

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Klinikdirektorin: Prof. Dr. med. C. Petersen

Intraoperative Radiotherapie (IORT) mit dem INTRABEAM-System als
vorgezogener Boost bei der brusterhaltenden Strahlentherapie
des Mammakarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Anna Rutyna
aus Grubeschow (Polen)

Hamburg, 2017

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 12.02.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Cordula Petersen

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Volkmar Müller

Inhalt

1. Einleitung.....	5
1.1 Epidemiologie.....	5
1.2 Diagnostik	6
1.3 Therapieoptionen	6
1.3.1 Operative Therapie	6
1.3.2 Systemische Therapie	6
1.3.3 Strahlentherapie.....	8
2. Zielstellung	17
3. Material und Methoden.....	18
3.1 Studiendesign und Kollektiv	18
3.2 Patientencharakteristika	19
3.3 Tumorcharakteristika.....	21
3.4 Durchführung der IORT.....	26
3.5 Systemische Therapie.....	29
3.6 Postoperative Therapie	29
3.7 Nachsorge.....	30
3.8 Nebenwirkungen	30
3.9 Fragebogen.....	32
3.10 Statistik.....	32
4. Ergebnisse	34
4.1 Akuttoxizität.....	34
4.2 Spättoxizität.....	36
4.3 Nachresektionen	38
4.4 Rezidivraten	38
4.5 Korrelation zwischen Applikatorgröße und Akuttoxizitäten.....	39

4.6 Korrelation zwischen Applikatorgröße und Spättoxizitäten	40
4.7 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Akuttoxizitäten	42
4.8 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Spättoxizitäten.....	43
4.9 Korrelation zwischen Alter und Akuttoxizitäten.....	44
4.10 Korrelation zwischen Alter und Spättoxizitäten	45
4.11 Auswertung der Patientinnen-Fragebögen.....	46
5. Diskussion	53
6. Zusammenfassung / Summary.....	59
7. Abkürzungsverzeichnis.....	60
8. Literaturverzeichnis	61
9. Anhang	68
9.1 Fragebogen.....	68
9.2 Prozentuale Auswertungen der Korrelationen.....	70
10. Danksagung	73
11. Lebenslauf.....	74
12. Eidesstattliche Versicherung	75

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern ist das Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung, an der etwa jede elfte Frau erkrankt. Die Anzahl der Neuerkrankungen des Mammakarzinoms steigt kontinuierlich mit dem Alter an. Es kommt besonders häufig in der weißen Bevölkerung der USA, England, Skandinavien und Deutschland, seltener dagegen in Japan, den romanischen Ländern und in Südamerika vor (Breckwoldt et al. 2007).

Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt seit den 70er Jahren kontinuierlich an. Diese Erkenntnis beruht aber ggf. auf der heute angewandten Diagnostik und den damit erhobenen Statistiken. Die Anzahl jährlicher Neuerkrankungen in Deutschland für 2008 beläuft sich auf ca. 72.000 Frauen, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 61,8 Jahre. Durch Früherkennung und verbesserte Therapieverfahren ist die Mortalität rückgängig (Wannenmacher et al. 2013, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut, 2012).

Zu den Risikofaktoren gehören u.a. (Wannenmacher et al. 2013):

- Frühe Menarche (unter 12 Jahren) und späte Menopause (nach dem 55. Lebensjahr)
- Nullipara und Späterstgebärende nach dem 30. Lebensjahr
- Ernährung und Alkoholkonsum
- Familiäre Belastung
- Genetische Ebene wie Mutationen im BRCA 1 und BRCA 2 Gen
- Orale Kontrazeptiva
- Peri-/postmenopausale Hormonsubstitution

1.2 Diagnostik

Die initiale Verdachtsdiagnose wird häufig durch Patientinnen im Rahmen einer eigenen Tastuntersuchung selbst gestellt. Die weitere Abklärung eines suspekten Palpationsbefundes beinhaltet neben der ärztlichen körperlichen Untersuchung eine weitere bildgebende Abklärung mittels Mammographie, Sonographie oder MRT sowie eine histologische Sicherung durch Feinnadelpunktion.

Die S3-Leitlinie empfiehlt zur Früherkennung eine jährliche klinische Brustuntersuchung sowie ab dem 50. Lebensjahr die Mammographie (Wannenmacher et al. 2013).

1.3 Therapieoptionen

Das Ziel einer jeden Therapie ist die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit. Unter diesem Aspekt werden je nach Ausgangssituation die folgenden Säulen der Therapieformen unterschieden:

1.3.1 Operative Therapie

Es ist möglich bei der operativen Therapie eine brusterhaltende Therapie (BET) durchzuführen oder ein ablatives Verfahren an der betroffenen Brust anzuwenden. Die radikale Mastektomie ist zugunsten der brusterhaltenden Verfahren zunehmend verlassen worden. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die brusterhaltende Therapie gefolgt von adjuvanter Radiotherapie hinsichtlich der Lokalrezidivrate und der Gesamtüberlebensrate der radikalen Mastektomie gleichwertig ist (Fisher et al. 2002).

1.3.2 Systemische Therapie

Systemische Therapie ist eine medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms. Diese wird unterteilt in Chemotherapie, Endokrine Therapie und Antikörpertherapie. Bei allen Formen soll der prä- bzw. postmenopausale Status berücksichtigt werden.

Chemotherapie

Bei der Chemotherapie kommen Zystostatika zum Einsatz, die die Proliferation der Tumorzellen unterbinden. Dabei gibt es verschiedene Therapie-Schemata, die für jeden Patienten individuell angepasst werden und sich an den Empfehlungen der St.Gallener Konsensus-Konferenz 2011 orientieren.

Tabelle 1: Immunohistochemische Subtypen und therapeutische Empfehlungen, angepasst aus Goldhirsch A, Wood W.C, Senn H-J et al. Annals of Oncology; June 2011 (1) (Bodmer und Castiglione 2011)

Molekular-biologische Subtypen	Klinisch-pathologische Definition	Behandlung
Luminal A	Luminal A ERR-PgR: positiv HER2: negativ Ki67: tief, ≤ 14%	Hormontherapie Selten Indikation für eine Chemotherapie gemäß Prognostischen Parametern, insbesondere Lymphknotenbefall
Luminal B	Luminal B, HER2: negativ ER: positiv, PgR: positiv/negativ HER2: negativ Ki67: erhöht Luminal B, HER2: positiv Idem + HER2: positiv	Hormontherapie Chemotherapie gemäß prognostischen Parametern, Expressionsniveau der Hormonrezeptoren und gemäß Wunsch der Patientin Chemotherapie + Anti-HER2, danach Hormontherapie
HER2: überexprimiert	HER2: positiv, non luminal ER-PgR: negativ HER2: überexprimiert oder erhöht	Chemotherapie + Anti-HER2 mit Ausnahme kleiner Tumore < 5mm (pT1a)
Basal Like	Triple negativ ER-PgR: negativ HER2: negativ	Chemotherapie

Endokrine Therapie

Voraussetzung für diese Therapie ist ein positiver Hormonrezeptorstatus des Tumors (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren). Durch Einfluss auf den endokrinen Haushalt wird das Tumorwachstum beeinflusst. Dies kann durch additive Verfahren erfolgen, wie z.B. durch Gabe von Tamoxifen, welches vor allem bei Patientinnen in der prämenopausalen Phase über 5 Jahre gegeben wird, oder durch Anwendung von Gestagenen. Bei postmenopausalen Patientinnen und bei Tamoxifen Kontraindikationen werden Aromatasenhemmer empfohlen.

Auch eine operative Maßnahme wie Adnexektomie kann in Erwägung gezogen werden um die Östrogenproduktion zu minimieren (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2012, Miamed 2016).

Antikörpertherapie

Bedingung für eine Antikörpertherapie ist eine übermäßige Ausprägung von HER2/neu-Rezeptoren auf den Tumorzellen. Dabei wird der Arzneistoff Trastuzumab eingesetzt. Die Antikörpertherapie kann alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2012).

1.3.3 Strahlentherapie

Ganzbrustbestrahlung nach Brusterhaltender Therapie (adjuvante Radiatio)

Wichtigstes Ziel einer Strahlentherapie ist die Elimination restlicher Tumorzellen im Operationsbereich und die Senkung der Lokalrezidivrate (Lindner 2012).

Lokalrezidive treten als sogenannte „In-Brust-Rezidive“ in der ipsilateralen Brust auf. Man unterscheidet dabei die ursprüngliche Primärtumorlokalisation von allen anderen möglichen Stellen innerhalb der gesamten Brust.

Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Häufigkeit und Prognose des lokoregionären Rezidivs (Mundhenke 2011)

Lokalisation	Häufigkeit (%)	5-Jahres-Gesamtüberleben (%)
Ipsilaterales Rezidiv (nach BET + Radiatio)	10 (2-20)	65 (45-79)
Thoraxwand (nach Mastektomie)	4 (2-20)	50 (24-78)
Wie oben + supraklavikuläre LK		49 (3-Jahres-Gesamtüberleben)
Axilla: nach ALNE	1 (0,1-8)	55 (31-77)
Axilla: nach Sentinel-LNE	0,25 (0-2,0)	keine Angaben
Multiple Lokalisationen	16 (8-19)	21 (18-23)

Bedingung für eine adjuvante Radiatio ist eine abgeschlossene Wundheilung und eine R0-resektion. Diese sollte 4-6 Wochen postoperativ beginnen. Falls eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist, erfolgt die adjuvante Radiatio im Anschluss. Im Rahmen der Ganzbrustbestrahlung werden allgemein 50 Gray (Gy), z.B. 5x1.8-2.0 Gy pro Woche über mehrere Wochen appliziert (Wenz 2010).

Durch die Strahlentherapie wird das Lokalrezidivrisiko gesenkt (Literaturbeispiele in Tabelle 3), das zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, basierend auf Untersuchungen an 7.311 Patientinnen. Es zeigt sich eine deutliche Reduktion des Lokalrezidivrisikos verbunden mit einem Überlebensvorteil von ca. 5% nach 15 Jahren ($p=0,005$) (Matuschek et al. 2008).

Tabelle 3: Brusterhaltende Operation mit oder ohne Strahlentherapie (nach Wannemacher et al. 2013)

Autoren	Rezidivrate Operation allein (%)	Rezidivrate Operation / Strahlentherapie (%)
Clark et al. 1996	25,7	5,5
Fisher et al. 2002	40,9	12,4
Fisher et al. 2002	16,5	2,8
Liljegren et al. 1994	24	8,5
Veronesi et al. 2001	23,5	5,8
Winzer et al. 2004	27,8	3,2

Die Notwendigkeit einer adjuvanten Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation ist heute unbestritten. In 50% der Fälle können im Abstand von mehr als 2 cm zum Primärtumor noch Tumorzellen lokalisiert sein. Ob es trotz dieses Umstandes unbedingt einer Ganzbrustbestrahlung bedarf, wird immer wieder diskutiert, speziell weil beobachtet wurde, dass klinisch gesehen die meisten Lokalrezidive unmittelbar zum Tumorbett auftreten (Wannenmacher et al. 2013).

Bei einer alleinigen Teilbrustbestrahlung würde die Möglichkeit bestehen, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit innerhalb der gesamten Brust erhöht wird. Daher sollte diese alleinige Teilbrustbestrahlung, unter Verzicht auf die postoperative Homogenbestrahlung, nur als experimentell angesehen werden und nur im Rahmen von Studien stattfinden (Sauer et al. 2006). Mittlerweile wird sie aber bereits bei älteren Patientinnen mit Hormonrezeptorstatus positiv und einer Tumorgröße < 1cm erlaubt und hat damit Eingang in den klinischen Workflow gefunden.

Eine weitere Form der Teilbrustbestrahlung stellt die vorgezogene Boost-Bestrahlung dar.

Details zur Boost-Bestrahlung

In den meisten Zentren findet die lokale Dosisaufsättigung des Tumorbettes (BOOST) mittels Elektronen Anwendung. Diese präzise Bestrahlung des Tumorbettes schont bestmöglich das umliegende Gewebe.

Eine Boost-Bestrahlung als perkutane Radiatio nach abgeschlossener Ganzbrustbestrahlung führt vor allem bei jüngeren Patientinnen zur Senkung der Lokalrezidivrate. Das zeigen die Ergebnisse der großen randomisierten Studien wie EORTC-Studie, ELIOT-Studie und TARGIT A/E Studie (Bartelink et al. 2001, Bartelink et al. 2015, Veronesi et al. 2010, Vaidya et al. 2014, Wenz et al. 2010).

In der EORTC-Studie beschreibt Bartelink die Effektivität einer Bestrahlung der gesamten Brust nach Brusterhaltender Therapie (BET) mit und ohne anschließendem Boost. Das Patientenkollektiv in dieser Studie umfasste 2657 ohne Boost- und 2661 mit Boostbestrahlung mit 16 Gy. Nach 5 Jahren zeigte sich eine Senkung der Lokalrezidivrate von 7,3% auf 4,3%. Der Unterschied wird noch deutlicher bei den jüngeren Patientinnen unter 40 Jahren, nämlich 19,5% vs. 10,2% (Bartelink et al. 2001). Erneute Ergebnisse dieser Studie nach 20 Jahren zeigen eine Rezidivrate in der Boost-Gruppe von 12,0% versus 16,4% in der Gruppe ohne Boost. Es hat sich gezeigt, dass die Rezidivrate mit dem Alter abnimmt und bei unter 35-jährigen bei 34,5% im Vergleich zu 11,1% bei Patientinnen über 60 Jahren liegt. In beiden Gruppen war die Gesamtüberlebensrate nach 20 Jahren ohne größeren Unterschied (Boost-Gruppe 59,7 % vs. 61,1% ohne Boost) (Bartelink et al. 2015).

Allgemein kann gesagt werden, dass der Nutzen der Boost-Bestrahlung zur Senkung der Lokalrezidivrate in den Studien belegt wird.

Um die Boostbestrahlung durchzuführen gibt es mehrere Verfahren wie perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie sowie intraoperative Radiotherapie.

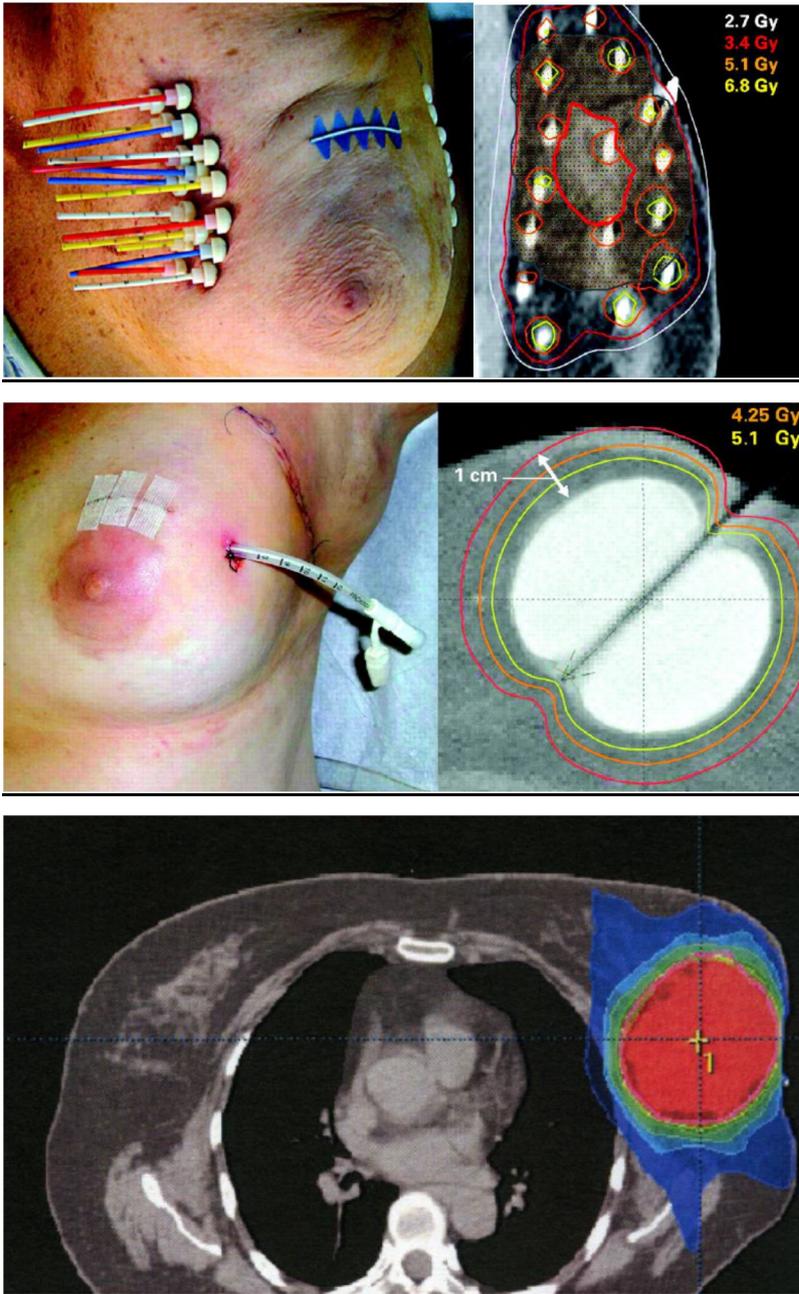


Abbildung 1: Unterschiedliche strahlentherapeutische Techniken zur Durchführung einer Teilbrustbestrahlung: Oben: „Spicung mittels Schläuchen für Brachytherapie; Mitte: Brachytherapie mittels flüssigkeitsbefülltem Ballon; Unten: Perkutane Strahlentherapie (anonymisierte Bilder)

Perkutane Strahlentherapie

Die externe Strahlentherapie erfolgt heute überwiegend als 3-D konformale Bestrahlung. Dadurch kann eine günstigere Dosisverteilung erzielt werden. Die Bestrahlung erfolgt überwiegend mit Photonen eines Linearbeschleunigers oder mit Elektronen.

Auf die externe Bestrahlung durch Photonen wird hier nicht weiter eingegangen, da diese mehr Nebenwirkungen mit sich bringt und deren Stellenwert innerhalb der akzelerierten Teilbrustbestrahlung eher kritisch beurteilt wird (Jang, 2013).

Brachytherapie

Die Brachytherapie ist eine strahlentherapeutische Spezialmethode, die direkt am Tumor eine hohe Strahlendosis appliziert (exakt justierbare Dosisverteilung). Dadurch werden angrenzende Organe und Gewebe wenig belastet.

Das etablierteste Verfahren ist die sogenannte interstitielle Multikatheter Brachytherapie, bei der die Strahler direkt in das Tumorgewebe eingebracht werden. Die Behandlungszeit wird meistens mit vier Tagen und jeweils zwei Fraktionen am Tag angesetzt.

Bezogen auf die Strahlenbelastung ist die Brachytherapie eine sehr schonende Methode der Strahlentherapie.

Nach einer vorgelagerten Ganzbrustbestrahlung muss das Tumorbett häufig mit einer erhöhten Dosis behandelt werden. Dazu werden unter CT direkt an der Resektionshöhle in einer temporären Narkose dünne Katheter eingebracht. Die Katheter in der Brust werden an das Bestrahlungsgerät (After-Loading-Gerät) angeschlossen. Das Tumorbett kann nun von innen bestrahlt werden. Dazu wird das radioaktive Präparat (Seeds) meist motorisch gesteuert aus dem „Tresor“ über Führungsschläuche in die zu bestrahlende Region gebracht. Nach der Bestrahlung entfernt das Gerät die Strahlungsquelle wieder und zieht diese in den „Tresor“ zurück (Karstens et al. 2010).

Eine andere Methode der Brachytherapie stellt das Ballonkatheter-Verfahren als intrakavitäres Instrument dar. Dabei wird ein Ballon während der brusterhaltenden Operation in die Resektionshöhle eingeführt. Dieser wird postoperativ mit einer Kochsalzlösung befüllt und auch in einer After-Loading-Methode beschickt. Allerdings bestehen aufgrund vieler Unsicherheiten von Nebenbedingungen erhebliche Zweifel an dieser Technik (Sauer et al. 2006).

Die Brachytherapie als alleinige Teilbrustbestrahlung ohne vorangegangene Homogenbestrahlung verlangt bei den Patientinnen die Erfüllung einer Vielzahl von Kriterien. Sind diese nicht erfüllt, sollte diese Methode nur innerhalb von Studien Anwendung finden (Fietkau und Strnad, 2009).

IORT (intraoperative Radiotherapie)

Eine weitere Methode, die eine akzelerierte Partilabrustbestrahlung (APBI: accelerated partial breast irradiation) ermöglicht, ist die intraoperative Radiotherapie (IORT) mittels mobilem Elektronenbeschleuniger wie Moberton oder NOVAC-7 sowie das INTRABEAM System, das hingegen mit niederenergetischen Röntgenstrahlen mit maximal 50kV arbeitet (Sütterlin et al. 2015). Dieses Verfahren ermöglicht schon während der Operation, also zum frühestmöglichen Zeitpunkt, die Applikation einer hohen Dosis genau in das sicher lokalisierte Tumorbett.

1980 wurde in Japan die intraoperative Bestrahlung mittels Elektronen zum ersten Mal durch Abe bei der Therapie von zerebralen und gastrointestinalen Tumoren eingesetzt. Die angewandte Therapie mittels IORT zeigte dabei einen Hinweis auf Verbesserung der lokalen Kontrolle (Abe 1984). Dubois et al. (1997) veröffentlichte die ersten Daten über eine intraoperative Bestrahlung des Mammakarzinoms.

Die aktuell überwiegende Anwendungsform des IORT ist die intraoperative Tumorbettaufsättigung mit anschließender homogener Ganzbrustbestrahlung. IORT als alleinige Strahlentherapie ohne adjuvante homogene Brustbestrahlung

für ein ausgewähltes Patientenkollektiv ist derzeit noch ein Teil von Studien und nicht als Standardtherapie zu betrachten (Wenz 2016). Akzeptierte Anwendungen trotz erhöhter Lokalrezidivraten finden mittlerweile bei älteren niedrig - Risiko - Patientinnen statt.

In unserer Studie kam das Intrabeam-System zum Einsatz.

Das Intrabeam-System, ein miniaturisierter Linearbeschleuniger, emittiert Elektronen und beschleunigt diese dann mit einer Spannung von bis zu 50kV. Der Elektronenstrom trifft auf ein Goldtarget und erzeugt dabei die niederenergetische Röntgenstrahlung. Die Peripherie wird durch den steilen physikalischen Tiefendosisgradienten geschont. Grundsätzlich sind bei der Anwendung nur minimale Strahlenschutzmaßnahmen erforderlich und das Gerät kann in standardisierten Operationssälen eingesetzt werden. Die Patientin selbst ist nur minimalen Strahlenexpositionen ausgesetzt (Zeiss 2017). Risikoorgane wie Herz und Lunge bleiben aufgrund der niedrigen Eindringtiefe in das Gewebe weitgehend unbelastet (Tiefenbacher et al. 2003).

Die ersten Anwendungen mit dem Intrabeam-System fanden 1998 in London durch Vaidya statt (Vaidya et al. 2001). Es wurde im Jahr 2002 in Deutschland durch Prof. Wenz in Mannheim angewandt (Wenz et al. 2007).

Das Intrabeam System besteht aus einer Kontrollkonsole, einem Terminal und der Röntgenstrahlenquelle. Die Kontrollkonsole steuert und überwacht die Röntgenstrahlenquelle. Das Terminal ist die Schnittstelle zwischen dem Anwender und dem Gerät und kommuniziert bidirektional mit der Kontrollkonsole. An der Röntgenquelle werden die entsprechenden Applikatoren zur Vergrößerung der Bestrahlungsoberfläche aufgesetzt. Von der Spitze ausgehend wird eine sphärische Dosisverteilung erzeugt. Die nach Tumorentfernung entstandene Wundhöhle wird durch den Applikator vollständig ausgefüllt. Die Applikatoren gibt es in den Durchmessern 1,5 cm bis 5,0 cm (Zeiss 2017).



Abbildung 2: Intrabeam der Carl Zeiss Surgical GmbH: "Intrabeam" zur Behandlung von Krebserkrankungen (2006), (Quelle: www.zeiss.de)



Abbildung 3: Intrabeam®-Applikatoren, ZEISS INTRABEAM Spherical Applicator Set, (Quelle: www.zeiss.de)

Das Intrabeam System kann einfach in alle Richtungen bewegt werden. Damit ist eine leichte Einbringung des Applikators in das Tumorbett möglich.

2. Zielstellung

Aus den in der Einleitung aufgeführten Punkten ist leicht zu erkennen, dass die Therapie des Mammakarzinoms mit verschiedenen Methoden stattfinden kann. Die aktuell am häufigsten verwendete Therapieform ist die brusterhaltende Operation mit angeschlossener Strahlentherapie.

Ziel dieser Arbeit ist es den Stellenwert der Boost-Bestrahlung bei Mammakarzinom mittels Intraoperativer Radiotherapie (IORT) nach brusterhaltender Therapie (BET), unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren, auf Akut- und Spättoxizität zu untersuchen. Zusätzlich wird das subjektive Wohlempfinden der Patientinnen und der eigenen Einschätzung über das kosmetische Ergebnis anhand der Auswertung von Fragebögen dargestellt.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Kollektiv

In der vorliegenden Studie wird die Evaluation der Behandlungsergebnisse der Patientinnen vorgenommen, die zwischen Dezember 2008 und Juni 2010 im Mammazentrum Hamburg im Rahmen der brusterhaltenden Therapie in Kooperation mit der Radiologischen Allianz (Standort Mörkenstraße) strahlentherapeutisch mittels IORT als vorgezogene Boostbestrahlung behandelt wurden.

Alle Krankheits- und Bestrahlungsparameter wie Tumorstadium und Lokalisation, Applikatorgröße, Dauer der intraoperativen Bestrahlung, Intervall zwischen IORT und Beginn der Ganzbrustbestrahlung sowie Akut- und Spättoxizität wurden retrospektiv dokumentiert. Sämtliche Daten sind statistisch ausgewertet und mit dem Behandlungsergebnis in Beziehung gesetzt.

Die Stichprobe umfasst 217 Patientinnen mit Mammakarzinom, von denen 158 Patientinnen sich bereit erklärt hatten, an der Studie teilzunehmen.

Die Auswahlkriterien für die Überweisung zur IORT beinhalteten:

- die Tumorgöße bis maximal 4cm
- die Distanz zwischen Tumorbett und der Haut/Brustwand von mindestens 1cm
- die Beurteilung des Resektionsrandes
- das Fehlen einer extensiven intraduktalen Komponente.

Im Anschluss an die IORT (5-6 Wochen postoperativ) und nach abgeschlossener Wundheilung erfolgte eine homogene, perkutane Bestrahlung mit 50.4 Gy (1.8 GY pro Fraktion). Die intraoperativ applizierte Dosis nach Tumorentfernung betrug 20 Gy.

Die erste Datenerhebung erfasste die Erstdiagnose des Mammakarzinoms, den Menopausenstatus und klinische Parameter. Außerdem histopathologische

Parameter wie TNM-Status, Östrogenrezeptor-Status, Progesteronrezeptor-Status und HER2-Status. Zusätzlich wurden Informationen über Therapie, Rezidiv und Datum des Rezidivs erhoben.

Im Anschluss erfolgte die zweite Datenerhebung postoperativ, indem Patientinnen im Rahmen der Kontrolluntersuchung durch den Operateur auf Akut- und Spättoxizität sowie das kosmetische Ergebnis gemäß des EORT-Scores beurteilt wurden. Außerdem beantworteten die Patientinnen den erstellten Fragebogen zur subjektiven Beurteilung ihres Wohlbefindens.

Die Datenerhebung begann im Dezember 2008 und endete mit dem Eingang des letzten Fragebogens im Januar 2011.

3.2 Patientencharakteristika

Die Patientenpopulation in dieser Durchführbarkeitsstudie war nicht einheitlich.

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose:

Der Altersdurchschnitt der Patientenpopulation lag bei $58,35 \pm 11,01$. Bei der Diagnose lag das Alter zwischen 30,3 und 83,2 Jahren. Der höchste Erkrankungsgipfel lag zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

Tabelle 4: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	bis unter 40 J	10	6
	40 J bis unter 50 J	24	15
	50 J bis unter 60 J	43	27
	60 J bis unter 70 J	64	41
	ab 70 J	17	11
	Gesamt	158	100

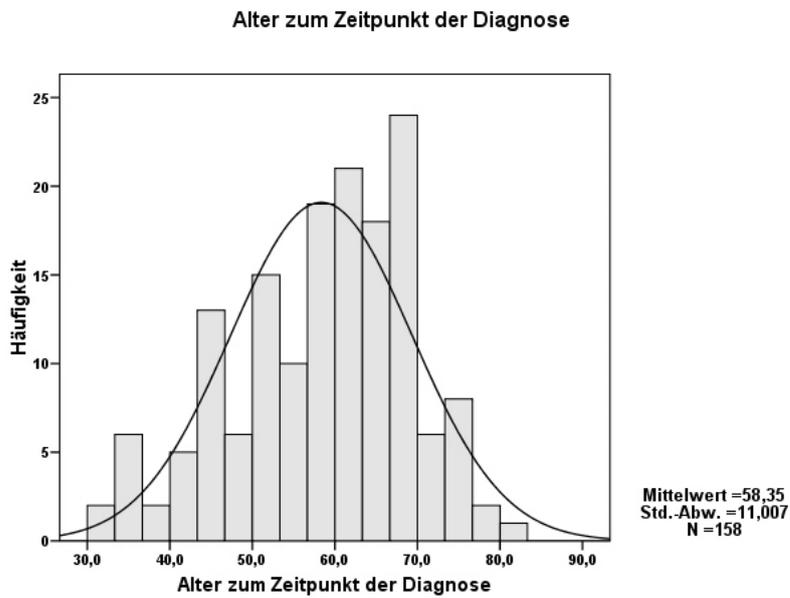


Abbildung 4: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

Der Mittelwert bei der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation lag bei $58,35 \pm 11,00$ Jahren.

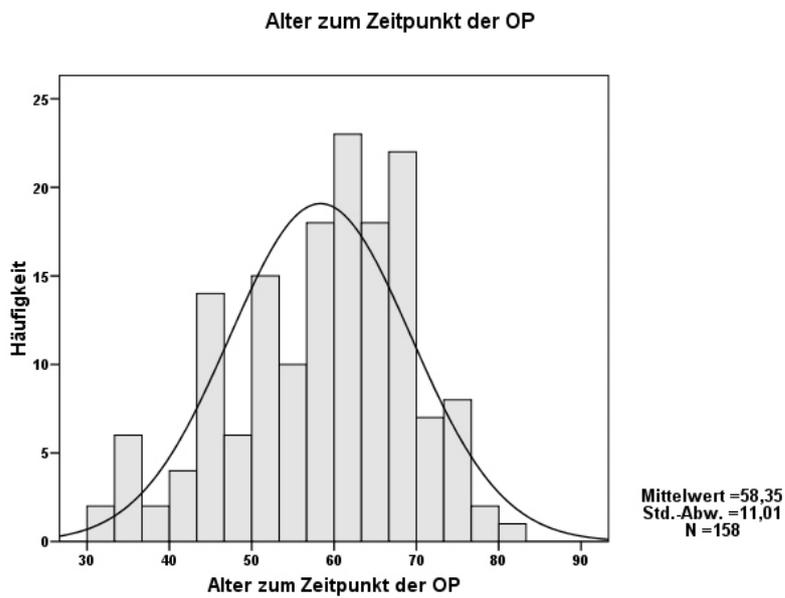


Abbildung 5: Alter zum Zeitpunkt der OP

Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose

n = 41 (26,1%) Patientinnen waren prämenopausal, alle anderen n = 112 (71,3%) postmenopausal. n = 4 (2,5%) Patientinnen befanden sich in der Menopause. Bei einer Patientin fehlte die Angabe zum Menopausenstatus.

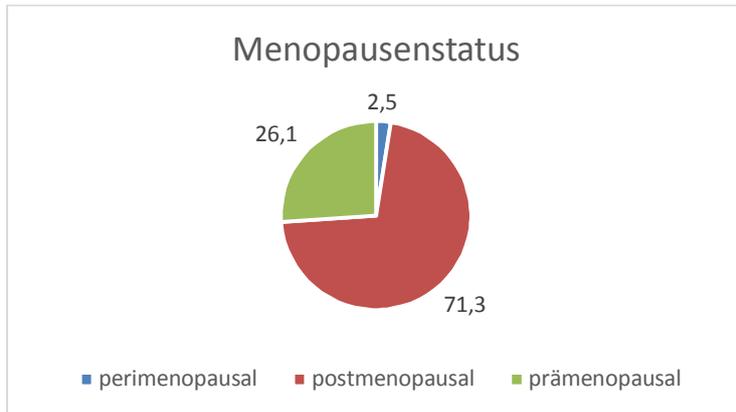


Abbildung 6: Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose

3.3 Tumorcharakteristika

Tumorgröße

Bei den meisten Patientinnen n = 137 (86,7%) lag ein T 1 Tumor vor. Eine T2 Kategorie hat man bei n = 20 (12,7%) Patientinnen diagnostiziert. Bei einer Patientin (0,6%) lag ein Mammakarzinom im T0 Stadium vor.

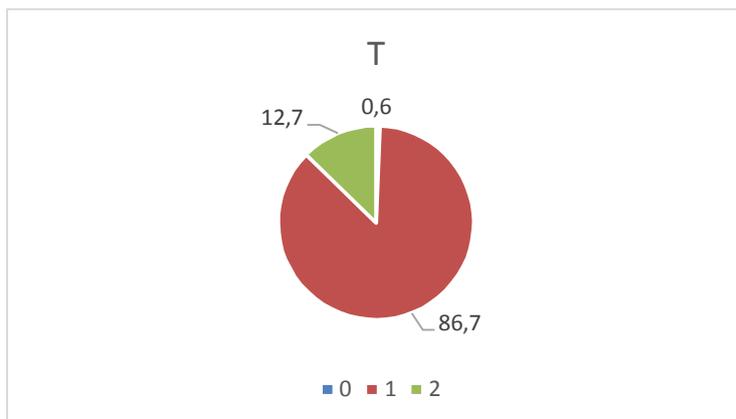


Abbildung 7: T-Verteilung

Lymphknotenstatus (Nodalstatus)

Befallene Lymphknoten im Stadium N1 wurden bei n = 18 (11,5%) Patientinnen festgestellt, im Stadium N2 bei n = 3 (1,9%) Patientinnen. Bei n = 136 (86,6%) Patientinnen waren keine Lymphknoten befallen. Bei einer Patientin n = 1 fehlte die Angabe zum Lymphknotenstatus.

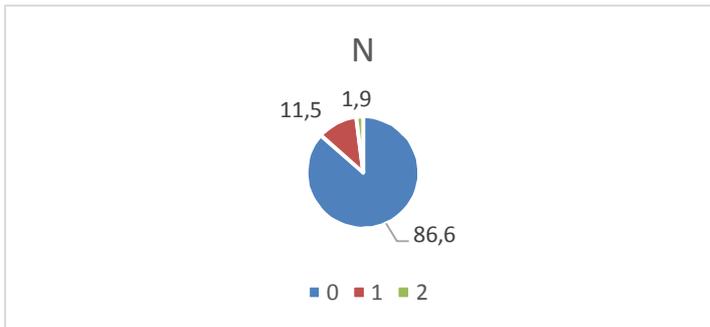


Abbildung 8: Nodalstatus bei Patientenkollektiv

Grading

Die pathologische Untersuchung der Tumorgewebe ergab folgende Aufteilung:

n = 47 (29,7%) Tumore im Stadium G1

n = 78 (49,4%) Tumore im Stadium G2

n = 31 (19,6%) Tumore im Stadium G3

n = 1 (0,6%) Tumore im Stadium G0

n = 1 keine Angabe

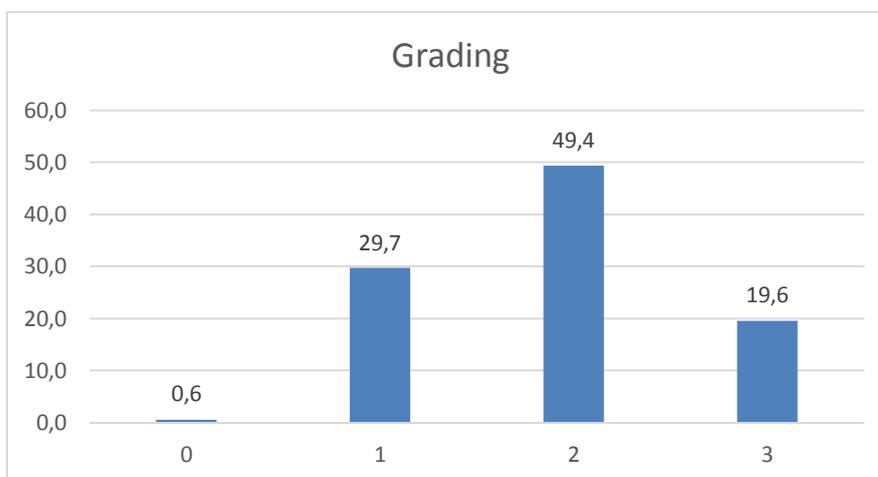


Abbildung 9: Grading

Hormonrezeptorstatus

Von N = 158 Patientinnen waren n = 137 (86,7%) Östrogenrezeptor-positiv und n = 122 (77,2%) Progesteronrezeptor-positiv.

Tabelle 5: Östrogenrezeptorstatus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig negativ	21	13,3	13,3	13,3
positiv	137	86,7	86,7	100,0
Gesamt	158	100,0	100,0	

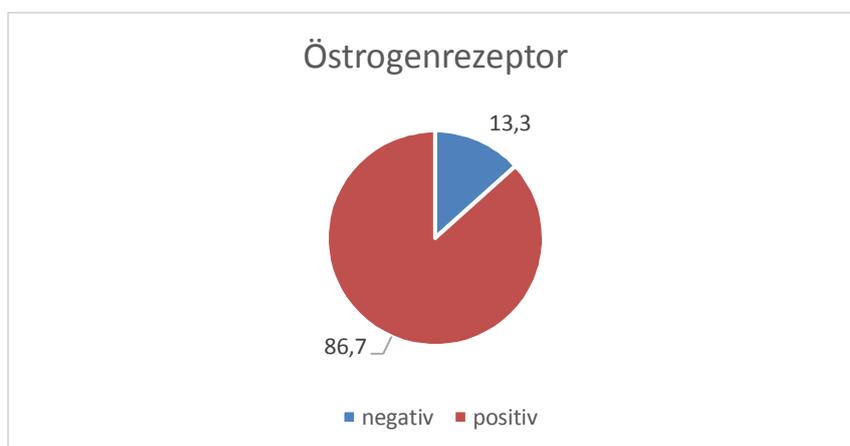


Abbildung 10: Östrogenrezeptorstatus

Tabelle 6: Progesteronrezeptorstatus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig negativ	36	22,8	22,8	22,8
positiv	122	77,2	77,2	100,0
Gesamt	158	100,0	100,0	

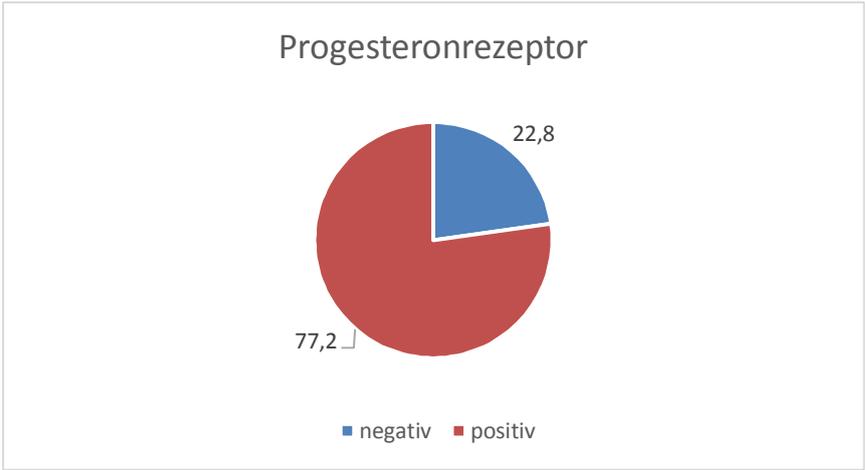


Abbildung 11: Progesteronrezeptorstatus

Die Tumore waren bei n = 135 Patientinnen HER2 positiv und bei n = 7 Frauen HER2 negativ. Bei n = 16 Patientinnen war der HER2 Status unbekannt.

Tabelle 7: Her2 Rezeptorstatus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
Gültig unbekannt	16	10,1	10,1	10,1
HER2 0	27	17,1	17,1	27,2
HER2 1+	92	58,2	58,2	85,4
HER2 2+	6	3,8	3,8	89,2
HER2 3+	10	6,3	6,3	95,6
negativ	7	4,4	4,4	100,0
Gesamt	158	100,0	100,0	

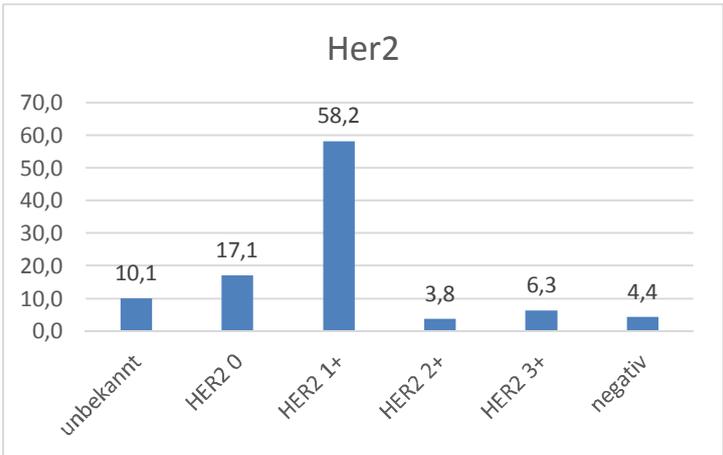


Abbildung 12: Her2 Rezeptorstatus

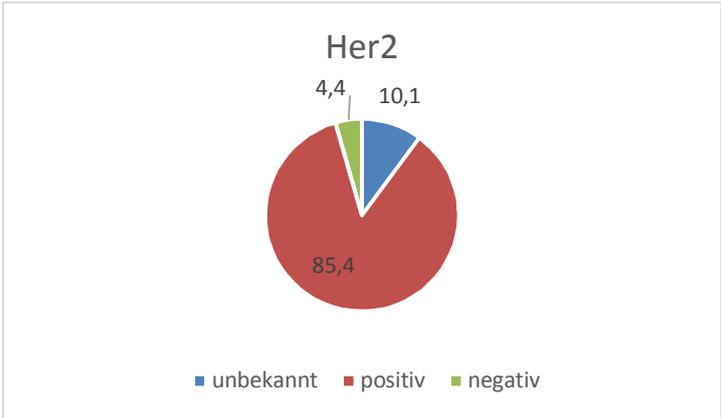


Abbildung 13: Her2 Rezeptorstatus positiv/negativ/unbekannt

Lokalisation

Die meisten Tumore waren im oberen äußeren Quadranten mit n= 69 (43.7%) lokalisiert. Die zweitmeisten Tumore befanden sich im oberen inneren Quadranten mit n = 32 (20.3 %).

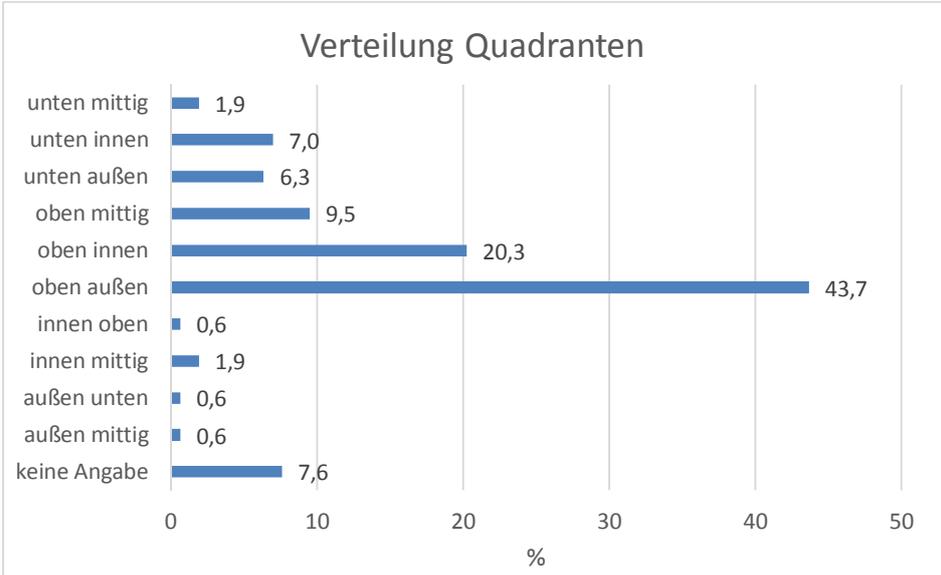


Abbildung 14: Tumorlokalisierung in Bezug auf Quadranten

3.4 Durchführung der IORT

In dieser Studie wurden alle N = 158 Patientinnen brusterhaltend operiert. Nach der Tumorentfernung im Gesunden wurde das Präparat zur histologischen Untersuchung im Schnellschnittverfahren geschickt. Hier kann durch den Pathologen die Tumorgöße und Randsaumbewertung erfolgen. Gegebenenfalls können vor der IORT Nachresektate entnommen werden, um eine sekundäre Nachresektion des bestrahlten Gewebes zu vermeiden. Ziel der Operation ist eine vollständige Entfernung des Tumors. Dabei versucht man mindestens 1 cm Sicherheitsabstand zur Haut und zur Thoraxwand zu erreichen, um im Folgenden das Tumorbett auszumessen und den Applikator zu bestimmen. Der Applikator wird danach auf die Röntgenquelle aufgesetzt und in die Wundhöhle eingeführt. Die Bestrahlungszeit ist abhängig von der Applikatorgröße. Je größer der Applikator desto länger die IORT-Dauer. Die Bestrahlung wird mit 20 Gy am Tumorbett durchgeführt.

Der bei unseren Patientinnen am häufigsten während der IORT benutzte Applikatordurchmesser, n = 70 (44,3%), betrug 3,5 cm.

Tabelle 8: Applikatorgröße während der IORT

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	2,5	6	3,8	3,8	3,8
	3,0	28	17,7	17,1	20,9
	3,5	70	44,3	44,9	65,8
	4,0	40	25,3	25,3	91,1
	4,5	13	8,2	8,2	99,4
	5,0	1	0,6	0,6	100,0
	Gesamt	158	100,0	100,0	

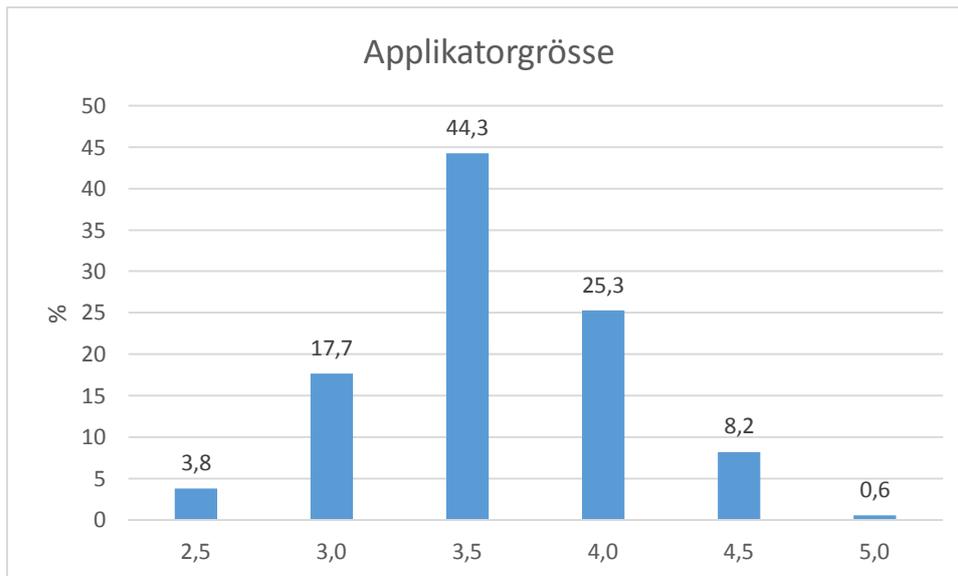


Abbildung 15: Applikatorgröße während der IORT

Das Operationspersonal verlässt während der Bestrahlung den Operationssaal, der Anästhesist wird durch eine mobile Bleiwand oder durch eine Bleischürze geschützt.

Im Anschluss an die Bestrahlung werden die Instrumente aus dem Tumorbett entfernt, die Wundhöhle desinfiziert sowie Redon-Drainagen gelegt, die nach einigen Tagen entfernt werden. Der Verschluss der Wunde erfolgt mit einem resorbierbaren Faden.

Intraoperativ erhalten die Patientinnen eine antibiotische Prophylaxe mit 1.5g Cefuroxim. Eine Nachresektion wegen positiver Schnittränder war bei 37 Patientinnen zwingend. Bei n = 3 (1,9%) Patientinnen wurde nach dem Vorliegen des histopathologischen Befundes eine Ablatio durchgeführt.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen das Intrabeam während der Operation.

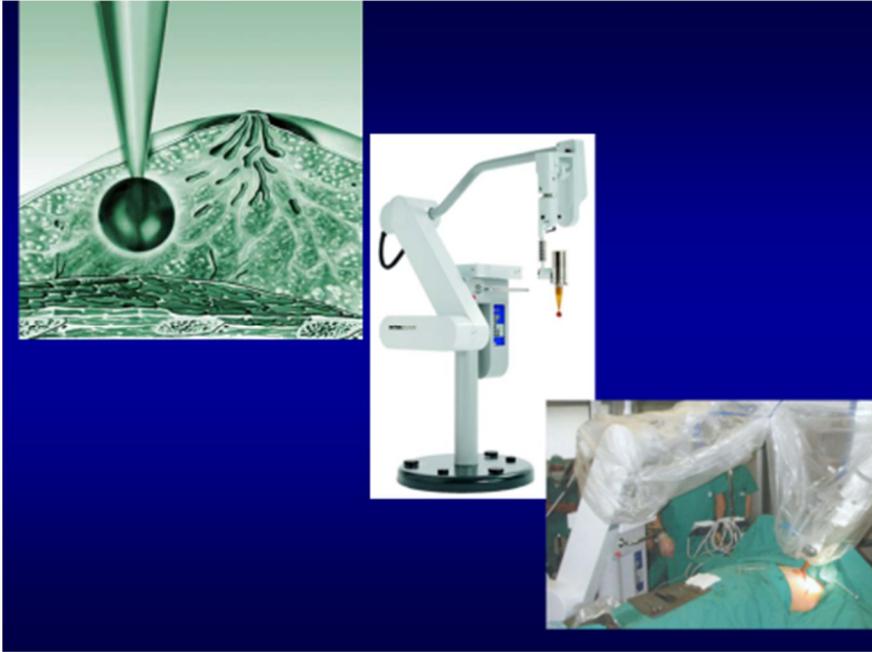


Abbildung 16: Intrabeam Schaubild (Neue Aspekte in der Strahlentherapie: Boostbestrahlung während OP, Prof. Dr. med. Cordula Petersen, Quelle: www.zeiss.de und Prof. Petersen privat)



Abbildung 17: Intraoperative Darstellung des Intrabeam (Neue Aspekte in der Strahlentherapie: Boostbestrahlung während OP, Prof. Dr. med. Cordula Petersen, Bilddokumentation Prof. Petersen privat)

3.5 Systemische Therapie

Alle Patientinnen wurden entsprechend der St. Galler Konsensusempfehlung von 2007 systemisch mit einer adjuvanten Chemo- und oder Hormontherapie behandelt.

3.6 Postoperative Therapie

Fünf bis sechs Wochen postoperativ und nach abgeschlossener Wundheilung, bzw. zwei bis drei Wochen nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie, erfolgte bei 158 IORT Patientinnen die perkutane Bestrahlung mit 50.4 Gy (1.8 Gy pro Fraktion) mittels Linearbeschleuniger. Die perkutane Bestrahlung dauerte fünf Wochen in 28 Fraktionen. Bei Patientinnen, die keine Chemotherapie hatten, wurde früher mit der perkutanen Nachbestrahlung begonnen. Im Durchschnitt bekamen die Patientinnen die perkutane Bestrahlung nach $74,20 \pm 52,605$ Tagen. Das kürzeste Intervall zwischen IORT und perkutaner Radiatio war 25 Tage, das längste Intervall hingegen 251 Tage. Die Verzögerung hatte ihre Ursache im privaten Bereich der Patientin und war nicht medizinisch bedingt.

Tabelle 9: Intervall OP RT

N	Gültig	156
	Fehlend	2
Mittelwert		74,20
Median		47,00
Standardabweichung		52,605
Minimum		25
Maximum		251

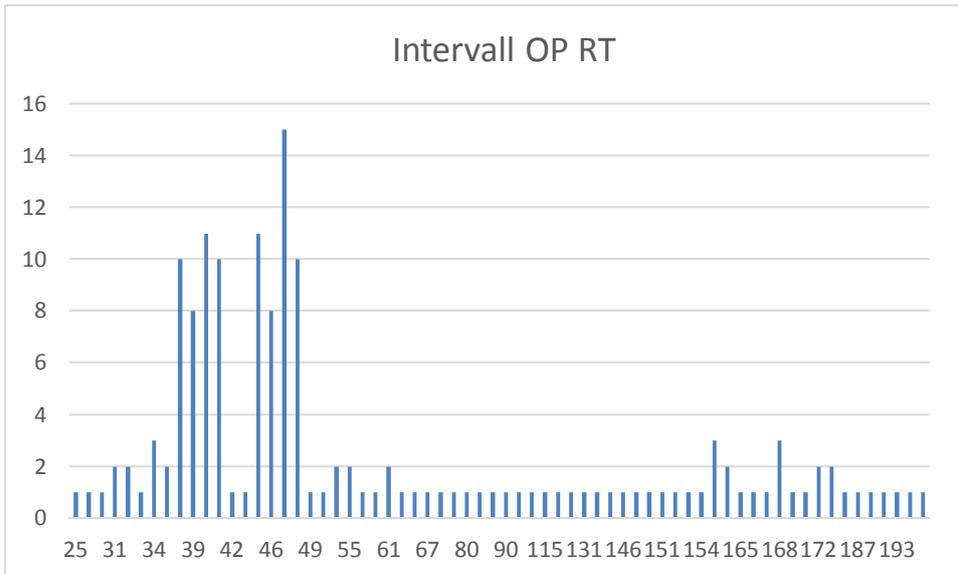


Abbildung 18 : Intervall OP RT

3.7 Nachsorge

Die Patientinnen sind regelmäßig in onkologischer Nachsorgeuntersuchung gewesen. Die Nachsorgeuntersuchungen begannen zwei Wochen nach der Operation und wurden dann vierteljährlich im ersten Jahr und halbjährlich im zweiten Jahr fortgeführt.

Eine Mammasonografie - Kontrolluntersuchung erfolgte nach sechs Monaten postoperativ.

Bei den Kontrolluntersuchungen wurden Akut- und Spättoxizitäten erfasst.

Die Nachkontrollzeit bei dieser Studie endet im Januar 2011.

3.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach zeitlichem Auftreten von Symptomen in Akut- und Spättoxizitäten aufgeteilt.

Von akuten Nebenwirkungen wird gesprochen, wenn diese bis zu 90 Tage nach Beendigung der Therapie auftreten. Die Klassifikation der akuten Nebenwirkungen onkologischer Therapien erfolgt gemäß dem CTC / EORTC-Score (Common toxicity Criteria / European Organisation for Research and

Treatment of Cancer). Dabei werden unter anderem die Hautverhältnisse dokumentiert (Seegenschmiedt 1998).

Tabelle 10: Klassifikation akuter Nebenwirkungen onkologischer Therapien am Beispiel dermatologischer Symptome anhand CTC (Haut/Unterhaut) (Sinn 2005)

Grad		Toxizität
1	Gering/leicht	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion
2	Mäßig / deutlich	mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (< 50%), mäßiges Ödem, lokale Therapie nötig
3	Stark / ausgeprägt	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse (>50%), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig
4	lebensbedrohlich	tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie nötig

Zu weiteren akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie gehören Wundheilungsstörungen, postoperative Infektionen, Ödeme und Serombildung.

Die Spätnebenwirkungen wurden gemäß der LENT-SOMA Skala (LENT „late-effects of normal tissues“, SOMA S: subjektive Kriterien, O: objektive Kriterien, M: Maßnahmen, A: Analyse) eingeteilt. Die LENT-SOMA Einteilung beinhaltet Hautveränderungen wie Teleangiektasien, Fibrose, Hyperpigmentation sowie Induration der Narbe (Seegenschmiedt 2006).

Zur objektiven Beurteilung der o.g. akuten und chronischen Nebenwirkungen sowie der kosmetischen Aspekte wurden die Patientinnen durch den Operateur in zeitlichen Abständen klinisch untersucht.

3.9 Fragebogen

Zusätzlich haben wir in der vorliegenden Studie die subjektiven, durch die Patientinnen beurteilten Parameter, dokumentiert. Die Datenerhebung bezüglich der Beurteilung dieser subjektiven Wahrnehmungen erfolgte durch das Beantworten des von der Autorin erstellten Fragebogens. Die Fragen bezogen sich auf Symptome wie Hautprobleme im Operationsbereich, vermehrte Schmerzen, Schwellungen sowie Lebensqualität, wie z.B. physische Belastung durch die Erkrankung, Operation bzw. Therapie.

3.10 Statistik

Sämtliche Daten wie Tumorstadium und Lokalisation, Applikatorgröße, Dauer der intraoperativen Bestrahlung, Intervall zwischen IORT und Beginn der Ganzbrustbestrahlung, Akut- und Spättoxizität wurden deskriptiv ausgewertet und mit bivariaten Untersuchungen mögliche Zusammenhänge ermittelt.

Hier stellt sich nun die Frage, welcher Signifikanztest durchgeführt werden soll. Dabei spielt die Qualität der Daten eine ausschlaggebende Rolle (Bortz und Döring 2006). Ginge es um Mittelwertvergleiche, wäre bspw. die Varianzanalyse eine korrekte Methode. In der hier vorliegenden Befragung jedoch geht es auch um Unterschieds- und Zusammenhangshypothesen. Die Daten, die hier verwendet werden, sind nominale Daten, und dafür eignen sich Kreuztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test.

Die erhobenen Daten wurden in SPSS Statistics Version 20.0 eingeführt, strukturiert und ausgewertet.

Die Übertragbarkeit der in der deskriptiven Statistik dargestellten Zusammenhänge zwischen zwei Variablen auf die Grundgesamtheit könnte mittels des Chi-Quadrat Tests überprüft werden. Der Chi-Quadrat Test untersucht den Zusammenhang zwischen zwei nominalskalierten Daten und berechnet die Asymptotische Signifikanz. In dieser vorliegenden Studie wurde

auf den Signifikanztests der induktiven Statistik, den Chi-Quadrat Test explizit verzichtet, da die Datengrößen bezogen auf ihre Ausprägung teilweise sehr unterschiedlich bzw. gering sind und Vergleiche sich schwierig darstellen würden bzw. als nicht signifikant gelten würden. Die Kreuztabellen zeigen aber an sich bereits verwendbare Ergebnisse.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie zeigen allgemein sehr wenig Toxizität bei den Patientinnen. Es wurden keine Toxizitäten IV. oder V. Grades beobachtet.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes gab es keine postoperative Morbidität. Die IORT Therapie wurde insgesamt gut vertragen.

4.1 Akuttoxizität

Die Akuttoxizität nach der Brust erhaltenden Therapie und anschließenden IORT verlief mild. Insgesamt ergaben sich 200 erkennbare Akutfolgen. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Erytheme I/II Grades. Es wurden n = 108 (68,4 %) Erytheme I. Grades, n = 29 (18,4 %) Erytheme II. Grades und n = 13 (8,2 %) Erytheme III. Grades beobachtet. Keine Hautreaktionen wurden bei n = 1 (0,6 %) beobachtet. Bei sieben Patientinnen gab es keine Angabe zum Status der Akutfolgen.

Eine verzögerte Wundheilung zeigte sich bei einer Patientin, bei der ein Verdacht auf eine Abszessbildung gestellt wurde. In 23 Fällen konnten im Verlauf Serome getastet werden. In einem Fall war eine Serompunktion erforderlich. Bei 19 Patientinnen zeigten sich im Verlauf Ödeme.

Insgesamt verlief die Akuttoxizität bei Patientinnen nach IORT mild und gut.

Tabelle 11: Häufigkeit von Akutfolgen

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Akutfolgen	Erythem °1	108	54,0%	68,4%
	Erythem °2	29	14,5%	18,4%
	Erythem °3	13	6,5%	8,2%
	fehlt	7	3,5%	4,4%
	keine	1	0,5%	0,6%
	Serom	23	11,5%	14,6%
	Ödem	19	9,5%	12,0%
Gesamt		200	100,0%	126,6%

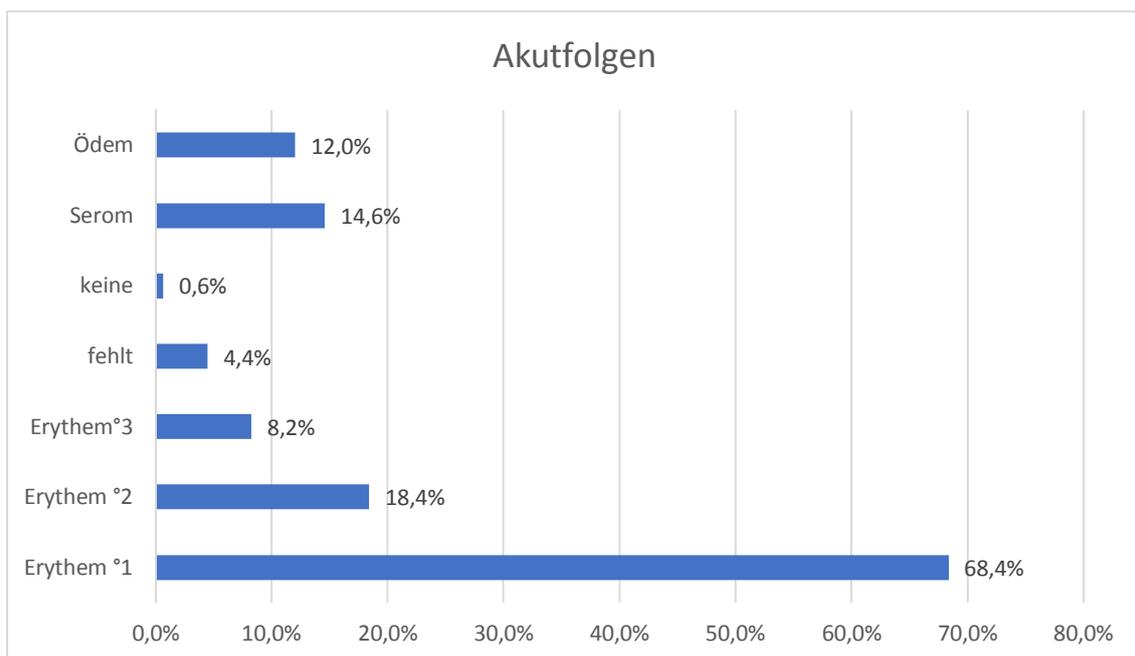


Abbildung 19: Häufigkeit von Akutfolgen

4.2 Spättoxizität

Die Spättoxizität umfasst in unserer Studie zusätzlich die Folgen der Ganzbrustbestrahlung. Eine klare Abgrenzung, welche Spättoxizität auf der alleinigen IORT basiert, bzw. das Ergebnis beider Bestrahlungsformen darstellt, ist nicht möglich.

Zur Beurteilung der Spättoxizität haben die Patientinnen zusätzlich zu der klinischen Nachuntersuchung auch den erstellten Fragebogen beantwortet.

Zur Erfassung der chronischen Toxizität und des kosmetischen Ergebnisses wurden die Patientinnen nach einer Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als zwei Jahren untersucht und auftretende Spätfolgen dokumentiert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperpigmentierungen und leichte Fibrosen sowie eine Induration des Tumorbettes.

Zu einer Hyperpigmentierung ersten Grades kam es bei $n = 63$ (39,9 %) der Patientinnen. Eine Hyperpigmentierung zweiten Grades zeigten $n = 6$ (3,8 %) der Patientinnen. Im beobachteten Zeitraum wurden keine Teleangiektasien beobachtet. Es traten keine Hautnekrosen auf.

Bei $n = 10$ Patientinnen (6,3 %) wurde eine leichte Fibrose dokumentiert. $n = 3$ der Patientinnen (1,9 %) entwickelten im Verlauf eine mäßige Fibrose. Bei $n = 3$ Patientinnen (1,9 %) zeigte sich im Verlauf ein Resthämatom. In $n = 10$ Fällen (6,3 %) kam es zu einer Induration des Tumorbettes.

Eine Fatigue Symptomatik wurde bei $n = 5$ Patientinnen (3,2 %) beobachtet. Keine Nebenwirkungen zeigten sich bei $n = 62$ Patientinnen (39,2 %). Bei $n = 7$ der Patientinnen (4,4 %) fehlte die Angabe bzgl. Spättoxizität.

Tabelle 12: Häufigkeit von Spätfolgen

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Spätfolgen(a)	Fibrose °1	10	5,9%	6,3%
	Fibrose °2	3	1,8%	1,9%
	Hyperpigmentierung °1	63	37,3%	39,9%
	Hyperpigmentierung °2	6	3,6%	3,8%
	Resthämatom	3	1,8%	1,9%
	keine	62	36,7%	39,2%
	Induration	10	5,9%	6,3%
	fehlt	7	4,1%	4,4%
	Fatigue Symptomatik	5	3,0%	3,2%
Gesamt	169	100,0%	107,0%	

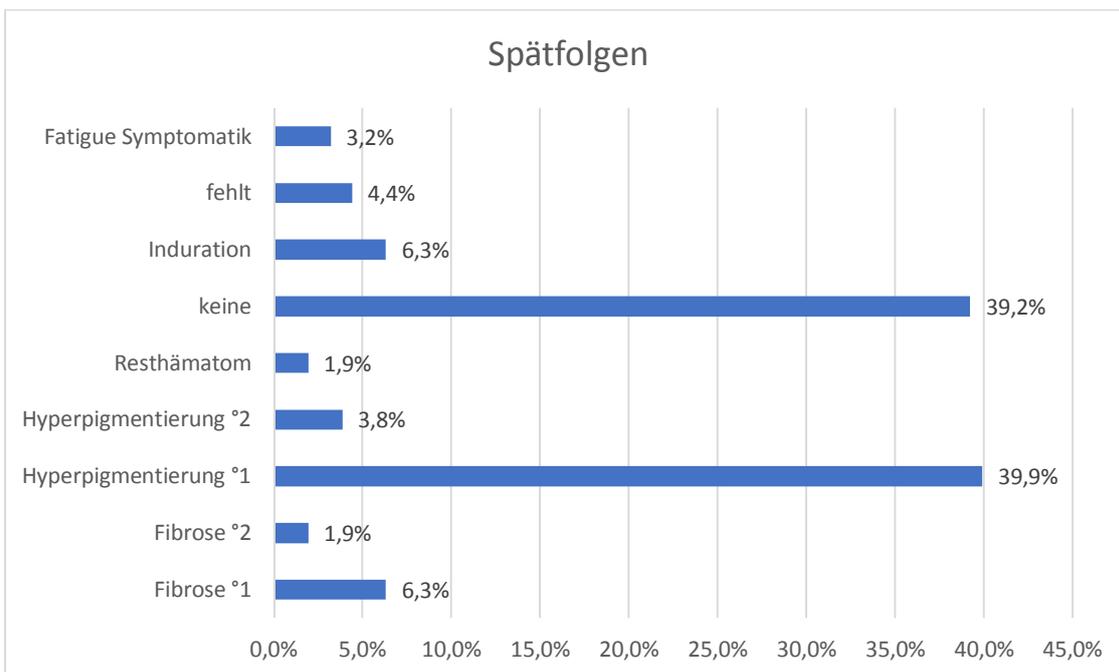


Abbildung 20: Häufigkeit von Spätfolgen

Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen waren chronische Schmerzen im Bereich der operierten Brust.

4.3 Nachresektionen

Bei n = 120 (75,9 %) Patientinnen zeigte sich das Nachresektat ohne Tumornachweis. Ein DCIS wurde in 37 Nachresektaten nachgewiesen.

Tabelle 13: Nachresektat

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig keine Angabe	1	0,6	0,6	0,6
ohne Tumor	120	75,9	75,9	76,6
mit Tumor	37	23,4	23,4	100,0
Gesamt	158	100,0	100,0	

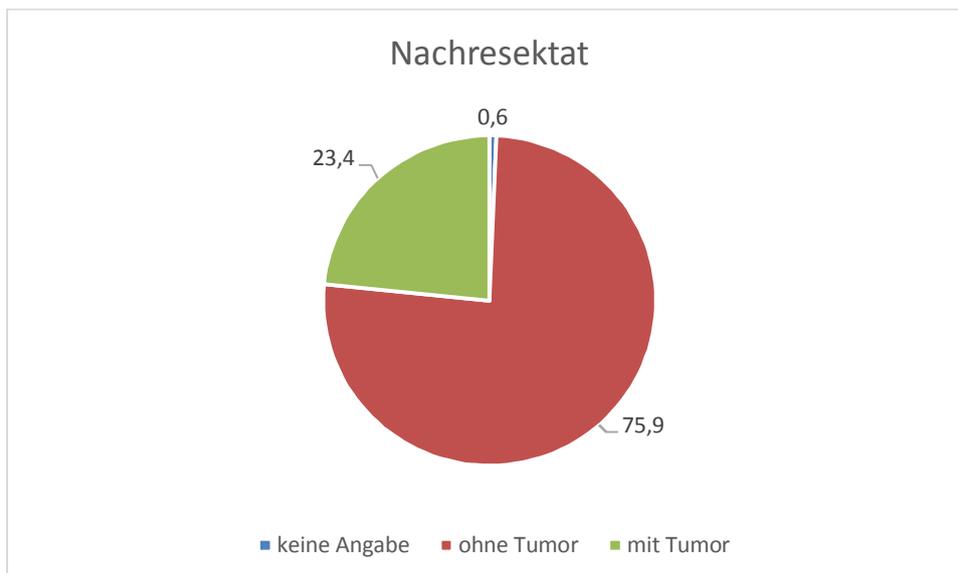


Abbildung 21: Nachresektat

4.4 Rezidivraten

Lokalrezidive wurden in der Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als zwei Jahren nicht diagnostiziert. Eine Patientin n = 1 bekam im Verlauf ein Magenkarzinom. Eine andere Patientin hatte ein kontralaterales Mammakarzinom entwickelt.

Bei n = 4 Patientinnen musste eine sekundäre Ablatio durchgeführt werden, da sich ein deutlich ausgedehnterer histopathologischer Befund, als zunächst vermutet, ergeben hat.

4.5 Korrelation zwischen Applikatorgröße und Akuttoxizitäten

Auf Basis der Indikation sind die Applikatoren der Größen 3,5 und 4 bei n = 110 (69,6%) der Fälle zur Anwendung gekommen. In absoluten Zahlen sind bei diesen Applikatoren n = 138 (69%) aller Akutreaktionen aufgetreten.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Applikatorgröße bzw. der Dauer der IORT und der Akuttoxizität konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Auch ist eine Tendenz von prozentual häufiger auftretenden Akutfolgen in Bezug auf die Applikatorgröße nicht erkennbar.

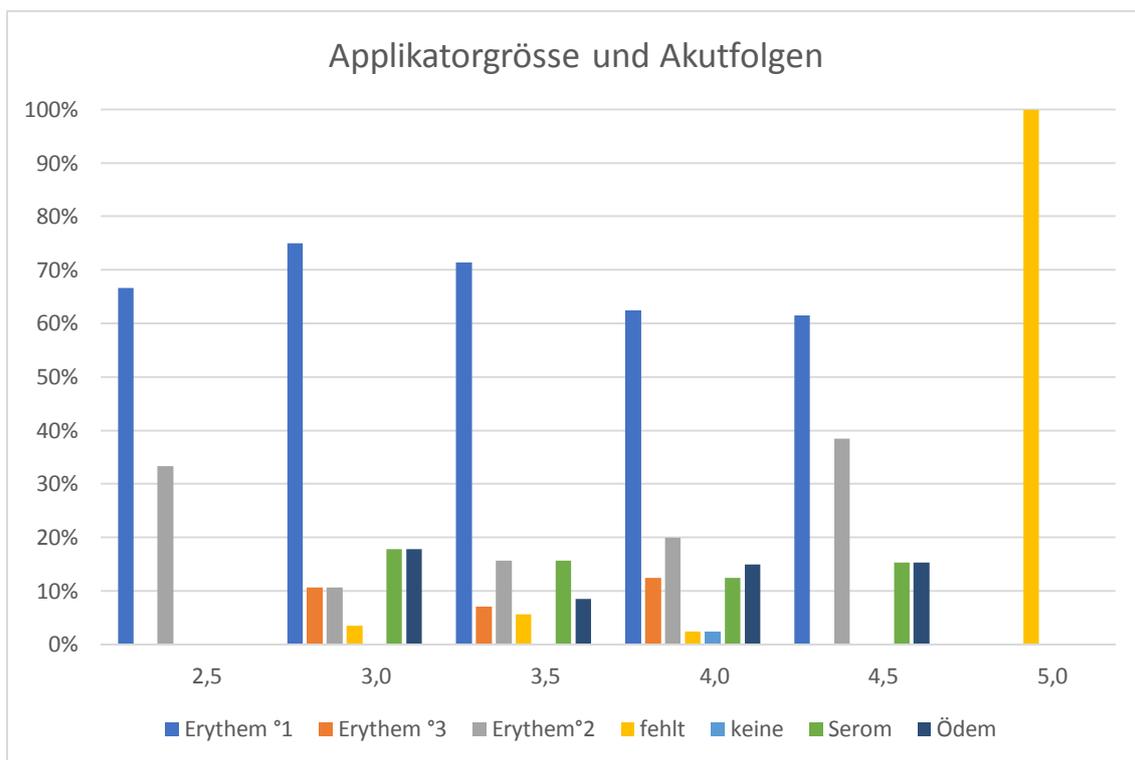


Abbildung 22: Applikatorgröße in Korrelation zu Akutreaktionen

Tabelle 14: Verteilung der Akutreaktionen im Verhältnis zur Applikatorgröße

			Applikatorgröße						Gesamt
			2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	
Akut	Erythem °1	Anzahl	4	21	50	25	8	0	108
	Erythem °3	Anzahl	0	3	5	5	0	0	13
	Erythem °2	Anzahl	2	3	11	8	5	0	29
	fehlt	Anzahl	0	1	4	1	0	1	7
	keine	Anzahl	0	0	0	1	0	0	1
	Serom	Anzahl	0	5	11	5	2	0	23
	Ödem	Anzahl	0	5	6	6	2	0	19
Gesamt		Anzahl	6	28	70	40	13	1	158/200

4.6 Korrelation zwischen Applikatorgröße und Spättoxizitäten

In absoluten Zahlen sind bei den Applikatoren 3,5 und 4 auch die meisten Spätreaktionen aufgetreten.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Applikatorgröße bzw. der Dauer der IORT und der Spättoxizität konnte wie schon bei der Akuttoxizität in unserer Studie nicht bestätigt werden. Auch ist eine Tendenz von prozentual häufiger auftretenden Spätfolgen in Bezug auf die Applikatorgröße nicht erkennbar.

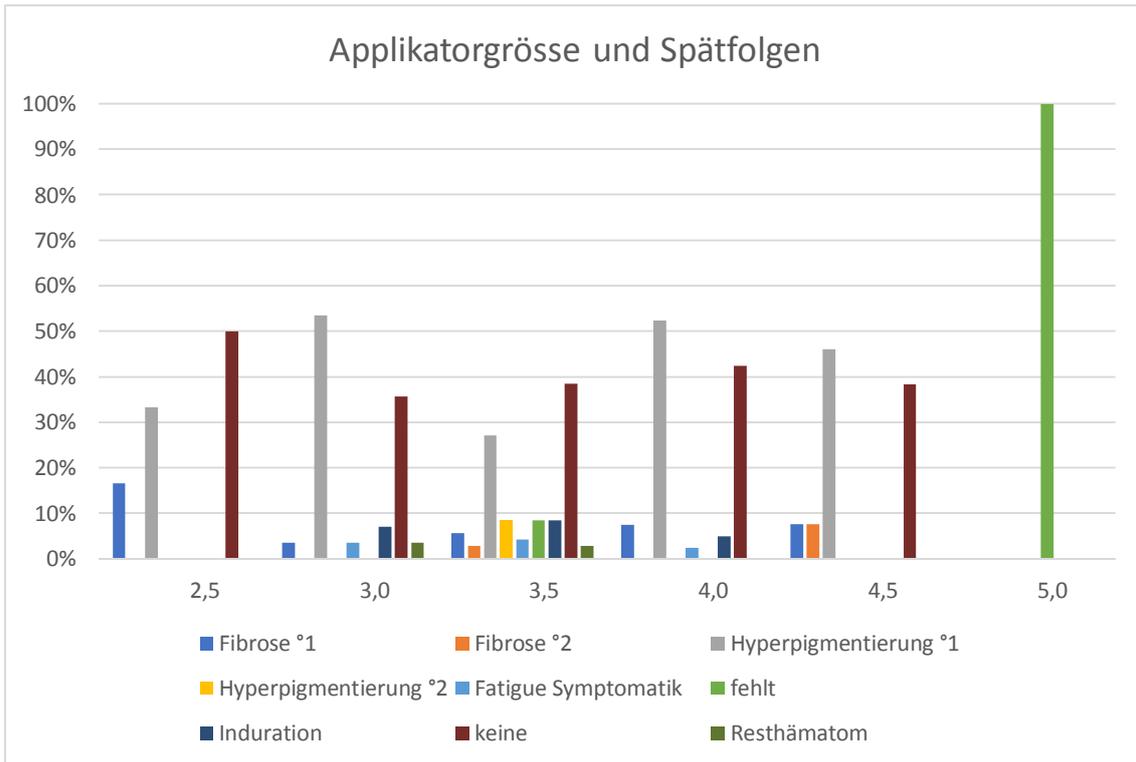


Abbildung 23: Applikatorgröße in Korrelation zu Spätfolgen

Tabelle 15: Verteilung der Spätfolgen im Verhältnis zur Applikatorgröße

			Applikatorgröße						Gesamt
			2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	
Spätfolgen	Fibrose °1	Anzahl	1	1	4	3	1	0	10
	Fibrose °2	Anzahl	0	0	2	0	1	0	3
	Hyperpigmentierung °1	Anzahl	2	15	19	21	6	0	63
	Hyperpigmentierung °2	Anzahl	0	0	6	0	0	0	6
	Fatigue Symptomatik	Anzahl	0	1	3	1	0	0	5
	fehlt	Anzahl	0	0	6	0	0	1	7
	Induration	Anzahl	0	2	6	2	0	0	10
	keine	Anzahl	3	10	27	17	5	0	62
	Resthämatom	Anzahl	0	1	2	0	0	0	3
Gesamt		Anzahl	6	28	70	40	13	1	158/169

4.7 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Akuttoxizitäten

Bei n=69 (43,7%) der Fälle wurde der Tumor im oberen äußeren Quadranten lokalisiert, n=32 (20,3%) der Frauen hatten den Tumor im oberen inneren Quadranten. Grundsätzlich ist es schwierig Abhängigkeiten zu erkennen, da die prozentuale Darstellung der vorgekommenen Akutfolgen in Bezug auf die Fälle pro Quadranten ähnliche Werte zeigen. Es ist jedoch auffällig, dass die im Quadranten „oben mittig“ diagnostizierten Akutfolgen Erythem °3 und Serom nicht vorkommen.

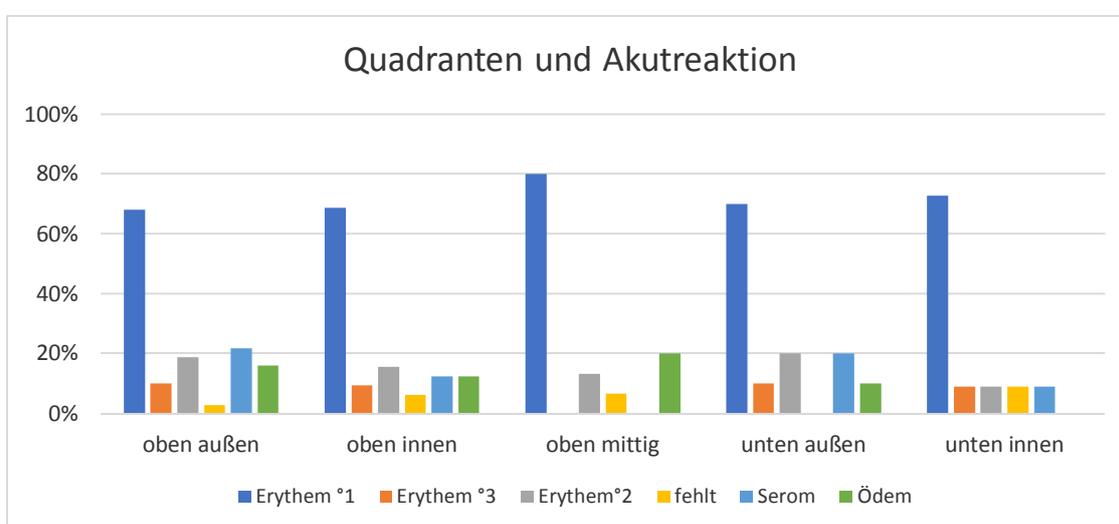


Abbildung 24: Tumorlokalisation (Quadranten) in Korrelation zu Akutreaktionen

Tabelle 16: Verteilung der Akutreaktionen auf Quadranten

			Verteilung Quadranten					andere	Gesamt
			oben außen	oben innen	oben mittig	unten außen	unten innen		
Akut	Erythem °1	Anzahl	47	22	12	7	8	12	108
	Erythem °3	Anzahl	7	3	0	1	1	1	13
	Erythem °2	Anzahl	13	5	2	2	1	6	29
	fehlt	Anzahl	2	2	1	0	1	1	7
	keine	Anzahl	0	0	0	0	0	1	1
	Serom	Anzahl	15	4	0	2	1	1	23
	Ödem	Anzahl	11	4	3	1	0	0	19
Gesamt		Anzahl	69	32	15	10	11	21	158/200

4.8 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Spättoxizitäten

Lokalisierte Tumore in den Quadranten „unten außen“ und „unten innen“ haben insgesamt höhere Spättoxizitäten wie Hyperpigmentierung °1, Fibrose °1, Hyperpigmentierung °2, Fatigue Symptomatik oder Resthämatom. n=62 (39,2%) Fälle haben keine Spättoxizitäten entwickelt.

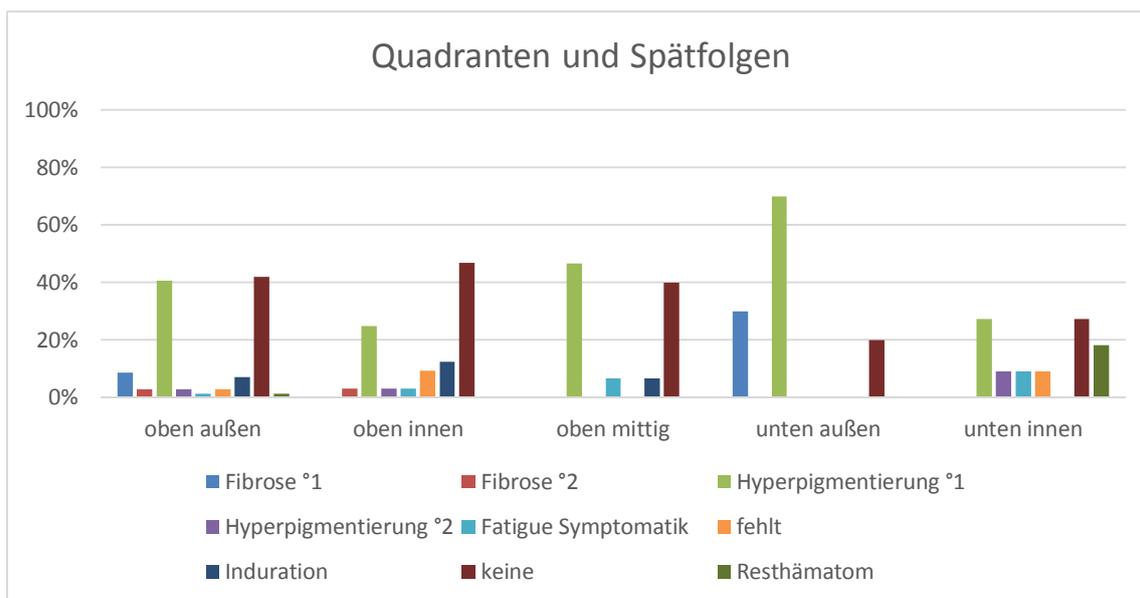


Abbildung 25: Tumorlokalisation (Quadranten) in Korrelation zu Spätfolgen

Tabelle 17: Verteilung der Spätfolgen auf Quadranten

			Verteilung Quadranten					andere	Gesamt
			oben außen	oben innen	oben mittig	unten außen	unten innen		
Spätfolgen	Fibrose °1	Anzahl	6	0	0	3	0	1	10
	Fibrose °2	Anzahl	2	1	0	0	0	0	3
	Hyperpigmentierung °1	Anzahl	28	8	7	7	3	10	63
	Hyperpigmentierung °2	Anzahl	2	1	0	0	1	2	6
	Fatigue Symptomatik	Anzahl	1	1	1	0	1	1	5
	fehlt	Anzahl	2	3	0	0	1	1	7
	Induration	Anzahl	5	4	1	0	0	0	10
	keine	Anzahl	29	15	6	2	3	7	62
	Resthämatom	Anzahl	1	0	0	0	2	0	3
Gesamt	Anzahl	69	32	15	10	11	21	158/169	

4.9 Korrelation zwischen Alter und Akuttoxizitäten

n = 107 (67,7%) der Frauen befanden sich in den Altersgruppen 50-70 Jahre. In diesen Altersgruppen sind n = 134 (67%) der Akutreaktionen aufgetreten. Grundsätzlich lassen sich keine auffälligen Zusammenhänge erkennen, allerdings treten n = 14 (60,87%) aller Serome in der Altersgruppe 60-70 Jahre auf.

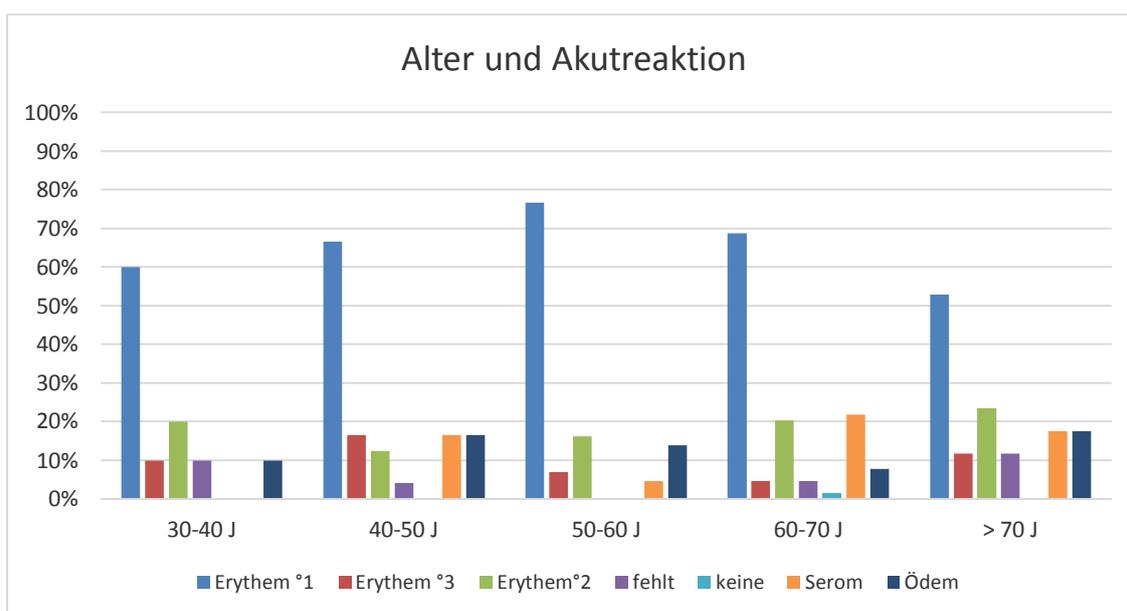


Abbildung 26: Altersgruppe in Korrelation zu Akutreaktionen

Tabelle 18: Verteilung der Akutreaktionen auf die Altersgruppe

			Altersgruppen					Gesamt
			30-40 J	40-50 J	50-60 J	60-70 J	> 70 J	
Akut	Erythem °1	Anzahl	6	16	33	44	9	108
	Erythem °3	Anzahl	1	4	3	3	2	13
	Erythem °2	Anzahl	2	3	7	13	4	29
	fehlt	Anzahl	1	1	0	3	2	7
	keine	Anzahl	0	0	0	1	0	1
	Serom	Anzahl	0	4	2	14	3	23
	Ödem	Anzahl	1	4	6	5	3	19
Gesamt		Anzahl	10	24	43	64	17	158/200

4.10 Korrelation zwischen Alter und Spättoxizitäten

Auch bei den Spätfolgen in Korrelation zum Alter lassen sich keine auffälligen Zusammenhänge erkennen, allerdings ist auffällig, dass bei n = 62 (39,2%) der Fälle keine Spätfolgen aufgetreten sind.

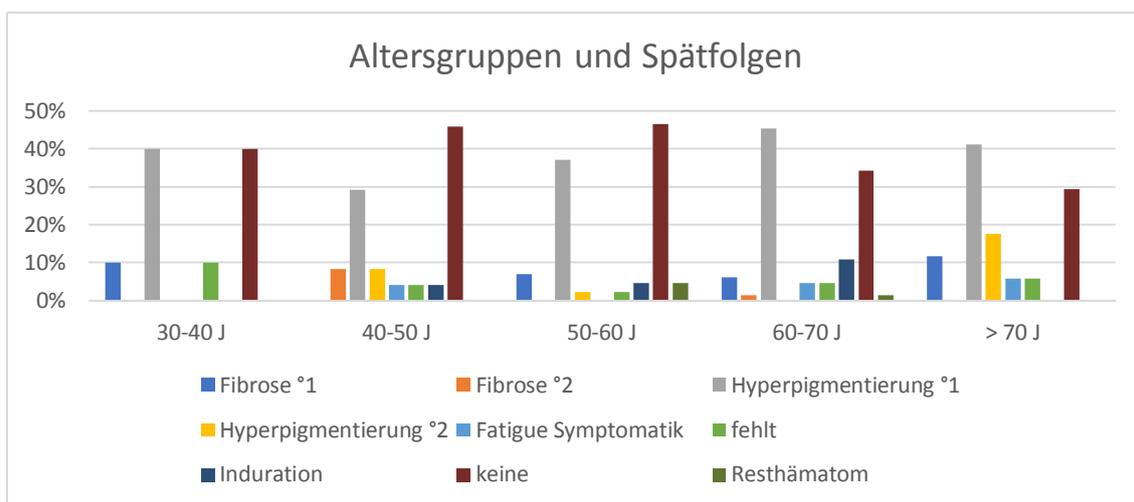


Abbildung 27: Altersgruppen in Korrelation zu Spätfolgen

Tabelle 19: Verteilung der Spätfolgen auf die Altersgruppe

			Altersgruppen					Gesamt
			30-40 J	40-50 J	50-60 J	60-70 J	> 70 J	
Spätfolgen	Fibrose °1	Anzahl	1	0	3	4	2	10
	Fibrose °2	Anzahl	0	2	0	1	0	3
	Hyperpigmentierung °1	Anzahl	4	7	16	29	7	63
	Hyperpigmentierung °2	Anzahl	0	2	1	0	3	6
	Fatigue Symptomatik	Anzahl	0	1	0	3	1	5
	fehlt	Anzahl	1	1	1	3	1	7
	Induration	Anzahl	0	1	2	7	0	10
	keine	Anzahl	4	11	20	22	5	62
	Resthämatom	Anzahl	0	0	2	1	0	3
Gesamt	Anzahl	10	24	43	64	17	158/169	

4.11 Auswertung der Patientinnen-Fragebögen

Die aufgeführten Fragen im Fragebogen zur subjektiven Bewertung des kosmetischen Ergebnisses und des Wohlbefindens wurden durch N=158 Patientinnen beantwortet. Zur vereinfachten Darstellung wurden die möglichen Antworten des Standardfragebogens zusammengefasst (Gar nicht = Nein) (Ein bisschen, Ja und Sehr = Ja).

Fragen, die sich auf das psychische, kosmetische und ästhetische Empfinden bezogen, wurden nur von ca. der Hälfte der Patientinnen mit negativem Ergebnis beantwortet, so dass grundsätzlich die andere Hälfte der Patientinnen mit ihrem eigenen Körperbild weiterhin und weitestgehend zufrieden war.

Der überwiegende Teil der Patientinnen hatte Hautprobleme der behandelten Brust und verspürte eine Überempfindlichkeit.

Schmerzen wurden von ca. der Hälfte der Patientinnen empfunden.

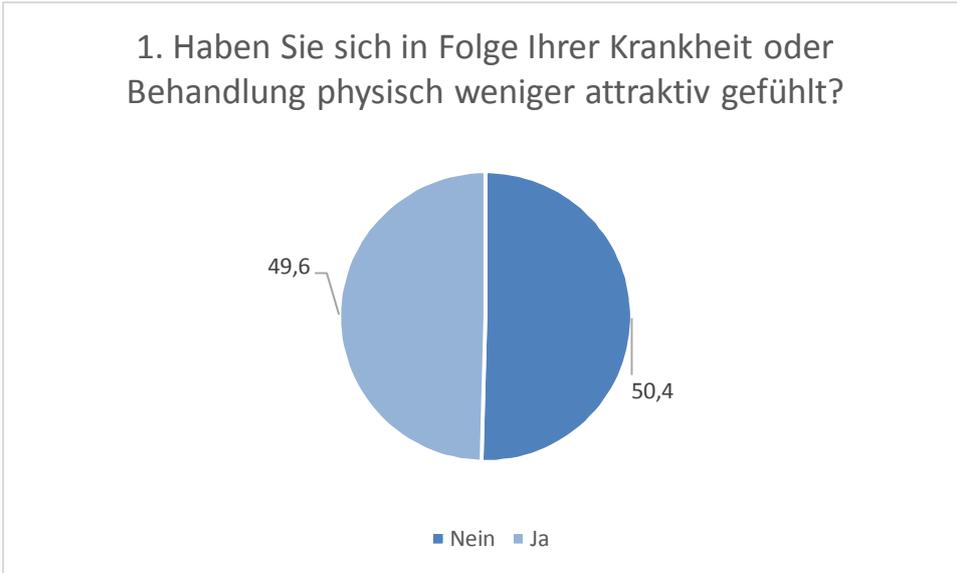


Abbildung 28: Auswertung Frage 1

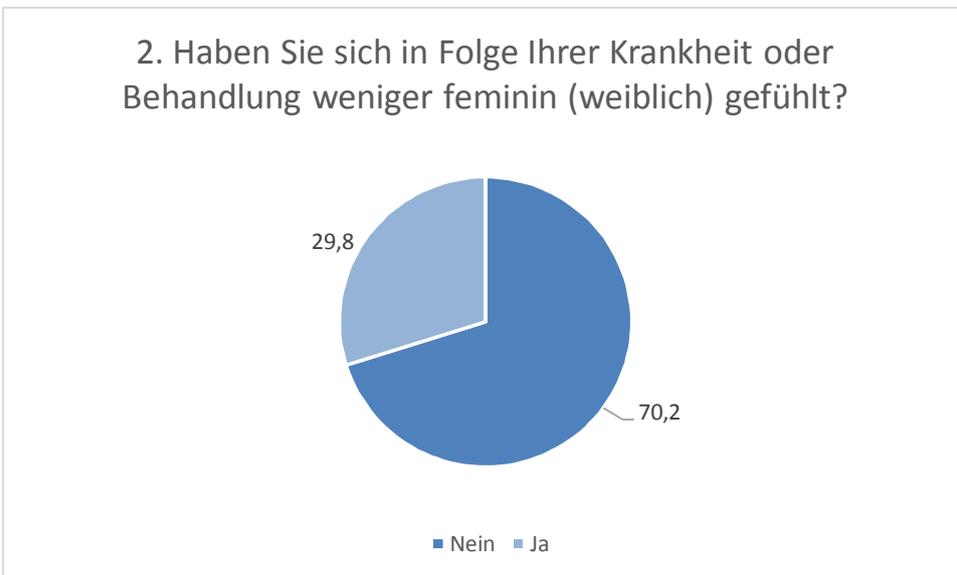


Abbildung 29: Auswertung Frage 2



Abbildung 30: Auswertung Frage 3

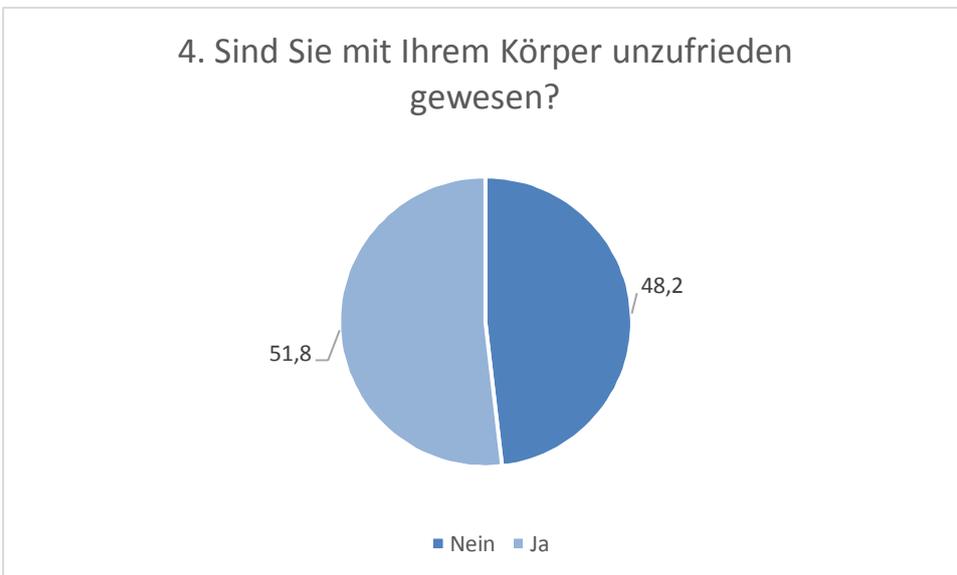


Abbildung 31: Auswertung Frage 4



Abbildung 32: Auswertung Frage 5

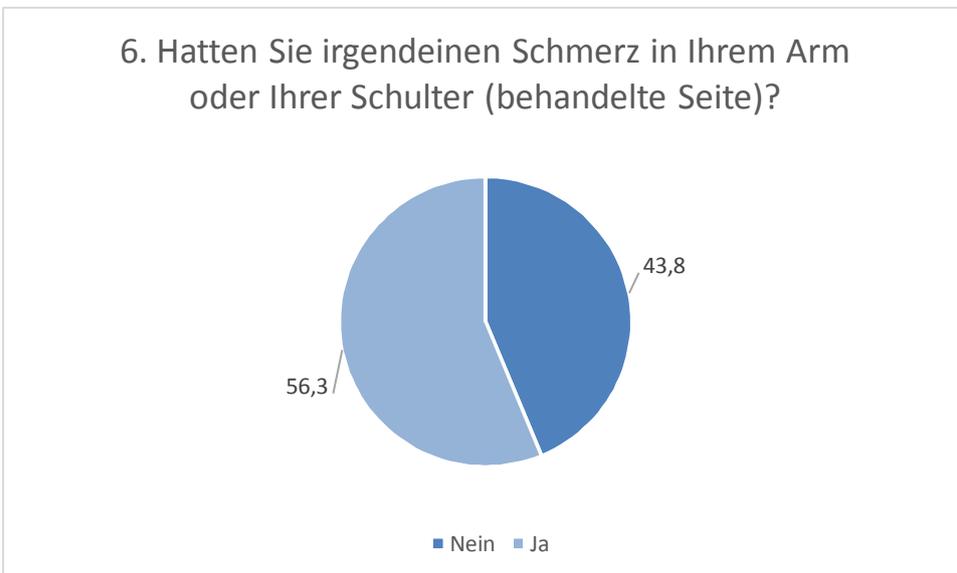


Abbildung 33: Auswertung Frage 6

7. Hatten Sie einen geschwollenen Arm, eine geschwollene Hand (behandelte Seite)?

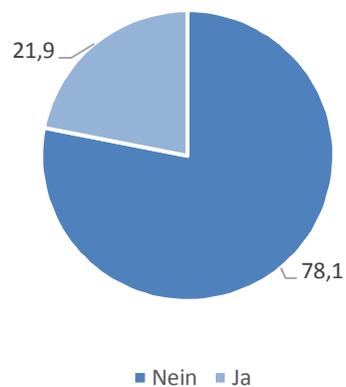


Abbildung 34: Auswertung Frage 7

8. War es schwierig, Ihren Arm anzuheben oder ihn seitwärts zu bewegen?

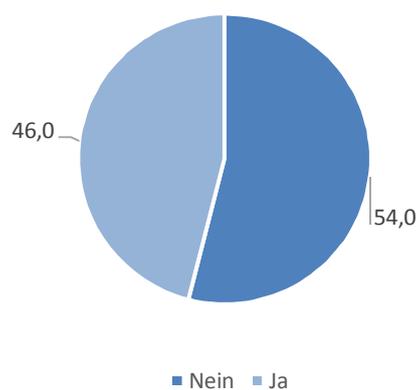


Abbildung 35: Auswertung Frage 8

9. Haben Sie irgendeinen Schmerz im Bereich Ihrer betroffenen Brust gehabt nach Operation und Bestrahlung?

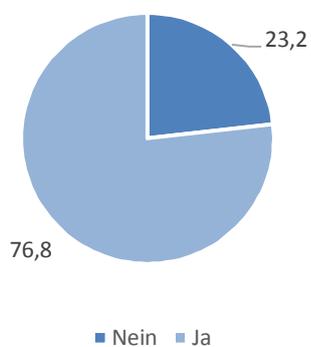


Abbildung 36: Auswertung Frage 9

10. War der operierte und bestrahlte Bereich Ihrer betroffenen Brust geschwollen?

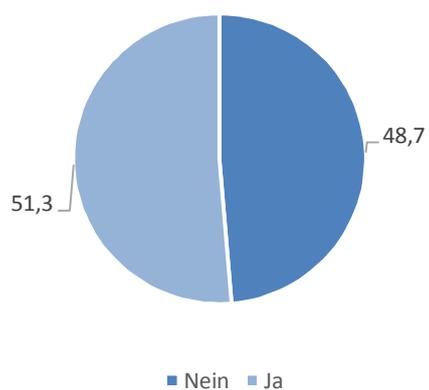


Abbildung 37: Auswertung Frage 10

11. War der operierte und bestrahlte Bereich Ihrer betroffenen Brust überempfindlich?

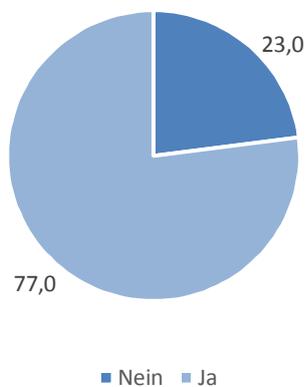


Abbildung 38: Auswertung Frage 11

12. Hatten Sie Hautprobleme auf oder in dem Bereich Ihrer behandelten Brust gehabt?

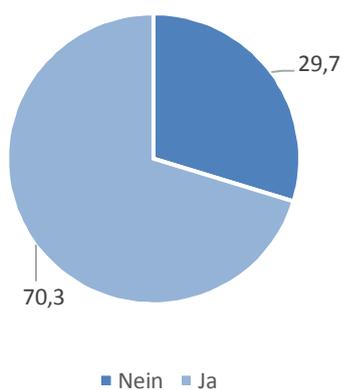


Abbildung 39: Auswertung Frage 12

5. Diskussion

Es gibt verschiedene Methoden und Verfahren, die im Rahmen der radiotherapeutischen Behandlung eines Mammakarzinoms zur Anwendung kommen. Die intraoperative Strahlentherapie als Boost während der brusterhaltenden Operation ist eine der klinisch etablierten Methoden. Viele Studien über IORT belegen, dass die Toxizitäten insgesamt gering sind und die Lebensqualität weiterhin gut erhalten bleibt. Auch die Tatsache, dass die Lokalrezidivrate gering ist, wie auch in anderen Studien gezeigt wird, spricht für die Effektivität dieser Methode (Vaidya et al. 2006, Reitsamer et al. 2008, Blank et al. 2010, Lemanski et al. 2010).

Wie bereits erwähnt, ist Ziel dieser Arbeit, den Stellenwert der Boost-Bestrahlung bei Mammakarzinom mittels Intraoperativer Radiotherapie (IORT) nach brusterhaltender Therapie (BET), unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren, auf Akut- und Spättoxizität zu untersuchen. Zusätzlich wird das subjektive Wohlempfinden der Patientinnen und die eigene Einschätzung über das kosmetische Ergebnis anhand der Auswertung von Fragebögen dargestellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patientinnen, die eine IORT während der BET bekommen hatten, postoperativ in definierten Abständen untersucht.

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Alter, Applikatorgröße bzw. Lage des Tumors und Akut- bzw. Spättoxizitäten festgestellt werden.

Akute und chronische Toxizität wurden analysiert. $n = 1$ der Fälle weisen keine Akutfolgen und $n = 62$ der Patientinnen keine Spätfolgen auf. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer IORT Studien.

Eine schwerwiegende Komplikation trat nur in einem Fall auf, als bei der Patientin ein Serom entstand, das eine Punktion erforderte.

Die chronische Toxizität der Teleangktesien wurde in unserer Studie im Zeitraum von zwei Jahren nicht beobachtet, da diese normalerweise zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Der Nachbeobachtungszeitraum war für unsere Studie zu kurz, um die entsprechenden Symptome dieser Nebenwirkung feststellen zu können.

Insgesamt verlief die Toxizität in unserer Studie, wie auch in anderen IORT Studien, mild. Die Lokalrezidivrate belief sich im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren auf 0%. Um eine abschließende Wertung vorzunehmen ist der Nachbeobachtungszeitraum auch hier zu kurz.

Prinzipiell sind Beobachtungszeiträume bei Mammakarzinom von zehn Jahren notwendig um ein endgültiges Ergebnis zu erhalten. Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit können sowohl die Lokalrezidivrate als auch die Spättoxizität noch ansteigen.

Daher müssten weitergehende Auswirkungen in einer zusätzlichen Studie mit einem längerfristigen Beobachtungszeitraum nochmals analysiert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie sind mit den Resultaten anderer im Folgenden skizzierten Studien vergleichbar.

In einer Studie an der Universitätsmedizin Mannheim, wurden 154 Patientinnen im Zeitraum Februar 2002 bis Dezember 2007 mittels IORT von 20 Gy, gefolgt von einer perkutanen Homogenenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 46-50Gy, behandelt. Dabei ergaben sich niedrige Rezidivraten und eine niedrige Toxizität (Wenz et al. 2010). Wenz et al. (2010) stellten fest, dass sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren eine niedrige Lokalrezidivrate von 1.5% ergab. Diese ist vergleichbar mit den Ergebnissen der multizentrischen EORTC-Studie „Boost versus no boost“ mit einer Lokalrezidivrate von 4.3% (Tiefenbacher et al. 2003, Bartelink et al. 2001).

Die folgenden zwei kurz skizzierten Studien, TARGIT-A (Targeted Intraoperative Radiotherapy) und ELIOT (Electron Intraoperative Radiotherapy), hatten die Rate von Lokalrezidivien als Hauptaugenmerk. Die Vermeidung dieser wird als Zweck der Radiotherapie angesehen (Sütterlin et. al 2015).

In der internationalen, prospektiven randomisierten TARGIT A-Studie zeigt Vaidya, dass die einmalige intraoperative Bestrahlung genauso wirksam ist wie die erheblich längere postoperative externe Bestrahlung. In dieser Studie haben insgesamt 3451 Patientinnen aus 11 Ländern (734 aus deutschen Zentren) mit überwiegend positiven Prognosefaktoren teilgenommen. 1.721 Frauen wurden mit einer zielgerichteten Bestrahlung (TARGIT) und 1.730 Patientinnen mit einer konventionellen Ganzbrustbestrahlung behandelt.

Im sogenannten „Prepathology Stratum“ der Studie wurden 2.298 Frauen einbezogen bei denen die IORT unmittelbar nach der Entfernung des Tumorbettes während der primären Operation erfolgte.

In der Kontrollgruppe wurde die IORT im Rahmen eines Zweiteingriffes, nach der brusterhaltenden Operation und dem Vorliegen der endgültigen Histologie, appliziert.

Die IORT hatte eine einmalige Applikation von 20 Gy mittels INTRABEAM-System.

Die Lokalrezidivrate betrug nach 5 Jahren bei den IORT-Patientinnen 3,3% vs. 1,3% in der Kontrollgruppe nach einer konventionellen postoperativen Radiotherapie. Daraus ergab sich auf Basis der im Vorfeld angegebenen Parameter (Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 2,5%-Punkten) keine Unterlegenheit bezogen auf das Gesamtkollektiv. Bezogen auf die Patientinnen, die eine sofortige IORT erhielten, gab es keine signifikanten Unterschiede im Bereich des Lokalrezidivrisikos. Außerdem konnten weder bei der

Gesamtmortalität noch bei der Brustkrebssterblichkeit signifikante Unterschiede beider Gruppen festgestellt werden.

Auch die nach vielen Jahren beobachteten Ergebnisse der Lebensqualität und des kosmetischen Resultates zeigen keine Unterlegenheit der alleinigen IORT im Verhältnis zur externen Ganzbrustbestrahlung (EBRT). Patientinnen mit einer alleinigen IORT klagten weniger über Brust- bzw. - Armbeschwerden. Nach drei Jahren gab es weniger höhergradige Toxizitäten bei der alleinigen IORT.

Eine weitere Studie ist die ELIOT-Studie mit 1.186 Patientinnen in zwei Therapiearmen randomisiert. Im experimentellen Arm erhielten die Patientinnen eine IORT mit 1x21 Gy Elektronen und im Kontrollarm eine Bestrahlung der gesamten Brust mit 50 Gy in 2 Gy Einzeldosis in 5 Wochen. Professor Dr. med. Budach berichtet 2013 als Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) über die Ergebnisse dieser Studie. Nach 5 Jahren war die Lokalrezidivrate mit der alleinigen IORT Behandlung um den Faktor 6,5 höher als bei den Patientinnen mit Ganzbrustbestrahlung (47 versus 7 Ereignisse, $p < 0,001$). In der Untergruppe der Patientinnen mit einem Tumor unter 1 cm mit günstigen Prognosefaktoren war die Rückfallrate in beiden Therapiearmen dagegen extrem niedrig (1 versus 2 Ereignisse), so dass in dieser Untergruppe eine alleinige IORT möglich erscheint (Budach 2013). Zwiefel et al. (2011) berichten von auffällig erhöhten Rezidivraten (7.7%) bei jüngeren Patientinnen (<50 Jahre) in der ELIOT-Studie. Die Schlussfolgerung dessen ist, dass man bei jüngeren Patientinnen auf die alleinige IORT verzichten sollte.

Beide Studien zeigen, dass es eine Untergruppe von Patientinnen gibt, bei denen eine alleinige IORT zu ähnlich niedrigen Rezidivrisiken führt wie bei einer Ganzbrustbestrahlung. Die Eignung einer Patientin für die Therapieform der alleinigen IORT muss im Vorfeld abgeklärt werden. Eine IORT ist nicht immer durchführbar, daher ist eine interdisziplinäre Abstimmung im Vorfeld unabdingbar. Entscheidend ist ein nicht zu großer Haut-Tumor-Abstand, eine nicht zu große Tumorkavität oder eine Kombination aus beiden.

Auch sollen für die Therapieoption folgende Voraussetzungen berücksichtigt werden: ein invasiv-duktales Mammakarzinom vom Luminal A Typ mit einer Tumorgöße von weniger als 2 cm ohne ausgedehnte intraduktale Komponente und mit unauffälligen axillären Lymphknoten (Sütterlin et al. 2015, Sedlmayer et al. 2013).

Wie schon in der Targit-A Studie beschrieben, spielt ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis eine wichtige Rolle in der gesamten Therapie des Mammakarzinoms.

Bei onkologischen Therapien gewinnen subjektive Parameter wie die Lebensqualität zunehmend an Bedeutung. Diese können unabhängig der Bewertungen durch den Behandler direkt beim Patienten erfragt werden. Die Belastung des Patienten bspw. durch Schmerzen, Fatigue und soziale Krankheitsfolgen üben einen beträchtlichen Einfluss auf das Wohlergehen aus und können nur durch direkte Aussagen des Patienten selbst erfasst werden. Die routinemäßige Erhebung von Patient-Reported Outcomes (PROs) bietet mehrere Vorteile: die Identifikation von Beeinträchtigungen, Verbesserung der Arzt-Patienten-Kommunikation, umfangreichere Beurteilung des Behandlungserfolgs und die direkte Abstimmung von Interventionen auf die Bedürfnisse des Patienten (Wintner et al. 2012).

Auch Blank et. al haben die Vorteile einer individuellen Patientinnenbefragung erkannt. Patientinnen mit IORT als Boost zeigten in einer Untersuchung mit einer medianen Nachsorgezeit von fast drei Jahren eine gute Lebensqualität (Blank et. al 2010).

Es ist wichtig, dass eine Patientenbewertung nicht nur das ästhetische Ergebnis berücksichtigt, sondern auch sowohl die Körperwahrnehmung als auch die psychosoziale Komponente, wie z.B. die Sorge der Patientinnen um deren Gesundheit.

Die Diskrepanz zwischen der Meinung der Patientinnen und der Beurteilung durch den Arzt sowie Unterschiede in der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses machen den Vergleich der verschiedenen Studien schwierig.

In unserer Studie fand die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses ausschließlich durch Patientinnen statt. In Bezug auf das Empfinden der eigenen Weiblichkeit nach der Operation konnten die Gefragten in 4 Graden (gar nicht, ein bisschen, ja, sehr) urteilen. Anders als in anderen Studien, in denen das Ergebnis vom behandelten Arzt und der Patientin wie folgt abgegeben wird: exzellent, gut, zufriedenstellend und schlecht (Dubois et al. 1997) oder etwas weniger differenziert, z.B. akzeptabel oder exzellent (Hoeller et al. 2003).

6. Zusammenfassung / Summary

Die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar mit Resultaten, die in der Literatur bereits beschrieben sind. Sowohl Akut- als auch Spättoxizität wurden nur bei wenigen Patientinnen beobachtet. Für die IORT als Boostbestrahlung spricht besonders die minimale Rezidivrate. Zusätzlich stellt die Methode mit dem Intrabeam-System eine einfache und komfortable Option dar. Sie ist leicht in den Operationssälen einsetzbar und ist mit geringem intraoperativen Aufwand verbunden.

The results of this study are comparable with outcomes, that were being constituted in literature already. Both, acute toxicity and longterm toxicity, were being observed at only a few patients. Especially the minimal relapse rate militates in favor of the IORT as boost radiation. In addition to that, the use of the Intrabeam-system methodology represents a simple and comfortable option. It's easy to be applied in an operating room and can be used with only little operative efforts.

7. Abkürzungsverzeichnis

APBI	Accelerated Partial Breast Irridation
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA	Breast Cancer
CT	Computertomographie
CTC	Common toxicity Criteria
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ELIOT	Electron Intraoperative Radiotherapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GY	GRAY
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
IORT	Intraoperative Radiotherapie
LK	Lymphknoten
SPSS	Superior Performing Statistical Software
TARGIT	Targeted Intraoperative Radiotherapy

8. Literaturverzeichnis

Abe M (1984) Intraoperative Radiotherapie - past, present, future. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10: 1987-1990.

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Colette L, Pierart M (2001), Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 345: 1378-1387.

Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et. al. (2015), Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 16: 47–56.

Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, Wenz F (2010), Single-Center Long-Term Follow-Up After Intraoperative Radiotherapy as a Boost During Breast-Conserving Surgery Using Low-Kilovoltage X-Rays. Annals of Surgical Oncology Suppl 3: 352-358.

Blank E, Welzel G, Sütterlin M, Wenz F (2010), Lebensqualität nach intraoperativer Radiotherapie (IORT) als Boost beim Mammakarzinom, [Online im Internet] URL: (<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1250410>), [Stand: 12.08.2017 13:41].

Bodmer A, Castiglione M (2011), Mammakarzinom im Frühstadium: St. Gallen Konsensus 2011, Im Fokus Mammakarzinom, Schweizer Zeitschrift für Onkologie 3/2011, [Online im Internet] URL: (https://www.rosenfluh.ch/media/onkologie/2011/03/mammakarzinom_im_Fruehstadium.fin.pdf), [Stand: 23.08.2017 19:29].

Bortz J, Döring N (2006), Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler, Springer-Lehrbuch:137-293.

Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A (2007), Maligne Tumoren der Mamma, Gynäkologie und Geburtshilfe 5.Auflage, Thieme-Verlag: 241-247.

Budach W, Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) (2013), Intraoperative Bestrahlung–welche Erfolge können wir vorweisen? München
[Online im Internet] URL:
http://www.senologie.org/fileadmin/media/documents/Presse/Budach_Intraoperative_Strahlung_FIN.pdf [Stand: 12.08.2016, 11:40].

Dubois JB, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet Ph, Pujol H (1997), IORT in breast carcinomas. Front Radiat Ther Oncol 31: 131-137.

Fietkau R, Strnad V, Mammakarzinom Brachytherapie, Universitätsklinikum Erlangen, Vers. 10/09.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N (2002), Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347: 1233-1241.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland (2005 – 2006), Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 8. Auflage 2012; 64 – 67 [Online im Internet] URL:
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [Stand: 27.07.2015, 11:43].

Hoeller U, Tribius S, Kuhlmei A, Grader K, Fehlauer F, Alberti W (2003), Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA Scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1013-1018.

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, AWMF- Register-Nummer: 032-045OL, Juli 2012: 22-24,54-55, 58
[Online im Internet] URL:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf, [Stand: 28.07.2016, 14:30].

Jang P, Strahlentherapie beim Mammakarzinom, *ÄP Gynäkologie*, 5_2013.

Karstens JH, Janssen St, Werner M, Meyer A, Bruns F, Meier K, Bremer M (2010), Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht, *Lehmanns Media*: 33-40.

Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutkowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Ailleres N, Fenoglietto P, Dubois JB (2010), Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the Montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*,76: 698–703.

Lindner Ch (2012), Mammakarzinom im Wandel, *Brustkrebs 2012/2013 Aktuelle Standards und die Entwicklung von neuen Sichtweisen und Therapieprinzipien*, *Hamburger Ärzteblatt*, 11/2012: 11-13.

Matuschek C, Budach W (2008), Strahlentherapie des Mammakarzinoms, *Der Onkologe* 2008.14: 497-503.

Miamed Amboss, Mammakarzinom/Therapie [Online im Internet] URL:
https://amboss.miamed.de/library#xid=_k05qT [Stand: 28.07.2016, 15:00].

Mundhenke C (2011), Diagnostik und Therapie des Lokalrezidivs.
Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Thieme-Verlag:
261.

Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Glueck S, Nairz O,
Deutschmann H, Merz F, Peintinger F (2008) Concepts and techniques of
intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. *Breast Cancer*, 15:40–46.

Sauer R, Wenz F, Haase W, Souchon R, Sautter-Bihl M-L, Brustkrebs:
Teilbestrahlung nach brusterhaltender Operation, Deutsches Ärzteblatt, JG
103, Heft 9, 3. März 2006: A-539 / B-462 / C-442.

Seegenschmiedt M.H. (1998), Nebenwirkungen in der Onkologie Internationale
Systematik und Dokumentation, Springer, 4: 24-25.

Seegenschmiedt, M.H. (2006), Nebenwirkungen, Strahlentherapie, Springer:
229-284.

Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau
R, Haase W, Harms W, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2013),
DEGRO practical guidelines:radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy
following breast conserving therapy for invasive breast cancer.
Strahlenther Onkol,189 (10) : 825–833.

Sinn HP (2005), V Schlüssel 5: Common Toxicity Criteria (CTC) für
die Bewertung von Nebenwirkungen, Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
[Online im Internet] URL:
<https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/E5.pdf>: 27, [Stand: 13.08.2017
16:04].

Sütterlin M, Sperk E, Berlit S, Wenz F, Tuschy B (2015), Intraoperative Strahlentherapie mit niederenergetischen Röntgenstrahlen beim Mammakarzinom, GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE, DZKF 3: 19-24.

Tiefenbacher U, Scheda A, Melchert F, Wenz F (2003), Radiotherapie der Mamma bei brusterhaltender Operation. *Onkologie* 2003. 9: 1023-1033.

Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D`Souza DP, Naidu SV, Morgan S, Metaxas M, Harte KJ, Sliski AP, Thomson E (2001), Targeted intraoperative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 12: 1075-1080.

Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, Hilaris B, Houghton J, Saunders C, Corica T, Roncadin M, Kraus-Tiefenbacher U, Melchaert F, Keshtgar M, Sainsbury R, Douek M, Harrison E, Thompson A, Joseph D (2006), Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:1335–8.

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS (2010), Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376: 91-102.

Vaidya J S, Wenz F, Bulsara M, Tobias J S, Joseph D J, Keshtgar M, Flyger H L, Massarut S, Alvarado M, Saunders Ch, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar J A, Holtveg H M R, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves Ch, Potyka I, Corica T, Williams N R, Baum M (2014), on behalf of the TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 383: 603-613.

Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, Veronesi P, Arnone P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Rotmensz N, Sangalli C, Sances D, Maisonneuve P (2010), Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat*; 124: 141-151.

Wannenmacher M, Debus J, Wenz F, *Strahlentherapie* (2013), 18: 517-555.

Wenz F, Steil V, Herskind C, Sommer H, Friese K, Sütterlin M, Kraus-Tiefenbach U (2007), Intraoperative Radiotherapie (IORT) beim Mammakarzinom mit dem INTRABEAM-System, *Gynäkologie* 40:464-467.

Wenz F, Sütterlin M, (2010), TARGIT E- Studienprotokoll, Stand 03.12.2010, Version 2.7. Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie und Universitätsfrauenklinik, Universitätsmedizin Mannheim: 1-27.

Wenz F, Intraoperative Strahlentherapie in Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T (2010), *Mammakarzinom: Interdisziplinär*. 4. Aufl.; Springer: Berlin/Heidelberg: 169-173.

Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sütterlin M, Kraus-Tiefenbacher U (2010), Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1; 77(5): 1309-1314.

Wenz F. Partialbrustbestrahlung nach Mammakarzinom. Die adjuvante intraoperative Radiotherapie als alternatives Behandlungskonzept: <https://cme.medlearning.de/carl-zeiss-meditec/partialbrustbestrahlung/media/pdf/CME.pdf>): 1-27, [Stand: 18.07.2016 17:51].

Wintner L, Giesinger J M , Kemmler G, Sztankay M, Oberguggenberger A, Gamper E-M, Sperner-Unterweger B, Holzner B (2012), Verwendung und Nutzen von Patient-Reported Outcomes in der onkologischen Behandlung: eine Übersicht, Wiener klinische Wochenschrift, May 2012, Volume 124, Issue 9–10: 293–30 [Online im Internet] URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-012-0168-3> [Stand: 12.08.2017 13:27].

Zeiss, IntraBeam System [Online im Internet] URL: <https://www.zeiss.de/meditec/produkte/intraoperative-strahlentherapie/intra-beam-system.html> [Stand: 07.10.2017, 14:05].

Zwiefel K, Mohrmann S, Schönherr A, Janni W (2011), Intraoperative Strahlentherapie (IORT) beim Mammakarzinom, Helfen wir wirklich den Patientinnen? Gynäkologie 44:303–308, [Online im Internet] URL: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Newsletter/NL11-09-Zwiefel_Gynaekologie%20aktuell_Der%20Gynaekologie_04-2011.pdf [Stand: 12.08.2016, 12:14].

9. Anhang

9.1 Fragebogen

Tabelle 20: Fragebogen

	Gar nicht	ein bißchen	ja	sehr	Freier Kommentar
1. Haben Sie sich in Folge Ihrer Krankheit oder Behandlung physisch weniger attraktiv gefühlt?					
2. Haben Sie sich in Folge Ihrer Krankheit oder Behandlung weniger feminin (weiblich) gefühlt?					
3. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen?					
4. Sind Sie mit Ihrem Körper unzufrieden gewesen?					
5. Waren Sie über Ihre Gesundheit besorgt?					
6. Hatten Sie irgendeinen Schmerz in Ihrem Arm oder Ihrer Schulter (behandelte Seite)?					
7. Hatten Sie einen geschwollenen Arm, eine geschwollene Hand (behandelte Seite) ?					
8. War es schwierig, Ihren Arm anzuheben oder ihn seitwärts zu bewegen?					

9. Haben Sie irgendeinen Schmerz im Bereich Ihrer betroffenen Brust gehabt nach Operation und Bestrahlung?					
10 .War der operierte und bestrahlte Bereich Ihrer betroffenen Brust geschwollen?					
11. War der operierte und bestrahlte Bereich Ihrer betroffenen Brust überempfindlich?					
12. Hatten Sie Hautprobleme auf oder in dem Bereich Ihrer behandelten Brust gehabt?					

9.2 Prozentuale Auswertungen der Korrelationen (SPSS Statistics Version 20.0)

Tabelle 21: Prozentualer Anteil der Akutreaktionen in Bezug auf die Applikatorgröße

	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
Erythem °1	66,7%	75,0%	71,4%	62,5%	61,5%	0,0%
Erythem °3	0,0%	10,7%	7,1%	12,5%	0,0%	0,0%
Erythem °2	33,3%	10,7%	15,7%	20,0%	38,5%	0,0%
fehlt	0,0%	3,6%	5,7%	2,5%	0,0%	100,0%
keine	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	0,0%	0,0%
Serom	0,0%	17,9%	15,7%	12,5%	15,4%	0,0%
Ödem	0,0%	17,9%	8,6%	15,0%	15,4%	0,0%

Tabelle 22: Prozentualer Anteil der Spätfolgen in Bezug auf die Applikatorgröße

	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
Fibrose °1	16,7%	3,6%	5,7%	7,5%	7,7%	0,0%
Fibrose °2	0,0%	0,0%	2,9%	0,0%	7,7%	0,0%
Hyperpigmentierung °1	33,3%	53,6%	27,1%	52,5%	46,2%	0,0%
Hyperpigmentierung °2	0,0%	0,0%	8,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Fatigue Symptomatik	0,0%	3,6%	4,3%	2,5%	0,0%	0,0%
fehlt	0,0%	0,0%	8,6%	0,0%	0,0%	100,0%
Induration	0,0%	7,1%	8,6%	5,0%	0,0%	0,0%
keine	50,0%	35,7%	38,6%	42,5%	38,5%	0,0%
Resthämatom	0,0%	3,6%	2,9%	0,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 23: Prozentualer Anteil der Akutreaktionen in den jeweiligen Quadranten

	oben außen	oben innen	oben mittig	unten außen	unten innen
Erythem °1	68,1%	68,8%	80,0%	70,0%	72,7%
Erythem °3	10,1%	9,4%	0,0%	10,0%	9,1%
Erythem °2	18,8%	15,6%	13,3%	20,0%	9,1%
fehlt	2,9%	6,3%	6,7%	0,0%	9,1%
Serom	21,7%	12,5%	0,0%	20,0%	9,1%
Ödem	15,9%	12,5%	20,0%	10,0%	0,0%

Tabelle 24: Prozentualer Anteil der Spätfolgen in den jeweiligen Quadranten

	oben außen	oben innen	oben mittig	unten außen	unten innen
Fibrose °1	8,7%	0,0%	0,0%	30,0%	0,0%
Fibrose °2	2,9%	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperpigmentierung °1	40,6%	25,0%	46,7%	70,0%	27,3%
Hyperpigmentierung °2	2,9%	3,1%	0,0%	0,0%	9,1%
Fatigue Symptomatik	1,4%	3,1%	6,7%	0,0%	9,1%
fehlt	2,9%	9,4%	0,0%	0,0%	9,1%
Induration	7,2%	12,5%	6,7%	0,0%	0,0%
keine	42,0%	46,9%	40,0%	20,0%	27,3%
Resthämatom	1,4%	0,0%	0,0%	0,0%	18,2%

Tabelle 25: Prozentualer Anteil der Akutreaktionen auf die Altersgruppe

	30-40 J	40-50 J	50-60 J	60-70 J	> 70 J
Erythem °1	60,0%	66,7%	76,7%	68,8%	52,9%
Erythem °3	10,0%	16,7%	7,0%	4,7%	11,8%
Erythem °2	20,0%	12,5%	16,3%	20,3%	23,5%
fehlt	10,0%	4,2%	0,0%	4,7%	11,8%
keine	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	0,0%
Serom	0,0%	16,7%	4,7%	21,9%	17,6%
Ödem	10,0%	16,7%	14,0%	7,8%	17,6%

Tabelle 26: Prozentualer Anteil der Spätfolgen auf die Altersgruppe

	30-40 J	40-50 J	50-60 J	60-70 J	> 70 J
Fibrose °1	10,0%	0,0%	7,0%	6,3%	11,8%
Fibrose °2	0,0%	8,3%	0,0%	1,6%	0,0%
Hyperpigmentierung °1	40,0%	29,2%	37,2%	45,3%	41,2%
Hyperpigmentierung °2	0,0%	8,3%	2,3%	0,0%	17,6%
Fatigue Symptomatik	0,0%	4,2%	0,0%	4,7%	5,9%
fehlt	10,0%	4,2%	2,3%	4,7%	5,9%
Induration	0,0%	4,2%	4,7%	10,9%	0,0%
keine	40,0%	45,8%	46,5%	34,4%	29,4%
Resthämatom	0,0%	0,0%	4,7%	1,6%	0,0%

10. Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen, Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am UKE Hamburg. Sie hat mir das Thema überlassen, gab mir auf diese Weise die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit und hat mich während der letzten Jahre zu jeder Zeit sowohl fachlich als auch moralisch sehr unterstützt.

Gleichzeitig möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Florian Würschmidt bedanken, der mir die Erhebung der Daten seiner Patientinnen nicht nur genehmigt hat, sondern mir dabei mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein liebevoller Dank gilt auch meinem Verlobten, Udo Dürholt, für seine hilfreiche Unterstützung und sein Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Schließlich danke ich meinen Eltern Elzbieta und Bogdan Rutyna, meinen Brüdern Andrzej und Pawel sowie meinen langjährigen engen Freunden, Alice und Jürgen Stopka sowie Jürgen Lindenstrauß, die mich während des Studiums und der Promotion liebevoll begleitet haben.

11. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, 23. Oktober 2017

Anna Rutyna