

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr.med. Juliane Hörner-Rieber

Spätnebenwirkungen, kosmetische Beurteilung und onkologische  
Ergebnisse nach intraoperativer Boostbestrahlung  
mit 1x 10 Gy beim primär operablen Mammakarzinom

Dissertation

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

vorgelegt von  
Bláthín Moryson geb. Elsheimer

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Christiane Matuschek

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Für meine Familie

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die IOERT ist ein etabliertes Verfahren in der Therapie des primär operablen Mammakarzinoms.

**Material und Methoden:** In diese Studie konnten 161 Patientinnen mittels Datenrecherche eingeschlossen werden, die bei primär operablem Mammakarzinom, interdisziplinär durch die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik Düsseldorf, im Zeitraum Dezember 2011 bis November 2019, behandelt wurden. Im Rahmen einer brusterhaltend durchgeführten Operation erfolgte eine intraoperative Boostbestrahlung mit 1 x 10 Gy Elektronen. Anschließend wurde eine adjuvante, perkutane Ganzbrustbestrahlung mit entweder 5 x 2.7 Gy bis 40.5 Gy oder 5 x 1.8 Gy bis 50.4 Gy durchgeführt. 44 Patientinnen stellten sich zu einer *Follow-up*-Untersuchung vor und nahmen im Zeitraum von Mai 2020 bis Oktober 2021 an dieser Nachsorge teil. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 52.5 Monate (18-108 Monate). Vier Patientinnen lehnten eine Teilnahme ab. Neun Patientinnen waren verstorben. Folgende Daten wurden mittels Fragenbogen erhoben: kosmetische Beurteilung und organgruppenspezifische Spätnebenwirkungen nach LENT-SOMA-Kriterien („*late effects of normal tissue conference – subjective, objective, management and analytic*“). Ergänzend erfolgte eine Aktenrecherche zur Erhebung der onkologischen Ergebnisse.

**Ergebnisse:** 72.7% der Patientinnen (n= 32) gaben an, unter keinen Schmerzen zu leiden (Grad 0). 27.3% (n=12) der Patientinnen gaben an unter Schmerzen zu leiden, 25% (n=11) bewertete diese als erstgradig, 2.3% (n=1) als zweitgradige Schmerzen. 20.1% (n=9) davon im behandelten Brustbereich. Brustödeme traten zu 90.9% (n=40) nicht auf. Grad 1 und Grad 2 Ödeme traten zu 6.8% (n=3) und 2.3% (n=1) auf. 93.2% (n=41) entwickelten keine Teleangiektasien. Als häufigste brustspezifische Nebenwirkung wurde eine Fibrose detektiert (25%, n=11). Diese trat zu 15.9% (n= 7) als erstgradig auf. Einmalig konnte eine erstgradige Fettnekrose festgestellt werden. Bei 9.1% (n=4) der Patientinnen zeigte sich eine zweitgradige Fibrose. Erstgradige Armödeme traten bei 11.4 % (n=5) auf. Als häufigste lungenspezifische Spätnebenwirkung wurde Husten (13.6%, n=6) und Atemnot (18.2%, n=8) beschrieben. 59.1% (n=26) der Patientinnen bewerteten das kosmetische Gesamtergebnis nach abgeschlossener Therapie mit „sehr gut“, 22.7% (n=10) als „gut“, 11.4% (n=5) mit „moderat“ und 6.8% (n=3) als „schlecht“. Ein „sehr schlechtes“ Ergebnis wurde von keiner Patientin vergeben. Das Gesamtüberleben lag kumuliert insgesamt nach 3 Jahren bei 99% und nach 5 Jahren bei 96%. Insgesamt entwickelten 12 von 157 Patientinnen (7.6%) einen Krankheitsprogress nach durchgeführter IOERT im Sinne eines Rezidivs oder Fernmetastasierung. Drei Patientinnen (1.9%) entwickelten ein ipsilaterales Rezidiv. Eine Patientin (0.6%) entwickelte eine reine axilläre Metastasierung. Insgesamt neun Patientinnen (5.7%) entwickelten eine Fernmetastasierung. Keine Patientin entwickelte ein kontralaterales Rezidiv nach IOERT.

**Schlussfolgerung:** Grad 4 Nebenwirkungen wurden von keiner Patientin angegeben. Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen wies Jahre nach der initialen Bestrahlungstherapie keine radiogenen Spätnebenwirkungen auf. Zusammenfassend zeigte sich ein sehr gutes onkologisches Ergebnis mit niedriger Rezidivrate sowie eine niedrige Rate an radiogenen Spätnebenwirkungen.

## Summary

**Introduction:** IOERT is an established procedure in the treatment of primary operable breast cancer.

**Material and methods:** This study included 161 patients who were treated for primary operable breast cancer in an interdisciplinary manner by the Department of Radiation Therapy and Radiooncology at the University Hospital Düsseldorf between December 2011 and November 2019. As part of a breast-conserving operation, an intraoperative boost irradiation with 1 x 10 Gy electrons was performed. This was followed by adjuvant, percutaneous whole-breast irradiation with either 5 x 2.7 Gy to 40.5 Gy or 5 x 1.8 Gy to 50.4 Gy. 44 patients presented for a follow-up examination and took part in this follow-up between May 2020 and October 2021. The average observation period was 52.5 months (18-108 months). Four patients refused to participate. Nine patients died. The following data were collected using a questionnaire: cosmetic assessment and organ group-specific late side effects according to LENT-SOMA criteria ("late effects of normal tissue conference – subjective, objective, management and analytic"). In addition, a file search was carried out to collect the oncological results.

**Results:** 72.7% of the patients (n= 32) reported no pain (grade 0). 27.3% (n=12) of the patients reported suffering from pain, 25% (n=11) rated this as first-degree pain, 2.3% (n=1) as second-degree pain. 20.1% (n=9) of these were in the treated breast area. Breast edema did not occur in 90.9% (n=40). Grade 1 and grade 2 edema occurred in 6.8% (n=3) and 2.3% (n=1), respectively. 93.2% (n=41) did not develop telangiectasias. The most common breast-specific side effect was fibrosis (25%, n=11). This occurred in 15.9% (n=7) as first-grade. First-grade fat necrosis was detected once. Second-grade fibrosis was seen in 9.1% (n=4) of the patients. First-grade arm edema occurred in 11.4% (n=5). The most common lung-specific late side effects were cough (13.6%, n=6) and shortness of breath (18.2%, n=8). 59.1% (n=26) of the patients rated the overall cosmetic result after treatment as "very good", 22.7% (n=10) as "good", 11.4% (n=5) as "moderate" and 6.8% (n=3) as "poor". No patient rated the result as "very poor". Cumulative overall survival was 99% after 3 years and 96% after 5 years. A total of 12 of 157 patients (7.6%) developed disease progression after IOERT in the form of recurrence or distant metastasis. Three patients (1.9%) developed an ipsilateral recurrence. One patient (0.6%) developed axillary metastasis alone. A total of nine patients (5.7%) developed distant metastasis. No patient developed a contralateral recurrence after IOERT.

**Conclusion:** No patient reported grade 4 side effects. Most patients had no late radiogenic side effects years after the initial radiation therapy. In summary, a very good oncological result was seen with a low recurrence rate and a low rate of late radiogenic side effects.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Angina Pectoris
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA1 / BRCA2	<i>breast cancer gene 1 / 2</i>
CARBO	Carboplatin
CAPE	Capecitabine
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
DB	Duale Blockade (Trastuzumab / Pertuzumab)
DCIS	<i>Carcinoma ductale in situ</i>
DOCE	Docetaxel
EC	Epirubicin / Cyclophosphamid
ED	Erstdiagnose
ER	Östrogenrezeptor
FEC	5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid
FN	Fettnekrose
G	<i>Grading</i>
GEM	Gemcitabine
GnRHa	<i>gonadotropin releasing hormone analogues</i>
Gy	<i>Gray</i>
Her2 / Her2neu	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 ( <i>engl. human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HRST	Herzrhythmusstörung
IORT / IOERT	Intraoperative Radiotherapie / Intraoperative Elektronen Radiotherapie
LCIS	<i>Carcinoma lobulare in situ</i>
LENT-SOMA	<i>late effects of normal tissue conference – subjective, objective, management and analytic</i>
LK	Lymphknoten

LNE	Lymphonodektomie
MeV	Megaelektronenvolt
MR / MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NAB-PACLI	nab-Paclitaxel
NST	nicht-spezifischer Typ
OP	Operation
OR	Odds Ratio
P	Pertuzumab
PACLI	Paclitaxel
PBI	<i>Partial breast irradiation</i>
PR	Progesteronrezeptor
SLN / SLNB	Sentinel-Lymphonodektomie und Biopsie
SNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCH	Trastuzumab / Docetaxel / Carboplatin
TNM	<i>tumor, nodes and metastases</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>I</b>
<b>Summary</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms	1
1.2. Diagnostik und Früherkennung	1
1.3. Therapiekonzepte und Behandlungsmethoden	2
1.4. Intraoperative Radiotherapie	5
1.5. Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie	6
1.6. Ziele der Arbeit	6
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>8</b>
2.1. Patientencharakteristika	8
2.1.1. Überblick über das Alter der Patientinnen	10
2.1.2. Familiäre Krebserkrankungen	11
2.1.3. Menopausenstatus	12
2.1.4. Nebendiagnosen	12
2.2. Tumorcharakteristika	13
2.2.1. Tumorstadium	13
2.2.2. Nodalstatus	14
2.2.3. Histologie und Lokalisation	15
2.2.4. Fernmetastasierung	21
2.3. Therapieverfahren	21
2.3.1. Intraoperative Elektronen Bestrahlung	21
2.3.2. Adjuvante Bestrahlung	23
2.3.3. Chemotherapie	24
2.3.4. Operationsverfahren	26
2.4. Statistische Auswertung	28
2.4.1. Datenerhebung	28
2.4.2. Ethikvotum	29
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1. Beobachtungszeitraum	30
3.2. Fragebogen	32



3.2.1. Schmerzen	32
3.2.2. Brust	34
3.2.3. Lunge	37
3.2.4. Haut	41
3.2.5. Herz	42
3.2.6. Kosmetische Beurteilung	46
3.3. Statistische Einflussfaktoren auf die kosmetischen Ergebnisse	56
3.3.1. Kosmetisches Gesamtergebnis	57
3.3.2. Allgemeines Aussehen der betroffenen Brust	58
3.3.3. Aussehen der betroffenen Brustwarze	61
3.3.4. Kosmetik der Narben nach Operation	63
3.4. Onkologische Ergebnisse	65
3.4.1. Lokalrezidive nach IOERT	65
3.4.2. Fernmetastasierung nach IOERT	66
3.4.3. Analyse der Onkologischen Einflussfaktoren	67
3.5. Ereigniszeitanalysen	68
3.5.1. Überlebenszeitanalyse	68
3.5.2. Rezidivanalyse	71
<b>4. Diskussion</b>	<b>73</b>
4.1. Zusammenfassung der radiogenen Spätnebenwirkungen	73
4.2. Kosmetische Ergebnisse im Vergleich	79
4.3. Onkologische Ergebnisse im Vergleich	82
4.4. Schlussfolgerung und Ausblick	85
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>90</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>101</b>
6.1. Fragebogen	101
<b>7. Danksagung</b>	<b>106</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Krebserkrankungen zählen weltweit mit zu den häufigsten Erkrankungen und häufigsten Todesursachen des Menschen (1, 2). Dabei gibt es verschiedene Arten von Krebserkrankungen, die unterschiedliche Organsysteme befallen. 2020 erkrankten deutschlandweit schätzungsweise 493.000 Patienten neu an Krebs (3). Das Mammakarzinom zählt dabei, mit mehr als 70.000 Neuerkrankungen jährlich, zu den häufigsten Krebserkrankungen der Frau. Schätzungen zur Folge erkrankt damit jede achte Frau im Verlauf ihres Lebens an einer Brustkrebserkrankungen (3, 4). 2021 verstarben 8.1% der Krebspatienten an einer bösartigen Neubildung der Brustdrüse, was Brustkrebs zur dritthäufigsten Todesursache unter den Krebserkrankungen macht (5). Dabei werden verschiedene Faktoren mit einem erhöhten Risiko für eine Brustkrebserkrankung assoziiert, die in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren unterteilt werden können (6, 7).

## 1.2. Diagnostik und Früherkennung

In den letzten Jahrzehnten haben sich verschiedene Früherkennungsuntersuchungen etabliert. Ziel ist durch die Detektion von Brustkrebs im Frühstadium, nicht nur die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten und zu verbessern, sondern auch die Mortalität zu senken (8, 9). Unter anderem gilt für Frauen zwischen dem 50 und 69 Lebensjahr die Mammografie als eine Methode zur Feststellung von Brustdrüsenveränderungen (10, 11). Ab dem 30 Lebensjahr besteht die Möglichkeit einer jährlichen Tastuntersuchung der Brust, die eine Inspektion, Palpation sowie Beurteilung des Lymphabflusses mit einschließt (3, 4, 8). Weitere diagnostische Werkzeuge zur Früherkennung stellen der Brustultraschall (Sonografie der Brust) als auch die eigene Brustselbstuntersuchung dar (8, 10-12).

Bei Frauen mit genetisch erhöhtem Risiko, z.B. BRCA-Mutationen (BRCA1 oder BRCA2), können diese Früherkennungsuntersuchungen bereits früher in Anspruch genommen werden (8, 9).

## Einleitung

Ist nun im Rahmen der Früherkennung eine pathologische Veränderung an der Brust detektiert worden, erfolgt die weitere Abklärung und histologische Zuordnung mittels perkutaner Gewebeentnahme. Dabei kann eine bildgebungsgesteuerte (mammografisch, sonografisch als auch MR-gesteuert) minimalinvasive Biopsie erfolgen, mit z.B. Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offener Biopsie (12).

Abhängig vom histologischen Ergebnis kann dann eine erweiterte Ausbreitungsdiagnostik erfolgen zum Feststellen von möglichen Fernmetastasen. Diese kann dann mittels Computertomografie des Thorax und Abdomens in Kombination mit einer Skelettszintigrafie erfolgen sowie gegebenenfalls eine ergänzende Bildgebung des Schädels mittels MRT (13, 14). Ziel ist es durch die verschiedenen diagnostischen Methoden, bei einem positiven Befund, insbesondere auch mit einem MRT der Brust, eine Multizentrität und Multifokalität auszuschließen und eine möglichst exakte Größeneinschätzung des Tumorareals durchzuführen, um anschließend die weitere Planung der Behandlungsmöglichkeiten einzuleiten (15).

### **1.3. Therapiekonzepte und Behandlungsmethoden**

Zur Behandlung von Brustkrebs gibt es verschiedene therapeutische Ansätze. Hierzu zählen die Operation, Chemotherapie und Bestrahlungstherapie (16). Unter anderem richtet sich die Therapie nach den jeweiligen Eigenschaften eines Tumors. Unter anderem unterscheidet man im Rahmen der TNM-Klassifikation, nach der Tumorgöße, der Ausbreitung in das lymphatische Gewebe und dem Befall anderer Körperregionen, sogenannte Metastasen (17). Nach der histopathologischen Aufarbeitung lassen sich verschiedene Charakteristika feststellen, die maßgeblich in der Tumorthherapie und in dem Aufstellen eines Behandlungskonzeptes entscheidend sind (18, 19).

Die Tumorgöße (T-Stadium) lässt sich dabei nach „c“ für klinisch oder „p“ für histopathologisch untersucht im Rahmen der operativen Entfernung unterteilen, „yp“ spricht für die Sicherung der Tumorgöße nach neoadjuvanter Vorbehand-

## Einleitung

lung mittels Chemotherapie (17). Der Nodalstatus oder auch N-Stadium beschreibt die Ausbreitung von Tumorzellen in das lymphatische Gewebe und das M-Stadium das Vorliegen von Fernmetastasen (17).

## Chirurgie

Eine wichtige Säule in der Therapie des Mammakarzinoms ist die Operation. Im Rahmen der chirurgischen Therapie soll eine Tumorentfernung im Gesunden erzielt werden in *sano* (R0 Status). Freie Resektionsgrenzen stellen eine Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko dar (8). Dabei kann zum Beispiel in eine brusterhaltende Therapie als auch eine Mastektomie unterschieden werden. Die Brusterhaltende Therapie ist gleichwertig zur alleinigen Mastektomie (8).

Indikationen zur BET (Brusterhaltenden Therapie) sind neben lokal begrenzten nicht invasiven Karzinome, auch Karzinome, bei denen eine günstige Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen vorliegt, sowie Karzinome mit intraduktaler Komponente und Resektionsrändern im Gesunden (8, 20).

Die BET kann als reine Tumorektomie, Segmentektomie, als auch Quadrantektomie erfolgen (20). Für die anschließende Defektdeckung nach chirurgischer Resektion können verschiedene Methoden und onkoplastische Therapiekonzepte angewendet werden, wie zum Beispiel eine Lappenplastik, Tumorage adaptierte Reduktion oder Rotationslappen (8).

Die Indikation einer Mastektomie besteht bei einer inkompletten Entfernung des Tumors auch nach einer erfolgten Nachresektion bei erhöhtem Rezidivrisiko, beim inflammatorischen Mammakarzinom, bei Kontraindikation für eine Nachbestrahlung oder auch auf Wunsch der Patientin. Die Mastektomie kann entweder radikal erfolgen als auch hautsparend (8).

Ein weiterer Aspekt der operativen Therapie ist das Axilla *Staging* zur Erfassung des Nodalstatus beim Mammakarzinom. Mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) kann bei unauffälligem Lymphknotenstatus als auch bei klinisch auffälligen aber bioptisch negativem Lymphknotenstatus das individuelle Risiko ermittelt werden und ggfls. anschließend die Planung einer adjuvanten Therapie erfolgen (8, 15).

### **Chemotherapie und Endokrine Therapie**

Ebenfalls wichtiger Bestandteil einer effektiven Tumorthherapie besteht neben der chirurgischen Entfernung des Primärtumors und Bestrahlungstherapie in der, wenn notwendig, Einleitung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie als auch in der Auswahl einer endokrinen Therapie (8).

Wenn die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie gestellt wurde, sollte diese aus einem Taxan und Antrazyklin bestehen und über 18-24 Wochen andauern (8, 21). Hierfür habe sich verschiedene Therapieregime etabliert. Eine Neoadjuvante Chemotherapie ist Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom. Eine neoadjuvante (vor der OP) als auch adjuvante (nach der OP) Chemotherapie ist in Bezug auf das Gesamtüberleben gleichwertig (8, 21).

Eine endokrine Therapie sollten die Patientinnen erhalten, die einen positiven Hormonrezeptorstatus vorweisen. Die Therapiedauer erfolgt in der Regel über 5 Jahre und kann abhängig vom individuellen Risiko weiter verlängert werden. Die Therapie kann dabei einzeln oder in Kombination mit Tamoxifen, einem Aromatasehemmer oder auch mit einem GnRHa (*gonadotropin releasing hormone analogues*) erfolgen, abhängig vom Alter, der Ovarialfunktion und Rezidivrisiko (22).

### **Bestrahlungstherapie**

Eine weitere wichtige Säule in der Therapie des Mammakarzinoms ist eine anschließende postoperative Strahlentherapie, die zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle führt und damit das Risiko für intramammäre Rezidive senkt (17, 23-27). Dabei lassen sich verschiedene Bestrahlungstechniken identifizieren. Unter anderem besteht die Möglichkeit einer Brachytherapie, einer perkutanen Bestrahlung sowie Intraoperativen Radiotherapie (21, 28-30).

Diese Arbeit beschäftigt sich vorwiegend mit der intraoperativen Bestrahlungstherapie des Mammakarzinoms mit Elektronen gefolgt von einer perkutanen Ganzbrustbestrahlung, sodass auf die anderen Bestrahlungsmöglichkeiten nicht im Detail eingegangen wird.

### 1.4. Intraoperative Radiotherapie

Die intraoperative Bestrahlungstherapie (IORT) ist ein Bestrahlungsverfahren, welches sich in den letzten 20 Jahren immer mehr in der Tumorthherapie unterschiedlicher Karzinome etabliert hat. So kann sie unter anderem zum Einsatz kommen in der Bestrahlung von Weichteilsarkomen, Rektum-, Magen-, Pankreas sowie gynäkologischen Tumoren (29, 31, 32). In dieser Arbeit möchte ich mich vor allem auf die IORT mit Elektronen (IOERT) beim Mammakarzinom als Boost beschränken.

Es gibt zudem verschiedene Ansätze der intraoperativen Bestrahlung. Es lassen sich dabei in Nieder-kV-Orthovolt-Systeme (z.B. Intrabeam) und intraoperative Strahlentherapie mit Elektronen an mobilen oder Standard-Linearbeschleuniger unterscheiden (33-36). An der Uniklinik Düsseldorf erfolgt die vorgezogene Boost Bestrahlung mit dem Novac Elektronenbeschleuniger. Mit dem Novac Elektronenbeschleuniger ist es möglich einen Elektronenstrahl mit verschiedenen Energien zu erzeugen (5, 7 und 9 MeV) und dann mithilfe von zylindrischen Applikatoren (Tubus) in verschiedenen Durchmessern (3-10 cm) und in unterschiedlichen Winkeln ( $0^\circ$ ,  $15^\circ$ ,  $22.5^\circ$  und  $45^\circ$ ) die Strahlentherapie durchzuführen (32, 34, 37).

Das Prinzip des Bestrahlungsverfahrens ist es, einen Bestrahlungsboost an den Ort des höchsten Risikos für eine Tumorzellkontamination zu verabreichen, welche in einem Bereich von ca. 4 cm um den makroskopischen Tumorrand, beschrieben wird (32, 33, 38).

Die Bestrahlung erfolgt dabei während einer brusterhaltenden Therapie. Sie kann dabei entweder als Einzelbehandlung erfolgen oder in Kombination mit einer anschließenden Ganzbrustbestrahlung (21, 39).

Nach Entfernung des Primärtumors wird das die Exzisionshöhle umgebende Gewebe mobilisiert und die Gewebedicke mittels intraoperativen Ultraschalls bestimmt. Von einem Strahlentherapeuten werden dann ein passender Tubus und Applikationswinkel sowie die erforderliche Strahlendosis festgelegt. Anschließend wird der Tubus in die Wundhöhle eingeführt und die Bestrahlung durchgeführt. Nach erfolgter Boost-Bestrahlung wird die Operation beendet (23, 25, 33, 40). Vorteil dieser Bestrahlungsmethode ist, dass eine einzelne Strahlendosis

unter direkter Visualisierung des Tumorbetts verabreicht wird und somit eine genaue Dosisabgabe möglich ist (21, 23, 28, 33, 41). Dieses Verfahren ermöglicht es eine größere Hautschonung durchzuführen und gewinnt immer mehr Bedeutung in der Optimierung der kosmetischen Ergebnisse. Durch lokale Dosisaufsättigung mit Bestrahlungsboost wird die lokale Rezidivrate innerhalb der Brust gesenkt (8, 24, 25, 32, 42).

### **1.5. Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie**

Im Rahmen der erfolgten Bestrahlungstherapie können im Verlauf lokale, organbezogene Nebenwirkungen auftreten. Diese werden in akute Nebenwirkungen (bis 90 Tage nach Start der Bestrahlungstherapie) oder Spätnebenwirkungen (ab 90 Tage bis Jahre) unterteilt und können sich sowohl lokal im Bestrahlungsfeld zeigen als auch Organ überschreitend und auch systemisch auftreten (43, 44).

In dieser Arbeit möchte ich mich insbesondere auf die radiogenen Spätnebenwirkung der Bestrahlungstherapie fokussieren. Spätnebenwirkungen können unter anderem bei der Brust- oder Thoraxwandbestrahlung auftreten im Sinne von zum Beispiel eines Brustödems, eines Armödems oder aber auch einer Fibrose (43, 45). Häufig umschrieben sind ebenfalls als radiogene Nebenwirkungen, das Auftreten von Teleangiektasien sowie eine Atrophie von Haut- oder Brustgewebe (44, 45).

### **1.6. Ziele der Arbeit**

Das Ziel der Dissertation ist es, die Spätnebenwirkungen und das onkologische Ergebnis der intraoperativen Boostbestrahlung mit Elektronen zu erfassen und das kosmetische Ergebnis zu bewerten. Es werden die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen von Mammakarzinom Patientinnen, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, eine intraoperative Elektronen Boostbestrahlung mit 1 x 10 Gy während einer brusterhaltenden Operation erhalten haben, ausgewertet. Die Patientinnen wurden im Zeitraum Dezember 2011 – November

## Einleitung

2019 intraoperativ bestrahlt und erhielten im Anschluss an die brusterhaltende Therapie (BET) eine Ganzbrustbestrahlung.

Spätnebenwirkungen von Bestrahlungen treten erst nach mehreren Jahren auf, sodass sich die Systemtherapie und die Techniken der adjuvanten Ganzbrustbestrahlung, die auf den intraoperativen Elektronen Boost (IOERT) folgen, gewandelt haben. In diesem Zusammenhang soll beurteilt werden, ob bekannte Spätnebenwirkungen möglicherweise heutzutage weniger häufig als beschrieben auftreten und mit anderen Bestrahlungsmöglichkeiten verglichen werden. Zudem sollen die Daten, mit den Ergebnissen einer Düsseldorfer Vorgängerarbeit verglichen werden. Außerdem ist es interessant auszuwerten, ob sich durch die direkte Applizierung der Strahlendosis im unmittelbaren Tumorbett, langfristig Vorteile in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle zeigen. Durch die Identifizierung der auftretenden Spätnebenwirkungen dieser Behandlung, können zukünftig Patientinnen, die diese Therapie erhalten, ausführlicher aufgeklärt werden.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientencharakteristika

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine *Follow-up*-Studie und Datenbankrecherche von Patientinnen mit der Diagnose eines primär operablen Mammakarzinoms, die über einen Zeitraum von Dezember 2011 bis November 2019, am Universitätsklinikum Düsseldorf interdisziplinär behandelt wurden. Die Patientinnen erhielten dabei im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie eine intraoperative Radiotherapie (IOERT) mit 1 x 10 Gy mit einer postoperativ durchgeführten, perkutanen Bestrahlung der ganzen Brust (23). Während dieses Zeitraums wurden mehr als 500 Patientinnen im Rahmen ihrer Mammakarzinom Behandlung, während der Operation, mit intraoperativer Elektronen Radiotherapie (IOERT) bestrahlt. Einige dieser Patientinnen wurden in einer Studie, der HIOB-Studie (46), eingeschlossen und deshalb für die Erhebung und Auswertung der hier dargestellten Arbeit nicht weiter in Betracht gezogen. 33 Patientinnen, die in den Jahren 2011-2013 an der Uniklinik bestrahlt wurden, ließen sich nicht weiter nachverfolgen.

Von 161 Patientinnen, die mittels Datenbankrecherche identifiziert werden konnten und regelmäßig an Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf teilnahmen, wurden von 44 Patientinnen mithilfe eines Fragebogens eine kosmetische Beurteilung eingeholt und organgruppenspezifische Spätnebenwirkungen nach LENT-SOMA („*late effects of normal tissue conference – subjective, objective, management and analytic*“) Kriterien ermittelt (47, 48).

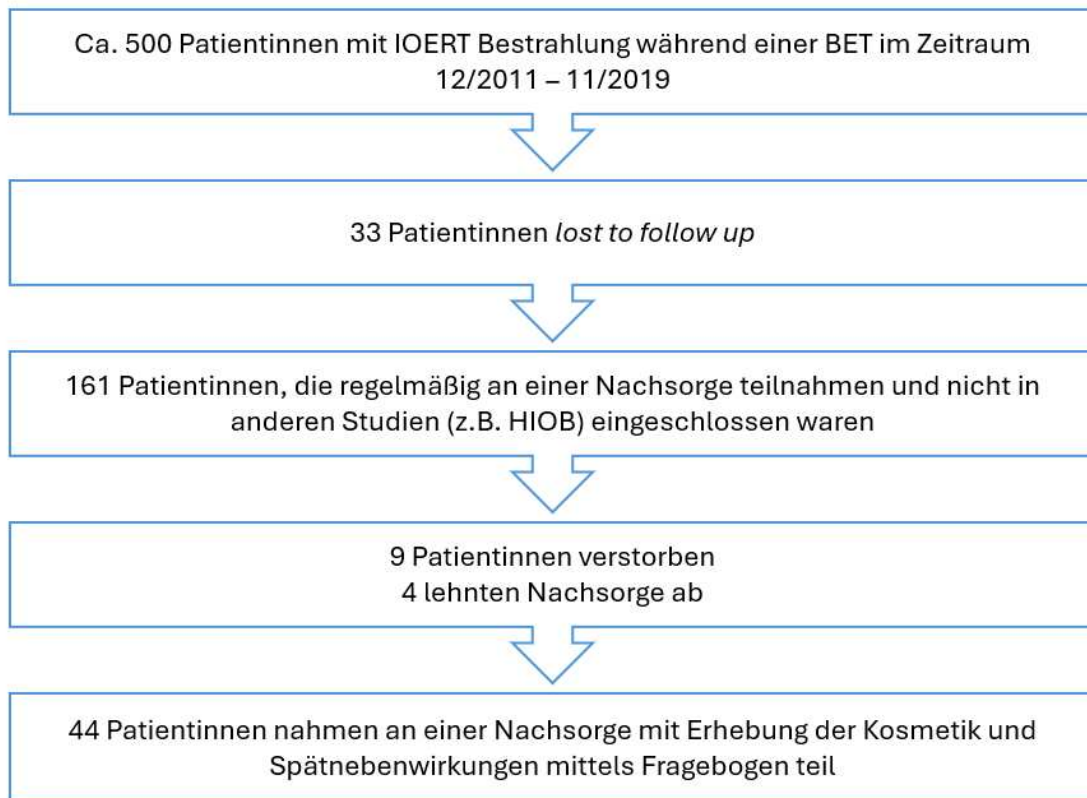
Vier Patientinnen lehnten dabei eine Teilnahme an der Nachsorgeuntersuchung ab. Neun Patientinnen waren bereits verstorben. Die restlichen Patientinnen nahmen trotz wiederholter Einladungsschreiben nicht an einer persönlichen Nachsorge teil. Mögliche Gründe dafür könnten zum einen ein erhöhtes Patientenalter, eine erschwerte oder zu weite Anreise oder zum anderen, die Durchführung der anschließenden Ganzbrustbestrahlung an einem heimatnahen Standort sein. Ein weiterer Faktor könnte dabei auch die, insbesondere in den Jahren 2020-2022, dominierende Corona-Pandemie mit ihren damit verbundenen Lockdown, Hygiene- und Abstandsregelungen mit dem Aufruf der Kontaktreduzierung sein.

## Material und Methoden

Während einer regelhaft stattfindenden Nachsorgeuntersuchung wurde von einer Ärztin oder einem Arzt der Strahlentherapie und Radioonkologie eine Untersuchung der Patientinnen auf vorliegende Spätnebenwirkungen durchgeführt und eine subjektive Einschätzung der Patientinnen über das kosmetische Ergebnis mithilfe eines Fragebogens eingeholt. Mit zu Hilfenahme der Einwohnermeldeämter und einer Datenbankrecherche konnte der Rezidiv- und Überlebensstatus von insgesamt 161 Patientinnen ermittelt werden (s. Abb. 1).

Dabei wurden Daten über die Behandlungen mit Bestrahlung und Chemotherapie sowie Tumorcharakteristika und familiären Vorbelastungen, ebenfalls mit einer Aktenrecherche vervollständigt. Die Patientinnen nahmen im Zeitraum Mai 2020 bis Oktober 2021 an einem *Follow-up* teil. Dabei erstreckte sich der Beobachtungszeitraum auf ein Maximum von 108 Monaten und Minimum von 18 Monaten. Als Startdatum des Beobachtungszeitpunktes wurde das OP-Datum der intraoperativen Bestrahlung festgesetzt und als Enddatum, das Datum des Studieneinschlusses während der letzten Nachsorgeuntersuchung. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 52.5 Monaten.

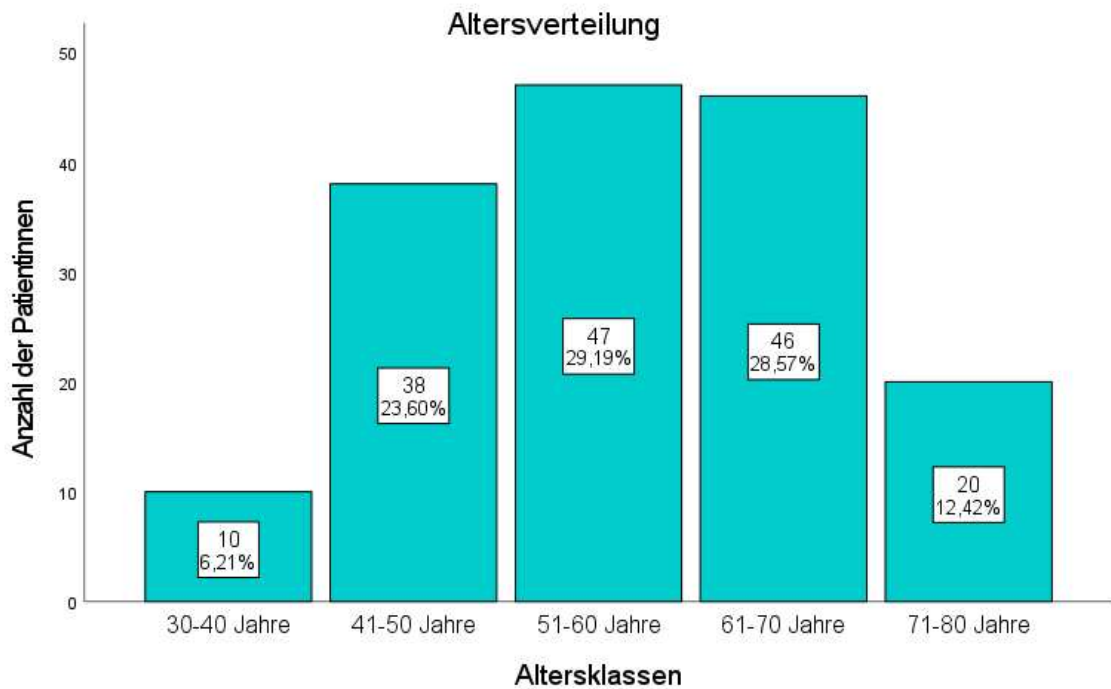
Von 161 Patientinnen, die mittels Datenbankrecherche identifiziert werden konnten, lehnten vier Patientinnen eine Erhebung der kosmetischen und onkologischen Daten ab, sodass eine Auswertung dieser Daten ebenso der Behandlungsdaten nachfolgend nur von 157 Patientinnen erfolgte. Diese werden nachfolgend als das Patientenkollektiv bezeichnet.



**Abb. 1: Übersicht über alle identifizierten Patientinnen, die sich einer brusterhaltenden Therapie (BET) und einer intraoperativen Radiotherapie (IOERT) mit 1 x 10 Gy im Zeitraum von Dezember 2011 bis November 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf unterzogen haben.**

### 2.1.1. Überblick über das Alter der Patientinnen

Für die Darstellung und Analyse des durchschnittlichen Alters aller Patientinnen, die mittels Datenbankrecherche identifiziert werden konnten, wurde das Alter zum Zeitpunkt der durchgeführten brusterhaltenden Operation mit IOERT verwendet. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag dabei bei 57.2 Jahren mit einer Standardabweichung von 10.65 Jahren ( $M = 57.2$ ,  $SD = 10.65$ ). Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 33 Jahre alt und die älteste Patientin 79 Jahre. Am häufigsten waren Patientinnen in der Altersklasse zwischen 51 bis 60 Jahren erkrankt ( $n = 47$ ; 29.19 %), gefolgt von der Altersklasse 61 bis 70 Jahre ( $n = 46$ ; 28.57 %). Am wenigsten erkrankten Patientinnen in der Altersklasse von 30 bis 40 Jahren ( $n = 10$ ; 6.21 %) (s. Abb. 2).



**Abb. 2: Übersicht über das Alter aller mittels Datenbankrecherche identifizierter Patientinnen in Jahren (n= 161)**

### 2.1.2. Familiäre Krebserkrankungen

In den nachfolgenden Abschnitten der Arbeit erfolgt die Darstellung der erhobenen Behandlungsdaten des Patientenkollektivs (n = 157). Insgesamt konnte bei 50 Patientinnen (31.8%) das Vorhandensein einer familiären Krebsbelastung ermittelt werden. Bei 12 Patientinnen (7.6%) gab es keine familiäre vorbekannte Krebsbelastung und bei 95 Patientinnen (60.5%) ließ sich keine Angabe dazu ermitteln. In 8.9% (n= 14) der Fälle waren die Mütter der Patientinnen betroffen, jeweils 5.7% (n= 9) der Fälle hatten eine Schwester oder Tante in der Familie mit gynäkologischen Krebserkrankungen (Mammakarzinom, Ovarial- oder Endometriumkarzinom). Bei einer Patientin war der Vater an Brustkrebs erkrankt (0.6%) (s. Abb. 3).

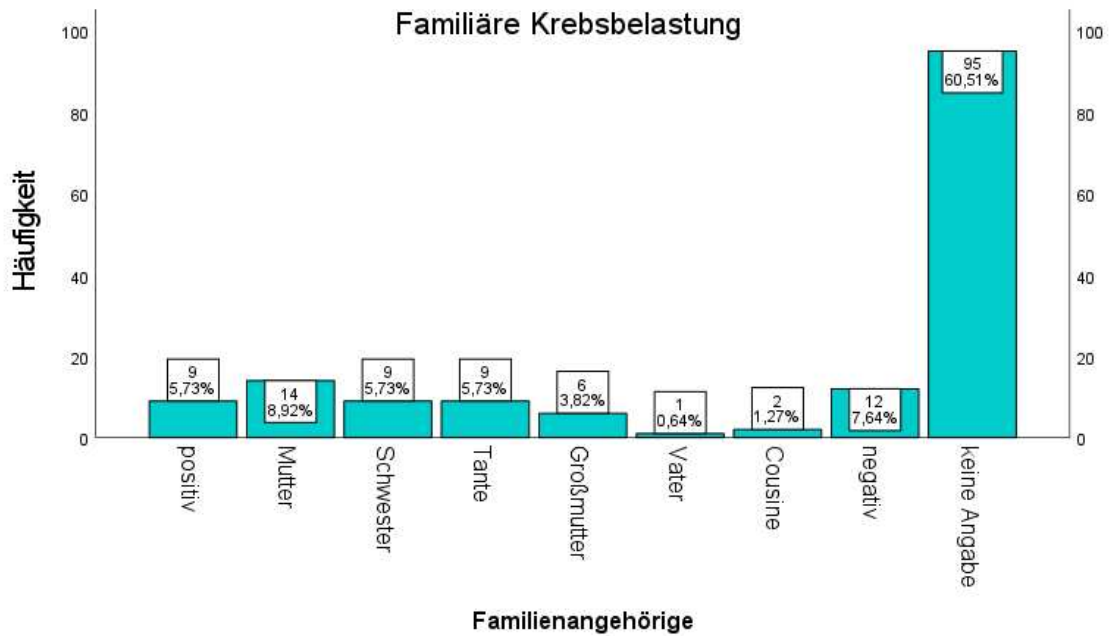


Abb. 3: Familiäre Krebsbelastung des Patientenkollektivs (n=157)

### 2.1.3. Menopausenstatus

Der Menopausenstatus konnte bei 97 Patientinnen (61.8%) ermittelt werden. Darunter befanden sich 22 Frauen (14%) in einem prämenopausalen Zustand. 75 Patientinnen (47.8%) waren in der Menopause oder postmenopausal. Zu 60 Patientinnen (38.2%) fehlte die Angabe bezüglich des Menopausenstatus.

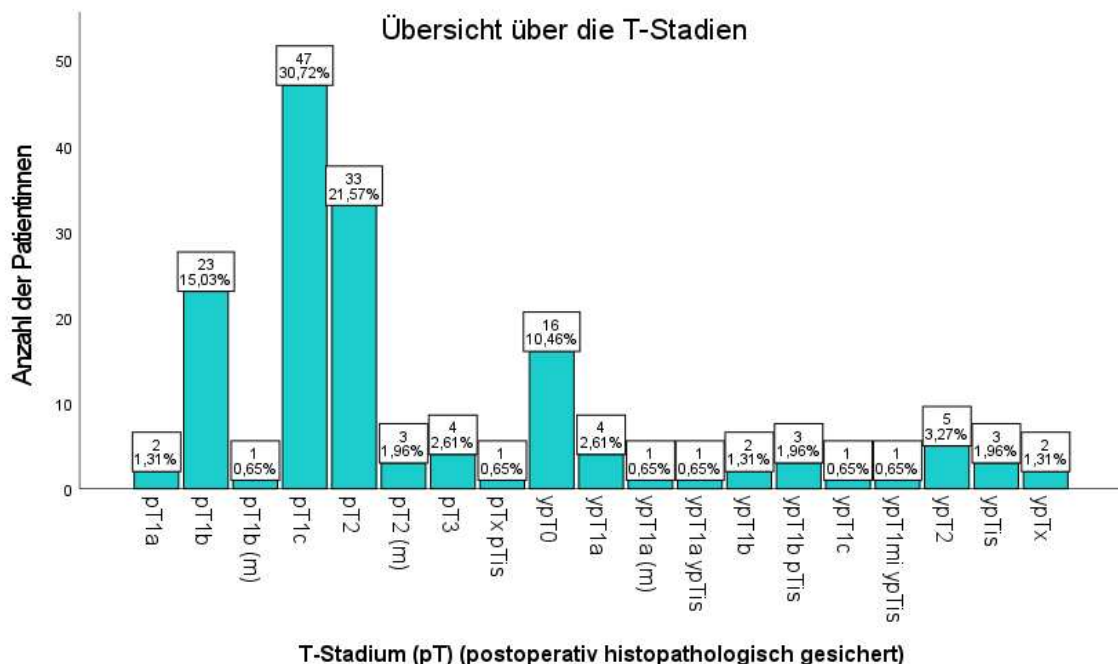
### 2.1.4. Nebendiagnosen

Bei der Daten- und Aktenrecherche wurden ebenfalls die häufigsten Nebendiagnosen erfasst. Bei 71 Patientinnen (45.2%) bestanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine bekannten Vorerkrankungen. Insgesamt 86 Patientinnen (54.8%) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentierte Vorerkrankungen. Unter anderem ließen sich dabei ein arterieller Hypertonus, eine Hypothyreose und/oder ein Diabetes mellitus Typ 2 feststellen. In einigen Fällen war zudem eine Depression diagnostiziert.

## 2.2. Tumorcharakteristika

### 2.2.1. Tumorstadium

In die Analyse der Tumorgröße und -ausbreitung (T) wurden insgesamt 153 Patientinnen eingeschlossen. Bei vier Patientinnen des Patientenkollektivs, trat ein bilaterales Mammakarzinom auf, weshalb diese in der nachfolgenden Darstellung nicht aufgeführt wurden. Die angegebenen T-Stadien beziehen sich auf die postoperativ- und histopathologisch gesicherte Tumorgröße (pT) (8, 17). Am häufigsten kamen die Tumorstadien pT1c (n = 47, 30.7%) und pT2 (n = 36, 23.5%) vor. Bei vier Patientinnen (2.6%) konnte ein fortgeschrittenes pT3-Karzinom festgestellt werden. 39 Patientinnen (25.5%) wurden neoadjuvant (= präoperativ) mit einer Chemotherapie behandelt und sind daher als ypT-Stadium klassifiziert. Von diesen neoadjuvant-behandelten Patientinnen war bei 16 Patientinnen (10.5%) der Tumor in der histopathologischen Aufarbeitung, des durch die Operation gewonnenen Resektats, nicht mehr nachweisbar (s. Abb. 4).



**Abb. 4: T-Stadium (pT) (postoperativ histopathologisch gesichert) (n= 153)**

pT1a= Tumorgröße 0.1-0.5cm, pT1b= Tumorgröße 0.5-1cm, pT1c= Tumorgröße 1-2cm, pT2=Tumorgröße 2-5cm, pT3=Tumorgröße >5cm, pTx = Primärtumor kann nicht beurteilt werden, pTis = *Carcinoma in Situ*, ypT0= Tumor nach neoadjuvanter Therapie nicht mehr nachweisbar, ypT1a= Tumorgröße nach neoad-

## Material und Methoden

juvanter Therapie 0.1-0.5cm, ypT1b= TumorgroÙe nach neoadjuvanter Therapie 0.5-1cm, ypT1c= TumorgroÙe nach neoadjuvanter Therapie 1-2cm, ypT2= TumorgroÙe nach neoadjuvanter Therapie 2-5cm, ypTis= Tumor nach neoadjuvanter Therapie *in situ*, ypTx = TumorgroÙe nach neoadjuvanter Therapie nicht beurteilbar, ypT1mi = TumorgroÙe nach neoadjuvanter Therapie <0.1 cm, Mikroinvasion, (m)= lokal verschiedene Tumorherde, multifokal/multizentrisch (8)

### 2.2.2. Nodalstatus

Insgesamt konnte der Lymphknotenbefall (N = Nodalstatus) (8, 17) von 157 Patientinnen erfasst werden. Bei 103 Patientinnen (65.6%) konnten keine postoperativen Lymphknotenmetastasen (pN = 0) festgestellt werden. In den Resektaten von 47 Patientinnen (29.9%) wiederum wurden nach der Operation Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Am häufigsten traten Lymphknotenmetastasen des Stadiums 1 (6.4%) und 1a (14%) auf. Bei fünf Patientinnen (3.2%) fanden sich Mikrometastasen in den untersuchten Lymphknoten und vier Patientinnen (2.6%) hatten bereits ein Stadium 2a. Drei Patientinnen (1.9%) hatten ein fortgeschrittenes Stadium 3 (a und b) und bei sieben Patientinnen (4.5%) konnte ein Lymphknotenbefall histopathologisch postoperativ nicht beurteilt (pN= X) werden. Der Nodalstatus wurde im Rahmen der brusterhaltenden Therapie als pN (pathologisch gesichert) erfasst (s. Abb. 5).

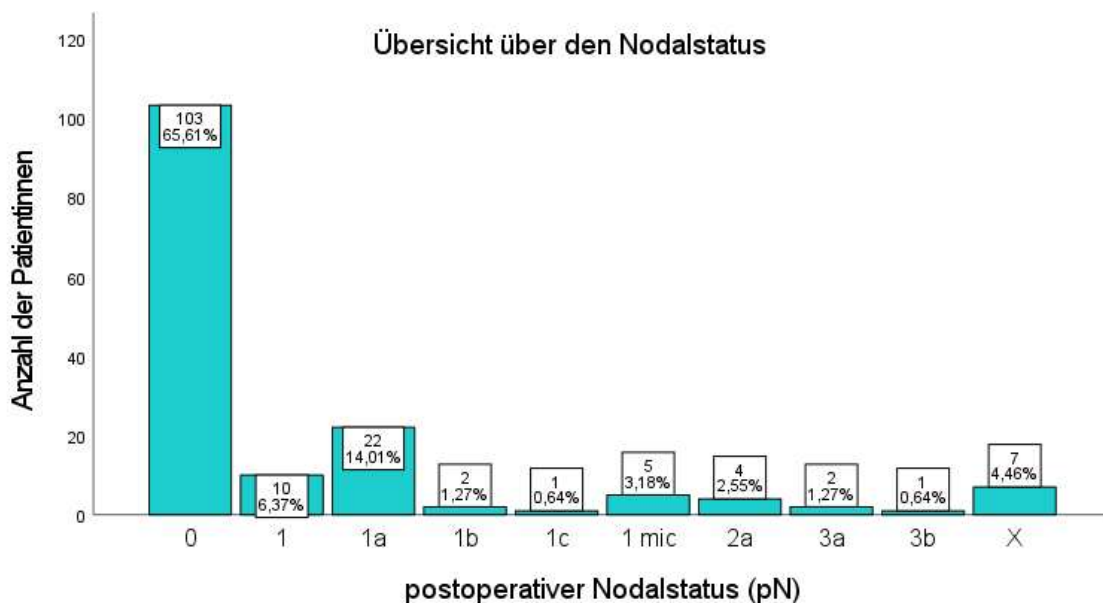


Abb. 5: Übersicht über die Verteilung des postoperativen Nodalstatus (pN) im Patientenkollektiv (n= 157)

## Material und Methoden

0 = keine Lymphknoten (LK) befallen, 1 = 1-3 axilläre Lymphknoten, LK Befall an A.mammaria interna, 1a = 1-3 axilläre LK, 1b = A.mammaria interna, 1c = 1-3 axilläre LK und mikroskopischer Befall der LK der A.mammaria interna, 1 mic = Mikrometastasen >0.2 mm aber <2.0 mm, 2a = 4-9 axilläre Lymphknoten, 3a = >10 axilläre oder infraklavikulär befallene Lymphknoten, 3b = >10 axilläre und entlang A.mammaria interna, X = LK können nicht beurteilt werden (8)

### 2.2.3. Histologie und Lokalisation

In Bezug auf die Lokalisation des Tumors zeigte sich die rechte Brust geringfügig häufiger betroffen als die linke Brust. Insgesamt war bei 50.3 % der Patientinnen die rechte Brust befallen und bei 47.1 % der Patientinnen die linke Brust betroffen. Bei vier Patientinnen (2.5%) wurde ein bilaterales Mammakarzinom diagnostiziert (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Tumorlokalisation**

<u>Tumorlokalisation:</u>	<u>Häufigkeit:</u>	<u>Prozent (%):</u>
Rechte Mamma	79	50.3
Linke Mamma	74	47.1
Beidseits	4	2.5
Gesamt:	157	100

Von 151 Patientinnen des Patientenkollektivs konnten Daten bezüglich des präoperativen histopathologischen *Grading* erhoben werden. Bei sechs Patientinnen fehlte eine genaue Angabe hierzu. In der Auswertung der erhobenen *Grading*-Daten zeigten sich am häufigsten mittelgradig-differenzierte G2-Tumore (n = 89, 58.9%) histologisch gesichert, gefolgt von gering differenzierten G3-Tumoren (n = 34, 22.5%) und hochdifferenzierten G1-Tumoren (n = 28, 18.5%) (8, 49). Eine Übersicht des *Grading* erfolgt in Tabelle 2.

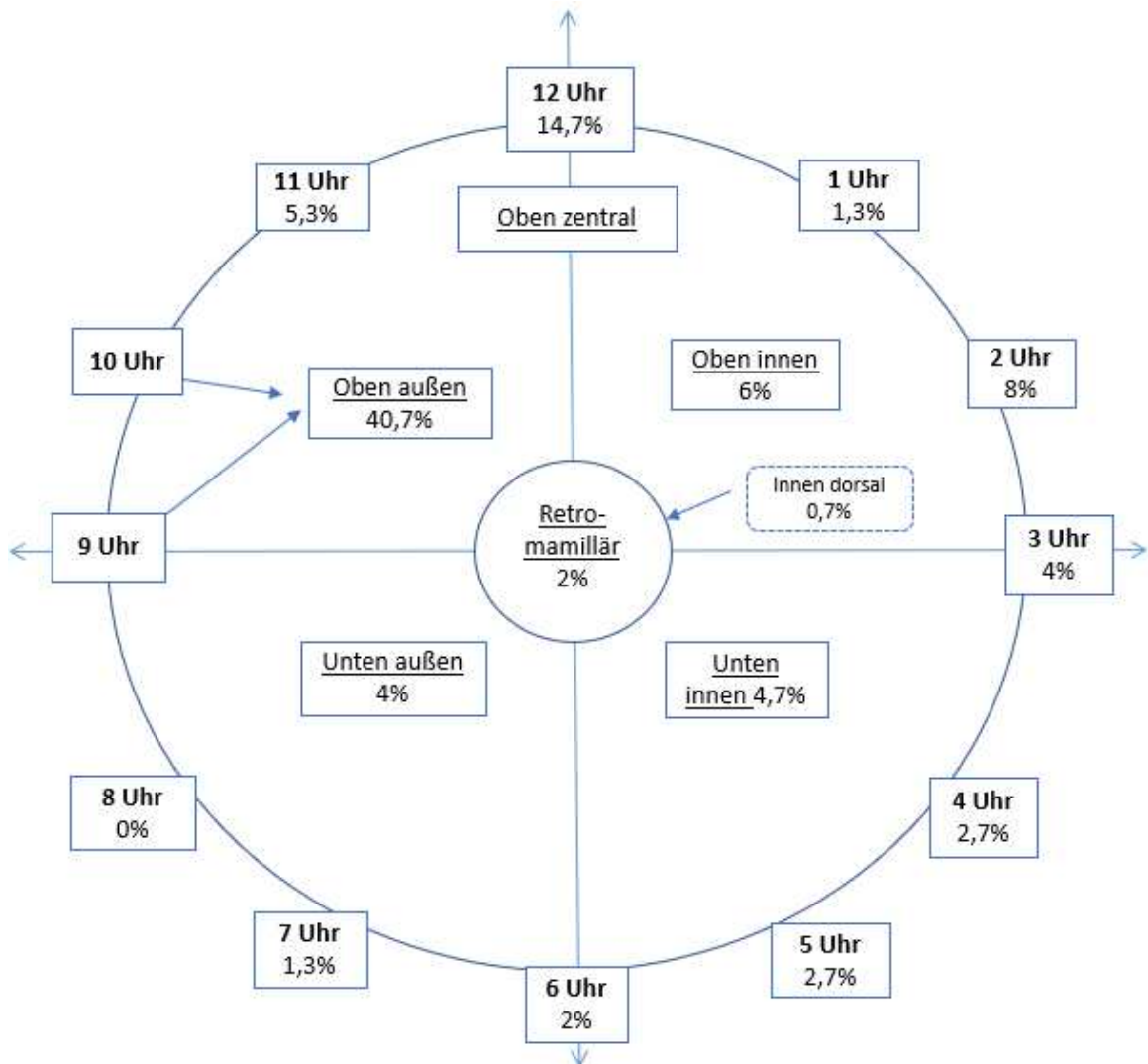


**Tabelle 2: Grading**

<u>Grading:</u>	<u>Häufigkeit:</u>	<u>Prozent (%):</u>
G1 = hoch differenziert	28	18.5
G2 = mittelgradig differenziert	89	58.9
G3 = gering differenziert	34	22.5
<i>Grading</i> -Daten gesamt:	151	100

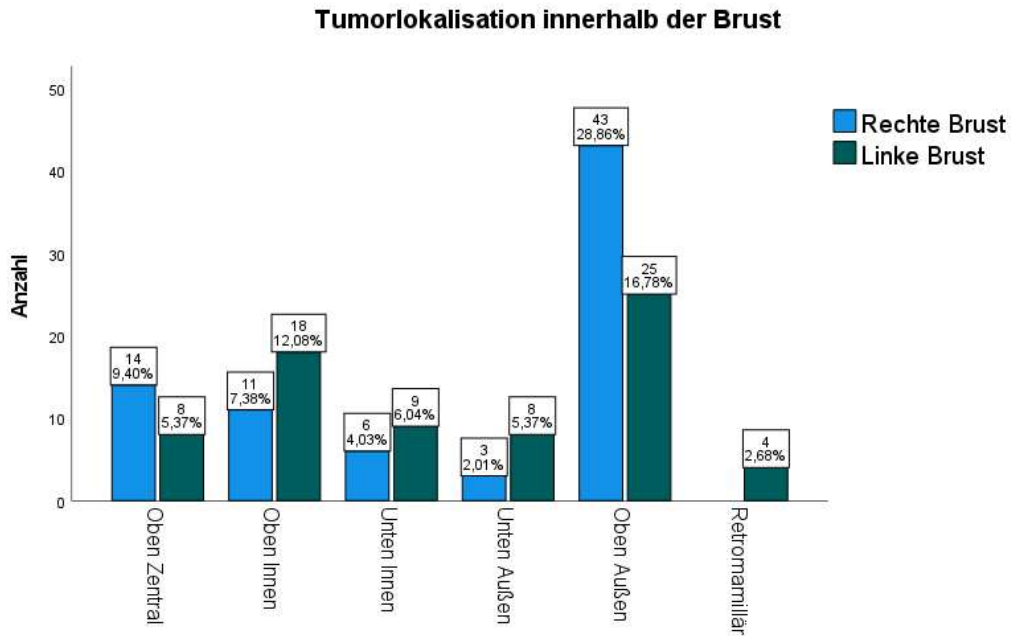
G = *Grading*

Betrachtet man die Tumorlokalisierung der Primärtumore innerhalb der Brust, zeigte sich der obere äußere Quadrant (9 - 10 Uhr) mit 40.7 % am häufigsten betroffen. Als zweithäufigste Lokalisation ließ sich die Position bei 12 Uhr mit 14.7 % der Patientinnen ermitteln (inklusive der Lokalisation oben zentral). Bei drei Patientinnen (2 %) war der Primärtumor retromamillär gelegen und bei einer Patientin lag er innen dorsal. Ebenfalls waren einige der Primärtumore bei 2 Uhr (8 %) oder 3 Uhr (4 %) lokalisiert (s. Abb. 6). Bei sieben Patientinnen des Patientenkollektivs fehlte die genaue Angabe zur Lokalisation des Tumors.

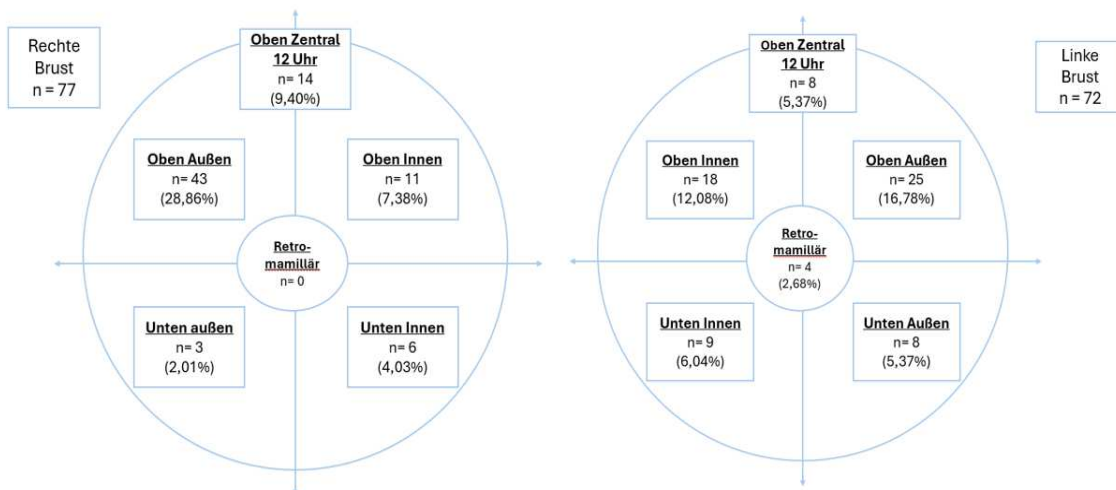


**Abb. 6: Schematische Darstellung der Tumorlokalisation innerhalb der Brust (n= 150)**

Zur besseren Darstellung können die verschiedenen Tumorlokalisationen der linken und rechten Brust nochmal innerhalb der Brust zusammengefasst werden. Dabei können die Lokalisationen in sechs verschiedenen Untergruppe unterteilt werden: oben zentral, oben innen, unten innen, unten außen, oben außen sowie eine retromamilläre Lage des Tumors (s. Abb. 7 und 8). Die Lokalisation einer Patientin mit bilateralem Mammakarzinom wurde in der Aufteilung in linke und rechte Brust in Abbildung 7 und 8 nicht dargestellt.



**Abb. 7: Verteilung der Häufigkeiten der Tumorlokalisationen innerhalb der linken und rechten Brust (n= 149)**



**Abb. 8: Schematische Darstellung der Tumorlokalisationen innerhalb der rechten und linken Brust (n= 149)**

## Material und Methoden

Bestimmt wurde außerdem das Vorhandensein von Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PR), sowie das Vorliegen von HER2neu-Rezeptoren (*engl. human epidermal growth factor receptor 2*). Insgesamt konnten die Daten dabei von 155 Patientinnen des Patientenkollektivs ermittelt werden. Die Auswertung des Rezeptorstatus ergab bei 13 Patientinnen (8.4 %) ein *Triple*-negatives Karzinom (= keine der beschriebenen Rezeptoren nachweisbar) und bei 49 Patientinnen (31.6%) ein *Triple*-positives Karzinom (= Vorhandensein aller drei Rezeptoren). Insgesamt zeigten 140 Patientinnen (90.3 %) eine positive Expression gegenüber Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren. In 83 Fällen (53.6%) zeigten sich beide Rezeptoren positiv, in sechs Fällen (3.9%) waren nur der Östrogenrezeptor und der HER2neu-Rezeptor nachweisbar. Bei einer Patientin (0.6%) konnte das Vorhandensein eines Östrogenrezeptors festgestellt werden und bei einer weiteren Probandin (0.6%) gelang ebenfalls nur der Nachweis eines Progesteron- und HER2neu-Rezeptors (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Rezeptorstatus**

<u>Rezeptorstatus:</u>	<u>Häufigkeit:</u>	<u>Prozent (%):</u>
<i>Triple</i> -positiv	49	31.6
<i>Triple</i> -negativ	13	8.4
PR+ ER+ Her2neu –	48	31
PR+ ER+ Her2neu – (1+)	35	22.6
ER+ PR – Her2neu +	6	3.9
ER- PR – Her2neu +	2	1.3
ER – PR + Her2neu +	1	0.6
ER + PR – Her2neu -	1	0.6
Gesamt	155	100

ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor, HER2neu = *engl. human epidermal growth factor receptor 2*, + = positiv, - = negativ

Am häufigsten präsentierte sich in der histologischen Sicherung mit insgesamt 70.8 % (n= 109) das invasiv duktales Karzinom (auch als nicht-spezifischer Typ (NST) bezeichnet (50)), sowohl mit als auch ohne *Carcinoma ductale in situ* (DCIS). 24.7 % der Patientinnen (n= 38) davon wiesen ein DCIS auf. Bei 8.4 % der Patientinnen (n= 13) ließ sich ein invasiv lobuläres Karzinom nachweisen und

## Material und Methoden

bei ebenfalls 8.4 % der Patientinnen (n= 13) konnte ein *Triple*-negatives Karzinom festgestellt werden. In Einzelfällen zeigten sich weitere histologische Komponenten. So wurde bei drei Patientinnen (1.9%) eine apokrine Komponente detektiert, zwei Patientinnen (1.3%) zeigten einen muzinösen Typ und bei drei Patientinnen (1.9%) ließ sich ein zusätzliches *Carcinoma lobulare in situ* (LCIS) sichern (s. Tabelle 4). Bei drei Patienten des Patientenkollektivs fehlte die genaue Angabe zur Histologie des Tumors.

**Tabelle 4: Histologie**

<u>Histologie:</u>	<u>Häufigkeit:</u>	<u>Prozent (%):</u>
NST/ invasiv duktal	71	46.1
NST + DCIS	38	24.7
Invasiv	3	1.9
Invasiv lobulär	13	8.4
<i>Triple</i> negativ	13	8.4
Invasiv/NST mit apokriner Komponente	2	1.3
Invasiv/NST mit apokriner Komponente + DCIS	1	0.6
Bifokal invasiv NST	1	0.6
NST + lobuläre Neoplasie Grad 1	1	0.6
muzinös	2	1.3
Invasiv lobulär + DCIS	2	1.3
Invasiv lobulär + LCIS	2	1.3
NST + <i>lymphangiosis carcinomatosa</i>	2	1.3
NST + LCIS	1	0.6
<i>Lymphoepithelioma like</i> -Karzinom	1	0.6
Kein spezifischer Typ	1	0.6
Gesamt	154	100

DCIS = *Carcinoma ductale in situ*, LCIS = *Carcinoma lobulare in situ*, NST = nicht-spezifischer Typ

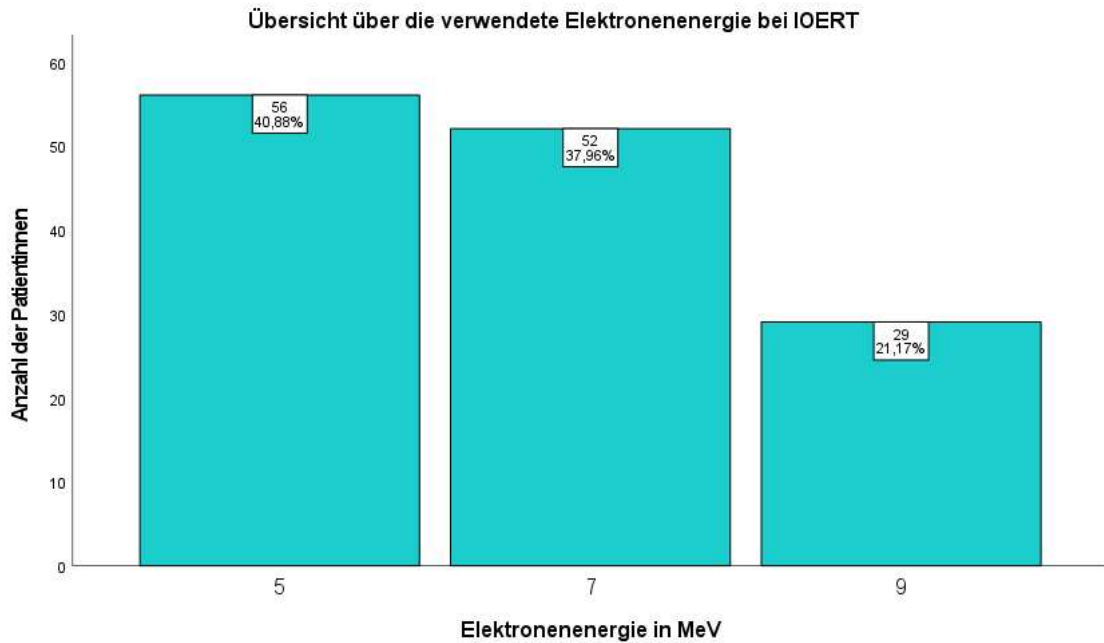
### 2.2.4. Fernmetastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnose ergab sich bei 148 Patientinnen (94.3%) des Patientenkollektivs kein Anhalt für eine Fernmetastasierung. Bei einer Patientin (0.6%) bestand eine bekannte ossäre Metastasierung bei bekanntem Zustand nach Mammakarzinom der Gegenseite. Bei acht Patientinnen (5.1%) konnte das Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilt werden. Eine Patientin davon hatte eine pulmonale Auffälligkeit, die sich drei Jahre nach der Mammakarzinom-Behandlung zu einem Zweitkarzinom im Sinne eines Bronchialkarzinoms entwickelte.

## 2.3. Therapieverfahren

### 2.3.1. Intraoperative Elektronen Bestrahlung

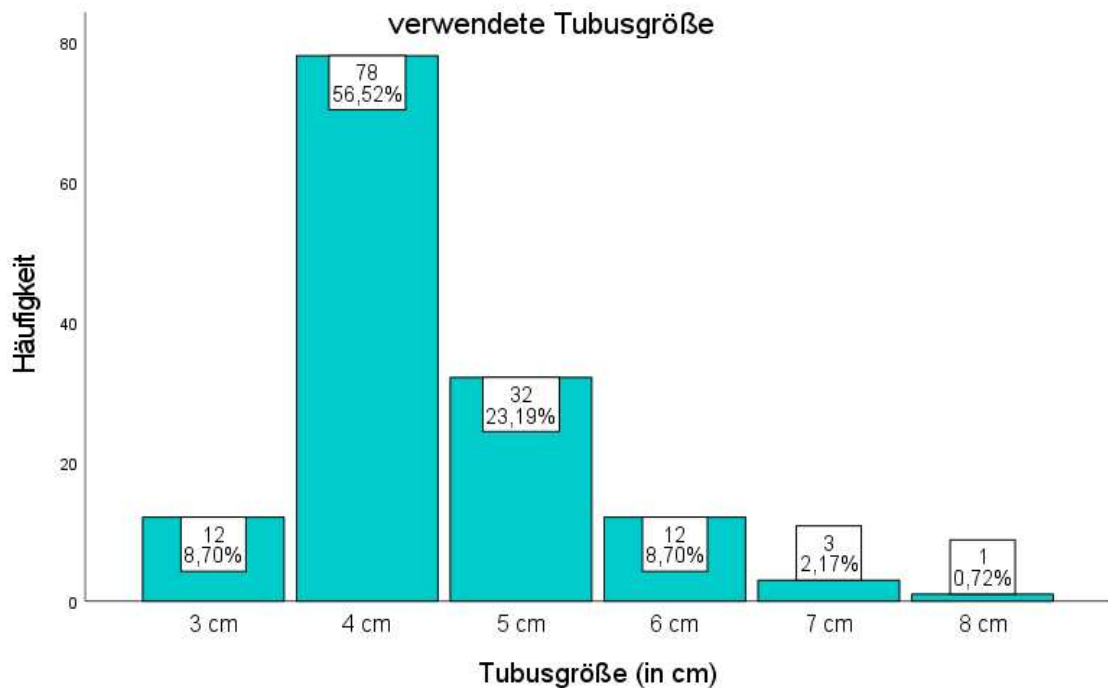
Die intraoperative Bestrahlung erfolgte mit einem Linearbeschleuniger im Rahmen der brusterhaltenden Operation. Zunächst wurde der Tumor operativ entfernt und anschließend mit zu Hilfenahme von unterschiedlichen Adaptionen und Applikatoren eine *Boost*-Bestrahlung im ehemaligen Tumorbett an der betroffenen Brust durchgeführt. Dabei wurden entweder 5, 7 oder 9 MeV Elektronen zur Bestrahlung eingesetzt. Nachfolgend konnte von 137 Patientinnen des Patientenkollektivs die MeV ermittelt werden. Mit insgesamt 40.9 % wurde am häufigsten eine Bestrahlung mit 5 MeV (n= 56) durchgeführt, gefolgt von 7 MeV (n= 52, 37.9 %) und anschließend 9 MeV (n= 29, 21.2 %) (s. Abb. 9).



**Abb. 9: Übersicht über die verwendete Elektronenenergie in MeV (n= 137)**

Neben der Elektronenenergie erfolgte während der Operation unter Sicht die Auswahl des Applikationswinkels und der Tubusgröße. Dabei konnte von 138 Patientinnen des Patientenkollektivs Daten bezüglich der Tubusgröße und von 137 Patientinnen bezüglich des Applikationswinkels ermittelt werden. Bei den anderen Patienten fehlten die Angaben hierzu. In Bezug auf die Tubusgröße, die nach der Tumorgröße und dem Operationsfeld ausgewählt wurde, erfolgte am häufigsten die Durchführung der Bestrahlung mit einem 4 cm (n = 78, 56.5%) oder 5 cm großen Tubus (n = 32, 23.2%) (s. Abb. 10).

Dabei wurde bei einem 4 cm großen Tubus am häufigsten ein Applikationswinkel von 22.5° (n = 44, 32.1%) oder 45° (n = 20, 14.6%) gewählt. Bei einer Tubusgröße von 5 cm wurde sich ebenfalls am häufigsten für einen Winkel von 22.5° (n = 18, 13.1%) oder 0° (n = 11, 8%) entschieden. Insgesamt erfolgte am häufigsten die Durchführung der Bestrahlung mit einem Applikationswinkel von 22.5° (n = 74, 54%), gefolgt von 0° (n = 33, 24.1%) und 45° (n = 30, 21.9%).



**Abb. 10: Tubusgröße in cm während brusterhaltender Therapie und der intraoperativen Bestrahlung (n= 138)**

### 2.3.2. Adjuvante Bestrahlung

Von 157 Patientinnen erhielten insgesamt 146 eine adjuvante Bestrahlung in der Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Dabei wurden 74 Patientinnen (47.1%) hypofraktioniert mit 5 x 2.7 Gy bis 40.5 Gy perkutan im Bereich der gesamten Brust bestrahlt und 72 Patientinnen (45.9%) erhielten eine normofraktionierte Bestrahlung mit 5 x 1.8 Gy bis 50.4 Gy. Bei den restlichen Patientinnen (n=11, 7%) erfolgte die Bestrahlung nach intraoperativem *Boost* und brusterhaltender Therapie nicht am Universitätsklinikum Düsseldorf. Insgesamt erhielten 23 Patientinnen (15.8%), der in Düsseldorf bestrahlten (23/146), ergänzend zur perkutanen Bestrahlung eine Bestrahlung der infra- und supraklavikulären Lymphabflusswege. Eine Patientin erhielt eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums (0.7%) (s. Tabelle 5). Bei allen Patientinnen des Patientenkollektivs erfolgte die intraoperative Applikation von 10 Gy Elektronen. Zur besseren Veranschaulichung wird nachfolgend in der Arbeit die Gesamtbestrahlungsdosis betrachte, die sich aus der Gesamtdosis der normo-



## Material und Methoden

oder hypofraktionierten perkutanen Ganzbrustbestrahlungsdosis zusammengesetzt, sowie dem intraoperativen Elektronen *Boost* von 10 Gy.

**Tabelle 5: Übersicht der Bestrahlungstechnik**

<u>Übersicht Strahlendosis:</u>	<u>Gesamtbestrahlungsdosis inklusive Boost:</u>	<u>Häufigkeit:</u>
5 x 2.7 Gy bis 40.5 (hypofraktioniert)	50.5 Gy	74 (47.1%)
5 x 1.8 Gy bis 50.4 (normofraktioniert)	60.4 Gy	72 (45.9%)
Nicht am UKD		11 (7%)
Gesamt		157 (100%)
<u>Infra- und Supraklavikuläre Bestrahlung/ ergänzende Bestrahlung am Uniklinikum:</u>		
Ja		23 (15.8%)
Nein		122 (83.6%)
Mediastinale Bestrahlung		1 (0.7%)
Gesamt		146 (100%)

Gy = Gray, UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf

### 2.3.3. Chemotherapie

In dem nachfolgenden Abschnitt erfolgt die Darstellung der verwendeten Chemotherapeutika. Von 157 Patientinnen erhielten 73 Patientinnen (46.5%) eine Chemotherapie (36 Patientinnen (22.9%) im Rahmen einer neoadjuvanten Applikation und 34 Patientinnen (21.7%) eine adjuvante Durchführung) und bei 84 Patientinnen (53.5%) erfolgte keine ergänzende Behandlung. Zwei Patientinnen (1.3%) stimmten einer neoadjuvanten Behandlung mit Tamoxifen zu, lehnten eine Chemotherapie jedoch ab. Bei weiteren drei Patientinnen (1.9%) musste die Chemotherapie abgebrochen werden aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes und verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen. Einmal erfolgte die Umstellung einer neoadjuvanten Therapie mit TCH (Trastuzumab/ Docetaxel/ Carboplatin) auf nab-Paclitaxel und Carboplatin mit dualer Blockade. Und ebenfalls einmal kam es gegen Ende des Chemotherapiezyklus zu einer Dosisreduktion bei aufgetretener Neurotoxizität. Am häufigsten sowohl neoadjuvant als auch ad-

## Material und Methoden

juvant erfolgte der Einsatz von Paclitaxel und der Kombination Epirubicin mit Cyclophosphamid. Im Rahmen der Neoadjuvante Durchführung erfolgte als zweithäufigste Gabe noch das Hinzuziehen von Carboplatin. Bei der adjuvanten Gabe erfolgte als zweithäufigstes Schema die Kombination aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid mit Docetaxel. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Chemotherapeutika erfolgt in Tabelle 6.

Von den 36 Patientinnen (22.9%) mit einer Neoadjuvanten Chemotherapie ergaben sich folgende Tumorregressionsgrade nach SINN. Bei 17 (10.8%) lag ein Regression Grad von 4 vor, 10 Patientinnen (6.4%) hatten eine Regression Grad 1, 6 Patientinnen (3.8%) Grad 2 und zwei Patientinnen (1.3%) Grad 3. Eine Patientin mit bilateralem Mammakarzinom hatte in der linken Brust Grad 2 und rechten Brust Grad 3.

Von insgesamt 157 Patientinnen ließ sich bei 20 Patientinnen eine Überexpression (12.7%) nachweisen. Bei 108 Patientin (68.8%) lag keine Überexpression vor und bei 29 Patientinnen (18.5%) fehlte die Angabe dazu.

**Tabelle 6: Übersicht der Chemotherapeutika**

	Chemotherapeutikum	Häufigkeit	Prozent (%)
<u>Neoadjuvant</u>	PACLI + EC	14	8.9
	PACLI + CARBO + EC	6	3.8
	NAB-PACLI + EC (+ CARBO)	5	3.2
	PACLI + DB	2	1.3
	PACLI + EC + DB	5	3.2
	TCH + P	3	1.9
	FEC + DOCE	1	0.6
Gesamt neoadjuvant:		36	22.9
<u>Adjuvant</u>	PACLI + EC	19	12.1
	PACLI + CARBO + EC	1	0.6
	NAB-PACLI + EC (+ CARBO)	2	1.3
	PACLI + DB	2	1.3
	PACLI	1	0.6
	NAB-PACLI + CAPE + GEM + CARBO	1	0.6
	FEC + DOCE	7	4.5

## Material und Methoden

	FEC + PACLI	1	0.6
Gesamt adjuvant:		34	21.7
Chemotherapie abgebrochen:		3	1.9
Chemotherapie gesamt:		73	46.5
Keine Chemotherapie:		84	53.5
<u>Gesamt:</u>		157	100

PACLI = Paclitaxel, NAB-PACLI = nab-Paclitaxel, EC = Epirubicin und Cyclophosphamid, CARBO = Carboplatin, DB = Duale Blockade (Trastuzumab/Pertuzumab), TCH = Trastuzumab, Doxetaxel, Carboplatin), P = Pertuzumab, CAPE = Capecitabine, GEM = Gemcitabine, FEC = 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, DOCE = Docetaxel

### 2.3.4. Operationsverfahren

Im Nachfolgenden werden die verwendeten Operationsverfahren aufgeführt. Im Rahmen ihrer Tumorthherapie wurden die Patientinnen brusterhaltend therapiert. Bei einer Patientin des Patientenkollektivs fehlte die genaue Angabe zum detaillierten Operationsverfahren. Am häufigsten erfolgte dabei eine brusterhaltende Operation mit Segmentresektion der betroffenen Brust, mit entweder direkter Sentinellymphonodektomie, Biopsie des Sentinel Lymphknoten oder mit ergänzender Lymphknotenentfernung der Axilla. Bei zehn Patientinnen (6.4%) erfolgte nur eine Segmentresektion. Ebenso erfolgte bei zehn Patientinnen (6.4%) vor der operativen Versorgung und Sentinellymphonodektomie eine Markierung mit Röntgenlokalisationsclips. Bei insgesamt acht Patientinnen (5.1%) erfolgte eine tumorlageadaptierte Reduktionsplastik und bei einer Patientin (0.6%) erfolgte eine Mamillenresektion (s. Tabelle 7).

**Tabelle 7: Übersicht der verwendetet Operationstechniken**

<u>Operationsverfahren</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Prozent (%)</u>
BET + Segmentresektion + Sentinellymphonodektomie (SLN) / SNB	67	42.9
BET + Segmentresektion + SLN der Axilla	13	8.3
BET + sonographische Markierung + Präparateradiographie + LNE	11	7.1
BET mit SLN + LNE Axilla	10	6.4
BET + Segmentresektion	10	6.4
BET nach Röntgenlokalisationsclip + SLN	10	6.4
BET + Tumorlageadaptierte Reduktionsplastik + SLN	8	5.1
BET + Segmentresektion + Röntgenlokalisationsclip + SLN Axilla	6	3.8
BET + Lymphonodektomie axillär Level 1 + 2	6	3.8
BET + radiologische Drahtmarkierung + axilläre LNE-Level 1 + 2	4	2.6
BET mit Defektdeckung durch Mobilisation und Adaptation von mehr als 25% + SLN	3	1.9
BET mit Sentinelmarkierung	2	1.3
BET + tumorlageadaptierte Mastopexie + SLN + Axilladissektion Level 1 + 2	2	1.3
BET + tumorlageadaptierte Mastopexie + intraoperative Axillaexploration	1	0.6
BET + intraoperative Exploration der Lymphabflusswege	1	0.6
BET mit Mamillenresektion	1	0.6
BET nach Röntgenlokalisationsclip + Defektdeckung durch Mobilisation und Adaptation von mehr als 25%	1	0.6
<u>Gesamt:</u>	156	100

BET = Brusterhaltende Therapie, SLN = Sentinel-Lymphonodektomie, SNB = Sentinel-Lymphknotenbiopsie, LNE = Lymphonodektomie

### 2.4. Statistische Auswertung

#### 2.4.1. Datenerhebung

Im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge wurde von einem Arzt oder einer Ärztin der Strahlentherapie und Radioonkologie anhand eines Fragebogens basierend auf den LENT-SOMA-Kriterien, die radiogenen Spätnebenwirkungen Organgruppenspezifisch für Brust, Lunge, Haut und subkutanes Gewebe sowie das Herz erhoben (Grad 0 bis Grad 3 oder 4) (47, 48). Zusätzlich wurden die Patientinnen nach dem Vorhandensein von Schmerzen befragt. Abschließend erfolgte die subjektive Einschätzung der Patientinnen nach der Zufriedenheit des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0-10.

In Bezug auf das Vorhandensein von Spätreaktionen an der bestrahlten Brust wurden die Patientinnen auf das Vorhandensein eines Ödems, Teleangiektasien, eines Armödems (Umfangsdifferenz), einer Fibrose an der Brust und Ulzerationen befragt und untersucht. Ergänzend wurden die Patientinnen auch nach dem Management eines Armödems und einer Ulzeration befragt.

Als nächsten Punkt erfolgte die Erhebung von Veränderungen mit Fokus auf die Lunge. Es wurde nach Husten und dessen Management, nach Atemnot, einer Lungenfibrose und ob sich Brustschmerzen oder Engegefühl nach dem Abschluss der Bestrahlung entwickelt haben, gefragt. Außerdem wurden Veränderungen der Lungenfunktion mit einbezogen.

Die Patientinnen wurden auf das Vorhandensein von Hautreaktionen und Veränderungen untersucht. Dabei wurden die Patientinnen nach Schuppung, Rauheit, Gefühlsstörungen, Ulkus und Nekrosen, Fibrose bzw. Narbe und Atrophie und Kontraktur befragt und untersucht.

Herzspezifische Beschwerden wurden ebenfalls erhoben. Dabei lag der Fokus auf der Befragung und auf der subjektiven Einschätzung der Patientinnen nach Symptomen wie Angina Pectoris, Perikard Schmerzen, Palpitationen, das Auftreten von Knöchelödeme, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen, Herzbeutelkrankungen, Herzinsuffizienz und Myokardischämie.

Die verwendeten Fragebögen sind dem Anhang der Arbeit beigelegt.

## Material und Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 27.0 und R Studio (2023.12.0) für Windows analysiert. Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich bei einem p-Wert von  $<0.05$ . Alle Ergebnisse wurden zweiseitig getestet. Folgende Verfahren wurden dabei verwendet:

- Chi-Quadrat-Test sowie Exakter Fisher-Test
- Odds-Ratio (OR) mit Konfidenzintervall (CI)
- Effektstärke nach Cramers-V (Werte bis 0.2 = kleinem/schwachem Effekt, Werte bis  $> 0.2$  bis 0.6 = mittlerer/mäßigem Effekt und Werte  $> 0.6$  = großem/starkem Effekt) (51-53)
- Mann-Whitney-U-Test
- Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Log Rank-Testung

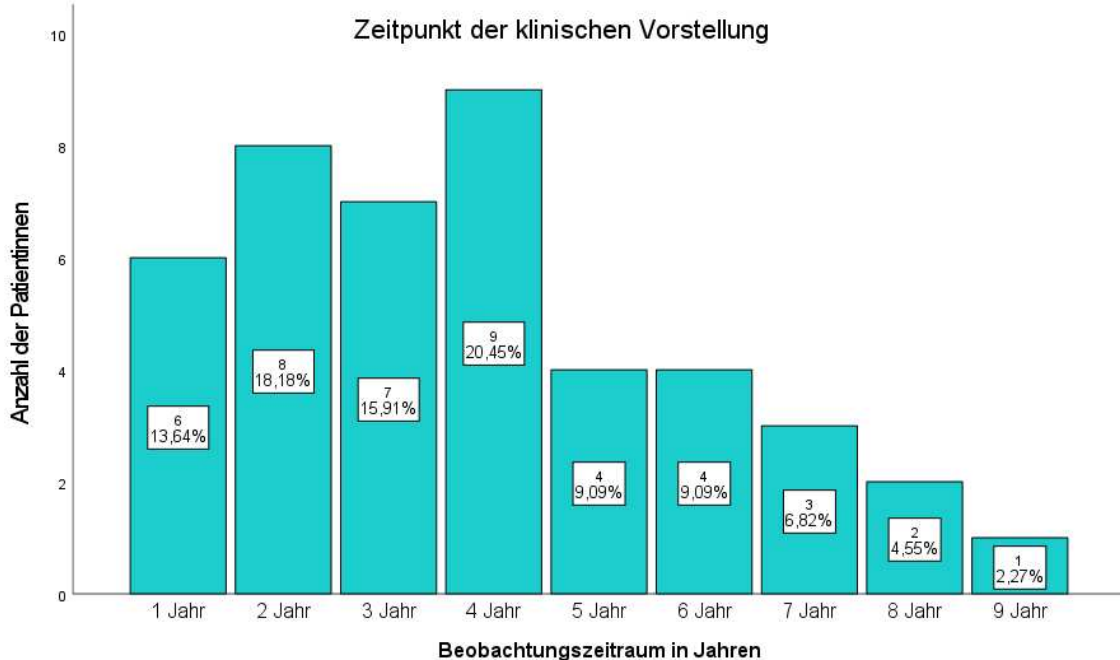
### 2.4.2. Ethikvotum

Für die *Follow-up*-Studie wurde zur Erhebung der radiogenen Spätnebenwirkungen, der Kosmetik und der onkologischen Ergebnisse vor Beginn der Datenerhebung ein Ethikvotum bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität beantragt. Dieses Ethikvotum wurde erteilt und ist unter der Studiennummer 2019-727 und Studien-ID 2019115323 hinterlegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beobachtungszeitraum

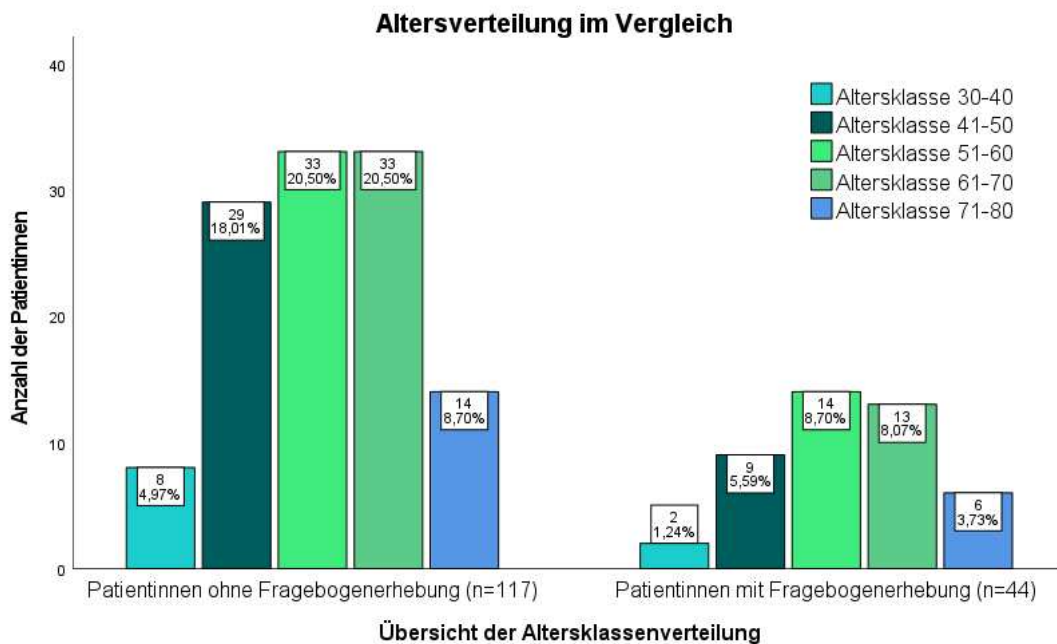
Insgesamt stellten sich 44 Patientinnen in dem Zeitraum Mai 2020 bis Oktober 2021 zu einer postoperativen Verlaufskontrolle im Sinne einer Erhebung der Spätnebenwirkung ihrer Bestrahlungstherapie vor. Die *Follow-up*-Untersuchung erfolgte bei den Patientinnen durchschnittlich nach 52.5 Monaten ( $M = 52.5$ ,  $SD = 25.46$ ). Der früheste Beobachtungszeitraum betrug 18 Monate und der längste 108 Monate. Betrachtet man den postoperativen Beobachtungszeitraum in Jahren, wird deutlich, dass die meisten Patientinnen insbesondere innerhalb der ersten fünf Jahre nach der intraoperativen Bestrahlung in der Klinik vorstellig wurden (s. Abb. 11). 14 Patientinnen (31.81%) konnten innerhalb des 5 bis 9 Jahres nachbeobachtet werden.



**Abb. 11: Zeitpunkt des Studieneinschlusses nach der brusterhaltenden Operation mit intraoperativer Bestrahlung in Jahren (n=44)**

## Ergebnisse

Zwischen den Patientinnen mit und ohne Fragebogenerhebung (Studienein-schluss Ja / Nein) und der Variable Alter bei IOERT bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $U = 2422$ ,  $z = -0.577$ ,  $p = 0.56$ ). Ebenso zeigten sich in der Untersuchung des Rezeptorstatus (positiv / negativ) ( $p = 0.76$ ) und der postoperativen Tumorgröße ( $< T2$  /  $\geq T2$ ) ( $p = 0.43$ ) kein signifikanter Unterschied. In der statistischen Auswertung zeigen sich zusammengefasst keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen, die mittels Fragebogen eingeschlossen werden konnten und den Patientinnen deren Daten mittels Aktenrecherche erhoben wurden. Eine Übersicht der Verteilung des Alters in Kategorien zwischen den beiden Gruppe erfolgt in Abb. 12.



**Abb.12: Übersicht über das Alter aller mittels Datenbank identifizierter Patientinnen in Jahren (n= 161) aufgeteilt in Patientinnen mit Fragebogenerhebung (n=44) und Patientinnen ohne Fragebogenerhebung (n= 117).**



### 3.2. Fragebogen

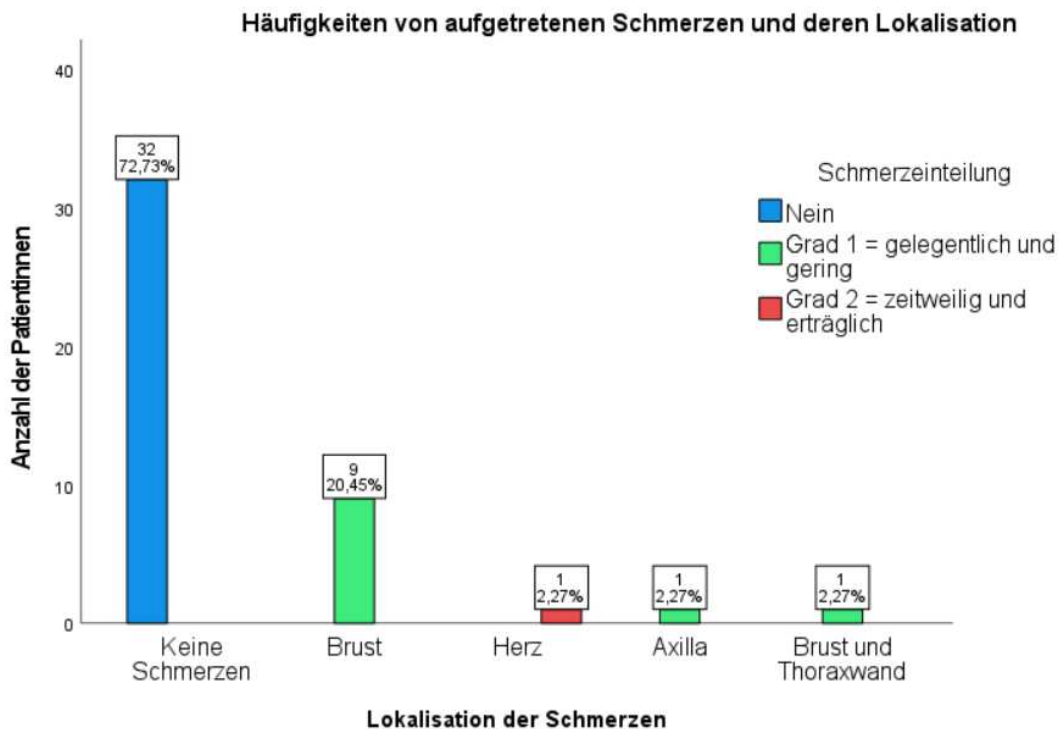
Zur besseren Übersicht der Nebenwirkungen wurden die Spätnebenwirkungen nach den Organgruppen a) Brust, b) Lunge, c) Haut inklusive subkutanem Gewebe und d) Herz sortiert abgefragt und werden nachfolgend ausgewertet (s. Tabelle 7 bis 10) und statistisch mit SPSS und R Studio mögliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung dieser ermittelt. Ergebnisse mit p-Werten  $<0.05$  wurden als signifikant gewertet. Die statistische Testung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test und exaktem Fisher-Test bei kleiner Fallzahl. Ergänzend erfolgte die Bestimmung der Effektstärke nach dem Cramers-V.

#### 3.2.1. Schmerzen

Im Rahmen der Befragung nach Spätreaktionen der Bestrahlung der genannten Organgruppen wurde zudem das Auftreten und Vorhandensein von Schmerzen zum Zeitpunkt der Datenerhebung unterschiedlicher Lokalisationen ermittelt.

Zwölf der 44 Patientinnen (27.3%) gaben an, grundsätzlich unter Schmerzen zu leiden. Elf Patientinnen (25%) bewerteten diese als gelegentlich und gering (Grad 1). Eine Patientin (2.3%) litt unter zweitgradigen Schmerzen.

Bezüglich der Lokalisationen beschrieben neun der zwölf Patientinnen die Schmerzen im Bereich der bestrahlten Brust. Jeweils eine Patientin benannte Beschwerden in der Axilla und eine im Bereich des Herzens. Eine Patientin gab sowohl Schmerzen in der Brust als auch in der Thoraxwand an. Eine der befragten Frauen teilte mit, gelegentlich schmerzlindernde Medikamente einzunehmen (Grad 1 Management). Von höhergradigen Schmerzen wurde nicht berichtet (s. Abb. 13).



**Abb. 13: Übersicht der Schmerzlokalisierung und dessen Gradeinteilung (n= 44)**

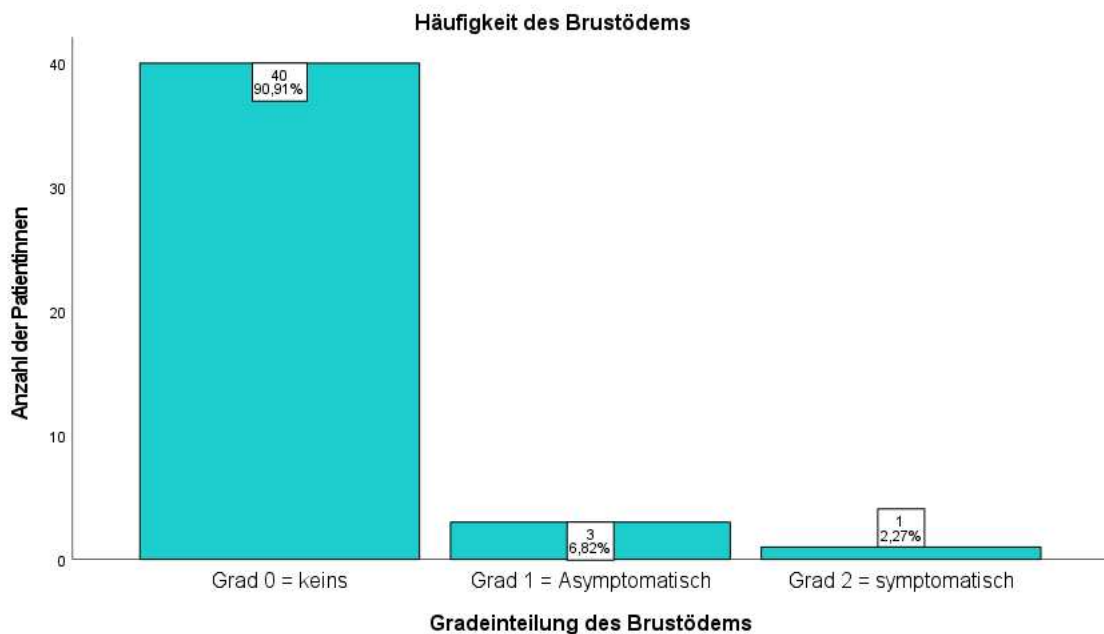
In der statistischen Auswertung mittels SPSS zeigte sich lediglich zwischen dem Vorhandensein einer Fibrose (Hautfibrose Ja / Nein) und dem Auftreten von Schmerzen (Ja / Nein) eine signifikante Korrelation ( $p= 0.045$ , Cramer-V: 0.354). Der Zusammenhang zeigte sich jedoch bei Betrachtung des Cramers-V nur mäßig ausgeprägt. Frauen mit einer Hautfibrose hatten eine 5-fach höhere Chance ebenfalls an Schmerzen zu leiden (OR= 5.400, 95% CI: 1.229; 23.727). Weitere signifikante Korrelationen ließen sich nicht ermitteln.

### 3.2.2. Brust

#### Brustödem

Betrachtet man die Spätreaktionen, die die Brust selbst betreffen, lässt sich festhalten, dass 90.9% der Patientinnen (n= 40) zum Zeitpunkt der Erhebung kein Ödem an der bestrahlten Brust aufwiesen. Bei drei Patientinnen (6.8%) kam es zu einem Ödem ersten Grades und eine Patientin (2.3%) gab ein Ödem Grad 2 an. Ein Ödem dritten Grades (sekundäre Dysfunktion) stellte sich bei keiner Patientin heraus (s. Abb. 14).

Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen dem Vorliegen eines Brustödems und dem Applikationswinkel ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.488) als auch der Tubusgröße ( $p= 0.02$ , Cramer-V: 0.676) nachweisen. Vergleicht man das Cramer-V, zeigt sich ein mittelstarker Zusammenhang zwischen der Tubusgröße und dem Vorhandensein eines Brustödems. Mit größerer Tubusgröße zeigte sich signifikant häufiger ein Brustödem. Ebenso zeigte sich bei Frauen, die mit einem Applikationswinkel von  $0^\circ$  bestrahlt wurden, ebenfalls signifikant häufiger ein Brustödem. Weitere signifikante Korrelationen konnten nicht ermittelt werden.



**Abb. 14:** Übersicht über die Gradeinteilung eines Brustödems und deren Häufigkeit (n = 44)

## Ergebnisse

### Armödem (Umfangsdifferenz)

Ergänzend zur Erhebung des Brustödems wurde auch das Vorhandensein eines Armödems bei den Patientinnen untersucht. 88.6 % der Patientinnen (n= 39) gaben kein Armödem mit Umfangsdifferenz an. Grad 1 Veränderungen (Armödem mit 2-4 cm Umfangszunahme) wurden bei fünf Patientinnen (11.4%) festgestellt. Dies zog bei drei Patientinnen (6.8%) eine Therapie im Sinne einer Hochlagerung der Extremität nach sich. Bei zwei Patientinnen (4.5%) wurde das Armödem mit dem Tragen eines Kompressionsverbandes behandelt. Bei vier der fünf Patientinnen ließen sich Daten bezüglich der Brusterhaltenden Operation erheben. Bei zwei Patientinnen erfolgte im Rahmen der BET eine Lymphonodektomie axillär des Level 1 und 2, eine Patientin erhielt neben einer Sentinellymphonodektomie eine ergänzende Lymphonodektomie axillär und eine Patientin erhielt neben der Segmentresektion eine Sentinelnodebiopsie.

In der statistischen Auswertung zeigte der Nodalstatus ( $p= 0.01$ , Cramer-V: 0.485), das Alter ( $\leq 57$  Jahre /  $> 57$  Jahre) ( $p= 0.02$ , Cramer-V: 0.375) als auch die Durchführung einer supra- und infraklavikulären Bestrahlung ( $p= 0.04$ , Cramer-V: 0.386) eine signifikante Korrelation. Bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus, Alter unter 57 Jahren oder erfolgter supra- und infraklavikulärer Bestrahlung zeigte sich signifikant häufiger ein Armödem zum Zeitpunkt der klinischen Vorstellung. Der Vergleich der Effektstärke zeigte sich als mäßig stark ausgeprägt. Weitere signifikante Zusammenhänge konnten nicht ermittelt werden.

### Teleangiektasie

Gefäßneubildungen im Sinne von Teleangiektasien an der bestrahlten Brust, traten bei 6.8 % der Patientinnen (n= 3) auf. Zwei (4.5%) davon waren erstgradig und eine drittgradig (2.3%). Bei den restlichen Patientinnen (n=41, 93.2%) ließen sich keine Teleangiektasien feststellen. Signifikante Korrelation für die Entwicklung einer Teleangiektasie konnten nicht ermittelt werden. Auch zeigte eine supra- und infraklavikuläre Bestrahlung keinen Einfluss auf die Entstehung einer Teleangiektasie ( $p= 0.50$ ) ebenso wie die Tumorlokalisierung (Linke Brust / Rechte Brust) ( $p= 0.89$ ).

## Ergebnisse

### Fibrose und Fettnekrose

Eine Fibrose wurde bei insgesamt 25 % der befragten Patientinnen (n= 11) im ehemaligen Bestrahlungsgebiet an der Brust detektiert. Sieben Patientinnen entwickelten eine kaum tastbare Verdichtung im Sinne einer erstgradigen Fibrose (15.9%). Bei vier Patientinnen (9.1%) konnte eine Fibrose Grad 2 festgestellt werden. Höhergradige Veränderungen traten bei keiner Patientin auf. Bei einer Patientin (2.3%) konnte eine erstgradige Fettnekrose festgestellt werden. Zwischen dem Auftreten einer Brustfibrose und Hautfibrose bestand ein signifikanter Zusammenhang ( $p = <0.001$ ). Patientinnen, die eine Brustfibrose aufwiesen, zeigten signifikant häufiger eine begleitende Hautfibrose. Weitere signifikante Korrelationen konnten nicht ermittelt werden.

### Ulzeration

Eine Ulzeration an der Brust im bestrahlten Gebiet konnte bei keiner Patientin festgestellt werden. Bei einer Patientin der 44 erfolgte eine Enthaltung der Beantwortung der Frage, sodass nur von 43 Patientinnen eine Beurteilung dokumentiert werden konnte. Eine Übersicht über alle erhobenen brustspezifischen Spätnebenwirkungen ist in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8: Übersicht der brustspezifischen Spätnebenwirkungen, welche mittels Fragebogen ermittelt wurden**

n=44 Patientinnen	Brustspezifische Spätreaktionen (Anzahl – Prozent)					
	keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gesamt
Brustödem	40 (90.9%)	3 (6.8%)	1 (2.3%)	0		44 (100%)
Teleangiektasien	41 (93.2%)	2 (4.5%)	0	1 (2.3%)		44 (100%)
Fibrose (oder Fettnekrose (FN))	32 (72.7%)	7 (15.9%) + 1FN (2.3%)	4 (9.1%)	0		44 (100%)
Armödem	39 (88.6%)	5 (11.4%)	0	0	0	44 (100%)
Ulzeration	43 (100%)	0	0	0	0	43 (100%)

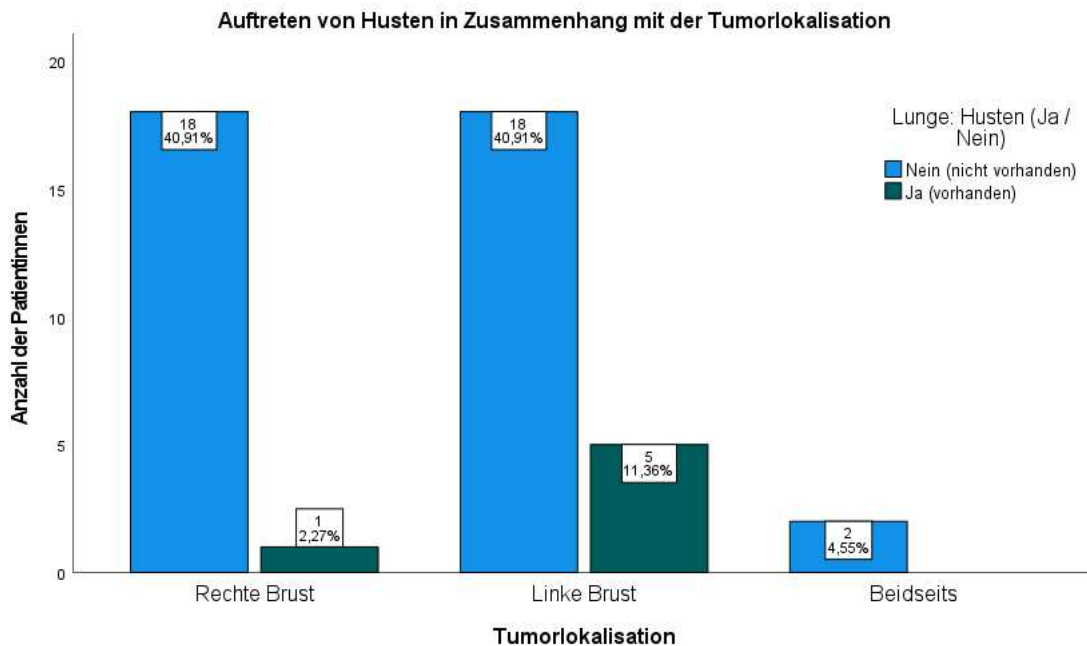
n= Anzahl der Patientinnen, bei denen im Rahmen einer postoperativen Verlaufskontrolle Spätnebenwirkungen ihrer Bestrahlungstherapie erhoben wurden. FN = Fettnekrose. Bei der Befragung nach dem Vorhandensein eines Brustödems, Teleangiektasien, Fibrose oder Fettnekrose erfolgte die Erhebung bis Grad 3 Nebenwirkungen.

### 3.2.3. Lunge

#### Husten

Insgesamt wurden von 13.6 % der befragten Patientinnen (n= 6), das gelegentliche Auftreten von Husten (Grad 1), zum Zeitpunkt der Nachsorge nach abgeschlossener Therapie, angegeben. Eine Patientin therapierte diesen mit nicht-zentral-wirksamen Antitussiva. 86.4% gaben keinen Husten als neu aufgetretenes Symptom nach der Bestrahlungstherapie an (n= 38).

Zwischen dem Auftreten von Husten und Atemnot zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p = <0.007$ , Cramer-V: 0.500). Patientinnen mit Husten zeigten statistisch häufiger begleitend Atemnot. Der Zusammenhang zeigte sich in Betrachtung des Cramer-V als mittelstark ausgeprägt. Weitere Einflussfaktoren konnten nicht ermittelt werden. Auch die Tumorlokalisationen zeigte keinen signifikanten Einfluss für das Vorhandensein von Husten (s. Abb. 15).



**Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Husten und der Lokalisation des Tumors (n= 44)**

### Lungenfibrose

Eine klinische Lungenfibrose konnte bei keiner der befragten Patientin festgestellt werden. Eine der 44 befragten Patientinnen enthielt sich bei der Beantwortung dieser Frage.

### Lungenfunktion

Von 43 Patientinnen (97.7%) wurden keine Einschränkungen oder Veränderungen der Lungenfunktion, nach abgeschlossener Therapie, beschrieben. Lediglich von einer Patientin (2.3%) wurde eine erstgradige Veränderung angegeben. Einflussfaktoren auf die Entwicklung dieser konnten nicht ermittelt werden.

## Ergebnisse

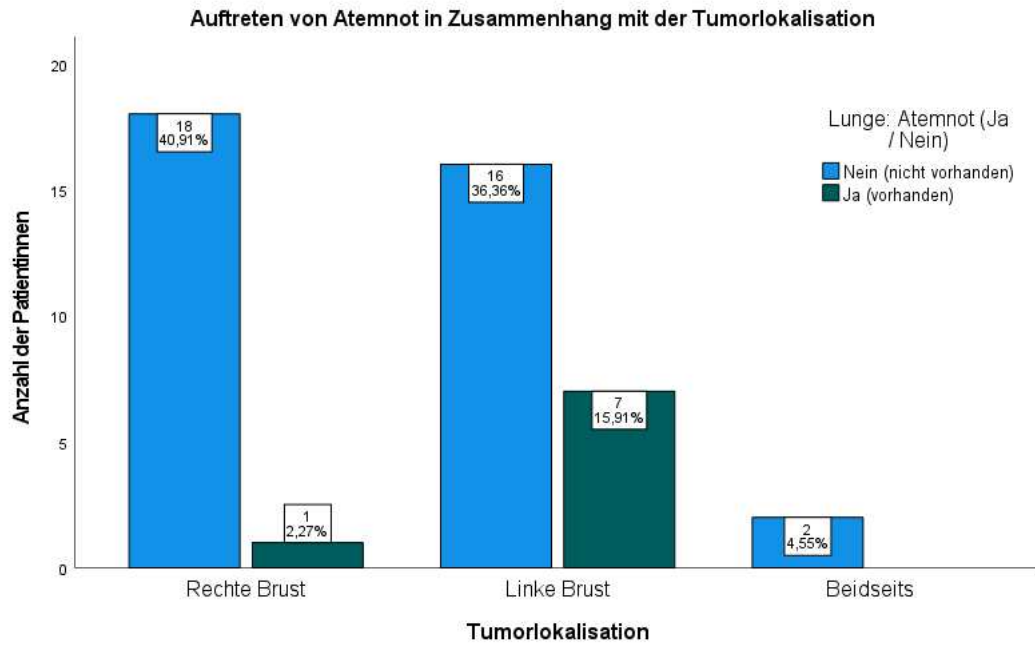
### Brustschmerzen und Engegefühl

Von 95.5% der befragten Frauen (n= 42) wurden keine Beschwerden angegeben. Zwei Patientinnen (4.5%) beschrieben, dass gelegentlich geringe Auftreten von Brustschmerzen bzw. eines Engegefühls. Beschwerden der Grade 2, 3 oder 4 wurden nicht dokumentiert. Bei beiden Patientinnen war der Tumor in der linken Brust lokalisiert. Signifikante Korrelationen konnten nicht ermittelt werden.

### Atemnot

Als letzte lungenspezifische Nebenwirkung wurden die Patientinnen nach dem Auftreten von Atemnot nach abgeschlossener Therapie befragt. 13.6% gaben an, geringe Atemnot bei intensiver Anstrengung (Grad 1) zu entwickeln (n= 6). 4.5% beschrieben diese Beschwerden bei leichter Belastung (Grad 2) (n= 2). Höhergradige Beschwerden traten nicht auf (Grad 3-4). Bei 81.8% der Patientinnen (n= 36) ließen sich keine Beschwerden feststellen. Neben dem bereits festgestellten Zusammenhang zwischen Husten und Atemnot, zeigte sich zwischen der Tubusgröße (p= 0.02, Cramer-V: 0.535) als auch der Gesamtbestrahlungsdosis (50.5 Gy / 60.4 Gy) (p= 0.04, Cramer-V: 0.347) ein signifikanter Zusammenhang. Patientinnen, die mit einer Tubusgröße von > 5 cm Durchmesser bestrahlt wurden, entwickelten häufiger Atemnot als Frauen, die mit kleineren Tubusgrößen behandelt wurden. Zudem zeigten Patientinnen mit einer Gesamtbestrahlungsdosis von 60.4 Gy eine 6-fach erhöhte Chance, Atemnot (OR= 6.545, 95% CI: 1.135; 37.750) zu entwickeln. Weitere Einflussfaktoren konnte nicht ermittelt werden. Patientinnen, deren Tumor innerhalb der linken Brust auftrat und therapiert wurde, gaben häufiger an unter Atemnot zu leiden als Patientinnen deren Tumor in der rechten Brust lokalisiert war. Der Zusammenhang zeigt sich jedoch als nicht statistisch signifikant (p= 0.054) (s. Abb. 16). Eine Übersicht über alle erhobenen lungenspezifischen Spätnebenwirkungen ist in Tabelle 9 dargestellt.





**Abb. 16: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Atemnot und der Tumorlokalisation (n= 44)**

**Tabelle 9: Übersicht über die lungenspezifischen Spätreaktionen, welche mittels Fragebogen ermittelt wurden**

	Lungenspezifische Spätreaktionen (Anzahl – Prozent)					
	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gesamt
n= 44 Patientinnen						
Husten	38 (86.4%)	6 (13.6%)	0	0	0	44 (100%)
Lungenfibrose	43 (100%)	0	0	0	0	43 (100%)
Lungenfunktions-Einschränkung	43 (97.7%)	1 (2.3%)	0	0	0	44 (100%)
Brustschmerz/ Engegefühl	42 (95.5%)	2 (4.5%)	0	0	0	44 (100%)
Atemnot	36 (81.8%)	6 (13.6%)	2 (4.5%)	0	0	44 (100%)

n= Anzahl der Patientinnen, bei denen im Rahmen einer postoperativen Verlaufskontrolle Spätnebenwirkungen ihrer Bestrahlungstherapie erhoben wurden.

### 3.2.4. Haut

#### Schuppung/Rauheit

Bei 90.9% der befragten Frauen (n= 40) ergaben sich keine hautspezifischen Nebenwirkungen wie Schuppung oder das Gefühl von Rauheit. Bei vier Patientinnen (9.1%) trat eine erstgradige Hautveränderung auf. Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Schuppung und Rauheit der Haut ließen sich nicht ermitteln.

#### Ulkus oder Nekrose

Ein Ulkus oder Nekrose der Haut um die behandelte Brust konnte bei keiner Patientin festgestellt werden.

#### Fibrose

Im Rahmen der hautspezifischen Nebenwirkungen wurde zudem nach dem Auftreten einer Fibrose gefragt. Dabei wurde bei elf Patientinnen eine Fibrose ermittelt (25%). 22.7% beschrieben das Vorhandensein einer Fibrose Grad 1 (n= 10). Eine der 44 Frauen (2.3%) gab an, an einer Fibrose Grad 2 zu leiden. Frauen mit einer Hautfibrose zeigten auch signifikant häufiger eine Brustfibrose ( $p= <0.001$ ). Ebenso gaben Frauen mit einer Hautfibrose häufiger das Vorhandensein von Schmerzen an ( $p= 0.045$ ). Weitere signifikante Korrelationen ließen sich nicht ermitteln.

#### Gefühlsstörung und Atrophie

Von 44 Patientinnen beschrieben 5 Patientinnen (11.4%) das Auftreten von Hypersensibilität im Sinne einer intensivierten Wahrnehmung von Reizen im operierten und bestrahlten Bereich rund um die erkrankte Brust (Grad 1). Höhergradige Veränderungen, wie zeitweilige oder dauerhafte Schmerzen traten bei keiner Patientin auf. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen dem Vorhandensein einer Gefühlsstörung und dem Vorhandensein einer Atrophie festhalten ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.471). Patientinnen, bei denen eine Atrophie vorlag,

## Ergebnisse

gaben signifikant häufiger an, ebenfalls unter einer Gefühlsstörung zu leiden. Der Zusammenhang zeigte sich mäßig stark ausgeprägt.

41 Patientinnen gaben an, keine Atrophie der behandelten Brust erlitten zu haben (93.2%). Bei drei Patientinnen (6.8%) trat eine asymptomatische Atrophie auf (Grad 1). Höhergradige Veränderungen wurden nicht festgestellt. Weitere signifikante Zusammenhänge konnten nicht ermittelt werden. Eine Übersicht über alle erhobenen hautspezifischen Spätnebenwirkungen ist in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Übersicht über die hautspezifischen Spätnebenwirkungen, welche mittels Fragebogen ermittelt wurden**

Haut und subkutanes Gewebe Spätreaktionen (Anzahl – Prozent)						
n= 44 Patientinnen	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gesamt
Schuppung/Rauheit	40 (90.9%)	4 (9.1%)	0	0		44 (100%)
Gefühlsstörung	39 (88.6%)	5 (11.4%)	0	0	0	44 (100%)
Ulkus/Nekrose	44 (100%)	0	0	0	0	44 (100%)
Fibrose	33 (75%)	10 (22.7%)	1 (2.3%)	0	0	44 (100%)
Atrophie	41 (93.2%)	3 (6.8%)	0	0	0	44 (100%)

n= Anzahl der Patientinnen, bei denen im Rahmen einer postoperativen Verlaufskontrolle Spätnebenwirkungen ihrer Bestrahlungstherapie erhoben wurden. Bei der Befragung nach dem Vorhandensein einer Schuppung oder Rauheit erfolgte die Erhebung bis Grad 3 Nebenwirkungen.

### 3.2.5. Herz

#### Angina Pectoris (AP)

Beschwerden, die charakteristisch sind für eine Angina pectoris, wie Brustenge oder auch ein Gefühl von Beklemmung, traten bei einer Patientin (2.3%) unter moderater Belastung (Grad 2) auf. 97.7% der Patientinnen gaben keine Beschwerden an. Der Tumor bei der Patientin mit Beschwerden war dabei in der linken Brust lokalisiert. Signifikante Einflussfaktoren ließen sich nicht ermitteln.

## Ergebnisse

### Perikardschmerzen

Von 44 Patientinnen gab eine Patientin (2.3%) an, manchmal unter Perikardschmerzen zu leiden (Grad 1). Höhergradige Beschwerden konnten bei keiner der befragten Patientinnen festgestellt werden. Der Tumor der Patient war dabei in der linken Brust lokalisiert. Signifikante Zusammenhänge ließen sich auch hier nicht ermitteln.

### Palpitationen, Knöchelödeme und Dyspnoe

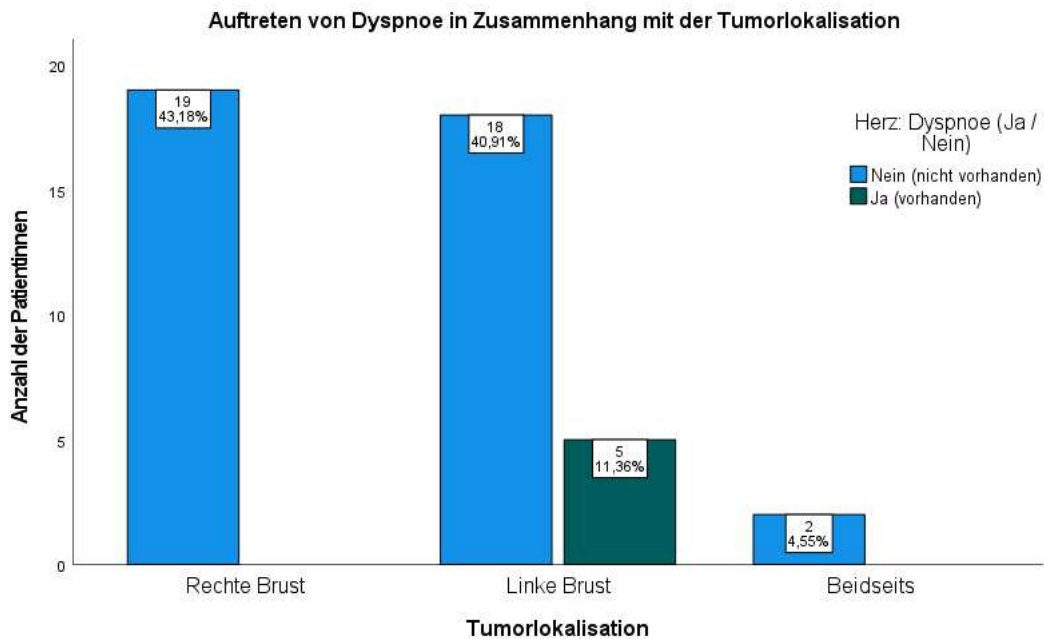
Als häufigste herzspezifische Nebenwirkung wurden bei der Befragung Palpitationen angegeben. Diese beschreiben das Gefühl eines Herzstolperns oder eines zu schnellen oder unregelmäßig schlagenden Herzens. Fünf Patientinnen (11.4%) gaben dabei an, gelegentlich unter Palpitationen zu leiden (Grad 1) und eine Patientin (2.3%) beschrieb zweitgradige Beschwerden. 86.4% der Patientinnen (n= 38) waren in Bezug auf das Auftreten von Palpitationen beschwerdefrei. Die Durchführung einer Chemotherapie (Ja / Nein) ( $p= 0.07$ ) und der Rezeptorstatus (Hormonrezeptor positiv / Triple negativ) ( $p= 0.09$ ) zeigten zwar eine Differenz, allerdings zeigte sich diese, bei Betrachtung der p-Werte, als nicht signifikant. Einen signifikanten Zusammenhang ließ sich zwischen dem Vorhandensein von Palpitationen und dem Vorhandensein von Knöchelödemem feststellen ( $p= 0.045$ , Cramer-V: 0.418). Die Tumorlokalisation (Linke Brust / Rechte Brust) hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Palpitationen.

Das Auftreten von Knöchelödemem wurde von 41 Patientinnen (93.2%) verneint. Zwei Patientinnen (4.5%) litten unter asymptomatischen Knöchelödemem (Grad 2). Eine Patientin gab symptomatische Beschwerden an (Grad 3) (2.3%). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich zudem zwischen dem Vorhandensein von Dyspnoe (Ja / Nein) mit Knöchelödemem ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.471) feststellen. Vergleicht man die Cramer-V zeigt sich ein gering bis mäßig starker Zusammenhang.

Insgesamt gaben fünf Patientinnen (11.4%) an, unter Dyspnoe (=Luftnot) zu leiden. Drei Patientinnen (6.8%) gaben dabei Nebenwirkungen ersten Grades und zwei Patientinnen (4.5%) Nebenwirkungen zweiten Grades an. Höhergradige Be-

## Ergebnisse

schwerden wurden nicht festgestellt. Weitere signifikante Zusammenhänge ließen sich nicht verifizieren. Bei allen Patientinnen mit Dyspnoe war der Tumor in der linken Brust lokalisiert, der Zusammenhang zeigte sich jedoch grenzwertig nicht signifikant in der statistischen Auswertung ( $p=0.053$ ) (s. Abb. 17).



**Abb. 17: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Dyspnoe und Tumorlokalisation (n=44)**

### Herzrhythmusstörungen (HRST) und Herzinsuffizienz

Von allen befragten Patientinnen gaben 43 Patientinnen (97.7%), keine Spätnebenwirkungen hinsichtlich einer Herzrhythmusstörung oder Herzinsuffizienz an. Eine Patientin (2.3%) verspürte gelegentlich Herzrhythmusstörungen (Grad 1). Höhergradige Rhythmusstörungen wurden nicht angegeben. Ebenfalls eine der 44 Patientinnen (2.3%) gab an, unter einer asymptomatischen Herzinsuffizienz (Grad 1) nach Beendigung der onkologischen Therapie zu leiden. Höhergradige Beschwerden konnten auch hier nicht detektiert werden. Signifikante Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Herzrhythmusstörung oder einer Herzinsuffizienz ließen sich nicht ermitteln.

Myokardischämie und Herzbeutelkrankung

Eine Erkrankung des Herzens in Form einer Schädigung durch eine Myokardischämie oder Herzbeutelkrankung trat bei keiner der befragten Patientinnen auf. Eine Übersicht über alle erhobenen herzspezifischen Spätnebenwirkungen ist in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Übersicht über die herzspezifischen Spätnebenwirkungen, welche mittels Fragebogen erhoben wurden**

n= 44 Patientinnen	Herzspezifische Spätreaktionen (Anzahl – Prozent)					
	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gesamt
Angina Pectoris	43 (97.7%)	0	1 (2.3%)	0	0	44 (100%)
Perikard Schmerzen	43 (97.7%)	1 (2.3%)	0	0	0	44 (100%)
Palpitationen	38 (86.4%)	5 (11.4%)	1 (2.3%)	0	0	44 (100%)
Dyspnoe	39 (88.6%)	3 (6.8%)	2 (4.5%)	0	0	44 (100%)
Knöchelödeme	41 (93.2%)	0	2 (4.5%)	1 (2.3%)	0	44 (100%)
HRST	43 (97.7%)	1 (2.3%)	0	0	0	44 (100%)
Herzinsuffizienz	43 (97.7%)	1 (2.3%)	0	0	0	44 (100%)
Myokardischämie	44 (100%)	0	0	0	0	44 (100%)
Herzbeutelkrankung	44 (100%)	0	0	0	0	44 (100%)

n= Anzahl der Patientinnen, bei denen im Rahmen einer postoperativen Verlaufskontrolle Spätnebenwirkungen ihrer Bestrahlungstherapie erhoben wurden. HRST = Herzrhythmusstörungen.

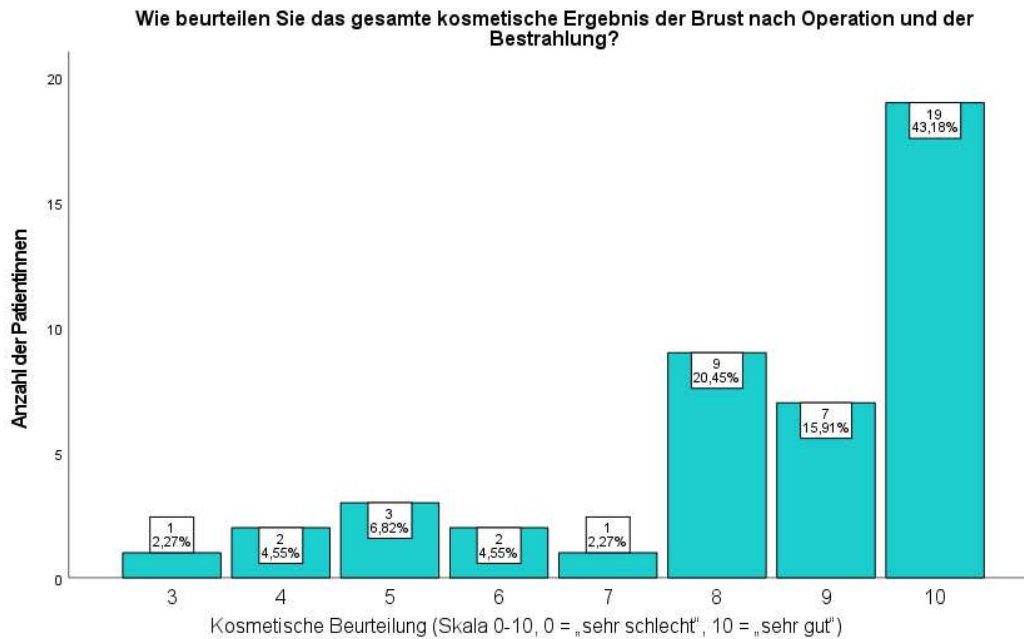
### 3.2.6. Kosmetische Beurteilung

Im nachfolgenden Abschnitt erfolgt die Auswertung der Befragung der kosmetischen Beurteilung. Insgesamt 44 Patientinnen bewerteten auf einer Skala von 0 für „sehr schlecht“ bis 10 für „sehr gut“ das kosmetische Ergebnis der Brust nach erfolgter Operation und Bestrahlung. Dabei gliedern sich die Fragen weiter in die folgenden Kategorien:

- 1.) Kosmetisches Gesamtergebnis
- 2.) Allgemeines Aussehen der betroffenen Brust
- 3.) Aussehen der betroffenen Brustwarze
- 4.) Narben nach der Operation

#### Kosmetisches Gesamtergebnis

Das kosmetische Gesamtergebnis nach erfolgter Operation und Bestrahlung bewerteten 19 der 44 Patientinnen (43.2%) mit zehn Punkten („sehr gut“) (Maximum). Eine Patientin (2.3%) sprach eine Bewertung von 3 Punkten aus (Minimum). Bei keiner Patientin wurde eine 0 für ein „sehr schlechtes“ Ergebnis als auch eine Punktevergabe von 1 oder 2 verzeichnet. Die durchschnittliche Bewertung betrug 8.41 Punkte ( $SD = 1.98$ ) (s. Abb. 18).



**Abb. 18: Kosmetisches Gesamtergebnis nach Operation und Bestrahlung**

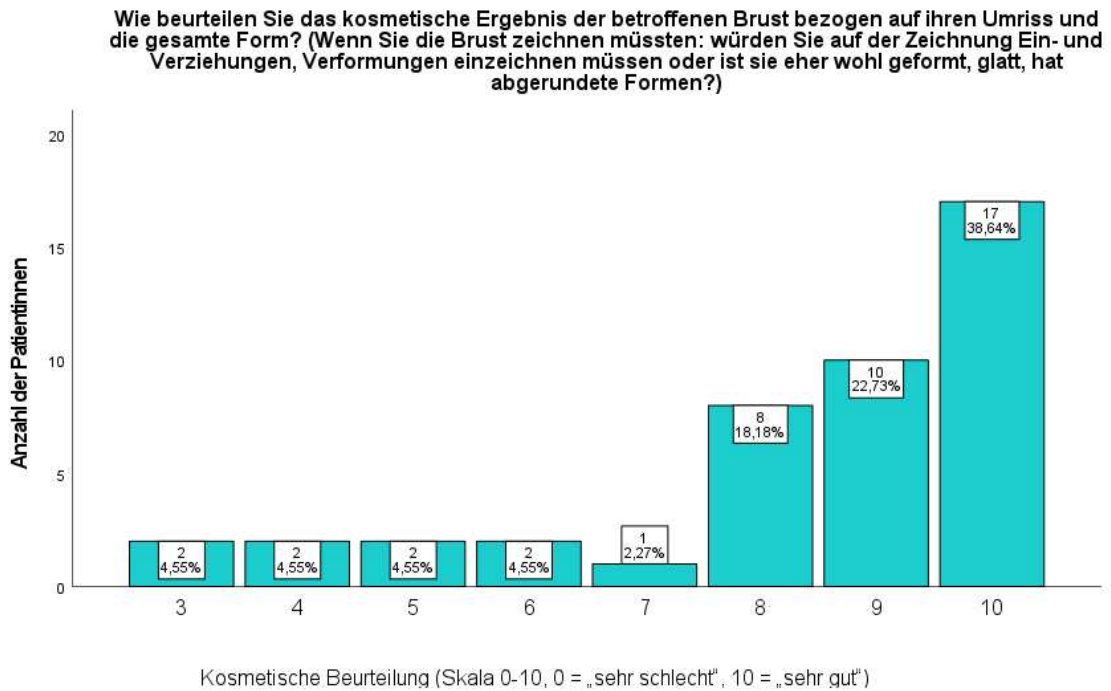
Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Gesamtergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n= 44)

### Allgemeines Aussehen der betroffenen Brust

Die nächsten vier Fragen beschäftigten sich mit der kosmetischen Beurteilung des allgemeinen Aussehens der betroffenen Brust, untergliedert in a) Beurteilung des Umrisses und der gesamten Form, b) Form im Vergleich zur Gegenseite, c) Größen- und Volumenunterschied sowie d) untere Begrenzung beider Brüste.

Das kosmetische Ergebnis der betroffenen Brust in Bezug auf Umriss und gesamte Form wurde von den Patientinnen durchschnittlich mit 8.34 Punkten bewertet ( $SD = 2.06$ ). 27 der 44 Patientinnen (61.4%) bewerteten die Kosmetik mit 9 oder 10 Punkten. Jeweils zwei Patientinnen gaben 3, 4, 5 oder 6 Punkte an. Ebenfalls wurde maximal eine Bewertung von 10 Punkten abgegeben und minimal von 3 Punkten. 0, 1 oder 2 Punkte wurden nicht vergeben (s. Abb. 19).



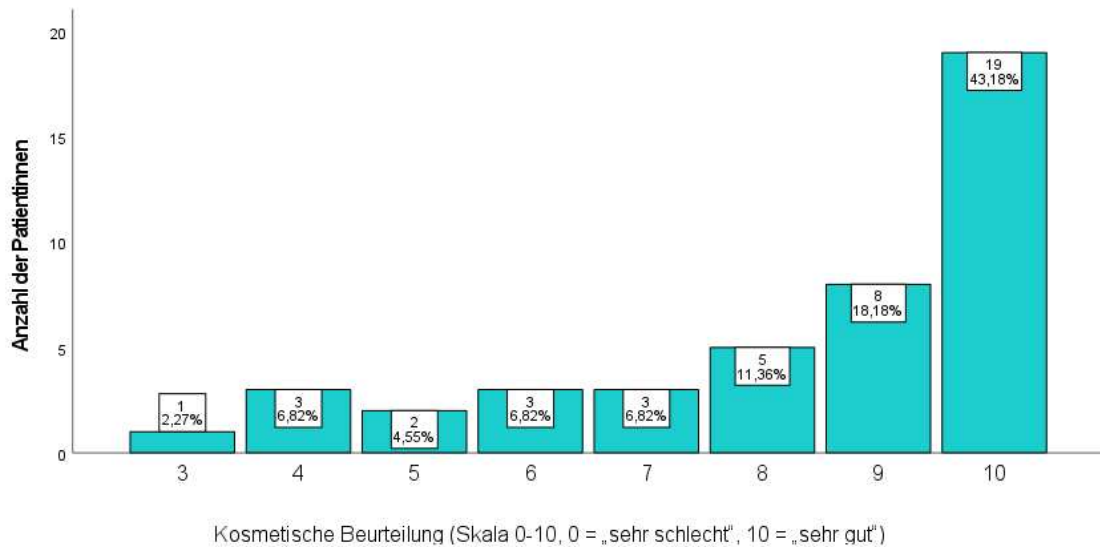


**Abb. 19: Kosmetische Beurteilung der Brust in Bezug auf Umriss und Form**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=44)

Im Vergleich zur Gegenseite wurde die Form der betroffenen Brust ebenfalls durchschnittlich mit 8.32 Punkten ( $SD = 2.08$ ) bewertet. Am häufigsten wurden auch hier von den Patientinnen maximal 10 Punkte für ein „sehr gutes“ Ergebnis vergeben (43.2%). Als Nächstes folgten 9 Punkte (18.2%) und am dritthäufigsten eine Bewertung mit 8 Punkten (11.4%). Nur eine Patientin gab in diesem Zusammenhang mit 3 Punkten das schlechteste Ergebnis an (Minimum). Eine Bewertung von 0, 1 oder 2 Punkten erfolgte durch keine der Patientinnen (s. Abb. 20).

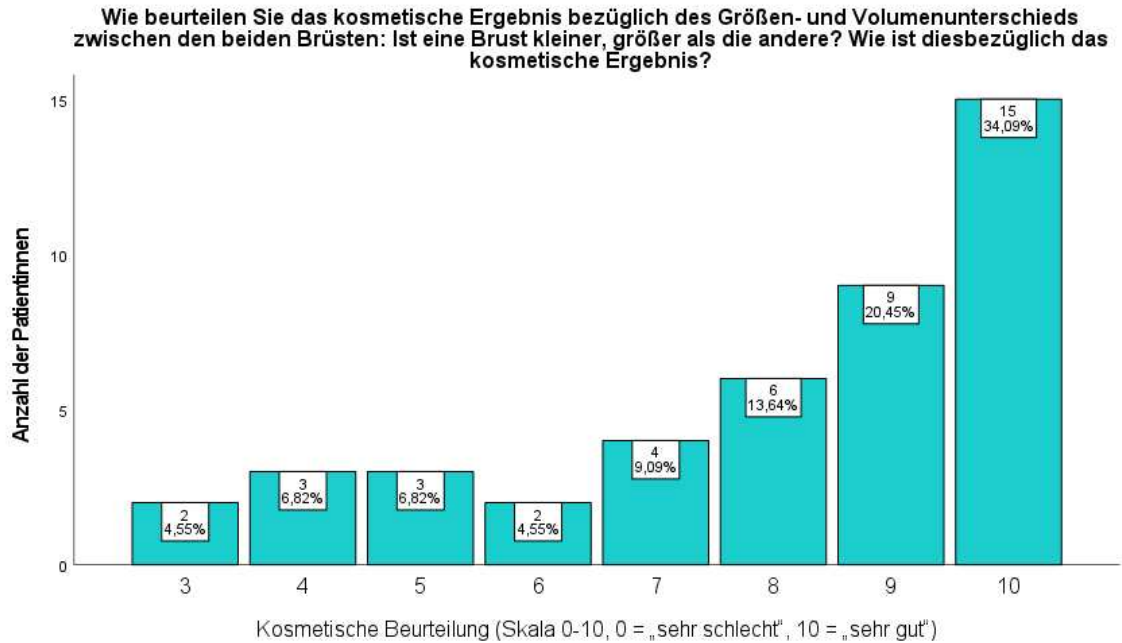
Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis der betroffenen Brust im Vergleich zur Gegenseite bezüglich der Form (unabhängig vom ev. Größenunterschied): Ist die Brust im Vergleich zur Gegenseite runder, flacher, spitzer, breiter, ist die Form an die Gegenseite eher angepasst?



**Abb. 20: Kosmetische Beurteilung der Brustform im Vergleich zur Gegenseite**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=44)

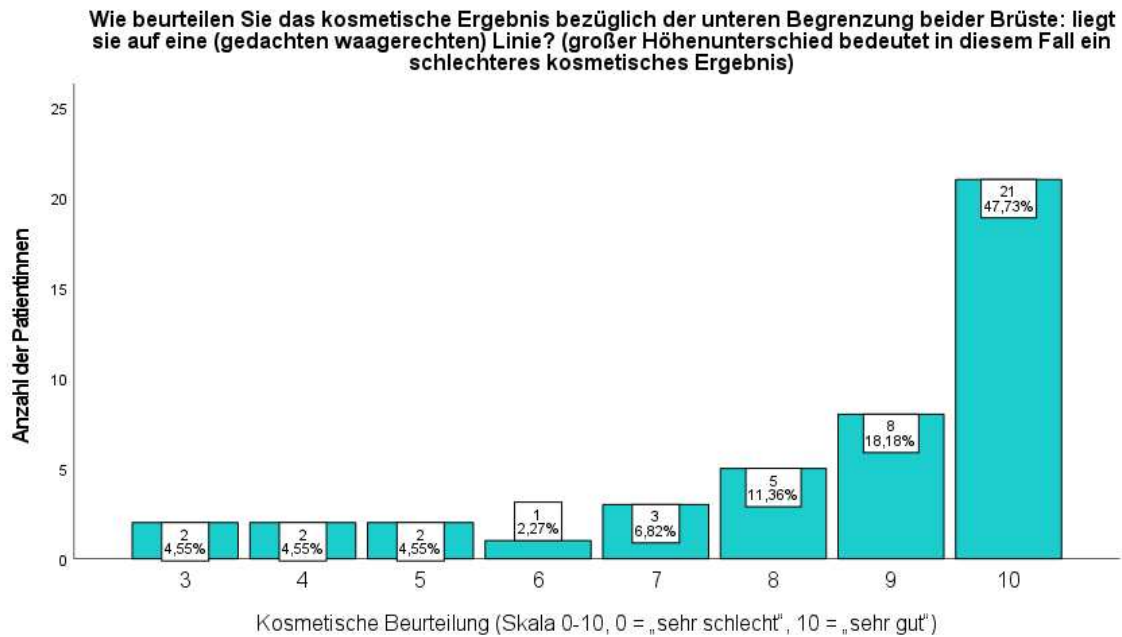
Von 44 Frauen bewerteten 15 Patientinnen (34.1%) das kosmetische Ergebnis eines Größen- und Volumenunterschiedes als „sehr gut“ (= 10 Punkte (Maximum)). Neun Patientinnen vergaben 9 Punkte (20.5%) und sechs Patientinnen 8 Punkte (13.6%). Keine der befragten Frauen vergab 0, 1 oder 2 Punkte. Lediglich zwei Patientinnen vergaben 3 Punkte als schlechteste Bewertung (Minimum) (s. Abb. 21). Durchschnittlich erfolgte die Vergabe von 8 Punkten ( $SD = 2.19$ ).



**Abb. 21: Kosmetische Ergebnis in Bezug auf Größen- und Volumenunterschied zwischen beiden Brüsten**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=44)

Als letzten Unterpunkt wurden die Patientinnen gebeten, das kosmetische Ergebnis bezüglich der unteren Begrenzung beider Brüste zu beurteilen. Am häufigsten vergaben die befragten Frauen 10 Punkte (47.7%) (Maximum). Jeweils zwei Frauen (4.5%) bewertet mit 3, 4 oder 5 Punkten. Durchschnittlich wurde die untere Begrenzung mit 8.48 Punkten bewertet ( $SD = 2.10$ ) (s. Abb. 22). Eine Bewertung mit 0, 1 oder 2 Punkten erfolgte nicht. Das Minimum an Punkten waren 3 Punkte.



**Abb. 22: Kosmetische Ergebnis bezüglich der unteren Begrenzung beider Brüste**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=44)

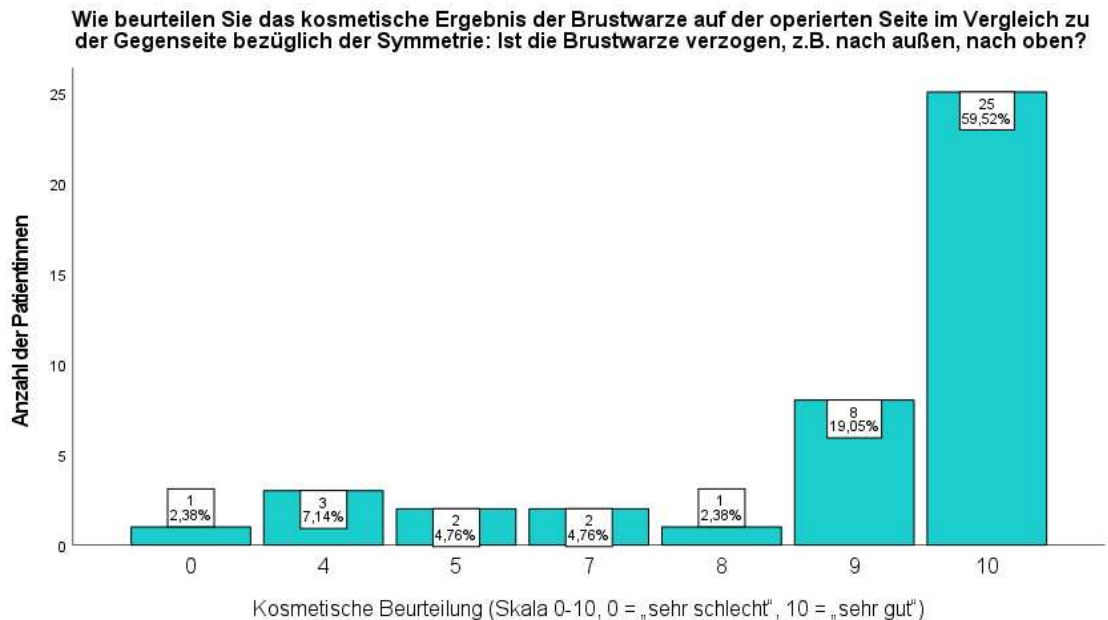
### Aussehen der betroffenen Brustwarze

Als Nächstes erfolgte die Bewertung des Aussehens der Brustwarze, untergliedert in die Bereiche a) Symmetrie der Brustwarze der operierten Seite im Vergleich zur Gegenseite, b) Brustwarzengröße nach Operation und c) Farbe der Brustwarze der operierten Seite im Vergleich zur gegenüberliegenden Brustwarze. Bei einer Patientin konnte die Brustwarze während der Operation nicht erhalten werden, sodass sie sich bei der Befragung der Brustwarzensymmetrie, Brustwarzengröße als auch Brustwarzenfarbe enthielt. Ebenfalls erfolgte die Enthaltung einer Patientin bei der Befragung der Brustwarzensymmetrie sowie die Enthaltung einer Patientin bei der Beantwortung der Befragung der Brustwarzengröße nach Operation sowie der Brustwarzenfarbe.

Von 42 Patientinnen bewerteten 25 Patientinnen (59.5%) die Symmetrie mit maximal 10 Punkten als „sehr gut“. Als zweithäufigstes Ergebnis erfolgte die Bewertung mit 9 Punkten von acht Patientinnen (19.1%). Eine Patientin vergab für die

## Ergebnisse

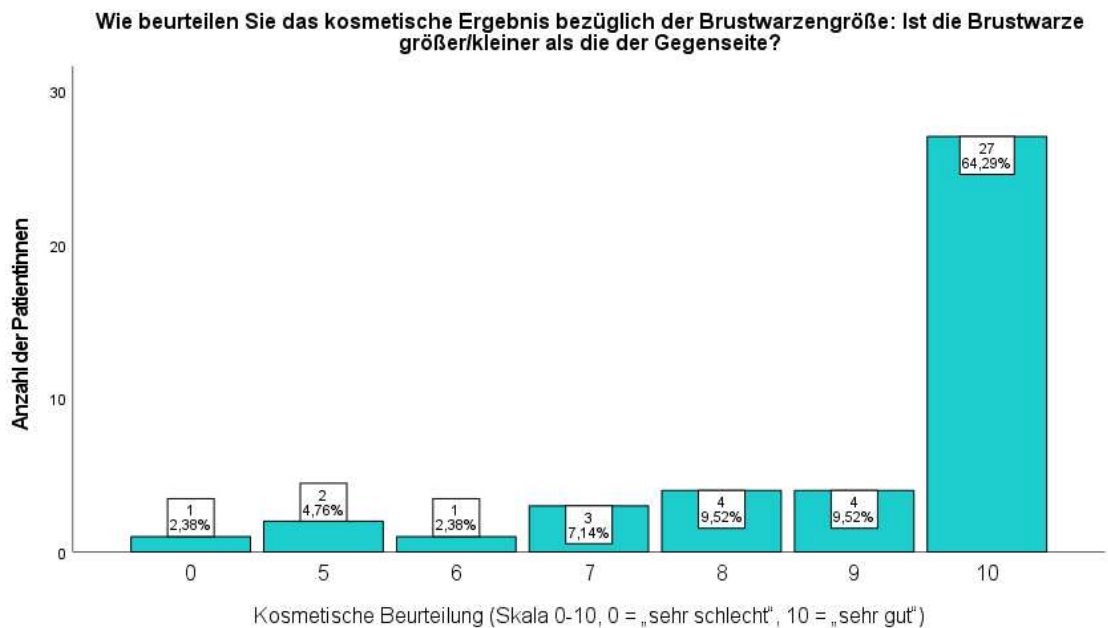
Symmetrie das Minimum von 0 Punkte als „sehr schlecht“. Eine Bewertung zwischen 1, 2 oder 3 Punkten wurde von keiner Patientin abgegeben (s. Abb. 23). Durchschnittlich wurden 8.71 Punkte vergeben ( $SD = 2.31$ ).



**Abb. 23: Kosmetisches Ergebnis bezüglich der Symmetrie der Brustwarzen im Vergleich zwischen der operierten Seite- und der Gegenseite**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=42)

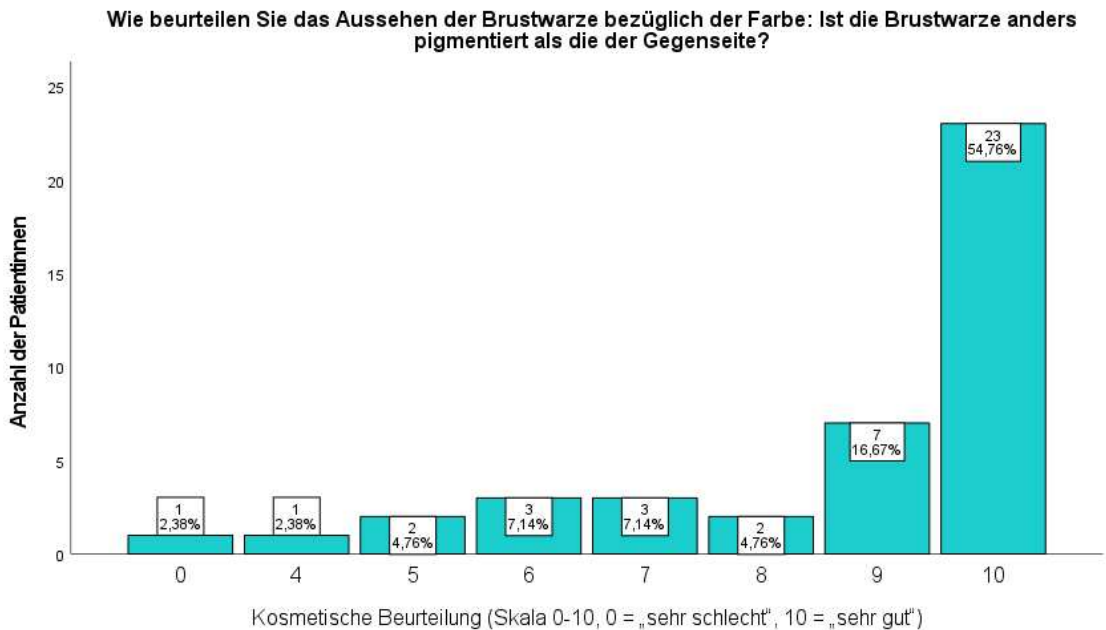
Die Brustwarzengröße wurde durchschnittlich mit 8.93 Punkten ( $SD = 2.01$ ) bewertet. 27 der 42 Patientinnen (64.3%) bewerteten die Brustwarzengröße als „sehr gut“ mit maximal 10 Punkten. Eine Patientin (2.4%) bewertete das Ergebnis als „sehr schlecht“ (0 Punkte) (Minimum). Eine Vergabe von 1, 2, 3 oder 4 Punkten erfolgte durch keine Patientin (s. Abb. 24).



**Abb. 24: Kosmetisches Ergebnis der Brustwarzengröße im Vergleich zwischen der operierten Seite und der Gegenseite**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=42)

Als letzte Frage zur kosmetischen Beurteilung der Brustwarze erfolgte die Bewertung der Farbe der Brustwarze der operierten Brust im Vergleich zur Gegenseite. Eine Patientin bewertete diese mit 0 Punkten als „sehr schlecht“ (Minimum). 30 der 42 befragten Patientinnen (71.4%) gaben bei der Befragung eine Bewertung mit 9 oder maximal 10 Punkten ab. Als zweitniedrigste Beurteilung wurde von einer Patientin (2.4%) die Brustwarzenfarbe mit 4 von 10 bewertet. Eine Bewertung zwischen 1 und 3 Punkten erfolgte nicht (s. Abb. 25). Durchschnittlich wurden 8.62 Punkte vergeben ( $SD = 2.19$ ).



**Abb. 25: Kosmetisches Ergebnis Brustwarzenfarbe im Vergleich zwischen der operierten Seite und der Gegenseite**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=42)

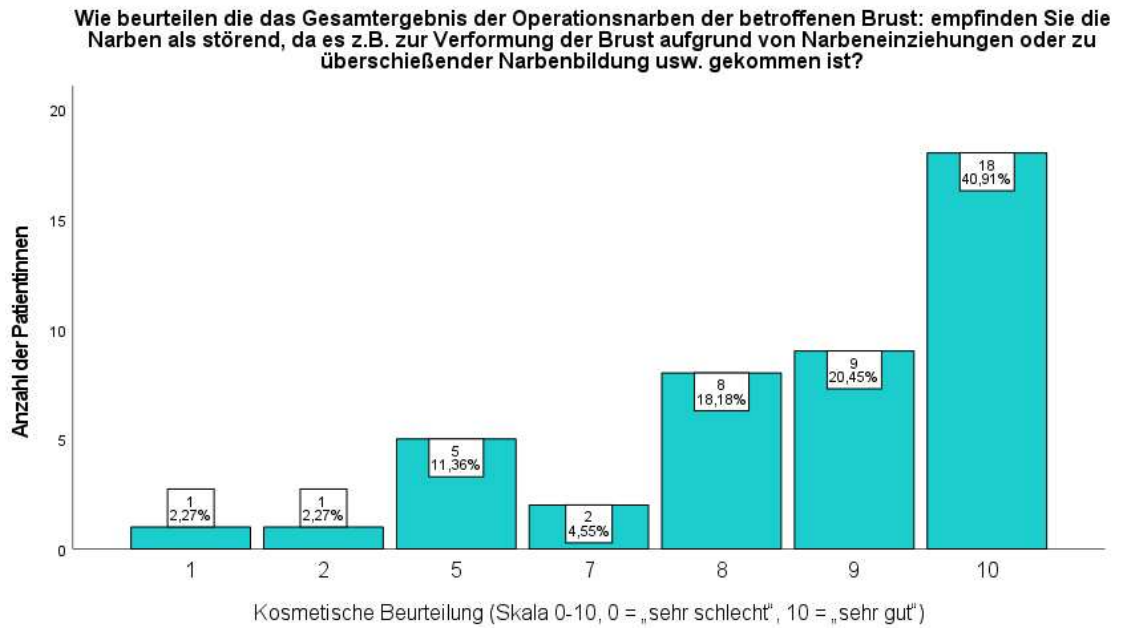
### Kosmetik der Narben nach Operation

Als Letztes erfolgte die kosmetische Bewertung der Narben nach der brusterhaltenden Operation. Dabei wurden a) das Gesamtergebnis der Operationsnarben der betroffenen Brust und b) das kosmetische Ergebnis der Sichtbarkeit der Narben beurteilt.

Durchschnittlich wurde das Gesamtergebnis der Operationsnarben der betroffenen Brust mit 8.34 Punkten bewertet ( $SD = 2.20$ ). 18 Patientinnen (40.9%) gaben dabei ein Ergebnis mit maximal 10 Punkten als „sehr gut“ an. Jeweils eine Patientin (2.3%) bewertete diese Kategorie mit minimal 1 oder 2 Punkten. 0, 3, 4 oder 6 Punkte wurden nicht vergeben (s. Abb. 26).

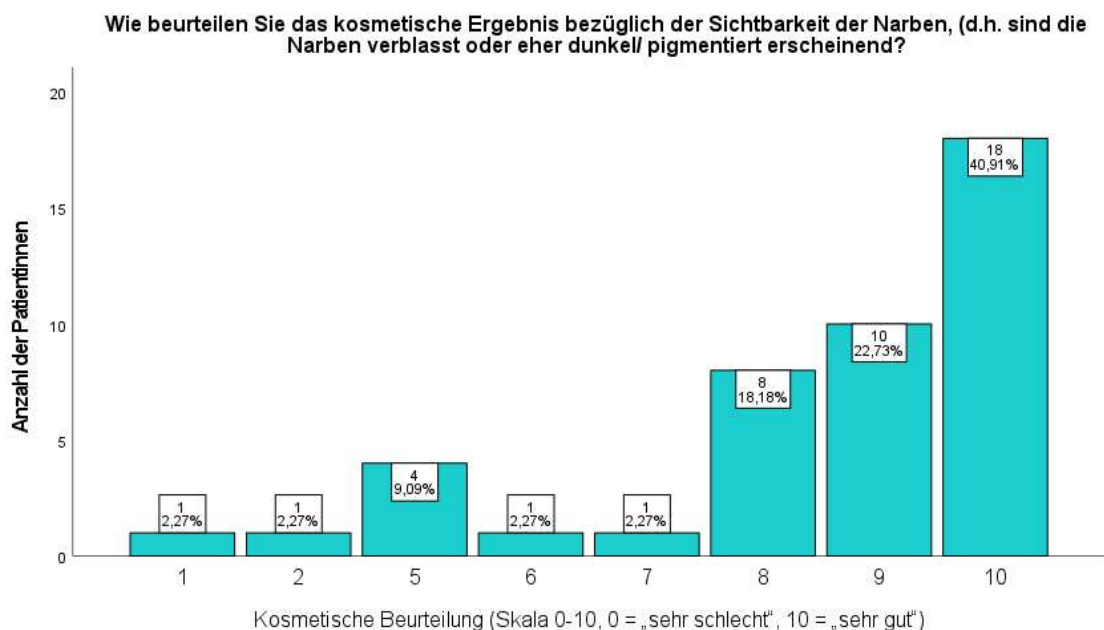
Die Sichtbarkeit der Operationsnarben wurde durchschnittlich mit 8.41 Punkten ( $SD = 2.16$ ) etwas besser bewertet. Ebenfalls erfolgte hier von 18 der 44 Patientinnen (40.9%) die Vergabe von maximal 10 Punkten. Zehn Patientinnen (22.7%) bewerteten diese Frage als zweithäufigste mit 9 Punkten. Jeweils eine Patientin (2.3%) vergab minimal 1 oder 2 Punkte (s. Abb. 27).

## Ergebnisse



**Abb. 26: Kosmetik in Bezug auf das Gesamtergebnis der Operationsnarben der betroffenen Brust**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=44)



**Abb. 27: Kosmetik in Bezug auf die Sichtbarkeit der Narben**

Die Patientinnen wurden gebeten, ihre Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses auf einer Skala von 0 = „sehr schlecht“ bis 10 = „sehr gut“ anzugeben (n=44)



### 3.3. Statistische Einflussfaktoren auf die kosmetischen Ergebnisse

Zur besseren Übersicht wurden zur Berechnung möglicher Einflussfaktoren die Ergebnisse der kosmetischen Befragung in die Kategorien sehr schlecht (0-2 Punkte), schlecht (3-4 Punkte), moderat (5-6 Punkte), gut (7-8 Punkte) und sehr gut (9-10 Punkte) zusammengefasst. Folgende Einflussfaktoren wurden definiert (s. Tabelle 12):

**Tabelle 12: Übersicht identifizierter Einflussfaktoren**

Variable	Kategorie
Nodalstatus	Positiv / Negativ
Chemotherapie	Ja / Nein
Alter	<= 57 Jahre / > 57 Jahre
T-Stadium (TumorgroÙe)	< T2 / >= T2
Rezeptorstatus	Hormonrezeptor Positiv / <i>Triple</i> Negativ
Grading	G1 / G2 / G3
MeV	5 MeV / 7 MeV / 9 MeV
Applikationswinkel	0° / 22.5° / 45°
TubusgröÙe	3 cm / 4 cm / 5 cm / 6 cm / 7 cm / 8 cm
Gesamtbestrahlungsdosis	50.5 Gy / 60.4 Gy
Supra/Infraklavikuläre Bestrahlung	Ja / Nein
Tumorkalisation	Linke Brust / Rechte Brust

MeV = Megaelektronenvolt, Gy = Gray

Zur Detektion weiterer möglicher Einflussfaktoren auf die Bewertung der kosmetischen Ergebnisse wurden zudem die häufigsten erhobenen Spätnebenwirkungen in die Berechnungen mit einbezogen. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Chi-Quadrat-Test und exaktem Test nach Fisher bei kleineren Fallzahlen. Ergebnisse mit p-Werten <0.05 wurden als signifikant gewertet.

### 3.3.1. Kosmetisches Gesamtergebnis

Bei der Berechnung der Einflussfaktoren auf das in Kategorien unterteilte kosmetische Gesamtergebnis, zeigte sich lediglich die Dosis der MeV signifikant (5 MeV / 7 MeV / 9 MeV) ( $p = 0.02$ , Cramer-V: 0.454). Patientinnen, die mit 5 MeV bestrahlt wurden, zeigten häufiger ein sehr gutes Ergebnis (9-10 Punkte) als Patientinnen, die mit 9 MeV bestrahlt wurden. Mit höherer MeV sanken die Zahlen der sehr guten Ergebnisse. Der Zusammenhang zeigt sich in Betrachtung des Cramer-V als mäßig ausgeprägt. Die Tumorgröße ( $p = 0.65$ ), das *Grading* ( $p = 0.76$ ), der Applikationswinkel ( $p = 0.28$ ) als auch die Tubusgröße ( $p = 0.07$ ) zeigten jedoch keinen signifikanten Einfluss. Auch das Vorhandensein einer Hautfibrose ( $p = 0.64$ ), einer Brustfibrose ( $p = 0.81$ ), Teleangiektasien ( $p = 0.56$ ) oder auch die Tumorlokalisation ( $p = 0.09$ ) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Beurteilung des kosmetischen Gesamtergebnisses (s. Tabelle 13). Eine Übersicht über das in Kategorien zusammengefasste kosmetische Gesamtergebnis erfolgt in Abbildung 28.

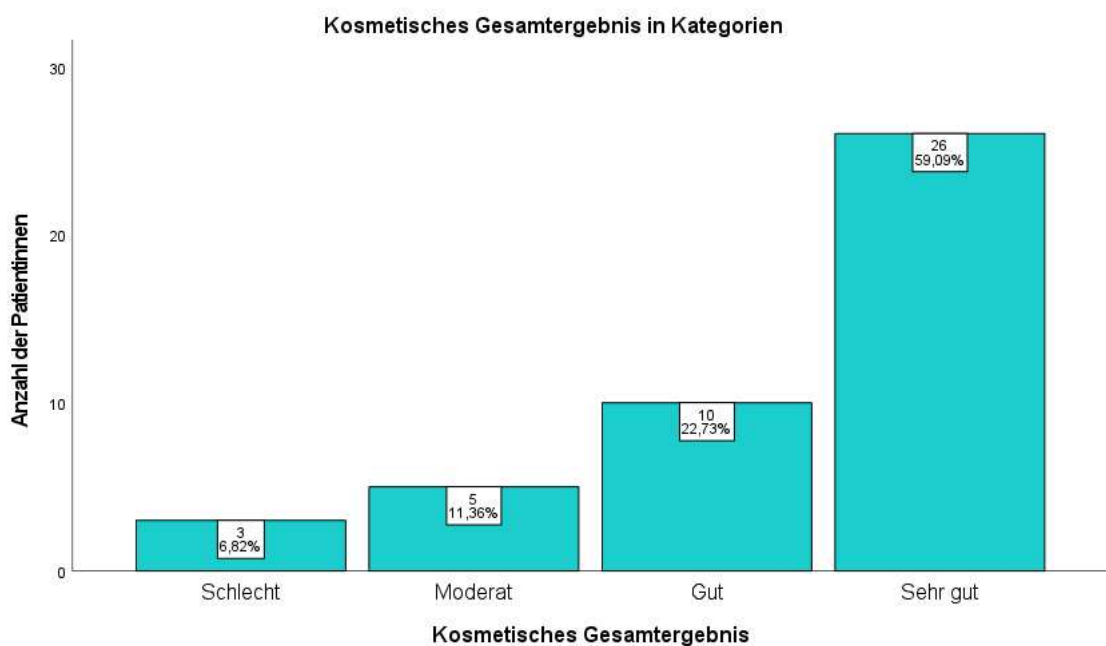
**Tabelle 13: Einflussfaktoren auf das kosmetische Gesamtergebnis (Kategorien)**

Variable	Signifikanz nach Exaktem Fisher-Test
Nodalstatus (Positiv / Negativ)	$p = 0.76$
Chemotherapie (Ja / Nein)	$p = 0.69$
Alter ( $\leq 57$ Jahre / $> 57$ Jahre)	$p = 0.70$
T-Stadium (Tumorgröße) ( $< T2$ / $\geq T2$ )	$p = 0.65$
Rezeptorstatus (Hormonrezeptor Positiv / <i>Triple</i> Negativ)	$p = 0.67$
<i>Grading</i> (G1 / G2 / G3)	$p = 0.76$
MeV (5 MeV / 7 MeV / 9 MeV)	<b><math>p = 0.02</math></b>
Applikationswinkel ( $0^\circ$ / $22.5^\circ$ / $45^\circ$ )	$p = 0.28$
Tubusgröße (3 cm / 4 cm / 5 cm / 6 cm / 7 cm / 8 cm)	$p = 0.07$
Gesamtbestrahlungsdosis (50.5 Gy / 60.4 Gy)	$p = 1$
Supra/Infraklavikuläre Bestrahlung (Ja / Nein)	$p = 0.26$
Tumorlokalisation (Linke Brust / Rechte Brust)	$p = 0.09$
Brust: Ödem (Ja / Nein)	$p = 0.09$
Brust: Fibrose/ Fettnekrose (Ja / Nein)	$p = 0.81$
Brust: Armödem (Ja / Nein)	$p = 0.49$
Haut: Schuppung/Rauheit (Ja / Nein)	$p = 0.58$

## Ergebnisse

Haut: Gefühlsstörung (Ja / Nein)	p= 0.86
Haut: Fibrose (Ja / Nein)	p= 0.64
Schmerzen (Ja / Nein)	p= 0.18
Teleangiektasien (Ja / Nein)	p= 0.56
Lunge: Atemnot (Ja / Nein)	p= 0.17
Herz: Dyspnoe (Ja / Nein)	p= 0.07

MeV = Megaelektronenvolt, Gy = Gray, statistische Testung mit exaktem Fisher-Test, p-Werte < 0.05 wurden als signifikant gewertet



**Abb. 28: Kosmetisches Gesamtergebnis in Kategorien zusammengefasst**

Sehr schlecht = 0-2 Punkte, schlecht = 3-4 Punkte, moderat = 5-6 Punkte, gut = 7-8 Punkte und sehr gut = 9-10 Punkte (n= 44)

### 3.3.2. Allgemeines Aussehen der betroffenen Brust

Äquivalent zu der Auswertung der Einflussfaktoren auf das kosmetische Gesamtergebnis, erfolgte auch bei der Auswertung des allgemeinen Aussehens der betroffenen Brust die Unterteilung in die Kategorien sehr schlecht (0-2 Punkte), schlecht (3-4 Punkte), moderat (5-6 Punkte), gut (7-8 Punkte) und sehr gut (9-10

## Ergebnisse

Punkte). Bei Patientinnen, die im Rahmen der Befragung, das Vorhandensein von Dyspnoe beschrieben, zeigte sich signifikant häufiger eine schlechtere Bewertung als bei Patientinnen, die keine Dyspnoe beschrieben ( $p= 0.04$ , Cramer-V: 0.433). Weitere Einflussfaktoren, die sich auf die Bewertung des Umrisses und der gesamten Form der betroffenen Brust bezogen, ließen sich nicht ermitteln. Bei der Bewertung der Form im Vergleich zur Gegenseite der betroffenen Brust zeigten sich ebenfalls bei Frauen, die Dyspnoe beschrieben, signifikant häufiger ein schlechtes oder moderates Ergebnis ( $p= 0.01$ , Cramer-V: 0.535). Ebenso zeigte sich bei der Bewertung des Größe- und Volumenunterschieds der Mamma, dass bei Frauen, bei denen keine Dyspnoe auftrat, ein signifikant besseres Ergebnis vorlag als bei Frauen mit Dyspnoe ( $p= 0.01$ , Cramer-V: 0.433). Zudem zeigten Frauen, die keine Palpitationen beschrieben, eine statistisch signifikant bessere Bewertung als Frauen mit Palpitationen ( $p= 0.01$ , Cramer-V: 0.457). Einflussfaktoren auf die Bewertung der unteren Begrenzung beider Brüste ließen sich nicht ermitteln.

Weitere Einflussfaktoren auf die kosmetische Bewertung ließen sich ebenfalls nicht ermitteln (s. Tabelle 14). Die Betrachtung der Cramer-V zeigt zum Teil einen mittelstark ausgeprägten Zusammenhang.

**Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die Bewertung des allgemeinen Aussehens der betroffenen Brust (Kategorien)**

<u>Variable</u>	<u>Umriss und Form</u>	<u>Form im Vergleich zur Gegenseite</u>	<u>Größe- und Volumenunterschied</u>	<u>Untere Begrenzung</u>
Nodalstatus (Positiv / Negativ)	$p= 0.84$	$p= 0.34$	$p= 0.87$	$p= 0.57$
Chemotherapie (Ja / Nein)	$p= 1$	$p= 0.22$	$p= 0.29$	$p= 0.09$
Alter ( $\leq 57$ Jahre / $> 57$ Jahre)	$p= 0.55$	$p= 0.86$	$p= 0.12$	$p= 0.09$
T-Stadium (Tumorgröße) ( $< T2$ / $\geq T2$ )	$p= 0.63$	$p= 1$	$p= 0.53$	$p= 0.39$
Rezeptorstatus (Hormonrezeptor Positiv / Triple Negativ)	$p= 0.65$	$p=0.053$	$p= 0.14$	$p= 0.30$
Grading (G1 / G2 / G3)	$p= 0.84$	$p= 0.96$	$p= 0.61$	$p= 0.62$

## Ergebnisse

MeV (5 MeV / 7 MeV / 9 MeV)	p= 0.68	p= 0.06	p= 0.56	p= 0.24
Applikationswinkel (0° / 22.5° / 45°)	p= 0.63	p= 0.48	p= 0.70	p= 0.66
Tubusgröße (3 cm / 4 cm / 5 cm / 6 cm / 7 cm / 8 cm)	p= 0.26	p= 0.34	p= 0.50	p= 0.51
Gesamtbestrahlungsdosis (50.5 Gy / 60.4 Gy)	p= 0.51	p= 0.32	p= 0.41	p= 0.94
Supra/Infraklavikuläre Bestrahlung (Ja / Nein)	p= 0.25	p= 0.17	p= 1	p= 0.47
Tumorlokalisierung (Linke Brust / Rechte Brust)	p= 0.30	p= 0.33	p= 0.74	p= 0.44
Schmerzen (Ja / Nein)	p= 0.25	p= 0.11	p= 0.70	p= 0.70
Brust: Ödem (Ja / Nein)	p= 1	p= 1	p= 1	p= 1
Brust: Teleangiektasien (Ja / Nein)	p= 0.54	p= 0.44	p= 0.17	p= 0.72
Brust: Fibrose/ Fettnekrose (Ja / Nein)	p= 0.94	p=c0.81	p= 0.68	p= 0.66
Brust: Armödem (Ja / Nein)	p= 0.12	p= 0.38	p= 0.63	p= 1
Lunge: Husten (Ja / Nein)	p= 0.24	p= 0.17	p= 0.07	p= 0.18
Lunge: Brustschmerzen (Ja / Nein)	p= 0.63	p= 0.14	p= 0.20	p= 0.33
Lunge: Atemnot (Ja / Nein)	p= 0.19	p= 0.11	p= 0.15	p= 0.25
Haut: Schuppung/Rauheit (Ja / Nein)	p= 1	p= 0.32	p= 0.23	p= 1
Haut: Gefühlsstörung (Ja / Nein)	p= 0.86	p= 0.60	p= 0.72	p= 1
Haut: Fibrose (Ja / Nein)	p= 0.42	p= 0.73	p= 0.38	p= 0.41
Haut: Atrophie (Ja / Nein)	p= 0.33	p= 0.44	p= 0.25	p= 0.72
Herz: Palpitationen (Ja / Nein)	p= 0.63	p= 0.59	<b>p= 0.01</b>	p= 0.87
Herz: Dyspnoe (Ja / Nein)	<b>p= 0.04</b>	<b>p= 0.01</b>	<b>p= 0.01</b>	p= 0.09

MeV = Megaelektronenvolt, Gy = Gray, statistische Testung mit exaktem Fisher-Test, p-Werte < 0.05 wurden als signifikant gewertet

### 3.3.3. Aussehen der betroffenen Brustwarze

Bei der Bewertung des Aussehens der betroffenen Brustwarze wurden neben der Symmetrie der Brustwarze der operierten Seite im Vergleich zur Gegenseite auch die Brustwarzengröße nach Operation und die Farbe der Brustwarze der operierten Seite im Vergleich zur gegenüberliegenden Brustwarze bewertet. Auch hier erfolgte zur besseren Übersicht und Berechnung möglicher Einflussfaktoren die Zusammenfassung der Werte in die Kategorien sehr schlecht (0-2 Punkte), schlecht (3-4 Punkte), moderat (5-6 Punkte), gut (7-8 Punkte) und sehr gut (9-10 Punkte). Patientinnen, die mit einer Tubusgröße von 4 cm bestrahlt wurden, gaben signifikant häufiger ein sehr gutes Ergebnis der Brustwarzensymmetrie an als mit einer anderen Tubusgröße ( $p= 0.04$ , Cramer-V: 0.467). Ebenso bewerteten Frauen, bei denen anschließend keine Schmerzen auftraten, signifikant häufiger die Brustwarzensymmetrie mit sehr gut ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.481). Eine Hautfibrose ( $p= 0.24$ ) oder Atrophie ( $p= 0.16$ ) zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Patientinnen, die mit 5 MeV bestrahlt wurden, zeigten signifikant häufiger ein sehr gutes Ergebnis in Bezug auf die Bewertung der Brustwarzengröße nach Operation als Frauen, die mit 9 MeV bestrahlt wurden ( $p= 0.02$ , Cramer-V: 0.419). Ebenso gaben auch hier die Patientinnen eine schlechtere Bewertung der Brustwarzengröße nach Operation an, die Schmerzen entwickelten ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.436). Die Farbe der Brustwarze im Vergleich zur Gegenseite wurde ebenfalls von Patientinnen, die Schmerzen beschrieben, signifikant schlechter bewerten als von Frauen ohne Schmerzen ( $p= 0.02$ , Cramer-V: 0.490). Die Betrachtung der Effektstärken zeigte sich als mäßig ausgeprägte Zusammenhänge.

Weitere signifikante Einflussfaktoren auf die Bewertung des Aussehens der betroffenen Brustwarze ließen sich nicht ermitteln (s. Tabelle 15).

**Tabelle 15: Einflussfaktoren auf die Bewertung des Aussehens der betroffenen Brustwarze (Kategorien)**

<u>Variable</u>	<u>Symmetrie im Vergleich zur Gegenseite</u>	<u>Brustwarzen-größe nach OP</u>	<u>Farbe im Vergleich zur Gegenseite</u>
Nodalstatus (Positiv / Negativ)	p= 0.63	p= 0.44	p= 0.16
Chemotherapie (Ja / Nein)	p= 0.50	p= 0.43	p= 0.16
Alter (<= 57 Jahre / > 57 Jahre)	p= 1	p= 1	p= 0.18
T-Stadium (Tumorgröße) (< T2 / >= T2)	p= 0.37	p= 0.13	p= 0.07
Rezeptorstatus (Hormonrezeptor Positiv / Triple Negativ)	p= 0.49	p= 0.38	p= 0.05
Grading (G1 / G2 / G3)	p= 0.76	p= 0.77	p= 0.69
MeV (5 MeV / 7 MeV / 9 MeV)	p= 0.66	<b>p= 0.02</b>	p= 0.47
Applikationswinkel (0° / 22.5° / 45°)	p= 0.76	p= 0.38	p= 0.17
Tubusgröße (3 cm / 4 cm / 5 cm / 6 cm / 7 cm / 8 cm)	<b>p= 0.04</b>	p= 0.29	p= 0.12
Gesamtbestrahlungsdosis (50.5 Gy / 60.4 Gy)	p= 0.55	p= 0.22	p= 0.10
Supra/Infraklavikuläre Bestrahlung (Ja / Nein)	p= 0.17	p= 0.25	p= 0.06
Tumorlokalisation (Linke Brust / Rechte Brust)	p= 0.69	p= 0.76	p= 0.11
Schmerzen (Ja / Nein)	<b>p= 0.03</b>	<b>p= 0.03</b>	<b>p= 0.02</b>
Brust: Ödem (Ja / Nein)	p= 0.63	p= 0.61	p= 0.65
Brust: Teleangiektasien (Ja / Nein)	p= 0.53	p= 0.33	p= 0.07
Brust: Fibrose/ Fettnekrose (Ja / Nein)	p= 0.79	p = 1	p= 0.66
Brust: Armödem (Ja / Nein)	p= 0.72	p= 0.44	p= 0.22
Lunge: Husten (Ja / Nein)	p= 0.28	p=0.21	p= 0.30
Lunge: Brustschmerzen (Ja / Nein)	p = 0.07	p= 0.26	p= 0.29
Lunge: Atemnot (Ja / Nein)	p= 0.14	p= 0.18	p= 0.26
Haut: Schuppung/Rauheit (Ja / Nein)	p= 0.15	p= 0.32	p= 0.39
Haut: Gefühlsstörung (Ja / Nein)	p= 0.63	p= 0.54	p= 0.51
Haut: Fibrose (Ja / Nein)	p= 0.24	p= 0.50	p= 0.26
Haut: Atrophie (Ja / Nein)	p= 0.16	p= 0.09	p= 0.20
Herz: Palpitationen (Ja / Nein)	p= 0.52	p= 1	p= 0.73
Herz: Dyspnoe (Ja / Nein)	p= 0.10	p= 0.10	p= 0.15

MeV = Megaelektronenvolt, Gy = Gray, OP = Operation, statistische Testung mit exaktem Fisher-Test, p-Werte < 0.05 wurden als signifikant gewertet

### 3.3.4. Kosmetik der Narben nach Operation

Bei der Bewertung der kosmetischen Ergebnisse der Narben nach Operation wurde neben dem Gesamtergebnis der Operationsnarben der betroffenen Brust auch die Sichtbarkeit der Narben bewertet. Auch hier erfolgte bei der Auswertung des kosmetischen Ergebnisses der Narben nach der Operation die Unterteilung in die Kategorien sehr schlecht (0-2 Punkte), schlecht (3-4 Punkte), moderat (5-6 Punkte), gut (7-8 Punkte) und sehr gut (9-10 Punkte). Dabei zeigte sich, dass bei Frauen, bei denen eine Hautatrophie vorlag, signifikant häufiger das Gesamtergebnis der OP-Narben schlechter bewertet wurde ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.462) als bei Frauen, die keine Atrophie aufwiesen. Zudem wurde auch bei den Patientinnen eine schlechtere Bewertung abgegeben, die Schmerzen als Begleiterscheinung äußerten ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.444) oder bei denen eine Hautfibrose detektiert werden konnte ( $p= 0.03$ , Cramer-V: 0.409). Der Zusammenhang zeigte sich jeweils als mäßig ausgeprägt.

Auch bei der kosmetischen Beurteilung der Sichtbarkeit der Narben wurde von den Patientinnen, bei denen ebenfalls eine Hautatrophie beschrieben wurde, ein signifikant schlechteres Ergebnis angegeben ( $p= 0.03$ ). Auch Patientinnen mit einem Tumorstadium größer oder gleich T2 zeigten häufiger eine schlechtere Bewertung der Sichtbarkeit der Narben als bei Patientinnen mit kleineren Tumorstadium ( $p= 0.04$ ). Die Tubusgröße ( $p= 0.57$ ) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Bewertung der kosmetischen Ergebnisse der Bewertung der Narben nach Operation (s. Tabelle 16).



**Tabelle 16: Einflussfaktoren auf die Bewertung der Ergebnisse der Kosmetik der Narben nach Operation (Kategorien)**

<u>Variable</u>	<u>Gesamtergebnis der OP-Narben</u>	<u>Sichtbarkeit der Narben</u>
Nodalstatus (Positiv / Negativ)	p= 0.54	p= 1
Chemotherapie (Ja / Nein)	p= 0.16	p= 0.11
Alter (<= 57 Jahre / > 57 Jahre)	p= 0.14	p= 0.18
T-Stadium (TumorgroÙe) (< T2 / >= T2)	p= 0.12	<b>p= 0.04</b>
Rezeptorstatus (Hormonrezeptor Positiv / Triple Negativ)	p= 0.65	p= 0.10
Grading (G1 / G2 / G3)	p= 0.99	p= 0.94
MeV (5 MeV / 7 MeV / 9 MeV)	p= 0.15	p= 0.55
Applikationswinkel (0° / 22.5° / 45°)	p= 0.12	p= 0.18
TubusgröÙe (3 cm / 4 cm / 5 cm / 6 cm / 7 cm / 8 cm)	p= 0.76	p= 0.57
Gesamtbestrahlungsdosis (50.5 Gy / 60.4 Gy)	p= 0.90	p= 0.59
Supra/Infraklavikuläre Bestrahlung (Ja / Nein)	p= 0.39	p= 0.66
Tumorlokalisierung (Linke Brust / Rechte Brust)	p= 0.62	p= 0.68
Schmerzen (Ja / Nein)	<b>p= 0.03</b>	p= 0.06
Brust: Ödem (Ja / Nein)	p= 1	p= 1
Brust: Teleangiektasien (Ja / Nein)	p = 1	p= 0.35
Brust: Fibrose/ Fettnekrose (Ja / Nein)	p= 0.08	p= 0.22
Brust: Armödem (Ja / Nein)	p= 0.84	p= 0.83
Lunge: Husten (Ja / Nein)	p= 0.36	p= 0.43
Lunge: Brustschmerzen (Ja / Nein)	<b>p= 0.04</b>	p= 0.19
Lunge: Atemnot (Ja / Nein)	p= 0.25	p= 0.22
Haut: Schuppung/Rauheit (Ja / Nein)	p= 0.30	<b>p= 0.04</b>
Haut: Geföhlstörung (Ja / Nein)	p= 0.43	p= 0.40
Haut: Alopezie (Ja / Nein)	p= 0.14	p= 0.18
Haut: Fibrose (Ja / Nein)	<b>p= 0.03</b>	p= 0.10
Haut: Atrophie (Ja / Nein)	<b>p= 0.03</b>	<b>p= 0.03</b>
Herz: Palpitationen (Ja / Nein)	p= 0.21	p= 0.06
Herz: Dyspnoe (Ja / Nein)	p= 0.07	p= 0.09

MeV = Megaelektronenvolt, Gy = Gray, OP= Operation, statistische Testung mit exaktem Fisher-Test, p-Werte < 0.05 wurden als signifikant gewertet

### 3.4. Onkologische Ergebnisse

Von 161 der nachbeobachteten Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung insgesamt neun Patientinnen verstorben. 4 Patientinnen lehnten eine Erhebung der kosmetischen und onkologischen Daten ab, sodass eine Auswertung der Rezidivdaten nur bei 157 Patientinnen möglich war. Fünf der neun Patientinnen verstarben mit Nachweis eines Krankheitsprogress. Die Todesursache der anderen Patientinnen konnte nicht ermittelt werden. Insgesamt entwickelten 12 der 157 nach erfolgter IOERT einen Krankheitsprogress ihrer Mammakarzinom Erkrankung (7.6%). Die detektierten Rezidive und Fernmetastasen zeigten sich gleichmäßig über alle Altersklassen verteilt, dabei traten diese am häufigsten in der Altersklasse 61-70 Jahren auf (n= 4, 2.6%). Jeweils drei (1.9%) traten in den Altersklassen 51-60 sowie 71-80 auf.

#### 3.4.1. Lokalrezidive nach IOERT

Nachfolgend erfolgt die Auswertung der aufgetretenen Rezidive und Fernmetastasierungen nach durchgeführter IOERT im Zeitraum (Dezember 2011 – November 2021). Insgesamt entwickelten 12 von 157 (7.6%) Patientinnen einen Krankheitsprogress nach durchgeführter IOERT. Davon entwickelten drei Patientinnen (1.9%) ein ipsilaterales Rezidiv. Dabei ergaben sich die Tumorstadien pT2, pT1 und pT1c. Das Grading betrug dabei zweimal G2 und einmal G3. Alle drei Patientinnen hatten einen positiven Nodalstatus. Bei zwei Patientinnen lag ebenso eine Lymphgefäßinvasion vor. Eine Patientin entwickelte ein *triple*-negatives Rezidiv bei zuvor Östrogenrezeptor- und Her2neu-positivem Primarius. Eine Patientin entwickelte neben einem ipsilateralen Rezidiv eine ossäre sowie hepatische Metastasierung. Bei einer der drei Patientinnen, war das ipsilaterale Rezidiv nach IOERT das zweite Rezidiv in ihrer Krankengeschichte.

### 3.4.2. Fernmetastasierung nach IOERT

Bei zehn der zwölf Patientinnen wurde im Verlauf eine Fernmetastasierung festgestellt. Drei Patientinnen (1.9%) entwickelten eine axilläre Metastasierung, eine Patientin hiervon mit ergänzender diffuser osteoplastischer Metastasierung sowie eine Patientin ebenfalls mit einer ossären und hepatischen Metastasierung. Nur bei einer der drei Patientinnen war es nur zu einer reinen axillären Metastasierung gekommen. Insgesamt zeigten acht Patientinnen (5.1%) eine ossäre Metastasierung sowie fünf von Ihnen eine hepatische Metastasierung (3.2%). Bis auf zwei Patientinnen ließ sich bei jeder Frau ein positiver Nodalstatus nachweisen. Zwei Patientinnen (1.3%) entwickelten neben einer hepatischen Metastasierung zudem eine Pleurakarzinose sowie pulmonale Metastasen. Eine Übersicht über die Rezidive und Fernmetastasierungen erfolgt in Tabelle 17.

**Tabelle 17: Übersicht Rezidiv Daten und Fernmetastasierung nach IOERT**

Nr.	Ipsilaterale	ossär	hepatisch	pleural	pulmonal	axillär	Nodalstatus bei IOERT (pN)
1	1	0	0	0	0	0	N1
2	1	1	1	0	0	0	N1a
3	1	0	0	0	0	0	N1 mic
4	0	0	0	0	0	1	N0
5	0	1	1	0	0	0	N1a
6	0	1	0	0	0	1	N3a
7	0	1	0	0	0	0	N1a
8	0	1	0	0	0	0	N1
9	0	1	0	0	0	0	N1
10	0	1	1	0	0	1	N1 mic
11	0	1	1	0	1	0	N1a
12	0	0	1	1	0	0	N0

pN = Nodalstatus (pathologisch gesichert), 0 = keine Lymphknoten (LK) befallen, 1 = 1-3 axilläre Lymphknoten, LK-Befall an A. mammaria interna, 1a = 1-3 axilläre LK, 1 mic = Mikrometastasen >0.2 mm aber <2.0 mm, 3a = >10 axilläre oder infraklavikulär befallene Lymphknoten (8)

### 3.4.3. Analyse der Onkologischen Einflussfaktoren

Nachfolgend erfolgte die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das onkologische Ergebnis nach durchgeführter IOERT. Einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs zeigten der Nodalstatus ( $p = <0.001$ ), die Durchführung einer Chemotherapie ( $p = 0.003$ ) als auch die MeV ( $p = 0.044$ ). In Betrachtung der Effektstärke zeigten sich die Zusammenhänge zum Teil klein bis mäßig ausgeprägt.

Bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus bestand in unserer Kohorte eine 13-fach häufigere Chance ein Rezidiv zu entwickeln als bei Vorliegen eines negativen Nodalstatus (OR = 13.649; 95% CI: 2.856; 65.225). Bei Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, bestand eine 14-fach höhere Chance für das Auftreten eines Rezidivs als bei Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten (OR = 14.726; 95% CI: 1.852; 117.095).

Weitere Ergebnisse der Faktorenanalyse auf die onkologischen Ergebnisse nach durchgeführter IOERT sind in Tabelle 18 aufgeführt. Das Alter, das Tumorstadium oder der Rezeptorstatus zeigten keinen signifikanten Einfluss. Ebenso zeigten der Applikationswinkel, die Tubusgröße als auch die Gesamtbestrahlungsdosis sowie eine Supra- oder infraklavikuläre Bestrahlung, sich nicht signifikant.

**Tabelle 18: Onkologische Einflussfaktoren**

Variable	Kategorie	Signifikanz
Nodalstatus	Positiv / Negativ	$p = <0.001^2$ Cramer-V: 0.331
Chemotherapie	Ja / Nein	$p = 0.003^1$ Cramer-V: 0.261
Alter	$\leq 57$ Jahre / $> 57$ Jahre	$p = 0.781^1$ Cramer-V: 0.046
T-Stadium (Tumorgröße)	$< T2$ / $\geq T2$	$p = 0.183^2$ Cramer-V: 0.132
Rezeptorstatus	Hormonrezeptor Positiv / Triple Negativ	$p = 0.265^2$ Cramer-V: 0.087
Grading	G1 / G2 / G3	$p = 0.088^2$ Cramer-V: 0.173

## Ergebnisse

MeV	5 MeV / 7 MeV / 9 MeV	<b>p= 0.044<sup>2</sup></b> Cramer-V: 0.193
Applikationswinkel	0° / 22.5° / 45°	p= 0.452 <sup>2</sup> Cramer-V: 0.110
Tubusgröße	3 cm / 4 cm / 5 cm / 6 cm / 7 cm / 8 cm	p= 0.220 <sup>2</sup> Cramer-V: 0.188
Gesamtbestrahlungsdosis	50.5 Gy / 60.4 Gy	p= 0.054 <sup>1</sup> Cramer-V: 0.186
Supra/Infraklavikuläre Bestrahlung	Ja / Nein	p= 0.084 <sup>2</sup> Cramer-V: 0.153

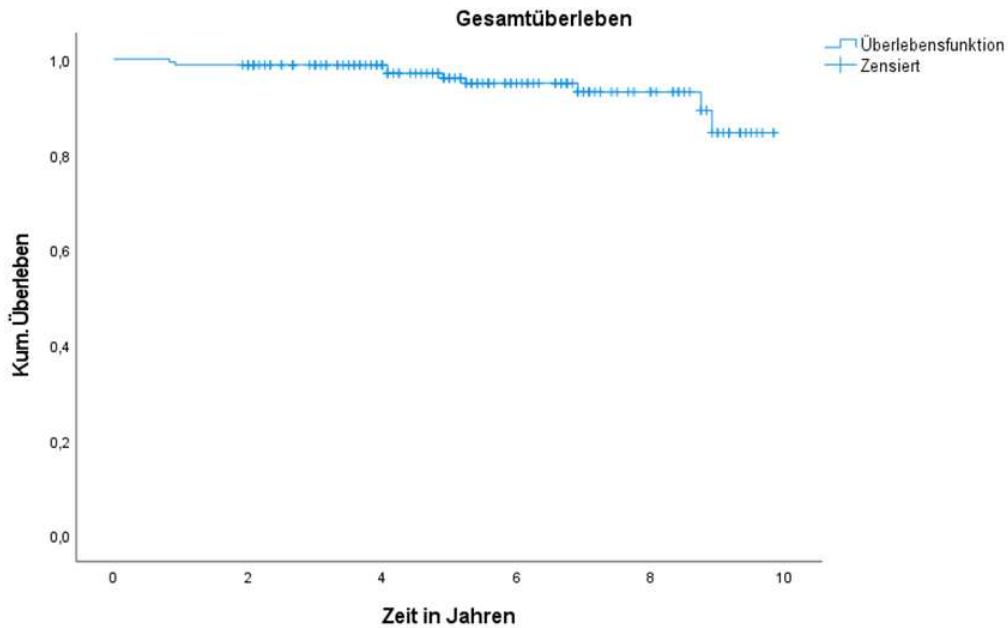
<sup>1</sup>: Chi-Quadrat-Test, <sup>2</sup>: Exakter Test nach Fisher, MeV = Megaelektronenvolt, Gy = Gray, p-Werte < 0.05 wurden als signifikant gewertet

### 3.5. Ereigniszeitanalysen

#### 3.5.1. Überlebenszeitanalyse

Im Rahmen der Datenerhebung wurde der Überlebensstatus von den Patientinnen erhoben, die im Zeitraum Dezember 2011 bis November 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf interdisziplinär bei ihrer Mammakarzinom Erkrankung behandelt wurden. Es wurde der Überlebensstatus auch von den Patientinnen, die nicht regelmäßig an einer Nachsorge teilnahmen, zum Zensusdatum der Studie am 02.11.2021 bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern erfragt, sodass 161 in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen werden konnten (s. Abb. 29). Der Startzeitpunkt wurde dabei als OP-Datum mit durchgeführter IOERT definiert. Der Zeitraum zwischen dem frühesten OP-Datum mit IOERT und Einschussdatum der Studie betrug 118 Monate (9.83 Jahre). Die Berechnung des Gesamtüberlebens erfolgte nach Kaplan-Meier und die Berechnung von Einflussfaktoren erfolgte mit Log Rank-Testung. Als eintretendes Ereignis wurde dabei der Tod definiert. Insgesamt verstarben 9 Patientinnen. Die 3-Jahres Überlebensrate lag bei 99% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 96%.

## Ergebnisse



**Abb. 29: Gesamtüberleben in Jahren (n = 161)**

Von 161 Patientinnen lehnten vier Patientinnen eine Erhebung ihrer onkologischen Daten ab, sodass nachfolgend die Analyse der Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit anhand des Patientenkollektivs von 157 Patientinnen erfolgte.

Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigte der Rezidivstatus ( $p = <0.001$ ) (s. Abb. 30). Dabei wurde als positiver Rezidivstatus das Auftreten eines Krankheitsprogresses im Sinne eines ipsilateralen Lokalrezidivs als auch das Auftreten einer Fernmetastasierung jeder Lokalisation gewertet. Patientinnen mit Eintreten eines Rezidivs zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als Patientinnen, bei denen kein Rezidiv nachgewiesen werden konnte.

## Ergebnisse

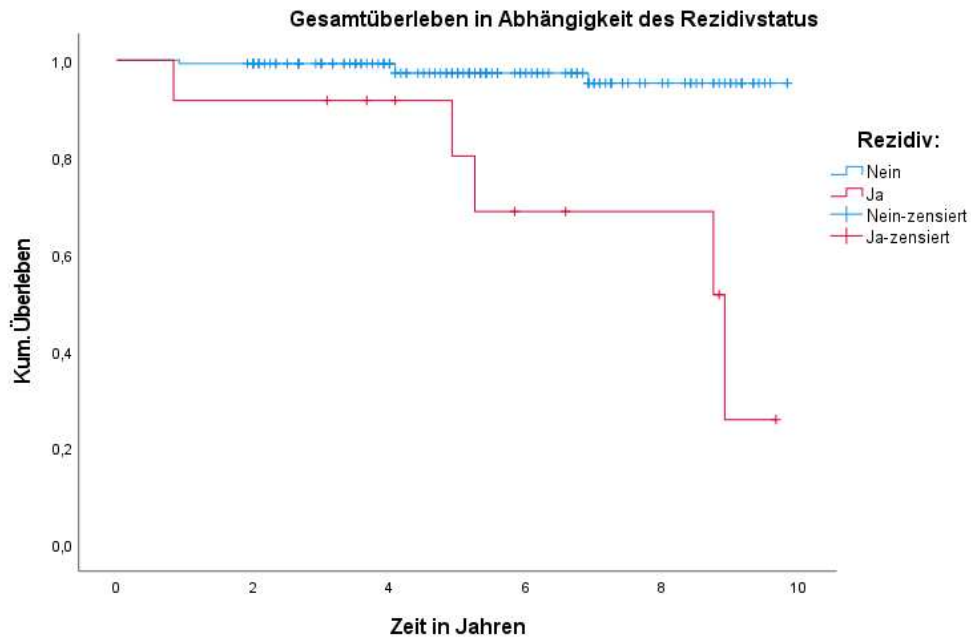


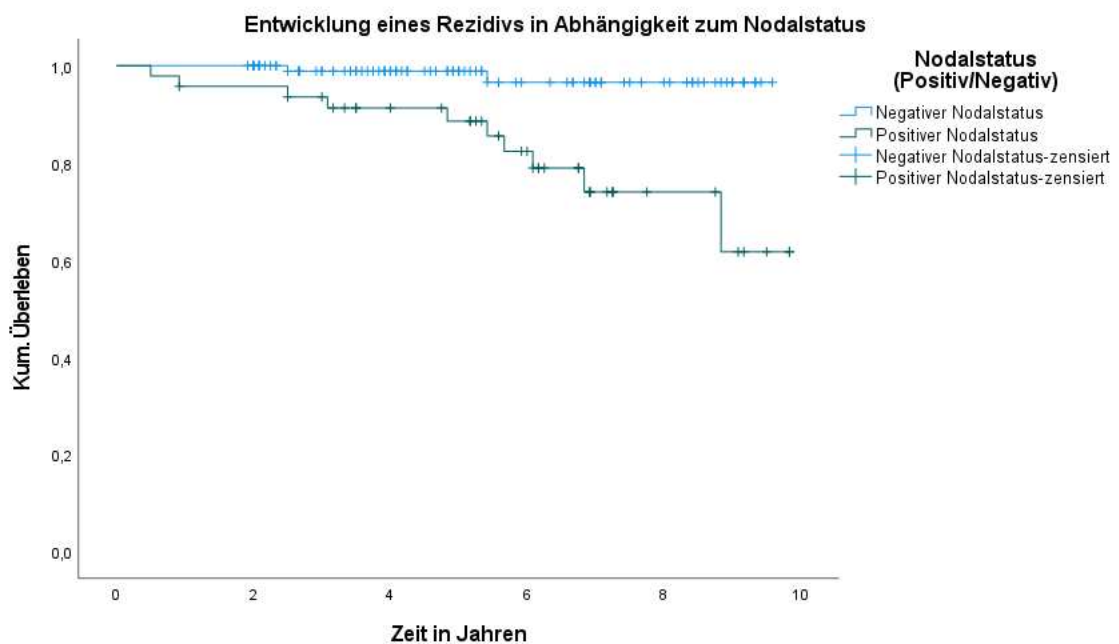
Abb. 30: Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit des Rezidivstatus (n = 157)

Keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hingegen zeigten der Nodalstatus (Positiv/Negativ) ( $p = 0.21$ ), die Gesamtdosis (50.5 Gy / 60.4 Gy) ( $p = 0.58$ ), der Rezeptorstatus (*Triple* Negativ / Hormonrezeptorpositiv) ( $p = 0.82$ ) und das Tumorstadium (<T2 /  $\geq$  T2) ( $p = 0.65$ ). Ebenfalls zeigten die Tubusgröße (3cm / 4cm / 5cm / 6cm / 7cm / 8cm) ( $p = 0.50$ ), das *Grading* (1 / 2 / 3) ( $p = 0.42$ ), der Chemotherapiestatus (Ja / Nein) ( $p = 0.79$ ), als auch der Applikationswinkel ( $0^\circ$  /  $22.5^\circ$  /  $45^\circ$ ) ( $p = 0.98$ ) und eine Supra-/Infraklavikuläre Bestrahlung (Ja / Nein) ( $p = 0.11$ ) sowie die Megaelektronenvolt (5 MeV / 7 MeV / 9 MeV) ( $p = 0.95$ ) keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich der Überlebenszeit. Auch das Alter der Patientinnen ( $\leq 57$  Jahre /  $> 57$  Jahre) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p = 0.07$ ).

### 3.5.2. Rezidivanalyse

Für die Analyse des Auftretens eines Rezidivs als Ereignis, wurde wie oben beschrieben das Vorhandensein einer Fernmetastasierung jeglicher Art sowie das Auftreten eines Rezidivs der Mammae nach erfolgter IOERT zusammengefasst. Dabei erfolgte die Auswertung der Einflussfaktoren ebenfalls am Patientenkollektiv von 157 Patientinnen.

Einen signifikanten Einfluss auf die zeitliche Entwicklung eines Rezidivs zeigte der Nodalstatus ( $p = <0.001$ ). Patientinnen mit positivem Nodalstatus entwickelten signifikant früher ein Rezidiv als Patientinnen mit negativem Nodalstatus (s. Abb. 31).

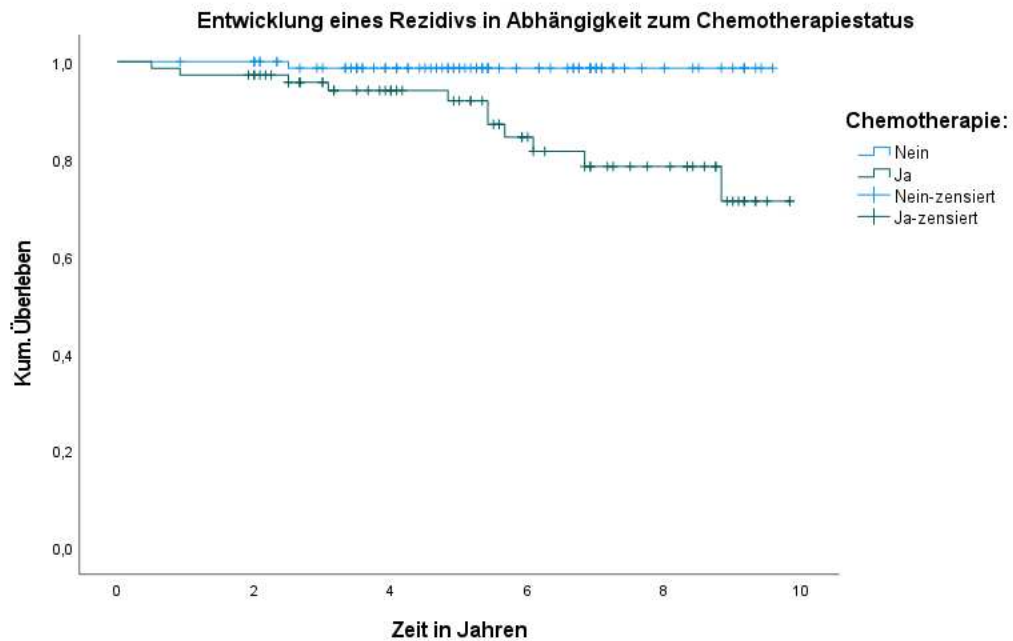


**Abb. 31: Entwicklung eines Rezidivs in Abhängigkeit zum Nodalstatus (Rezidivfreies Überleben) (n= 157)**

Ebenfalls einen signifikanten Einfluss zeigte der Chemotherapiestatus ( $p = 0.003$ ). Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, entwickelten signifikant früher ein Rezidiv als Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten haben (s. Abb. 32).



## Ergebnisse



**Abb. 32: Entwicklung eines Rezidivs in Abhängigkeit zum Chemotherapiestatus (Rezidivfreies Überleben) (n= 157)**

Das Alter, der Rezeptorstatus, das Tumorstadium, das *Grading*, die Gesamtbestrahlungsdosis, der Tubus, der Applikationswinkel oder aber die Megaelektro-nenvolt als auch eine supra- oder infraklavikuläre Bestrahlung zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der radiogenen Spätnebenwirkungen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Spätnebenwirkungen, dem onkologischen Ergebnis und der kosmetischen Bewertungen nach intraoperativer Boostbestrahlung mit 1x 10 Gy Elektronen beim primär operablen Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden im Zeitraum Dezember 2011 bis November 2019 intraoperativ bestrahlt und erhielten im Anschluss an die brusterhaltende Therapie eine Ganzbrustbestrahlung. Nachfolgend werden die erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst und mit denen der in der Forschung beschriebenen Bestrahlungstechniken verglichen.

Die Rate an brustspezifischen Nebenwirkungen zeigte sich insgesamt gering. Bei > 77% der Patientinnen konnte kein Brustödem, keine Teleangiektasie und kein Armödem nach abgeschlossener Tumortherapie detektiert werden. Eine Ulzeration konnte bei keiner Patientin nachgewiesen werden. In Einzelfällen konnte ein erstgradiges Brustödem (n=3) oder Armödem (n=5) festgestellt werden. Sieben Patientinnen wiesen eine erstgradige Brustfibrose zum Zeitpunkt der Untersuchung auf. Ab Grad 2 ließ sich am häufigsten eine Brustfibrose detektieren (n=5) Frauen mit begleitender Hautfibrose zeigten dabei signifikant häufiger auch eine Brustfibrose und gaben häufiger an, begleitend unter Schmerzen zu leiden. Von einer Patientin wurde eine zweitgradige Hautfibrose beschrieben. Ebenso wiesen Patientinnen, die mit einer größeren Tubusgröße (> 5 cm) oder einem Applikationswinkel von 0° bestrahlt wurden, häufiger ein Brustödem auf.

Ein erstgradiges Armödem wurde häufiger von den Frauen beschrieben, die einen positiven Nodalstatus aufwiesen oder eine ergänzende Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Abflusswege erhalten hatte. Diese Patientinnen erhielten jedoch vorab im Rahmen ihrer brusterhaltenden Operation eine axilläre Lymphonodektomie oder Sentinelnodebopsie, die bereits in der Literatur mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Armödems assoziiert ist (54, 55). Sodass ein positiver Nodalstatus als auch die ergänzende supra- und infraklavikuläre Bestrahlung nicht als alleinige Risikofaktoren für die Entstehung des Armödems gewertet werden sollten. Ein einziges Mal wurde von einer Patientin eine erstgradige Fettnekrose beschrieben.

## Diskussion

Bei der Befragung von lungenspezifischen Nebenwirkungen nach abgeschlossener Tumorthherapie, zeigten sich bei 75% der Patientinnen keine beschriebenen Spätreaktionen. Ebenfalls wurde von keiner Patientin eine Grad 3 oder Grad 4 Nebenwirkung detektiert. 6 Patientinnen berichteten von gelegentlich auftretendem Husten (Grad 1) und auch von geringer Atemnot bei intensiver Anstrengung (Grad 1). Ab Grad 2 wurden lediglich von zwei Patientinnen Atemnot bei leichter Belastung beschrieben. Patientinnen, mit Husten, berichteten signifikant häufiger über eine begleitende Atemnot. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Atemnot und der Gesamtdosis als auch der Tubusgröße. Frauen, die mit einer Gesamtdosis von 60.4 Gy (normofraktioniert inklusive Boost) oder einer Tubusgröße von > 5 cm behandelt wurden, beschrieben häufiger Atemnot im Vergleich zu Patientinnen ohne diese Bedingungen.

Bei den hautspezifischen Nebenwirkungen zeigten sich insbesondere eine Gefühlsstörung als auch Fibrose am häufigsten. Patientinnen, bei denen eine Atrophie vorlag, gaben signifikant häufiger an, ebenfalls unter einer Gefühlsstörung zu leiden. Die Ausprägung dieser beschränkte sich allerdings bis auf eine Patientin auf Grad 1 Nebenwirkungen. Höhergradige Veränderungen wurden nicht festgestellt. Gesamtdosis, Applikationswinkel oder Tubusgröße korrelierten nicht signifikant mit dem Auftreten hautspezifischer Spätreaktionen.

Bei der Befragung der Patientinnen in Bezug auf die herzspezifischen Spätnebenwirkungen wurden von 72.7% der Patientinnen keine Beschwerden nach abgeschlossener Tumorthherapie beschrieben. In Einzelfällen zeigten sich Grad 2 Nebenwirkungen wie Dyspnoe bei leichter Belastung (n=2) oder asymptomatische Knöchelödeme (n=2). Erstgradige Palpitationen wurden von fünf Patientinnen beschrieben. In der statistischen Auswertung zeigte sich zwischen dem Auftreten von Palpitationen und Knöchelödemem als auch Dyspnoe und Knöchelödemem ein Zusammenhang. Patientinnen, bei denen entweder Dyspnoe oder Palpitationen auftraten, gaben häufiger begleitende Knöchelödeme an. Weitere Korrelationen ließen sich nicht ermitteln. Aufgrund der geringen Stichprobe ist jedoch nicht klar, ob und inwiefern die Bestrahlungstherapie für das Auftreten

## Diskussion

dieser Beschwerden verantwortlich ist, oder weitere Faktoren wie Nebenerkrankungen, Umwelteinflüsse oder ein kardiovaskuläres Risikoprofil das Auftreten dieser begünstigt haben könnte.

Insgesamt zeigte sich die Rate an radiogenen Spätnebenwirkungen gering. In Einzelfällen wurden von den Patientinnen Grad 3 Nebenwirkungen beschrieben. Grad 4 Nebenwirkungen wurden von keiner Patientin angegeben. Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen wies Jahre nach der initialen Bestrahlungstherapie keine radiogenen Spätnebenwirkungen auf.

Nachfolgend erfolgt der Vergleich unserer erhobenen Ergebnisse mit denen in der Literatur beschriebenen Spätreaktionen einer Intraoperativen Bestrahlung mit Elektronen als auch im Vergleich mit einer Intraoperativen Bestrahlung mit Röntgenstrahlen. Zudem soll ergänzend Bezug auf eine Düsseldorfer Vorgänger-Kohorte genommen werden.

### **Bestrahlung mit Elektronenboost**

Fastner und Sedlmayer et al. berichten in der Auswertung der HIOB-Studie, welche als große prospektive Studie (n= 1119) konzipiert und 2011 initiiert wurde, von einer insgesamt niedrigen Rate an G3-Nebenwirkungen (46, 56). Die Patientinnen wurden mittels intraoperativen Elektronenboost und anschließender hypofraktionierter Ganzbrustbestrahlung therapiert (15 x 2.7 Gy bis 40.5 Gy). Beschrieben wurde am häufigsten in den Beobachtungsjahren 1-8 nach Therapie das Vorhandensein von Schmerzen (Grad 0: 74-86.6%, Grad 1: 12.2-22.4%, Grad 2: 1-5.3% und Grad 3-4: 0.3-0.9%), Brustödemen (Grad 0: 85.7-100%, Grad 1: 0-12.4%, Grad 2: 0-1.9% und Grad 3: 0%), Fibrose (Grad 0: 51.7-61.3%, Grad 1: 30.3-37.1%, Grad 2: 5.6-13.8% sowie Grad 3: 0-0.9%) , Teleangiektasien (Grad 0: 89.6-95.9%, Grad 1: 2.8-10.4% und Grad 3: 0-0.6%), Arm-Lymphödem (Grad 0: 98.4-99.8%, Grad 1: 0.2-3.5%, Grad 2: 0-0.3% und Grad 3-4: 0%) und Retraktion (Grad 0: 47.4-75.5%, Grad 1: 21.5-50.5%, Grad 2: 2.1-4.1% und Grad 3-4: 0-1.9%) (46, 56, 57). Risikofaktoren für ein schlechtes kosmetisches Ergebnis waren dabei eine Tumorgröße von T2, das Patientenalter über 50 Jahre sowie Tubusgröße über 6cm und das Auftreten einer Fibrose (46, 56, 57). Insgesamt

## Diskussion

zeigten sich wenige Akut- und Spättoxizitäten sowie eine niedrige Rate an Lokalrezidiven und ein gutes kosmetisches Ergebnis (durchschnittlich zufriedenstellend bewertet von 78% nach 4-5 Monaten und 67% nach 12 Monaten) (46, 56). 1.9% bewerteten die Kosmetik als schlecht. Nur zwei Patientinnen in der Altersgruppe über 50 Jahren wiesen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten ein Lokalrezidiv auf. 25 Patientinnen verstarben, davon 6 aufgrund ihrer Brustkrebserkrankung und 23 Patientinnen metastasierten (n= 1119) (46, 56). Lemanski et al. untersuchten in Ihrer Studie mit 50 Patientinnen im Jahr 2006, die ähnlich zu unserer Kohorte mit 10 Gy Elektronen intraoperativ bestrahlt wurden und anschließend eine Ganzbrustbestrahlung erhielten (42). In den meisten Fällen zeigten sich keine höhergradigen Spätnebenwirkungen. Sechs Patientinnen entwickelten eine Fibrose Grad 2 (14%) und zwei Patientinnen eine erstgradige Teleangiektasie. Mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung dieser, wurden nicht ermittelt (42). Bei Strnad et al. erfolgte der Vergleich der alleinigen interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie mit einer Ganzbrustbestrahlung mit Elektronenboost nach BET. Vergleicht man diese, zeigt sich die lokale Tumorkontrolle und das rezidivfreie Überleben nicht unterlegen. Es traten keine umschriebenen Grad 4 Nebenwirkungen auf (58). Späte Hautnebenwirkungen Grad 2-3 sowie eine Fibrose wurden in geringem Ausmaß in beiden Gruppen detektiert. Schmerzen wurden ebenfalls, wie in unserer Kohorte, als eine häufige Spätnebenwirkung von den Patientinnen beschrieben (58). Bereits in einer frühen Studie von Romestaing et al. wurde der Einfluss einer Elektronenboostbestrahlung in der Therapie des Mammakarzinoms untersucht. Von 1986-1992 wurden mehr als 1000 Patienten mit frühem Mammakarzinom nach operativer Entfernung des Primarius, konventionell bestrahlt und erhielten ergänzend entweder einen perkutanen Elektronenboost mit 10 Gy oder keine weitere Behandlung (59). Insgesamt zeigte sich in der Gruppe mit Elektronenboost eine höhere Rate an Teleangiektasien, zeigte sich jedoch unbeeinträchtigt in der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses mit niedriger Lokalrezidivrate (59). Hier erfolgte allerdings die Applizierung des Elektronenboost nicht intraoperativ wie in unserer Studie.

### **Vergleich mit Düsseldorfer Vorgänger-Kohorte**

Im Vergleich mit der Düsseldorfer Vorgänger-Kohorte in der 139 Patientinnen im Zeitraum 2010 bis 2015 retrospektiv analysiert wurden, die ebenfalls einen Bestrahlungsboost mit 10 Gy Elektronen erhielten mit anschließender Ganzbrustbestrahlung (5 x 1.8 Gy bis 50.4 Gy), berichten Jazmati et al. von ähnlichen Ergebnissen, was das Auftreten von Spätreaktionen betrifft (60, 61). Ebenfalls wurden als häufigste Spätreaktionen, das Vorhandensein einer Brustfibrose (Grad 1: 16.7%, Grad 2: 4.5%), als auch Schmerzen (Grad 1: 16.5%, Grad 2: 1.5%) beschrieben. In wenigen Fällen zeigt sich auch hier Teleangiektasien (Grad 1: 4.5%) Gemeinsame Einflussfaktoren auf die Entwicklung radiogener Spätnebenwirkungen ließen sich nicht detektieren (60, 61).

### **Bestrahlungsboost mit Röntgenstrahlung**

Bereits in frühen Studien wie der von Blank et al. (2002-2008) wurden bei Patientinnen die radiogene Spätnebenwirkungen nach intraoperativer Bestrahlung mit dem Intrabeam-System und anschließender Ganzbrustbestrahlung ermittelt (62, 63). Ähnlich zu unserer Kohorte wurden Schmerzen als eine häufig umschriebene Nebenwirkung (6.9%) beschrieben (n= 4 Grad 2), ebenso wie das Vorhandensein einer Fibrose (n= 10 Grad 1, n= 20 Grad 2, n= 2 Grad 3). Zudem zeigten 13,8% der Patientinnen chronische Hauttoxizitäten wie Teleangiektasien (n= 7, Grad 1) oder eine Hyperpigmentierung (n=1, Grad 2) (62, 63). Als Einflussfaktoren wurden Teleangiektasie für das Vorhandensein von Brustsymptomen und Lymphödem auf Armsymptome beschrieben (62, 63). In unserer Studie zeigte sich die Rate an Teleangiektasien gering, ebenso ließen sich keine Einflussfaktoren für die Entstehung dieser ermitteln. Key et. al beschrieben ähnliche Ergebnisse in Bezug auf chronische Toxizitäten mit dem Intrabeam-System (64). Hier erfolgte die IORT entweder als Einzelmodalität oder in Kombination mit einer Ganzbrustbestrahlung. Nach einem medianen *Follow-up* von 38.9 Monaten zeigten sich in der Gesamtheit seltene chronische Spätnebenwirkungen mit geringer Schwere (64). Als häufigste radiogene Spätnebenwirkungen präsentierten sich in beiden Gruppen das Vorhandensein einer Hautfibrose Grad 1-2 sowie eine

## Diskussion

Brustretraktion. Zudem ließen sich sowohl das Brustödem als auch das Auftreten von Brustschmerzen sowie das Vorhandensein von Teleangiektasien detektieren (64).

Eine weitere große international durchgeführte Studie ist die Targit A Studie, die auf der bereits erprobten Therapie mittels IORT mit Intrabeam und Ganzbrustbestrahlung aufbaute (65). In der ersten TARGIT Studie (Targit = gezielte intraoperative Strahlentherapie) (1998-2005) erfolgte die Durchführung einer intraoperativen Bestrahlung gefolgt von einer externen Ganzbrustbestrahlung. Eine Nachbeobachtungszeit von 3-80 Monaten zeigte eine niedrige Rate an Lokalrezidiven (66). In der randomisierten TARGIT A Studie wurden Patientinnen > 45 Jahren ab dem Jahr 2000 randomisiert entweder einmalig intraoperativ bestrahlt (n= 854) oder erhielten nach BET eine externe Ganzbrustbestrahlung (n= 1025). In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich diese gleichwertig im Vergleich zur reinen Ganzbrustbestrahlung (65). TARGIT A zeigte sich nicht unterlegen in Bezug auf erhobene Spätnebenwirkungen (Fibrose, Brustödem, Retraktion, Ulzeration, Lymphödem, Hyperpigmentierung und Schmerzen) (65, 67). In 95% der Kohorte traten keine Lokalrezidive auf. Es zeigte sich eine lokale rezidivfreie Rate von 98.9% nach 3 Jahren (65). Insgesamt zeigten sich sehr niedrige chronische Hauttoxizität und hervorragende Langzeitergebnisse, sodass eine alleinige intraoperative Bestrahlung im Rahmen einer BET bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium unter bestimmten Voraussetzungen als alternative Therapie zur externen Strahlentherapie in Betracht kommt (67). Das Ergebnis dieser Studie wurde bereits in der aktuellen Leitlinie als 1a-Empfehlung zur Therapie des Mammakarzinoms aufgenommen (8). Pez et al. beschrieben in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren nach IORT mit Röntgenstrahlen, eine Fibrose als auch das Vorhandensein von Schmerzen als häufigste chronische Nebenwirkung, ebenso zeigte sich auch hier ein chronisches Brustödem als radiogene Spätnebenwirkung, ähnlich zu unserer Kohorte (68). In weiteren Studien zeigte sich ebenfalls im Vergleich der IORT in Kombination mit oder ohne eine ergänzenden Ganzbrustbestrahlung eine geringe Rate an radiogenen Spätnebenwirkungen (35, 39).

Es zeigt sich am häufigsten im Vergleich zu unserer Kohorte, wie auch schon in den oben aufgeführten Studien, das Auftreten einer Fibrose sowie Brustödem.

## Diskussion

Als Risikofaktor zeigte sich vereinzelt eine höhere Bestrahlungsdosis als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Brustfibrose, die wir in unserer Auswertung nicht detektieren konnten (69).

In Bezug auf detektierte kardiopulmonale Spätnebenwirkungen nach Bestrahlungstherapie der Brust wurde in einigen Studien für Patientinnen deren Tumor in der linken Brust lokalisiert war, ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen beschrieben, als Patientinnen deren Tumor in der rechten Brust lokalisiert war (70-72). Möglicherweise können Gründe hierfür eine zufällige Exposition des Herzens durch Bestrahlung sein (73, 74). Im Vergleich mit unserer Kohorte zeigen sich zwar auch gehäufte Symptome wie Husten, Dyspnoe, Atemnot und Knöchelödeme bei den Patientinnen deren Tumor innerhalb der linken Brust lokalisiert war, der Zusammenhang zeigte sich jedoch bei geringer Stichprobengröße nicht signifikant. Zudem könnten weitere Faktoren wie Nebenerkrankungen, Umwelteinflüsse oder ein kardiovaskuläres Risikoprofil das Auftreten dieser begünstigt haben.

### 4.2. Kosmetische Ergebnisse im Vergleich

Insgesamt 44 Patientinnen bewerteten auf einer Skala von 0 für „sehr schlecht“ bis 10 für „sehr gut“ das kosmetische Ergebnis der Brust nach erfolgter Operation und Bestrahlung. Das kosmetische Gesamtergebnis zeigte sich in den allermeisten Fällen als gut bis sehr gut mit durchschnittlich 8.41 Punkten. Eine Patientin sprach eine Bewertung von drei Punkten aus. Als möglicher Einflussfaktor zeigte sich lediglich die Wahl der MeV als signifikant. Frauen, die mit 5 MeV bestrahlt wurden, zeigten am häufigsten ein sehr gutes Ergebnis. Weitere Einflussfaktoren ließen sich nicht ermitteln.

Das allgemeine Aussehen der betroffenen Brust wurde ebenfalls durchschnittlich mit 8.34 Punkten bewertet. In wenigen Einzelfällen wurde dabei eine Bewertung von 3-7 Punkten vergeben. Ein sehr schlechtes Ergebnis (0-2 Punkte) wurde dabei von keiner Patientin vergeben. Bei Patientinnen, die im Rahmen der Befragung, dass Vorhandensein von Dyspnoe oder auch Palpitationen beschrieben,



## Diskussion

vergaben signifikant häufiger ein schlechteres Ergebnis als Patientinnen ohne diese Beschwerden.

Bei einer Patientin konnte die Brustwarze während der Operation nicht erhalten werden, sodass sie sich bei der Befragung der Brustwarzensymmetrie, Brustwarzengröße als auch Brustwarzenfarbe enthielt. Eine Patientin bewertete sowohl das Ergebnis der Brustwarzengröße als auch die Farbe der Brustwarze als sehr schlecht mit 0 Punkten. Die Mehrzahl der befragten Patientinnen bewertete jedoch das Aussehen der Brustwarze mit 9 oder 10 Punkten. Am besten wurde dabei das Aussehen der Brustwarze von den Patientinnen bewertet, die mit einer Tubusgröße von 4 cm bestrahlt wurde. Auch hier zeigte sich äquivalent zur Befragung des kosmetischen Gesamtergebnisses ein besseres Ergebnis bei einer Bestrahlung mit niedrigerer MeV.

Auch die Kosmetik der Narben nach der Operation wurde in der Mehrzahl von den Patientinnen mit sehr gut bewertet. Dabei zeigte sich eine Hautatrophie als Risikofaktor für ein schlechteres kosmetisches Ergebnis sowie das Vorhandensein einer Hautfibrose. Ebenso bewerteten Patientinnen die Kosmetik schlechter, wenn bei ihnen Schmerzen vorlagen. Die Tubusgröße zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Bewertung der Narbenkosmetik.

### **Bestrahlungsboost mit Elektronen**

In der multizentrisch durchgeführten HIOB-Studie zeigte sich ebenfalls in der Gesamtheit ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis (56). Als Risikofaktoren für ein schlechtes kosmetisches Outcome wurde die Tumorgröße (T2), das Alter über 50, ein Durchmesser des Tubus >6 cm sowie eine Fibrose Grad 1 beschrieben (46, 57). Ähnlich zu unserer Kohorte zeigte sich ein besseres kosmetisches Ergebnis bei den Patientinnen, die mit einer kleineren Tubusgröße bestrahlt wurden. In der Studie von Lemanski et al. zeigten sich die Bewertung des kosmetischen Gesamtergebnisses gut bis ausgezeichnet (42). Es konnten keine Einflussfaktoren für schlechtere Ergebnisse ermittelt werden (42). Bei Ciabattoni et al. zeigte sich ebenfalls bei Patientinnen, die mit 10 Gy Elektronen mit anschließender Ganzbrustbestrahlung behandelt wurden, signifikant bessere kosmeti-

## Diskussion

sche Ergebnisse als bei den Patientinnen, die eine externe Boostbestrahlung erhielten (75). In der Mehrzahl zeigte sich das Gesamtergebnis als ausgezeichnet oder gut (75). Die Auswertung einer multizentrischen Studie in Italien in der die Ergebnisse von 797 Patientinnen ausgewertet wurden, die über einen Zeitraum von 2011 bis 2018 eine IOERT Boostbestrahlung erhielten mit anschließender Ganzbrustbestrahlung, zeigten überwiegend (>80%) ein ausgezeichnetes oder gutes Ergebnis (76).

### **Vergleich mit Düsseldorfer Vorgänger-Kohorte**

Im direkten Vergleich mit der Düsseldorfer Vorgängerarbeit, zeigte sich auch in unserer Kohorte ein schlechteres kosmetisches Ergebnis bei den Patientinnen, die einer größere Elektronenenergie erhielten (60). Ein höheres Patientenalter konnte in unserer Arbeit nicht als Risikofaktor für ein schlechteres kosmetisches Ergebnis identifiziert werden. In der Gesamtheit zeigten sich in >80% ein hervorragendes oder gutes kosmetisches Gesamtergebnis (60, 61). Auch in unserer Kohorte zeigten 81.8% der Patientinnen (n= 36) ein vergleichbares sehr gutes bis gutes kosmetisches Gesamtergebnis.

### **Bestrahlungsboost mit Röntgenstrahlung**

In einigen Studien wie in der von Kraus-Tiefenbacher et al. wurde insbesondere die Kosmetik in einem sehr kurzen Beobachtungszeitraum von 4-6 Monaten bewertet (77). Insgesamt wurde ein exzellent bis gutes Ergebnis von 90-95% der Patientinnen beschrieben auf einer Skala von eins bis vier (77). Key et al. beschreiben in der Erhebung der kosmetischen Ergebnisse (ebenfalls Befragung von einer Skala von 1-10) in der Gruppe von Patientinnen, die nur eine IORT erhielten, signifikant bessere kosmetische Ergebnisse (8.87 Punkte) als bei den Patientinnen, die eine anschließende Ganzbrustbestrahlung erhielten (6.96 Punkte) (64). Insgesamt zeigte sich jedoch in beiden Armen ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis (64).

## Diskussion

In der Gesamtheit der bisher erhobenen Studien zeigte sich die Kosmetik der Patientinnen nach erfolgter IORT mit Elektronen oder Röntgenstrahlung als auch mit oder ohne erfolgter Ganzbrustbestrahlung, als gut bis ausgezeichnet und damit vergleichbar zu den in unserer Studie erhobenen Ergebnissen (35, 42, 61).

### 4.3. Onkologische Ergebnisse im Vergleich

Insgesamt zeigte sich eine gute Überlebensrate. Das Überleben lag insgesamt nach 3 Jahren bei 99% sowie nach 5 Jahren bei 96%. Lediglich 9 Patientinnen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes, 5 davon mit Nachweis eines Krankheitsprogress. Insgesamt entwickelten 12 Patientinnen einen Progress ihrer Tumorerkrankung im Sinne eines Lokalrezidivs oder Fernmetastasierung nach IOERT (7.6%). Am häufigsten traten diese in der Altersklasse 61 bis 70 Jahren auf. Drei Patientinnen (1.9%) entwickelten ein ipsilaterales Rezidiv. Bei zehn der zwölf Patientinnen wurde im Verlauf eine Fernmetastasierung festgestellt. Drei Patientinnen (1.9%) entwickelten eine axilläre Metastasierung, eine Patientin hiervon mit ergänzender diffuser osteoplastischer Metastasierung sowie eine Patientin ebenfalls mit einer ossären und hepatischen Metastasierung. Nur bei einer der drei Patientinnen war es nur zu einer reinen axillären Metastasierung gekommen. Insgesamt zeigten acht Patientinnen (5.1%) eine ossäre Metastasierung sowie fünf von Ihnen eine hepatische Metastasierung (3.2%). Einen signifikanten Zusammenhang für die Entwicklung eines Rezidivs oder Fernmetastasierung zeigte sowohl der Nodalstatus als auch die Durchführung einer Chemotherapie. Alle Zusammenhänge zeigten sich jedoch mäßig stark ausgeprägt. Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigte der Rezidivstatus. Frauen mit Rezidiv zeigten eine kürzere Überlebenszeit als Frauen ohne Rezidiv. Patientinnen mit positivem Nodalstatus entwickelten häufiger ein Rezidiv als Frauen mit negativem Nodalstatus.

### **Bestrahlung mit Elektronenboost**

Bereits in frühen Studien wie in der von Romestaing et al. in der die Rolle mit und ohne eines Bestrahlungsboost von 10 Gy in der Bestrahlung des Mammakarzinoms untersucht wurde, zeigte sich, dass die Rate an Lokalrezidiven signifikant niedriger war bei den Patientinnen, die einen Bestrahlungsboost erhalten hatten (59). Ein ähnliches Ergebnis hierzu lässt sich auch in einer der frühesten Studien von Reitsamer et al. (2002) festhalten (21). Auch hier zeigte sich, dass Frauen, die mit einer ergänzenden Boostbestrahlung begleitend zur normalen perkutanen Bestrahlung therapiert wurden, eine bessere lokale Tumorkontrolle zeigten, mit damit verbundener niedriger Rate an Lokalrezidiven (21). Fastner und Sedlmayer et al. beschreiben in der Auswertung der Langzeitergebnisse einer ISIORT (*International Society of Intraoperative Radiotherapy*) Analyse, in der die Patientinnen intraoperativ mit 10 Gy Elektronen bestrahlt und anschließend eine Ganzbrustbestrahlung von 50-54 Gy erhielten, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72.4 Monaten eine lokale Tumorkontrolle von 99% (25, 78). Das bekräftigt, wie weitere Studien, ein insgesamt gutes Gesamtüberleben mit niedriger Rate an Lokalrezidiven (31, 42, 79, 80). Bei Bartelink et al. in der die Standardbestrahlung der gesamten Brust mit der einer Standardbestrahlung mit lokaler Dosisaufsättigung mit Elektronen verglichen wurde, ergab, dass bei Patientinnen unter 50 Jahren das Risiko für Lokalrezidive reduziert wurde (27). In der 20-jährigen Nachbeobachtung zeigte sich die lokale Tumorkontrolle verbessert, aber langfristig keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (81). Ebenfalls gute Ergebnisse zeigte die HIOB-Studie, wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, mit niedriger Rate an radiogenen Spätnebenwirkungen und in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle mit insgesamt niedriger Rate an Lokalrezidiven (46).

Aufgrund der guten onkologischen Ergebnisse, die eine IORT in Kombination mit einer Ganzbrustbestrahlung gezeigt hatte, wurden einige Studien initiiert, ob eine weitere Dosisreduktion der Bestrahlungstherapie möglich ist. Im Rahmen der ELIOT Studie wurde getestet, ob ein singulärer intraoperativer Bestrahlungsboost dem einer Ganzbrustbestrahlung mit konventionellem Boost unterlegen ist (82). Es zeigte sich in der Langzeitauswertung, dass bei den Frauen, die einen einzelnen intraoperativen Elektronenboost erhielten, in der Langzeitauswertung häufiger Lokalrezidive, als im Kontrollarm auftraten, allerdings zeigten sich im

## Diskussion

Gesamtüberleben und der Rate an Fernmetastasen keine signifikanten Unterschiede (32, 36, 82). Das bestätigte ebenfalls die Auswertung weiterer Studien. Es zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität zwischen Patientinnen, die eine partielle oder eine Ganzbrustbestrahlung erhielten (58, 83). Es zeigt sich jedoch, dass es bei reiner PBI (*Partial breast irradiation*) zu einer höheren Rate an Lokalrezidiven an anderen Stellen innerhalb der Brust kommen kann (ähnlich zur ELIOT Studie) (84).

### Vergleich Düsseldorfer Vorgänger-Kohorte

Im Vergleich mit der Düsseldorfer Vorgängerkohorte zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33.6 Monaten ein Gesamtüberleben von 94.9% (60). Sieben Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, vier davon mit Nachweis eines Rezidivs. Drei Patientinnen entwickelten eine Fernmetastasierungs (60, 61). Im Vergleich mit den durch uns erhobenen Daten, zeigt sich über den kurzen Beobachtungszeit nach drei Jahren in unserem Patientenkollektiv ein besseres Gesamtüberleben mit 99%. Deutlich häufiger zeigte sich jedoch in unserer Kohorte die Detektierung von Fernmetastasen, die möglicherweise aufgrund der längeren medianen Nachbeobachtungszeit von 52.5 Monaten (18-108 Monate) identifiziert werden konnten. Sowohl in unserer Kohorte als auch in der Vorgängerkohorte zeigte sich der Nodalstatus als signifikanter Einflussfaktor für die Entwicklung eines Rezidivs. Weitere Einflussfaktoren wie der Rezeptorstatus oder das Alter der Patientinnen zeigte in unserer Kohorte als nicht statistisch signifikant (60, 61).

### Bestrahlungsboost mit Röntgenstrahlung

In der Studie von Key et al. (n=71) zeigte sich ähnlich zu unserer Studie ein sehr gutes onkologisches Ergebnis der IORT. Das Gesamtüberleben betrug nach drei Jahren noch 98% (64). Gleiches berichtet auch Kaiser et al. in ihrem 10 Jahres *Follow-up* (85) oder die im vorherigen Abschnitt bereits erläuterte TARGIT Studie (66). In 95% der Kohorte traten keine Lokalrezidive auf. Es zeigte sich eine lokale rezidivfreie Rate von 98.9% nach 3 Jahren (65, 67). Bei Pez et al. zeigten sich

bei der Befragung von 400 Patientinnen eine Lokalrezidivrate nach 15 Jahren bei 10.1 % sowie ein Gesamtüberleben nach 10 Jahren bei 81.8% und nach 15 Jahren bei 80.7% (68). Dabei zeigt unsere Stichprobe im Vergleich ein besseres Gesamtüberleben bei kleinerer Stichprobe.

### **4.4. Schlussfolgerung und Ausblick**

Die intraoperative Boostbestrahlung mit 1x 10 Gy Elektronen gefolgt von einer perkutanen Ganzbrustbestrahlung ist eine sichere Methode in der Therapie des primär operablen Mammakarzinoms mit niedriger Lokalrezidiv-Rate, sehr guten kosmetischen Ergebnissen und geringer Rate an radiogenen Spätnebenwirkungen.

Bei > 77% der Patientinnen konnte kein Brustödem, keine Teleangiektasien und kein Armödem nach abgeschlossener Tumorthherapie detektiert werden. Ebenso zeigten sich bei 75% der Patientinnen keine beschriebenen Spätreaktionen bei der Befragung von lungenspezifischen Nebenwirkungen nach abgeschlossener Therapie wie Husten, Atemnot, Engegefühl oder Lungenfunktionseinschränkungen.

Ähnlich wie in bereits erhobenen Studien ließ sich auch in unserer Kohorte eine Fibrose als auch das Vorhandensein von Schmerzen detektieren. Das Auftreten einer Brust- und Hautfibrose zeigte sich dabei überwiegend als erstgradig. Nur in wenigen Fällen konnten Grad 2 Nebenwirkungen detektiert werden. 75% der Patientinnen wiesen keine fibrotischen Veränderungen auf. Dabei zeigten Patientinnen bei denen eine Fibrose (Grad 1 oder Grad 2) detektiert werden konnte ebenfalls häufiger begleitend Schmerzen. Diese zeigten sich jedoch ebenfalls nur gelegentlich und gering (Grad 1) auftretend. Hautspezifische Spätreaktionen traten insgesamt selten und überwiegend erstgradig auf.

Zudem korrelierte die Wahl der Tubusgröße wie auch des Applikationswinkels signifikant mit dem Auftreten eines Brustödems. Mit steigender Tubusgröße als auch bei einem Applikationswinkel von 0°, zeigte sich in unserer Kohorte signifi-

## Diskussion

kant häufiger ein Brustödem. Das Auftreten eines Brustödems zeigte sich insgesamt jedoch als seltene Spätreaktion und konnte nur in Einzelfällen nachgewiesen werden.

In seltenen Fällen konnte ein erstgradiges Armödem bei den Patientinnen detektiert werden, die einen positiven Nodalstatus aufwiesen oder eine ergänzende Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Abflusswege erhalten hatten. Das Ergebnis ist allerdings kritisch zu betrachten, da die Mehrheit der Patientinnen im Rahmen ihrer Brusterhaltenden Therapie eine Entfernung der axillären Lymphabflusswege erhielten. Ein positiver Nodalstatus als auch die ergänzende supra- und infraklavikuläre Bestrahlung sollten daher nicht als alleinige Risikofaktoren für die Entstehung des Armödems gewertet werden. Auch in der Auswertung der HIOB-Studie wurden in Einzelfällen das Auftreten von Arm-Lymphödemen beschrieben, mögliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung dieser werden jedoch nicht näher erläutert.

Eine perkutane Ganzbrustbestrahlung mit 5x 1.8 bis 50.4 Gy inklusive des Intraoperativen Elektronen Boost von 10 Gy zeigte sich in unserer Kohorte häufiger assoziiert mit Atemnot als bei den Patientinnen, die hypofraktioniert mit 5 x 2.7 Gy bis 40.5 Gy inklusive 10 Gy Elektronen Boost bestrahlt wurden. Ebenso zeigte die Tubusgröße einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer Atemnot. Patientinnen, die Palpitationen oder Knöchelödeme beschrieben, gaben signifikant häufiger auch Dyspnoe an. Diese Beschwerden wurden allerdings nur in Einzelfällen beschrieben. In > 72% der befragten Patientinnen wurden keine herzspezifischen Spätnebenwirkungen beschrieben. Aufgrund der kleinen Stichprobe und geringen Fallzahlen ist nicht klar, ob und inwiefern die Bestrahlungstherapie für diese Beschwerden verantwortlich ist, oder andere Faktoren wie Nebenerkrankungen, Umwelteinflüsse oder ein kardiovaskuläres Risikoprofil diese begünstigt haben könnten.

Insgesamt zeigte sich die Rate an radiogenen Spätnebenwirkungen gering. In Einzelfällen wurden von den Patientinnen Grad 3 Nebenwirkungen beschrieben. Grad 4 Nebenwirkungen wurden von keiner Patientin angegeben. Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen wies Jahre nach der initialen Bestrahlungstherapie keine radiogenen Spätnebenwirkungen auf.

## Diskussion

Die kosmetischen Ergebnisse der Befragung des allgemeinen Aussehens der Brust, der Brustwarze und der Narben nach Operation zeigten sich in den allermeisten Fällen als sehr gut bis gut. Lediglich in Einzelfällen wurde ein sehr schlechtes Ergebnis von den Patientinnen beschrieben. Als Risikofaktoren für eine schlechte kosmetische Bewertung ließen sich eine Hautatrophie, das Vorhandensein von Schmerzen oder auch das Auftreten von Dyspnoe und Palpitationen ermitteln. Ebenso wurden bessere kosmetische Ergebnisse von den Patientinnen abgegeben, die mit einer geringeren MeV Gabe und kleiner Tubusgröße bestrahlt wurden. Ähnlich zur HIOB-Studie zeigt sich auch in unserer Kohorte mit steigender Tubusgröße ein schlechteres kosmetisches Ergebnis.

Im Vergleich mit anderen Studien zeigte sich in unserer Stichprobe kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Fibrose und der Bewertung eines schlechten kosmetischen Gesamtergebnisses.

Zusammenfassend zeigt sich in unserer Kohorte eine gute Überlebensrate mit geringer Rate an Fernmetastasierung. Einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs zeigten der Nodalstatus, die Durchführung einer Chemotherapie sowie das Grading. Alle Zusammenhänge zeigten sich jedoch nur mäßig ausgeprägt. Unsere Überlebens- und Rezidivdaten zeigen vergleichbare Ergebnisse wie in bereits erhobenen Studien.

Diese Studie basiert auf einer begrenzten Anzahl von Patientinnen in einem mittleren Beobachtungszeitraum. Daher sind zusätzliche Studien erforderlich, um präzisere Aussagen über die langfristigen radiogenen Spätnebenwirkungen und die kosmetischen Ergebnisse treffen zu können und weitere Einflussfaktoren zu ermitteln und zu verifizieren.

In der Gesamtheit der bereits erhobenen internationalen Studien hat sich die hypofraktionierte Bestrahlung des Mammakarzinoms als Therapiestandard etabliert und wurde bereits als 1a-Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie aufgenommen (8, 86, 87). Zudem sollten ergänzend alle Patientinnen, die unter dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs erkranken, und auch die Patientinnen über 50 Jahren mit erhöhtem lokalem Rückfallrisiko bei Vorliegen eines G3 Status, Her2 positiv Befund, *triple* negativem Befund oder Tumorgröße über T1, ergänzend eine lokale *Boost*-Bestrahlung erhalten (1a Empfehlung) (8).



## Diskussion

Da sich die hypofraktionierte Bestrahlung als festes Therapieregime etabliert hat, ist es interessant zu schauen, ob es möglich ist, weitere Anpassungen der Bestrahlungstherapie zukünftig vorzunehmen. Unter anderem wurde in der FAST-Studie untersucht, ob eine weitere Verkürzung der Bestrahlungstherapie möglich ist und sich nicht unterlegen zeigt hinsichtlich des aktuellen Therapieregimes (88). Es wurden Patientinnen über 50 Jahren mit negativem Nodalstatus entweder mit insgesamt 50 Gy über 25 Fraktionen bestrahlt oder 28.5-30 Gy in 5 einmal wöchentlich stattfindenden Fraktionen über 5.7 bis 6 Gy (88). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren zeigte sich hinsichtlich der radiogenen Spätnebenwirkung kein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (88). In der darauf aufbauenden britischen multizentrischen FAST-Forward-Studie, die 2011 initiiert wurde, sollte zudem die lokale Tumorkontrolle bewertet werden (89-91). Es zeigte sich anhand der Ergebnisse, dass eine Bestrahlungstherapie mit insgesamt 26 Gy, die verteilt werden auf 5 Fraktionen über 1 Woche, dem einer Standardbestrahlung mit 40 Gy unterteilt auf 15 Fraktionen über 3 Wochen, für die lokale Tumorkontrolle nicht unterlegen war und sich in Bezug auf radiogene Spätnebenwirkungen genauso sicher zeigte (89-91). Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse als möglichen alternativen Behandlungsplan (92-94). Inwiefern das Behandlungskonzept mit weiterer Reduktion der Fraktionierung auch in der Langzeitauswertung gleichwertige Ergebnisse liefert oder auch bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus oder erhöhtem Risikoprofil umzusetzen ist, bleibt abzuwarten.

Ein weiteres Therapieregime, das Gegenstand aktueller Forschung ist, ist die HYPOSIB-Studie, in der ebenfalls eine weitere Verkürzung der Strahlentherapie untersucht wird (95-99). Im Rahmen der Studie wurden im Zeitraum 2015-2019 2179 Patientinnen behandelt und randomisiert auf zwei Arme verteilt. Im Kontrollarm wurden die Patientinnen nach ärztlichem Ermessen entweder konventionell bestrahlt mit simultan-integriertem oder mit sequenziellem Boost oder hypofraktionierte bestrahlt mit sequenziellem Boost (95-99). Im experimentellen Arm erfolgte die Bestrahlung hypofraktionierte mit simultan-integriertem Boost, um die gesamte Behandlungszeit auf 3 Wochen zu verkürzen. Die HYPOSIB-Studie wurde als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert, erste Ergebnisse belegen eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit. (95-99). Aktualisierte Ergebnisse aus

## Diskussion

dem Jahr 2024 zeigte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52.9 Monaten eine niedrige Rate an Rezidiven sowie niedrige Rate an radiogenen Spätreaktionen. Es traten insgesamt 31 Lokalrezidive auf, 16 davon im experimentellen Arm. Das Gesamtüberleben lag nach 5 Jahren bei 98.2% im experimentellen Arm und 97.9% im Kontrollarm.(99) Das Auftreten eine Fibrose Grad  $\geq 2$  zeigte sich bei 7.3% und Teleangiectasien Grad  $\geq 2$  bei 1.5% nach 5 Jahren im experimentellen Arm und zu 8.4% und ebenfalls 1.5% im Kontrollarm. Zukünftig könnte sich eine hypofraktionierte Bestrahlung mit sequentiell integriertem Boost ebenfalls als ein Behandlungsstandard in der Therapie des Mammakarzinoms nach Brusterhaltender Therapie etablieren (99).

## 5. Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin. 2011;**61**(2): p. 69-90.
2. Schmidt J. *Weltweit häufigste Todesursache: Überholt Krebs kardiovaskuläre Erkrankungen?* CardioVasc. 2019;**19**(5): p. 11-.
3. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, et al. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. 2023.
4. Robert Koch-Institut. Anne Starker KK, Kuhnert R. *Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland*. Journal of Health Monitoring. 2017;**2**(4).
5. Bundesamt S. Sterbefälle durch Krebs insgesamt 2021 2022 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>. Zugegriffen am 16. Dezember 2022.
6. Rojas K, Stuckey A. *Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors*. Clin Obstet Gynecol. 2016;**59**(4): p. 651-72.
7. Rhiem K, Schmutzler RK. *Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms*. Der Onkologe. 2015;**21**(3): p. 202-10.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, . *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021*: AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Berlin; 2021.
9. Fischer U, Kuhl CK. *Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland: gestern – heute – morgen*. Radiologie up2date. 2024;**24**(01): p. 81-103.
10. Saleh A, Kurz KD, Mödder U. *BI-RADS update: Mammographie, Brustultraschall und Kernspinnmammographie*. Radiologie up2date. 2005;**5**(04): p. 285-312.
11. Duda VF, Storch A. *Aktuelle Entwicklungen bei der bildgebenden Mammakarzinom-Diagnostik*. TumorDiagnostik & Therapie. 2017;**38**(04): p. 227-30.

12. Fischer U, Baum F. *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*: Georg Thieme Verlag; 2014.
13. Hahn M, Müller-Schimpfle M. *S3-Leitlinie Mammakarzinom: Ausbreitungsdiagnostik*. *Der Gynaekologe*. 2018;**51**(7): p. 521-5.
14. Hester A, Würstlein R, Harbeck N. *Das metastasierte Mammakarzinom – ein Überblick über die Therapiestandards*. *Die Gynäkologie*. 2023;**56**(5): p. 330-40.
15. Kühn T, Nestle-Krämling C, Roterberg K, Bender G, Kreienberg R. *Optimierung der brusterhaltenden Therapie*. *Der Gynaekologe*. 2005;**38**(3): p. 201-8.
16. Albert A, Stüber T, Bauer J, Wöckel A. *Was ist neu bei der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms? – Aktuelle Standards in der Behandlung von Brustkrebs*. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;**145**(20): p. 1460-3.
17. Hermanek P. *TNM Klassifikation maligner Tumoren : UICC, International Union against Cancer*. 4., vollständig überarbeitete Auflage., Reprint 2021 ed. Hermanek P, Hermanek P, Scheibe O, Scheibe O, Spiessl B, Spiessl B, et al., editors. Berlin ; Boston: De Gruyter; 2022.
18. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. *The new TNM-based staging of breast cancer*. *Virchows Arch*. 2018;**472**(5): p. 697-703.
19. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. *Treatment of breast cancer*. *Am Fam Physician*. 2010;**81**(11): p. 1339-46.
20. Bani MR, Breuel C, Beckmann MW. *Brusterhaltende Therapie oder Ablatio mammae - Operative Therapien bei Frauen mit primärem Mammakarzinom*. *Der Klinikarzt*. 2004;**33**(11): p. 313-8.
21. Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoa W, et al. *Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients*. *European Journal of Cancer*. 2002;**38**(12): p. 1607-10.
22. Jackisch C, Blohmer JU. *S3-Leitlinie: Endokrine Therapie des primären Mammakarzinoms*. *Der Gynaekologe*. 2018;**51**(7): p. 548-55.
23. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. *Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer*. *Radiat Oncol*. 2017;**12**(1): p. 23.

24. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Glueck S, et al. *Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer*. Breast Cancer. 2008;**15**(1): p. 40-6.
25. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, 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*. Radiotherapy and Oncology. 2013;**108**(2): p. 279-86.
26. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. *Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial*. Annals of Oncology. 2001;**12**(7): p. 997-1003.
27. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. *Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation*. New England Journal of Medicine.**345**(19): p. 1378-87.
28. Matuschek C, Bölke E, Orth K, Zwiefel K, Nestle-Krämling C, Budach W. *Bestrahlung der Mamma nach brusterhaltender Operation*. Der Onkologe. 2013;**19**(6): p. 471-80.
29. Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S, Laskar S. *Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results*. Ecancermedicalscience. 2017;**11**: p. 750.
30. Dunst J, Baumann R, Jiang P, Walldorf C, Bauerschlag D. *Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation beim Mammakarzinom*. Der Gynaekologe. 2017;**50**(11): p. 879-84.
31. Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. *Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation*. Strahlentherapie und Onkologie. 2004;**180**(1): p. 38.
32. Orecchia R, Veronesi U. *Intraoperative electrons*. Seminars in Radiation Oncology. 2005;**15**(2): p. 76-83.
33. Sedlmayer F, Reitsamer R, Fussl C, Ziegler I, Zehentmayr F, Deutschmann H, et al. *Boost IORT in Breast Cancer: Body of Evidence*. Int J Breast Cancer. 2014;2014:472516.
34. Baghani HR, Moradmand H, Aghamiri SMR. *Breast intraoperative radiotherapy: a review of available modalities, dedicated machines and*

- treatment procedure*. Journal of Radiotherapy in Practice. 2019;**18**(1): p. 98-106.
35. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, et al. *Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery*. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. 2006;**66**(2): p. 377-81.
36. Asha W, Geara F, Quinn S, Shah C. *Intraoperative radiation therapy in the management of early stage breast cancer*. Brachytherapy. 2023;**22**(1): p. 47-52.
37. Casali F, Rossi M, Morigi MP, Brancaccio R, Paltrinieri E, Bettuzzi M, et al. *An electron beam imaging system for quality assurance in IORT*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 2004;**213**: p. 616-20.
38. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. *Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery*. Cancer. 1985;**56**(5): p. 979-90.
39. Wenz F, Welzel G, Keller A, Blank E, Vorodi F, Herskind C, et al. *Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer*. The Breast. 2008;**17**(6): p. 617-22.
40. Kaiser J, Reitsamer R, Kopp P, Gaisberger C, Kopp M, Fischer T, et al. *Intraoperative electron radiotherapy (IOERT) in the treatment of primary breast cancer*. Breast Care. 2018;**13**(3): p. 162-7.
41. Malter W, Kirn V, Richters L, Fridrich C, Markiefka B, Bongartz R, et al. *Intraoperative Boost Radiotherapy during Targeted Oncoplastic Breast Surgery: Overview and Single Center Experiences*. Int J Breast Cancer. 2014;2014:637898.
42. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. *Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long-term clinical and cosmetic results*. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. 2006;**64**(5): p. 1410-5.
43. Matuschek C, Budach W. *Radiogen bedingte Nebenwirkungen in der onkologischen Therapie*. Der Gynaekologe. 2008;**41**(4): p. 254-61.

## Literaturverzeichnis

44. Vogt PM, Mett TR, Henkenberens C, Radtke C, Ipaktchi R. *Plastische Rekonstruktion von Strahlenfolgen*. Der Onkologe. 2016;**22**(9): p. 699-710.
45. Höller U. *Das Management strahlentherapeutisch bedingter kutaner Nebenwirkungen*. Info Onkologie. 2016;**19**(2): p. 36-42.
46. Fastner G, Reitsamer R, Gaisberger C, Hitzl W, Urbański B, Murawa D, et al. *Hypofractionated Whole Breast Irradiation and Boost-IOERT in Early Stage Breast Cancer (HIOB): First Clinical Results of a Prospective Multicenter Trial (NCT01343459)*. Cancers (Basel). 2022;**14**(6).
47. Rubin P, Constone LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. *Overview: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system*. International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics. 1995;**31**(5): p. 1041-2.
48. Rubin P, Constone LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. *LENT SOMA scales for all anatomic sites*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;**31**(5): p. 1049-91.
49. Christgen M, Länger F, Kreipe H. *Histologisches Grading beim Mammakarzinom*. Der Pathologe. 2016;**37**(4): p. 328-36.
50. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP. *Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation*. Der Pathologe. 2014;**35**(1): p. 7-17.
51. IBM® Cognos Analytics. Cramér's V 2025 [Available from: <https://www.ibm.com/docs/en/cognos-analytics/12.0.0?topic=terms-cramers-v>. Zugegriffen am 01.02.2025]
52. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: routledge; 2013.
53. Benning V. *Cramers V verstehen, berechnen und interpretieren* 21.11.2022 [Available from: <https://www.scribbr.de/statistik/cramers-v/>. Zugegriffen am 01.02.2025.
54. Kolberg HC. *Lymphödem nach axillärer Lymphonodektomie*. Der Gynäkologe. 2010;**43**(1): p. 95-6.
55. Cornely ME, Schumacher C. *Sekundäres Lymphödem nach Brustkrebs*. In: Cornely ME, Marsch WC, Brenner E, editors. *Angewandte Lymphologie : Grundlagen - Alltag - Perspektiven*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 325-43.
56. Reitsamer R, Fastner G, Kopp M, Peintinger F, Fussl C, Murawa D, et al. *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;**11**(02): p. A98.
57. Fastner G, Reitsamer R, Urbański B, Kopp P, Murawa D, Adamczyk B, et al. *Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB): First results of a prospective multicenter trial (NCT01343459)*. Radiotherapy and Oncology. 2020;**146**: p. 136-42.
58. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. *5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial*. The Lancet. 2016;**387**(10015): p. 229-38.
59. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet J-M, 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*. Journal of clinical oncology. 1997;**15**(3): p. 963-8.
60. Halfmann K. *Kosmetische und onkologische Ergebnisse, sowie Akut- und Spätnebenwirkungen von 10 Gy Elektronen als intraoperativer Boost in der Therapie des Mammakarzinoms im Frühstadium*: Dissertation, Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, 2021.
61. Jazmati D, Bölke E, Halfmann K, Tamaskovics B, Ruckhäberle E, Fehm T, et al. *Early outcome, cosmetic result and tolerability of an IOERT-boost prior to adjuvant whole-breast irradiation*. Cancers. 2022;**14**(15): p. 3636.
62. Blank E, Welzel G, Sütterlin M, Wenz F. *Lebensqualität nach intraoperativer Radiotherapie (IORT) als Boost beim Mammakarzinom*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2010;**70**(10): p. 803-11.
63. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, et al. *Single-Center Long-Term Follow-Up After Intraoperative Radiotherapy as a Boost During Breast-Conserving Surgery Using Low-Kilovoltage X-Rays*. Annals of Surgical Oncology. 2010;**17**(3): p. 352-8.
64. Key S, Migliorini P, Dupré P-F, Guilbert S, Lucia A-S, Abgral R, et al. *Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy*



- (IORT) as a Single Modality or as a Boost Using the IntraBeam® Device: A Prospective Study.* Annals of Surgical Oncology. 2017;**24**(9): p. 2547-55.
65. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sütterlin M, et al. *Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A.* Breast Cancer Research and Treatment. 2012;**135**(1): p. 253-60.
66. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. *Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost.* International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. 2006;**66**(5): p. 1335-8.
67. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial.* The Lancet. 2010;**376**(9735): p. 91-102.
68. Pez M, Keller A, Welzel G, Abo-Madyan Y, Ehmann M, Tuschy B, et al. *Long-term outcome after intraoperative radiotherapy as a boost in breast cancer.* Strahlentherapie und Onkologie. 2020;**196**(4): p. 349-55.
69. Falco M, Masojć B, Rolla M, Czekala A, Milchert-Leszczynska M, Pietruszewska J, et al. *Analysis of breast cosmetic effects 3 years after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy with and without adjuvant whole breast irradiation.* The Breast Journal. 2020;**26**(5): p. 882-7.
70. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, et al. *Association of Breast Cancer Irradiation With Cardiac Toxic Effects: A Narrative Review.* JAMA Oncology. 2021;**7**(6): p. 924-32.
71. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. *Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries.* The lancet oncology. 2005;**6**(8): p. 557-65.
72. Krause M, Gurtner K. *Strahlentherapie des frühen Mammakarzinoms.* Der Onkologe. 2015;**21**(3): p. 239-44.
73. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer.* New England Journal of Medicine. 2013;**368**(11): p. 987-98.

74. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. *Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer*. Breast Cancer. 2017;**24**(1): p. 52-62.
75. Ciabattoni A, Gregucci F, Fastner G, Cavuto S, Spera A, Drago S, et al. *IOERT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study*. Breast Cancer Research. 2021;**23**(1): p. 46.
76. Ciabattoni A, Gregucci F, Llange K, Alessandro M, Corazzi F, Ivaldi GB, et al. *Intra-operative electron radiation therapy (IOERT) anticipated boost in breast cancer treatment: An Italian multicenter experience*. Cancers. 2022;**14**(2): p. 292.
77. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. *Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer—acute toxicity*. Oncology Research and Treatment. 2006;**29**(3): p. 77-82.
78. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. *IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis*. Strahlentherapie und Onkologie. 2007;**183**(2): p. 32-4.
79. Matuschek C, Boelke E, Janni W, Zwiefel K, Simiantonakis I, Njanang F-J, et al. *Acute and late side effects after intraoperative electron radiotherapy during breast conserving surgery of breast cancer*. Journal of Clinical Oncology. 2013;**31**(15\_suppl):1101-.
80. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattoni A, Petoukhova A, et al. *ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer*. Radiotherapy and Oncology. 2020;**149**: p. 150-7.
81. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. *Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial*. The lancet oncology. 2015;**16**(1): p. 47-56.
82. Fastner G, Reitsamer R, Gaisberger C, Stana M, Sedlmayer F. *Intraoperative Teilbrustbestrahlung mit Elektronen (ELIOT) vs. konventionelle Ganzbrustbestrahlung beim invasiven Mammakarzinom im frühen Stadium*

- nach brusterhaltender Operation: Langzeitdaten einer kontrollierten, randomisierten Studie.* Strahlenther Onkol. 2021;**197**: p. 1032-6.
83. Hausmann J, Budach W, Corradini S, Krug D, Tamaskovics B, Bölke E, et al. *No difference in overall survival and non-breast cancer deaths after partial breast radiotherapy compared to whole breast radiotherapy—a meta-analysis of randomized trials.* Cancers. 2020;**12**(8): p. 2309.
84. Hausmann J, Budach W, Strnad V, Corradini S, Krug D, Schmidt L, et al. *Comparing local and systemic control between partial-and whole-breast radiotherapy in low-risk breast cancer—A meta-analysis of randomized trials.* Cancers. 2021;**13**(12): p. 2967.
85. Kaiser J, Kronberger C, Moder A, Kopp P, Wallner M, Reitsamer R, et al. *Intraoperative Tumor Bed Boost With Electrons in Breast Cancer of Clinical Stages I Through III: Updated 10-Year Results.* International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics. 2018;**102**(1): p. 92-101.
86. Matuschek C, Budach W, Bölke E, Hausmann J. *Strahlentherapie beim Mammakarzinom – Neues und Bewährtes.* TumorDiagnostik & Therapie. 2023;**44**(02): p. 104-14.
87. Merten R, Christiansen H, Ivanyi P, Lafos M, von Klot CAJ, Knöchelmann AC. *Hypofraktionierte Strahlentherapie – ein modernisierter Klassiker.* Die Onkologie. 2022;**28**(9): p. 831-40.
88. group TFT. *First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015).* Radiotherapy and Oncology. 2011;**100**(1): p. 93-100.
89. Lewis P, Brunt AM, Coles C, Griffin S, Locke I, Roques T. *Moving Forward Fast with FAST-Forward.* Clinical Oncology. 2021;**33**(7): p. 427-9.
90. Levy A, Rivera S. *1-week hypofractionated adjuvant whole-breast radiotherapy: towards a new standard?* The Lancet. 2020;**395**(10237): p. 1588-9.
91. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. *Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial.* The Lancet. 2020;**395**(10237): p. 1613-26.

92. Rovea P, Fozza A, Franco P, De Colle C, Cannizzaro A, Di Dio A, et al. *Once-Weekly Hypofractionated Whole-Breast Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Older Patients: A Potential Alternative Treatment Schedule to Daily 3-Week Hypofractionation*. *Clinical Breast Cancer*. 2015;**15**(4): p. 270-6.
93. Reshko LB, Pan J, Rai SN, Ajkay N, Dragun A, Roberts TL, et al. *Final Analysis of a Phase 2 Trial of Once Weekly Hypofractionated Whole Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer*. *International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physics*. 2022;**112**(1): p. 56-65.
94. Van Hulle H, Vakaet V, Monten C, Deseyne P, Schoepen M, Colman C, et al. *Acute toxicity and health-related quality of life after accelerated whole breast irradiation in 5 fractions with simultaneous integrated boost*. *The Breast*. 2021;**55**: p. 105-11.
95. Krug D, van Mackelenbergh MT, Heilmann T, Elessawy M, Schreiber A, Zimmer J, et al. *Unerwünschte Ereignisse und Hautreaktionen in der HYPOSIB - Studie (ARO 2013-05): Daten des Sicherheitsbericht 2019*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;**80**(06): p. 72.
96. Krug D, Olbrich D, Vonthein R, Illen A, König IR, Dellas K, et al. *Fraktionierung und Prognosefaktoren in der HYPOSIB-Studie – Hypofraktionierung mit simultan-integriertem Boost versus Standard-Fraktionierung beim Mammakarzinom*. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 2019;**16**(02): p. 80.
97. Krug D, Vonthein R, Schreiber A, Boicev AD, Zimmer J, Laubach R, et al. *Impact of guideline changes on adoption of hypofractionation and breast cancer patient characteristics in the randomized controlled HYPOSIB trial*. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2021;**197**(9): p. 802-11.
98. Dellas K, Krockenberger K, Tereszczuk J, Vonthein R, König I, Ziegler A, et al. *Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation beim Mammakarzinom: Hypofraktionierung mit simultan-integriertem Boost versus Standard-Fraktionierung: Eine geplante multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Therapieoptimierungsstudie (HYPOSIB) beginnt jetzt*. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 2015;**12**(02): p. A21.

## Literaturverzeichnis

99. Krug D, Dellas K, Schreiber A, Boicev AD, Zimmer J, Uhlemann D, et al. *Hypofractionated Whole-Breast Irradiation with Simultaneous Integrated Boost for Breast Cancer: Primary Analysis of the HYPOSIB-Trial (ARO 2013-05)*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2024;**120**(2): S13-S4.

## 6. Anhang

### 6.1. Fragebogen

Datum: \_\_\_\_\_

#### Fragebogen über die Spätreaktionen der Strahlentherapie bei Mammakarzinom Patientinnen

##### Schmerzen:

- Nein  Ja
- Brust  Haut und subkutanes Gewebe  
 Lunge  
 Herz  
 anderes Organ

LENT – SOMA: Subjektive Einschätzung	Davon betroffene Organe:
Grad 1 = gelegentlich und gering	
Grad 2 = zeitweilig und erträglich	
Grad 3 = dauerhaft und stark	
Grad 4 = unbeeinflussbar und quälend	

LENT – SOMA: Management der Schmerzen	Eingesetzt für Schmerzen in folgenden Organsystemen
Grad 1 = gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	
Grad 2 = regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	
Grad 3 = regelmäßig zentral wirksame Analgetika	
Grad 4 = Chirurgische Therapie	

##### Brust:

###### 1. Objektiv: Ödem

- Grad 0: keins  
 Grad 1: asymptomatisch  
 Grad 2: symptomatisch  
 Grad 3: sekundäre Dysfunktion

###### 2. Objektiv: Fibrose, Fettnekrose

- Grad 0: keine  
 Grad 1: kaum tastbar, erhöhte Dichte  
 Grad 2: deutlich erhöhte Dichte und Festigkeit  
 Grad 3: sehr ausgeprägte Verdichtung, Retraktion, Fixierung

###### 5. Management Armödem

- Grad 0-1: nichts  
 Grad 2: Hochlagerung, Gummistrumpf  
 Grad 3: Kompressionsverband, intensive Lymphdrainage  
 Grad 4: chirurgische Intervention, Amputation

###### 3. Objektiv: Teleangiektasie

- Grad 0: keine  
 Grad 1: <1 / cm<sup>2</sup>  
 Grad 2: 1 – 4 / cm<sup>2</sup>  
 Grad 3: > 4 / cm<sup>2</sup>

###### 4. Objektiv: Armödem (Umfangsdifferenz)

- Grad 0: keine  
 Grad 1: 2 – 4 cm  
 Grad 2: > 4 – 6 cm  
 Grad 3: > 6 cm  
 Grad 4: Arm unbrauchbar, Angiosarkom



**6. Objektiv: Ulzeration**

- Grad 0: keine
- Grad 1: nur Epidermis bis 1 cm<sup>2</sup>
- Grad 2: Dermis > 1 cm<sup>2</sup>
- Grad 3: bis subkutan
- Grad 4: Knochen freiliegend, Nekrose

**Lunge:**

**1. Subjektiv: Husten**

- Grad 0: kein
- Grad 1: Gelegentlich
- Grad 2: Zeitweilig
- Grad 3: Dauerhaft
- Grad 4: Hartnäckig

**2. Management: Husten**

- Grad 0-1: kein
- Grad 2: Nicht zentral wirksame Antitussiva
- Grad 3: Zentral wirksame Antitussiva, zeitweilig Kortikosteroide
- Grad 4: Beatmung, andauernd Kortikosteroide

**5. Objektiv: Lungenfibrose**

- Grad 0: nichts
- Grad 1: Pathologischer Röntgenbefund
- Grad 2: Fleckförmige Verschattungen im Röntgenbild
- Grad 3: Konfluierende Verdichtung im Röntgenbild beschränkt auf das Bestrahlungsfeld
- Grad 4: Dichte Fibrose, ausgeprägte Narben und Verziehung der normalen Lunge

**Haut und subkutanes Gewebe:**

**1. Subjektiv: Schuppung, Rauheit**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Vorhanden bzw. asymptomatisch
- Grad 2: Symptomatisch
- Grad 3: Ständige Aufmerksamkeit nötig

**3. Objektiv: Alopezie**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Ausdünnend
- Grad 2: Fleckig, dauerhaft
- Grad 3: Vollständig, dauerhaft

**7. Management: Ulzeration**

- Grad 0-1: nichts
- Grad 2: medizinische Intervention
- Grad 3: chirurgische Intervention, Wunddebridement
- Grad 4: chirurgische Intervention, Mastektomie

**3. Subjektiv: Atemnot**

- Grad 0: keine
- Grad 1: Atemnot bei intensiver Anstrengung
- Grad 2: Atemnot bei leichter Belastung
- Grad 3: Atemnot in Ruhe, Behinderung aller Aktivitäten
- Grad 4: verhindert jede physische Aktivität

**4. Subjektiv: Brustschmerz, Engegefühl**

- Grad 0: nichts
- Grad 1: Gelegentlich und gering
- Grad 2: Zeitweilig und erträglich
- Grad 3: Dauerhaft und intensiv
- Grad 4: Hartnäckig und quälend

**6. Objektiv: Lungenfunktion**

- Grad 0: nichts
- Grad 1: 10-25% reduziertes Atemvolumen und/oder Diffusionskapazität
- Grad 2: > 25-50% reduziertes Atemvolumen und/oder Diffusionskapazität
- Grad 3: > 50-75% reduziertes Atemvolumen und/oder Diffusionskapazität
- Grad 4: > 75% reduziertes Atemvolumen und/oder Diffusionskapazität

**2. Subjektiv: Gefühlsstörung**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Hypersensibilität bzw. Juckreiz
- Grad 2: Zeitweilig Schmerzen
- Grad 3: Dauerhaft Schmerzen
- Grad 4: Behindernde Fehlfunktion

**4. Objektiv: Ulkus bzw. Nekrose**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Nur epidermal
- Grad 2: Dermal
- Grad 3: Subkutan
- Grad 4: freiliegender Knochen

**5. Objektiv: Fibrose bzw. Narbe**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Vorhanden bzw. Asymptomatisch
- Grad 2: Symptomatisch
- Grad 3: Sekundäre Fehlfunktion
- Grad 4: Völliger Funktionsausfall

**6. Objektiv: Atrophie bzw. Kontraktion**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Vorhanden bzw. asymptomatisch
- Grad 2: Symptomatisch bzw. < 10%
- Grad 3: Sekundäre Fehlfunktion bzw. 10-30%
- Grad 4: Völliger Funktionsausfall bzw. >30%

**Herz:**

**1. Subjektiv: Angina Pectoris**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Gelegentlich, nur bei intensiver Belastung
- Grad 2: bei moderater Belastung
- Grad 3: bei leichter Belastung
- Grad 4: in Ruhe

**2. Subjektiv: Perikard Schmerzen**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Manchmal und minimal
- Grad 2: Gelegentlich und aushaltbar
- Grad 3: dauerhaft und intensiv
- Grad 4: quälend, kaum aushaltbar

**3. Subjektiv: Palpitationen**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Gelegentlich
- Grad 2: Intermittierend
- Grad 3: Dauerhaft, persistierend
- Grad 4: refraktär

**4. Subjektiv Dyspnoe**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Atemnot bei intensiver Belastung
- Grad 2: Atemnot bei leichter Belastung
- Grad 3: Atemnot in Ruhe, beeinträchtigt in allen Aktivitäten
- Grad 4: erlaubt keine körperliche Aktivität

**5. Subjektiv: Knöchelödeme**

- Grad 0: Nein
- Grad 2: Asymptomatisch
- Grad 3: Symptomatisch
- Grad 4: Verhindert Aktivitäten im täglichen Leben

**7. Objektiv: Herzinsuffizienz**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: asymptotische Abnahme der Ruhe Ejektionsfraktion um < 20% der Grundlinie
- Grad 2: Abnahme der Ruhe Ejektionsfraktion um > 20% der Grundlinie
- Grad 3: Reversible Herzinsuffizienz
- Grad 4: Irreversible Herzinsuffizienz

**6. Objektiv: Herzrhythmusstörungen**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: gelegentlich, asymptotisch
- Grad 2: intermittierende EKG Veränderungen
- Grad 3: persistierende EKG Veränderungen
- Grad 4: Refraktär

**8. Objektiv: Myokardischämie**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Abnormaler Stress Test
- Grad 2: Asymptomatisch, ST und T-Wellen Veränderungen ohne Stress Test
- Grad 3: Angina ohne Anzeichen für einen Herzinfarkt
- Grad 4: Akuter Herzinfarkt

**9. Objektiv: Herzbeutelkrankung**

- Grad 0: Nein
- Grad 1: Asymptomatischer Erguss
- Grad 2: Reiben, Schmerzen in der Brust, EKG Veränderungen
- Grad 3: Herzbeuteltamponade
- Grad 4: Einschnürung



### **Fragen zur Kosmetischen Beurteilung:**

Sehr geehrte Patientin,  
bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffende Antwort an.  
Steigende Zahlen bedeuten ein besseres Ergebnis, wobei 0 „sehr schlecht“ und 10 „sehr gut“ bedeutet.

1. Wie beurteilen Sie das gesamte kosmetische Ergebnis der Brust nach der Operation und der Bestrahlung?

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10  
Sehr schlecht sehr gut

2. Die folgenden vier Fragen betreffen das allgemeine Aussehen der betroffenen Brust (Fragen zur Brustwarze und der Narben s. weiter unten)

a) Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis der **betroffenen** Brust bezogen auf ihren **Umriss** und die **gesamte Form**? (wenn Sie die Brust zeichnen müssten: würden Sie auf der Zeichnung Ein- und Verziehungen, Verformungen einzeichnen müssen oder ist sie eher wohl geformt, glatt, hat abgerundete Formen?). Die Angaben hier bitte **unabhängig** vom Aussehen der Gegenseite. (Breasts: Contour)

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10  
Sehr schlecht sehr gut

b) Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis der betroffenen Brust im Vergleich zur Gegenseite bezüglich der **Form (unabhängig vom ev. Größenunterschied)**: Ist die Brust im Vergleich zur Gegenseite runder, flacher, spitzer, breiter, ist die Form an die Gegenseite eher angepasst? (Breasts: Symmetry of shape)

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10  
Sehr schlecht sehr gut

c) Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis bezüglich des **Größen- und Volumenunterschieds** zwischen den beiden Brüsten: Ist eine Brust kleiner, größer als die andere? Wie ist dies bezüglich das kosmetische Ergebnis? (Breasts: Symmetrie of volume)

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10  
Sehr schlecht sehr gut

d) Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis bezüglich der **unteren Begrenzung** beider Brüste: liegt sie auf eine (gedachten waagerechten) Linie? (großer Höhenunterschied bedeutet in diesem Fall ein schlechteres kosmetisches Ergebnis). (Breasts: Position lower edge)

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10  
Sehr schlecht sehr gut

3. Die folgenden drei Fragen betreffen das Aussehen der betroffenen **Brustwarze**:

a) Wie beurteilen Sie das kosmetische **Ergebnis der Brustwarze** auf der operierten Seite im Vergleich zu der Gegenseite bezüglich **der Symmetrie**: Ist die Brustwarze verzogen, z.B. nach außen, nach oben? (Nipple-areola: Symmetry)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sehr schlecht sehr gut

b) Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis bezüglich **der Brustwarzengröße**: Ist die Brustwarze größer/kleiner als die der Gegenseite? (Nipple-areola: Size)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sehr schlecht sehr gut

c) Wie beurteilen Sie das Aussehen der Brustwarze bezüglich der **Farbe**: Ist die Brustwarze anders pigmentiert als die der Gegenseite? (Nipple-areola: Colour)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sehr schlecht sehr gut

4. Die folgenden zwei Fragen beziehen sich speziell auf die Narben nach Operation:

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sehr schlecht sehr gut

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sehr schlecht sehr gut

**Name der Patientin:**

**Geburtsdatum:**

**Unterschrift der Patientin:**

\_\_\_\_\_

**Unterschrift des Untersuchers:**

\_\_\_\_\_

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei meiner Doktor-mutter Frau Prof. Dr. med. Christiane Matuschek bedanken, die mir nicht nur die Möglichkeit gab, diese Arbeit zu verwirklichen, sondern auch eine tragende Rolle in der Entwicklung des Studienkonzeptes und Datenerhebung spielte. Vielen Dank für die vielen konstruktiven Ratschläge und die Betreuung über die letzten Jahre hinweg.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Budach und Frau Prof. Dr. med. Juliane Hörner-Rieber bedanken für die Möglichkeit der Verwirklichung der Doktorarbeit in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum Düsseldorf.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. med. Tanja Fehm für die Übernahme der Co-Betreuung und komplikationslose Zusammenarbeit.

Von Herzen möchte ich mich zudem bei meiner Familie bedanken. Liebe Mama, lieber Marvin, ich danke euch für die liebevolle Unterstützung über das ganze Studium hinweg und aufbauenden Worte während der Fertigstellung dieser Arbeit. Danke für eure vielen Ratschläge, Liebe und Rückhalt.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinem Partner, besten Freund und zukünftigen Ehemann Jan. Ich danke dir für deine bedingungslose Liebe und Unterstützung über das ganze Projekt „Doktorarbeit“ hinaus mit all seinen Höhen und Tiefen. Einen besseren Partner könnte ich mir nicht wünschen. Du bist mein sicherer Hafen.