

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

Langzeitergebnisse nach Radio-Hyperthermie bei der Re-
Bestrahlung des lokal rezidierten Mammakarzinoms: onkologische
Ergebnisse und Nebenwirkungen

Dissertation

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

vorgelegt von
Antonia Maximiliane Schellberg
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

Drittgutachter: Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar

Zusammenfassung

Bei Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom kann eine Re-Bestrahlung (Re-RT) indiziert sein. In ausgewählten Fällen wird diese durch eine simultane Hyperthermie (HT) ergänzt, um die strahlentherapeutische Wirksamkeit durch eine erhöhte Radiosensibilisierung des Tumorgewebes zu steigern.

Die vorliegende monozentrische prospektive Kohortenstudie umfasst Patientinnen mit Mammakarzinom, die zwischen 2013 und 2021 an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Düsseldorf mittels Re-Bestrahlung und Hyperthermie (Re-RT+HT) behandelt wurden. Analysiert wurden zentrumseigene klinische Daten von 29 Patientinnen. Ziel der Arbeit war die Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Re-RT+HT anhand onkologischer Endpunkte sowie der Analyse von Akut- und Spättoxizitäten. Die Toxizitätsbewertung erfolgte anhand der LENT-SOMA Kriterien und den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 5.0.

Die häufigste Akuttoxizität war ein Erythem im Bestrahlungsfeld (41,3 %), gefolgt von Radiodermatitis (31 %) und Schmerzen (20,6 %). Akute Nebenwirkungen des Schweregrads 3 traten bei 27,5 % der Patientinnen auf, Toxizitäten des Grades 4 wurden bei keiner Patientin diagnostiziert.

Unter den Spättoxizitäten stellte die Induration mit einer Inzidenz von 17,2 % die häufigste Langzeitnebenwirkung dar. Teleangiektasien und Hyperpigmentierung wurden jeweils bei 13,7 % der Patientinnen diagnostiziert. Spättoxizitäten des Schweregrads 3 oder 4 wurden in keinem Fall dokumentiert.

Das mediane Gesamtüberleben nach der ersten Re-RT+HT betrug 18 Monate. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 62,1 % der Patientinnen verstorben. Die lokale Kontrolle belief sich nach zwei Jahren auf 28 % und nach fünf Jahren auf 20 %.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sprechen dafür, dass die Kombination aus Re-RT und HT potenziell eine sichere und wirksame Therapieoption für Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom darstellt. Trotz der Vorbehandlung des Gewebes war die Therapie mit einer insgesamt akzeptablen Akut- und Spättoxizität verbunden, wobei keine hochgradigen Langzeittoxizitäten beobachtet wurden.

Summary

In patients with locally recurrent breast cancer, re-irradiation (Re-RT) may be indicated. In selected cases, this is supplemented by simultaneous hyperthermia (HT) to enhance the efficacy of radiotherapy (RT) by increasing the radiosensitivity of the tumor tissue.

The present single-center prospective cohort study includes breast cancer patients who underwent re-radiation and hyperthermia (Re-RT+HT) at the Clinic of Radiation Therapy and Radiation Oncology in Düsseldorf between 2013 and 2021. Clinical data from 29 patients collected at the center were analyzed. The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of Re-RT+HT based on oncological results, as well as to analyze acute and late toxicities. Toxicity was assessed using the LENT-SOMA criteria and the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

The most common acute toxicity was erythema in the irradiated area (41.3 %), followed by radiodermatitis (31 %) and pain (20.6 %). Acute grade 3 adverse events occurred in 27.5 % of patients, grade 4 acute toxicities were not diagnosed in any patient.

The most common long-term adverse reaction was induration in 17.2 % of patients. Telangiectasias and hyperpigmentation as late toxicities were each diagnosed in 13.7 % of patients. Late toxicities of grade 3 or 4 severity were not diagnosed in any patient.

The median overall survival after the first Re-RT+HT was 18 months. At the time of data collection, 62.1 % of patients had died. Local control was 28 % after two years and 20 % after five years.

The results of this study suggest that the combination of Re-RT and HT may be a safe and effective treatment option for patients with locally recurrent breast cancer. Despite prior treatment of the tissue, the therapy was associated with generally acceptable acute and late toxicities, and no severe long-term toxicities were observed.

Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung	HR-Status Hormonrezeptorstatus
ADL <i>activities of daily living</i>	HT Hyperthermie
AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	Insg. Insgesamt
BET Brusterhaltende Therapie	IORT intraoperative Strahlentherapie
Bzw. beziehungsweise	LC Lokale Kontrolle
BWK Brustwirbelkörper	LENT-SOMA <i>Late Effects of Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis</i>
Ca. circa	Li links
CMF Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil	LK Lymphknoten
Cm Zentimeter	LR Lokalrezidiv
CR <i>complete response</i>	LRC lokoregionäre Kontrolle
CT Computertomographie	MRT Magnetresonanztomographie
CTCAE <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	NSAR Nichtsteroidalen Antirheumatika
CTV <i>clinical target volume</i> , klinisches Zielvolumen	NX Vinorelbin und Capecitabin
DR Fernmetastase	OS Gesamtüberleben
DX Doxorubicin	Pat. Patientinnen
EC Epirubicin und Cyclophosphamid	PET-CT Positronen-Emissions- Tomographie
ED Einzeldosis	PR Progesteronrezeptor
FEC Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid	PTV <i>planning target volume</i> , Planungszielvolumen
GD Gesamtdosis	Re rechts
Gy Gray (Einheit der Strahlendosis)	Re-RT+HT Re-Bestrahlung und Hyperthermie
HER2 human epidermal growth factor receptor 2	

RT Radiotherapie

SERM selektiver
Östrogenrezeptormodulator

Tab. Tabelle

TAC Docetaxel, Doxorubicin,
Cyclophosphamid

TD thermischen Hyperthermie-Dosis

THC Docetaxel und Carboplatin und
Trastuzumab

TNM-Status *tumor, node,
metastasis-Status*

TP Tumorprogress

ÖR Östrogenrezeptor

z.B. zum Beispiel

1 EINLEITUNG	1
1.1 Das Mammakarzinom	1
1.2 Radiotherapie	2
1.3 Hyperthermie	3
1.3.1 Klinische Studien und bisherige Ergebnisse	3
1.3.2 Wirkmechanismus der Hyperthermie	5
1.3.3 Planung und Behandlung	6
1.4 Ziele der Arbeit	7
2 MATERIAL UND METHODIK	8
2.1 Datenerfassung	8
2.2 Auswahl und Charakteristika der Patientinnen	9
2.2.1 Altersverteilung	9
2.2.2 Nebendiagnosen bei Erstdiagnose Mammakarzinom	10
2.2.3 Risikofaktoren	10
2.3 Tumorcharakteristika	11
2.3.1 Tumorgroße	11
2.3.2 Nodalstatus	12
2.3.3 Fernmetastasierung	13
2.3.4 Grading, Histologie, Rezeptorstatus	14
2.4 Therapie des Primärtumors	16
2.4.1 Operation des Primärtumors	16
2.4.2 Chemotherapie des Primärtumors	17
2.4.3 Hormonrezeptor- und Antikörpertherapie des Primärtumors	17
2.4.4 Radiotherapie des Primärtumors	18
2.4.5 Intraoperative Radiotherapie und Boost des Primärtumors	19
2.5 Therapie der Rezidive, Progresse und Metastasen	20
2.5.1 Radiotherapie der Rezidive, Progresse und Fernmetastasen	23
2.5.2 Medikamentöse Therapie der Rezidive, Progresse und Metastasen	25
2.6 Re-Bestrahlung und Hyperthermie	26
2.6.1 Systemtherapie zum Zeitpunkt der Re-RT+HT	30
2.6.2 Zeitlicher Abstand der Bestrahlungen	31
2.7 Definition der Toxizität	33
2.8 Auswertung und statistische Methoden	34
2.8.1 Dokumentation und Statistische Analyse	34
2.8.2 Datenerhebung der Nebenwirkungen	34
2.9 Ethikvotum	39
3 ERGEBNISSE	39
3.1 Gesamtüberleben	39
3.1.1 Zeitpunkt der Verlaufskontrolle	40

3.1.2 Auswirkung der Operation auf das Gesamtüberleben	41
3.1.3 Auswirkung des Gradings auf das Gesamtüberleben	42
3.2 Häufigkeit der Rezidive, Tumorprogression und Fernmetastasen	43
3.2.1 Rezidive, Tumorprogression und Metastasen bis Re-RT+HT	43
3.2.2 Rezidive und Tumorprogression nach erster Re-RT+HT	44
3.3 Lokale Kontrolle	45
3.3.1 Auswirkung des HR-Status auf die lokale Kontrolle	46
3.3.2 Auswirkung einer Systemtherapie während der Re-RT+HT auf die lokale Kontrolle	47
3.4 Akuttoxizitäten	48
3.4.1 Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit mehreren Vorbestrahlungen	53
3.4.2 Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit kurzem zeitlichem Abstand zwischen den Bestrahlungen	55
3.5 Langfristige Nebenwirkungen	57
3.5.1 Langfristige Nebenwirkungen bei Patientinnen mit mehreren Vorbestrahlungen	61
3.5.2 Spättoxizitäten bei Patientinnen mit kurzem zeitlichem Abstand zwischen den Bestrahlungen	63
4 DISKUSSION	65
4.1 Interpretation der Ergebnisse	65
4.2. Schlussfolgerung und Ausblick	67
5 LITERATUR- BZW. QUELLENVERZEICHNIS	69

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist mit einem Lebenszeitrisko von 1 : 8 die häufigste maligne Erkrankung der Frau (1). Als wesentliche Risikofaktoren gelten endokrine Einflüsse, genetische Prädispositionen sowie ein fortgeschrittenes Lebensalter (2). In frühen Krankheitsstadien bleibt die Erkrankung oft asymptomatisch, sodass Auffälligkeiten überwiegend im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen detektiert werden. Klinische Symptome wie tastbare Resistenzen oder Veränderungen der Haut und Mamille manifestieren sich typischerweise erst in fortgeschrittenen Stadien. Die Diagnostik umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung, Labordiagnostik sowie apparative Verfahren, wobei Sonographie und Mammographie die Grundpfeiler der bildgebenden Diagnostik bilden (3,4). Bei Malignitätsverdacht erfolgt die histologische Diagnosesicherung mittels Biopsie, das *Staging* wird mittels Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens sowie Skelettszintigraphie durchgeführt. Das therapeutische Spektrum umfasst chirurgische Maßnahmen, Systemtherapien – einschließlich Antihormon-, Antikörper-, und Chemotherapien – sowie die Strahlentherapie (5). Die Prognose wird maßgeblich durch das Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie den histologische Subtyp bestimmt (6).

Brustkrebs stellt die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen dar, durch Fortschritte in der Früherkennung sowie in den multimodalen Therapieansätzen konnte die Gesamtmortalität jedoch in den vergangenen Jahrzehnten deutlich reduziert werden. Die 5- bzw. 10- Jahres Überlebensraten liegen bei 88 % bzw. 82 % (7). Die zunehmende Überlebensdauer der Patientinnen geht mit einer steigenden kumulativen Inzidenz lokaler oder lokoregionärer Rezidive einher, die auch nach längeren rezidivfreien Intervallen auftreten können. Trotz multimodaler Behandlungsstrategien können daher lokale und lokoregionäre Rezidive auftreten, die eine erneute therapeutische Intervention erforderlich machen. Die Effektivität von Nachbehandlungsoptionen ist dabei von entscheidender Bedeutung für das onkologische Outcome. Darüber

hinaus tragen diese Maßnahmen wesentlich zur Symptomkontrolle bei, insbesondere hinsichtlich tumorassoziierter Beschwerden wie Schmerzen oder Blutungen, und leisten somit einen wichtigen Beitrag zur Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen. Zu den etablierten Therapieoptionen zählt unter anderem die Re-Bestrahlung (Re-RT), die gemäß der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) aus dem Jahr 2023 bei lokalem bzw. lokoregionärem Rezidiv indiziert ist (8).

Die Re-RT stellt aufgrund der bereits erfolgten Strahlenexposition des betroffenen Gewebes eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Vorbestrahlte Gewebe weisen eine reduzierte Strahlentoleranz auf, wodurch das Risiko für strahleninduzierte Nebenwirkungen und Spättoxizitäten erhöht ist. Zusätzlich erschwert die häufige Nähe des Rezidivareals zu strahlensensiblen Risikoorganen die Therapieplanung und erfordert eine sorgfältige Abwägung zwischen Tumorkontrolle und Normalgewebeschonung. Aufgrund der erhöhten Toxizität einer Re-RT ist eine möglichst schonende Dosierung anzustreben, ohne die onkologische Wirkung zu vermindern (9). Die Hyperthermie (HT) erhöht als Radiosensitizer nachweislich die strahlentherapeutische Therapieeffizienz, indem sie die Strahlensensibilität maligner Zellen erhöht (10). Die Kombination von Re-RT und simultaner HT ermöglicht somit potenziell eine Reduktion der applizierten Strahlendosis bei gleichbleibender antitumoraler Wirksamkeit. Dadurch könnte das Risiko therapieassoziierter Nebenwirkungen und Toxizitäten im Rahmen der erneuten RT verringert werden.

1.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie (RT) ist eine wichtige Therapiesäule im Behandlungskonzept von Mammakarzinomen (11). Die Indikation zur RT wird im interdisziplinären Tumorboard gestellt, wobei eine adjuvante Radiatio nach brusterhaltender Therapie (BET) obligat ist. Die Patientinnen werden in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie vorgestellt, wo eine Aufklärung über die Behandlung mit Risiken und Nebenwirkungen stattfindet. Um den Tumor optimal darstellen zu können, werden für die Planung einer RT verschiedene Modalitäten der Schnittbilddiagnostik herangezogen. Meist wird eine CT durchgeführt, es kommen aber auch MRT oder PET-CT Bilder zum Einsatz (12). Abhängig von

Tumorausdehnung und Lymphnotenstatus werden CTV (*Clinical Target Volume*) und PTV (*Planning Target Volume*) definiert. Bei manchen Patientinnen wird, falls erforderlich, z.B. bei positiven Resektionsrändern, zusätzlich mittels Dosisaufsättigung (*Boost*) und intraoperativer Bestrahlung (IORT) therapiert, um die Lokalrezidivrate zu verringern (13).

Jedoch können auch nach längerer Latenzzeit noch Lokalrezidive auftreten. Daher kann es indiziert sein, eine erneute Radiatio durchzuführen.

Wichtigstes Ziel der Strahlentherapie ist die Elimination restlicher Tumorzellen im Operationsbereich und die Senkung der Lokalrezidivrate (14). Durch den Einsatz ionisierender Strahlung in Form der externen RT mittels Linearbeschleuniger, kommt es zur Hemmung der Zellteilung und somit zur Zellzerstörung. Sich schnell teilende Zellen sind besonders strahlenempfindlich. Dies trifft vor allem auf Krebszellen zu, weshalb die Strahlentherapie bevorzugt auf diese wirkt (15–18).

1.3 Hyperthermie

1.3.1 Klinische Studien und bisherige Ergebnisse

Die klinische HT spielt in Kombination mit einer Radio- und/oder Chemotherapie eine Rolle bei der Behandlung von verschiedenen Tumoren und ist fester Bestandteil in onkologischen Behandlungskonzepten.

Schon im Jahre 1987 zeigte eine Studie von Overgaard, dass HT in Kombination mit RT einen positiven Effekt auf die Therapie von Tumoren hat, in dem Falle auf ein malignes Melanom. Durch eine zusätzliche HT konnte die Dosis der RT verringert und damit auch strahlentherapeutische Nebenwirkungen vermindert werden. Im Vergleich zur Behandlung mit RT+HT, bei der nach achtzehn Monaten Beobachtungszeit, 86 % der Tumore unter lokaler Kontrolle (LC) waren, waren es bei alleiniger RT nur 56 % (19) .

Zwischen 1988 und 1991 wurden fünf randomisierte Studien zur Prüfung der Wirksamkeit der HT zur Ergänzung der RT in der Brustkrebsbehandlung durchgeführt. Untersucht wurde das onkologische *Outcome* bei 306 randomisierten Patientinnen, mit fortgeschrittenem primärem oder rezidiviertem

Brustkrebs, bei denen eine lokale RT der Operation vorgezogen wurde. Der primäre Endpunkt aller fünf Studien war das vollständige lokale Ansprechen. 1996 wurden die Ergebnisse der randomisierten Studien veröffentlicht. Die Rate vollständiger Remissionen (*complete response rate*, CR) lag für die alleinige RT bei 41 %, bei kombinierter RT+HT bei 59 % (*Odds Ratio* 2,3). Den größten Effekt zeigte die HT bei Patientinnen, die bereits vorbestrahlt waren. Für die Gruppe mit alleiniger Radiatio ergab sich eine CR von 31 %, während die Gruppe der Patientinnen, die mit RT+HT behandelt wurde, eine CR von 57 % hatte ($p < 0,01$). Patientinnen mit alleiniger RT hatten in 31 % der Fälle eine lokale Progression, Patientinnen die zusätzlich mit HT behandelt wurden in 17 % der Fälle (20).

Seitdem wurden mehrere Studien zur HT beim Mammakarzinom veröffentlicht. Eine davon wurde 2005 von Jones et al. publiziert. Auch hier ergab sich ein signifikanter Vorteil für Patientinnen, deren Tumor mit RT+HT anstatt alleiniger RT behandelt wurde. In der Gruppe der Patientinnen, die eine HT erhalten haben, lag die CR bei 66 %, in der Radiatio-Gruppe lag sie bei 42 %. Das *Odds Ratio* für CR betrug 2,7 (95 % CI 1,2 bis 5,8). Für zuvor bestrahlte Patientinnen ergab sich der größte Vorteil: eine CR von 68 % in der HT-Gruppe im Vergleich zu einer CR von 23,5 % bei Patientinnen, die nur mit RT behandelt wurden. In der Gruppe der nicht vorbestrahlten Patientinnen war der Unterschied deutlich geringer ausgeprägt. Die CR lag bei 65 % in der HT- und bei 51 % in der RT-Gruppe (21). 2013 wurden die Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, die Wirksamkeit und Nebenwirkungen der kombinierten Re-RT+HT bei 198 Patientinnen untersucht hat. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit rezidiviertem Brustkrebs, die zwischen 1993 und 2010 mit einer erneuten RT und HT behandelt wurden. Mit einer Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten wurde zudem ein Schwerpunkt auf die Verträglichkeit der HT gelegt. Das Ergebnis zeigt eine hohe lokale Kontrolle (LC) bei geringer Toxizität. Die 3- und 5-Jahres LC-Raten lagen bei 83 % und 78 %. Die kumulative Inzidenz der Grad 3 und Grad 4 Spättoxizitäten lag bei 11,9 % (22).

2015 wurde eine Studie mit 248 Patientinnen veröffentlicht, die irresektabel und vorbestrahlt waren und eine Re-RT+HT erhalten haben. Es konnte bei geringer Toxizität eine zufriedenstellende 5-Jahres LC-Rate (39 %) festgestellt werden. „*Conclusions: The combination of re-RT and HT results in a high rate of long-*

term LC with acceptable late toxicity, and many patients remained locally controlled for the rest of their survival period.” (23).

2016 wurde eine Metaanalyse von Phase II und III Studien publiziert, aus der sich eine bessere vollständige Ansprechrate für Brustkrebspatientinnen, die eine Re-RT+HT erhalten haben (62 %), als für Patientinnen, die lediglich mit Radiatio behandelt wurden (38 %) ergab (24).

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur Re-RT+HT bei Mammakarzinom publiziert. 2022 wurden die Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, die den Einfluss der thermischen HT-Dosis (TD) auf die lokoregionäre Kontrolle (LRC), das Gesamtüberleben (OS) und die Toxizität bei 112 lokoregionär rezidierten Brustkrebspatientinnen untersucht, die mit postoperativer Re-RT+HT behandelt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 43 Monate. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass eine hohe thermische Dosis (beste CEM43T50 $\geq 7,2$ min) mit einer signifikant höheren LRC verbunden war, ohne die Toxizität zu erhöhen. Die Dreijahres-LRC betrug 74,0 % in der Gruppe mit niedriger HT-Dosis bzw. 92,3 % in der Gruppe mit hoher HT-Dosis ($p = 0,008$) (25).

1.3.2 Wirkmechanismus der Hyperthermie

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer lokoregionären HT, der regionalen Tiefen-HT und der Ganzkörper-HT. Im Falle einer HT-Behandlung bei Mammakarzinomen handelt es sich um eine lokoregionäre Therapie oder regionale Tiefen-HT. Das Gewebe im Zielgebiet wird bei einer HT-Behandlung mittels elektromagnetischer Wellen kontrolliert auf 39°C bis 44°C erwärmt (26). Die Wirkung ergibt sich einerseits aus dem zytotoxischen Effekt bei Temperaturen über 42 °C, andererseits aus der Sensibilisierung der Zellen gegenüber der Radio- und Chemotherapie im Temperaturbereich von 39°C bis 44°C (10). Viele Tumorzellen sind aufgrund einer dysregulierten Vaskularisation hypoxisch und damit zwei- bis dreifach strahlenresistenter als normoxische Zellen (27). Durch einen Temperaturanstieg im Gewebe wird durch vermehrte Perfusion die Sauerstoffkapazität gesteigert, wodurch die Zellen sensibler gegenüber der Radiatio werden. Außerdem kann ein durch RT induzierter DNA-Schaden schlechter repariert werden, da die HT, durch erhöhte Oxygenierung,

DNA-Reparaturmechanismen der Zelle hemmt (28–30). Zudem wird die Anti-Tumor-Immunantwort durch die HT verstärkt und die Perfusion des Gewebes gesteigert, was zu einer besseren Anflutung der Chemotherapie führt. Das Ausmaß der Sensitivierung einer Chemotherapie durch Anwendung von HT kann sowohl in vitro als auch in vivo durch den Quotienten des Tumorzellwachstums während alleiniger Chemotherapie und kombinierter Radiochemotherapie quantifiziert werden (29,31,32).

Ab Temperaturen über 42°C denaturieren Proteine und führen zur Apoptose der Zelle. Die direkte zytotoxische Wirkung der HT auf Tumorzellen ergibt sich aus der Hemmung der Zellproliferation, der Depolarisation der mitochondrialen Membran und dem Anstoß von Apoptose-Signalwegen (30).

Die HT kann in Tumoren zu einem thermischen Verstärkungsverhältnis von etwa 2,5 führen und kann aufgrund ihrer Tumorspezifität das therapeutische Fenster vergrößern (33).

1.3.3 Planung und Behandlung

Bei der Planung einer HT-Behandlung gemäß den Qualitätsrichtlinien der ESHO (*European Society of Hyperthermic Oncology*) sind MedizinhysikerInnen sowie ÄrztInnen beteiligt. Die genaue Lokalisation des Tumors erfolgt mittels CT oder MRT. Für die Erstellung eines HT-Behandlungsplanes werden dreidimensionale Bilder angefertigt, um die Berechnung des elektrischen Feldes zu ermöglichen (34,35). Die Patientin muss vor der Behandlung entsprechend der Bildgebung in reproduzierbarer Weise positioniert werden.

Der Behandlungsplan definiert Therapiedauer, Anzahl der Behandlungen und Zieltemperatur im Tumor (34–37).

Die HT erfolgt über Einstrahlung von Radiowellen mithilfe von im Voraus angebrachten Sonden. Eine adäquate Thermometrie spielt eine wichtige Rolle, die Aufzeichnung der Temperatur im direkten Zielvolumen und angrenzendem Gewebe ist für eine angemessene Bewertung der Behandlungsqualität unerlässlich. Das Über- oder Unterschreiten der zuvor festgelegten Temperatur muss frühzeitig erkannt werden. Bei der Oberflächen-HT kann dies mithilfe von an der epitumoralen Haut applizierten Sonden erfolgen. Diese dürfen nicht mit

dem elektrischen Feld interferieren und müssen gemäß internationalem Standard kalibriert werden (10). In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation kann eine invasive Thermometrie durchgeführt werden, bei der Temperatursonden durch einen operativen Eingriff im Zielvolumen oder in der Nähe des Zielvolumens platziert werden. Um gesundes Gewebe und Risikoorgane zu schützen, werden weitere Sonden an geeigneter Stelle platziert, über die während der Behandlung die Temperatur gemessen werden kann (38,39).

Die Temperatur im Zielvolumen kann mittels *Mapping* überwacht werden. Die Messungen erfolgen hierbei üblicherweise an mehreren spezifischen, zuvor festgelegten Positionen, indem eine Temperatursonde innerhalb eines Messkatheters bewegt wird. Das Zeitintervall für das thermische *Mapping* liegt in der Regel zwischen fünf und zehn Minuten, so kann die zugeführte Temperatur stetig kontrolliert werden. Die Behandlungsdauer besteht aus der Aufwärmphase (max. 30 min) und der Therapiephase, die ca. eine Stunde dauert (30,34,36).

Im Anschluss erfolgt die Dokumentation der durchgeführten Behandlung. Hierbei werden die Lagerung der Patientin, die Anzahl der verwendeten Temperatursonden sowie das eingesetzte System unter Berücksichtigung der verwendeten Amplitude, Frequenz und Energie des elektrischen Feldes erfasst. Zusätzlich ist das Auftreten akuter Nebenwirkungen, beispielsweise Schmerzen, zu dokumentieren.

Bei der Kombination aus HT und RT werden für die Dauer der RT ein bis zwei HT-Behandlungen pro Woche durchgeführt (36).

1.4 Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die onkologischen Ergebnisse sowie Akut- und Spättoxizitäten einer Re-RT+HT bei Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom analysiert werden. Zudem werden potenzielle Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle untersucht.

2 Material und Methodik

2.1 Datenerfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie. Die Datenerhebung erfolgte primär durch die Auswertung bereits vorhandener Informationen aus klinischen Dokumentationssystemen. Hierzu wurden patientinnenbezogene Daten aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) CGM MEDICO herangezogen.

Zur Erhebung des Vitalstatus wurden, sofern entsprechende Information nicht den Krankenakten entnommen werden konnten, die zuständigen Einwohnermeldebehörden kontaktiert. Auf diese Weise konnten der aktuelle Vitalstatus verifiziert sowie im Falle bereits verstorbener Patientinnen die jeweiligen Sterbedaten ermittelt werden.

Zu Studienbeginn wurden relevante pathologische und tumormorphologische Charakteristika erfasst. Aus den Krankenakten wurden der histologische Subtyp, das Tumorgading, der TNM-Status, das Vorliegen einer Multizentrität sowie immunhistochemische Parameter erhoben. Letztere umfassten den Status der Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR), die Expression des *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER2) sowie den Proliferationsmarker Ki-67.

Überdies wurden sämtliche nach Erstdiagnose durchgeführte therapeutische Maßnahmen erfasst. Hierzu zählten neoadjuvante Therapieansätze, operative Verfahren, strahlentherapeutische Behandlungen sowie adjuvante Systemtherapien einschließlich Wirkstoffangaben und jeweiligem Behandlungszeitpunkt oder -raum. Darüber hinaus wurden krankheitsbezogene Verlaufsdaten systematisch dokumentiert. Dabei erfolgte die Erfassung sämtlicher Lokalrezidive (LR) und Fernmetastasen (DR) einschließlich der jeweils angewandten therapeutischen Strategien, wie operative Verfahren, Systemtherapien und Re-RT. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Erhebung therapiebezogener Daten zur durchgeführten Re-Bestrahlung in Kombination mit Hyperthermie (Re-RT+HT). In diesem Zusammenhang wurden sowohl Akut- als auch Spättoxizitäten systematisch erfasst und ausgewertet. Für den prospektiven Teil der Datenerhebung wurden alle zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch

lebenden Patientinnen im Rahmen eines strukturierten Telefoninterviews kontaktiert und befragt. Der Fokus lag hierbei insbesondere auf der Erfassung therapieassoziierten Akut- und Spättoxizitäten nach Re-RT+HT.

2.2 Auswahl und Charakteristika der Patientinnen

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen, die bei lokal rezidiertem und re-bestrahltem Mammakarzinom, zusätzlich eine HT erhalten haben. Die Auswahl geeigneter Patientinnen erfolgte durch die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie über die lokale Bestrahlungs- und Patientenmanagementsoftware der Universitätsklinik Düsseldorf. Untersucht wurde eine Stichprobengröße von insgesamt 29 Patientinnen.

Der Behandlungszeitraum erstreckte sich von 2013 bis 2021.

2.2.1 Altersverteilung

Für die Analyse der Altersverteilung wurde das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verwendet. Die jüngste Patientin war 32 Jahre alt, die älteste Patientin war 75. Der Mittelwert betrug 50,2 Jahre. Der Median lag bei 48 Jahren. Am häufigsten war die Altersgruppe zwischen 40 und 49 vertreten. In Abb. 1 ist die Altersverteilung im Patientinnenkollektiv dargestellt.

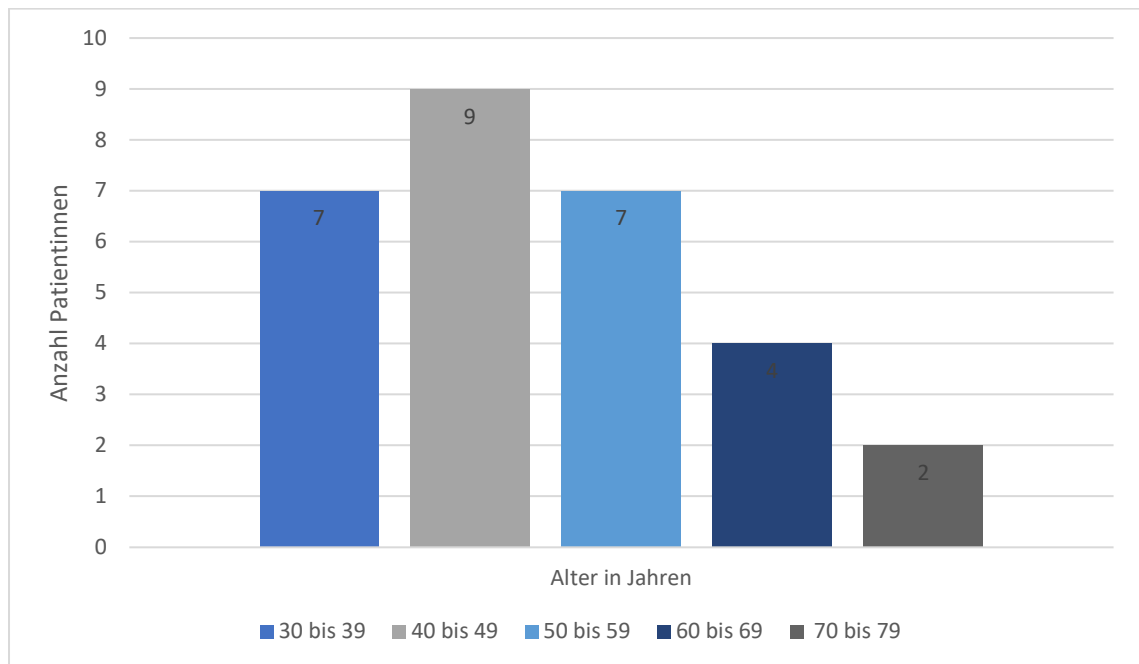


Abb. 1: Verteilung der Altersklassen in Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=29)

2.2.2 Nebendiagnosen bei Erstdiagnose Mammakarzinom

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 24,1 % der Patientinnen (n = 7) Komorbiditäten auf. Am häufigsten waren kardiovaskuläre Erkrankungen vertreten, die bei fünf Patientinnen (17,2 %) dokumentiert wurden. Hierbei stellte die arterielle Hypertonie mit einer Prävalenz von 10,3 % die häufigste Einzelentität dar. Schilddrüsenerkrankungen wurden bei drei Patientinnen (10,3 %) erhoben, in sämtlichen Fällen handelte es sich um eine Hypothyreose. Eine gynäkologische Vorerkrankung lag bei einer Patientin vor. Onkologische Vorerkrankungen fanden sich ebenfalls bei einer Patientin (Malignes Melanom). Chirurgische Nebendiagnosen wurden bei 13,7 % (n = 4) erfasst. Sonstige Komorbiditäten, darunter Arthrose, Gastritis, Schrumpfniere und Osteoporose traten bei vier Patientinnen (13,7 %) auf.

2.2.3 Risikofaktoren

Als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs wurden ein Alter von über 45 Jahren, ein Tumorgrading von G3, eine Tumorgöße von mehr als 2 cm sowie ein positiver Nodalstatus berücksichtigt (40,41).

Die Anzahl der Risikofaktoren pro Patientin ist in Abb. 2 dargestellt. Bei Patientinnen mit bilateralem Karzinom wurde der höhere Wert berücksichtigt. Konstellationen der Risikofaktoren wurden nicht beachtet. Die Patientinnen wiesen im Mittel 2,03 Risikofaktoren auf. Der Median betrug 2 mit einer Spannweite von 0 bis 4. Vier Patientinnen (13,7 %) wiesen keine Risikofaktoren auf. Bei fünf Patientinnen (17,2 %) lag ein Risikofaktor vor, während neun Patientinnen (31 %) zwei Risikofaktoren aufwiesen. Drei Risikofaktoren wurden bei acht Patientinnen (27,5 %) dokumentiert. Alle vier Risikofaktoren fanden sich bei drei Patientinnen (10,3 %).

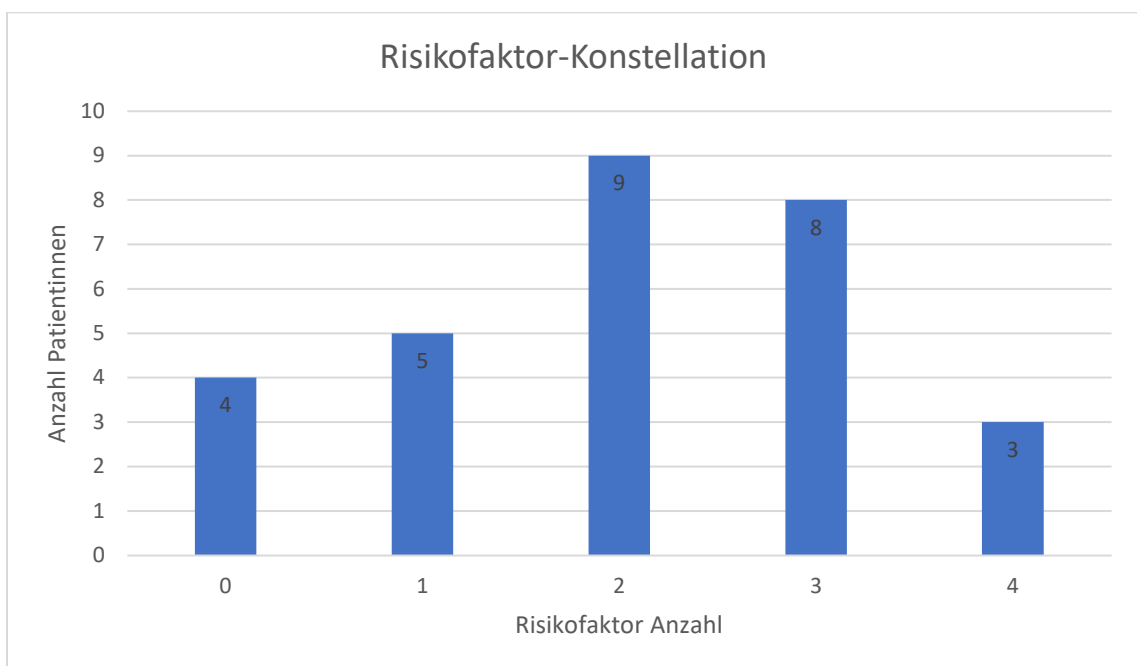


Abb. 2: Verteilung der Häufigkeit von Risikokonstellationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=29)

2.3 Tumorcharakteristika

2.3.1 Tumorgroße

Bei der Analyse der Verteilung der T-Stadien ist zu berücksichtigen, dass neun der insgesamt 29 eingeschlossenen Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein bilaterales Karzinom aufwiesen. Für drei dieser Patientinnen lagen TNM-Klassifikationen beider Tumore vor, sodass insgesamt 32 pT-Stadien in die Auswertung einbezogen wurden. Die angegebenen T-Stadien basieren auf pathologisch gesicherten Befunden nach operativer Therapie. Mit einem Anteil

von 37,9 % (n = 11) stellte das Tumorstadium pT2 die am häufigsten vertretene Kategorie dar. Von den 19 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, lagen bei sechs Patientinnen pathologische Befunde nach neoadjuvanter Behandlung vor, die entsprechend als ypT-Stadien klassifiziert wurden. Eine Verteilung der Tumorstadien innerhalb des Patientinnenkollektivs ist in Abb. 3 dargestellt.

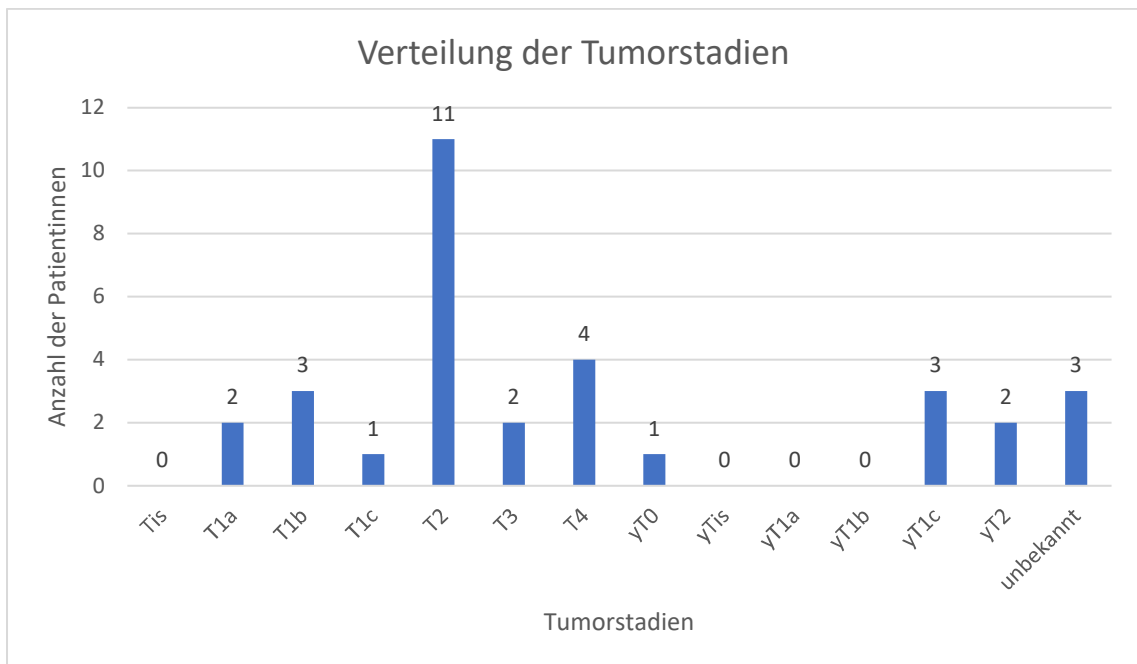


Abb. 3: Verteilung der Tumorstadien (pT) im Patientinnenkollektiv bei Erstdiagnose (n=32 Tumore)

T1a= Tumorgröße 0,1-0,5cm, T1b= Tumorgröße 0,5-1cm, T1c= Tumorgröße 1-2cm, T2=Tumorgröße 2-5cm, T3=Tumorgröße >5cm, T4= Tumor jeder Größe mit Infiltration der Haut oder Brustwand, y0= Tumor nach neoadjuvanter Therapie nicht mehr nachweisbar, yTis= Tumor nach neoadjuvanter Therapie in situ, yT1a= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 0,1-0,5cm, yT1b= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 0,5-1cm, yT1c= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 1-2cm, yT2= Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie 2-5cm, cT= klinische Tumorstadien

2.3.2 Nodalstatus

Die Nodalstadien wurden auf Grundlage der pathohistologischen Befunde nach Primäroperation als pN-Stadien erfasst. Die Verteilung der Nodalstadien ist in Abb. 4 dargestellt. Analog zur Auswertung der T-Stadien ist zu berücksichtigen, dass zwar bei neun Patientinnen ein bilaterales Mammakarzinom vorlag, jedoch lediglich für drei Patientinnen Daten zum Nodalstatus beider Tumore verfügbar waren. Somit gingen insgesamt 32 pN-Stadien in die Analyse ein. Bei zehn

Patientinnen (34,4 %) konnten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Bei 16 Patientinnen (55,2 %) wurden Lymphknotenmetastasen in den Resektaten nachgewiesen, am häufigsten kam das Stadium pN1a vor. Bei drei Patientinnen konnte der Nodalstatus retrospektiv nicht erhoben werden.

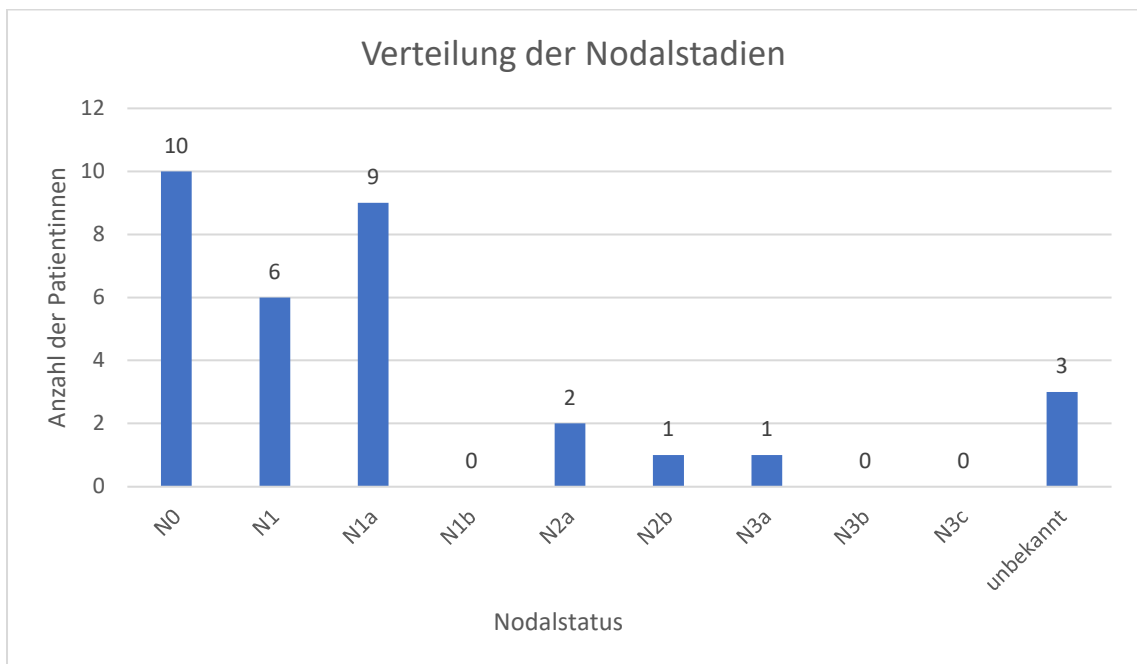


Abb. 4: Verteilung des Nodalstatus im Patientinnenkollektiv bei Erstdiagnose (n=32 Tumore)

0= keine Lymphknoten befallen, 1= Befall beweglicher axillärer Lymphknoten des Levels I bis II, 1a= 1-3 betroffene axilläre Lymphknoten, 1b= Lymphknotenbefall entlang der A. mammaria interna (mikroskopisch), 2a= 4-9 betroffene axilläre Lymphknoten, 2b= Lymphknotenbefall der A. mammaria interna (klinisch erkennbar) ohne axilläre Lymphknoten, 3a= über 10 befallene axilläre Lymphknoten oder infraklavikulärer Lymphknotenbefall, 3b= Lymphknotenbefall der A. mammaria interna (klinisch erkennbar) + mind. 1 axillärer Lymphknoten oder Sentinel Lymphknoten entlang der A. mammaria interna + mehr als 3 axilläre Lymphknoten

2.3.3 Fernmetastasierung

Bei keiner der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine bekannte Fernmetastasierung vor.

2.3.4 Grading, Histologie, Rezeptorstatus

Das histopathologische Grading der Primärtumoren ergab bei einer Patientin (3,4 %) ein G1-, bei zwölf Patientinnen (41,3 %) ein G2- und bei 16 Patientinnen (55,1 %) ein G3-Grading, die Verteilung ist in Abb. 5 dargestellt.

Die Verteilung der Rezeptorstadien innerhalb des Patientinnenkollektivs ist in Abb. 6 dargestellt. Bei elf Patientinnen (37,9 %) wurde ein positiver Status für den Östrogenrezeptor und bei neun Patientinnen (31 %) für den Progesteron-Rezeptor nachgewiesen. Eine HER2-Überexpression war bei vier Patientinnen (13,7 %) nachweisbar. Ein triple-negatives Karzinom (Östrogen-Rezeptor, Progesteron-Rezeptor und HER2-negativ) lag bei neun Patientinnen (31 %) vor. Bei Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom waren Angaben zum Rezeptorstatus bzw. zum histopathologischen Grading lediglich für einen der beiden Tumoren verfügbar. Eine molekulare Charakterisierung beider Seiten war in den verfügbaren Datensätzen nicht dokumentiert.

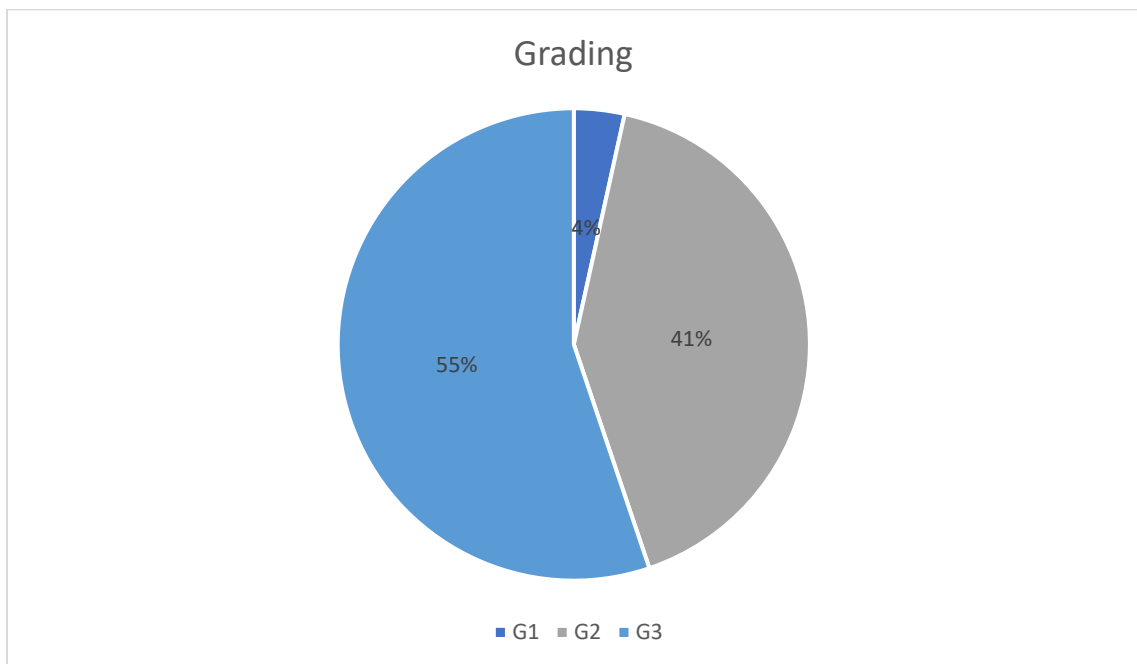


Abb. 5: Verteilung des Gradings im Patientinnenkollektiv bei Primärdiagnose (n=29)

Nach dem von Elston und Ellis modifiziertem Bloom-Richardson Grading: G1: Gut differenziert, geringer Malignitätsgrad (Score 3-5), G2: mäßig differenziert, mäßiger Malignitätsgrad (Score 6-7), G3: schlecht differenziert, hoher Malignitätsgrad

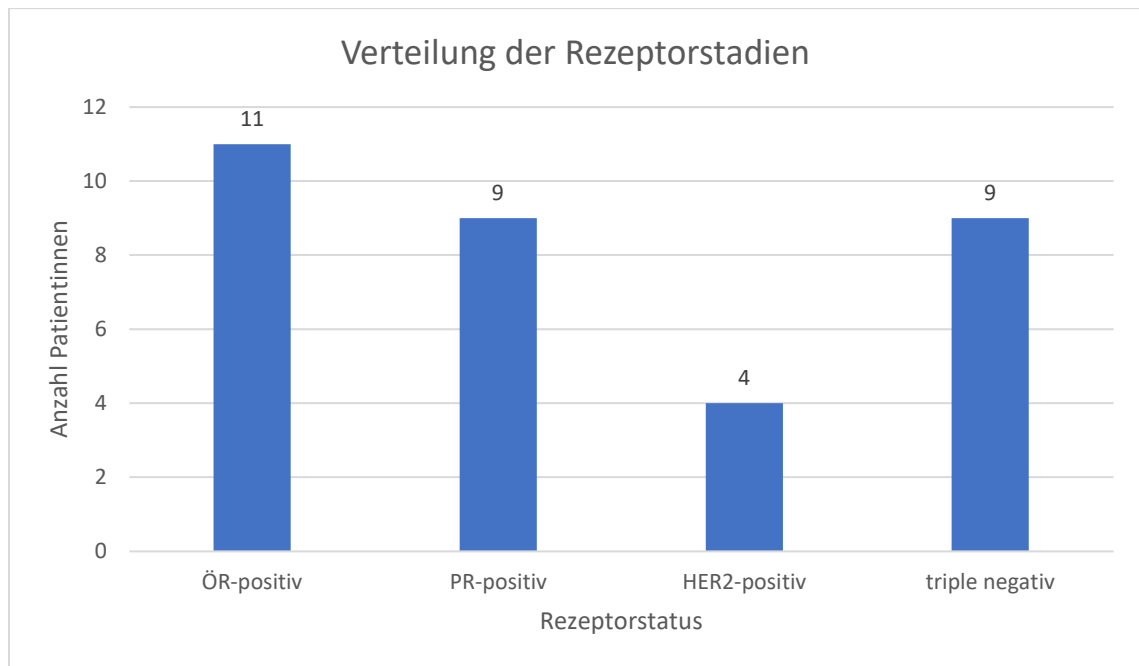


Abb. 6: Verteilung der Rezeptorstadien im Patientinnenkollektiv bei Erstdiagnose (n=29)
 ÖR: Östrogenrezeptor, PR: Progesteronrezeptor, HER2: HER2-Rezeptor

Bei 13 Patientinnen (44,8 %) lagen Daten zum Proliferationsmarker Ki-67 bei Primärdiagnose vor. Der Ki-67-Index ist ein prognostischer Faktor und wird eingesetzt, um sich schnell teilende Zellpopulationen darzustellen. Er bezieht sich auf den prozentualen Anteil jener Zellen, die sich in der Teilungsphase befinden (42). In Tab. 1 wird die Verteilung in Prozent dargestellt.

Ki-67 in %	Häufigkeit	Anteil in %
15	1	3,4
20	1	3,4
40	2	6,8
50	2	6,8
60	3	10,3
70	3	10,3
80	1	3,4
Nicht angegeben	16	55,1

Tab. 1: Proliferationsmarker Ki-67 in Prozent bei Erstdiagnose (n=29)

Bei der Mehrheit der Patientinnen (n = 17, 58,6 %) wurde histopathologisch ein invasives Mammakarzinom ohne speziellen Typ (*invasive carcinoma of no*

special type, NST) diagnostiziert. Ein inflammatorisches Mammakarzinom lag bei 13,7 % (n = 4) vor.

Neun Patientinnen (31,0 %) wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein bilaterales Mammakarzinom auf. Unter den Patientinnen mit unilateralem Befall war die rechte Mamma häufiger betroffen als die linke Mamma (n = 12; 41,3 % vs. n = 8; 27,5 %). Darüber hinaus wurde bei drei Patientinnen (10,3 %) ein multizentrisches Tumorwachstum dokumentiert.

2.4 Therapie des Primärtumors

2.4.1 Operation des Primärtumors

Im Rahmen der Behandlung des Primärtumors erhielten alle 29 Patientinnen eine operative Therapie. Bei der Mehrheit der Patientinnen (n = 17, 58,6 %) erfolgte eine brusterhaltende Operation, während bei zwölf Patientinnen (41,4 %) eine Mastektomie durchgeführt wurde.

Hinsichtlich des Resektionsstatus wurde bei 25 Patientinnen (86,2 %) eine R0-Resektion erreicht. Bei vier Patientinnen (13,7 %) lag postoperativ eine mikroskopisch inkomplette Tumorresektion (R1-Status) vor.

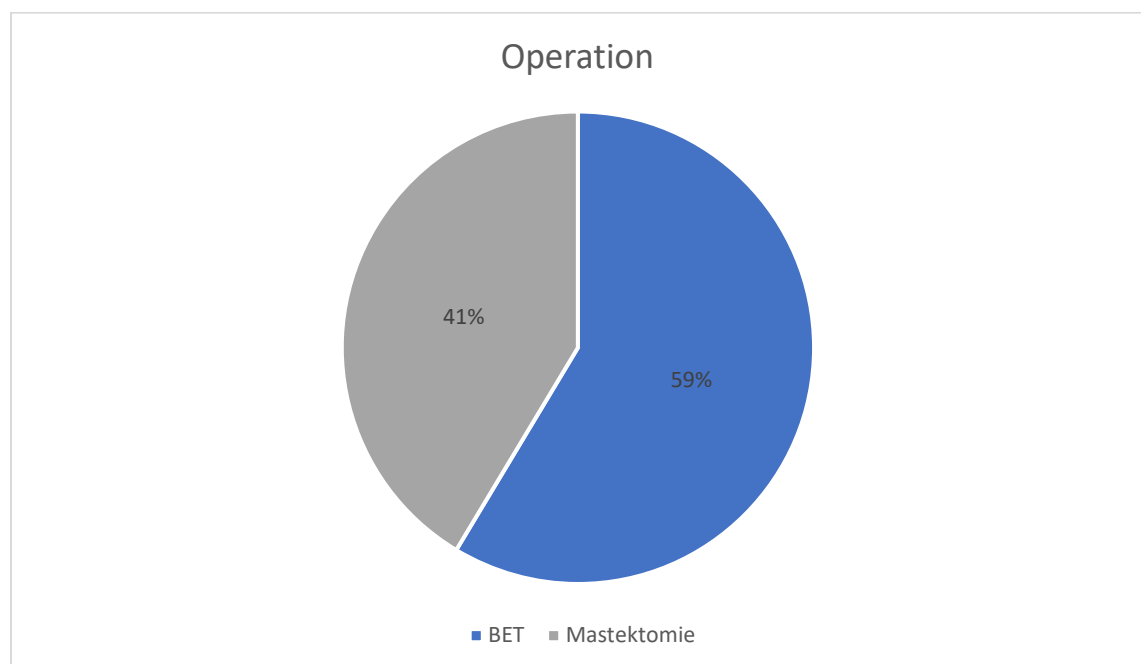


Abb. 7: Verteilung Operative Therapie des Primärtumors (n=29)

Mastektomie: operative Entfernung des gesamten Brustdrüsengewebes, BET: brusterhaltende Therapie

2.4.2 Chemotherapie des Primärtumors

Tab. 2 gibt einen Überblick über die eingesetzten Chemotherapieregime. Insgesamt erhielten 19 Patientinnen (65,5 %) eine neoadjuvante Chemotherapie, von denen fünf im Anschluss adjuvant behandelt wurden. Weitere fünf Patientinnen erhielten ausschließlich eine adjuvante Chemotherapie, sodass insgesamt zehn Patientinnen (34,4 %) eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Sowohl im neoadjuvanten als auch im adjuvanten Setting stellte die Kombination aus Epirubicin und Cyclophosphamid (EC) das am häufigsten applizierte Regime dar. Bei fünf Patientinnen (17,2 %) wurde auf eine chemotherapeutische Behandlung des Primärtumors verzichtet.

Regime	Chemotherapeutika	Häufigkeit	Anteil (%)
neoadjuvant	EC	11	37,9
	TAC	7	24,1
	Paclitaxel + Carboplatin	2	6,8
	Nab-Paclitaxel	2	6,8
	Taxol + Herceptin	1	3,4
adjuvant	CMF	1	3,4
	TAC	1	3,4
	EC	1	3,4
	FEC	2	6,8
	NX	1	3,4
	Capecitabin	1	3,4
	DX	1	3,4
	THC	1	3,4
	unbekannt	1	3,4
Keine Chemo		5	17,2

Tab. 2: Verwendete Chemotherapien des Primärtumors (n=29)

TAC = Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid, EC = Epirubicin und Cyclophosphamid, CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil, FEC = Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, NX = Vinorelbin und Capecitabin, DX = Doxorubicin, THC = Docetaxel und Carboplatin und Trastuzumab

2.4.3 Hormonrezeptor- und Antikörpertherapie des Primärtumors

Eine Hormonrezeptortherapie haben insgesamt elf Patientinnen (37,9 %) erhalten. Aus Abb. 8 geht die Verteilung der Hormonrezeptor- und Antikörpertherapie hervor. Neun Patientinnen (31 %) wurden mit Tamoxifen, einem selektiven Östrogen Rezeptormodulator (SERM), behandelt. Zwei

Patientinnen (6,8 %) wurden mit Aromatasehemmern behandelt, beide erhielten Anastrozol.

Drei Patientinnen (10,3 %) erhielten eine adjuvante Rezeptorthherapie mit dem humanisiertem monoklonalen Antikörper Trastuzumab.

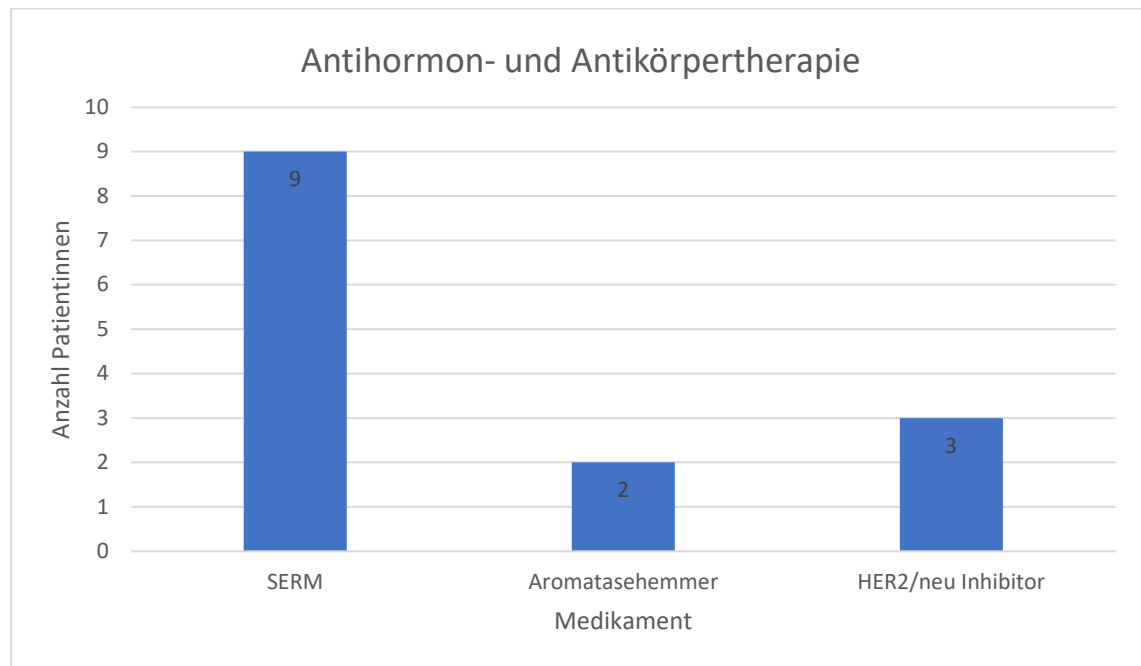


Abb. 8: Verteilung der Antihormon- und Antikörpertherapie im Patientinnenkollektiv des Primärtumors (n=29)

SERM = selektiver Östrogenrezeptormodulator

2.4.4 Radiotherapie des Primärtumors

Eine adjuvante RT nach Behandlung des Primärtumors erhielten 27 Patientinnen (93 %). Tab. 3 gibt einen Überblick über die angewandten Therapieschemata und Bestrahlungstechniken. Das am häufigsten eingesetzte Schema war die perkutane RT in 4-Feldertechnik mit einer Einzeldosis (ED) von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 50,4 Gy, das bei 44,8 % (n = 13) zur Anwendung kam. Bei neun Patientinnen (31 %) wurde eine supra-/infraklavikuläre RT durchgeführt, eine RT der Mammaria interna erhielten zwei Patientinnen (6,8 %). Die jeweiligen Zielvolumina wurden individuell in Abhängigkeit von Histologie und Risikokonstellation festgelegt. Für die postoperative Re-RT wurden das klinische Zielvolumen (CTV) und das Planungszielvolumen (PTV) wie folgt definiert: Das CTV umfasste die Thoraxwand einschließlich der Operationsnarbe sowie gegebenenfalls angrenzendes Weichteilgewebe. Das PTV wurde durch Applikation eines Sicherheitssaums von 5 bis 10 mm um das CTV definiert, wobei

Lagerungsunsicherheiten und atembedingte Organbewegungen Berücksichtigung fanden.

Lunge, Herz, Rückenmark, Schilddrüse, Ösophagus, Leber, Nieren und Milz sowie die kontralaterale Mamma wurden als Risikoorgane definiert

Strahlenschema	Häufigkeit	Anteil (%)
5 x 1,8 Gy ED bis 50,4 Gy GD	13	44,8
5 x 2 Gy ED bis 50 Gy GD	6	20,6
51 Gy GD bei unbekannter ED	1	3,4
51,2 Gy GD bei unbekannter ED	1	3,4
52,2 Gy GD bei unbekannter ED	1	3,4
45 Gy GD bei unbekannter ED	1	3,4
GD und ED unbekannt	4	13,7
Keine Radiatio erhalten	2	6,8
Gesamt	29	100
Supra/infraklavikuläre Radiatio		
ja	9	31
nein	20	68,9
Gesamt	29	100

Tab. 3: Verwendete Bestrahlungstechniken (n=29)

ED = Einzeldosis, GD = Gesamtdosis, Gy=Gray

2.4.5 Intraoperative Radiotherapie und Boost des Primärtumors

Bei der Boost-RT wird eine lokale Dosisaufsättigung im Bereich des Tumorbetts vorgenommen, um das Risiko eines Rezidivs zu senken (43).

Häufigkeit und Dosis der Boost-RT sind in Tab. 4 festgehalten. Insgesamt haben zwölf Patientinnen (41,3 %) eine Boost-RT erhalten, bei fünf Patientinnen (17,2 %) erfolgte die Boost-RT mit 5x2 Gy bis 10 Gy, bei sieben Patientinnen (24,1 %) mit 5x2 Gy bis 16 Gy.

Boost Therapie erhalten	Dosis	Anzahl der Patientinnen	Anteil (%)
Ja	10	5	17,2
	16	7	24,1
Nein	0	17	58,6
Gesamt		29	100

Tab. 4: Häufigkeit und Dosis der Boost-RT (n=29)

Die intraoperative Strahlentherapie (IORT) wurde unmittelbar nach Tumorresektion durchgeführt. Unter Verwendung eines Linearbeschleunigers mit applikatorspezifischen Adaptern erfolgte eine intraoperative Boost-RT im Bereich des Tumorbetts. Zwei Patientinnen (6,8 %) erhielten eine intraoperative Dosis von 1x10 Gy auf die 90 % Isodosis. Im Bereich der Rippen wurde eine Dosisreduktion vorgenommen, um eine übermäßige Strahlenbelastung des knöchernen Thorax zu vermeiden. Zur Gewährleistung einer präzisen Dosisapplikation wurden die Abstände zur Thoraxwand und Faszie sowie die Tumorgroße intraoperativ sonographisch erfasst.

2.5 Therapie der Rezidive, Progresse und Metastasen

Tab. 5 zeigt den Zeitpunkt der Diagnose aller Rezidive oder Progresse in Monaten nach Erstdiagnose. Das jeweils zuletzt diagnostizierte Rezidiv (**fett gedruckt**) wurde mittels RT+HT behandelt.

Nr.	Rezidivnummer bzw. Nummer Progress oder Metastase					
	1	2	3	4	5	6
	Zeitpunkt Diagnose Rezidiv/Tumorprogress nach Erstdiagnose in Monaten					
1.	17					
2.	18					
3.	22	47	50	52		
4.	9					
5.	61					

6.	21	29	32	40	43	56
7.	18	23	26	31		
8.	21	24	28	31		
9.	25	39	95	97		
10.	16	20				
11.	13					
12.	40	49				
13.	13	17	22			
14.	1	131	132			
15.	29	33	36	46	51	54
16.	56					
17.	9	13				
18.	25	26				
19.	13	17	18			
20.	97					
21.	14	16	17			
22.	55	99				
23.	18					
24.	12	17	26	41		
25.	65	123	124	147		
26.	1	64	164	175	182	
27.	22	34	40			
28.	88	93	102	119		
29.	276	290				

Tab. 5: Diagnosezeitpunkt der Rezidive/Tumorprogressen in Monaten nach Erstdiagnose (n=29)

Bei acht Patientinnen (27,5 %) wurde das erstmalig aufgetretene Lokalrezidiv direkt mittels Re-RT+HT behandelt. Bei den übrigen 21 Patientinnen (72,4 %) waren dem mittels Re-RT+HT behandelten Rezidiv eine unterschiedliche Anzahl an Vorrezidiven oder Tumorprogressen vorausgegangen, die jeweils operativ, medikamentös oder mittels alleiniger RT therapiert wurden. Die nachfolgende Darstellung bezieht sich ausschließlich auf die Therapie dieser Vorrezidive und Tumorprogressen. Patientinnen, bei denen das erste Rezidiv unmittelbar mittels

Re-RT+HT therapiert wurde, werden in diesem Abschnitt nicht aufgeführt, sondern sind einheitlich in Abschnitt 2.6 Re-Bestrahlung und Hyperthermie zusammengefasst.

Tab. 6 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapiemodalitäten bei Rezidiv oder Progress.

Beim ersten Tumorprogress der Patientinnen (N=21), die nicht unmittelbar mittels Re-RT+HT behandelt wurden, erfolgte bei 15 Patientinnen (71,4 %) eine medikamentöse Therapie. Elf Patientinnen (52,3 %) wurden operativ behandelt und bei drei Patientinnen (14,2 %) wurde eine RT durchgeführt.

Beim zweiten Progress (N=15) wurde bei zwölf Patientinnen (80,0 %) eine systemische Therapie eingeleitet. Vier Patientinnen (26,6 %) erhielten eine Operation, drei (19,9 %) eine RT.

Der dritte Progress (N=10) wurde bei sieben Patientinnen (70,0 %) medikamentös und bei einer (10,0 %) operativ behandelt, drei Patientinnen (30,0 %) erhielten eine RT.

Tumorprogresses vier und fünf wurden jeweils bei einer Patientin medikamentös und bei einer weiteren Patientin mittels Operation und RT behandelt.

Tumorprogress	Therapie – Anzahl der Patientinnen		
	medikamentös	operativ	RT
TP 1	15	11	3
TP 2	12	4	3
TP 3	7	1	3
TP 4	1	1	1
TP 5	1	1	1
Gesamt	36	18	11

Tab. 6: Verteilung der Therapie der verschiedenen Tumorprogresses oder Rezidive

Es wurden sowohl lokale Tumorprogresses und -rezidive als auch Fernmetastasen detektiert, eine Auflistung zeigt Tab. 7. Alle Patientinnen

entwickelten ein Lokalrezidiv. Häufig kam es zu lymphogener und kutaner Metastasierung.

Ort	Häufigkeit insg.	Anzahl Pat.	%
Lokalrezidiv/Progress	32	21	100
Thoraxwand	7	6	28,5
Lymphogen	10	10	47,6
Kutan	11	6	28,5
Pleura	3	2	9,5
Lunge	3	2	9,5
Ossär	6	4	19,0
Cerebral	2	1	4,7

Tab. 7: Rezidive und Metastasierung (n=21)

2.5.1 Radiotherapie der Rezidive, Progresse und Fernmetastasen

Die applizierten Strahlendosen während der Behandlung der Rezidive oder Progresse sind Tab. 8 zu entnehmen.

Dosis in Gy	Häufigkeit – Anzahl Patientinnen
1,8 ED bis 50,4 GD	1
3 ED bis 30 GD	2
3 ED bis 36 GD	4
2 ED bis 56 GD	1
2,5 ED bis 50 GD	1
2,7 ED bis 40,5 GD	1
ED unbekannt bis 60 GD	1

Tab. 8: Dosisverteilung der RT in Gy während der Therapie der Rezidive + Progresse (n=11)
ED: Einzeldosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray

Infolge der variierenden Anzahl an Rezidiven und Tumorprogressen unterschied sich die kumulative Anzahl der Vorbestrahlungen zwischen den Patientinnen erheblich. 75,8 % der Patientinnen (n = 22) erhielten vor der simultanen Re-RT+HT-Behandlung lediglich eine RT, die im Rahmen der Primärbehandlung an

der Mamma und/oder Thoraxwand, gegebenenfalls unter Einschluss der supra- und infraklavikulären Lymphabflusswege, durchgeführt wurde.

Vier Patientinnen (13,7 %) wurden vor der Re-RT+HT zwei Mal bestrahlt. Bei einer dieser Patientinnen erfolgte nach der initialen RT der Brust bei Erstdiagnose im Rahmen eines Lokalrezidivs eine RT der Axilla sowie der rechtsseitigen supraklavikulären Lymphabflusswege und der parasternalen Region. Bei einer weiteren Patientin wurde ein Lokalrezidiv zunächst medikamentös therapiert, ein nachfolgend aufgetretenes Lymphknotenrezidiv sowie eine ossäre Metastasierung im Brustwirbelkörper (BWK) 10 wurden mittels RT behandelt, wobei supra- und infraklavikuläre Lymphknotenkonglomerate, Lymphknotenmetastasen entlang der Arteria mammaria interna rechts sowie der BWK 10 in das Zielvolumen einbezogen wurden. Bei einer dritten Patientin wurde ein Lokalrezidiv primär medikamentös behandelt und bei erneutem Progress erfolgte eine RT der Thoraxwand. Die vierte Patientin dieser Subgruppe erhielt nach Auftreten eines Lokalrezidivs eine RT der Thoraxwand und der Supraklavikulargrube.

Zwei Patientinnen (6,8 %) wiesen drei Vorbestrahlungen auf. Bei einer dieser Patientinnen schlossen sich an die initiale RT der Mamma eine RT eines zervikalen Rezidivs sowie bei erneutem Progress eine RT der ventralen Thoraxwand an. Bei der anderen Patientin erfolgte nach der initialen Radiotherapie der Mamma bei Diagnose eines kutanen Rezidivs im Bereich des linken oberen inneren Quadranten der rechten Mamma eine kutane RT. Bei erneutem Rezidiv wurde die rechte Thoraxwand bestrahlt.

Eine Patientin erhielt vor der Re-RT+HT insgesamt vier Vorbestrahlungen.

Nach Mastektomie nach Erstdiagnose wurde zunächst eine adjuvante RT der rechten Thoraxwand durchgeführt. Ein nachfolgendes Lokalrezidiv sowie ein erneuter Tumorprogress wurden jeweils medikamentös behandelt, ein weiterer Progress machte eine RT der rechten Thoraxwand unter Einschluss der parasternalen und supraklavikulären Regionen erforderlich. Im weiteren Verlauf wurde eine zerebrale Metastasierung diagnostiziert, woraufhin nach operativer

Resektion eine Cavity-RT der links frontalen Metastase erfolgte. Bei erneutem zerebralem Progress erfolgte eine weitere RT zerebral rechts-frontal.

Abb. 9 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Gesamtanzahl an Radiotherapien im Patientinnenkollektiv einschließlich der simultanen Re-RT+HT.

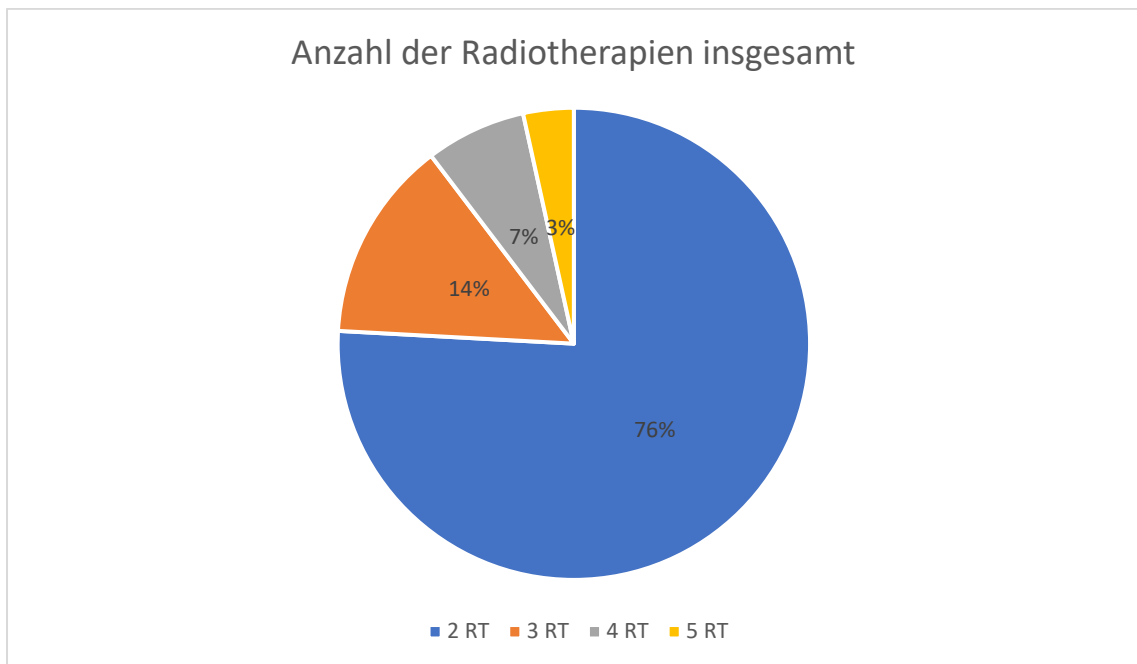


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der RT insgesamt, Anzahl Patientinnen in %, (n=29)

2.5.2 Medikamentöse Therapie der Rezidive, Progresse und Metastasen

Zur Veranschaulichung der Verteilung der medikamentösen Therapie der Tumorprogresse dient Tab. 9. Die am häufigsten verabreichten Zytostatika waren Paclitaxel und Capecitabin.

Medikament	TP 1	TP 2	TP 3	TP 4	TP 5
Zytostatika					
Paclitaxel	7	3	0	0	0
Docetaxel	0	1	0	0	0
Carboplatin	3	3	0	0	0
Cisplatin	0	1	0	0	0
Capecitabin	5	2	3	0	0
Gemcitabin	0	1	0	0	0
CMF	1	0	0	0	0
Vinorelbin	3	0	0	1	0
Anthrazyklin	2	0	0	0	0
Ixoten	0	1	0	0	0
Eribulin	0	2	1	0	0
Etoposid	0	1		0	0
Andere					
Everolimus	0	0	0	0	1
Trastuzumab	1	0	0	0	0
Pertuzumab	1	0	0	0	0
Palbociclib	2	1	1	0	0
Aromatasehemmer	1	1	0	0	1
Tamoxifen	1	0	0	0	0
Fulvestrant	2	1	2	0	0
Denosumab	1	1	1	0	0
Zolendronsäure	0	0	1	0	0

Tab. 9: Verteilung der medikamentösen Therapie der Lokalrezidive und Tumorprogresses auf Anzahl der Patientinnen (n=21)

TP:Tumorprogress

2.6 Re-Bestrahlung und Hyperthermie

Alle 29 Patientinnen der Studienkohorte erhielten eine Re-RT+HT. Die Häufigkeitsverteilung der HT-Sitzungen ist Abb. 10 zu entnehmen. Die größte Subgruppe bildeten sieben Patientinnen (24,1 %), die jeweils sechs HT-

Sitzungen erhielten. Hinsichtlich der Anzahl der Einstellungen entfiel der größte Anteil mit 58,6 % (n = 17) auf eine einzelne Einstellung, bei 27,5 % (n = 8) erfolgten zwei Einstellungen, bei einer Patientin (3,4 %) wurden drei Einstellungen und bei drei Patientinnen (10,3 %) vier Einstellungen vorgenommen, wie in Abb. 11 veranschaulicht.

Bei der Mehrheit der Patientinnen (n = 26, 89,6 %) wurde die HT mittels eines einzelnen Thermokatheter appliziert. Bei 6,8 % (n = 2) wurden zwei Katheter verwendet, wie in Abb. 12 dargestellt. Die mediane Anzahl der HT-Sitzungen betrug sieben (Spannweite 5 bis 14). Die HT-Behandlung erfolgte in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang zur RT. Bei keiner der 29 Patientinnen war ein vorzeitiger Therapieabbruch zu verzeichnen.

Tab. 10 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der applizierten Strahlentherapiedosen während der Re-RT+HT. Die mediane Strahlendosis betrug 40,5 Gy (Spannweite 30 bis 60 Gy) bei einer medianen Fraktionszahl von 15 (Spannweite 10 bis 28 Fraktionen), die Gesamtdosis wurde fraktioniert über einen Zeitraum von mehreren Wochen verabreicht.

Das CTV wurde unter Berücksichtigung der individuellen Tumorausdehnung definiert, das PTV wurde durch Applikation eines Sicherheitsraums von 5 bis 10 mm um das CTV definiert, wobei Lagerungsunsicherheiten und atemberdingte Organbewegungen Berücksichtigung fanden.

Als Risikoorgane wurden Lunge, Herz, Rückenmark, Schilddrüse, Ösophagus, Leber, Nieren und Milz sowie die kontralaterale Mamma definiert.

Dosis in Gy	Häufigkeit - Anzahl Patientinnen	Prozent (%)
1,8 ED bis 45 GD	2	6,8
1,8 ED bis 50,4 GD	3	10,3
2 ED bis 36 GD	1	3,4
2 ED bis 50 GD	3	10,3
2,15 ED bis 43 GD	1	3,4
2,25 ED bis 45 GD	1	3,4
2,4 ED bis 60 GD	1	3,4
2,66 ED bis 39,9 GD	1	3,4
2,66 ED bis 50,54 GD	1	3,4
2,67 ED bis 39,9 GD	1	3,4
2,67 ED bis 40,5 GD	2	6,8
2,67 ED bis 45 GD	1	3,4
2,7 ED bis 40,5 GD	7	24,1
3 ED bis 30 GD	1	3,4
3 ED bis 36 GD	1	3,4
3 Ed bis 45 GD	1	3,4
ED und GD unbekannt	1	3,4
Gesamt	29	100

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der Strahlentherapiedosis während Re-RT+HT (n=29)

ED: Einzeldosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray (Einheit der Strahlendosis)

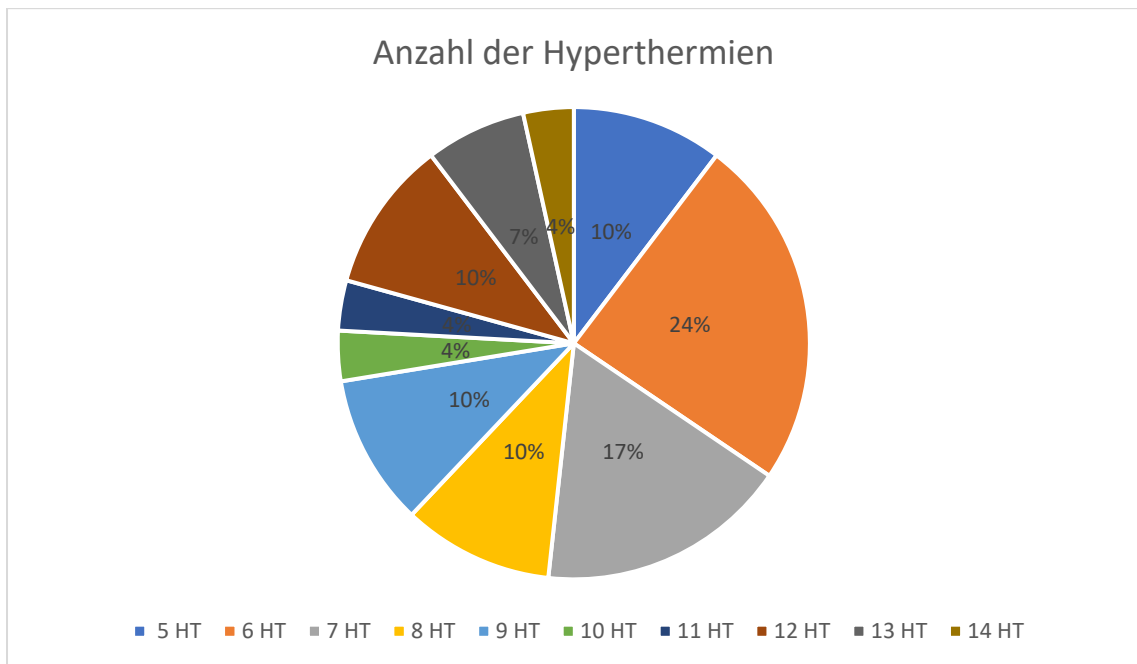


Abb. 10: Häufigkeit Hyperthermien (n=29)
HT=Hyperthermie

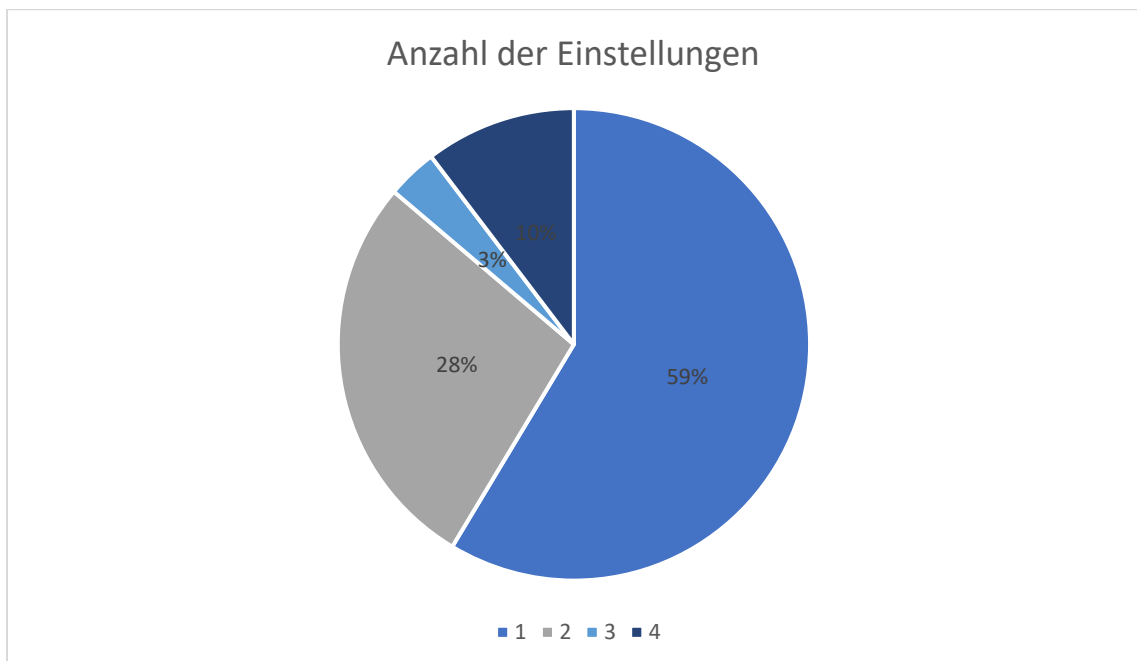


Abb. 11: Anzahl der Einstellungen (n=29)

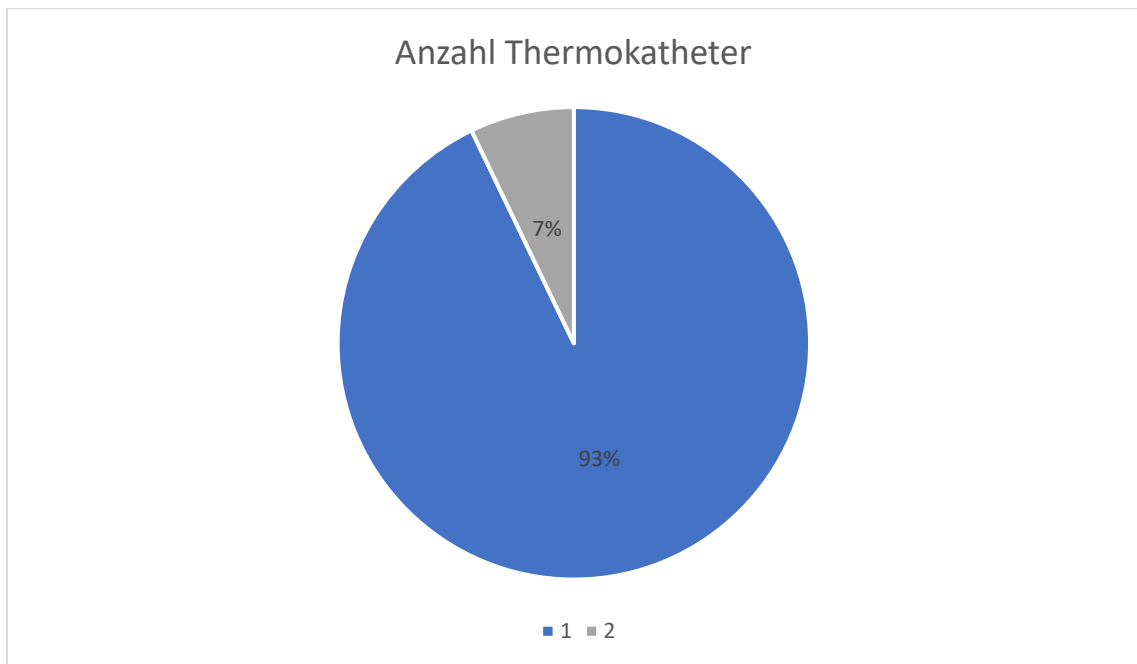


Abb. 12: Anzahl der Thermokatheter (n=29)

2.6.1 Systemtherapie zum Zeitpunkt der Re-RT+HT

37,9 % der Patientinnen (n = 11) haben zum Zeitpunkt der Radio-HT-Behandlung parallel eine systemische Chemotherapie erhalten. Aus Tab. 11 geht die Verteilung und Häufigkeit der verschiedenen Systemtherapien hervor. Am häufigsten, bei 13,7 % der Patientinnen (n = 4), wurde Capecitabin verabreicht.

Systemtherapie	Anzahl Patientinnen	Prozent (%)
Chemotherapie		
Capecitabin	4	13,7 %
Docetaxel	1	3,4 %
Vinorelbin	2	6,8 %
Paclitaxel	1	3,4 %
Cisplatin	3	10,3 %
Hormonrezeptor- und Antikörpertherapie		
Exemestan	1	3,4 %
Palbociclib	1	3,4 %

Tab. 11: Verteilung Systemtherapie zum Zeitpunkt der RT+HT (n=11)

2.6.2 Zeitlicher Abstand der Bestrahlungen

Tab. 12 gibt einen Überblick über die zeitlichen Abstände zwischen der zuletzt an der Mamma oder Thoraxwand durchgeführten RT und der Re-RT+HT. Eine RT im Rahmen der Metastasenbehandlung, beispielsweise an der Lendenwirbelsäule oder zerebral, wurden bei dieser Berechnung nicht als letzter Bestrahlungszeitpunkt gewertet.

Abb. 13 zeigt die zeitliche Verteilung der RT. Angegeben ist, in welchem Jahr nach letzter RT die Re-RT+HT stattgefunden hat.

Abb. 13 veranschaulicht die zeitliche Verteilung der Intervalle zwischen der letzten lokoregionären RT und der Re-RT+HT, aufgeschlüsselt nach dem jeweiligen Jahr nach Abschluss der Vorbestrahlung. Der größte Anteil der Patientinnen (24,1 %, n = 7) erhielt die Re-RT+HT innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach der letzten RT. Bei 20,6 % der Patientinnen (n = 6) erfolgte die Re-RT+HT im Intervall von 12 bis 18 Monaten nach Vorbestrahlung. 13,7 % der Patientinnen (n = 4) wurden im dritten Jahr nach der letzten RT mittels Re-RT+HT behandelt. Das mittlere Intervall zwischen letzter RT und Re-RT+HT betrug 38,3 Monate, der Median lag bei 19 Monaten. Das kürzeste dokumentierte Intervall zwischen der letzten RT und der Re-RT belief sich auf 5 Monate, das längste auf 147 Monate.

Nr.	Zeitabstand letzte RT bis RE-RT+HT in Monaten	Einteilung in Jahre	Prozent (%)
1.	5	0,5	3,4
2.	8	1	24,1
3.	9		
4.	10		
5.	12		
6.	12		
7.	12		
8.	12		
9.	14	1,5	20,6
10.	14		
11.	15		
12.	15		
13.	16		
14.	16		
15.	19	2	6,8
16.	24		
17.	26	2,5	10,3
18.	27		
19.	28		
20.	36	3	3,4
21.	44	4	6,8
22.	48		
23.	58	5	6,8
24.	58		
25.	95	8	6,8
26.	95		
27.	100	8,5	3,4
28.	138	11	3,4
29.	147	12	3,4

Tab. 12: Zeitlicher Abstand letzte RT bis Re-RT+HT (n=29)

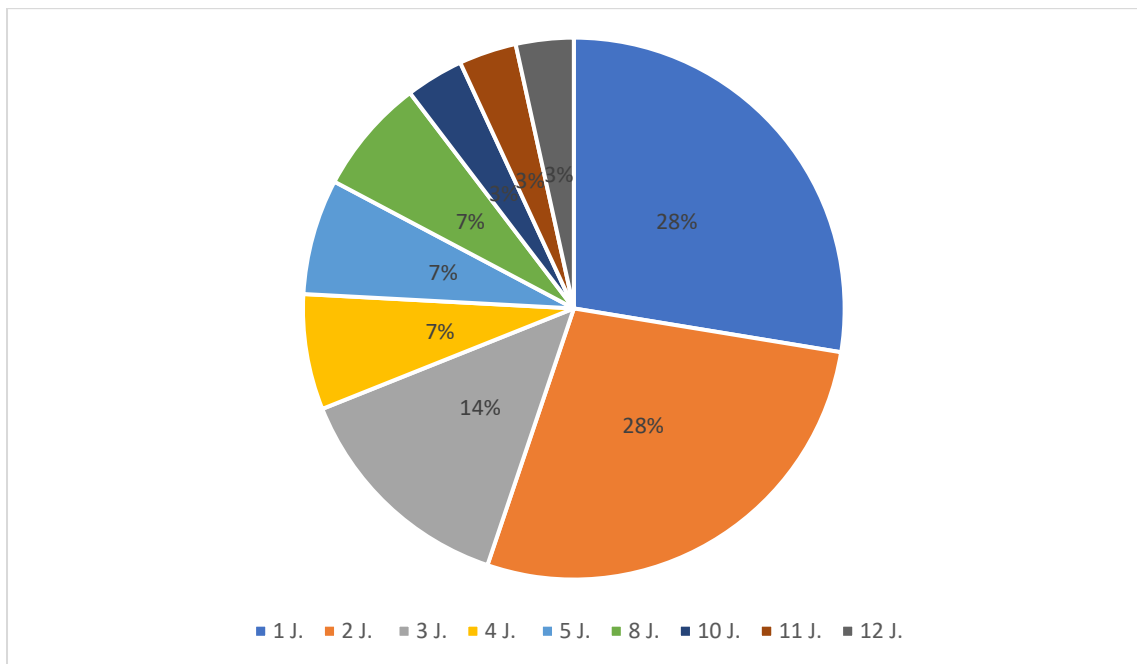


Abb. 13: Zeitpunkt, in welchem Jahr nach letzter RT mittels Re-RT+HT therapiert wurde (n=29)

2.7 Definition der Toxizität

Noch während und nach Ende der RT wurden Akuttoxizitäten erfragt und Langzeitfolgen ausgewertet. Um den aktuellen Status und gegebenenfalls Langzeitnebenwirkungen zu erheben, fand eine telefonische Nachsorge statt.

Es wurde Bezug auf die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 5.0 genommen (44). Nebenwirkungen an Haut, Lunge und Herz wurden erfasst und die Schwere der Symptomatik nach der CTCAE 5.0 beurteilt. Zusätzlich wurden die radiogenen Nebenwirkungen bei den Nachsorgegesprächen entsprechend den *Late Effects of Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis* (LENT-SOMA-Kriterien) erhoben (45). Als Grenzwert für die Definition von Spättoxizitäten wurde ein Zeitraum von mehr als drei Monaten nach Ende der RT festgelegt.

Alle Daten wurden einer Tabelle hinzugefügt, welche dann hinsichtlich des onkologischen *Outcomes* und der Nebenwirkungen ausgewertet wurde.

2.8 Auswertung und statistische Methoden

2.8.1 Dokumentation und Statistische Analyse

Die Daten der Patientinnen wurden in dem Programm Microsoft Excel für Mac Version 16.93.1 in einer Tabelle festgehalten. Alle Daten wurden mit dem Programm R 4.4.2 für Mac OS analysiert. Ergebnisse mit einem p-Wert $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Angewendet wurden der Chi-Quadrat Test, die Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall, der Fisher's Exact Test sowie Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Zur Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank-Test verwendet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

2.8.2 Datenerhebung der Nebenwirkungen

Die Daten wurden im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge erhoben. Für die radiogenen Nebenwirkungen wurden die LENT-SOMA Kriterien abgefragt. Um Akuttoxizitäten und Langzeitfolgen zu erheben und auszuwerten wurde Bezug auf die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 5.0 genommen. Folgende Daten wurden erfasst:

Common Terminology Criteria for Adverse Events

Dysphagia

Grade 1 = Symptomatic, able to eat regular diet

Grade 2 = Symptomatic and altered eating/swallowing

Grade 3 = Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated

Grade 4 = Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Erythema

Grade 1 = Painless edema

Grade 2 = Erythema with associated symptoms (e.g., edema, pain, induration, phlebitis)

Grade 3 = Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated

Grade 4 = Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Pruritus

Grade 1 = Mild or localized; topical intervention indicated

Grade 2 = Widespread and intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Widespread and constant; - limiting self care ADL or sleep; systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated

Dry skin

Grade 1 = Covering <10 % BSA and no associated erythema or pruritus

Grade 2 = Covering 10 – 30 % BSA and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Covering > 30 % BSA and associated with pruritus; limiting self care ADL

Fatigue

Grade 1 = Fatigue relieved by rest

Grade 2 = Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL

Dermatitis radiation

Grade 1 = Faint erythema or dry desquamation

Grade 2 = Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema

Grade 3 = Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion

Grade 4 = Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated

Dyspnea

Grade 1 = Shortness of breath with moderate exertion

Grade 2 = Shortness of breath with minimal exertion; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Shortness of breath at rest; limiting self care ADL

Grade 4 = Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Headache

Grade 1 = mild pain

Grade 2 = Moderate pain; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Severe pain, limiting self care ADL

Abdominal pain

Grade 1 = Mild pain

Grade 2 = Moderate pain; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Severe pain, limiting self care ADL

Cough

Grade 1 = Mild symptoms; nonprescription intervention

Grade 2 = Moderate symptoms, medical intervention indicated; limiting instrumental ADL

indicated

Grade 3 = Severe symptoms; limiting, self care ADL

Skin Induration

Grade 1 = Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin (pinching up)

Grade 2 = Moderate induration, able to slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g., mouth, anus); limiting self care ADL

Grade 4 = Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding

Seroma

Grade 1 = Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated

Grade 2 = Symptomatic; simple aspiration indicated

Grade 3 = Symptomatic, elective invasive intervention indicated

Wound complication

Grade 1 = Observation only, topical intervention indicated

Grade 2 = bedside local care indicated

Grade 3 = operative intervention indicated

Grade 4 = life-threatening consequences

Pulmonary Edema

Grade 1 = Radiologic findings only; minimal dyspnea on exertion

Grade 2 = Moderate dyspnea on exertion; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL

Grade 3 = Severe dyspnea or dyspnea at rest; oxygen indicated; limiting self care ADL

Grade 4 = Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention or intubation with ventilatory support indicated

Dyesthesia

Grade 1 = Mild slurred speech

Grade 2 = Moderate impairment of articulation or slurred speech

Grade 3 = Severe impairment of articulation or slurred speech

LENT-SOMA-Kriterien**Schmerzen**

Grad 0 = keine Schmerzen

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

Grad 2 = intermittierend, tolerabel, Therapie mit NSAR regelhaft

Grad 3 = intensiv, persistierend, Therapie mit Opioiden

Grad 4 = therapierefraktär, Therapie chirurgisch

Ödem der Brust

Grad 0 = kein Ödem

Grad 1 = asymptomatisches Ödem

Grad 2 = symptomatisches Ödem

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

Grad 4 = ausgeprägtes Ödem, welches nur chirurgisch therapiert werden kann

Lymphödem des Arms

Grad 0 = kein Lymphödem

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

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

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

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

Fibrose der Brust

Grad 0 = keine Fibrose

Grad 1 = kaum tastbar, leicht verdichtet

Grad 2 = tastbar, deutlich verdichtet

Grad 3 = stark verdichtet, Retraktion und Fixation

Teleangiektasien der Brust

Grad 0 = keine

Grad 1 = kleiner als 1cm^2

Grad 2 = $1-4\text{cm}^2$

Grad 3 = über 4cm^2

Pigmentierung

Grad 0 = keine

Grad 1 = transitorisch, leicht

Grad 2 = permanent, deutlich

2.9 Ethikvotum

Diese prospektive Studie wurde vor Beginn der Datenerhebung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Ethikvotum Nummer: 2021-1654).

3 Ergebnisse

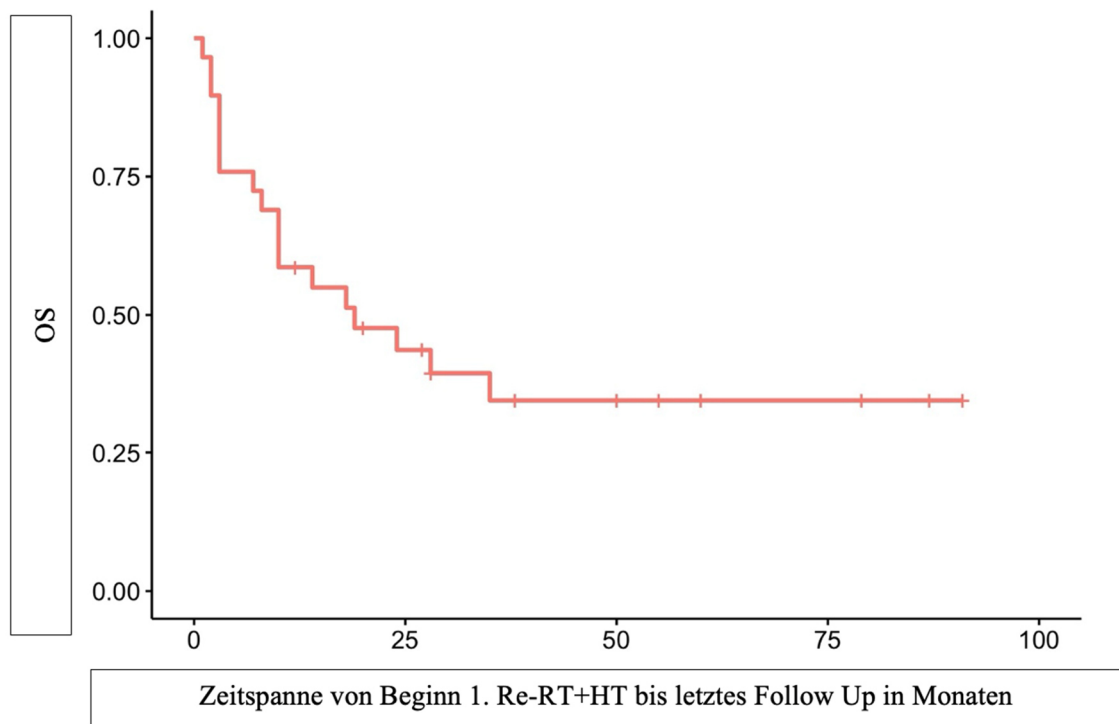
3.1 Gesamtüberleben

Der Überlebensstatus im Patientinnenkollektiv zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle ist Tab. 13 zu entnehmen. Zum Erhebungszeitpunkt lebten 37,9 % der Patientinnen (n = 11), während 62,1 % (n = 18) verstorben waren.

Überleben	Anzahl Patientinnen	Prozent
überlebt	11	37,9 %
verstorben	18	62,1 %

Tab. 13: Überleben im Patientinnenkollektiv (n=29)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens ist in Abb. 14 dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben nach der ersten Re-RT+HT betrug 18 Monate. Der kürzeste dokumentierte Überlebenszeitraum lag bei einem Monat, der längste Nachbeobachtungszeitraum bei 91 Monate nach erster Re-RT+HT. Die Anzahl der Patientinnen unter Risiko zu den Zeitpunkten 0, 25, 50, 75 und 100 Monaten ist der Tabelle unterhalb der Kurve zu entnehmen.



Number at risk:

Monate	0	25	50	75	100
	29	11	6	3	0

Abb. 14: Gesamtüberleben (n=29)

OS: overall survival

3.1.1 Zeitpunkt der Verlaufskontrolle

Die Verteilung, in welchem Jahr nach Re-RT+HT die Verlaufskontrolle und -dokumentation stattfand, ist in Abb. 15 dargestellt. Die telefonische Nachsorge der überlebenden Patientinnen fand bei 27,2 % fünf Jahre nach Re-RT+HT statt. Bei jeweils 18,1 % fand sie im dritten oder achten Jahr nach Re-RT+HT statt. Jeweils bei einer Patientin (9 %) fand die Nachsorge im ersten, zweiten, vierten oder siebten Jahr nach Re-RT+HT statt.

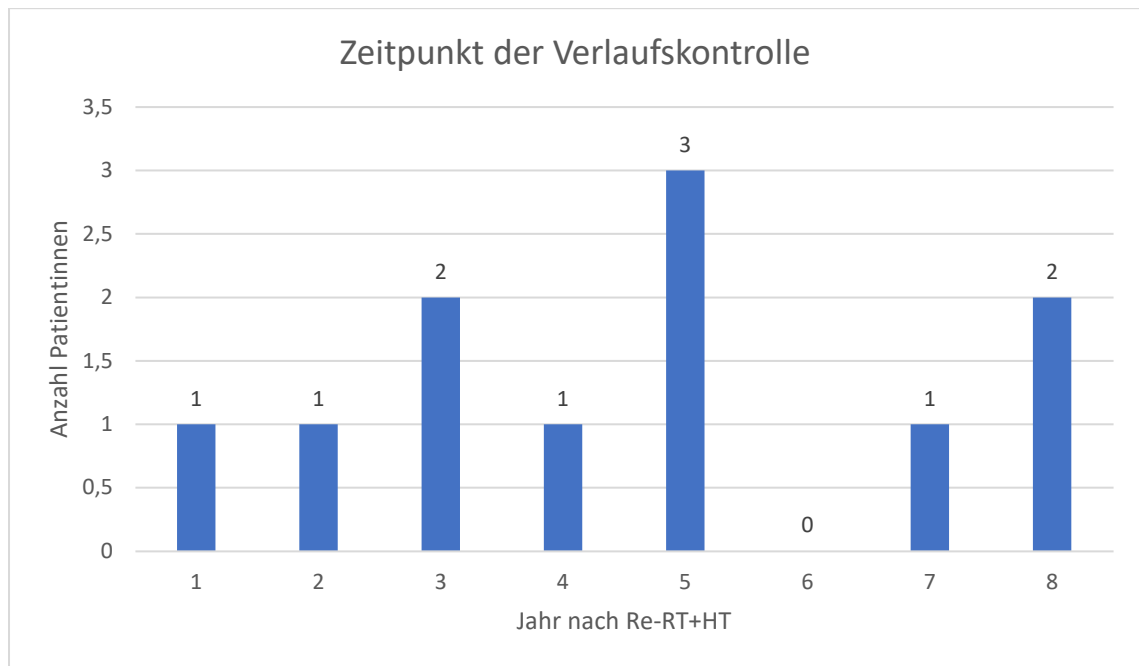
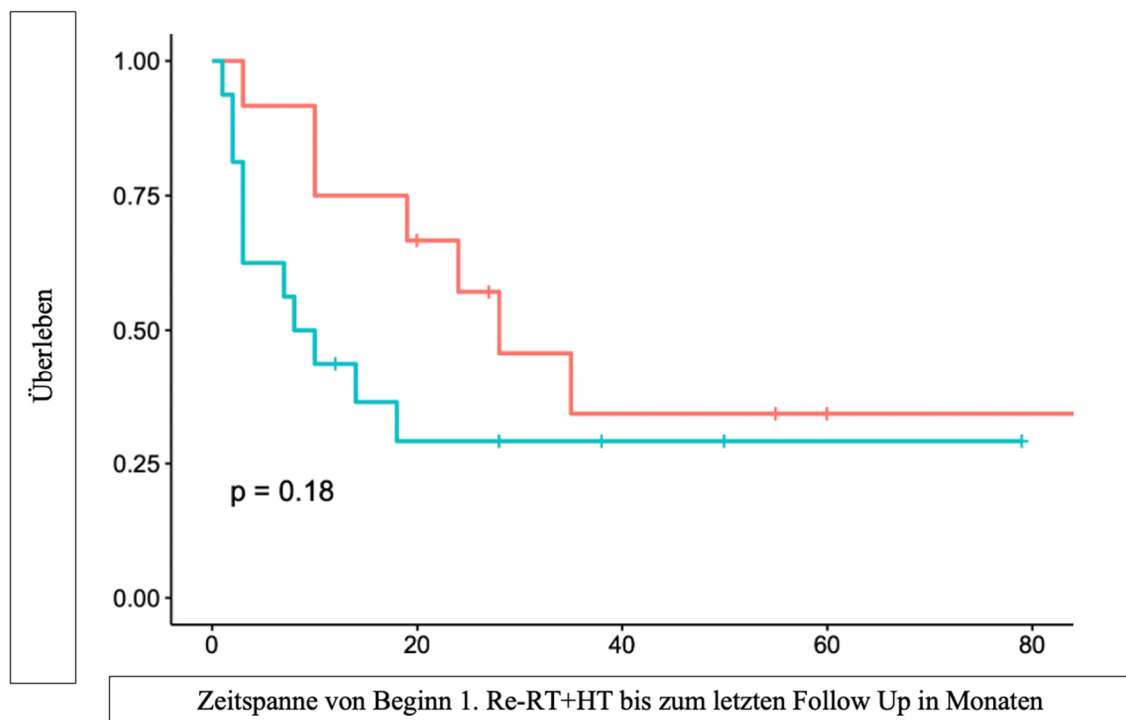


Abb. 15: Zeitpunkt, in welchem Jahr nach Re-RT+HT die Verlaufskontrolle der überlebenden Patientinnen stattfand (n=11)

3.1.2 Auswirkung der Operation auf das Gesamtüberleben

In Abb. 16 ist das Überleben je nach Operationsverfahren nach Erstdiagnose dargestellt. Es zeigte sich ein Unterschied zwischen einer brusterhaltenden Operation und Mastektomie, dieser war jedoch bei geringem Patientinnenkollektiv nicht signifikant. Die jeweilige Anzahl der Patientinnen unter Risiko zu den Zeitpunkten 0, 20, 40, 60 und 80 Monaten ist in der Tabelle unterhalb der Kurve dargestellt.



Number at risk:

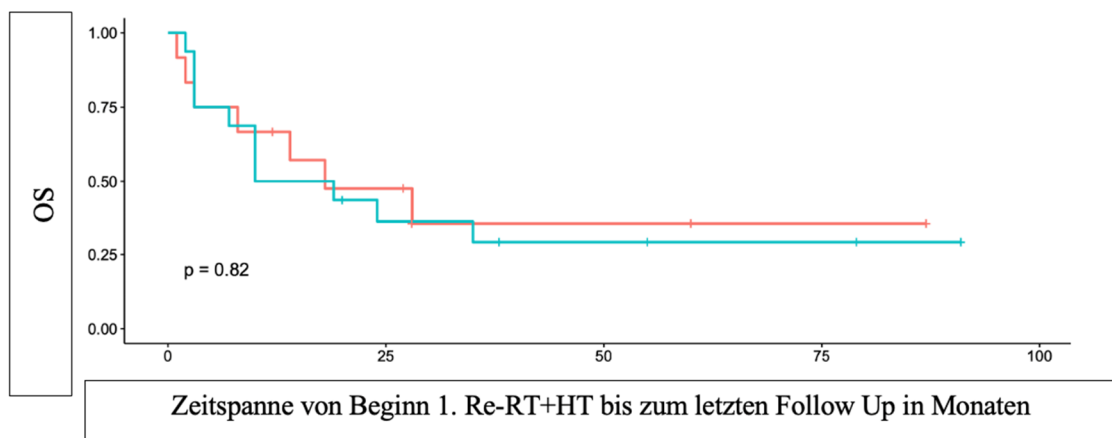
Monate	0	20	40	60	80
BET	16	4	2	1	0
Mastektomie	12	8	3	2	1

Abb. 16: Überleben je nach Operation; rot: Mastektomie, blau: BET (n=29)

BET: brusterhaltende Operation

3.1.3 Auswirkung des Gradings auf das Gesamtüberleben

Ein Unterschied im Gesamtüberleben abhängig vom Grading des Tumors bei Patientinnen mit G2 oder G3 Status bei Erstdiagnose konnte nicht nachgewiesen werden, der P-Wert betrug 0,82, siehe Abb. 17. Die jeweilige Anzahl der Patientinnen unter Risiko zu den Zeitpunkten 0, 25, 50, 75 und 100 Monaten ist unterhalb der Kurve dargestellt.



Number at risk:

Monate	0	25	50	75	100
G2	12	5	2	1	0
G3	16	5	3	2	0

Abb.17: Gesamtüberleben bei G2 und G3 Tumoren; rot: G2, blau: G3 (n=29)

3.2 Häufigkeit der Rezidive, Tumorprogression und Fernmetastasen

3.2.1 Rezidive, Tumorprogression und Metastasen bis Re-RT+HT

In Tab. 14 ist die Anzahl der Rezidive, Tumorprogression und Metastasen dargestellt, die die Patientinnen vor der ersten Re-RT+HT-Behandlung erlitten. Am häufigsten, bei 27,5 % der Patientinnen trat ein einzelnes Rezidiv auf, bei 24,1 % traten vier Rezidive auf. Bei zwei Patientinnen (6,8 %) kam es zu insgesamt sechs Tumorprogressionen und Rezidiven.

Anzahl	Häufigkeit Patientinnen	Prozent (%)
1 TP/R	8	27,5
2 TP/R	6	20,6
3 TP/R	5	17,2
4 TP/R	7	24,1
5 TP/R	1	3,4
6 TP/R	2	6,8
	29	100

Tab. 14: Anzahl der Progression und Rezidive (n=29)

TP: Tumorprogress, R: Rezidiv

3.2.2 Rezidive und Tumorprogress nach erster Re-RT+HT

Als Ereignis wurde für die vorliegende Auswertung das Auftreten eines Rezidivs unabhängig von dessen Lokalisation definiert. Eingeschlossen wurden intramammäre ipsi- und kontralaterale Rezidive sowie Fernmetastasierungen jeglicher Lokalisation. Die mediane Zeitspanne vom Beginn der Re-RT+HT bis zum Auftreten eines Rezidivs, bis zum Tod oder bis zum letzten dokumentierten Follow-up betrug 10 Monate (ohne Zensierung). Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv, eine formale Überlebenszeitanalyse wurde nicht durchgeführt.

Bei 24,1 % der Patientinnen (n = 7) war zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups weder ein Lokal- noch ein Fernrezidiv nachweisbar, diese Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle. Bei weiteren zehn Patientinnen (34,4 %) war in den verfügbaren Daten ebenfalls kein Lokal- oder Fernrezidiv dokumentiert, jedoch waren diese Patientinnen zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorben. Da gesicherte Angaben zur Todesursache nicht vorlagen, kann ein tumorbedingtes Versterben in diesen Fällen nicht ausgeschlossen werden. Bei acht Patientinnen (27,5 %) wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Ein Fernrezidiv trat bei 17,2 % der Patientinnen (n = 5) auf, wobei bei einer Patientin sowohl ein Lokalrezidiv als auch ein Fernrezidiv dokumentiert wurde. Eine Übersicht über die Verteilung der Rezidivformen ist Tab. 15 zu entnehmen.

Bei zwei Patientinnen wurde ein metachroner kontralateraler Zweittumor der Mamma diagnostiziert, jeweils 21 bzw. 23 Tage nach erster Re-RT+HT, bei einer dieser Patientinnen lag zusätzlich eine axilläre Lymphknotenmetastasierung vor. Die dokumentierten Fernrezidive werden nachfolgend im Einzelnen dargestellt: Bei einer Patientin wurde eine Pleurakarzinose diagnostiziert, wobei der genaue Zeitpunkt des Auftretens nicht dokumentiert ist. Bei einer weiteren Patientin wurde sechs Monate nach erster Re-RT+HT eine Lymphknotenmetastase an der A. thoracica interna diagnostiziert. Pulmonale Metastasen wurden bei einer Patientin fünf Monate nach erster Re-RT+HT nachgewiesen. In einem weiteren Fall entwickelten sich sieben Monate nach erster Re-RT+HT ein Lokalrezidiv sowie neun Monate nach der ersten Re-RT+HT maligne Pleuraergüsse beidseits und ein Progress der bereits bekannten kutanen Metastasierung. Bei einer weiteren Patientin wurden hepatische Metastasen drei Monate sowie zerebrale Metastasen fünf Monate nach erster Re-RT+HT diagnostiziert.

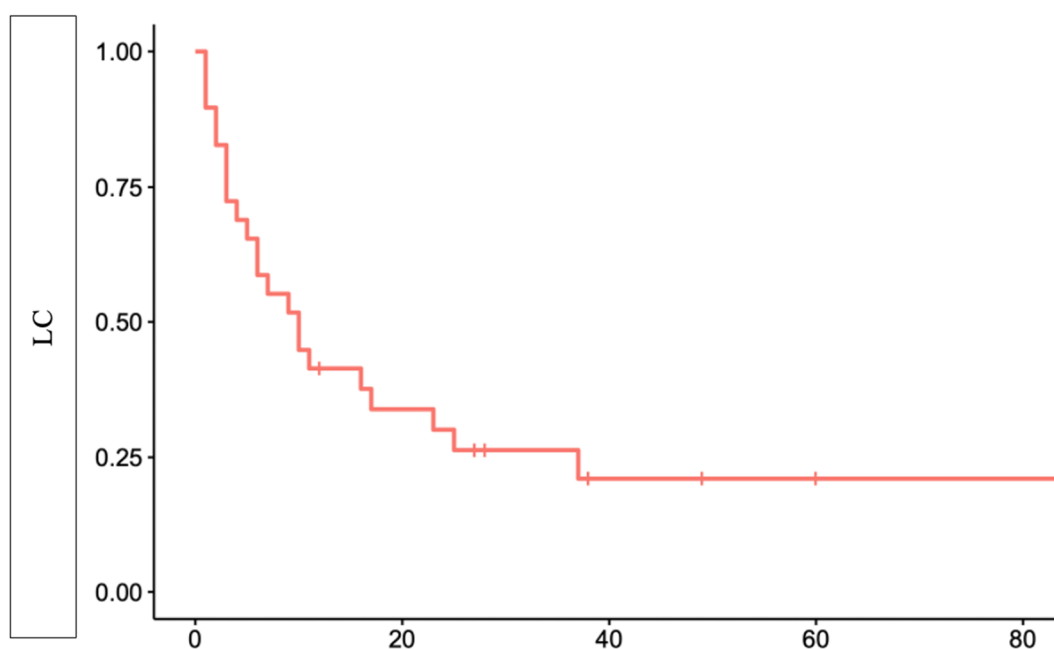
Das kürzeste rezidivfreie Intervall betrug einen Monat, der längste Nachbeobachtungszeitraum 87 Monate. Die Rezidivereignisse verteilten sich gleichmäßig über alle Altersgruppen des Kollektivs.

Anzahl Patientinnen	Häufigkeit %	Rezidivstatus
7	24,1	Rezidivfrei + am Leben
10	34,4	Kein dokumentiertes Rezidiv, verstorben
8	27,5	Lokalrezidiv
5	17,2	Fernmetastase

Tab. 15: Rezidiv- und Überlebensstatus der Kohorte zum letzten Erhebungszeitpunkt

3.3 Lokale Kontrolle

Die lokale Kontrolle belief sich nach zwei Jahren auf 28 % und nach fünf Jahren auf 20 % (Abb. 18). Die Anzahl der Patientinnen unter Risiko zu den Zeitpunkten 0, 20, 40, 60 und 80 Monaten ist der Tabelle unterhalb der Kurve zu entnehmen.



Zeitspanne von Beginn 1. Re-RT+HT bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder bis zum letzten Follow Up in Monaten

Number at risk:

Monate	0	20	40	60	80
	29	9	3	2	1

Abb. 18: Lokale Kontrolle (n=29)

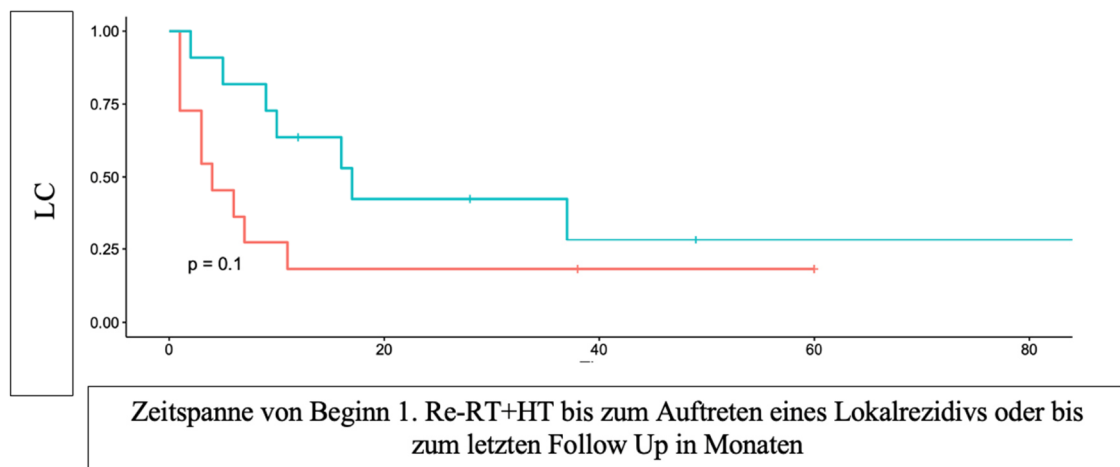
LC: Lokale Kontrolle

3.3.1 Auswirkung des HR-Status auf die lokale Kontrolle

Abb. 19 veranschaulicht die lokale Kontrolle in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (HR-Status). Patientinnen mit negativem HR-Status wiesen ein kürzeres rezidivfreies Überleben auf. Bei einem p-Wert von 0,1 deutet sich eine tendenzielle Assoziation an, die jedoch aufgrund der geringen Kohortengröße statistisch nicht gesichert werden konnte.

Ein positiver HR-Status bei Erstdiagnose war somit nicht mit einer besseren lokalen Kontrolle nach Re-RT+HT assoziiert. 63,6 % der Patientinnen mit positivem HR-Status erlitten ein Rezidiv, in der Subgruppe der Patientinnen mit negativem HR-Status waren es 81 %. Von allen Patientinnen, die nach Re-RT+HT ein Rezidiv erlitten, wiesen 31,8 % einen positiven HR-Status auf. Das bessere Überleben bei positivem HR-Status erreichte mit einem Ergebnis von $p = 0,633$ im Fisher Test keine statistische Signifikanz. Die Anzahl der Patientinnen

unter Risiko zu den Zeitpunkten 0, 20, 40, 60 und 80 Monaten ist der Tabelle unterhalb der Kurve zu entnehmen.



Number at risk:

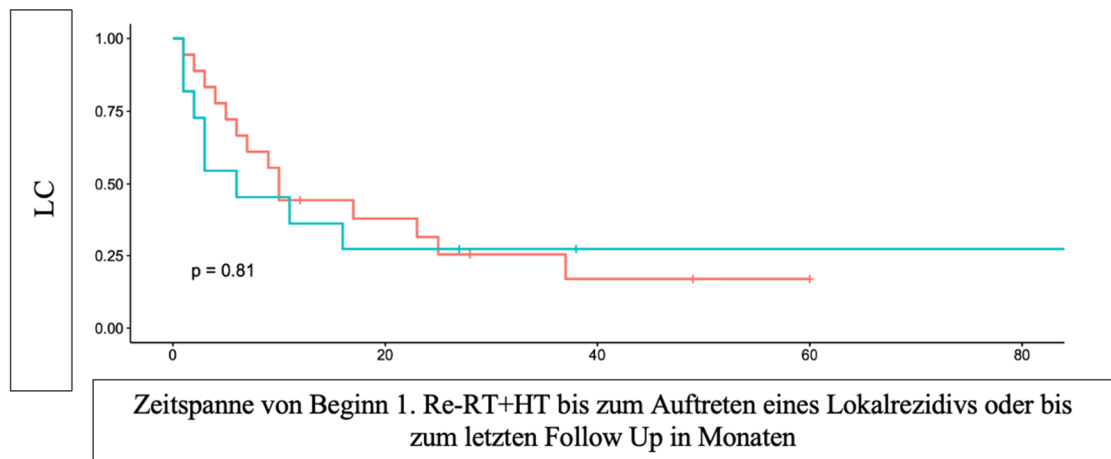
Monate	0	20	40	60	80
HR-negativ	11	2	1	1	0
HR-positiv	11	4	2	1	1

Abb. 19: Lokale Kontrolle bei HR-positiven- und negativen Patientinnen; rot: HR-negativ, blau: HR-positiv (n=29)

HR: Hormonrezeptor

3.3.2 Auswirkung einer Systemtherapie während der Re-RT+HT auf die lokale Kontrolle

Von den Patientinnen, die während der Re-RT+HT eine begleitende Systemtherapie erhielten, entwickelten 72,2 % im weiteren Verlauf ein Rezidiv. In der Gruppe ohne simultane Systemtherapie lag die Rezidivrate bei 77,8 %. Von allen Patientinnen mit Rezidiv hatten 36,4 % während der Re-RT+HT eine Systemtherapie erhalten. Die Ergebnisse des Vergleichs beider Patientinnengruppen sind in Abb. 20 dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der lokalen Kontrolle zwischen Patientinnen mit und ohne begleitende Systemtherapie während der Re-RT+HT ($p = 0,81$). Die Anzahl der Patientinnen unter Risiko zu den Zeitpunkten 0, 20, 40, 60 und 80 Monaten ist der unterhalb der Kurve dargestellten Tabelle zu entnehmen.



Number at risk:

Monate	0	20	40	60	80
Keine Systemtherapie	18	6	2	1	0
Systemtherapie erhalten	11	3	1	1	1

Abb. 20: Auswirkung der Systemtherapie während der Re-RT+HT auf lokale Kontrolle; rot: keine Systemtherapie erhalten, blau: Systemtherapie erhalten (n=29)

3.4 Akuttoxizitäten

In Tab. 16 ist die Verteilung der im Patientinnenkollektiv nach Re-RT+HT aufgetretenen Akuttoxizitäten dargestellt. Bei 10,3 % (n = 3) wurden keine Akuttoxizitäten diagnostiziert. Insgesamt traten bei 62 % der Patientinnen (n = 18) Nebenwirkungen des Schweregrades 1 auf, wobei sich die Toxizitäten bei zwölf Patientinnen (41,3 %) ausschließlich auf Grad 1 beschränkten. Nebenwirkungen des Schweregrades 2 bzw. 3 wurden jeweils bei acht Patientinnen (27,5 %) dokumentiert. Akuttoxizitäten des Schweregrades 4 traten in keinem Fall auf. Die Anzahl der Patientinnen mit Toxizitäten der jeweiligen Schweregrade ist in Abb. 21 dargestellt, während Abb. 22 die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Akuttoxizitäten veranschaulicht.

Die am häufigsten dokumentierte Akuttoxizität war ein Erythem ersten Grades. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren Fatigue Grad 1, Schmerzen Grad 2 sowie Radiodermatitis Grad 3, die bei jeweils 13,7 % der Patientinnen auftraten.

Dysphagie

Die Patientinnen wurden während und kurz nach der Re-RT+HT nach Schluckstörungen gefragt. Sie konnten die Dysphagie in Abstufungen von Grad 0 (keine Dysphagie) bis Grad 4 (lebensbedrohlich, dringliche Intervention indiziert) angeben. Drei Patientinnen (10,3 %) klagten über Dysphagie, gaben aber an regulär essen zu können (Grad 1). Eine Patientin beklagte Halskratzen und trockene Schleimhäute.

Erythem

Insgesamt erlitten zwölf Patientinnen (41,3 %) ein Erythem während oder kurz nach der Re-RT+HT. Das Erythem ist damit die häufigste akute Nebenwirkung. Bei acht Patientinnen (27,5 %) kam es zu einem Erythem ersten Grades (schmerzloses Ödem). Bei einer Patientin trat ein Erythem zweiten Grades auf. Bei drei Patientinnen (10,3 %) trat ein Erythem dritten Grades mit Ulzerationen und offenen Defekten auf. Keine der Patientinnen erlitt ein Erythem vierten Grades.

Pruritus

Bei einer Patientin war ein Pruritus Grad 1 (milder, lokaler Pruritus) während der Re-RT+HT zu verzeichnen, er war nicht therapiebedürftig.

Fatigue

Insgesamt klagten vier Patientinnen (13,7 %) über Fatigue während der Re-RT+HT, alle gaben an, dass die Erschöpfung durch Ruhepausen nachlasse (Grad 1).

Überwärmung/*heat build up*

Überwärmung trat bei insgesamt 3 Patientinnen (10,3 %) auf. Eine Patientin gab Grad 1 an, zwei Patientinnen Grad 2.

Radiodermatitis

Eine Radiodermatitis wurde bei insgesamt 31 % (n = 9) diagnostiziert. Bei drei Patientinnen (10,3 %) wurde die Radiodermatitis als erstgradig (schwaches Erythem oder trockene Schuppung) und bei zwei Patientinnen (6,8 %) als

zweitgradig (mäßiges bis lebhaftes Erythem; fleckige feuchte Schuppung, meist auf Hautfalten beschränkt; mäßige Ödeme) eingestuft.

Bei vier Patientinnen (13,7 %) trat eine Radiodermatitis Grad 3 auf (feuchte Schuppung in anderen Bereichen als Hautfalten und Knitterfalten; Blutung durch geringfügiges Trauma oder Abschürfung).

Zu einer Radiodermatitis Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen; Hautnekrose oder Ulzeration der gesamten Dermis; spontane Blutungen an der betroffenen Stelle; Hauttransplantation indiziert) kam es bei keiner der Patientinnen.

Schmerz

Die Patientinnen wurden nach Schmerzen während und nach der Re-RT+HT befragt.

Sie konnten die Schmerzen in Abstufungen von Grad 0 (keine Schmerzen) bis Grad 4 (therapierefraktäre Schmerzen) angeben. Von den 29 befragten Patientinnen gaben 23 (79,3 %) an, keine Schmerzen im ehemaligen Bestrahlungs- und Hyperthermiefeld zu haben, 6,8 % stufen ihre Schmerzen als Grad 1 (Missempfindung, Pruritus) und vier Patientinnen (13,7 %) als Grad 2 ein. Im ganzen Patientinnenkollektiv traten keine Opioid-behandlungsbedürftigen Schmerzen auf.

Brust- und Armödem

Bei 6,8 % der Patientinnen wurde ein Ödem der Brust diagnostiziert, bei beiden Patientinnen wurde das Ödem als erstgradig eingestuft. Eine spezifische Therapie für die Ödeme war nicht notwendig. Ein Armödem nach Re-RT+HT trat bei keiner der Patientinnen auf.

Hyperpigmentierung

Zu Pigmentierung der Haut im Bereich der Brust, des Dekolletés oder im Axilla-Bereich kam es bei zwei Patientinnen (6,8 %), bei beiden wurde diese als erstgradig eingestuft.

Xerodermie

Eine Patientin litt während der Re-RT+HT unter einer Xerodermie ersten Grades (Xerodermie, die weniger als 10 % der Gesamtkörperoberfläche betrifft und nicht mit einem Erythem oder Pruritus assoziiert ist).

Spannungsgefühl

Über ein Spannungsgefühl während der RE-RT+HT klagte eine Patientin.

Fibrose

Eine Verdichtung des Brustgewebes im Sinne einer Fibrose lag bei zwei Patientinnen (6,8 %) vor. Bei einer Patientin wurde sie als erstgradig (kaum tastbar, leicht verdichtet) klassifiziert. Bei einer weiteren Patientin wurde die Fibrose als zweitgradig (tastbar, deutlich verdichtet) klassifiziert und lag im Bereich des Sternums und Mediastinums.

Epitheliolysen

Epitheliolysen konnten bei drei Patientinnen (10,3 %) beobachtet werden. Bei einer Patientin wurden sie als Grad 1 eingestuft, bei zwei Patientinnen als Grad 3.

Radiogene Pneumonitis

Eine radiogene Pneumonitis Grad 3 wurde bei einer Patientin diagnostiziert.

Bei keiner der Patientinnen kam es zu einem Granulom, Serom, Induration, Wundheilungsstörungen, einem pulmonalen Ödem, Dysästhesie, Dyspnoe, Kopfschmerzen, abdominalen Schmerzen, *bolus pressure*, Teleangiektasien, Husten oder Klaustrophobie während der Re-RT+HT.

Akuttoxizität	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Dysphagie	3 Pat.	0	0	0
Erythem	8 Pat.	1 Pat.	3 Pat.	0
Pruritus	1 Pat.	0	0	0
Fatigue	4 Pat.	0	0	0
Überwärmung/ <i>heat build up</i>	1 Pat.	2 Pat.	0	0
Radiodermatitis	3 Pat.	2 Pat.	4 Pat.	0
Schmerz	2 Pat.	4 Pat.	0	0
Ödem	2 Pat.	0	0	0
Hyperpigmentierung	2 Pat.	0	0	0
Xerodermie	1 Pat.	0	0	0
Spannungsgefühl	1 Pat.	0	0	0
Fibrose	1 Pat.	1 Pat.	0	0
Epitheliolysen	0	1 Pat.	2 Pat.	0
Radiogene Pneumonitis	0	0	1 Pat.	0
Granulom	0	0	0	0
Induration	0	0	0	0
Serom	0	0	0	0
<i>Wound complications/</i> Wundheilungsstörung	0	0	0	0
Pulmonales Ödem	0	0	0	0
Dysästhesie	0	0	0	0
Dyspnoe	0	0	0	0
Kopfschmerzen	0	0	0	0
Abdominale Schmerzen	0	0	0	0
Lymphödem Arm	0	0	0	0
Klaustrophobie	0	0	0	0
<i>Bolus pressure</i>	0	0	0	0
Teleangiektasien	0	0	0	0
Husten	0	0	0	0

Tab. 16: Häufigkeit der Akuttoxizitäten (n= 29)

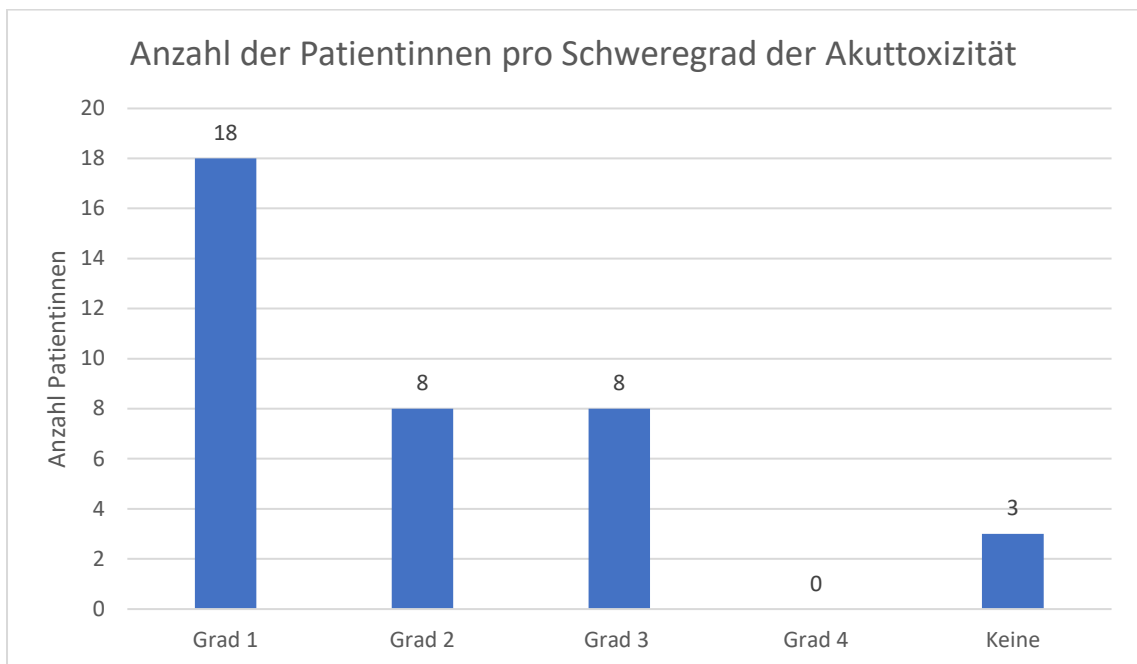


Abb. 21: Absolute Anzahl der Patientinnen mit Akuttoxizitäten, aufgeschlüsselt nach Schweregrad (n= 29)

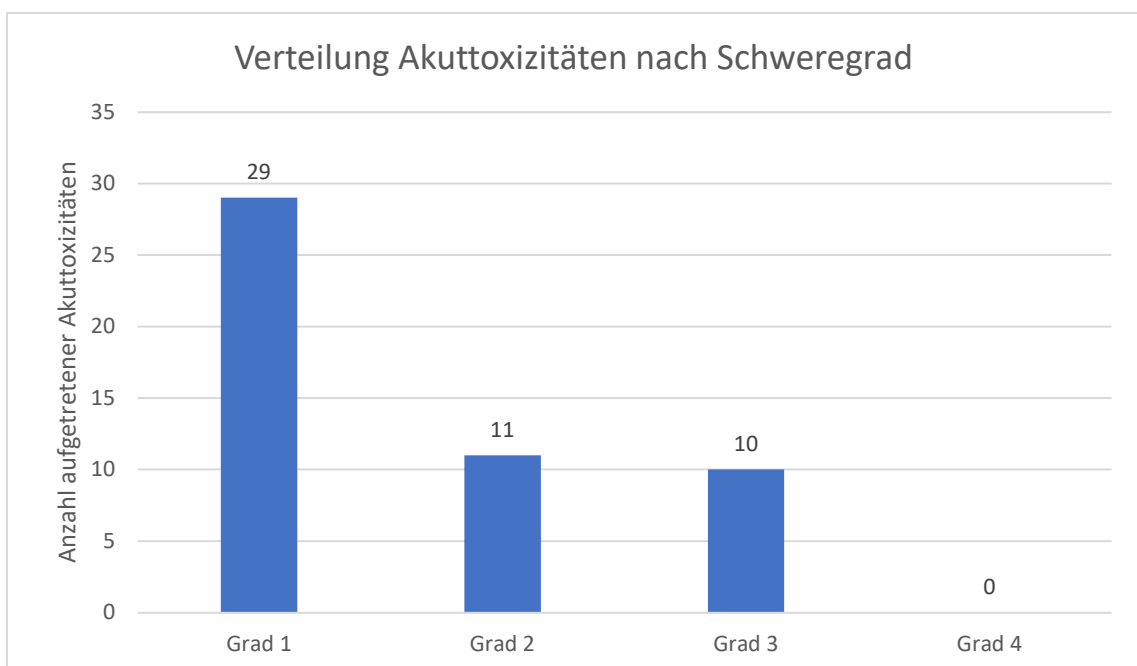


Abb. 22: Anzahl aufgetretener Akuttoxizitäten nach Schweregrad (n= 50)

3.4.1 Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit mehreren Vorbestrahlungen

In der Subgruppe von Patientinnen mit mehr als einer vorangegangenen RT vor der Re-RT+HT zeigte sich kein Anhalt für eine erhöhte Inzidenz akuter Nebenwirkungen im Vergleich zum restlichen Patientinnenkollektiv. Eine

statistische Auswertung erfolgte nicht, da die Fallzahlen für eine belastbare Aussage nicht ausreichend waren.

Tab. 17 legt die Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit mehreren RT-Behandlungen vor Re-RT+HT dar. Es ist zu beachten, dass sämtliche vorangegangene RT, auch bei unterschiedlichen Zielvolumina, stets die ipsilaterale Seite betrafen.

Die vier Patientinnen, die zwei RT vor der Re-RT+HT erhalten haben, zeigten folgende Akuttoxizitäten:

- Patientin 1: Erythem und Dysphagie CTC° I
- Patientin 2: keine Akuttoxizitäten
- Patientin 3: Radiodermatitis CTC° I
- Patientin 4: radiogene Pneumonitis CTC° III

Zwei Patientinnen erhielten drei Vorbestrahlungen, folgende Nebenwirkungen wurden diagnostiziert:

- Patientin 5: Erythem und Fatigue CTC° I
- Patientin 6: Brennen, Pain CTC° I und Radiodermatitis CTC° III

Eine der Patientinnen wurde vor der Re-RT+HT vier Mal bestrahlt.

- Patientin 7: keine Akuttoxizitäten

Nr.	Anzahl RT vor Re-RT+HT	Ort RT	Akuttoxizitäten
1.	2	1. RT: Mamma 2. RT: Lymphabflusswege supraklavikulär, Axilla, parasternal	Erythem und Dysphagie CTC° I
2.	2	1. RT: Mamma 2. RT: LK-Metastasen supra- /infraklavikulär	0

3.	2	1. RT: Mamma 2. RT: Thoraxwand	Radiodermatitis CTC° I
4.	2	1. RT: Mamma 2. RT: Thoraxwand + Supraklavikulargrub e	radiogene Pneumonitis CTC° III
5.	3	1. RT: Mamma 2. RT: Zervikal 3. RT: Thoraxwand	Erythem, Fatigue CTC° I
6.	3	1. RT: Mamma 2. RT: kutan Mamma 3. RT: Thoraxwand	Brennen, Pain CTC° I, Radiodermatitis CTC° III
7.	4	1. RT: Mamma 2. RT: Thoraxwand, parasternal, supraklavikulär 3. RT: Cavity-RT zerebrale Metastase 4. RT: zerebral rechts- frontal	0

Tab. 17: Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit mehreren RT-Behandlungen vor Re-RT+HT, alle vorangegangenen Bestrahlungen erfolgten ipsilateral (n=7)

3.4.2 Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit kurzem zeitlichem Abstand zwischen den Bestrahlungen

Es wurde untersucht, ob ein kurzer zeitlicher Abstand zwischen der letzten RT und der Re-RT+HT mit einer erhöhten Inzidenz oder einem höheren Schweregrad akuter Nebenwirkungen assoziiert ist. Bei Patientinnen, die innerhalb von neun Monaten nach Abschluss der vorherigen RT eine Re-RT+HT erhielten (n = 3; 10,3 %), zeigte sich in den verfügbaren Daten kein einheitliches

Toxizitätsmuster. Im Vergleich zum übrigen Patientinnenkollektiv ließ sich kein gesicherter Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Intervall und dem Auftreten bzw. dem Schweregrad der Akuttoxizitäten ableiten. Tab. 18 sind die Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit kürzestem und längstem Zeitintervall zwischen RT und Re-RT+HT zu entnehmen.

Drei Patientinnen (10,3 %) wurden innerhalb von neun Monaten nach der letzten RT mittels Re-RT+HT behandelt. In dieser Subgruppe wurden eine ödematöse Schwellung CTC° I, Schmerzen CTC° I sowie höhergradige Hautreaktionen in Form eines Erythems, Epitheliolysen und einer Radiodermatitis jeweils CTC° III dokumentiert.

Demgegenüber traten bei den Patientinnen mit dem längsten zeitlichen Abstand zwischen RT und Re-RT+HT ausschließlich niedriggradige Nebenwirkungen auf, darunter Erytheme, ein Ödem, Dysphagie sowie Hyperpigmentierung jeweils entsprechend CTC Grad 1.

Obwohl sich in der Subgruppe mit kurzem Bestrahlungsintervall Hinweise auf ausgeprägtere akute Toxizitäten ergaben, war aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Auswertung und damit keine belastbare Schlussfolgerung möglich.

Nr.	Zeitlicher Abstand der RT und Re-RT+HT in Monaten	Akuttoxizitäten
1.	5	Erythem, Epitheliolysen CTC° III
2.	8	Pain CTC° I, ödematöse Schwellung
3.	9	Radiodermatitis CTC° III
27.	100	Erythem, Ödem CTC° I
28.	138	Erythem, Dysphagie CTC° I
29.	147	Erythem, Hyperpigmentierung CTC° I

Tab. 18: Akuttoxizitäten bei Patientinnen mit kürzestem und längstem Zeitintervall zwischen RT und Re-RT+HT

3.5 Langfristige Nebenwirkungen

In Tab. 19 sind die langfristigen Nebenwirkungen dargestellt. Spättoxizitäten wurden mittels *Cut-Off* von drei Monaten nach Ende der RT definiert. Bei 34,4 % (n = 10) traten keine Spättoxizitäten auf. Zur Veranschaulichung der Anzahl an Patientinnen, bei denen jeweils ein bestimmter Schweregrad diagnostiziert wurde, dient Abb. 23. Eine Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der aufgetretenen Spättoxizitäten ist in Abb. 24 wiedergegeben. Insgesamt traten bei 51,7 % (n = 15) Grad 1 Nebenwirkungen auf, bei 34,4 % (n = 10) traten lediglich Grad 1 Spättoxizitäten auf. Grad 2 Toxizitäten wurden bei 27,5 % (n = 8) diagnostiziert. Bei keiner der Patientinnen trat eine langfristige Nebenwirkung Grad 3 oder Grad 4 nach CTCAE Version 5.0 auf. Am häufigsten, bei 17,2 % (n = 5), trat eine Induration auf.

Pruritus

Ein Pruritus, der länger als drei Monate nach Re-RT+HT anhielt, kam bei einer Patientin vor. Hierbei handelte es sich um einen Grad 1 Pruritus.

Fatigue

Bei drei Patientinnen (10,3 %) wurde als langfristige Nebenwirkung eine Fatigue Grad 1 diagnostiziert.

Postradiogene Dermatitis

Bei einer Patientin wurde nach der Re-RT+HT eine postradiogene Dermatitis Grad 1 diagnostiziert.

Schmerz

93,2 % der Patientinnen gaben an langfristig (> drei Monate nach Re-RT+HT), keine Schmerzen gehabt zu haben. Bei zwei der Patientinnen (6,8 %) traten Schmerzen zweiten Grades auf, die unter Behandlung mit NSAR rückläufig waren.

Hyperpigmentierung

Bei 13,7 % der Patientinnen (n = 4) konnten Hyperpigmentierungen im Bereich der Brust, des Dekolletés oder im Axilla-Bereich beobachtet werden.

Dyspnoe

Eine Dyspnoe zweiten Grades (Kurzatmigkeit bei minimaler Anstrengung, Einschränkung bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens) war bei einer Patientin zu verzeichnen.

Lymphödem Arm

Ein Armödem lag bei zwei Patientinnen (6,8 %) vor.

Fibrose

Bei 13,7 % der Patientinnen (n = 4) konnte eine Verdichtung des Brustgewebes im Sinne einer Fibrose diagnostiziert werden. Bei zwei Patientinnen wurde diese als erstgradig und bei zwei Patientinnen als zweitgradig klassifiziert.

Teleangiektasien

Bei vier Patientinnen (13,7 %) waren Gefäßneubildungen im ehemaligen Bestrahlungs- und Hyperthermiefeld vorhanden. Drei Patientinnen verzeichneten Teleangiektasien ersten Grades, eine Patientin zeigte Teleangiektasien zweiten Grades.

Induration

Eine pathologische Verhärtung des Brustgewebes war die häufigste langfristige Nebenwirkung und trat bei fünf Patientinnen (17,2 %) auf. Bei einer Patientin handelte es sich um eine Induration ersten Grades. Bei vier Patientinnen (13,7 %) wurde eine Induration Grad 2 diagnostiziert.

Wundheilungsstörung

Bei einer Patientin wurde eine Wundheilungsstörung Grad 1 diagnostiziert. Diese war nicht behandlungsbedürftig.

Eine Hyperparakeratose mit chronisch lichenoider Begleitentzündung mit histiozytärer Reaktion trat bei einer Patientin auf.

Bei keiner der Patientinnen kam es zu Brustatrophie, Husten, einer postradiogenen Pneumonitis oder Nekrose als langfristige Nebenwirkung.

Langfristige Nebenwirkungen	Anzahl der Patientinnen	Prozent (%)
Pruritus	1 x Grad 1	3,4
Fatigue	3 x Grad 1	10,3
Postradiogene Dermatitis	1 x Grad 1	3,4
Schmerz	2 x Grad 1	6,8
Hyperpigmentierung	4 x Grad 1	13,7
Dyspnoe	1 x Grad 2	3,4
Lymphödem Arm	2 x	6,8
Fibrose	2 x Grad 1, 2 x Grad 2	13,7
Teleangiektasien	3 x Grad 1, 1 x Grad 2	13,7
Induration	1 x Grad 1, 4 x Grad 2	17,2
Wundheilungsstörung	1 x Grad 1	3,4
Brustatrophie	0	0
Husten	0	0
Postradiogene Pneumonitis	0	0
Nekrose	0	0

Tab. 19: Langfristige Nebenwirkungen (n= 29)

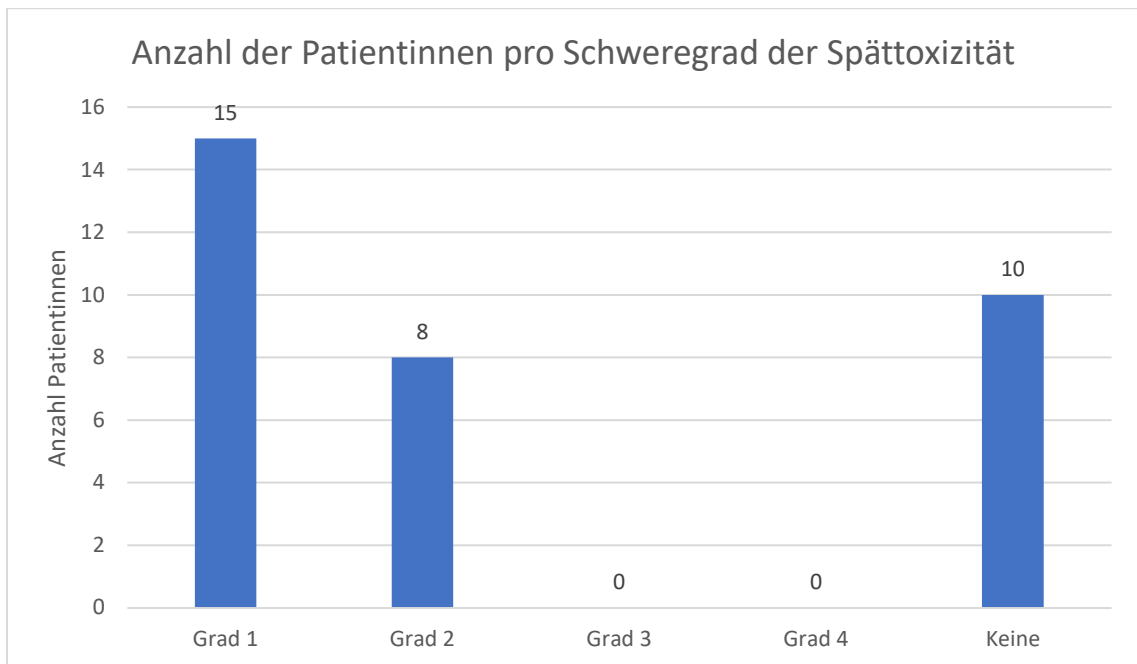


Abb. 23: Absolute Anzahl der Patientinnen mit Spättoxizitäten, aufgeschlüsselt nach Schweregrad (n= 29)

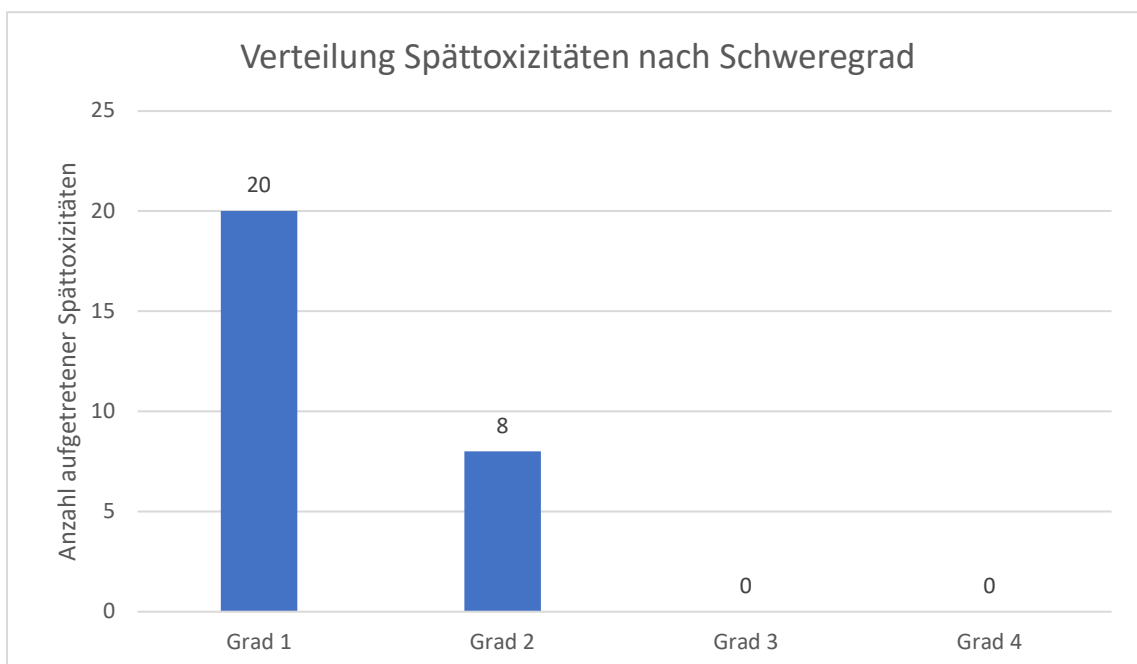


Abb. 24: Anzahl aufgetretener Spättoxizitäten nach Schweregrad (n= 28)

3.5.1 Langfristige Nebenwirkungen bei Patientinnen mit mehreren Vorbestrahlungen

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet. Insgesamt zeigte sich bei Patientinnen mit mehreren vorangegangenen RT kein Hinweis auf eine höhere Anzahl langfristiger

Nebenwirkungen im Vergleich zum übrigen Patientinnenkollektiv. Zu vermehrten oder schwerer ausgeprägten Spättoxizitäten in der Subgruppe von Patientinnen, die mehrfach bestrahlt wurden, ist anhand der vorliegenden Daten keine statistisch belastbare Aussage möglich. Tab. 20 legt die Spättoxizitäten bei Patientinnen mit mehreren RT-Behandlungen vor Re-RT+HT dar. Es ist zu beachten, dass sämtliche vorangegangene Bestrahlungen, auch bei unterschiedlichen Zielvolumina, stets die ipsilaterale Seite betrafen.

Von den vier Patientinnen, die vor der Re-RT+HT bereits zwei RT erhalten haben, wiesen zwei keine Spättoxizitäten auf. Bei einer Patientin wurden eine Hyperpigmentierung CTC° I sowie eine Induration CTC° II diagnostiziert. Bei einer weiteren Patientin trat eine Dyspnoe CTC° II auf.

Zwei Patientinnen mit insgesamt drei Vorbestrahlungen entwickelten jeweils nur milde Toxizitäten: Als langfristige Nebenwirkungen traten eine Hyperpigmentierung CTC° I und Brustschmerzen CTC° I auf.

Eine Patientin mit vier vorangegangenen RT zeigte im weiteren Verlauf keine therapieassoziierten Spättoxizitäten.

Nr.	Anzahl RT vor Re-RT+HT	Ort RT	Langfristige NW
1.	2	1. RT: Mamma 2. RT: Lymphabflusswege supraklavikulär, Axilla, parasternal	0
2.	2	1. RT: Mamma 2. RT: LK-Metastasen supra-/infraklavikulär	0

3.	2	1. RT: Mamma 2. RT: Thoraxwand	Hyperpigmentierung CTC° I und Induration CTC° II
4.	2	1. RT: Mamma 2. RT: Thoraxwand und Supraklavikular- grube	Dyspnoe CTC° II
5.	3	1. RT: Mamma 2. RT: Zervikal 3. RT: Thoraxwand	Hyperpigmentierung CTC° I
6.	3	1. RT: Mamma 2. RT: kutan Mamma 3. RT: Thoraxwand	Brustschmerzen CTC° I
7.	4	1. RT: Mamma 2. RT: Thoraxwand, parasternal, supraklavikulär 3. RT: Cavity-RT zerebrale Metastase 4. RT: zerebral rechts-frontal	0

Tab. 20: Langfristige Nebenwirkungen bei Patientinnen mit mehreren RT-Behandlungen vor Re-RT+HT, alle vorangegangenen Bestrahlungen erfolgten ipsilateral (n=7)

3.5.2 Spättoxizitäten bei Patientinnen mit kurzem zeitlichem Abstand zwischen den Bestrahlungen

Es wurde untersucht, ob ein kurzer zeitlicher Abstand zwischen der letzten RT und der Re-RT+ HT mit einer erhöhten Häufigkeit oder Schwere der langfristigen Nebenwirkungen assoziiert ist. Bei Patientinnen, die innerhalb von neun Monaten nach RT eine Re-RT+HT erhalten haben (10,3 %), zeigte sich in den verfügbaren

Daten kein einheitliches Bild hinsichtlich der Toxizität, im Vergleich zum restlichen Patientinnenkollektiv lässt sich kein gesicherter Zusammenhang in Bezug auf die Häufigkeit oder Schwere der Spättoxizitäten ableiten. Aufgrund der sehr kleinen Subgruppe war eine statistische Auswertung nicht sinnvoll möglich.

In Tab. 21 sind die Spättoxizitäten bei Patientinnen mit kürzestem und längstem Zeitintervall zwischen RT und Re-RT+HT festgehalten.

Bei den Patientinnen traten Teleangiektasien, *Breast pain* und Hyperpigmentierung CTC° I sowie Induration und *skin pain* CTC° II auf.

Im Vergleich dazu traten bei den Patientinnen mit dem längsten zeitlichen Abstand zwischen RT und Re-RT+HT ein Lymphödem am Arm und eine Induration CTC° I sowie Fibrose und Teleangiektasien CTC° II auf.

Patientin Nr.	Zeitlicher Abstand der RT und Re-RT+HT in Monaten	Akuttoxizitäten
1.	5	skin induration CTC° II, Teleangiektasien CTC° I
2.	8	Breast pain CTC° I
3.	9	skin pain CTC° II, Hyperpigmentierung CTC° I
27.	100	Lymphödem Arm, Fibrosis CTC° II
28.	138	0
29.	147	skin induration CTC° I, Teleangiektasien CTC° II

Tab. 21: Spättoxizitäten bei Patientinnen mit kürzestem und längstem Zeitintervall zwischen RT und Re-RT+HT

4 Diskussion

Die optimale Therapie von Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom ist Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung und Gegenstand zahlreicher Publikationen (46–48).

9-20 % der Patientinnen, die initial mittels Mastektomie behandelt wurden, entwickeln im Verlauf ein Lokalrezidiv (49).

Nach brusterhaltender Therapie liegt die Rezidivrate im Bereich von 10-20 %, wobei das individuelle Risiko maßgeblich durch die Tumorbilogie determiniert wird (50–52).

Das Auftreten eines Lokalrezidivs ist häufig mit einer signifikant reduzierten Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit sowie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Metastasen assoziiert (53). Vor diesem Hintergrund kommt der Auswahl einer Therapieform, die sowohl eine effektive lokoregionäre Tumorkontrolle gewährleistet als auch ein möglichst günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist, eine besondere klinische Relevanz zu. Übergeordnetes Therapieziel muss die Verbesserung des onkologischen Outcomes sein, ohne die Lebensqualität der Patientinnen durch die Karzinombehandlung wesentlich zu beeinträchtigen.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden Kohorte von Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom, die eine Re-RT+HT erhielten, wurden in keinem Fall hochgradige Akut- oder Spättoxizitäten des Grades 4 dokumentiert. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die Re-RT+HT ein gut verträgliches Therapieverfahren mit tolerierbarem Toxizitätsprofil darstellt.

Die onkologischen Ergebnisse erweisen sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Risikofaktoren als plausibel. Das mediane Gesamtüberleben nach der ersten Re-RT+HT betrug 18 Monate. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 62,1 % der Patientinnen verstorben. Die lokale Kontrolle belief sich nach zwei Jahren auf 28 % und nach fünf Jahren auf 20 %.

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Operationsverfahrens bei Erstdiagnose oder des Gradings auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer simultanen Systemtherapie während der Re-RT+HT oder dem HR-Status bei Erstdiagnose und der lokalen Kontrolle feststellen. Aufgrund der Heterogenität und der geringen Größe des untersuchten Patientinnenkollektivs kann der Einfluss der RT auf das Gesamtüberleben nur eingeschränkt beurteilt werden. Dennoch deutet die insgesamt gute Verträglichkeit der Behandlung darauf hin, dass die Kombination aus Re-RT und HT eine vielversprechende Therapieoption für Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom darstellen kann.

Die Inzidenz der Grad 3 Akuttoxizitäten lag bei 27,5 %. Bei keiner der Patientinnen wurden Grad 4 Akuttoxizitäten diagnostiziert.

Die kumulative Inzidenz der Spättoxizitäten Grad 3 und Grad 4 betrug 0 %. Hinsichtlich der Anzahl der Vorbestrahlungen konnten keine Zusammenhänge mit der Häufigkeit oder dem Schweregrad der Toxizitäten nachgewiesen werden. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung stellt die Re-RT+HT eine potenziell sichere Therapieoption dar, bei der in der untersuchten Kohorte keine hochgradigen Akut- oder Spättoxizitäten (Grad 4) dokumentiert wurden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen größerer publizierter Studien (31,54–59). Es muss jedoch betont werden, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse durch die geringe Fallzahl von n=29 erheblich limitiert ist. Eine statistische Generalisierbarkeit der Befunde ist auf dieser Datenbasis nicht gegeben. Darüber hinaus war eine differenzierte Subgruppenanalyse - beispielsweise von Stratifizierung nach Anzahl der vorangegangenen Lokalrezidive, dem Vorliegen von Fernmetastasen, dem molekularen Subtyp oder dem zeitlichen Abstand zwischen den Bestrahlungen - aufgrund der unzureichenden Fallzahl statistisch nicht valide durchführbar. Derartige Analysen wären jedoch von wissenschaftlichem Interesse, da sie die Identifikation potenziell prognostisch relevanter Subgruppen ermöglichen könnten, für die das Therapieverfahren ein besonders günstiges oder ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf solche Analysen in der vorliegenden Arbeit verzichtet, was eine wesentliche Einschränkung der vorliegenden Arbeit darstellt und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Für zukünftige Studien sind daher prospektive, multizentrische Untersuchungen mit ausreichender Fallzahl und vordefinierten Subgruppenanalysen unabdingbar, um belastbare Aussagen über die Sicherheit, Wirksamkeit und prognostischen Einflussfaktoren der Re-RT+HT zu ermöglichen.

4.2. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Kombination aus Re-RT+HT erwies sich in der vorliegenden Kohorte als gut verträglich und stellt eine potenzielle Therapieoption für Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom dar. Unter der Behandlung traten weder hochgradige Akut- noch Spättoxizitäten auf. Der gezielte Einsatz der HT erlaubt eine Reduktion der erforderlichen Strahlendosis bei gleichzeitig erhaltenem therapeutischem Effekt, wodurch eine effektive Schonung des umgebenden Normalgewebes, insbesondere der Haut und angrenzender Risikoorgane, erreicht werden kann. Das Verfahren wird von den Patientinnen insgesamt gut toleriert und kann zur Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Als prognostisch ungünstig ist das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren bei Erstdiagnose zu bewerten. Ein limitierender Faktor hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse ist die geringe Fallzahl von $n = 29$ dieser prospektiven Analyse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind konsistent mit den Erkenntnissen aktueller Studien, die ebenfalls eine akzeptable Toxizitätsrate bei zufriedenstellender lokaler Kontrolle berichten. Akute Hautreaktionen traten dabei häufiger auf, erwiesen sich jedoch überwiegend als transient und therapeutisch gut beherrschbar, beispielsweise durch topische Lokalmaßnahmen. Spättoxizitäten sind selten und beschränkten sich zumeist auf milde bis moderate Schweregrade (31,54,56–60).

Mögliche Einflussfaktoren auf die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben konnten in der vorliegenden Analyse statistisch nicht sicher nachgewiesen werden, was am ehesten auf die eingeschränkte Stichprobengröße zurückzuführen ist. Zwar ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem operativen Vorgehen bei Erstdiagnose und dem

Gesamtüberleben feststellen, es zeigte sich jedoch eine tendenzielle Assoziation.

Darüber hinaus wiesen Patientinnen mit negativem HR-Status ein verkürztes rezidivfreies Überleben auf, aufgrund der geringen Subgruppengröße erreichte dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass auch bei Patientinnen mit mehrfachen Vorbestrahlungen vor Re-RT+HT oder kurzem zeitlichem Intervall zwischen den Bestrahlungsserien keine signifikante Zunahme akuter oder langfristiger Toxizitäten zu verzeichnen war. Trotz der theoretisch erhöhten kumulativen Strahlendosis scheint das kombinierte Therapieverfahren in sorgfältig selektierten Fällen gut tolerierbar zu sein, was mit Beobachtungen früherer Studien übereinstimmt (60,61). Kleinere Fallserien konnten zeigen, dass durch eine gezielte Patientinnenselektion sowie individuelle dosimetrische Optimierung bei Re-RT toxische Effekte begrenzt werden können (62,63). Aufgrund der kleinen Subgruppen ist eine abschließende Bewertung dieser Fragestellung anhand der vorliegenden Kohorte jedoch nicht möglich, größere Kohorten und weitere prospektive Erhebungen sind zur differenzierten Beurteilung der Verträglichkeit kumulativer Strahlendosen erforderlich.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nahe, dass die Kombination aus Re-RT und simultaner HT ein sicheres und gut verträgliches Therapieverfahren für Patientinnen mit lokal rezidiertem Mammakarzinom darstellt. Um die onkologischen Ergebnisse sowie Akut- und Spättoxizitäten mit höherer statistischer Aussagekraft und Generalisierbarkeit untersuchen zu können, sind prospektive, multizentrische Studien mit größeren Patientinnenkohorten und vordefinierten Subgruppenanalysen erforderlich.

Solche Studien könnten wesentlich dazu beitragen, prognostisch relevante Einflussfaktoren auf die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben zuverlässig zu identifizieren, den optimalen Einsatz der thermischen Dosisapplikation weiter zu definieren und die Therapieentscheidung künftig auf einer breiteren Evidenzbasis zu individualisieren.

5 Literatur- bzw. Quellenverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* Januar 2022;72(1):7–33. doi:10.3322/caac.21708 PubMed PMID: 35020204.
2. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA.* 22. Januar 2019;321(3):316. doi:10.1001/jama.2018.20751 PubMed PMID: 30667503.
3. Zepeda-Enríquez P, Silva-Cázares MB, López-Camarillo C. Novel Insights into Circular RNAs in Metastasis in Breast Cancer: An Update. *Non-Coding RNA.* 16. September 2023;9(5):55. doi:10.3390/ncrna9050055 PubMed PMID: 37736901; PubMed Central PMCID: PMC10514845.
4. Bhushan A, Gonsalves A, Menon JU. Current State of Breast Cancer Diagnosis, Treatment, and Theranostics. *Pharmaceutics.* 14. Mai 2021;13(5):723. doi:10.3390/pharmaceutics13050723 PubMed PMID: 34069059; PubMed Central PMCID: PMC8156889.
5. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers.* 23. Mai 2022;14(10):2569. doi:10.3390/cancers14102569 PubMed PMID: 35626173; PubMed Central PMCID: PMC9139759.
6. Buchholz TA, Ali S, Hunt KK. Multidisciplinary Management of Locoregional Recurrent Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. Juli 2020;38(20):2321–8. doi:10.1200/JCO.19.02806 PubMed PMID: 32442059; PubMed Central PMCID: PMC8462537.
7. Barnes B, Robert Koch-Institut, Herausgeber. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut; 2016. 269 S.
8. AGO Leitlinie 2023 https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_17_Loko-regionaeres_Rezidiv.pdf.
9. Gabrys D, Kulik R, Namysł-Kaletka A. Re-irradiation for intra-thoracic tumours and extra-thoracic breast cancer: dose accumulation, evaluation of efficacy and toxicity based on a literature review. *Br J Radiol.* 1. April 2022;95(1132):20201292. doi:10.1259/bjr.20201292 PubMed PMID: 34826226; PubMed Central PMCID: PMC9153724.
10. Datta NR, Kok HP, Crezee H, Gaipf US, Bodis S. Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses. *Front Oncol.* 2020;10:819. doi:10.3389/fonc.2020.00819 PubMed PMID: 32596144; PubMed Central PMCID: PMC7303270.
11. Bauer A. Radiation Treatment for Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* Februar 2023;103(1):187–99. doi:10.1016/j.suc.2022.08.015 PubMed PMID: 36410350.
12. Rutqvist LE. Radiation therapies for breast cancer: current knowledge on advantages and disadvantages. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 1993;127:119–27. doi:10.1007/978-3-642-84745-5_17 PubMed PMID: 8502808.
13. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies SJ. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 21. Oktober 2004;4(2):153–61. doi:10.1102/1470-7330.2004.0054 PubMed PMID: 18250025; PubMed Central PMCID: PMC1434601.
14. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, u. a. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiat Oncol Lond Engl.* 30. März 2020;15(1):71. doi:10.1186/s13014-020-01501-x PubMed PMID: 32228654; PubMed Central PMCID: PMC7106718.

15. Bradley JA, Mendenhall NP. Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer. *Annu Rev Med.* 29. Januar 2018;69:277–88. doi:10.1146/annurev-med-042716-103422 PubMed PMID: 29195057.
16. Deng X, Wu H, Gao F, Su Y, Li Q, Liu S, u. a. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. *Int J Clin Oncol.* August 2017;22(4):641–50. doi:10.1007/s10147-017-1155-5 PubMed PMID: 28664300.
17. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, u. a. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiat Oncol Lond Engl.* 17. Januar 2020;15(1):17. doi:10.1186/s13014-020-1463-1 PubMed PMID: 31952507; PubMed Central PMCID: PMC6969477.
18. Niemeyer C, Eggert A, Gadner H, Gaedicke G, Ritter J, Herausgeber. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* 2., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2018. 576 S. (Springer Reference Medizin). doi:10.1007/978-3-662-43686-8
19. Overgaard J, Overgaard M. Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 1987;3(6):483–501. doi:10.3109/02656738709140422 PubMed PMID: 3693983.
20. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, u. a. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *International Collaborative Hyperthermia Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Juli 1996;35(4):731–44. doi:10.1016/0360-3016(96)00154-x PubMed PMID: 8690639.
21. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, u. a. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. Mai 2005;23(13):3079–85. doi:10.1200/JCO.2005.05.520 PubMed PMID: 15860867.
22. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, Ameziane A, Ghidey W, van Rhoon GC, u. a. Re-irradiation and hyperthermia after surgery for recurrent breast cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* November 2013;109(2):188–93. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.010 PubMed PMID: 23742962.
23. Linthorst M, Baaijens M, Wiggendaad R, Creutzberg C, Ghidey W, van Rhoon GC, u. a. Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: Results in 248 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* November 2015;117(2):217–22. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.019 PubMed PMID: 26002305.
24. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. April 2016;94(5):1073–87. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.361 PubMed PMID: 26899950.
25. Bakker A, Tello Valverde CP, van Tienhoven G, Kolff MW, Kok HP, Slotman BJ, u. a. Post-operative re-irradiation with hyperthermia in locoregional breast cancer recurrence: Temperature matters. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* Februar 2022;167:149–57. doi:10.1016/j.radonc.2021.12.036 PubMed PMID: 34973278.
26. Maluta S, Kolff MW. Role of Hyperthermia in Breast Cancer Locoregional Recurrence: A Review. *Breast Care Basel Switz.* Dezember 2015;10(6):408–12. doi:10.1159/000440792 PubMed PMID: 26989361; PubMed Central PMCID: PMC4789878.

27. Dietzel F. Basic principles in hyperthermic tumor therapy. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 1983;86:177–90. doi:10.1007/978-3-642-82025-0_31 PubMed PMID: 6647999.
28. Dewhirst MW, Vujaskovic Z, Jones E, Thrall D. Re-setting the biologic rationale for thermal therapy. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. Dezember 2005;21(8):779–90. doi:10.1080/02656730500271668 PubMed PMID: 16338861.
29. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, u. a. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. Juli 2002;43(1):33–56. doi:10.1016/s1040-8428(01)00179-2 PubMed PMID: 12098606.
30. Schildkopf P, Ott OJ, Frey B, Wadepohl M, Sauer R, Fietkau R, u. a. Biological rationales and clinical applications of temperature controlled hyperthermia--implications for multimodal cancer treatments. *Curr Med Chem*. 2010;17(27):3045–57. doi:10.2174/092986710791959774 PubMed PMID: 20629627.
31. Sengedorj A, Hader M, Heger L, Frey B, Dudziak D, Fietkau R, u. a. The Effect of Hyperthermia and Radiotherapy Sequence on Cancer Cell Death and the Immune Phenotype of Breast Cancer Cells. *Cancers*. 19. April 2022;14(9):2050. doi:10.3390/cancers14092050
32. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. November 2008;44(17):2546–54. doi:10.1016/j.ejca.2008.07.038 PubMed PMID: 18789678.
33. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. März 1989;16(3):535–49. doi:10.1016/0360-3016(89)90470-7 PubMed PMID: 2646256.
34. Legendijk JJ, Van Rhooen GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, u. a. ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 1998;14(2):125–33. doi:10.3109/02656739809018219 PubMed PMID: 9589319.
35. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, u. a. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol*. August 2002;3(8):487–97. doi:10.1016/s1470-2045(02)00818-5 PubMed PMID: 12147435.
36. Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R, Crezee H, Ehmann M, Gellermann J, u. a. Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. Oktober 2011;187(10):605–10. doi:10.1007/s00066-011-1145-x PubMed PMID: 21932026.
37. Gellermann J, Wust P, Stalling D, Seebass M, Nadobny J, Beck R, u. a. Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Juli 2000;47(4):1145–56. doi:10.1016/s0360-3016(00)00425-9 PubMed PMID: 10863088.
38. Harms W, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, u. a. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. April 2016;192(4):199–208. doi:10.1007/s00066-015-0939-7 PubMed PMID: 26931319; PubMed Central PMCID: PMC4833793.
39. Dobšiček Trefná H, Crezee J, Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmann M, u. a. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials : II. Technical requirements for heating devices. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. Mai 2017;193(5):351–66. doi:10.1007/s00066-017-1106-0 PubMed PMID: 28251250; PubMed Central PMCID: PMC5405104.

40. van der Leij F, Elkhuizen PHM, Bartelink H, van de Vijver MJ. Predictive factors for local recurrence in breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. April 2012;22(2):100–7. doi:10.1016/j.semradonc.2011.12.001 PubMed PMID: 22385917.
41. Hanf V., M.C., Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs, in Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. 2015, W. Zuchschwerdt Verlag GmbH München.
42. Thangarajah F, Enninga I, Malter W, Hamacher S, Markiefka B, Richters L, u. a. A Retrospective Analysis of Ki-67 Index and its Prognostic Significance in Over 800 Primary Breast Cancer Cases. *Anticancer Res*. April 2017;37(4):1957–64. doi:10.21873/anticancer.11536 PubMed PMID: 28373466.
43. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, u. a. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 19. Januar 2017;12(1):23. doi:10.1186/s13014-016-0749-9 PubMed PMID: 28103903; PubMed Central PMCID: PMC5244574.
44. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
45. Michael Heinrich Seegenschiedt, R.-P.M., Klaus Höffken, Theo Junginger, Hansjörg Sauer, LENT-SOMA-Kriterien. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000: Seiten A2395-A2401.
46. Clemons M, Hamilton T, Mansi J, Lockwood G, Goss P. Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologist survey. *Breast Edinb Scotl*. Oktober 2003;12(5):328–37. doi:10.1016/s0960-9776(03)00107-3 PubMed PMID: 14659148.
47. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. November 2005;63(3):845–51. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.035 PubMed PMID: 16199315.
48. Peart O. Breast intervention and breast cancer treatment options. *Radiol Technol*. 2015;86(5):535M-558M; quiz 559–62. PubMed PMID: 25995413.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. 2021.). In.
50. Chin C, Jadeja P, Taback B, Horowitz DP, Feldman SM, Ha R, u. a. Evaluation of Partial Breast Reirradiation with Intraoperative Radiotherapy after Prior Thoracic Radiation: A Single-Institution Report of Outcomes and Toxicity. *Front Oncol*. 2017;7:175. doi:10.3389/fonc.2017.00175 PubMed PMID: 28894694; PubMed Central PMCID: PMC5581322.
51. Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, Gerty S, Copson ER, Durcan L, u. a. Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Ann Surg*. Juli 2017;266(1):165–72. doi:10.1097/SLA.0000000000001930 PubMed PMID: 27455160; PubMed Central PMCID: PMC5639998.
52. Abubakar M, Sung H, Bcr D, Guida J, Tang TS, Pfeiffer RM, u. a. Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. *Breast Cancer Res BCR*. 18. September 2018;20(1):114. doi:10.1186/s13058-018-1033-8 PubMed PMID: 30227867; PubMed Central PMCID: PMC6145192.
53. Kantelhardt EJ, Vetter M. Mammakarzinomrezidiv und metastasiertes Mammakarzinom. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*: Springer 2013:367-379.). In.

54. Bakker A, Tello Valverde CP, Van Tienhoven G, Kolff MW, Kok HP, Slotman BJ, u. a. Post-operative re-irradiation with hyperthermia in locoregional breast cancer recurrence: Temperature matters. *Radiother Oncol.* Februar 2022;167:149–57. doi:10.1016/j.radonc.2021.12.036
55. Hardy-Abeloos C, Xiao J, Oh C, Barbee D, Perez CA, Oratz R, u. a. Early effectiveness and toxicity outcomes of reirradiation after breast conserving surgery for recurrent or new primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* Februar 2023;198(1):43–51. doi:10.1007/s10549-022-06853-4 PubMed PMID: 36604352.
56. De-Colle C, Beller A, Gani C, Weidner N, Heinrich V, Lamprecht U, u. a. Radiotherapy and hyperthermia for breast cancer patients at high risk of recurrence. *Int J Hyperthermia.* 31. Dezember 2022;39(1):1010–6. doi:10.1080/02656736.2022.2103593
57. Bakker A, van der Zee J, van Tienhoven G, Kok HP, Rasch CRN, Crezee H. Temperature and thermal dose during radiotherapy and hyperthermia for recurrent breast cancer are related to clinical outcome and thermal toxicity: a systematic review. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2019;36(1):1024–39. doi:10.1080/02656736.2019.1665718 PubMed PMID: 31621437.
58. Rakotosamimanana M, Hannoun-Lévi JM, Rivera S. [Reirradiation of recurrent breast carcinoma]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* November 2024;28(6–7):586–90. doi:10.1016/j.canrad.2024.07.012 PubMed PMID: 39384513.
59. Montero A, Ciérvide R, Cañadillas C, Álvarez B, García-Aranda M, Alonso R, u. a. Acute skin toxicity of ultra-hypofractionated whole breast radiotherapy with simultaneous integrated boost for early breast cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* Juli 2023;41:100651. doi:10.1016/j.ctro.2023.100651 PubMed PMID: 37388711; PubMed Central PMCID: PMC10300060.
60. Oldenborg S, Rasch CRN, van Os R, Kusumanto YH, Oei BS, Venselaar JL, u. a. Reirradiation + hyperthermia for recurrent breast cancer en cuirasse. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* März 2018;194(3):206–14. doi:10.1007/s00066-017-1241-7 PubMed PMID: 29264624; PubMed Central PMCID: PMC5847022.
61. Fattahi S, Ahmed SK, Park SS, Petersen IA, Shumway DA, Stish BJ, u. a. Reirradiation for Locoregional Recurrent Breast Cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2021;6(1):100640. doi:10.1016/j.adro.2020.100640 PubMed PMID: 33506143; PubMed Central PMCID: PMC7814100.
62. Moroz P, Jones SK, Gray BN. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2002;18(4):267–84. doi:10.1080/02656730110108785 PubMed PMID: 12079583.
63. Franckena M, Stalpers LJA, Koper PCM, Wiggendaad RGJ, Hoogenraad WJ, van Dijk JDP, u. a. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15. März 2008;70(4):1176–82. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2348 PubMed PMID: 17881144.