3	Brustödem, Teleangiektasien, Retraktion	39
3.5	<i>Analyse der onkologischen Ergebnisse</i>	39
3.6	<i>Ereigniszeitanalysen – Überleben und Rezidive</i>	40
4	Diskussion	44
4.1	<i>Interpretation der Ergebnisse</i>	44
4.2	<i>Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage</i>	45
4.2.1	Kosmetische Ergebnisse	45
4.2.2	Akute Nebenwirkungen	49
4.2.3	Chronische Nebenwirkungen: LENT-Soma-Kriterien	49
4.2.4	Onkologische Ergebnisse – Lokalrezidive	52
4.2.5	Onkologische Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben	54
4.3	<i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	56
5	Literaturverzeichnis	58
6	Anhang	65
6.1	<i>verwendete Fragebögen</i>	65
7	Danksagung	67

1 Einleitung

1.1 Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Die adjuvante Strahlentherapie ist fester Bestandteil der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms. Man unterscheidet hierbei die Boost-Verfahren als Teilbrustbestrahlung zur Aufsättigung des Tumorbettes sowie eine Ganzbrustbestrahlung.

Aktuell werden für die Ganzbrustbestrahlung hypofraktionierte Schemata mit Bestrahlungen einer Gesamtdosis von 40 Gy (Gray) in 15-16 Fraktionen empfohlen (1a Empfehlung) oder eine Fraktionierung in 25-28 Einzeldosen bis zu 50 Gy (1a Empfehlung). Bei Patientinnen mit einem niedrigen Risiko (Lebenserwartung unter zehn Jahren, niedriges Tumorstadium, positiver HR/PR Rezeptorstatus, negativem HER/2 Neu Rezeptorstatus sowie endokrine Therapie) kann auf eine adjuvante Strahlentherapie im Einzelfall auch verzichtet werden [2].

Eine *Boost*-Bestrahlung sollte bei prämenopausen Patientinnen (Empfehlung 1b) und bei postmenopausalen Patientinnen mit mindestens einem Risikofaktor zusätzlich zur Ganzbrustbestrahlung erfolgen (>T1, G3, HER2-positiv, triple negativ) [2].

Die verschiedenen Techniken zur *Boost*-Bestrahlung werden unter dem Kapitel „*Boost*-Bestrahlung“ genauer beschrieben.

Die IOERT als *Boost*-Bestrahlungsverfahren kann auch als alleinige Strahlentherapie angewendet werden, hierfür eignen sich ältere Patientinnen (>50 Jahre) mit niedrigem Risiko (pT1, N0, R0, G1-2, Hormonrezeptor positiv, nicht lobuläres Karzinom, kein extensives Ductales carcinoma in situ) [2].

Die Brust bzw. Brustwand ist bei der *adjuvanten* Strahlentherapie des Mammakarzinoms nicht das alleinige Zielorgan. Unter bestimmten Voraussetzungen erfolgt zusätzlich eine Bestrahlung der Lymphabflusswege. Hierbei unterscheidet man die Bestrahlung der Axilla von der Bestrahlung der *supra- und infraklavikulären* Lymphabflusswege. Indikationen zur *Radiatio* der kompletten Lymphabflusswege sind ein Resttumor in der Axilla sowie eine fehlende Axilla-Dissektion bei klinisch sicherem axillären Lymphknoten-Befall [3]. Die supra- und infraklavikulären Lymphabflusswege werden isoliert bestrahlt, wenn mindestens ein Stadium pN2a vorliegt oder die Achselhöhle im *Level III* befallen ist [3]. Das Bestrahlungsschema besteht aus 5 x 1,8–2 Gy pro Woche bis maximal ca. 50 Gy [3].

1.2 Boost-Bestrahlung

Hintergrund

Die *Boost*-Bestrahlung ist eine Bestrahlungsform, bei der das Tumorgebiet mit höherer Energie bestrahlt wird. Dies verkürzt die Dauer der gesamten Strahlentherapie und senkt die Rezidivraten. Die *Boost*-Bestrahlungen sind mit unterschiedlichen Methoden möglich, in dieser Arbeit wurde die Intraoperative Elektronenradiotherapie (IOERT) als *Boost*-Bestrahlung untersucht bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium. Die Fragestellung dieser Arbeit beschäftigt sich mit den kosmetischen Ergebnissen, radiogenen Nebenwirkungen sowie den onkologischen Ergebnissen nach Intraoperativer *Boost*bestrahlung mit Elektronen und vergleicht diese mit den Ergebnissen anderer *Boost*-Bestrahlungstechniken.

In der Behandlung des Mammakarzinoms ist die adjuvante Ganzbrustbestrahlung seit langem etabliert. Zahlreiche Studien belegen aber ein gehäuftes Auftreten von Lokalrezidiven im ehemaligen Tumorbett [4-6]. Mittels histopathologischer Analyse von Mastektomie-Präparaten identifizierten Holland *et al.* bereits 1985 das bevorzugte Auftreten von Tumorzellnester im Areal ca. 3 cm um das ehemalige Tumorgebiet als Ursache für die Entwicklung von Lokalrezidiven [7]. Zahlreiche Studien untersuchten unterschiedliche Ansätze zur effektiven Behandlung des Tumorbetts. Die Tatsache, dass alle Patientinnen unabhängig von der Radikalität des chirurgischen Vorgehens von einer Radiatio profitierten, führte zu der Theorie, dass die Strahlentherapie nicht nur verbliebene Tumorzellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen im ehemaligem Tumorbett daran hindert, erneut neoplastisch zu entarten [8, 9]. Eine extensive Chirurgie erwies sich im Hinblick auf die Entwicklung von Lokalrezidiven als nicht vorteilhaft [10-13]. Somit rückte das ehemalige Tumorbett verstärkt in den Fokus der Radiotherapie. Zur Verhinderung der Bildung neuer Tumorzellnester waren Techniken erforderlich, mit denen sich das ehemalige Tumorbett intensiver bestrahlen lässt als das umliegende Gewebe: Das Konzept der *Boost*-Bestrahlung wurde entwickelt [14].

Die *Boost*-Technik etablierte sich schnell und wurde zunächst perkutan durchgeführt. Allerdings belegen Studien, dass diese externe Technik eine unzureichende Genauigkeit aufweist, so dass das Tumorbett nicht vollständig sicher bestrahlt wird [15, 16]. Auch die intensivere Bestrahlung der Haut und Weichteilorgane auf dem Strahlenweg erwies sich als nachteilig. Pezner beschrieb 1997 den Zusammenhang zwischen einer *Boost*-Bestrahlung und Fibrose-Entwicklung der Brust [17]. Laut Bartelink *et al.* zeigen Patientinnen mit *Boost*-Behandlung häufiger hochgradige Fibrosen mit kosmetisch einschränkenden Asymmetrien[18].

Zur Verringerung der Nebeneffekte und zur effektiven Bestrahlung des Tumorbetts wurden Techniken entwickelt, mit denen gewebeschonend hohe Strahlendosen appliziert werden können. Für viele Frauen stellt die postoperative, wochenlange Bestrahlung sowohl seelisch als auch organisatorisch eine Herausforderung dar. In vielen Ländern fehlt eine flächendeckende medizinische Versorgung, sodass Patientinnen keine adjuvante Radiotherapie erhalten [19-21]. Durch eine Strahlentherapie während des Tumoreingriffs kann bei bestimmten Patientinnen mit niedrigem Risiko sogar auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden. Dieses Therapiekonzept kommt für über 50-jährige Patientinnen mit kleinen, unifokalen invasiv-duktalem Karzinomen ohne Lymphknoten-Beteiligung mit gutem Differenzierungsgrad in Frage [6, 22]. Bei allen anderen Patientinnen wird die Bestrahlungsdauer durch die Applikation eines Boosts verkürzt.

Verfahren zur **Boost**-Bestrahlung

Die verschiedenen Verfahren zur Teilbrustbestrahlung basieren auf der Theorie, dass hochdosierte, auf kurze Distanz verabreichte Strahlung eine bessere Lokalkontrolle ermöglicht, sowie radiogene Nebenwirkungen vermindert. Invasive Therapien verwenden intraoperativ eingebrachtes Material für eine direkte Bestrahlung während des Eingriffs oder für den Anschluss an eine Strahlungsquelle postoperativ. Bei dem nicht invasiven *3D Conformal External Beam*-Prinzip soll die Zielgenauigkeit der perkutanen Radiotherapie durch spezielle Bildgebung und Bestrahlungsplanung verbessert werden [23]. Ähnliches gilt für die *Intensity modulated radiotherapy (IMRT)* [24].

Vorteile der intraoperativen Strahlentherapie sind die Schonung der Haut, die verminderte Wundflüssigkeitsbildung sowie die Möglichkeit, die adjuvante Strahlentherapie zu verkürzen bzw. zu ersetzen [25-28].

Derzeit gibt es intra- oder postoperativ verwendete technische Systeme zur Boost-Bestrahlung, die entweder Röntgen- oder Elektronenstrahlung erzeugen:

- Intraoperative Elektronen Radiotherapie mit Linearbeschleuniger (Elektronen-Boost) [25-27, 29-34]
- Multikatheter Brachytherapie [35]
- Intrabeam®: 50 kV Röntgenstrahlen [36]
- *3D Conformal External Beam* [18, 23, 37]
- *Intensity modulated radiotherapy (IMRT)* [24]

Das IOERT-Verfahren

Bei der Intraoperativen Radioelektronentherapie werden Elektronen verwendet um unmittelbar nach Tumorresektion das Tumorbett zu bestrahlen. Die Patientenkohorte dieser Arbeit wurde mit 10 Gy Elektronen als Boost bestrahlt mittels Linearbeschleuniger. Die Bestrahlung erfolgte im Operationssaal und dauerte ca. 2 Minuten, welches insgesamt eine sehr kurze Bestrahlungsdauer ist und somit der Operationssitus nicht lange offen liegt. Auf das Einbringen von zusätzlichen Kathetern oder anderem Fremdmaterial kann bei diesem Verfahren komplett verzichtet werden. Es ist nur eine Sitzung notwendig.

Die frühesten Studien zum IOERT-Verfahren stammen aus dem Jahr 1997. Zum Beispiel Merrick *et al.* in Ohio bestrahlte 21 Frauen und untersuchte die Lokalrezidivraten [29]. In Montpelliert wurden bereits ab 1989 Frauen intraoperativ bestrahlt und nachbeobachtet bis 1999 [34]. In den ersten größeren Studien von Reitsamer *et al.* 1998–2001 wurden 190 Patientinnen nach intraoperativer Therapie nachbeobachtet [25, 27]. In der großen multizentrischen Studie der International Society of intraoperative Radiation Therapy (ISORT) von Sedlmayer *et al.* mit über 1000 Patientinnen mit einem breiten Spektrum an Risikofaktoren für 6 Jahre nachbeobachtet [38].

1.3 Mammakarzinom

Epidemiologie und Ätiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und gleichzeitig die häufigste tumorbedingte Todesursache der Frau mit jährlich über 70.000 Neuerkrankungen und ca. 18.000 Todesfälle. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen 60 und 80 Jahren; die Anzahl der Erkrankungen im früheren Lebensalter nimmt jedoch zu [39].

Die Ätiologie der sporadischen Karzinome ist wahrscheinlich multifaktoriell. Folgende Faktoren beeinflussen die Entstehung des sporadischen Mammakarzinoms:

- frühe *Menarche* und späte *Menopause*
- Hormonersatztherapie mit Östrogenen
- Adipositas
- *Nulliparität*

Das hereditäre Mammakarzinom zeigt einen frühen Krankheitsbeginn und ist häufig mit anderen Krebserkrankungen assoziiert (z. B. Ovarialkarzinome, Magen-Darm-Karzinome, Lungenkarzinome). Die Ursache ist eine *autosomal dominant* vererbte Mutation des *Breast-Cancer-1* oder *-2 Gens* (BRCA1/2). Das Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, liegt für Frauen mit diesen Mutationen bei 80–90 % [40].

Aktueller Therapiestandard

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht im Wesentlichen aus vier Säulen [3]:

1. Chirurgie
2. Strahlentherapie (siehe oben)
3. Chemotherapie (in dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt)
4. endokrine Therapie (in dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt)

Chirurgie

Zunächst erfolgt eine Operation (OP), in der eine komplette Entfernung des Tumors einem mit Sicherheitsabstand (≥ 1 mm) angestrebt wird. Operativ stehen je nach Tumorstadium verschiedene Verfahren zur Verfügung [3].

Das Standardverfahren ist die Brusterhaltende Therapie (BET), bei der der Tumor im Gesunden entfernt und eine axilläre *Lymphadenektomie* bzw. eine *Sentinel-Lymphonodektomie* durchgeführt wird. *Adjuvant* erfolgt nach einer BET immer eine Radiatio der Brust. Indikationen für die BET sind invasive, vollständig resektable Karzinome (mit oder ohne ductales carcinoma in situ (DCIS) Anteilen) im Frühstadium (T1/T2). Das DCIS kann ebenfalls brusterhaltend therapiert werden, allerdings sollten die Sicherheitsabstände auf 2 mm ausgeweitet werden [3].

Eine BET kann beim Vorliegen einer der folgenden Kontraindikationen nicht durchgeführt werden:

- Multizentrität des Tumors
- große *intraduktale* Komponente
- R1-Situation (Tumor nicht im gesunden reseziert)
- Kontraindikationen gegen *adjuvante Radiatio*
- inflammatorisches Mammakarzinom

Zudem sollte für ein möglichst gutes kosmetisches Ergebnis auf die Relation zwischen Brust- und Tumorgröße geachtet werden [40].

Auch bei vorliegenden Makrometastasen in den *Sentinel*-Lymphknoten ist eine BET möglich. Dann werden zusätzlich zur *Tumorexstirpation* nicht nur die *Sentinel*-Lymphknoten entfernt, sondern es erfolgt eine Axilla-Dissektion der *Level I* und *II* mit einer Entnahme von mindestens zehn Lymphknoten [3].

Liegen Kontraindikationen für eine BET vor oder wünscht die Patientin keinen Brusterhalt, wird eine modifizierte radikale Mastektomie empfohlen [3]. Bei diesem Verfahren wird der komplette Drüsenkörper mitsamt Mamille sowie die Pektoralisfaszie unter Erhalt der Muskulatur entfernt. Zusätzlich erfolgt eine Exzision der axillären Lymphknoten [3].

1.4 Ziele dieser Arbeit

In dieser Arbeit wurden Frauen untersucht, die bei einem Mammakarzinom im Frühstadium intraoperativ bestrahlt wurden in einem Zeitraum zwischen September 2010 und Januar 2015. Die Untersuchung beschäftigt sich mit der Fragestellung, welche akuten und chronischen Nebenwirkungen nach der Bestrahlung auftreten. Weiter werden die kosmetischen Ergebnisse nach einer *Boost*-IOERT sowie die onkologischen Ergebnisse und Überlebensdaten analysiert.

Im Anschluss sollen das onkologische *Outcome* nach IOERT, kosmetische Ergebnisse, akute und chronische Nebenwirkungen mit den Ergebnissen der Literatur zum Thema IOERT und anderen Boost-Bestrahlungsverfahren verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientencharakteristika

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine *Follow-up*-Studie von Patientinnen mit primär operablem Brustkrebs, die an der Universitätsklinik Düsseldorf interdisziplinär brusterhaltend behandelt wurden. Die Patientinnen erhielten eine IOERT mit 1 x 10 Gy Elektronen als Tumor-*Boost* und anschließend eine perkutane Strahlentherapie der Brust ohne zusätzlichen *Boost* mit 5x1,8 Gy bis 50,4 Gy. Der Behandlungszeitraum erstreckte sich von September 2010 bis Januar 2015. Von den 139 in diesem Zeitraum behandelten Patientinnen nahmen 66 Patientinnen regelmäßig an Nachsorgeterminen teil. Sieben Patientinnen waren verstorben und vier Patientinnen hatten ein bilaterales Mammakarzinom. Die übrigen Patientinnen nahmen trotz Einladungsschreiben nicht an der Nachsorge teil. Mögliche Gründe waren eine Anbindung an eine andere Strahlenklinik, da viele Patientinnen die Universitätsklinik Düsseldorf ausschließlich für die OP mit *Boost*-Bestrahlung aufsuchten. Andere Ursachen könnten weite Anfahrtswege und ein hohes Alter der Patientinnen für eine Nichtteilnahme sein.

Bei den Nachsorgegesprächen wurden die radiogenen Nebenwirkungen entsprechend den *Late Effects on Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis* (LENT-SOMA) Kriterien erhoben [41]. Zusätzlich wurden die kosmetischen Ergebnisse mittels Notensystem von einer Fachärztin für Strahlentherapie und von der betroffenen Patientin selbst evaluiert. Zwei Patientinnen wurden telefonisch befragt.

Die übrigen Daten wie Menostatus, Tumorcharakteristika, Chemotherapie, Nebenerkrankungen und Bestrahlungsdaten wurden aus den Krankenakten entnommen. Zusätzlich wurden die Daten der Patientinnen, die nicht an der Nachsorge in der Strahlentherapie teilgenommen hatten, jedoch regelmäßig in der hiesigen Gynäkologie vorstellig waren, erhoben. Mit Hilfe der Einwohnermeldeämter und der Aktenrecherche konnte der Überlebens- und Rezidiv-Status von 133 Patientinnen ermittelt werden. Sechs Patientinnen gingen im Nachbeobachtungszeitraum verloren. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das Zensusdatum für das *Follow-up* war der 1.12.2016. Die Beobachtungszeiträume lagen im Minimum bei zehn Monaten um im Maximum bei 63 Monaten, der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 33,6 Monate. Als Beginn des Beobachtungszeitraums wurde das OP-Datum an dem die IOERT stattfand definiert.

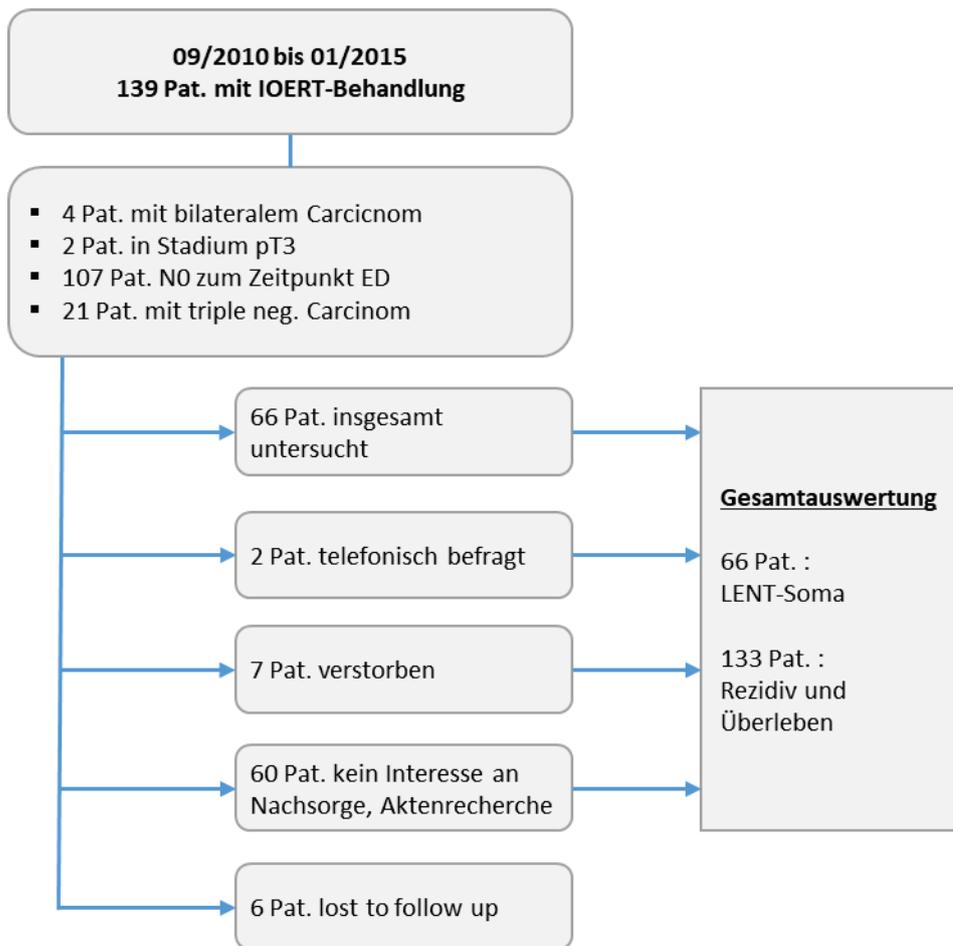


Abb. 1: Flow-Chart: Übersicht über das Patientenkollektiv und des follow-ups
 IOERT= intraoperative Elektronen-Radiotherapie, ED=Erstdiagnose, Pat= Patient, LENT-Soma= Late-effects on Normal Tissues- Subjective, Objective Management Analysis, T2= Tumorstadium 2, N0= Nodalstadium 0, neg.= negativ

2.1.1 Altersverteilung

Für die Analyse der Altersverteilung wurde das Alter der Patientinnen zum OP-Zeitpunkt verwendet. Die jüngste Patientin war 28 Jahre alt, die älteste 83. Das durchschnittliche Alter betrug 54 Jahre. Am häufigsten war die Altersklasse zwischen 40 und 59 vertreten (s. Abb. 2).

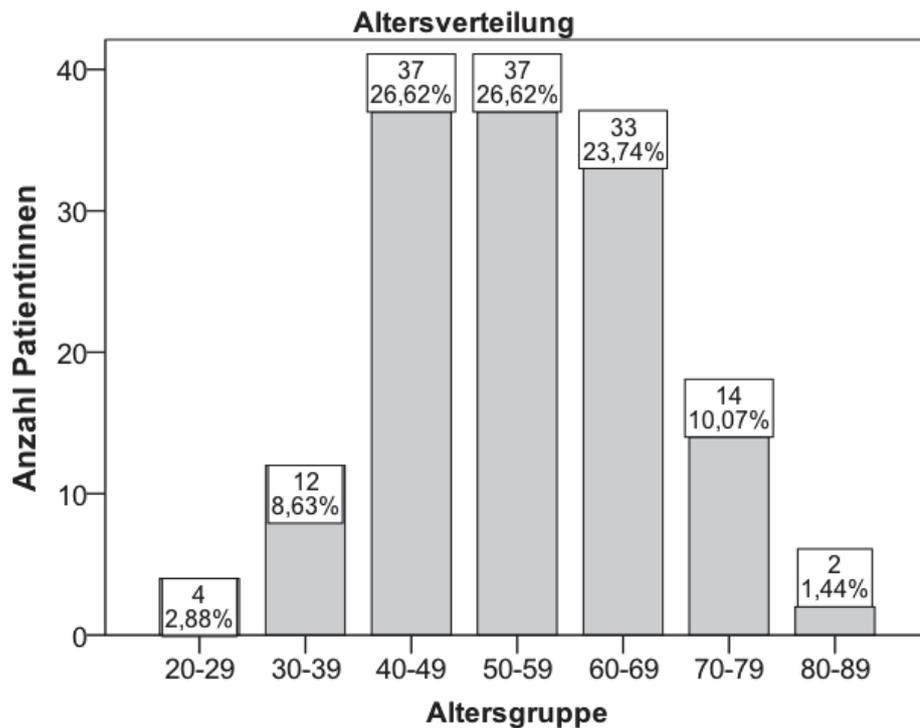


Abb. 2: Verteilung der Altersklassen in Jahren

2.1.2 Menostatus

Bei sieben Patientinnen fehlten die Angaben zum Menostatus, 48 Patientinnen waren prä-, zehn Patientinnen peri- und 74 Patientinnen postmenopausal.

2.1.3 Nebenerkrankungen

Bei 15,1 % der Patientinnen lagen Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor, wobei die arterielle Hypertonie mit 10,1 % am häufigsten vertreten war. 6,5 % der Patientinnen gaben an, in der Vorgeschichte hysterektomiert worden zu sein und eine Patientin hatte bereits vor Erkrankungsbeginn eine Reduktionsplastik beider Mammae durchführen lassen.

An Adipositas litten 2,2 %, an psychischen Erkrankungen (Depressionen, Psychosen) 3,5 %. Eine Lungenerkrankung (*Chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), Asthma) lag bei 5,8 % der Patientinnen vor und 6,5 % waren Raucherinnen. 8,6 % der Patientinnen wiesen eine Schilddrüsenerkrankung auf, 5,8 % eine Autoimmunerkrankung (Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Arthritis, Psoriasis). 5 % hatten in der Vergangenheit eine Thrombose oder litten an einer Blutgerinnungsstörung. 8,4 % der Patientinnen waren bereits wegen anderer Malignome in Behandlung, darunter jeweils drei Patientinnen mit Ovarial- und Mammakarzinom sowie jeweils eine

Patientin mit Zervix- und Endometriumkarzinom. Weitere Malignome waren Lymphome, Plasmozytome, Magenkarzinome und Kolonkarzinome. Zwei Patientinnen litten an chronischen viralen Infektionskrankheiten und bei 2 % lag eine Nierenerkrankung vor.

2.1.4 Familiäre Krebsbelastung

Bei 27,3 % der Patientinnen lag eine familiäre Krebsbelastung für gynäkologische Tumoren vor. Betroffene Familienmitglieder waren Mütter (32,7 %), Schwestern (16,3 %), Cousinen (10,2 %), Tanten (28,6 %), Großmütter (10,2 %) und Urgroßmütter (2 %). Bei den weiblichen Verwandten waren Mamma- und Ovarialtumoren am häufigsten vertreten.

2.2 Tumorcharakteristika

2.2.1 Tumorgroße

Bei der Analyse der T-Stadien-Verteilung ist zu beachten, dass vier der untersuchten Patientinnen bei Erstdiagnose ein bilaterales Karzinom aufwiesen, so dass die Anzahl der ausgewerteten pT-Stadien 143 betrug (s. Abb. 3). Die angegebenen T –Stadien beziehen sich auf pathologisch gesicherte Tumorstadien nach der Operation. Grundvoraussetzung zum Einschluss in die Studie war eine primäre Operabilität des Karzinoms mit Brusterhaltung. Daher lag das maximale klinische Tumorstadium bei cT2. Am häufigsten kamen die Tumorstadien p1c und p2 vor. Zwei Patientinnen erhielten trotz Tumorstadium 3 eine brusterhaltende OP. 19 Patientinnen wurden neoadjuvant chemotherapiert und wurden daher als yP-Stadium klassifiziert.

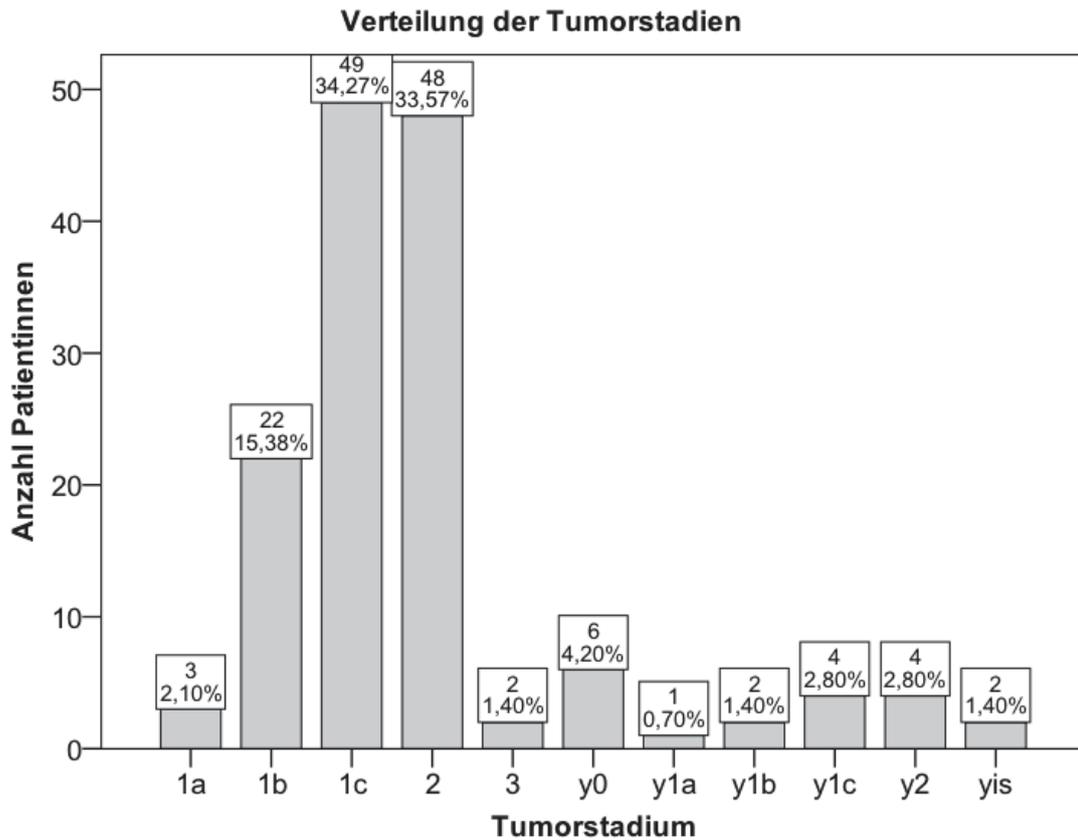


Abb. 3: Verteilung der Tumorstadien (pT) im Patientenkollektiv

T1a= Tumorgröße 0,1-0,5cm, T1b= Tumorgröße 0,5-1cm, T1c= Tumorgröße 1-2cm, T2=Tumorgröße 2-5cm, T3=Tumorgröße >5cm, y0= Tumor nach neoadjuvanter Therapie nicht mehr nachweisbar, y1a= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 0,1-0,5cm, y1b= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 0,5-1cm, y1c= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 1-2cm, y2= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 2-5cm, yis= Tumor nach neoadjuvanter Therapie in situ, cT= klinische Tumorstadien

2.2.2 Nodalstatus

Die Nodalstadien wurden nach Operation als pN (pathologisch gesicherte) Stadien erfasst. 107 Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine nachweisbaren Lymphknoten-Metastasen. Bei 36 Patientinnen wurden Lymphknotenmetastasen in den Resektaten nachgewiesen, davon kam am Häufigsten das Stadium 1 und 1a vor. Eine Patientin hatte bereits ein Stadium 3a (s. Abb. 4).

2.2.3 Fernmetastasierung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei einer Patientin eine bekannte ossäre Metastasierung vor. Die anderen Patientinnen des Kollektiv waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ohne bekannte Fernmetastasen.

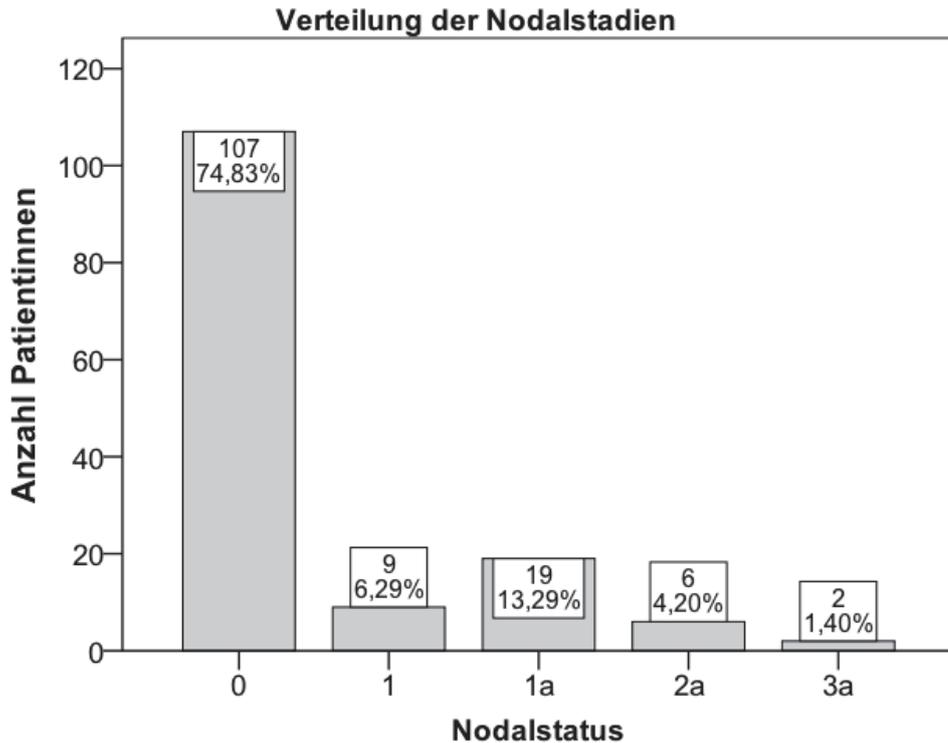


Abb. 4: Verteilung des Nodalstatus im Patientenkollektiv

0= keine Lymphknoten befallen, 1=1-3 axillär befallene Lymphknoten, Lymphknotenbefall an der A. mammaria interna, 1a=1-3 betroffene axilläre Lymphknoten, 2a=4-9 betroffene axilläre Lymphknoten, 3a= über 10 befallene axilläre Lymphknoten oder infraklavikulärer Lymphknotenbefall

2.2.4 Grading, Rezeptorstatus, Histologie und Lokalisation

Das histopathologische *Grading* ergab 15 G1-Tumoren, 81 G2-Tumoren, 44 G3-Tumoren. Bei drei Tumoren war kein *Grading* möglich, da nach neoadjuvanter Chemotherapie kein Resttumor nachweisbar war oder nicht genügend Material zur Auswertung vorlag. Bei 85,3 % der Tumoren lag ein positiver Status für den Östrogen- oder Progesteron-Rezeptor vor. 12,6 % zeigten eine Überexpression des HER2/neu-Rezeptors. Ein Triple-negatives Karzinom (Östrogen-Rezeptor, Progesteron-Rezeptor und HER2/neu-negativ) lag bei 14,7 % vor.

Als histologischer Typ überwog das invasiv duktales Karzinom mit oder ohne DCIS. Ein rein invasiv duktales Karzinom lag in 36,4 % der Fälle vor, ein zusätzliches DCIS wiesen 34,3 % auf. Ein basaler Phänotyp lag bei insgesamt 4,9 % der Patientinnen vor. 7,7 % der Patientinnen zeigten ein invasiv lobuläres Karzinom. In Einzelfällen lagen zusätzlich neuroendokrine Komponenten, solide cribriforme Tumoren oder adenoid-zystische Formen vor (s. Tab. 1 „andere“).

Tabelle 1 Verteilung der histologischen Typen

Histologischer Typ	Häufigkeit	Anteil (%)
invasiv duktal	52	36,4
invasiv duktal, basaler Phänotyp	5	3,5
invasiv duktal mit DCIS	49	34,3
invasiv duktal + DCIS + CLIS	2	1,4
invasiv duktal mit DCIS, basaler Phänotyp	2	1,4
invasiv lobulär	11	7,7
invasiv lobulär mit CLIS	8	5,6
invasiv lobulär mit CLIS und DCIS	1	0,7
invasiv lobulär + invasiv duktal mit DCIS	2	1,4
andere	11	7,7
Gesamt	143	100

DCIS= *Carcinoma ductale in situ*, CLIS:=*Carcinoma lobulare in situ*

Bei vier Patientinnen lag ein bilaterales Karzinom vor. Die restlichen Patientinnen zeigten eine ausgeglichene Verteilung zwischen linker und rechter Brust (50,3 % versus 49,7 %). Innerhalb der Brust war der obere äußere Quadrant mit Abstand am häufigsten betroffen, hier lagen 40,6 % aller Primärtumoren (s. Abb.5). Die Zweithäufigste Lokalisation befand sich mittig bei 12 Uhr (14 %).

Bei vier Patientinnen lag ein multifokales Karzinom vor, bei fünf Patientinnen ein bifokales Karzinom und bei einer Patientin ein multizentrisches Karzinom.

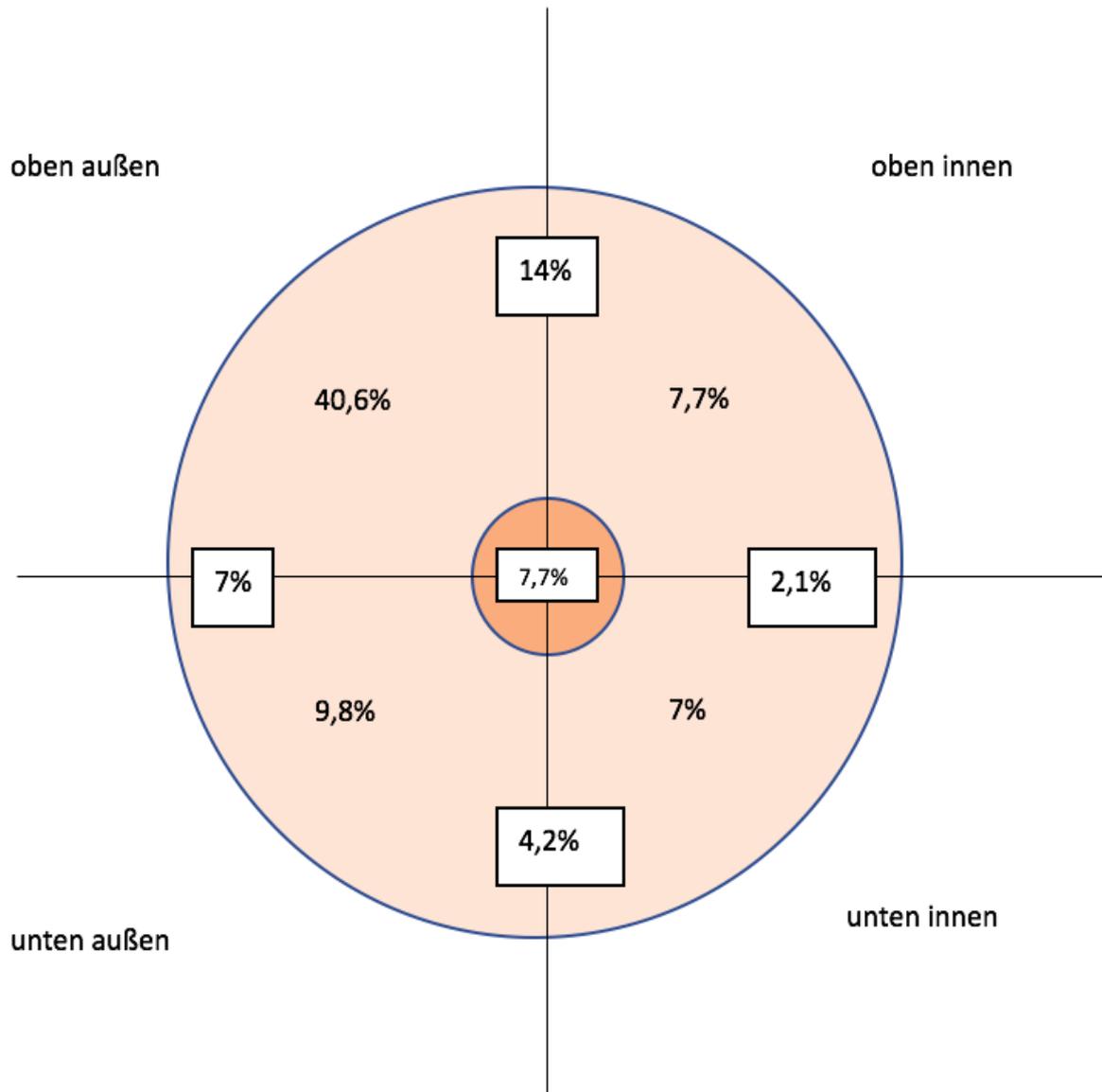


Abb. 5: Häufigkeiten der Tumorlokalisationen in der Brust

Dieses Schema soll eine (von der Patientin aus gesehen) rechte Brust darstellen, wobei der innere Kreis die Mamille, und der äußere Kreis den Rest der Brust darstellen soll.

2.2.5 Risikofaktoren

Zu den erhobenen Risikofaktoren für ein Rezidiv zählten ein Alter < 45 Jahre, ein G3-Status, eine Tumorgöße > 2 cm und ein positiver Nodalstatus [42, 43].

Die Anzahl der Risikofaktoren pro Patientin ist in Abbildung 6 dargestellt. Konstellation der Risikofaktoren wurde nicht beachtet.

Bei Patientinnen mit bilateralen Karzinomen wurde der höhere Wert berücksichtigt. Der durchschnittliche Wert lag bei 1,21 Risikofaktoren.

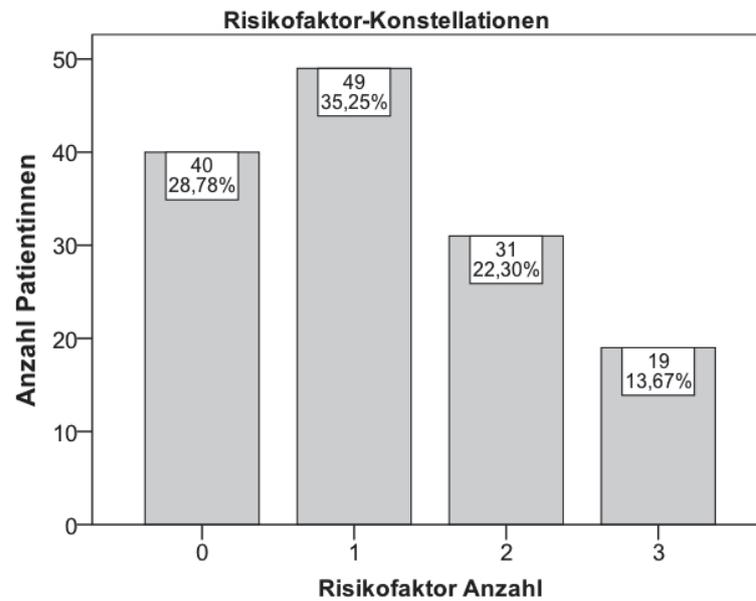


Abb. 6: Verteilung der Häufigkeit von Risikokonstellationen

2.3 Therapieverfahren

2.3.1 Operationsverfahren

Alle Patientinnen wurden primär brusterhaltend operiert. Das verwendete Verfahren hing von der Vorbehandlung ab (s. Tab. 2). Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen erfolgte häufig vorher eine Biopsie des *Sentinel*-Lymphknotens; die eigentliche brusterhaltende OP fand Wochen später nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie statt. Am häufigsten wurde eine Segmentresektion mit *Sentinel*-Lymphonodektomie (66,5 %) oder Axilla-Dissektion (13,3 %) durchgeführt. Bei zehn Patientinnen wurde zuvor eine *Sentinel*-Lymphknoten-Biopsie oder eine Axilla-Dissektion durchgeführt. Eine angleichende Reduktionsplastik wurde bei acht Patientinnen eingesetzt. Bei drei Patientinnen wurde im Nachhinein noch eine Axilla-Dissektion bei positivem Nodalstatus vollzogen. Insgesamt 23,1 % der Patientinnen erhielten eine Axilla-Dissektion.

Nachresektionen erhielten 15 Patientinnen (jeweils eine Hemimastektomie bei intraoperativem R1-Befund, und eine sekundäre Mastektomie bei Multizentrität). Bei einem Tumorbefall in der Mamillen-Region wurde der Mamilla-Alveolar-Komplex mit entfernt, dies Betraf 4,2% aller Patientinnen.

Tabelle 2: Verwendete Operationstechniken

Operationstechnik	Häufigkeit	Anteil (%)
Segmentresektion + SNL	95	66,5
Segmentresektion + SNL + Reduktionsplastik kontralateral	3	2,1
zentrale Resektion mit NAK+ Axilla-Dissektion	1	0,7
Quadrantektomie + SNL	2	1,4
zentrale Resektion mit NAK + Axilla-Dissektion + Reduktionsplastik kontralateral	1	0,7
Segmentresektion, vorher <i>Sentinel</i> -Lymphknoten-Biopsie	7	4,9
Segmentresektion + Axilla-Dissektion	19	13,3
Segmentresektion + Axilla-Dissektion + angleichende Reduktionsplastik kontralateral	4	2,8
Segmentresektion, vorher Axilla-Dissektion	3	2,1
Hemimastektomie	1	0,7
zentrale Resektion mit NAK + SNL	4	2,8
Segmentresektion + SNL, sekundäre Axilla-Dissektion	3	2,1
Gesamt	143	100

SNL= Sentinel-Lymphonodektomie, NAK= Nippel-Alveolarkomplex,

2.3.2 Chemotherapie

In Tabelle 3 ist die Verteilung der Chemotherapien dargestellt. 19 Patientinnen wurden neoadjuvant behandelt, 60 Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Insgesamt 56 Patientinnen erhielten keine Chemotherapie, darunter waren sechs Patientinnen, die eine Chemotherapie ablehnten. Bei vier Patientinnen gab es zwar eine Empfehlung zur Chemotherapie, zur Durchführung konnten jedoch keine Angaben gefunden werden. In diesen Fällen liegt es nahe, dass die Patientinnen heimatnah die adjuvante Therapie durchführen ließen.

Neoadjuvant wurde am häufigsten die Kombination aus Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid gewählt (DOCE + EC), adjuvant eine Kombination aus Docetaxel, 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (DOCE + FEC).

Tabelle 3: Verwendete Chemotherapien

Regime	Chemotherapeutika	Häufigkeit	Anteil (%)
neoadjuvant	DOCE + EC	10	7,2
	FEC + DOCE	4	2,9
	DOXO + DOCE	1	0,7
	EC + DOCE + PACLI	1	0,7
	PACLI + EC	2	1,4
	E + PACLI + CMF	1	0,7
adjuvant	FEC + PACLI	2	1,4
	ETC	1	0,7
	DOCE + FEC	30	21,6
	PACLI + EC	12	8,6
	FEC	10	7,2
	C + DOCE	2	1,4
	TAC	3	2,2
keine Angabe		4	2,9
Chemo abgelehnt		6	4,3
keine Chemo		50	36
Gesamt		139	100

CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil, DOCE = Docetaxel, EC = Epirubicin und Cyclophosphamid, DOXO = Doxorubicin, ETC = Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid, FEC = Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, PACLI = Paclitaxel, TAC = Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid

2.3.3 Neoadjuvante Hormontherapie und Antikörper

Zehn Patientinnen erhielten im Rahmen von Studien eine dreiwöchige neoadjuvante Hormontherapie mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen. Alle Patientinnen mit einer HER2/neu-Überexpression wurden adjuvant für ein Jahr mit Antikörpern therapiert. Am häufigsten wurde Trastuzumab (78,9 %) verabreicht.

2.3.4 Intraoperative Strahlentherapie

Die intraoperative Strahlentherapie erfolgte nach Entfernung des Tumors. Dazu wurde ein Linearbeschleuniger verwendet, der mit unterschiedlichen Adaptern und Applikatoren im ehemaligen Tumorfeld eine *Boost*-Bestrahlung mit 5, 7 oder 9 MeV Elektronen durchführte. Alle Patientinnen erhielten eine intraoperative Dosis von 10 Gy mit 90% Isodosen. An den Rippen erfolgte eine Dosisreduktion. Die Abstände zur Thoraxwand und Faszie sowie die Tumorgöße wurden intraoperativ sonografisch bestimmt, um die Bestrahlung möglichst genau durchzuführen. Am häufigsten wurden 5 MeV Elektronen verwendet (s. Abb. 7).

Bezüglich der Mechanik wurde eine Kombination aus einem 40 mm Tubus und einem Applikationswinkel von 0° (35 mal) oder 22,5° (36 mal) präferiert. Am zweithäufigsten kam ein 50 mm Tubus ebenfalls in Kombination mit einem Applikationswinkel von 0° (15 mal) oder 22,5° (14 mal) zur Anwendung.

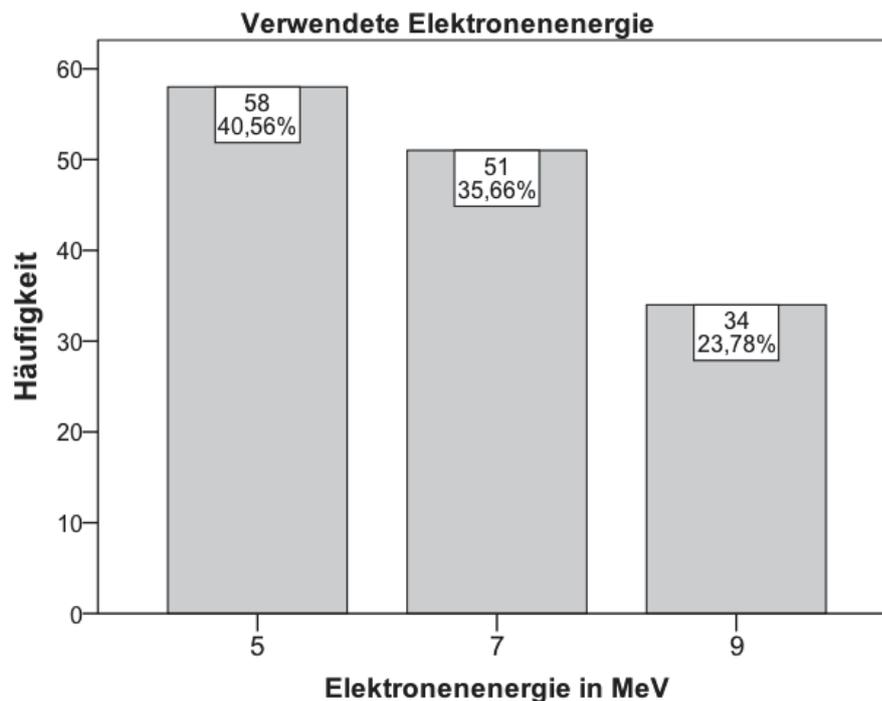


Abb. 7: Verteilung der verwendeten Elektronenenergie bei der Boost-Bestrahlung

MeV= Megaelektronenvolt

2.3.5 Adjuvante Strahlentherapie

Von den 139 Patientinnen erhielten 109 die adjuvante Radiatio in der Poliklinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Düsseldorf. 106 Patientinnen wurden 5x1,8 Gy bis 50,4 Gy in einer 4-Feldertechnik perkutan verabreicht (s. Tab. 4). Bei einer Patientin

erfolgte eine Hypofraktionierung, eine Patientin brach die Radiatio ab und eine weitere Patientin erhielt im Rahmen einer Plasmozytom-Erkrankung eine Dosisreduktion. Bei den restlichen Patienten wurde die Bestrahlung in einer peripheren Klinik vorgenommen. Diese Bestrahlungsdaten wurden für die vorliegende Arbeit nicht ausgewertet. Neun Patientinnen erhielten zusätzlich zur Brustbestrahlung eine Bestrahlung der infra- und supraclavikulären Lymphabflusswege.

Tabelle 4: Verwendete Bestrahlungstechniken

Strahlenschema	Häufigkeit	Anteil (%)
5x1,8 Gy bis 50,4	106	76,3
5x2,7 Gy bis 40,5	1	0,7
5x1,8 Gy bis 46,8	1	0,7
5x2,55 Gy bis 40,0 Gy	1	0,7
keine Angabe/heimatnah	30	21,6
Gesamt	139	100
<u>supra/infraklavikuläre Radiatio</u>		
nein	100	71,9
ja	9	6,5
keine Angabe	30	21,6
Gesamt	139	100

Gy= Gray

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Datenerhebung

LENT-SOMA Kriterien

Die Daten wurden im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge von einer Ärztin erhoben. Für die radiogenen Nebenwirkungen nach Brustbestrahlung wurden die LENT-SOMA-Kriterien (siehe Anhang) abgefragt. Folgende Daten wurden hier erfasst:

Schmerzen

Grad 0= keine Schmerzen,

Grad 1= minimales Mißempfinden, Pruritus, Therapie mit Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) gelegentlich

Grad 2= intermittierend, tolabal, Therapie mit NSAR regelhaft

Grad 3= intensiv, persistierend, Therapie mit Opioiden

Grad 4= therapierefraktär, Therapie chirurgisch

Ödem der Brust

Grad 0= kein Ödem

Grad 1= asymptomatisches Ödem

Grad 2= symptomatisches Ödem

Grad 3= Ödem wodurch eine Dysfunktion des Arms/der Brust entsteht, Therapie konservativ

Grad 3= ausgeprägtes Ödem welches nur chirurgisch therapiert werden kann

Lymphödem des Arms

Grad 0= kein Lymphödem

Grad 1= Armumfang 2-4cm größer als kontralateraler Arm, keine Therapie notwendig

Grad 2= Armumfang 4-6cm größer als kontralateraler Arm, Therapie mit elastischer Binde, Hochlagerung des Arms

Grad 3= Armumfang über 6 cm größer als kontralateraler Arm, Therapie mit Kompressions-Binde und Physiotherapie

Grad 4= Ödem wodurch eine Dysfunktion des Arms entsteht, chirurgische Therapie notwendig

Atrophie/Retraktion

Grad 0= keine Atrophie/Retraktion

Grad 1= 10-25% Atrophie/Retraktion, keine Therapie notwendig

Grad 2= 25-40% Atrophie/Retraktion, keine Therapie notwendig

Grad 3= 40-75% Atrophie/Retraktion, keine Therapie notwendig

Grad 4= Atrophie/Retraktion der gesamten Brust, Therapie chirurgisch/Mastektomie

Ulcus/Nekrose der Brust

Grad 0= kein Ulcus, keine Nekrose

Grad 1= epidermales Ulcus/Nekrose

Grad 2= dermales Ulcus/Nekrose, konservative Therapie

Grad 3= subcutanes Ulcus/Nekrose, Debridement-Therapie

Grad 4= freiliegender Knochen, Therapie mit Mastektomie

Fibrose der Brust

Grad 0= keine Fibrose

Grad 1= kaum tastbar, leicht verdichtet

Grad 2= tastbar, deutlich verdichtet

Grad 3= stark verdichtet, Retraktion und Fixation

Teleangiektasien der Brust

Grad 0= keine

Grad 1= kleiner als 1cm²

Grad 2= 1-4cm²

Grad 3= über 4cm²

Pigmentierung

Grad 0= keine

Grad 1= transitorisch, leicht

Grad 2= permanent, deutlich

Erfassung der kosmetischen Ergebnisse**Breast-retraction assessment Score**

Der Breast-retraction assessment Score ist eine Methode zur objektiven Bestimmung einer Brustasymmetrie. Hierfür wird der Abstand zwischen Sternum und Brustansatz sowie der Abstand zwischen Brustansatz und Mamille gemessen (s. Abb. 8). Die Berechnung erfolgte mit folgender Formel:

$$x = \sqrt{(a1 - b1)^2 + (a2 - b2)^2}$$

Die Vermessung verschiedener Landmarken zur Objektivierung einer Brustasymmetrie wird in der plastischen Chirurgie regelhaft und seit vielen Jahrzehnten verwendet. [44-46]. Eine geringe Asymmetrie der Brust ist natürlich, in der Regel ist die Seite der dominanten Hand (Links/Rechtshändigkeit) etwas größer [47].

Ein Wert von 1,2 (+/-0,7) ergab sich bei der Untersuchung von gesunden Frauen ohne Brustkrebstherapie als Referenzwert [48].

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die IOERT Therapie einen Einfluss auf eine entstandene Asymmetrie hat, und ob eine messbare Asymmetrie mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis verbunden ist. Das beste Ergebnis ist 0, je höher der errechnete Wert, desto stärker die Asymmetrie [46].

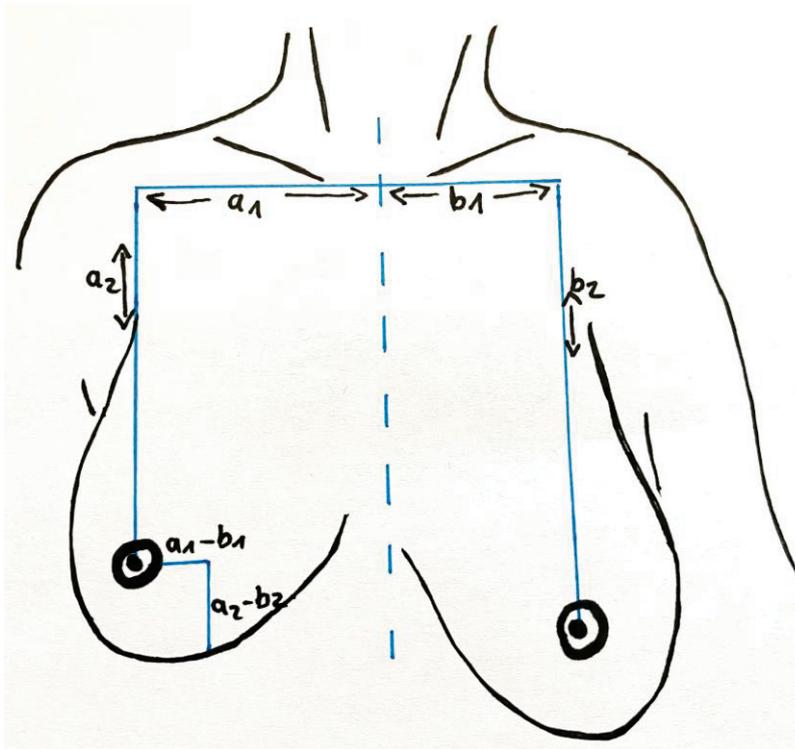


Abb. 8: Ermittlung der Maße zur Berechnung des BRA-Scores

BRA = breast retraction assessment score

Es wird der Absatz zwischen Sternum und Mamillenrand, sowie der Abstand zwischen Brustansatz und Mamille gemessen und anschließend werden die ermittelten Werte in folgende Formel eingesetzt: $x = \sqrt{(a_1 - b_1)^2 + (a_2 - b_2)^2}$ (Handzeichnung von der Autorin)

Optische Bewertung des kosmetischen Ergebnisses

Desweiteren wurde die Zufriedenheit mit dem optischen Ergebnis erhoben. Hierfür bewerteten die Ärztin und die Patientin das kosmetische Ergebnis nach Noten-Kategorien bewertet. Wenn keine eindeutige Entscheidung für eine Note getroffen werden konnte, wurde eine eine Bewertung zwischen zwei Notenzahlen gewählt (z.B. 1,5).

Die Noten wurden nach den folgenden Kriterien vergeben:

Note sehr gut: Auf den ersten Blick keine sichtbaren Therapiefolgen, beide Brüste sehen sehr ähnlich aus

Note gut: minimale Unterschiede in der Pigmentierung, eine sichtbare Narbe, einzelne Teleangiectasien

Note moderat: Sichtbare Therapiefolgen, Deformation der Brustkontur und Mamille, deutliche Hautveränderungen

Note schlecht: Starke Rekratation oder Fibrose, ausgeprägte Teleangiectasien

Note sehr schlecht: Nekrose der Brust

Die übrigen Daten wie das Tumorstadium, die Bestrahlungsplanung, Chemotherapien sowie die Histologie wurden den Akten entnommen. Die Erfassungsbögen sind dem Anhang beigelegt.

Daten zum Überleben und der aktuelle Wohnort wurde bei den Einwohnermeldeämtern erfragt.

2.4.2 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 für Mac analysiert. Ergebnisse mit p-Werten $< 0,05$ wurden als signifikant erachtet. Für den Kruskal-Wallis Test wurde das Signifikanzniveau mittels Bonferroni-Korrektur entsprechend geändert. Bei der Testung nach Chi-Quadrat wurde die Effektstärke durch das Cramers V berechnet.

Alle Tests wurden stets zweiseitig durchgeführt. Für inferenzstatistische Tests wurden die Voraussetzungen geprüft; bei groben Verletzungen wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet. Angewendet wurden:

- Kolmogorov-Smirnov-Test
- Spearman-Rangkorrelation
- Chi-Quadrat-Test mit Cramers V Testung
- Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur
- Mann-Whitney-U-Test
- Odds-Ratio (OR) mit Konfidenzintervall (CI)
- Kaplan-Meyer-Überlebenskurven mit Log Rank-Testung

2.4.3 Ethikvotum

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Ethikvotum bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität beantragt und erteilt unter der Studiennummer 4671.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse des Gesamtkollektivs

Die meisten Patientinnen stellten sich im zweiten oder vierten Jahr nach der Operation zur Verlaufskontrolle wieder vor. Die Verteilung in welchem Jahr postoperativ die Patientinnen zur Untersuchung kamen sind in Abbildung 9 dargestellt.

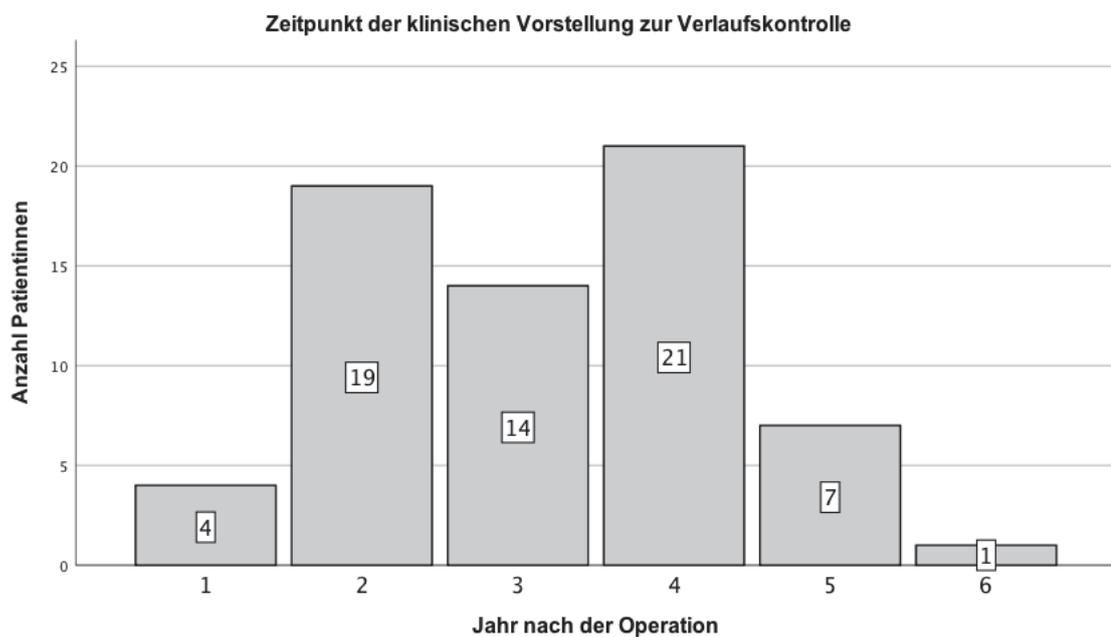


Abb. 9: Zeitpunkt in welchem Jahr nach der Operation sich die Patientinnen wieder zur Verlaufskontrolle vorstellten.

3.1.1 LENT-SOMA-Kriterien

Schmerz

Die Patientinnen wurden nach Schmerzen im ehemaligen Bestrahlungsgebiet befragt. Sie konnten die Schmerzen in Abstufungen von Grad 0 (keine Schmerzen) bis Grad 4 (therapierefraktäre Schmerzen) angeben. Von den 66 befragten Patientinnen gaben 82 % an, keine Schmerzen im ehemaligen Bestrahlungsfeld zu haben, 16,5 % stuften ihre Schmerzen als Grad eins (Missempfindung, Pruritus) und eine Patientin als Grad zwei ein. Im ganzen Patientenkollektiv traten keine behandlungsbedürftigen Schmerzen auf.

Brust- und Armödeme

Bei 10,6 % der Patientinnen wurde ein Ödem der Brust diagnostiziert, bei 9,1 % der Patientinnen wurde das Ödem als erstgradig und bei einer Patientin zweitgradig eingestuft. Eine spezifische Therapie für die Ödeme war in keinem Fall notwendig. Ein Armödem nach Bestrahlung trat seltener auf als ein Ödem an der Brust. 4,5 % der Patientinnen gaben ein erstgradiges Ödem im Arm an. Eine Therapie war bei diesen Patientinnen zu keinem Zeitpunkt notwendig. Von den drei Patientinnen mit Beschwerden war eine Patientin von einem bilateralen Tumor betroffen. Die beiden anderen Patientinnen hatten weder eine Axilla-Dissektion noch eine Bestrahlung der supra-oder infraklavikulären Lymphabflusswege erhalten. Patientinnen, deren supra-oder infraklavikuläre Abflusswege bestrahlt wurden, gaben keine Beschwerden an.

Retraktion

Eine Retraktion von OP-Narben und Brustgewebe konnte bei fünf Patientinnen beobachtet werden, vier davon wurden als erst- und eine als drittgradig klassifiziert. Bei dieser Patientin lag ein pT2-Tumor im unteren inneren Quadranten vor, bei insgesamt kleiner Brust. Von den übrigen Patientinnen mit vorhandener Retraktion zeigte jeweils eine Patientin ein pT2-Tumor und eine ein bifokales Karzinom.

Ulcus

Wundheilungsstörungen und radiogene Hautveränderung im Sinne von offenen Defekten und Ulzerationen traten bei keiner Patientin auf.

Fibrose

Eine Verdichtung des Brustgewebes im Sinne einer Fibrose lagen insgesamt bei 21,2 % der Patientinnen vor. Bei 16,7 % der Patienten waren die Fibrosen erstgradig und bei 4,5 % zweitgradig.

Teleangiektasien

Gefäßneubildungen im ehemaligen Bestrahlungsfeld waren bei 4,5 % der Patientinnen zu verzeichnen, alle waren erstgradig.

Pigmentierung

Eine Pigmentierung der Haut im Bereich der Brust, des Dekolletés oder im Axilla-Bereich war bei 22,7 % der Patientinnen erstgradig vorhanden.

3.1.2 akute Nebenwirkungen und postoperative Komplikationen

Bei keiner Patientin kam es unmittelbar nach der IOERT zu einer Akutreaktion mit Rötung, Schwellung und Schmerzen, bei einer Patientin erfolgte eine Axillar-Revision bei ausgeprägtem Hämatom und eine Patientin erhielt eine sekundäre Naht bei Wundheilungsstörungen.

Bei einer Patientin trat 23 Monate nach der OP eine ausgeprägte Fettgewebsnekrose auf und eine Patientin erlitt neun Monate nach der OP eine Pneumonie mit rezidivierenden Infiltraten. Ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom wurde bei einer Patientin 16 Monate nach Beendigung der Radiatio festgestellt.

3.1.3 Korrekturoperationen

Bei zwei Patientinnen wurde zu einem späteren Zeitpunkt eine Korrektur-OP im Sinne einer angleichenden Reduktionsplastik kontralateral durchgeführt. Eine Patientin beurteilte danach ihr Ergebnis als „gut“ und die andere Patientin als „sehr gut“.

3.1.4 Allgemeine Zufriedenheit

62 der befragten Patientinnen waren mit der Therapie insgesamt zufrieden und würden die Therapie erneut so durchführen lassen. Vier Patientinnen machten keine Angabe. Keine der Patientinnen gab an, mit der Therapie unzufrieden gewesen zu sein und sie aus diesem Grund nicht noch einmal durchführen zu lassen.

3.1.5 Kosmetische Ergebnisse

Subjektive Bewertung durch Patientinnen

Die Patientinnen konnten ihr kosmetisches Ergebnis selbst mit Werten zwischen 1 (sehr gut) und 5 (sehr schlecht) benoten. Wenn sich eine Patientin nicht für eine Stufenklasse entscheiden konnte, wurde eine Zwischenstufe ausgewählt.

Die Durchschnittsnote lag bei 1,92. 47 % stufen ihr kosmetisches Ergebnis als „sehr gut“ ein, 37,9 % als „gut“. 9,1 % bewerteten ihr Ergebnis als „moderat“. Von diesen Patientinnen hatten 66,7 % einen T2-Tumor und 33,3 % einen 1c-Tumor. Bei einer Patientin wurde eine zentrale Resektion, die den Mamilla-Areola-Komplex umfasste, durchgeführt, sodass bei fehlender Mamille das kosmetische Ergebnis als „moderat“ eingestuft wurde (s. Abb. 10).

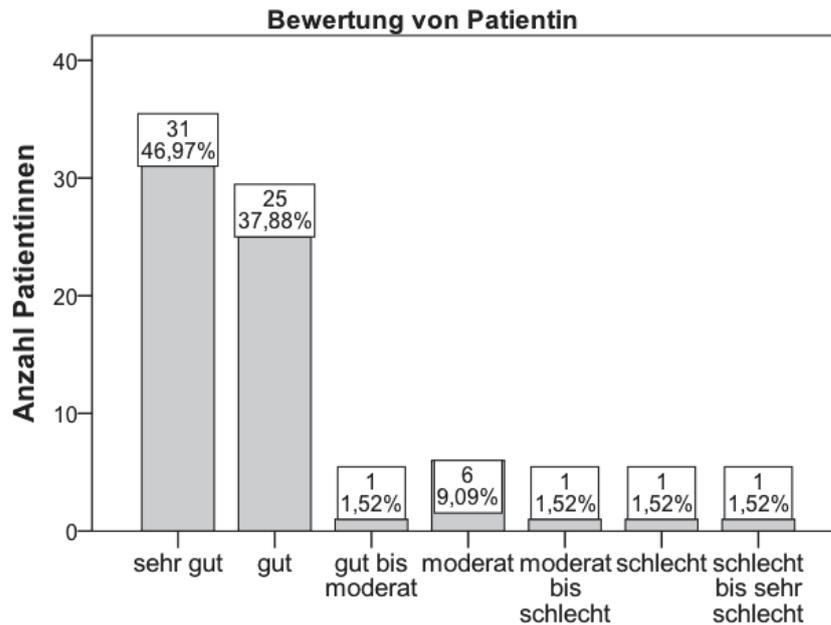


Abb. 10: Selbsteinschätzung des kosmetischen Ergebnisses durch die Patientinnen

Eine Patientin stufte ihr Ergebnis als „schlecht“ ein, bei dieser Patientin lag ein cT2-Tumor mit insgesamt kleiner Brust vor, sodass ein größerer Gewebsdefekt mit Asymmetrie entstand. Eine weitere Patientin bewertete ihr Ergebnis als „gut bis moderat“, auch hier lag ein cT2-Tumor mit ungünstiger Tumor/Brust-Relation vor, sodass die schlechte Benotung auf der entstandenen Asymmetrie beruhte (s. Abb. 11). Ein „moderates bis schlechtes“ Ergebnis wurde von einer Patientin angegeben, da eine unschöne Narbenretraktion vorlag. Ein „schlechtes bis sehr schlechtes Ergebnis“ lag bei einer Patientin mit cT2-Tumor und ungünstiger.

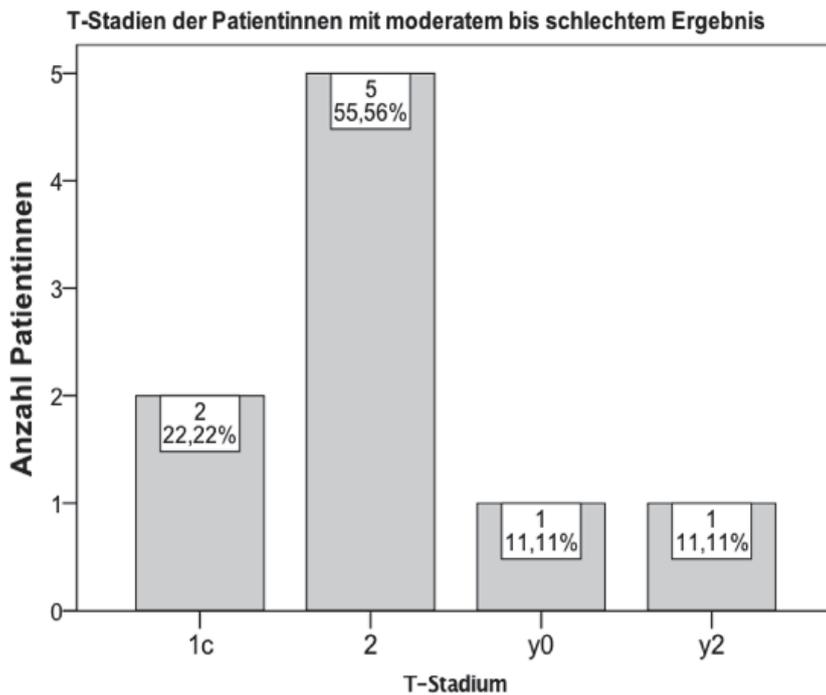


Abb. 11: Gruppierung der Tumorstadien (pT) bei Patientinnen mit moderatem bis schlechtem Ergebnis

1c= TumorgroÙe 1-2cm, 2= TumorgroÙe 2-5cm, y0= Tumor nach neoadjuvanter Therapie nicht mehr nachweisbar, y2= TumorgroÙe nach neoadjuvanter Therapie 2-5cm

Objektive Bewertung durch Facharzt

Die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses erfolgte bei allen Patientinnen durch dieselbe Oberärztin der Strahlentherapie. Sie bewertete die Ergebnisse im Durchschnitt mit 1,77 und damit etwas besser als die Patientinnen (s. Abb. 12). Bei zwei Patientinnen fehlte die Beurteilung durch einen Arzt, da die Befragung nach den Nebenwirkungen telefonisch durchgeführt wurde.

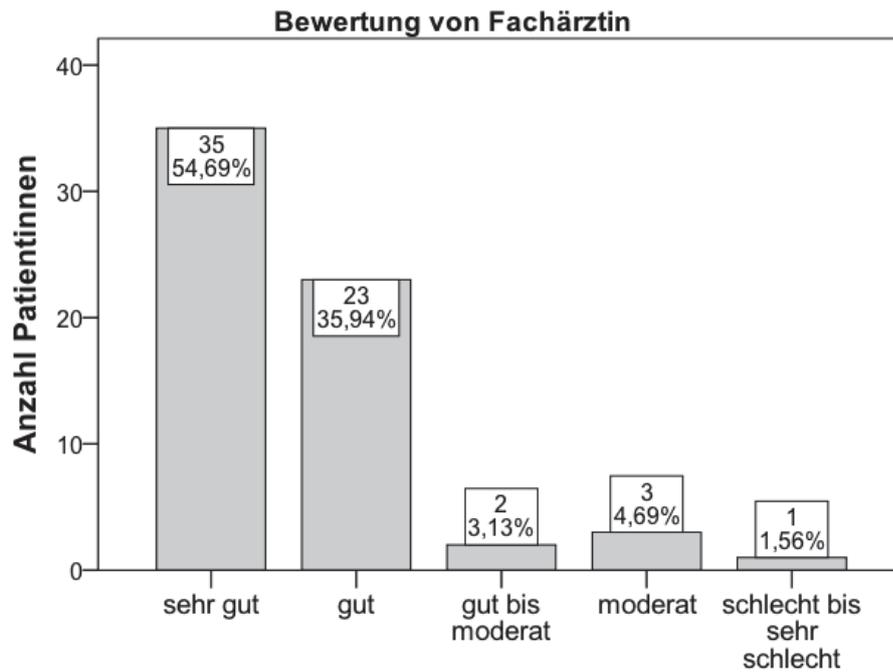
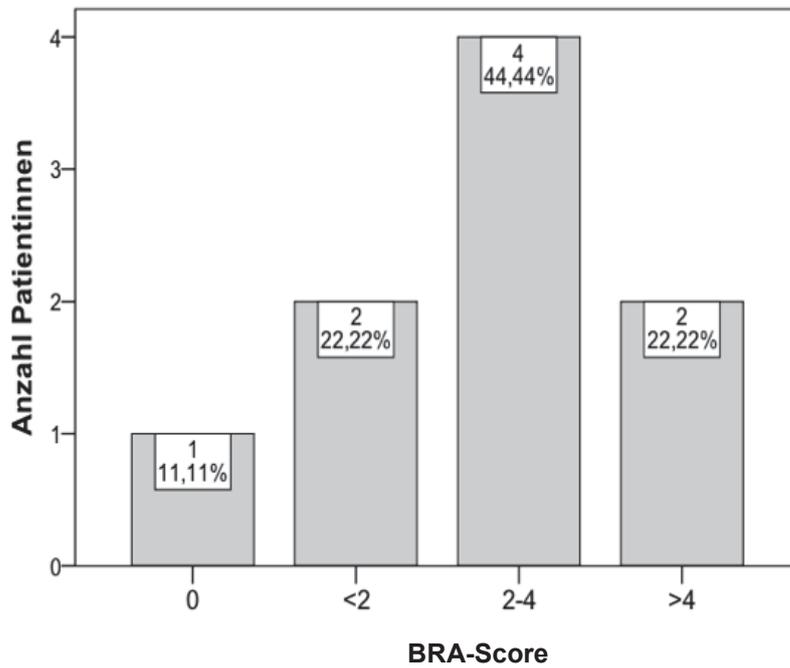


Abb. 12: Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses durch Fachärztin

Brustasymmetrie (BRA-Score)

Der errechnete Fibrose-Score ($x = \sqrt{(a1 - b1)^2 + (a2 - b2)^2}$) ergab im Mittel 1,66, das Minimum lag bei 0 (vollständige Symmetrie) und das Maximum bei 6 (relativ große Asymmetrie). Es erfolgte eine Gruppierung des Scores in vier Gruppierungen und es erfolgte anschließend einen Vergleich mit den kosmetischen Bewertungen: Bei einem BRA-Score von zwei bis vier wurden am häufigsten moderate bis schlechte Bewertungen abgegeben (vergl. Abb. 13).

BRA-Score bei Patientinnen mit moderatem bis schlechtem Ergebnis**Abb. 13: BRA-Score bei Patientinnen mit moderatem bis schlechtem Ergebnis**

BRA= breast retraction assessment

3.2 Onkologische Ergebnisse

Zum 3-Jahres-*Follow-up* hatten 3,76 % der Patientinnen die Diagnose eines erneuten positiven Karzinombefundes, davon waren 1,5 % intramammäre nicht-Infield Rezidive. Der Rest waren kontralaterale Karzinome oder die Erstdiagnose einer Fernmetastasierung. Rezidive traten gleichmäßig über alle Altersklassen verteilt auf. Am häufigsten entwickelten Patientinnen zwischen 40 und 69 ein Rezidiv (66,6 %). Das früheste Rezidiv entstand 13 Monate nach der primären OP, das späteste 58 Monate danach. Durchschnittlich wurden die Rezidive 33,67 Monate nach der OP diagnostiziert.

3.2.1 Lokalrezidive

Von den 133 Patientinnen entwickelte keine Patientin ein Infield-Rezidiv, vier Patientinnen entwickelten ein non-Infield Rezidiv in der ipsilateralen Brust. Die Tumorstadien waren py0, py2, py1c und p1c. Drei der Patientinnen hatten einen positiven Nodalstadius und zwei der vier Rezidive entstanden auf dem Boden eines triple negativen Carcinoms. Eins der vier Lokalrezidive war ein inflammatorisches Rezidiv bei der die genaue Lokalisation nicht mehr angegeben werden konnte.

Drei der Patientinnen erhielten eine Therapie mit einem 40mm Tubus, die weiteren Tumoreigenschaften und Behandlungsdaten sind in Tabelle 5 aufgelistet.

3.2.2 Kontralaterale Rezidive und Fernmetastasierung

Zwei Patientinnen erlitten ein Mammakarzinom der kontralateralen Brust, hierbei war der Primarius einmal triple negativ und einmal Rezeptorpositiv. Beide Patientinnen wurden neoajduvant mit Chemotherapie behandelt, die Tumorstadien waren py1c und py0. Eine der beiden Patientinnen hatte bereits initial einen positiven Nodalstatus (pN1a).

Bei drei Patientinnen wurde im Verlauf eine Fernmetastasierung diagnostiziert.

Hierbei war der Primarius in allen drei Fällen ein pT2 Tumor mit einer Größe von 2,5-3cm. Ein Primarius der dreien war ebenfalls triple negativ. Das Grading betrug in zwei Fällen G3 und in einem Fall G2.

Die Tumoreigenschaften, der Überlebensstatus sowie die Behandlungsdaten sind ebenfalls in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Art des Rezidivs, Tumoreigenschaften und Behandlungsdaten sowie zeitliches Auftreten und Überlebensstatus

Rezidivart	Tumoreigenschaften Primarius	Behandlungsdaten	Zeitpunkt und Überlebensstatus
Non-Infeld Rezidive			
Inflammatorisches Rezidiv, keine genaue Lokalisation angegeben	py0, pN0 triple negativ, G2 Altersgruppe: 60-69	7MeV Bestrahlung 40mm Tubus 0° Applikation	13 Monate nach OP, verstorben
Intramammäres und axilläres ipsilaterales Rezidiv	py2, pN1a Tumorgröße 2,8cm HER/2 neu negativ PR/ER positiv, G2	5MeV Bestrahlung 40mm Tubus 45° Applikation	46 Monate nach OP, verstorben
Rezidiv ipsilateral mit pulmonalen und cerebralen Metastasen	py1c, pN1a Tumorgröße 1,5cm Triple negativ, G3 Altersgruppe 30-39	7MeV Bestrahlung 40mm Tubus 22,5° Applikation	23 Monate nach OP, lebt
Ipsilaterales Rezidiv	p1c, pN1a Tumorgröße 1,4cm HER2/neu negativ ER/PR positiv, G2 Altersgruppe 30-39	9MeV Bestrahlung 30mm Tubus 0° Applikation	39 Monate nach OP, lebt
Kontralaterale Mammakarzinome			
Kontralaterales Mammakarzinom mit mediastinalen LK- Metastasen	py1c, pN1 Tumorgröße 1,7cm HER2/neu negativ PR/ER positiv, G2 Altersgruppe: 40-49	9MeV Bestrahlung 50mm Tubus 0° Applikation	34 Monate nach OP, lebt
Kontralaterales Mammakarzinom	py0, pN0 triple negativ, G3 Altersgruppe 20-29	9MeV Bestrahlung 50mm Tubus 0° Applikation	58 Monate nach OP, lebt

Fortführung Tabelle 5

Fernmetastasierung			
Hepatische Metastasen	pT2, pN1a, Tumorgroße 3cm, HER/2 neu negativ PR/ER positiv, G2 Altersgruppe 60-69	5MeV 50mm Tubus 22,5° Applikation	40 Monate nach OP, lebt
Pulmonale, lymphogene und cerebrale Metastasierung	pT2, pN2a Tumorgroße 2,5cm triple negativ, G3 Altersgruppe: 60-69	5MeV Bestrahlung 60mm Tubus 0° Applikation	17 Monate nach OP, verstorben
Hepatische, pleurale, ossäre und lymphogene Metastasen	pT2, pN0 Tumorgroße 2,5cm HER2/neu negativ PR/ER positiv, G3 Altersgruppe: 40-49 Jahre	5MeV Bestrahlung 50mm Tubus 0° Applikation	33 Monate nach OP, verstorben

3.2.3 Überlebensstatus und Todesursachen

Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum sieben Patientinnen, darunter vier an einem Rezidiv. Bei einer Patientin war die Todesursache eine Sepsis mit *Candida tropicalis* und akutes Nierenversagen. Bei den beiden anderen Patientinnen konnte die Todesursache über die Hausärzte nicht ermittelt werden. Der früheste Todesfall trat nach neun Monaten auf, der späteste nach 47 Monaten. Sechs Patientinnen gingen im *Follow-up* verloren. Diese Fälle wurden aus den Analysen zur Rezidivfreiheit und zum Überleben ausgeschlossen.

3.3 Einflussfaktoren auf die kosmetischen Ergebnisse

Da nicht alle Patientinnen zur Nachsorgeuntersuchung kamen, sind hier nur die Patientinnen eingeschlossen worden, die sich persönlich in der Klinik für Strahlentherapie vorgestellt haben.

Die Patienten stellten sich in einem Zeitraum von 10 bis 63 Monaten postoperativ zur Nachkontrolle vor.

3.3.1 Chemotherapie

Patientinnen mit Chemotherapie erhielten keine signifikant andere objektive Bewertung als Patientinnen ohne Chemotherapie ($p=0,493$).

3.3.2 Alter

Das Alter der Patientinnen korrelierte signifikant (Spearman-Rangkorrelation: $p=0,001$) mit der objektiven Bewertung des kosmetischen Ergebnisses: je älter die Patientinnen waren, desto schlechter wurde ihr Ergebnis bewertet (s. Abb. 14). Die Durchschnittsnoten wurden mit aufsteigender Altersklasse immer schlechter. Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Bewertung festgestellt werden ($X^2(5)=9,98$; $p=0,076$ bei ärztlicher Beurteilung; $X^2(5)=2,25$; $p=0,814$ für Patientenbeurteilung).

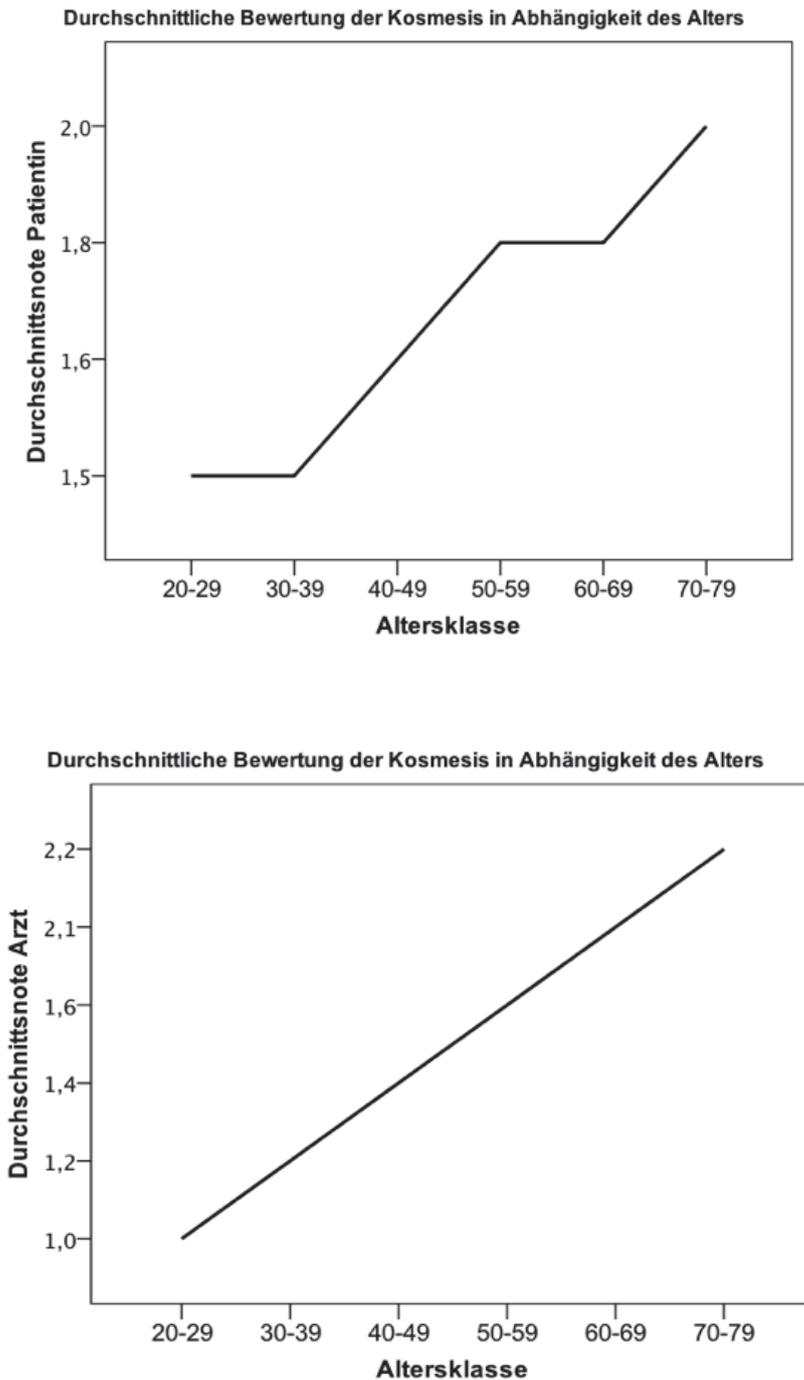


Abb. 14: Abhängigkeit des kosmetischen Ergebnisses vom Alter der Patientinnen: Selbsteinschätzung der Patientinnen (oben) und Einschätzung durch Fachärztin (unten)

3.3.3 Tumorgröße

Die Tumorgröße wurde für die Auswertung in Tumoren >2 cm und ≤ 2 cm kategorisiert. Zwischen der Tumorgröße und der kosmetischen Bewertung bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,126$).

3.3.4 Brustasymmetrie

Die bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho ergab sowohl für den BRA-Score ($p < 0,01$) als auch für den Retraktionsgrad ($p = 0,005$) eine signifikant positive Korrelation zur Bewertung des Arztes, wobei ein hoher Score einer schlechten Kategorie der Bewertung des kosmetischen Ergebnis entsprach.

Für die Varianzanalyse zur Analyse des Effektes des Maß der Asymmetrie auf die Bewertung des kosmetischen Ergebnisse wurde der BRA-Score in die Kategorien 0, <2, 2–4 und >4 eingeteilt. Laut Kruskal-Wallis Test bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den BRA-Score-Gruppen ($X^2(3) = 17,707$; $p = 0,001$) bezüglich der Bewertung des Arztes. Im Mann-Whitney-U Test wurden jeweils zwei Gruppen miteinander verglichen: Patientinnen mit einem Score-Wert von 0 (vollkommene Symmetrie) unterschieden sich in der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses nicht signifikant von Patientinnen mit einem Score <2 ($U = 124,00$; $z = -1,187$; $p = 0,235$), aber signifikant von Patienten mit einem Score zwischen 2 und 4 ($U = 60,00$; $z = -3,085$; $p = 0,002$). Bei Patientinnen mit einem Score > 4 wurde das kosmetische Ergebnis signifikant schlechter eingestuft als bei Patientinnen mit einem Score von 0 ($U = 13,5$; $z = -3,473$; $p = 0,001$) oder <2 ($U = 30,5$; $z = -2,812$; $p = 0,005$).

Die Eigeneinschätzung der Patientinnen zeigte ebenfalls eine signifikante Korrelation mit dem BRA-Score ($r_s = 0,272$; $p = 0,034$), jedoch fehlten signifikante Unterschied zwischen den jeweiligen Unterkategorien ($X^2(3) = 5,086$; $p = 0,166$).

Der BRA-Score korrelierte signifikant mit dem Grad der Fibrose ($p < 0,01$) und der Größe des Resektats ($p = 0,041$). Andere Einflussfaktoren für einen erhöhten Score und daraus resultierender Brustasymmetrie konnten nicht identifiziert werden.

3.3.5 Retraktion

Der Grad der Retraktion korrelierte positiv mit der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses durch den Arzt ($p = 0,005$). Der Effekt war aber nach Bonferroni-Korrektur noch signifikant ($X^2(2) = 7,075$; $p = 0,029$).

3.3.6 Elektronenenergie, Applikationswinkel, Tubus, Chirurgie

Patientinnen mit einem Boost von 5 MeV oder 7 MeV zeigten signifikant unterschiedliche kosmetische Ergebnisse ($p = 0,014$). Bei einer Behandlung mit 5 MEV Elektronen waren die kosmetischen Ergebnisse besser. Beachtet werden sollte aber, dass die Auswahl der Elektronenenergie zwingend an die Tumortiefe angepasst werden musste. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumortiefe und dem kosmetischen Ergebnis

bestand jedoch nicht ($p=0,376$). Weiter fehlte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kosmesis und dem verwendeten Tubus ($p=0,536$).

Die anderen untersuchten Parameter (Quadrantlokalisierung des Primarius ($p=0,344$), Notwendigkeit einer Nachresektion ($p=0,179$), durchgeführte Axilla-Dissektion ($p=0,864$) zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses.

Die Einflussfaktoren wurden in Tabelle 7 Zusammengefasst.

Der Operateur hatte keinen signifikanten Einfluss auf das kosmetische Ergebnis ($X^2(6)=54,862$, $p=0,711$).

Tabelle 7: Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis

<u>Variable</u>	<u>Kategorie</u>	<u>Statistische Testung – Signifikanz</u>
Chemotherapie	ja / nein	$X^2(2)=1,416$; $p=0,493$ ¹
Alter zum OP-Zeitpunkt (Jahre)	20–29 / 30–39 / 40–49 / 50–59 / 60–69 / 70–79	$r_s=0,395$; $p=0,001$ ²
Tumorstadium	>2/ <=2	$X^2(2)=4,144$; $p=0,126$ ¹
BRA-Score absolut	0 / >4	$r_s=0,503$; $p<0,001$ ²
BRA-Score gestuft	2–4 / >4	$U=60,00$; $z=-3,085$; $p=0,002$ ³
Retraktion	Grad 0–3	$r_s=0,348$; $p=0,005$ ²
Elektronenenergie	5 MeV / 7 MeV	$U=206$; $z=-2,449$; $p=0,014$ ³
Tumortiefe	Min. 0 cm / max. 4 cm	$r_s=0,117$; $p=0,376$ ²
Quadrantlokalisierung des Primarius	oben außen / oben innen / unten außen / unten innen / Mamillär / 12 Uhr / 15 Uhr / 18 Uhr / 9 Uhr	$X^2(16)=17,661$; $p=0,344$ ¹
Nachresektion	ja / nein	$X^2(2)=3,443$; $p=0,179$ ¹
Axilla-Dissektion	ja / nein	$X^2(4)=1,283$; $p=0,864$ ¹

¹ = Chi-Quadrat-Test; ² = Spearman-Rangkorrelation; ³ = Mann-Whitney-U-Test, MeV= Megaelektronenvolt

3.4 Analyse der LENT-SOMA-Ergebnisse

3.4.1 Einflussfaktoren auf Fibroseentstehung

Von den untersuchten Parametern (s. Tab. 8) zeigte lediglich das Vorhandensein eines Brustödems eine signifikante Korrelation zur Entstehung einer Fibrose ($p=0,034$). Frauen mit einem Brustödem Grad 1 oder 2 besaßen ein 6,5-fach erhöhtes Risiko für eine Fibrose ($X^2(1)=6,049$; $p=0,032$ (Exakter Test nach Fischer); Cramer-V=0,303; OR=6,5; (95 % CI: 1,262; 33,822)). Das Alter der Patientin ($p=0,065$), die Durchführung einer Chemotherapie ($p=0,973$) bzw. Nachresektion ($p=0,467$), die verwendete Elektronenenergie ($p=0,093$), der verwendete Tubus ($p=0,105$), die Durchführung einer Axilla-Dissektion ($p=0,119$), die Durchführung einer infra/supraklavikulären Bestrahlung ($p=0,483$), der Nodalstatus ($p=0,058$), die Tumorgröße ($p=0,453$) und die Tumortiefe ($p=0,750$) hatten keinen signifikanten Effekt.

Tabelle 8: Einflussfaktoren auf Fibrose-Entstehung

<u>Variable</u>	<u>Kategorie</u>	<u>Statistische Testung – Signifikanz</u>
Chemotherapie	ja / nein	$X^2(2)=0,55$; $p=0,973$ ¹
Alter	min 28 / max 83	$r_s=0,238$; $p=0,065$ ²
Tumorgröße	>2 cm / </=2 cm	$X^2(2)=1,584$; $p=0,453$ ¹
Tubus	30 mm / 40 mm / 50 mm / 60 mm / 80 mm	$X^2(8)=13,218$; $p=0,105$ ¹
Infra/supraklavikuläre Radiatio	ja / nein	$X^2(2)=1,456$; $p=0,483$ ¹
Nodalstatus	positiv / negativ	$X^2(2)=5,712$; $p=0,058$ ¹
Elektronenenergie	5 MeV / 7 MeV/ 9 MeV	$X^2(4)=7,958$; $p=0,093$ ¹
Tumortiefe	min 0 cm / max 4 cm	$r_s=0,044$; $p=0,750$ ²
Brustödem	Grad 1 /Grad 2	$X^2(4)=25,832$; $p=0,034$ ¹
Nachresektion	ja / nein	$X^2(2)=1,523$; $p=0,467$ ¹
Axilla-Dissektion	ja / Nein	$X^2(4)=1,283$; $p=0,864$ ¹

¹ = Chi-Quadrat-Test; ² = Spearman-Rangkorrelation, MeV= Megaelektronenvolt

3.4.2 Schmerz

Die Einflussfaktoren für die Entwicklung von chronischen Schmerzen konnten auf der Basis der vorliegenden Daten nicht identifiziert werden. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Angabe der Schmerzintensität und der intraoperativ verwendeten Technik, der Größe des Gesamtresektats, das Vorliegen eines Brust- oder Armödems, dem Alter, der Quadrantlokalisierung des Primarius, einer Axilla-Dissektion oder einer Nachresektion.

3.4.3 Brustödem, Teleangiektasien, Retraktion

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Brustödems und der Ausbildung von Teleangiektasien ($X^2(2)=12,613$; $p=0,002$).

Patientinnen mit einem Brustödem hatten 23-fach höheres Risiko für eine Teleangiektasie als Patientinnen ohne Ödem ($X^2(1)=10,42$; $p=0,028$ (Exakter Test nach Fischer); Cramer-V=0,397; OR=23,2; 95 % CI: 1,78; 302,64).

Faktoren, die eine Ausbildung eines Ödems oder Retraktion förderten, konnten nicht identifiziert werden.

3.5 Analyse der onkologischen Ergebnisse

Rezidiv

Einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines ipsilateralen non-Infeld Rezidivs oder einer Fernmetastasierung hatten:

- der Rezeptorstatus ($X^2(1)=6,79$; $p=0,027$, Cramer-V=0,22)
- der Nodalstatus ($X^2(1)=8,57$; $p=0,009$, Cramer-V=0,25)
- eine durchgeführte Chemotherapie ($X^2(1)=7,02$; $p=0,01$, Cramer-V=0,23)
- ein Alter <45 Jahre ($X^2(1)=6,5$; $p=0,019$; Cramer-V=0,22)

Alle Zusammenhänge waren jedoch nur schwach ausgeprägt (vergl. Cramer V). Der verwendete Tubus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Rezidivs ($X^2(4)=3,202$; $r=0,525$).

Die Odds-Ratios zu den Risikofaktoren wurden berechnet: Das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken war bei Frauen mit triple-negativem Rezeptor-Status 6-fach höher (OR=6, 95 % CI: 1,4 ; 24,1) und bei Frauen mit einem positiven Lymphknoten-Status 7-fach höher (OR=7, 95 % CI: 1,61 ; 29,19).

3.6 Ereigniszeitanalysen – Überleben und Rezidive

Überlebenszeitanalyse

Von allen Patientinnen, die nicht an der Nachsorge teilnahmen, wurde der Überlebensstatus beim Einwohnermeldeamt zum Zensusdatum der Studie erfragt. Bei sechs Patientinnen konnte der Überlebensstatus nicht ermittelt werden, sodass 133 Fälle in die Analyse eingeschlossen wurden. Der Zeitraum zwischen dem frühesten OP-Datum und dem Zensusdatum belief sich auf 74 Monate.

Einen signifikanten Effekt auf die Überlebenszeit der Patientinnen hatte der Nodalstatus (Log Rank $X^2(1)=3,916$, $p=0,048$). Das mittlere Überleben bei negativem Nodalstatus lag bei 72,26 Monaten (95 % CI: 70,32 ; 74,2) und bei positivem Nodalstatus bei 61,94 Monaten (95 %CI: 56,36 ; 67,52).

Die Tumorgroße ($>2/<2\text{cm}$) (Log Rank $X^2(1)=1,028$, $p=0,311$), das *Grading* (G1/2/3) (Log Rank $X^2(2)=2,828$; $p=0,243$), das Alter ($>45/<45$ Jahre) (Log Rank $X^2(1)=0,028$; $p=0,867$) und der Rezeptorstatus (positiv/triple negativ) (Log Rank $X^2(1)=1,3$; $p=0,25$) beeinflusste das mittlere Überleben nicht signifikant.

Das mittlere 3-Jahres-Überleben lag insgesamt bei 94,9 %. Bei negativem Nodalstatus betrug der Wert 97,7 %. Patientinnen mit positivem Nodalstatus wurden maximal 34 Monate nachbeobachtet, das mittlere Überleben lag nach 34 Monaten bei 86,7 %.

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Nodalstatus ist in Abbildung 15 dargestellt.

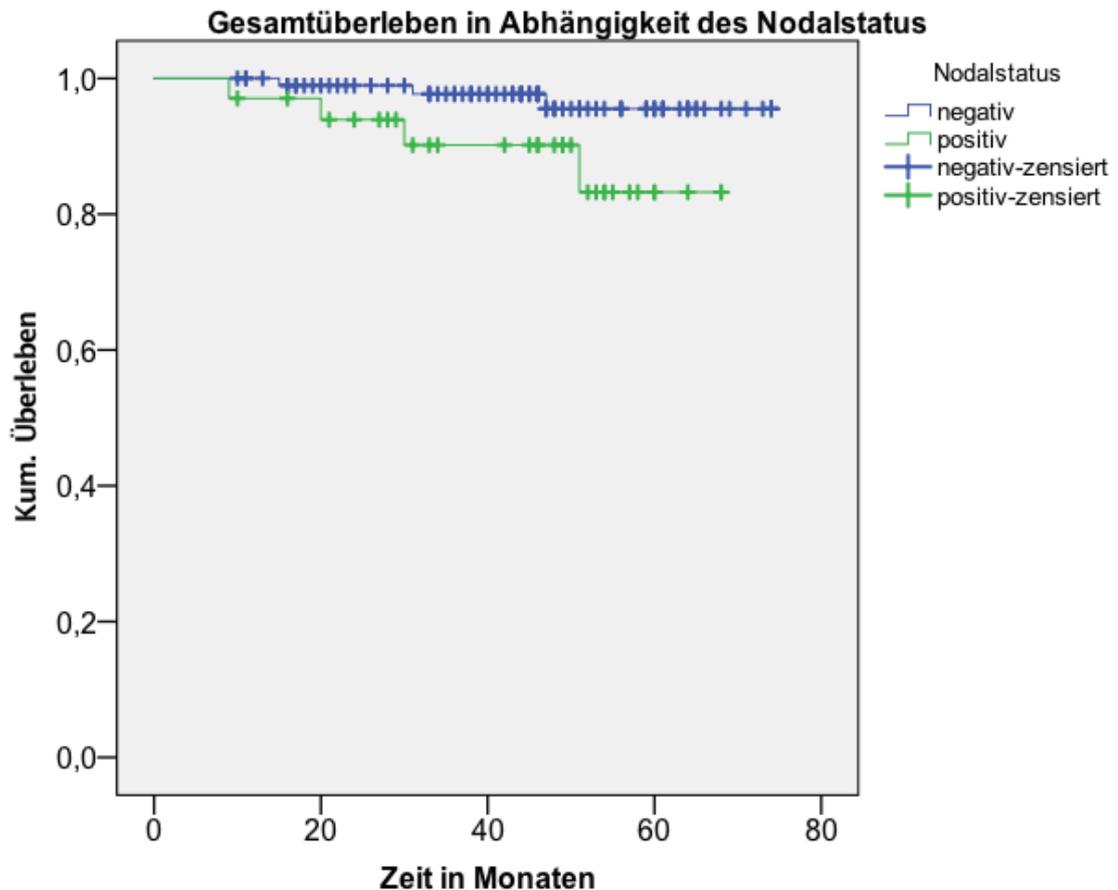


Abb. 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Nodalstatus

Rezidiv-Analyse

Bei diesen Berechnungen wurde als Ereignis das Auftreten eines Rezidiv unabhängig von der Lokalisation definiert. Dazu wurden gezählt intramammäre ipsi/kontraleterale Rezidive sowie jede Art der Metastasierung. Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug 70 Monate (95 % CI: 67,73 ; 72,54). Zum Zeitpunkt des medianen *Follow-ups* von 33,6 Monaten betrug das rezidivfreie Überleben 95,5 %.

Patientinnen mit positivem Nodalstatus entwickelten durchschnittlich nach 61 Monaten (95 % CI: 54,94 ; 67,15) (Log Rank $X^2(1)=8,75$; $p=0,003$) und damit signifikant früher ein Rezidiv (s. Abb.16). Das Alter und der Rezeptor-Status (positiv/triple negativ) hatte ebenfalls einen signifikanten Effekt auf den Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs: Patientinnen unter 45 Jahren entwickelten im Mittel nach 63,4 Monaten ein Rezidiv (95% CI: 56,76; 68,25) (Log Rank $X^2(1)=4,95$ $p=0,026$) und Patientinnen mit triple-negativem Karzinom nach 58 Monaten (95 % CI: 49,5 ; 66,6); Log Rank $X^2(1)=8,3$; $p=0,004$).

92,2 % der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, zeigten keine Rezidive nach drei Jahren. Bei Patientinnen ohne Chemotherapie waren es 100 % (Log Rank

$X^2(1)=7,2$; $p=0,007$). Eine Übersicht aller Einflussfaktoren sind nochmal übersichtlich in Tabelle 9 zusammengefasst ohne Signifikanzangabe.

Tabelle 9: Einflussfaktoren auf die onkologischen Ergebnisse

3-Jahres-Gesamtüberleben	Anteil
N0	97,7 %
N+	86,7 % (nach 34 Monaten)
Gesamt	94,9 %
3 Jahres-rezidivfreies-Überleben	Prozent
Chemo nein	100 %
Chemo ja	92,2 %
Alter <45 Jahre	91,3 %
Alter >45 Jahre	97,4 %
N0	98,7 %
N+	86,4 %
Rezeptor positiv	96,1 %
Triple negativ	87,4 %
Gesamt	95,5 %

N0= keine Lymphknotenmetastasen, N+= Lymphknotenmetastasen

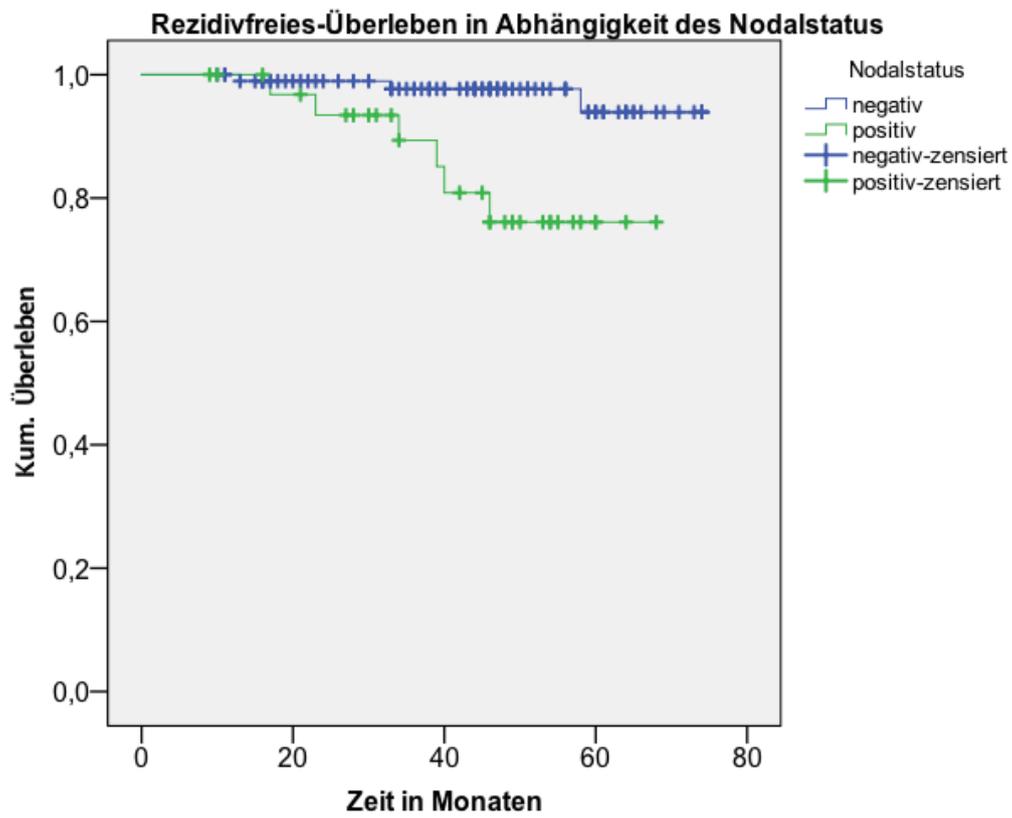


Abb. 16: Rezidivfreies-Überleben in Abhängigkeit des Nodalstatus

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

In dem vorliegenden Kollektiv von Patientinnen mit primär operablem Brustkrebs und einer brusterhaltenden OP inklusiver einer IOERT mit 1 x 10 Gy als Tumor-Boost und anschließender perkutaner Strahlentherapie kam es in keinem Fall zu hochgradigen Akut- oder Spättoxizitäten. Die intraoperative Therapie wurde von den Patientinnen gut vertragen und die kosmetischen Ergebnisse waren in den allermeisten Fällen sehr gut. Bei Patientinnen mit schlechtem kosmetischen Ergebnis lag entweder ein großer Tumor oder ein ungünstiges Brust- zu Tumolvolumen-Verhältnis vor, sodass ein großer Volumendefekt entstand. Einige Patientinnen bewerteten ihr Ergebnis auch aufgrund einer fehlenden Mamille als schlecht. Die Entfernung des Mamilla-Areola-Komplex ließ sich aufgrund der Tumorlokalisation jedoch in Ausnahmefällen nicht verhindern.

Eine entstandene Asymmetrie hatte einen signifikanten Einfluss auf die kosmetischen Bewertungen. Ein höherer BRA entstand vor allem bei Patientinnen mit größerem Volumendefekt und höhergradiger Fibrose der Brust. Ein Ödem der Brust hat hierbei wiederum einen Einfluss auf die Entstehung einer Fibrose. Mögliche Auslöser eines Ödems nach Radiatio konnten jedoch nicht identifiziert werden.

Es gab eine Übereinstimmung zwischen den Bewertungen durch die Patientinnen selbst und derjenigen durch den Facharzt. Neben der Brustasymmetrie hatte auch die Ausbildung einer Retraktion sowie das Alter der Patientinnen einen signifikanten Einfluss auf das kosmetische Resultat. Denkbar ist, dass die Gewebeeigenschaften einer älteren Patientin ungünstiger für das kosmetische Ergebnis ist.

Die IOERT hatte hier keinen negativen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis, der Verlauf war in diesen Fällen schicksalhaft aufgrund der Tumorbeschaffenheit. Einzig die Verwendung unterschiedlicher Elektronenergien schien das kosmetische Ergebnis zu beeinflussen. Dieser Effekt hat jedoch keine therapeutische Konsequenz, da die Elektronenenergie nach Tumortiefe gewählt werden muss.

Die onkologischen Ergebnisse waren unter Berücksichtigung der Risikofaktoren plausibel. Insbesondere Frauen mit höherem Tumorstadium oder triple negativen Tumoren erlitten ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung.

In Bezug auf die Bestrahlungstechniken konnten keine weiteren Zusammenhänge auf das kosmetische Ergebnis oder die Entwicklung eines Rezidivs gesehen werden, die Tubusgrößen, Applikationswinkel und Bestrahlungsenergien wurde korrekt gewählt.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ist die IOERT ein sicheres Verfahren, das keine Akuttoxizität oder hochgradige radiogene Nebenwirkungen zur Folge hat und sehr gute kosmetische Ergebnisse liefert.

4.2 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage

Die signifikante Senkung der Lokalrezidivrate mittels *Boost*-Bestrahlung wurde in vielen Studien beschrieben (siehe folgende Abschnitte). Welche Applikationsform zur Vermeidung radiogener Nachwirkungen und zur Erzielung eines befriedigenden kosmetischen Ergebnisses am günstigsten ist, wird in der aktuellen Forschung eingehend diskutiert.

Im Folgenden werden die klinischen Ergebnisse der unterschiedlichen Systeme in Bezug auf das kosmetische Ergebnis, Nebenwirkungen und die onkologischen Resultate mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen.

4.2.1 Kosmetische Ergebnisse

Ob das *Boost*-Verfahren einen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis hat wird seit Jahrzehnten diskutiert. In einer Großen Studie von Rochefordiere aus dem Jahr 1992 konnte kein unterschied festgestellt werden zwischen Patientinnen die einen Boost perkutan mit Elektronen oder interstitiell erhalten hatten in Bezug auf das kosmetische Ergebnis [49]. Ähnliche Ergebnisse erhielt Polgar et al beim Vergleich von Elektronenboost perkutan gegen High-dose Brachytherapie [50]. In einer frühen Arbeit von Touboul wurde ein Elektronenboost als günstiger für das kosmetische Outcome beschrieben [51]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Untersuchung von Roy [52].

Im Folgenden sollen die kosmetischen Ergebnisse ausschließlich mit intraoperativen Boost-Verfahren gegen perkutane Boostverfahren verglichen werden.

Intraoperative Boost-Verfahren

Beim IOERT-Boost Verfahren, betrug der Anteil hochwertiger kosmetischer Ergebnisse zwischen 91 und 100 %. In einer umfangreichen Studie von Fastner und Sedlmayer mit über 1.000 Patientinnen erzielte die IOERT nach einem 6-Jahres-*Follow-up* bei 91–93 % der Patientinnen sehr gute bis gute kosmetische Ergebnisse (siehe Tabelle 10).

In der Literatur wurden kosmetische Ergebnisse nach einem unterschiedlich langen Zeitraum bewertet. Das Follow-up betrug 25 Monate (Kraus-Tiefenbacher) bis 9 Jahre (Lemanski). Hierbei sind kosmetische Ergebnisse besser evaluiert worden, wenn die Behandlung viele Jahre her ist, sodass man hier auf eine Veränderung/Verbesserung der kosmetischen Ergebnisse im Laufe der Jahre schließen könnte.

In der Intra-beam-Studie von Kraus-Tiefenbacher ist zu beachten, dass ein zweizeitiger Eingriff erfolgte und Patientinnen mit höherem Risiko intraoperativ „nachbestrahlt“ wurden mit einem Boost [53].

Im Vergleich mit den Studien mit ähnlicher Nachbeobachtungszeit sind die Ergebnisse der Düsseldorfer Kohorte alle vergleichbar gut (siehe Tabelle 10).

Bei der Multikatheterstudie von Cambeiro erhielten nicht alle Patientinnen einen Boost, sodass hier keine vollständige Vergleichbarkeit gegeben ist, insgesamt scheinen hier die kosmetischen Ergebnisse etwas ungünstiger aber immer noch gut auszufallen [35].

Insgesamt zeigen alle IOERT-Boost-Verfahren eine sehr hohe Rate von guten bis sehr guten kosmetischen Ergebnissen.

Tabelle 10: Vergleich der kosmetischen Ergebnisse nach intraoperativer Boost-Therapie

Quelle	System	Fallzahl	Jahr	sehr gutes / gutes Ergebnis	Follow-up
Kraus-Tiefenbacher [53]	Intrabeam®	73	2006	>90 %	25 Monate
Cambeiro <i>et al.</i> [35]	Multikatheter	119	2016	87 %	38 Monate
Fastner <i>et al.</i> [54], Sedlmayer <i>et al.</i> [30, 55]	IOERT-Boost	1109	2017	91–93 %	6 Jahre
Lemanski <i>et al.</i> [34]		50	2006	100 %	9 Jahre
Philippson <i>et al.</i> [56]		200	2014	92,50 %	23 Monate
Düsseldorfer Kohorte		66	2017	90,6 %	3 Jahre

IOERT = Intraoperative-Elektronen-Radiotherapie

perkutane Boost-Verfahren

In einer Studie zur *External-beam*-Technik fanden Olivotto *et al.* nach fünf Jahren bei 26 % der Patientinnen ein sehr gutes, bei 42 % ein gutes, bei 29 % ein moderates und bei 4 % ein schlechtes kosmetisches Ergebnis [57]. In einer Studie auch aus der Radioonkologie der Uniklinik Düsseldorf zum perkutanen Boost, welcher bereits sehr lange Anwendung findet, ergaben sich nach einem sehr langen Nachbeobachtungszeitraum bis zu 80% sehr gute und gute Ergebnisse [46]. Eine andere Arbeit von Vass hat ebenfalls kosmetische Ergebnisse nach Kombinationsbestrahlung aus Elektronen und Photonen evaluiert: Hier wurden nur bis zu 65% sehr gute bis gute kosmetische Ergebnisse gesehen. [58]. Bei Polgar *et al.* hatten 90% nach 5 Jahren ein sehr gutes bis gutes Ergebnis nach einem perkutanen Boost [59].

Die Intensity modulated radiotherapie, welche Livi *et al.* als modernes Verfahren verwendete, ergab über 90% gute kosmetische Ergebnisse nach einem perkutanen

Boost [24]. Bei Polgar et al zeigte der Elektronenboost ebenfalls sehr gute kosmetischer Ergebnisse verglichen mit den anderen perkutanen Boost-Verfahren [59].

Hierbei muss beachtet werden, dass Patientenkollektive und Risikostratifizierungen nur sehr begrenzt miteinander zu vergleichen sind. Die Nachbeobachtungszeiträume sind ebenfalls unterschiedlich lang gewählt worden (siehe Tabelle 11)

Alle Studienprotokolle enthielten eine adjuvante Ganzbrust-Bestrahlung.

Im direkten Vergleich der Studien scheinen beim perkutanen Boost die kosmetischen Ergebnisse sehr zu variieren, die besten Ergebnisse erzielten Polgar et al mit perkutanen *Boost* als auch Livi et al mit *intensity modulated radiotherapy* als *Boost*-Verfahren, welches eine moderne Weiterentwicklung des klassischen perkutanen *Boosts* darstellt und noch zielgerichteter funktioniert [24]. Hier werden ähnlich gute Ergebnisse wie beim IOERT-*Boost* erreicht.

In den IOERT-Studien waren die kosmetischen Ergebnisse reproduzierbar über 90% sehr gut, in den Untersuchungen zum perkutanem *Boost* sind die kosmetischen Ergebnisse divers (vergl. Tabelle 10/11).

Im Vergleich mit den anderen angewendeten perkutanen *Boost*-Verfahren scheint der IOERT-*Boost* mindestens gleichwertige, wenn nicht sogar bessere kosmetische Ergebnisse zu erzielen.

Tabelle 11: Vergleich der kosmetischen Ergebnisse nach perkutanen Boost- Verfahren

Quelle	System	Fallzahl	Jahr	sehr gutes / gutes Ergebnis	Follow-up
Matuschek et al [46]	perkutaner Boost	107	2019	80%	17,7 Jahre
Livi et al [24]	<i>IMRT mit perkuan Boost</i>	260	2015	>90 %	5 Jahre
Polgar et al[59]	<i>perkutan Boost</i>	454	2017	90%	5 Jahre
Donovan et al [60]	<i>IMRT mit perkutan Boost</i>	118	2007	60% no chance in breast appearance	5 Jahre
Olivotto et al. [57]	<i>perkutaner Boost</i>	1070	2013	68 %	36 Monate
Vass et al[58]	perkutaner Boost mit Photonen/Elektronen	142	2005	65%	36 Monate
Düsseldorfer Kohorte	IOERT-Boost	66	2017	90,60 %	3 Jahre

IOERT = Intraoperative-Elektronen-Radiotherapie, IMR= Intensity- modulated radiotherapy

Weitere Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis

Verschiedene Studien analysierten die potenziellen Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf dem Alter der Patientinnen, der angewandten Therapie sowie der Tumorgröße und -lokalisierung.

Der Einfluss des Alters der Patientinnen auf das kosmetische Ergebnis wird kontrovers diskutiert. Viele Studien fanden keinen Effekt [61-65]. Bei der Interpretation der Befunde muss berücksichtigt werden, dass in den frühen Studien noch kein objektiver Kosmetik-Score verwendet wurde. In den vorliegenden Untersuchungen korrelierte das Alter hochsignifikant mit der Bewertung des Arztes und tendenziell mit der Selbsteinschätzung der Patientinnen. Auch bei Taylor *et al.* zeigten ältere Patientinnen posttherapeutisch ein eher schlechteres kosmetisches Ergebnis [66]. Als objektive Kriterien steht neben der ärztlichen Beurteilung der Fibrose-Grad zur Verfügung. In der vorliegenden Untersuchung zeigte ein zunehmendes Alter eine tendenzielle nicht aber signifikante Korrelation ($r_s=0,238$; $p=0,065$) zu einem höheren Fibrose-Grad (entsprechend einer größeren Asymmetrie). Mit dem in der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) Studie verwendeten objektiven Scoring-Verfahren wurde ebenfalls kein signifikanter Effekt des Alters auf die Kosmesis gefunden [67]. Ein negativer Zusammenhang zwischen Asymmetrie und Alter wurde von Waljee *et al.* beschrieben, der Befund beruhte aber primär auf subjektiven Einschätzungen. Danach scheinen junge Frauen ihr postoperatives Ergebnis kritischer zu bewerten als ältere Frauen [68]. Dieser Effekt konnte in vorliegender Arbeit nicht gesehen werden.

Die Tumorlokalisierung zeigte im vorliegenden Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das kosmetische *Outcome* der Patientinnen jedoch die Größe des Gesamtresektats. In der Literatur wird besonders bei Tumoren >2 cm ein signifikant schlechteres kosmetisches Ergebnis beschrieben [61, 68, 69]. Kosmetisch ungünstige Ergebnisse treten auch bei einer Tumorlokalisierung im unteren Brustanteil bzw. im inneren unteren Quadranten auf [62, 67, 70]. In der vorliegenden Studie aus Düsseldorf waren vor allem Patientinnen bei fehlender Mamille oder mit ungünstiger Brust-Tumor-Relation mit ihrem Ergebnis unzufrieden. Eine signifikante Assoziation zwischen dem betroffenen Quadranten und dem kosmetischen Ergebnis bestand nicht. Ein nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis war durch die Konstellation im Einzelfall (fehlende Mamille, große Tumormasse bei kleinem Brustvolumen) begründet.

Das Tumolvolumen nimmt Einfluss auf das Ausmaß der Resektion und damit auf das kosmetische Ergebnis. Auch weitere OPs aufgrund von Infektionen, R1-Situation oder Wundheilungsstörungen sind mit einer schlechteren Kosmesis assoziiert [67, 71, 72]. In der vorliegenden Studie kamen Wundkomplikationen und Nachresektionen nur in

Einzelfällen vor. Eine Beurteilung des Einflusses dieser Vorkommnisse auf das kosmetische Ergebnis war aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich. Fast alle Patientinnen erhielten eine Segmentresektion. Die durchschnittliche Größe des Hauptresektats lag bei 186 ml. Daher zeigten nur Patientinnen mit relativ kleiner Brust einen Volumendefekt, der zu einer schlechten kosmetischen Beurteilung führte.

4.2.2 Akute Nebenwirkungen

Nebenwirkungen innerhalb der ersten drei Monaten nach einer Therapie gelten als akute Nebenwirkungen [73]. Im vorliegenden Patientenkollektiv kamen interventionspflichtige Akutreaktionen kaum vor. Lediglich eine Patientin zeigte ein Hämatom und eine Patientin Wundheilungsstörungen. Hochgradige Brustödeme traten weder nach der IOERT noch nach der Ganzbrustbestrahlung auf. In allen bisherigen IOERT-Studien wurden nur milde Akuttoxizitäten beschrieben. Am häufigsten traten Hämatome (1,3–11,9 %) und Wundheilungsstörungen (1,3–7 %) auf. Infektionen waren in den meisten Studien selten (1,3–8,5 %) [5, 27, 74-76]. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer IOERT-Studien. Ebenfalls sehr geringe akute Nebenwirkungen traten bei perkutanen *Boost*-Verfahren auf. Hier waren vor allem eine radiogene Dermatitis und Brustödeme in der Literatur beschrieben. Diese Nebenwirkungen zeigten sich jedoch im Verlauf spontan regredient [59, 77, 78].

In Hinsicht auf die Entstehung von akuten Nebenwirkungen scheinen die Therapieverfahren (intraoperativer *Boost*/perkutaner *Boost*) gleichwertig. Die akuten Nebenwirkungen scheinen vor allem Nebenwirkung der Ganzbrustbestrahlung zu sein.

4.2.3 Chronische Nebenwirkungen: LENT-Soma-Kriterien

Allgemeine radiogene Nebenwirkungen

Da nicht alle Studien zur Erfassung der chronischen Nebenwirkungen die LENT-Soma-Kriterien verwendet haben, ist die Informationslage zu radiogenen Nebenwirkungen lückenhaft. Eine Übersicht ist in Tabelle 12 gegeben.

In einer Studie von Polgar et al (Ganzbrustbestrahlung mit perkutanem *Boost* mit 10Gy Elektronen) wurden bei 10,7% der Patientinnen Grad 2-3 Spätnebenwirkungen der Haut gefunden. Das subcutane Gewebe hatte bei 9,7% der Patientinnen späte Nebenwirkungen des Grades 2-3 und 11,9% der Patientinnen hatten höhergradige Schmerzen (Grad 2-3) [59]. In einer Untersuchung von Chvojka in der verschiedene Strahlentherapiekonzepte verglichen wurde traten in der Boost-Gruppe (perkutan, 10Gy)

nicht vermehrt Schmerzen auf. Hier hatten 43% der Patientinnen in der Boost-Gruppe Schmerzen angegeben. Dieser Wert ist verglichen mit den IOERT-Gruppe aus Düsseldorf jedoch deutlich höher [77].

Eine Arbeit von Stolz untersuchte ebenfalls radiogene Nebenwirkungen nach perkutanem *Boost* oder interstitiellem *Boost*, hier hatten die Patientinnen in der perkutanen *Boost* Gruppe vermehrt radiogene Nebenwirkungen vor allem Radiodermatitis [78].

Im Folgenden werden nochmal Fibroseentstehung und die Entwicklung von Hyperpigmentierungen und Teleangiektasien einzeln diskutiert, da diese am häufigsten in Untersuchungen erfasst wurden.

Fibrose

Im 10-Jahres-*Follow-up* in der Studie von Bartelink *et al.* zeigte die *Boost*-Gruppe (perkutaner *Boost* von 16 Gy) im Vergleich zur Nicht-*Boost*-Gruppe signifikant häufiger eine Fibrose. Die 10-Jahres Rate für eine hochgradige Fibrose lag bei 4,4 % [79]. Ein Vergleich mit den Studien zum IOERT-*Boost*-Verfahren ist schwierig, da die Anzahl der niedrig- und mittelgradigen Fibrose-Reaktionen bei Bartelink *et al.* nicht angegeben ist. Das Fehlen von hochgradigen Fibrosen der Brust nach IOERT könnte jedoch darauf hindeuten, dass die intraoperative Bestrahlung bezüglich der Entwicklung schwerer Fibrosen vorteilhaft ist. Allerdings war die mediane Nachbeobachtungszeit geringer, so dass die Entwicklung schwerer Fibrosen zu einem späteren Zeitpunkt nicht auszuschließen ist. In einer früheren Arbeit von Bartelink *et al.* lagen die Fibrose-Raten bei einem medianen *Follow-up* von ca. fünf Jahren bei 34 % für geringgradige Fibrosen, 10 % für mittelgradige Fibrosen und 1 % für schwergradige Fibrosen [18]. Diese Befunde deuten an, dass eine intraoperative *Boost*-Bestrahlung in diesem Zeitraum niedrigere Fibrose-Raten aufweist als die perkutane *Boost*-Bestrahlung. Patienten ohne *Boost*-Bestrahlung zeigten in den Studien von Bartelink *et al.* sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren geringere Fibrose-Raten [18, 79]. Parallel waren aber die Rezidiv- und Überlebensraten als wichtigste *Outcome*-Faktoren unter einer *Boost*-Bestrahlung deutlich besser [18, 79-83].

Insgesamt belegen die Ergebnisse den Vorteil der IOERT bezüglich der Vermeidung der Entwicklung posttherapeutischer Fibrosen, die für die Kosmesis und die Lebensqualität der Patientin von besonderer Bedeutung sind.

Teleangiektasien und Hyperpigmentierung

Teleangiektasien sind dauerhafte Erweiterungen der oberflächlich liegenden Kapillaren. Die makroskopisch als rötliche Hautflecken erkennbaren Veränderungen [84] sind ein wichtiger Faktor für das optische Ergebnis. In einer Untersuchung von Im vorliegenden Kollektiv zeigten 4,5 % der Patientinnen eine erstgradige Teleangiektasie ein, höhergradige Befunde kamen gar nicht vor. Eine Ursache für Entstehung von Teleangiektasien konnte in der Analyse nicht gefunden werden.

In der Literatur wurden Rauchen [85], perkutane *Boost*-Bestrahlung [81, 86], hohe Bestrahlungsdosen [85, 87] und eine ausgeprägte feuchte Schuppenbildung als Risikofaktoren für eine Teleangiektasie beschrieben [85]. In einer frühen Arbeit von Kurtz et al wurden ebenfalls höhere Raten an Teleangiektasien nach *Boost*-Bestrahlung gesehen [88]. Stolz und Chvojka konnte diesen Effekt in in ihren Untersuchungen ebenfalls bestätigen [77, 78].

In einer Untersuchung von Clarke et al wurden verschiedene Radiotherapien nach Brustrethaltener Therapie untersucht, hier wurden vor allem Hyperpigmentierungen im Bereich der Narbe beobachtet wenn die Patientinnen einen Perkutanen *Boost* erhalten hatten [89].

Insgesamt scheint ein perkutan applizierter *Boost* mehr ungewünschte radiogene Nebenwirkungen erzeugen als Applikationsformen in denen Brachytherapie verwendet wird.

Tabelle 12: Vergleich der LENT-SOMA-Kriterien

Quelle	System	Fallzahl	Jahr	Fälle mit Fibrose in %	Fälle mit Ödem in %	Fälle mit Teleangiektasie in %	Fälle mit Pigmentierung in %	Fälle mit Schmerz in %	Fälle mit Fettnekrose in %	Fälle mit Retraction in %	Follow-up
Lemanski et al. [34]	IOERT-Boost	50	2006	12	-	4,8	-	-	-	-	9 Jahre
Kraus-Tiefenbacher et al. [53]	Intrabeam®	73	2006	5	-	0	-	-	-	-	25 Monate
Bartelink et al. [18]	Perkutan Boost	2661	2001	45 ¹	-	-	-	-	-	-	5 Jahre
Polgar et al [59]		673	2017	35 ²	-	11	10	21	7	-	5 Jahre
Stolz [78]		24	2017	41,7	-	33	54,5	-	-	-	1 Jahr
Chvojka [77]		37	2011	-	24	51	35	43	-	-	3 Jahre
Düsseldorfer Kohorte	IOERT-Boost	66	2017	21	10,5	4,5	23	18	1,5	7,5	33,6 Monate

Legende zu Tabelle 12: IOERT = Intraoperative-Elektronen-Radiotherapie, ¹= 34 Prozent in dieser Studie hatten eine milde Fibrose, 10% eine moderate Fibrose und 1% eine schwere Fibrose, ²=32% dieser Studie hatten eine milde Fibrose

4.2.4 Onkologische Ergebnisse – Lokalrezidive

Adjuvante Therapie

Fast Alle zum Vergleich herangezogenen Studienprotokolle enthielten eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung mit normaler Fraktionierung (1,8 - 2 Gy bis max. 50 bis 50,4Gy). Ausnahme Dodwell: Hier erfolgte eine Hypofraktionierung.

Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit wurden sie in den folgenden Tabellen mit aufgelistet. Durch die ähnlichen adjuvanten Therapie-Regime lässt sich eine gute Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Boost-Verfahren herstellen.

perkutaner Boost

Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von Risikofaktoren, Alter und Tumorstadien in den Studien zum Effekt eines perkutanen Boosts auf die Lokalrezidiv-Raten sind direkte Vergleiche zwischen den Studien kaum möglich (s. Tab. 13). In der Literatur finden sich Lokalrezidivraten zwischen 1,61 und 6,2 %. Hierbei ist zu beachten, dass z.B. Dodwell eine adjuvante hypofraktionierte Bestrahlung verwendete und alle anderen Studien eine normofraktionierte adjuvante Therapie. Ebenfalls ist in der Literatur nicht scharf getrennt zwischen Infield-Rezidiven und Rezidiven außerhalb des ehemaligen Tumorgebiets. In der IOERT Studie aus Düsseldorf wurde hier unterschieden zwischen Infield-Rezidiven, von denen keins beobachtet wurde und intramammären Rezidiven, die nicht im Bereich des bestrahlten Tumorbetts auftraten mit 1,5%.

Tabelle 13: Vergleich der Lokalrezidiv-Raten nach perkutanen Boost-Verfahren

Quelle	Technik	Jahr	Lokalrezidiv-Rate	Fallzahl	Follow-up	Adjuvante Therapie
Dodwell <i>et al.</i> [37]	perkutan Boost	2005	4,40 %	90	8 Jahre	40 Gy in 15 Fraktionen
Bartelink <i>et al.</i> [79]		2007	6,20 %	2661	5,1 Jahre	50 Gy in 25 Fraktionen
Romestaing <i>et al.</i> [81]		1997	3,60 %	521	5 Jahre	50 Gy in 20 Fraktionen
Notani <i>et al.</i> [90]		2007	1,61 %	79	62 Monate	50 Gy in 25 Fraktionen
Poortmans <i>et al.</i> [16]		2004	4,8 % Elektronen 4 % Photonen	1635 753	5 Jahre	50 Gy in 25 Fraktionen
Düsseldorfer Kohorte	IOERT-Boost	2017	0 %	133	33,6 Monate	5x 1,8 bis 50,4Gy

IOERT = Intraoperative-Elektronen-Radiotherapie

IOERT

In der multizentrischen „*ISORT Europe Pooled Analysis (BIO-Boost)*“ Studie von Fastner *et al.* und Sedlmayer *et al.* mit 1109 Patientinnen lag die lokale Tumorkontroll-Rate nach 72,4 Monaten bei 99,2 % [26, 30, 38]. Hierbei erhielten die Patientinnen einen intraoperativen Tumor-Boost von 10 Gy Elektronen, gefolgt von einer Ganzbrust-Radiatio von 50–54 Gy.

Dieses von Sedlmayer *et al.* entwickelte und als „Salzburger Konzept“ etablierte Verfahren wurde 2008 in einem Review als beste Methode zur Vermeidung von Lokalrezidiven beschrieben [91]. Das Verfahren aus einem intraoperativem Elektronen-Boost mit 9 Gy und anschließender Ganzbrust-Bestrahlung bis 51 Gy oder 56,1 Gy.

Bei Lemanski *et al.* betrug die Lokalrezidiv-Rate bei 50 Patientinnen nach einem *Follow-up* von neun Jahren 4 % [34].

In der untersuchten Kohorte aus Düsseldorf ergaben sich keine Infield-Rezidive, 1,5% der Patientinnen hatten ein intramammäres Rezidiv. Insgesamt sind diese Ergebnisse sehr gut und erscheinen im Vergleich mit den anderen IOERT-Boost Studien plausibel. Bei Lemanski *et al.* zeigte sich eine erhöhte Lokalrezidivrate, hier ist das *Follow-up* jedoch auch am längsten (vergl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich Lokalrezidiv-Raten nach Intraoperative-Elektronen-Radiotherapie (IOERT)

Quelle	Technik	Jahr	Lokalrezidiv-Rate	Fallzahl	Follow-up	Adjuvante Therapie
Lemanski <i>et al.</i> [34]	IOERT-Boost	2006	4 %	50	10 Jahre	50 Gy in 25 Fraktionen
Fastner <i>et al.</i> [26]		2013	0,80 %	1109	72 Monate	50-54Gy
Düsseldorfer Kohorte		2017	0%	133	3 Jahre	5x 1,8 bis 50,4Gy

IOERT = Intraoperative-Elektronen-Radiotherapie

4.2.5 Onkologische Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben

perkutaner *Boost*

Patientinnen, die mit einem perkutanen *Boost* behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu IOERT-Patientinnen nach fünf und zehn Jahren deutlich geringere Raten für das krankheitsfreie Überleben (s. Tab. 15). Die Studien unterscheiden sich jedoch auch sehr bezüglich der Probandenzahl. Studien mit größeren Patientenzahlen liegen zum Teil mehrere Jahrzehnte zurück [79, 81]. Bartelink *et al* Beobachtete 16% Relapses nach 10 Jahren und 6% Lokalrezidive, somit ein 78%iges krankheitsfreies Überleben [79]. Die Studie von Romestaing stammt von 1997 und ergab eine Rate von 86% krankheitsfreiem Überleben. Hier ist das Follow-up 5 Jahre [81]. Notani *et al* hatten ein 94,2%iges krankheitsfreies Überleben nach einem Follow-up von 62 Monaten und erreicht damit eine ähnlich gute Rate wie die IOERT Gruppe [90].

In allen Protokollen erfolgte der externe Boost in Kombination mit einer adjuvanten Ganzbrustbestrahlung bis 50 Gy.

Die verschiedenen Risikostratifizierungen wurden im Gesamtvergleich nicht berücksichtigt, die herausgenommenen Daten beziehen sich auf ein *Overall-survival*.

Tabelle 15: Vergleich des krankheitsfreien Überlebens nach perkutanem Boost- Verfahren

Quelle	Technik	Jahr	krankheitsfreies Überleben	Fallzahl	Follow-up	Adjuvante Therapie
Bartelink <i>et al.</i> [79]	perkutan Boost	2007	78 %	2661	10 Jahre	50 Gy in 25 Fraktionen
Romestaing <i>et al.</i> [81]		1997	86 %	521	5 Jahre	50 Gy in 20 Fraktionen
Notani <i>et al.</i> [90]		2007	94,20 %	79	62 Monate	50 Gy in 25 Fraktionen
Düsseldorfer Kohorte	IOERT-Boost	2017	95,5 % N0 86,4 % N1	133	3 Jahre	5x 1,8 bis 50,4Gy

IOERT = Intraoperative-Elektronen-Radiotherapie, N0= keine Lymphknotenmetastasen, N1= 1-3 Lymphknotenmetastasen, Gy=Gray

IOERT

Das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen lag in den IOERT-Studien zwischen 83–95,5 % und damit oberhalb der Werte der perkutanen *Boost-Gruppe* (siehe oben). In der größten Studie mit 1109 Patientinnen und einem *Follow-up* von 72 Monaten von Fastner betrug das krankheitsfrei überleben 88,6 % [26]. Bei Lemanski *et al* 83%, hier wurde war bereits ein langes *Follow-up* von 10 Jahren erfolgt. Die Düsseldorfer Kohorte hatte im Vergleich nach 3 Jahren ein Krankheitsfreies Überleben von 95,5% in der niedrig-Risikogruppe (siehe Tab.16). Die Ergebnisse sind damit sehr gut.

Insgesamt ist ein Vergleich auch hier schwer da die Patientencharakteristika, die Nachbeobachtungszeit und die Fallzahlen sehr unterschiedlich ausfallen, sodass der Vergleich der Ergebnisse nur als Tendenzen zu werten sind.

Tabelle 16: Vergleich des krankheitsfreien Überlebens nach Intraoperativer Elektronen Radiotherapie (IOERT)

Quelle	Technik	Jahr	Krankheits-freies Überleben	Fallzahl	Follow-up	Adjuvante Therapie
Lemanski <i>et al.</i> [34]	IOERT-Boost	2006	83 %	50	10 Jahre	50 Gy in 25 Fraktionen
Fastner <i>et al.</i> [26]		2013	88,60 %	1109	72 Monate	50-54Gy
Düsseldorfer Kohorte		2017	95,5 % N0 86,4 % N1	133	3 Jahre	5x 1,8 bis 50,4Gy

N0= keine Lymphknotenmetastasen, N1= 1-3 Lymphknotenmetastasen, Gy= Gray

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die IOERT ist eine sicheres *Boost*-Verfahren zur Senkung der Lokalrezidiv-Rate bei primär operablen Mammakarzinomen. Unter der Behandlung treten weder Akuttoxizitäten noch hochgradige radiogene Nebenwirkungen auf. Die Einzeldosis von 10 Gy Elektronen stellt somit kein akutes Risiko für das umliegende Gewebe dar. Vielmehr kann durch die gezielte Bestrahlung die adjuvante, perkutane Strahlentherapie verkürzt werden, wodurch die Haut und benachbarte Organe geschont werden. Das Verfahren wird von den Patientinnen gut akzeptiert. Die Verkürzung der Bestrahlungsserie erhöht die Lebensqualität der Patientinnen.

Die kosmetischen Ergebnisse sind in den allermeisten Fällen sehr gut. Große Tumoren sowie zentral gelegene Tumoren stellen ein Nachteil für das kosmetische *Outcome* dar. Nachteilig für das langfristige kosmetische Ergebnis ist die Entwicklung einer Fibrose, die zu einer Asymmetrie der Brust führt und als optisch störend empfunden wird. Eine Fibrose scheint sich bevorzugt nach einem radiogenen Brustödem zu entwickeln. Dieses Ödem entsteht im Laufe der perkutanen Bestrahlung, sodass auch hier eine Verkürzung der adjuvanten Radiatio vorteilhaft ist.

Die mit dem IOERT-Verfahren erzielbaren Lokalrezidiv-Raten sind verglichen mit anderen *Boost*-Verfahren niedriger. Im Vergleich zu den Daten anderer IOERT-Studie zeigte die vorliegende Kohorte eher höhere Werte. Eine mögliche Ursache für diesen Befund ist das ungünstige Risikoprofil der behandelten Patientinnen.

Insgesamt beruht diese Arbeit auf einer geringen Anzahl von Patientinnen und einem relativ kleinen Beobachtungszeitraum. Es sind daher weitere Studien notwendig um genauere Vorhersagen über die Sicherheit der Behandlung und der kosmetischen Ergebnisse treffen zu können.

Des Weiteren gab es bereits eine Weiterentwicklung in Bezug auf die adjuvante Ganzbrustbestrahlung: In der HIOB-Studie wurde eine IOERT mit einer hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung angewendet mit sehr guten kosmetischen Ergebnissen und so gut wie keinen radiogenen Nebenwirkungen (99% der Patientinnen hatten nach zwei Jahren Grad 0 bis maximal Grad 1 Nebenwirkungen) bei sehr guter Tumorkontrolle: Keine Lokalrezidive nach medianem follow-up von 16 Monaten (Range: 0,13- 51 Monate) vier Patienten mit Metastasen und 2 Todesfälle bei einem Kohorte von 695 Patientinnen [92, 93]. Bei diesen hervorragenden Ergebnissen ist hypofraktionierte Bestrahlung bereits in die aktuellen Leitlinien als 1a Empfehlung übernommen worden und die Studie wurde verlängert mit dem Ziel junge Patientinnen (Altersgruppe 35-40 Jahre) vermehrt einzuschließen. Die IOERT wird hier unverändert als Boost mit 10 Gy Elektronen weitergeführt [2].

In der HYPOSIB Studie von Dunst et al wird aktuell eine hypofraktionierte Bestrahlung mit einem integrierten Simultan-Boost untersucht um die adjuvante Strahlentherapie noch weiter zeitlich zu verkürzen. Hier sind aktuelle Studienergebnisse noch ausstehend.

5 Literaturverzeichnis

1. C Matuschek, E.B., K Halfmann, J Hoffmann, T Fehm, W Budach, S Mohrmann *Intraoperativer Elektronenboost beim primär operablem Mammakarzinom - treten Grad 3 oder 4-Langzeittoxizitäten auf?* Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2015; 12 - A95, 2015.
2. Budach, K., Kühn, *Guidelines Breast - Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.v.* 2020.
3. R. Kreienberg, U.A., M. Follmann, I. Kopp, T. Kühn, A. Wöckel, T. Zemmier, *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, in Kurzversion 3.0.* 2012, AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Berlin.
4. Kurtz, J.M., et al., *Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy - Frequency, Time Course, and Prognosis.* Cancer, 1989. **63**(10): Seiten 1912-1917.
5. Veronesi U, M.E., Milani A, *Breast conserving therapy with or without postoperative radiotherapy. Long term results of a randomized trial.* Ann Oncol, 2001. **12**.
6. Wenz F., K.-T.U., *Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer.* 1 Auflage. 2011, Bremen: UNI-MED Verlag AG.
7. Holland, R., et al., *Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery.* Cancer, 1985. **56**(5): Seiten 979-90.
8. Fisher ER, A.S., Redmond C, Fisher B, *Ipsilateral breast tumour recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol.* Semin Surg Oncol. , 1992. **8**.
9. Clark, R.M., et al., *Breast cancer: a 21 year experience with conservative surgery and radiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982. **8**(6): Seiten 967-79.
10. Fisher B, A.S., Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM., *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., 1995.
11. Clark RM, W.T., Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ., *Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update.* Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst., 1996
12. Liljegren G, H.L., Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, Adami HO., *10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial.* J Clin Oncol. , 1999.
13. Sir A Patrick Forrest, H.J.S., FRCR, Dawn Everington, MSc, Robin J Prescott, PhD, Colin S McArdle, FRCS, Adrian N Harnett, FRCR, David C Smith, FRCS, W David George, FRCS, *Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial.* The Lancet, 1996.
14. Veronesi, U., et al., *Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast.* N Engl J Med, 1993. **328**(22): Seiten 1587-91.

15. Benda, R.K., et al., *Breast boost: are we missing the target?* Cancer, 2003. **97**(4): Seiten 905-9.
16. Poortmans, P.H.B., Jean-Claude Horiot, Henk Struikmans, Walter Van den Bogaert, Alain Fourquet, Jos Jager, Willem Hoogenraad, Patrick Rodrigus, Carla Wárlám-Rodenhuis, Laurence Collette, Marianne Pierart, *The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial.* Radiotherapy and Oncology, 2004. **72**: Seiten 25-33.
17. Pezner, R.D., *Cosmetic breast fibrosis: it's the local boost!* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(5): Seiten 1251-2.
18. Bartelink, H., et al., *Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation.* New England Journal of Medicine, 2001. **345**(19): Seiten 1378-1387.
19. Athas, W.F., et al., *Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery.* Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(3): Seiten 269-271.
20. Malin JL, S.M., Kahn KA, *Quality of breast cancer Care: what do we know?* J Clin Oncol, 2002. **20**.
21. Bradley, C.J., C.W. Given, and C. Roberts, *Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival.* J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(7): Seiten 490-6.
22. Abe, O., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* Lancet, 2005. **366**(9503): Seiten 2087-2106.
23. Baglan, K.L., et al., *Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT).* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2003. **55**(2): Seiten 302-311.
24. Livi, L., et al., *Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial.* Eur J Cancer, 2015. **51**(4): Seiten 451-63.
25. Reitsamer, R., et al., *The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations.* Int J Cancer, 2006. **118**(11): Seiten 2882-7.
26. Fastner, G., et al., *IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIORT pooled analysis.* Radiother Oncol, 2013. **108**(2): Seiten 279-86.
27. Reitsamer, R., et al., *Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients.* European Journal of Cancer, 2002. **38**(12): Seiten 1607-1610.
28. Zaleska, K., et al., *Effect of surgical wound fluids after intraoperative electron radiotherapy on the cancer stem cell phenotype in a panel of human breast cancer cell lines.* Oncol Lett, 2016. **12**(5): Seiten 3707-3714.
29. Merrick, H.W., 3rd, et al., *IORT for early breast cancer: a report on long-term results.* Front Radiat Ther Oncol, 1997. **31**: Seiten 126-30.
30. Sedlmayer, F., et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer.* Radiat Oncol, 2017. **12**(1): Seiten 23.
31. Ciabattoni A., F.G., Ciccone V., *IORT IN BREAST CANCER AS BOOST: PRELIMINARY RESULTS OF A PILOT RANDOMIZED STUDY ON USE OF IORT FOR STAGE I° E II° BREAST CANCER.* Radiother Oncol, 2004.

32. Dubois, J.B., et al., *IORT in breast carcinomas*. Front Radiat Ther Oncol, 1997. **31**: Seiten 131-7.
33. Ivaldi GB, L.M., Orecchia R., *Preliminary results of electron intraoperative Therapie boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast conserving surgery in premenopausal women*. 2008.
34. Lemanski, C., et al., *Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(5): Seiten 1410-5.
35. Cambeiro, M., et al., *Multicatheter breast implant during breast conservative surgery: Novel approach to deliver accelerated partial breast irradiation*. Brachytherapy, 2016. **15**(4): Seiten 485-94.
36. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam (TM) system*. Tumori, 2005. **91**(4): Seiten 339-345.
37. Dodwell, D.J., et al., *A Randomised Study of Whole-breast vs Tumour-bed Irradiation After Local Excision and Axillary Dissection for Early Breast Cancer*. Clinical Oncology, 2005. **17**(8): Seiten 618-622.
38. Sedlmayer, F., et al., *IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis*. Strahlenther Onkol, 2007. **183 Spec No 2**: Seiten 32-4.
39. Dr. Peter Kaatsch, D.C.S., et al., *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015. Seiten 74-77.
40. Kiechle, M., *Veränderungen und Tumoren der Mamma*, in *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2011, Elsevier: München. Seiten 471-501.
41. Michael Heinrich Seegenschiedt, R.-P.M., Klaus Höffken, Theo Junginger, Hansjörg Sauer, *LENT-SOMA-Kriterien*. Deutsches Ärzteblatt, 2000: Seiten A2395-A2401.
42. van der Leij, F., et al., *Predictive factors for local recurrence in breast cancer*. Semin Radiat Oncol, 2012. **22**(2): Seiten 100-7.
43. Hanf V., M.C., *Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs*, in *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V.* 2015, W. Zuchschwerdt Verlag GmbH München.
44. Stark, B.a.O., N., *Breast asymmetry: an objective analysis of postoperative results*. European Journal of Plastic Surgery, 1991: Seiten 173–176.
45. D J Smith Jr, W.E.P.J., V L Katch, J E Bennett, *Breast volume and anthropomorphic measurements: normal values*. Plast Reconstr Surg., 1986. **78**: Seiten 331-335.
46. Christiane Matuschek, C.N.-K., Jan Haussmann, Edwin Bölke, Sylvia Wollandt, Vanessa Speer, Freddy Joel Djiepmo Njanang, Bálint Tamaskovics, Peter Arne Gerber, Klaus Orth, Eugen Ruckhaeberle, Tanja Fehm, Stefanie Corradini, Guido Lammering, Svjetlana Mohrmann, Werner Audretsch, Stephan Roth, Kai Kammers & Wilfried Budach *Langfristiges kosmetisches Ergebnis nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Brustkrebspatientinnen*. Strahlentherapie und Onkologie, 2019. **195**: Seiten 615-628.
47. Alfred Berger, R.H., *Plastische Chirurgie – Mamma, Stamm, Genitale – BandIII*. 2007, Springer Verlag Berlin Heidelberg. Seiten 158.
48. Wollandt, S.I., *Kosmetisches Ergebnis und Lebensqualität bei*

- Patientinnen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und lappenunterstützter Brusthalternder Therapie des Mammakarzinoms. Langzeitergebnisse*, K.f.r.S.u.r. Onkologie, Editor. 2018. Seiten 23.
49. Rochefordiere A, *Are Cosmetic Results Following Conservative Surgery And Radiation Therapy For Early Breast Cancer Dependent On Technique?* Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1992. **23**: Seiten 925-931.
 50. Csaba Polgár , J.F., Zsolt Orosz, Tibor Major, Zoltán Takácsi-Nagy, László Csaba Mangel, Zoltán Sulyok, András Somogyi, Miklós Kásler, György Németh, *Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial.* Strahlenther Onkol, 2002. **11**: Seiten 615-23.
 51. Touboul E, *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 1995. **34**: Seiten 105-113.
 52. Roy S, D.M., *Tumor bed boost in breast cancer: Brachytherapy versus electron beam.* Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology, 2013. **34**.
 53. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(2): Seiten 377-81.
 54. Fastner, G., et al., *Survival and local control rates of triple-negative breast cancer patients treated with boost-IOERT during breast-conserving surgery.* Strahlenther Onkol, 2016. **192**(1): Seiten 1-7.
 55. F. Sedlmayer, G.F., *IOERT als antizipiertes Boostverfahren beim Mammakarzinom des Stadium I und II mit nachfolgender hypofraktionierter Granzbrustbestrahlung: HIOB, Eine neue Option für die brusterhaltende Therapie*, U.K.f.R.-O.u.S.d.P.m.P. Salzburg, Editor. 2016.
 56. Philippon, C., et al., *Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the jules bordet institute.* Int J Breast Cancer, 2014. **2014**: Seiten 627352.
 57. Olivotto, I.A., et al., *Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy.* J Clin Oncol, 2013. **31**(32): Seiten 4038-45.
 58. Sylvie Vass , I.B., *A cosmetic evaluation of breast cancer treatment: a randomized study of radiotherapy boost technique.* J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**: Seiten 1274-82.
 59. Polgár, C., et al., *Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial.* The Lancet Oncology, 2017. **18**(2): Seiten 259-268.
 60. Ellen Donovan , N.B., Erica Denholm, Phil Evans, Lone Gothard, Jane Hanson, Clare Peckitt, Stephanie Reise, Gill Ross, Grace Sharp, Richard Symonds-Taylor, Diana Tait, John Yarnold, Breast Technology Group, *Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy.* Radiother Oncol, 2007: Seiten 254-64.

61. Fujishiro S, M.M., Kokubo M, Nagata Y, Sasai K, Mise K, Kodama H, Hiroka M *Cosmetic results and complications after breast conserving therapy for early breast cancer.* . Breast Cancer, 2000.
62. Limbergen van E, R.A., Schueren van der E, Lerut T, Christiaens R, *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.* Radiat Oncol, 1989. **16**.
63. Sneeuw KCA, A.N., Yarnold JR, Broderick M, Regan J, Ross G, Goddard A, *Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer. 1. Comparison of patients' ratings, observers' ratings and objective assessments.* Radiother Oncol 25:153-159.. Radiat Oncol, 1992. **25**.
64. Krishnan L, J.W., Mansfield CM, Reddy EK, Thomas JH, Krishnan EC, Gerald K, *Cosmetic results in early breast cancer treated with lumpectomy, perioperative interstitial irradiation, and external beam radiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988.
65. Triedman, S.A., R. Osteen, and J.R. Harris, *Factors influencing cosmetic outcome of conservative surgery and radiotherapy for breast cancer.* Surg Clin North Am, 1990. **70**(4): Seiten 901-16.
66. Taylor, M.E., et al., *Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(4): Seiten 753-64.
67. Vrieling C, C.L., Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Maat B, Limbergen van E, Bartelink H *The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial.* Radiother Oncol, 2000. **55**.
68. Waljee, J.F., et al., *Predictors of breast asymmetry after breast-conserving operation for breast cancer.* J Am Coll Surg, 2008. **206**(2): Seiten 274-80.
69. Rose, M.A., et al., *Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Long-term cosmetic results.* Arch Surg, 1989. **124**(2): Seiten 153-7.
70. Vass S, B.I., *A cosmetic evaluation of breast cancer treatment: a randomized study of radiotherapy boost technique* 62:1274-1282. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**: Seiten 1274-1282.
71. Wazer, D.E., et al., *Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma.* J Clin Oncol, 1992. **10**(3): Seiten 356-63.
72. Cochrane, R.A., et al., *Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised.* Br J Surg, 2003. **90**(12): Seiten 1505-9.
73. Matuschek C, B.W., *Radiogen bedingte Nebenwirkungen in der onkologischen Therapie.* Gynäkologie, 2008. **42**: Seiten 254-261.
74. Mussari, S., et al., *Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience.* Strahlenther Onkol, 2006. **182**(10): Seiten 589-95.
75. Piroth MD, H.U., Pinkawa M, Piroth DM, Schmachtenberg A, Perez-Bouza A, Maass N, Eble MJ *Intraoperative Radiotherapie (IORT) des Mammakarzinoms mit Elektronen - eigene Erfahrungen, aktuelle Aspekte und Literaturübersicht.* Geburtshilf Frauenheilk, 2010. **70**: Seiten 219-225.

76. Lemanski, C., et al., *Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3): Seiten 698-703.
77. Chvojka, C., *Spätnebenwirkungen nach Radiatio beim Mammakarzinom mit brusterhaltender Therapie*. 2011: Medizinischen Fakultät Der Otto- von- Guericke Universität Magdeburg.
78. Stolz, *Vergleich unterschiedlicher Boosttechniken in der Strahlentherapie des Mammakarzinoms bezüglich lokaler Kontrolle und Kosmetik*. 2017.
79. Bartelink, H., et al., *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial*. J Clin Oncol, 2007. **25**(22): Seiten 3259-65.
80. Antonini, N., et al., *Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882*. Radiother Oncol, 2007. **82**(3): Seiten 265-71.
81. Romestaing, P., et al., *Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): Seiten 963-8.
82. Wenz, F., et al., *Accelerated Partial Breast Irradiation in Clinical Practice*. Breast Care (Basel), 2015. **10**(4): Seiten 247-52.
83. Tomac-Mester, D.S., *Untersuchungen zur Wertigkeit verschiedener strahlentherapeutischer Aufsättigungsformen bei der brusterhaltenden Therapie (BET) des Mammakarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des kosmetischen Ergebnisses*, A.L.d.P.-U.M. Institut für Radioonkologie/Strahlentherapie des Klinikums Fulda, Editor. 2008.
84. Fritsch, P., in *Dermatologie und Venerologie*. 2004: Springer Verlag.
85. Lilla, C., et al., *Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2007. **106**(1): Seiten 143-50.
86. Huang, E.Y., et al., *Predictive factors for skin telangiectasia following post-mastectomy electron beam irradiation*. Br J Radiol, 2002. **75**(893): Seiten 444-7.
87. Sacchini, V., et al., *The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **33**(1): Seiten 59-64.
88. Kurtz J.M., M.R., *Radiation therapy and breast conservation: cosmetic results and complications*. Seminars in Radiation Oncology, 1992. **2**: Seiten 125-131.
89. Clarke M, C.R., Darby S, et al. Lancet 2005;366:2087-106., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**: Seiten 2087-2106.
90. Notani, M., N. Uchida, and H. Kitagaki, *Role of 10-Gy boost radiation after breast-conserving surgery for stage I-II breast cancer with a 5-mm negative margin*. Int J Clin Oncol, 2007. **12**(4): Seiten 261-7.
91. Reitsamer, R., et al., *Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer*. Breast Cancer, 2008. **15**(1): Seiten 40-6.
92. R Reitsamer, G.F., M Kopp, F Peintinger, C Fussl, D Murawa, A Ciabattoni, E Hager, R Brimmer, J Reiland, C Matuschek, W Budach, F Sedlmayer, *Interim-Analyse der technischen Ergebnisse der HIOB Studie: Intraoperativer Elektronen-*

- Boost kombiniert mit hypofraktionierter Ganzbrustbestrahlung bei Mammakarzinom Patientinnen.* Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 2014.
93. Fastner G, R.R., Fussl C, et al. . Strahlenther Onkol. 2016;192:32., *Hypofraktionierte Ganzbrustbestrahlung mit intraoperativem Elektronen-Boost beim brusterhaltend operierten Mammakarzinom (HIOB): Aktualisierte Resultate einer prospektiv multizentrischen Studie.* Strahlenther. Onkol., 2016. **192.**

6 Anhang

6.1 verwendete Fragebögen

Name				Geburtsdatum:				
Vorname				Datum Op:				
LENT-SOMA BRUST								
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4			
Schmerz	-	minimal / Mißempfindunge n / Pruritus	intermittierend, tolerabel	intensiv, persistierend	therapieresistent			
Therapie		NSAR gelegentlich	NSAR regelhaft	Opiode	chirurgisch			
Ödem	-	asymptomatisch	symptomatisch	Dysfunktion	-			
Therapie		Zirkunferenz 2-4 cm		konservativ	chirurgisch			
Lymphödem Arm	-		4-6 cm	> 6 cm	Funktionsverlust			
Therapie			Elevation, elastische Binde	Kompressionsspinde, Physio	chirurgisch			
Atrophie / Retraktion	-	10-25 %	25-40 %	40-75 %	gesamte Brust			
Therapie					chirurgisch / Mastektomie			
Ulkus / Nekrose	-	epidermal	dermal	subcutan	freiliegender Knochen			
Therapie			konservativ	Debridement	Mastektomie			
Fibrose	-	kaum tastbar, leicht verdrichtet	tastbar, deutlich verdrichtet	stark verdrichtet, Retraktion und Fixation	-			
Teleangiektasie	-	<1 cm ²	1-4 cm ²	>4 cm ²	-			
Pigmentierung	-	transitorisch, leicht	permanent, deutlich					
SUBJEKTIVE BEURTEILUNG								
Sehr gut	auf den ersten Blick keine sichtbaren Therapiefolgen, beide Brüste sehen sehr ähnlich aus						ARZT	PATIENTIN
Gut	Mittlere Unterschiede in Pigmentierung, eine sichtbare Narbe, einzelne Teleangiektasien							
Moderat	sichtbare Therapiefolgen, Deformation Brustkontour und Mamille, deutliche Hautveränderungen							
Schlecht	starke Retraktion oder Fibrose, ausgeprägte Teleangiektasien							
Sehr schlecht	Nekrose							

Würden Sie die Therapie so nochmals durchführen?

Name:
Vorname:

Histologie	
TNM	
Seite Brust	
Akutreaktion (ja/nein)	
Raucher	
Diabetes	
dauerhaft Antikoagulation	
Hauterkrankungen	
Chemotherapie	
Herz-Kreislauf-Beschwerden (ggfs LENT-SOMA)	
Parenchymdicke	
Größe Resektat	
Operateur	

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Matuschek bedanken, welche mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit zu verfassen und bei der Datenerhebung eine tragende Rolle spielte.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Bölke und Herrn Prof. Dr. Budach aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Uniklinikums Düsseldorf für ihre Beratung und Betreuung.

Von meinem privaten Umfeld möchte ich mich bei Kristin Pliska bedanken, welche stundenlang mit mir in der OASE saß und stets alle Höhen und Tiefen während des Schreibprozesses begleitet hat: Danke für deine ewige Unterstützung während des Projekts „Doktorarbeit“. Außerdem bedanke ich mich bei meiner besten Freundin Mareike, die den Wahnsinn meines Lebens seit der ersten Klasse mitmacht und auch bei der Erstellung dieser Arbeit dabei half, die schwierigen Phasen zu überbrücken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Meike Lelgemann bedanken, für die tolle gemeinsame Studienzeit in der diese Arbeit zu großen Teilen entstanden ist und für die vielen aufbauenden Gespräche über all die Jahre hinweg.

Dass die Arbeit zum Abschluss gekommen ist, verdanke ich meinem Partner und bestem Freund Oliver Neumann: Du hast für die finale Motivation gesorgt, ohne dich hätte ich es nicht geschafft.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern, die mich lieben wie ich bin und auf alles stolz sind, was ich tue: Danke für euer Vertrauen und eure Unterstützung bei allen Projekten, die ich mir jemals im Leben ausgedacht habe.