

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Kommissarischer Klinikdirektor: Dr. med. Michael Ehmann)

TARGeted intraoperative radiotherapy des kleinen Mammakarzinoms  
der älteren Patientin (TARGIT-E):  
Sicherheitsauswertung der ersten 144 therapierten Patientinnen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von  
Anna Katharina Bläss, geb. Schreiber

aus  
Darmstadt

2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Frederik Wenz

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	3
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....	4
2.1 Epidemiologie .....	4
2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	5
2.3 Einteilungen und Klassifikationen .....	7
2.4 Prävention .....	12
2.5 Diagnostik .....	13
2.6 Therapie .....	17
2.7 Strahlentherapie .....	24
2.8 Prognose .....	32
2.9 Nachsorge .....	33
2.10 TARGIT-E-Studie .....	35
2.11 Ziel dieser Arbeit .....	38
3 PATIENTINNEN UND METHODEN .....	39
3.1 Patientenkollektiv .....	39
3.2 Operative Therapie .....	43
3.3 Strahlentherapie .....	44
3.4 Statistische Analyse .....	54
4 ERGEBNISSE .....	55
4.1 Allgemeines zur Auswertung .....	55
4.2 Rezidivrate .....	56

4.3	Auftreten von SAEs und SUSARs .....	57
4.4	Spättoxizität der 144 Patientinnen .....	59
4.5	Lebensqualität der 144 Patientinnen .....	71
5	DISKUSSION .....	81
5.1	Kritik und Limitationen an IORT und der TARGIT-E-Studie.....	81
5.2	Rezidivrate .....	82
5.3	SAEs und SUSARs .....	84
5.4	LENT/SOMA.....	85
5.5	Lebensqualität .....	88
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	92
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	94
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	102
9	TABELLENVERZEICHNIS .....	103
10	TABELLARISCHER ANHANG.....	105
10.1	Häufigkeiten der Spättoxizität in den Teilkollektiven.....	105
10.2	Lebensqualitätsdaten der EORTC-C30 und -BR23-Fragebögen .....	107
10.3	LENT/SOMA-Toxizitätsergebnisse ausgewählter Studien.....	114
11	LEBENS LAUF .....	115
12	DANKSAGUNG .....	116

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3D CRT	Three-Dimensional Conformal Radiotherapy
ACR	American College of Radiology; gleichnamige Klassifikation für Beschreibung der Brustdicke
ADH	Atypische Epithelhyperplasie
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
BET	Brusterhaltende Therapie
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA 1&2	Tumorsuppressorgene Breast Cancer 1&2
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
CRF	Case Report Files
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonucleic Acid
DO	Drop out
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EIC	Extensive intraduktale Komponente
ELIOT	ELectron IntraOperative radioTherapy
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor
FEA	Flache Epithelatybie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G	Grading
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IOERT	Intraoperative Electron Radiotherapy
IORT	Intraoperative Radiotherapy
ISF	Investigator Study File
LENT/SOMA	Late Effects Normal Tissue/Subjective, Objective, Management, Analytic
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LH	Luteinisierendes Hormon
LN	Lobuläre Neoplasie
LTFU	Lost to follow up
MRT	Magnetresonanztomographie
NST	No Special Type
PBI	Partial Breast Irradiation
PDR	Pulsed Dose Rate
PET	Positronenemissionstomographie
PR	Progesteronrezeptor

R0	vollständige Entfernung des Tumors bis ins gesunde Gewebe
R1	mikroskopisch sichtbarer Tumor am Rand des entfernten Gewebes, keine vollständige Tumorentfernung
R2	mit bloßem Auge sichtbare Tumorreste im Körper, keine vollständige Tumorentfernung
rrSAE	Radio Related Serious Adverse Event
RS	Rawscore für Auswertung der Lebensqualität
S	Score für Auswertung der Lebensqualität
SAE	Serious Adverse Event
SF	Screening Failure
SLNE	Sentinel Lymph Node Excision
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions
TARGET-A/E	Targeted Intraoperative Radiotherapy A/Elderly
TNM	TNM-Klassifikation (siehe Kapitel 2.1.3.1)
VEGF-Ak	Vascular endothelial growth factor-Antikörper
WBRT	Whole Breast Radio Therapy
WHO	World Health Organization

# 1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Die Diagnose Krebs bedeutet für die Betroffenen und die Angehörigen Lebensveränderungen in einem Ausmaß, welches bei Diagnosemitteilung kaum ergreifbar ist. Die Angst vor Schmerzen, der Operation, Chemotherapie, Nebenwirkungen wie Übelkeit und Haarausfall und nicht zuletzt Therapieversagen mit Metastasierung oder zum Tod führender Erkrankung ist nicht nur bei den Betroffenen groß. Der medizinische Fortschritt konnte die Prognose insbesondere bei Frühstadien des Mammakarzinoms jedoch deutlich verbessern und Therapiemethoden mit weniger Nebenwirkungen und kürzeren Therapiedauern sind auf dem Vormarsch. Eine dieser Methoden ist die intraoperative Radiotherapie (IORT). Im letzten Jahrzehnt erfolgten Studien, welche untersuchten, inwieweit eine postoperative mehrwöchige Bestrahlung von außen durch eine bereits intraoperativ erfolgte Bestrahlung ergänzt oder sogar ersetzt werden kann. Dies kann anstrengende Anreisen und vielfache Bestrahlungstermine für die Betroffenen deutlich reduzieren. Für bestimmte Frauen unter 70 Jahren, mit einem Frühstadium des Mammakarzinoms, konnte bereits eine Gleichwertigkeit der IORT im Vergleich mit der länger andauernden Bestrahlung von außen (WBRT) nachgewiesen werden. Für ältere Frauen, bei denen aufgrund der herabgesetzten Belastbarkeit im Alter und durch Komorbiditäten weitere Herausforderungen im Alltag hinzukommen, fehlen genauere Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkungen der IORT. Die multizentrische TARGIT-E(lderly)-Studie fokussiert sich genau auf diese Gruppe. Rund 540 Frauen über 70 Jahre mit einem Mammakarzinom im Frühstadium erhalten während der Tumoroperation intraoperativ eine Bestrahlung des Tumorbetts und werden anschließend für zehn Jahre in der Nachsorge bezüglich Kriterien wie der Spättoxizität, Lebensqualität, Komplikationen, Kosmetik und besonders entscheidend im Bereich der Rezidive und des Gesamtüberlebens weiter untersucht. Im Rahmen der TARGIT-E-Studie erfolgt nun eine Sicherheitsauswertung der ersten 144 therapierten Patientinnen, für die eine vollständige Nachsorge von zweieinhalb Jahren erfolgte. Hierfür werden die Häufigkeit der Spättoxizitäten und ihr Verlauf, die Entwicklung der beschriebenen Lebensqualität, die Anzahl der lokoregionalen Rezidive, Fernmetastasen, das Gesamtüberleben und die Anzahl an therapiebedürftigen Komplikationen (SAEs und SUSARs) betrachtet und mithilfe der Ergebnisse anderer vergleichbarer Studien bei jüngeren Patientinnen eingeordnet, um die Sicherheit der Studie zu verifizieren.

## 2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

### 2.1 Epidemiologie

Laut des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland 71.640 Frauen und 682 Männer an Brustkrebs. Er ist daher mit 31,2 % immer noch die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (der nicht-melanotische Hautkrebs ausgenommen) und allein 2013 starben etwa 17.800 Frauen daran. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 64,3 Jahren. Die Inzidenz für Brustkrebs ist damit im Vergleich zu den Vorjahren weiter angestiegen, allerdings ist die Rate der fortgeschrittenen Tumore bei der Diagnosestellung zurückgegangen. Dazu beigetragen hat vermutlich das Mammographie-Screening-Programm, das zwischen 2005 und 2009 eingeführt wurde und in dessen Rahmen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre zur Vorsorge eine Mammographie erhalten können. Tumore werden so in früheren Stadien entdeckt und können eher behandelt werden. 45 % der Frauen, die an Brustkrebs erkranken, sind im Screening-Alter. Es wurde beobachtet, dass die Sterberate bei den unter 70-Jährigen in den letzten Jahren zwar deutlich gesunken ist, sich bei Patientinnen über 70 seit 15 Jahren jedoch nur geringfügig verändert hat. 37 % der Neuerkrankten sind 70 Jahre alt oder älter. Über 316.000 Frauen in Deutschland lebten Ende 2013 mit Brustkrebs, wobei hier nur Frauen mit einer Krankheitsdauer von fünf oder weniger Jahren eingerechnet und so Frauen mit längerem Krankheitsverlauf und sich in der Nachsorge befindliche Frauen nicht mit beachtet wurden. Im europäischen Vergleich befindet sich Deutschland mit seiner Inzidenz leicht über dem EU-Mittelwert. Länder wie die Niederlande, Belgien oder Dänemark liegen jedoch noch deutlich darüber. Allgemein ist in Europa ein West-Ostgefälle zu erkennen, da die Brustkrebsraten in den westeuropäischen Ländern deutlich höher sind als in den osteuropäischen. Dieses West-Ostgefälle zeigt sich bei den älteren Frauen auch in Deutschland zwischen den alten und den neuen Bundesländern, bei den jüngeren Frauen hat sich die Inzidenz inzwischen angeglichen. Weltweit sind die Inzidenzraten in Nordamerika am höchsten und in Asien am niedrigsten.<sup>1</sup>



## 2.2 Ätiologie und Pathogenese

Eine Brustkrebserkrankung ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Neben der genetischen Veranlagung können sowohl der Lebensstil als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Die genauen Ursachen der Erkrankung sind dabei noch ungeklärt. Bekannt sind jedoch Risikofaktoren, die das Erkranken an Brustkrebs begünstigen. Eine vereinfachte Auflistung der Risikofaktoren ist in Tabelle 2.1 zu sehen.<sup>2</sup>

Tabelle 2.1: **Risikofaktoren für Brustkrebs**

Quellen: In Anlehnung an Sun et al., 2017, pp.1390-1391<sup>2</sup> und das Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, pp.55+82<sup>3</sup>

<b>Risikofaktoren für Brustkrebs</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohes Alter<sup>2</sup></li> <li>• Vorheriges Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom<sup>3</sup></li> <li>• Familiäre Häufung von Mamma- und Ovarialkarzinom<sup>3</sup></li> <li>• Genmutationen wie BRCA1 &amp; 2<sup>2</sup></li> <li>• Histologische Risikoläsionen<sup>3</sup></li> <li>• Hormontherapie<sup>2</sup></li> <li>• Adipositas<sup>2</sup></li> <li>• Alkoholabusus<sup>2</sup></li> <li>• Frühe Menarche bzw. späte Menopause<sup>2</sup></li> <li>• Nullipara oder späte erste Schwangerschaft<sup>2</sup></li> </ul>

Während sich etwa 90 % der Erkrankungen spontan entwickeln, können 5-10 % auf genetische Komponenten zurückgeführt werden. In den letzten Jahren wurden verschiedenste Genmutationen entdeckt, bei denen es zu einer familiären Häufung von Brustkrebs kommt. Bisher wurden insbesondere die Deletionsmutationen auf den BRCA1- und BRCA2-Tumorsuppressorgenen ausführlich untersucht. So liegt das Risiko einer Brustkrebserkrankung beim Vorhandensein dieser Mutationen bei 50-80 %, einer Brustkrebserkrankung der kontralateralen Brust bei 60 % und das Risiko für Eierstockkrebs bei 15-25 %.<sup>4</sup> Aber auch Mutationen in anderen Genen wie zum Beispiel die Gene RAD51C, welches an der DNA-Strang Reparatur durch Homologe Rekombination beteiligt ist<sup>5</sup>, und RAD51D scheinen das Risiko für Brustkrebs und Eierstockkrebs zu erhöhen<sup>6</sup>. Daher wird Frauen mit bestimmten Risiko- und Familienkonstellationen eine genetische Beratung empfohlen.<sup>3</sup> Diese Indikationen können Tabelle 2.2 entnommen werden.

Tabelle 2.2: **Indikationen für eine molekulargenetische Gendiagnostik**

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, p.55<sup>3</sup>

<b>Indikationen für eine molekulargenetische Gendiagnostik</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• eine Frau mit 35 Jahren oder jünger von Brustkrebs betroffen</li><li>• eine Frau von zwei Brustkrebserkrankungen betroffen, die Ersterkrankung liegt im Alter von 50 Jahren oder jünger</li><li>• eine Frau von Brustkrebs und Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)</li><li>• eine Frau von Brustkrebs und eine Frau von Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)</li><li>• zwei Frauen von Brustkrebs betroffen, mindestens eine davon vor dem 51. Lebensjahr</li><li>• zwei Frauen von Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)</li><li>• drei Frauen von Brustkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)</li><li>• ein Mann von Brustkrebs und eine Frau von Brustkrebs oder Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)</li></ul>

### **2.3 Einteilungen und Klassifikationen**

Um international Befunde standardisiert dokumentieren und vergleichen zu können, gibt es verschiedene Klassifikationen und Einteilungen, die einen sofortigen Überblick über die Lokalisation, die Histologie und das Stadium der Erkrankung geben können.

Die TNM-Klassifikation teilt das Tumorstadium nach Tumorgroße (T), Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N) und Metastasierungsstatus (M) ein. Hierbei werden verschiedene Präfixe benutzt, um die Art oder den Zeitpunkt der Befunderhebung zu beschreiben. Dabei steht „c“ für das klinische Stadium, „p“ für das pathologisch erhobene Stadium, „r“ für ein Rezidiv, „y“ für den Zustand nach einer Therapie wie zum Beispiel einer Chemo- oder Strahlentherapie.<sup>3</sup> Tabelle 2.3 zeigt die TNM-Klassifikation für Brustkrebs.

Tabelle 2.3: **TNM-Stadieneinteilung beim Mammakarzinom**

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, pp.376-379<sup>3</sup>

<b>TNM- Stadieneinteilung beim Mammakarzinom</b>	
<b>Tumorgröße</b>	
TX	Tumorgröße nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (Cis)
T1mi	Mikroinvasion von $\leq 0,1\text{cm}$
T1	Tumor max. Ausdehnung $\leq 2,0\text{cm}$
a	max. Ausdehnung $> 0,1\text{cm}$ bis $0,5\text{cm}$
b	max. Ausdehnung $> 0,5\text{cm}$ bis $1\text{cm}$
c	max. Ausdehnung $> 1,0\text{cm}$ bis $2\text{cm}$
T2	Tumor max. Ausdehnung $> 2,0\text{cm}$ bis $5\text{cm}$
T3	Tumor max. Ausdehnung $> 5,0\text{cm}$
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
b	mit Ödem(einschließlich Apfelsinhaut), Ulzeration der Brustwand oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
c	beide obigen Kriterien (T4a und T4b)
d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
<b>Lymphknotenbefall</b>	
NX	Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen axillären Lymphknoten Level I und II
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II fixiert oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
a	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II fixiert
b	Metastasen in klinisch erkennbaren A. mammaria interna-Lymphknoten bei fehlenden axillären Metastasen
N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) bzw. supra-klavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Levels I und II oder Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit axillären Lymphknotenmetastasen in Level I oder II
a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
b	Metastasen in Mammaria-interna-Lymphknoten bei positiven axillären Lymphknoten
c	Metastasen in ipsilateralen supra-klavikulären Lymphknoten
<b>Metastasierung</b>	
MX	Metastasierung nicht beurteilbar
M0	kein Anhalt für Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung

Die Tumore der Mamma werden gemäß der WHO-Klassifikation histologisch mithilfe einer Stanz- oder Vakuumbiopsie oder am Operationspräparat bestimmt. Zu den wichtigen nicht-invasiven Typen gehören das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und weitere Risikoläsionen. Das DCIS ist eine intraduktales Läsion, welche zur Progression in ein invasives Karzinom tendiert.<sup>3</sup> Die Nurses-Health-Study gab bei der Betrachtung von Niedrigrisikofällen ein mittleres Zeitintervall von neun Jahren bis zum Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms an.<sup>7</sup> Neben dem DCIS sind die flache Epithelatyypie (FEA), die atypische duktales Hyperplasie (ADH), die lobuläre Neoplasie (LN), welche die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) umfasst, und das Papillom wichtige Risikoläsionen. Sie besitzen im Allgemeinen ein niedrigeres Progressionsrisiko als das DCIS.<sup>3</sup>

Bei der histologischen Einteilung der invasiven Tumore wird zwischen speziellen und nicht speziellen/gemischten Typen unterschieden. Ein spezieller Typ liegt vor, wenn mindestens 90 % der Zellen ein charakteristisches Muster aufweisen. Gemischt ist ein Tumor, wenn 10-49 % des Gewebes kein spezialisiertes Muster zeigen. Der häufigste Tumortyp ist das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (no special type, NST) mit 50-80 %. Weitere Typen sind unter anderem das invasiv lobuläre, tubuläre und das muzinöse Karzinom. Je nach histologischem Typ unterscheiden sich die Prognose und das Progressions- und Metastasierungsmuster.<sup>3</sup>

Neben dem histologischen Typ kann mithilfe gewonnener Gewebeproben der Tumor auch nach seinem Differenzierungsgrad genauer klassifiziert werden. Dieses Grading (G) nach Elston und Ellis beschreibt das Ausmaß der tubulären Differenzierung des Tumorgewebes, die Polymorphie und den Anteil der Mitosen. Die Gesamtsumme der Punkte, die zu diesen drei Kriterien vergeben werden, bestimmen das Grading des untersuchten Gewebes. G1 steht hierbei für gut differenziertes, G2 für mäßig und G3 für schlecht differenziertes Gewebe.<sup>8</sup> Relevant ist besonders die Unterscheidung von G2 und G3, da dies bei der Abwägung für oder gegen eine neoadjuvante Therapie entscheidend ist. Das Grading von Stanzbiopsien zeigt tendenziell ein niedrigeres als das am Operationspräparat, weshalb die Einbeziehung des Proliferationsindex Ki-67 anstelle der meist unterschätzten Mitosezahl in das Gradingverfahren von Stanzbiopsien diskutiert wird.<sup>3</sup>

Das Mammakarzinom ist mithilfe von Genexpressionsanalysen in verschiedene molekulare Subtypen zu unterteilen.<sup>9</sup> Da die Durchführung der Analysen klinisch mit hohem Aufwand verbunden ist, hat sich in den letzten Jahren eine weniger aufwendige Einteilung nach immunhistochemischen Merkmalen etabliert. Eine dieser Unterteilungen beachtet den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors, den Her2-Rezeptorstatus und den Proliferationsindex Ki-67. Die dadurch entstandenen Untergruppen können eine individuellere Aussage über den Tumor der Patientin und ein mögliches Therapieansprechen besonders auf Chemotherapie ermöglichen. Die genaue Unterteilung der St. Gallen-Konferenz 2011 ist Tabelle 2.4 in abgebildet.<sup>10</sup> Der Grenzwert des Ki67, der Luminal A von B unterscheiden soll, ist noch umstritten und in verschiedenen Studien unterschiedlich gewählt. Ein Wert unter 10 % ist aber im Allgemeinen als niedrig und über 25 % als hoch anzusehen. Es zeigte sich in den vergangenen Jahren, dass die Prognose von Tumoren mit hohem Ki-67 signifikant schlechter ausfällt als bei Niedrigexprimierenden.<sup>3</sup>

Tabelle 2.4: Immunhistochemische Subtypen

Quelle: Goldhirsch et al., 2011, p.1742<sup>10</sup>

Immunhistochemische Subtypen				
		Östrogen- und /oder Progesteronrezeptor	Her2	Ki-67
Luminal A	Her 2 neg.	Positiv	Negativ	Niedrig (<14 %) Hoch (≥14 %) Jede Ausprägung von Ki-67
Luminal B		Positiv	Negativ	
	Her 2 pos.	Positiv	Positiv	
Her2-positiv		Negativ	Positiv	
Triple-negativ		Negativ	Negativ	

Zur Beschreibung der Lokalisation des Tumors wird die Brust, die Mamille im Mittelpunkt, in vier Quadranten eingeteilt: oben außen, oben innen, unten außen und unten innen.<sup>11</sup> 4-50 % der Mammakarzinome wachsen hierbei multizentrisch, betreffen also mehrere Quadranten.<sup>12</sup> Sind mehrere Läsionen in einem Quadranten zu finden, bezeichnet man dies als multifokales Karzinom.<sup>3</sup> Am häufigsten findet sich ein Mammakarzinom im äußeren oberen Quadranten, selten im inneren unteren Quadranten.<sup>13</sup>

Als lokales bzw. lokoregionales Rezidiv wird das erneute Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust oder in der Haut bzw. dem subkutanen

Gewebe des ipsilateralen Thorax sowie in den ipsilateralen Lymphknoten der Axilla oder supra- bzw. infraklavikulär bezeichnet. Nach brusterhaltender Therapie (BET) mit anschließender Bestrahlung ist dies nach 10 Jahren bei etwa 5-10 % der Patientinnen der Fall. Ein in den ersten zwei Jahren auftretendes Lokalrezidiv ist hierbei prognostisch ungünstiger im Vergleich zu späteren Rezidiven. Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom bevorzugt ins Skelettsystem, Lunge, Pleura, Gehirn, Leber und Haut. Diese fallen häufig durch ortsspezifische Symptome wie Rückenschmerzen bei Knochen- oder Luftnot bei Lungenmetastasen auf.<sup>3</sup>

## 2.4 Prävention

Um gesunde Frauen, die Trägerinnen einer BRCA1 oder BRCA2 Genmutation sind, vor einer Erkrankung an Brustkrebs zu schützen wird nach Abschluss der Familienplanung bzw. etwa um das 40. Lebensjahr eine beidseitige Salpingo-Oophorektomie empfohlen, da dies das Overall-Survival verbessert.<sup>14</sup> Mutationsträgerinnen kann auch eine prophylaktische beidseitige Mastektomie angeboten werden, was das Erkrankungsrisiko um 90-95 % senkt, dabei wurde allerdings noch keine Verbesserung der allgemeinen Überlebensrate nachgewiesen.<sup>15</sup>

Den Frauen, für die kein genetisches Risiko bekannt ist, wird von den gesetzlichen Krankenkassen ab dem 30. Lebensjahr eine jährliche Palpation, Inspektion der Brust und eine Beurteilung der Lymphabflusswege angeboten<sup>16</sup> und zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr alle zwei Jahre ein Screening mittels Mammographie. In 45 % der Erkrankungsfälle sind die Frauen aus der screeningrelevanten Altersgruppe, sodass hiermit ein großer Teil abgedeckt wird. Das Ziel ist es, Brustkrebs in den frühen Stadien zu diagnostizieren und rechtzeitig therapieren zu können.<sup>1</sup> Da Mutationsträgerinnen ein erhöhtes Risiko haben früh an Brustkrebs zu erkranken, sind hier intensivierete Früherkennungsmaßnahmen nötig. Die Brust junger Frauen ist dabei durch das dichtere Drüsengewebe und auch die typischen Charakteristiken von Tumoren mit BRCA1 und BRCA2 Genmutationen sensitiver durch ein MRT zu untersuchen als durch eine Mammographie. Zusätzlich sollten bereits ab dem 40. Lebensjahr Mammographien erfolgen.<sup>3</sup>



## 2.5 Diagnostik

Zur diagnostischen Beurteilung der Brust stehen verschiedene Mittel zur Verfügung. Zur Basisdiagnostik gehören neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung die Mammographie und die Sonographie. Zu den interventionellen Diagnostikmethoden zählen verschiedene Biopsieformen, wie zum Beispiel die Stanzbiopsie oder die Vakuumbiopsie. Bei hoher Befunddiskrepanz bleibt noch eine offene Tumorektomie (Exzisionsbiopsie) als klassische operative Methode. Diese Methoden werden angewendet, um das genaue Ausmaß der Erkrankung zu erkennen und die anschließende Therapie zu planen. Ist ein Malignomausschluss trotz der genannten Methoden nicht möglich, kann zudem eine Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittelgabe erwogen werden.<sup>3</sup>

Begonnen wird die Diagnostik regelhaft mit einer genauen Inspektion und einer Palpation. Ab dem 30. Lebensjahr bietet der Arzt diese Untersuchungen an, sie sollten jedoch auch ohne Arzt von jeder Frau regelmäßig durchgeführt werden.<sup>3</sup> Betrachtet werden unter anderem Hautveränderungen wie Retraktionen, Schuppung des Mamillen-Areolen-Komplex oder blutige oder seröse Sekretion der Mamille.<sup>17</sup> Bei der Palpation werden die Brust, Quadrant für Quadrant, und die regionären Lymphabflussareale auf Resistenzen untersucht<sup>3</sup>, wobei ein fester, fixierter Knoten mit unscharfer Begrenzung als malignitätsverdächtig gilt.<sup>18</sup>

Die beim Mammographiescreening bei Frauen mit Risikokonstellation und bei verdächtigen Tastbefunden durchgeführte Mammographie beinhaltet eine Röntgenaufnahme der Brust in zwei Ebenen.<sup>3</sup> In der Röntgenaufnahme werden Schatten, Verdichtungen, Verkalkungen und weitere Auffälligkeiten beurteilt, anschließend nach den BI-RADS Kriterien des „American College of Radiology“ (ACR) klassifiziert und zusammen mit der Dichte des Drüsengewebes nach den ACR-Kriterien angegeben und dokumentiert. Die BI-RADS-Kriterien treffen eine Aussage über die Malignitätswahrscheinlichkeit eines Herdbefundes und das empfohlene weitere Prozedere.<sup>19</sup> In der Aufnahme stellt sich Fettgewebe dunkel dar und röntgendichte Strukturen führen zu einer Aufhellung. Unscharfe und unregelmäßige Begrenzungen, spikuliert-läsionäre Strukturen und feine lineare Mikroverkalkungen erregen Verdacht auf Malignität. Eine glatte Begrenzung und eine homogene Dichte lassen eher benigne Tumore vermuten.<sup>20</sup> Bei Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr soll die Mammographie nur bei unklarem Befund

in der klinischen Untersuchung, Sonographie und perkutanen Biopsie und prätherapeutisch bei gesichertem Mammakarzinom erwogen werden.<sup>3</sup>

Tabelle 2.5: **BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) -Kriterien**

Quelle: American College of Radiology, 2016, p.125<sup>20</sup>

<b>BI-RADS Kriterien</b>	
BI-RADS	Befund
1	Normalbefund (Malignomrisiko 0 %)
2	Benigner Befund (z.B. Zyste) (Malignomrisiko 0 %)
3	Wahrscheinlich benigne, Kontrolle empfohlen (Malignomrisiko 0-2 %)
4	Suspekt, abklärungsbedürftig (Malignomrisiko 2-95 %)
5	Hoch malignitätsverdächtig (Malignomrisiko $\geq$ 95 %)
6	Histologisch gesichertes Karzinom, Biopsie durchgeführt
0	Weitere Abklärung nötig

Tabelle 2.6: **Kategorien der Parenchymdichte**

Quelle: American College of Radiology, 2016, p.115<sup>20</sup>

<b>Parenchymdichte</b>	
Kategorie	Beurteilung
a	Die Brüste bestehen nahezu gänzlich aus Fett.
b	Eingestreute Bereiche mit der Dichte von fibroglandulärem Gewebe sind sichtbar.
c	Die Brüste sind unterschiedlich dicht; kleine Herdläsionen können verdeckt sein.
d	Die Brüste sind extrem dicht; die Sensitivität der Mammografie ist gemindert.

Die Mammasonographie ist ein strahlungsfreies, bildgebendes Verfahren, das vor allem bei unklaren klinischen oder mammographischen Befunden zusätzliche Informationen liefert<sup>21</sup> und bei symptomatischen Befunden bei Frauen unter 40 Jahren mit dichtem Brustparenchym verwendet wird<sup>3</sup>. Gerade bei nicht tastbaren, mammographischen Befunden BI-RADS 0, III-V<sup>22</sup> und bei der Untersuchung der Axilla und der Lymphabflussgebiete spielt der Ultraschall eine wichtige Rolle.<sup>16</sup> Zusätzlich wird die Mammasonographie bei den interventionellen Techniken (z.B. Stanze, Punktion) und zur Verlaufskontrolle bei neoadjuvanter Systemtherapie als unterstützendes Verfahren genutzt.<sup>3</sup> Besonders im Ultraschall irreguläre, spikulierte und fast echoleere Herdbefunde gelten dabei als suspekt.<sup>20</sup>

Die Magnetresonanz-Mammographie, bei der nach Kontrastmittelgabe ein MRT der Brust durchgeführt wird, ist aufgrund der hohen Kosten keine routinemäßig eingesetzte Methode, sondern wird vor allem in Situationen genutzt, in denen eine Mammographie, Sonographie und eine Biopsie keine ausreichenden Ergebnisse liefern. Auch für das lokale Staging bei lobulärem Karzinom, hohem genetischen Erkrankungsrisiko, jungen, prämenopausalen Patientinnen und bei geplanter Teilbrustbestrahlung kann die Durchführung eines Kontrastmittel-MRTs erwogen werden, um die therapeutische Entscheidungsfindung zu verbessern.<sup>3</sup>

Die histologische Abklärung eines Tumors erfolgt mittels Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offener Exzisionsbiopsie. Hierbei sollte das am wenigsten invasive Verfahren gewählt werden.<sup>16</sup> Bei der Stanzbiopsie wird eine Biopsienadel sonographisch kontrolliert bis zum Herdbefund vorgeschoben und mindestens drei Gewebezylinder ausgestanzt. Bei mammographischer oder kernspintomographischer Kontrolle sollte eine Vakuumbiopsie erfolgen, welche unter anderem bei vorliegendem Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund genutzt wird. Es sollten mindestens 12 Proben entnommen werden. Bei der Probenentnahme sollte zudem ein Metallclip eingebracht werden, um das Biopsiegebiet auch bei späterer Bildgebung eindeutig auffinden zu können. Die offene Exzisionsbiopsie sollte diagnostisch nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, wenn eine minimalinvasive Intervention nicht möglich ist.<sup>3</sup> Hierbei wird der Tumor vollständig reseziert und anschließend durch den Pathologen untersucht. Eine Feinnadelaspirationszytologie wird bei soliden Tumoren der Mamma nicht empfohlen und kommt eher bei Zysten oder aber zur Abklärung suspekter Lymphknoten zur Anwendung.<sup>16</sup> Im

Rahmen der operativen Therapie wird beim invasiven Mammakarzinom ein axilläres Staging durchgeführt, um den Nodalstatus zu erheben und um eine Einschätzung des Rezidiv- und Fernmetastasierungsrisikos zu ermöglichen. Meistens erfolgt hierfür eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNE). Bei Verdacht auf ein fortgeschrittenes Karzinom (>T2), einem positiven Nodalstadium, klinischen Anzeichen oder Symptomen einer Metastasierung, bei geplanter Systemtherapie oder aggressiver Tumorbiologie wird die Patientin schon prätherapeutisch hinsichtlich einer Metastasierung untersucht. Dafür erfolgen im Rahmen eines Ganzkörperstagings eine CT-Thorax/Abdomen-Untersuchung und eine Skelettszintigraphie.<sup>3</sup>

## 2.6 Therapie

Bei der Therapie des Mammakarzinoms ist eine interdisziplinäre, fächerübergreifende Betrachtung der Patientin und des Befundes nötig, um das optimale Therapiekonzept zu erstellen. Hierfür arbeiten Experten verschiedenster Fachbereiche meist im Rahmen einer gemeinsamen Tumorkonferenz zusammen. So sind unter anderem Gynäkologen, Strahlentherapeuten, Onkologen, Pathologen, Psychoonkologen, Radiologen und Humangenetiker an der Planung und Ausführung der Therapie beteiligt.

### 2.6.1 Operative Therapie

Bei den nicht obligat als Präkanzerose gewerteten Risikoläsionen hängt die Notwendigkeit einer Exzision des Befundes vom Verlauf, Subtyp und der Läsionsausdehnung ab. Beim als Präkanzerose gewerteten DCIS ist eine operative Entfernung mit ausreichendem Sicherheitsabstand obligat, eine adjuvante Bestrahlung und gegebenenfalls auch antihormonelle Therapie zur Senkung des Lokalrezidivrisikos sollte je nach individuellem Risikoprofil angeboten werden. Eine SLNE soll nur erfolgen, wenn beispielsweise wie bei einer Mastektomie keine sekundäre SLNE erfolgen kann.<sup>3</sup>

In Abhängigkeit des prätherapeutisch erhobenen Ausgangsbefundes sollte eine gezielte Operationsplanung unter Berücksichtigung des Patientinnenwunsches erfolgen. Bei kurativem Ansatz ist das Ziel immer den Tumor im Ganzen mit freien Resektionsrändern zu entfernen, sodass kein Tumorgewebe am Schnitttrand nachgewiesen werden kann. Um eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen, müssen die Absetzungs-ränder am entnommenen Gewebe eindeutig markiert werden.<sup>3</sup>

Wenn Tumorgröße und -sitz es zulassen, kann brusterhaltend operiert werden. Hierbei wird der Tumor mit freien Resektionsrändern (R0) entfernt. Ein kosmetisch günstiges Ergebnis ist von einem entsprechenden Tumor-Brust-Größenverhältnis abhängig. Nach der Operation oder je nach Verfahren während der Operation erfolgt eine Bestrahlung des Operationsgebietes. Solange nach BET eine ausreichende Strahlentherapie erfolgt, ist diese im Vergleich zur Mastektomie in Hinblick auf die onkologische Sicherheit bezüglich des Überlebens als gleichwertig zu betrachten.<sup>3</sup>

Bei Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms, ungünstigem Brust-Tumor-Größenverhältnis, fehlendem Erreichen einer R0-Situation, Kontraindikationen

hinsichtlich der adjuvanten Bestrahlung oder bei explizitem Patientinnenwunsch wird eine Mastektomie durchgeführt. Bei der modifiziert radikalen Mastektomie erfolgt die Entfernung der gesamten Brustdrüse. Die Schnittführung sollte unter Berücksichtigung späterer Rekonstruktionsmöglichkeiten gewählt werden. Diese können direkt im Anschluss an eine Mastektomie in gleicher Sitzung oder später als sekundäre Rekonstruktion erfolgen. In den letzten Jahren werden zunehmend hautsparende Mastektomieformen angewendet, bei denen je nach Befund der Mamillen-Areola-Komplex erhalten werden kann. Zur alloplastischen Rekonstruktion werden ein Expander oder eine Prothese eingesetzt, ebenso besteht die Möglichkeit einer autologen Rekonstruktion mithilfe verschiedener freier oder gestielter Lappentechniken. Bei Entfernung des Tumors im Gesunden zeigten sich hier keine erhöhten Lokalrezidivraten.<sup>3</sup>

Liegt ein sonographisch und palpatorisch unauffälliger Lymphknotenstatus vor, folgt ein axilläres Staging mittels SLNE. Bei positivem Sentinel kann unter Berücksichtigung von verschiedenen Faktoren wie Anzahl der befallenen Lymphknoten, vorausgegangener Systemtherapie und anschließend geplanter Weiterbehandlung in ausgewählten Fällen die Erweiterung zur Axilladisektion notwendig sein. Insbesondere bei kleineren Tumoren (T1 oder T2) mit nur 1-2 positiven Sentinellymphknoten und anschließender perkutaner Bestrahlung der gesamten Brust konnte jedoch bei Durchführung einer Axilladisektion bezüglich der lokoregionären Rezidivrate und dem Gesamtüberleben bisher kein Vorteil nachgewiesen werden. Bei einer Mastektomie sollte eine axilläre Dissektion oder eine Radiotherapie der Axilla erfolgen.<sup>3</sup>

## 2.6.2 Systemische Therapien

Die systemische Therapie sollte individuell an den vorliegenden Tumortyp angepasst sein. Tabelle 2.7 listet entscheidende Faktoren für die Therapieauswahl auf.

Tabelle 2.7: **Wichtigste Faktoren für die systemische Therapieauswahl**

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, pp.128-130<sup>3</sup>

<b>Wichtigste Faktoren für Therapieauswahl</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgröße</li> <li>• Lymphknotenstatus</li> <li>• Histologisches Tumorigradung</li> <li>• Hormonrezeptorstatus (ER, PR)</li> <li>• HER2-Status</li> <li>• Menopausenstatus</li> <li>• Patientinnenalter</li> </ul>

Die systemische Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet vor allem die Therapiekonzepte der Chemotherapie, endokrinen Therapie (antihormonell) und Antikörpertherapie. Diese können je nach Therapieform vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) erfolgen. Neoadjuvante Systemtherapien sind die Standardbehandlung bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen, wobei neoadjuvant insbesondere Chemotherapien und je nach HER2-Status Antikörpertherapien erfolgen. Die neoadjuvante Systemtherapie steht der adjuvant erfolgten Systemtherapie bezüglich des Gesamtüberlebens gleichwertig gegenüber. Ist aufgrund der Tumorgröße zunächst keine BET durchführbar, kann diese der Patientin in manchen Fälle nach neoadjuvanter Systemtherapie bei gutem Ansprechen doch angeboten werden. Die endokrine Therapie wird nur in Ausnahmefällen neoadjuvant angewendet. Die adjuvante systemische Therapie wird zeitnah nach der Operation begonnen und reduziert das Rezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn einer Systemtherapie eine Beratung bezüglich fertilitätserhaltender Maßnahmen durchgeführt. Eine Chemotherapie ist bei hormonrezeptornegativem Tumor, bei fraglich endokrin sensitivem Tumor, bei nodal-positivem Tumor, G3-Tumor, hohem Ki-67 oder jungem Erkrankungsalter (< 35 Jahre) und bei HER2-positivem Tumor in Kombination mit Trastuzumab (gegebenenfalls auch neoadjuvant) indiziert. Die neoadjuvante Chemotherapie soll hierbei bevorzugt werden, wenn das gleiche Chemotherapeutikum postoperativ indiziert wäre. Die verwendeten Zytostatika können zeitgleich oder nacheinander in festen

Zeitintervallen (Zyklen) appliziert werden, wobei eine adjuvante Chemotherapie 18-24 Wochen andauert. Chemotherapie-Schemata enthalten meist Anthrazykline (z.B. Epirubicin, Doxorubicin) und Taxane (z.B. Docetaxel, Paclitaxel), aber auch Cyclophosphamid kommt beim Brustkrebs zum Einsatz. Kann anhand der konventionellen Prognoseparameter keine klare Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden, kann ein Multigentest wie zum Beispiel der Oncotype DX<sup>®</sup> zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.<sup>3</sup>

Bei einer Her2/neu-Rezeptor-Überexpression des Tumors sollte die systemische Therapie um eine Antikörpertherapie ergänzt werden. Die Gabe von Her2-spezifischen Antikörpern (Trastuzumab möglicherweise in Kombination mit Pertuzumab) beginnt simultan zur Chemotherapie und soll für ein Jahr eingenommen werden. Die Bestimmung des Her2-Status erfolgt immunhistochemisch mithilfe von einem FISH-Test (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) oder einer CISH-Analyse (chromogene In-situ-Hybridisierung). Die Behandlung mit den Antikörpern senkt die Rezidivrate bei Her2-positivem Tumor um relativ 45-50 % und die Mortalität um 30 %.<sup>3</sup>

Hormonrezeptorpositive Tumore können mit einer endokrinen Therapie behandelt werden. Die endokrine Therapie senkt die Rezidivwahrscheinlichkeit des hormonrezeptorpositiven Tumors um etwa 40 % und die Mortalität der Patientin um 30 %. Der prognostisch günstige Effekt der endokrinen Therapie ist von der Therapieadhärenz und von der Ausprägungsstärke der Hormonrezeptoren abhängig. Ein häufig verwendetes Medikament ist Tamoxifen. Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM), der je nach Gewebetyp antagonistisch als auch agonistisch wirken kann. Es kann sowohl prä- als auch postmenopausal verwendet werden. Als Nebenwirkungen können unter Tamoxifentherapie eine Endometriumhyperplasie oder thrombembolische Ereignisse auftreten. Aromatasehemmer hemmen die Umwandlung von Androgenen in Östrogene und sollten insbesondere bei postmenopausalen Frauen als endokrine Therapie eingesetzt werden. Sie werden zudem als Anschlussmedikament an eine mehrjährige Tamoxifentherapie verwendet.<sup>3</sup>

Als weitere Substanzklasse stehen Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) zur Verfügung, die insbesondere als Kombinationstherapie mit Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko verwendet



werden. Diese Substanzen werden unter anderem auch parallel zur Chemotherapie bei Frauen mit einem bestehenden Kinderwunsch empfohlen, um die Ovarfunktion posttherapeutisch zu erhalten. In Abhängigkeit des Rezidivrisikos und der bisherigen Verträglichkeit kann die üblicherweise fünf Jahre zu erfolgende endokrine Therapie im Sinne der sogenannten erweiterten endokrinen Therapie auf 7-10 Jahre verlängert werden. Bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Tumor kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erfolgen, falls eine Operation und Chemotherapie nicht möglich sind. Bei Durchführung von endokriner Therapie werden insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen ergänzende knochenprotektive Maßnahmen wie zum Beispiel ausreichende Mobilität, gezielte Calciumaufnahme und Noxenvermeidung sowie antiresorptive Therapien empfohlen, um eine therapieassoziierte Osteoporose zu vermeiden.<sup>3</sup>

### 2.6.3 Psychoonkologische Therapie

Um Patientinnen psychologisch ausreichend zu unterstützen, sollten diese frühzeitig über psychoonkologische Angebote und Selbsthilfegruppen informiert werden. Die psychologische Betreuung gehört ebenso zum Gesamtkonzept wie die anderen Therapieformen des Brustkrebses.<sup>21</sup> Verschiedene Berufsgruppen wie Ärzte/innen, Psychologen/innen, Sozialpädagogen/innen und Kunsttherapeuten/innen, bringen sich hierfür in den psychoonkologischen Teil der Therapie ein. Die Psychoonkologie betrachtet die Wechselwirkungen der körperlichen, seelischen und sozialen Komponenten der Krebserkrankung und hat zum Ziel die gewonnenen Erkenntnisse für den gesamten Krankheitsverlauf von Prävention bis zur Rehabilitation unterstützend einzusetzen.<sup>23</sup>

Bei Brustkrebs haben sich hierfür folgende Bereiche als wichtige Zielbereiche für psychoonkologische Interventionen erwiesen: Angst und Belastungserleben<sup>24</sup>, Depression<sup>23</sup>, Krankheitsverarbeitung und -einstellung<sup>25</sup>, gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status<sup>26</sup>, Körperbild, Selbstkonzept und Sexualität<sup>27</sup>, soziale Beziehungen und Kommunikation<sup>28</sup>, Fatigue<sup>29</sup>, Schmerzen<sup>30</sup> und neuropsychologische Beeinträchtigungen<sup>31</sup>. Für den angemessenen Umgang mit diesen Themen werden Entspannungsverfahren, psychotherapeutischen Einzel-, Gruppen- und Paarinterventionen empfohlen.<sup>32</sup> Die Lebensqualität der Patientinnen soll im ganzen Therapie- und Nachsorgeverlauf regelmäßig beurteilt werden, um möglichen Defiziten entgegenzuwirken.<sup>33</sup>

#### 2.6.4 Die Therapie der älteren Patientin

Für ältere Patientinnen (> 65 Jahre) gelten grundsätzlich die gleichen Therapieempfehlungen wie bei jungen Patientinnen, jedoch sollten das biologische Alter, die Lebenserwartung, die Patientenpräferenz, mögliche Komorbiditäten und eine veränderte Organfunktion und Pharmakodynamik beachtet werden. Das Risiko für hämatologische Komplikationen und therapiebedingte Todesfälle ist bei älteren Patientinnen größer<sup>34</sup>. Bei Patientinnen über 75 Jahren empfiehlt die Leitlinie ein geriatrisches Assessment, um die Therapieadhärenz und die Chemotherapietolerabilität zu verbessern. Patientinnen mit hormonsensitivem Tumor sollten eine primäre Hormontherapie erhalten, falls eine Operation aufgrund von Gebrechlichkeit nicht durchgeführt werden kann oder von der Patientin abgelehnt wird. Bei hormonrezeptornegativen Karzinomen kann in diesem Fall die chirurgische Therapie in Lokalanästhesie, eine primäre Strahlentherapie oder eine palliativmedizinische Therapie angeboten werden. Bei hoher Gebrechlichkeit kann in Einzelfällen auf die endokrine Therapie verzichtet werden. Chemotherapien können bei älteren Patientinnen mit höheren Nebenwirkungen und einem Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen, sodass die verwendeten Substanzen in Abhängigkeit des individuellen Risikoprofils ausgewählt werden sollten.<sup>3</sup> Albrand et al. (2008) empfehlen in ihrer Publikation eine Radiotherapie insbesondere für Frauen mit einer Lebenserwartung größer als fünf Jahre und bei vorhandenen Frailty-Kriterien eine Einbindung eines geriatrischen Teams zur Durchführung eines Comprehensive Geriatric Assessments (CGA). Dieser soll unter anderem bei der Entscheidung des Therapieausmaßes beraten, klinische Veränderungen im Verlauf überwachen und Prognosen zum Outcome liefern. Ergänzend hierzu können prognostische Indices hinzugezogen werden, welche die 2- oder 4-Jahres-Mortalität ermitteln.<sup>35</sup>

## 2.7 Strahlentherapie

### 2.7.1 Nach BET (Ganzbrustbestrahlung)

Mastektomie und BET sind als gleichwertige Therapieverfahren hinsichtlich der lokalen Rezidivrate zu betrachten, sofern eine Radiotherapie im Anschluss an die brusterhaltende Operation folgt.<sup>36</sup> Studien zeigten, dass Patientinnen, die eine Ganzbrustbestrahlung (Whole Breast Radiation Therapy [WBRT]) und eine Antihormontherapie nach BET erhielten, deutlich niedrigere lokale Rezidivraten aufwiesen, als Patientinnen die nach BET lediglich eine antihormonelle Therapie erhielten.<sup>37</sup> 2011 beschrieb die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) eine deutliche Reduktion der lokalen Rezidivrate. Das Risiko eines ersten Rezidivs nach 10 Jahren lag ohne WBRT bei 35,0 %, mit WBRT bei 19,3 %.<sup>38</sup> Nicht nur die lokale Rezidivrate, sondern auch die Mortalität wird durch die adjuvante Bestrahlung gesenkt.<sup>39</sup> Therapiestandard zur lokalen Tumorkontrolle ist die postoperative, perkutane Homogenbestrahlung, bei der die gesamte Restbrust und die Thoraxwand mit ca. 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung oder Hypofraktionierung bestrahlt werden. Die konventionelle Fraktionierung bedeutet eine Bestrahlung fünfmal wöchentlich mit einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy für fünf bis sechs Wochen. Eine Hypofraktionierung umfasst eine Gesamtdosis von 40 Gy und erfolgt statt in 25-28 Fraktionen in 15-16 Fraktionen über einen Zeitraum von drei bis fünf Wochen. Es wird also eine höhere Einzeldosis in weniger Bestrahlungssitzungen verabreicht. Beide Verfahren zeigen gleich gute Ergebnisse.<sup>3</sup> Im Rahmen dieser Ganzbrustbestrahlung kann das Tumorbett zur Dosisaufsättigung zusätzlich mit einer Boost-Dosis bestrahlt werden<sup>3</sup>, um das lokale Rezidivrisiko noch einmal deutlich zu senken<sup>40</sup>. Verschiedenste Studien und Metaanalysen legen nahe, dass es keine Subgruppe gibt, für die eine adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie nicht vorteilsbringend ist.<sup>39, 41</sup>

### 2.7.2 Nach Mastektomie (Brustwand)

In bestimmten Risikokonstellationen wird nach erfolgter Mastektomie eine Radiotherapie der verbleibenden Brustwand empfohlen.<sup>3</sup> Die postoperative Radiotherapie senkt das lokoregionale Rezidivrisiko<sup>3</sup> und verbessert das Gesamtüberleben<sup>41</sup>. Eine Postmastektomie-Bestrahlung sollte bei pT4-Tumoren, pT3-Tumoren mit bestimmten Risikofaktoren wie zum Beispiel Lymphangiainvasion oder Alter < 50 Jahre oder einem R1-oder R2-Resektionsstatus durchgeführt werden. Ebenso ergeht die Empfehlung zur Bestrahlung bei mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten oder 1-3 befallenen Lymphknoten und erhöhtem Rezidivrisiko.<sup>3</sup> Eine besondere Gruppe stellen Patientinnen mit lobulärem Karzinom dar, denen generell eine Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie empfohlen wird, weil ein allgemeiner Vorteil für diese Subgruppe belegt ist.<sup>42</sup>

### 2.7.3 Lymphabflussgebiet

Die Bestrahlung der naheliegenden Lymphabflussgebiete verbessert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen. Eine Bestrahlung der regionalen Lymphknoten (infra- und supraklavikulär sowie A. mammaria interna) kann unter bestimmten Kriterien bei axillär nodalnegativen Patientinnen erfolgen. Bei axillär limitiert metastasierten Patientinnen (1-3 Lymphknoten befallen) sollte bei hormonrezeptornegativen Tumoren mit höherem Grading bei zentralem oder medialem Sitz und bei prämenopausalen Patientinnen bei lateralem Sitz eine Bestrahlung der regionalen Lymphknoten durchgeführt werden. Sind mehr als drei axilläre Lymphknoten befallen, wird die Bestrahlung der infra- und supraklavikulären sowie A. mammaria interna-Lymphknoten generell empfohlen. Ist in den parasternalen Lymphknoten ein Tumorbefall nachgewiesen, sollten diese bestrahlt werden.<sup>3</sup> Eine erweiterte Bestrahlung der Axilla wird bei Resttumor<sup>43</sup> nahegelegt. Bei 1-2 befallenen axillären Lymphknoten kann eine Bestrahlung erfolgen, wenn keine Axilladisektion erfolgt ist. Es konnten bei der Bestrahlung der Axilla signifikant weniger Lymphödeme als bei erfolgter Axilladisektion festgestellt werden.<sup>3</sup>

#### 2.7.4 Bei fortgeschrittenem/inoperablem Tumor

Zu den lokal fortgeschrittenen Tumoren zählen Tumore größer als 5cm (klinisch, mammographisch, sonographisch), Tumore mit gesicherter Hautbeteiligung, mit infiltrierter Thoraxwand, durch Tumor fixierte axilläre Lymphknoten, befallene Lymphknoten infraklavikulär und das inflammatorische Mammakarzinom. Dabei ist das inflammatorische Karzinom in der therapeutischen Herangehensweise jedoch gesondert zu betrachten. In der Regel erfolgt bei fortgeschrittenem Tumor eine neoadjuvante Systemtherapie mit darauffolgender Operation und anschließender postoperativer Radiotherapie. Bei fortgeschrittenen, inoperablen Karzinomen kann auch eine neoadjuvante (präoperative) Radiotherapie angewandt werden.<sup>3</sup>

### 2.7.5 Teilbrustbestrahlung

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Verfahren diskutiert, bei denen nur ein Teil der Brust bestrahlt wird, um somit kleinere Gebiete teils mit einer höheren Dosis und in kürzeren Zeitintervallen effektiver zu bestrahlen.<sup>44</sup> Die Teilbrustbestrahlung erfolgt beispielsweise als Tumorboost im Rahmen der adjuvanten, homogenen Ganzbrustbestrahlung nach BET.<sup>40</sup> Verschiedene Teilbrustbestrahlungsverfahren haben sich etabliert und werden auch hinsichtlich einer alleinigen Verwendung ohne Integration in eine Ganzbrustbestrahlung in Studien untersucht. Bisherige Ergebnisse legen nahe, dass viele Verfahren bezüglich der lokalen Rezidivrate durchaus mit der WBRT vergleichbar sind.<sup>45-48</sup> Die deutsche Mammakarzinomleitlinie schlägt eine alleinige Teilbrustbestrahlung als mögliche Alternative zur WBRT bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko vor.<sup>3</sup> Zu den gängigen Verfahren gehören die perkutane Teilbrustbestrahlung mit sogenanntem „External Beam“, die interstitielle Bestrahlung durch Brachytherapie mit einem Multikathetersystem oder intrakavitärem Ballon und die intraoperative Bestrahlung<sup>44</sup>, welche als eigenständiges Kapitel (2.7.6) betrachtet wird.

Die gängigen Verfahren für die perkutane Teilbrustbestrahlung sind die Intensität modulierte Teilbestrahlung (IMRT) und 3D-CRT (three-dimensional conformal external beam radiation therapy). Beide Verfahren haben einen ähnlichen Vorgang, unterscheiden sich aber deutlich in der Planung der Bestrahlung. Bei 3D-CRT werden die Bestrahlungsfelder, Strahlenmenge und weitere Details händisch vom Therapeuten/innen eingetragen und vom Computer anschließend die zu erwartende Gesamtdosis berechnet. Bei der IMRT wird die gewünschte Gesamtdosis angegeben und die einzelnen Strahlengänge und Bestrahlungsfelder vom Computer so berechnet, dass die erwünschte Dosis möglichst erreicht wird.<sup>49</sup> Im Vergleich zur WBRT zeigten Studien bei 3D-CRT höhere Langzeittoxizitätsraten und schlechtere kosmetische Ergebnisse<sup>50</sup>. Bei der IMRT hingegen zeigten neuere Studien sogar bei gleichen Rezidivraten bessere Lebensqualitätsdaten und eine geringere Toxizität als bei der WBRT.<sup>3, 46</sup>

Bei der Brachytherapie mit Multikathetersystem werden 14 bis über 20 After-Loading Katheter in einem Abstand von 1-1,5 cm im Brustgewebe rund um das ehemalige Operationsgebiet und die Tumorphöhle platziert. Die genaue Anzahl der Katheter ist von der Größe und Form des zu bestrahlenden Zielvolumens abhängig. Dieses flexible



Verfahren ermöglicht eine zielgenaue Bestrahlung unabhängig von der Form und Größe der Tumorböschung in der Brust.<sup>51</sup> Vor und nach Positionierung der Katheter wird die korrekte Platzierung mithilfe eines CTs und mithilfe einer Dosis-Volumen-Histogrammanalyse überprüft. Entscheidend ist hierbei die Übereinstimmung von geplanter und schlussendlich tatsächlich verabreichter Dosismenge im zu behandelnden Gewebe. Die Dosis wird entweder mit HDR- (high-dose-rate) oder mit PDR-Technik (pulsed-dose-rate) verabreicht. Bei ersterer erfolgt die Bestrahlung beispielsweise in sieben oder acht Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 32 Gy (8x4 Gy oder 7x4,3 Gy) mit zwei Bestrahlungen pro Tag. Bei der PDR-Technik wird beispielsweise eine Gesamtdosis von 50 Gy mit 0,6-0,8 Gy Pulsen (bei einem Puls pro Stunde; 24 Stunden pro Tag) verabreicht. 2016 wurden die Ergebnisse einer Non-Inferiority-Studie publiziert, die nach fünf Jahren Follow-up die Brachytherapie mit Multikathetern als gleichwertig zur Ganzbrustbestrahlung beim frühen Mammakarzinom zeigen.<sup>48</sup> 2013 unterstützte Polgar et al. dies in Langzeitbeobachtungen und beschrieb nach zehn Jahren ein signifikant besseres kosmetisches Ergebnis bei Verwendung des Katheter-Verfahrens (81 % gutes Ergebnis im Vergleich zu 63 % in der Kontrollgruppe).<sup>52</sup> Es wird empfohlen weitere entscheidende prognostische Faktoren für die Patientenauswahl zu untersuchen.<sup>53</sup>

Die interstitielle Brachytherapie mit einem intrakavitärem Ballon zeichnet sich durch hohe Reproduzierbarkeit des Verfahrens aus und leitet sich von dem Multikathetersystem ab. Durch die intrakavitäre Positionierung eines Katheters und die definierte Größe des Ballons kann die genaue Platzierung und auch die das Gewebe erreichende Dosis leichter überprüft werden. Gängig ist das „MammoSite“-System, bei dem ein Ballon mit einem doppelumigen Katheter in die Wundhöhle eingefügt wird.<sup>51</sup> Um die Infektions- und Seromrate zu verringern, wird der Ballon meist erst postoperativ ultraschallkontrolliert platziert<sup>47</sup> und anschließend mit sterilem Wasser gefüllt, um den Ballon der Resektionshöhle anzupassen<sup>44</sup>. Die Strahlenquelle, meist eine Iridium-192-Quelle, welche 3,4 Gy 1 cm in das um den Ballon liegende Gewebe abgibt, wird durch den Katheter eingeführt. Diese Strahlenquelle wird zweimal täglich für insgesamt zehn Fraktionen über fünf Tage hinweg appliziert. Mit diesem Verfahren wurden gleichwertige Ergebnisse bezüglich Toxizität, Kosmetik und Rezidivrate erzielt wie bei der Ganzbrustbestrahlung, jedoch wurden vermehrt Teleangiectasien und Serome beobachtet.<sup>47</sup>

### 2.7.6 Intraoperative Bestrahlung bei BET (IORT)

Die IORT umfasst Verfahren, bei denen die Bestrahlung des Tumorbetts bereits intraoperativ nach Tumorexzision erfolgt. Das Ziel dieses Verfahrens ist es im Tumorbett verbliebene Tumorzellen zu eliminieren und dabei anliegende intrathorakale Organe wie Lunge, Herz und Ösophagus zu schonen. Die direkte Bestrahlung soll einen Dosisverlust für umliegendes Gewebe durch Tumorzellproliferation zwischen Operationszeitpunkt und Bestrahlung verhindern.<sup>54</sup> Je nach Verfahren wird über einen Linearbeschleuniger mit Elektronen oder über ein mobiles Röntgengeräte mit niedrig-energetischen Röntgenstrahlen bestrahlt.<sup>55</sup> Werden Elektronen für die Bestrahlung verwendet spricht man auch von intraoperative electron radiotherapy (IOERT). Nach der Tumorexzision und Überprüfung der Wunde sowie der Prüfung der Resektionsränder durch die Pathologie wird das Gewebe um die Resektionshöhle herum mobilisiert und mit Nähten kurzzeitig so fixiert, dass der Applikator angebracht werden kann. Nach beendeter Bestrahlung werden die Nähte entfernt und die Brust je nach Patientinnenwunsch wieder rekonstruiert.<sup>56</sup>

Das bei den TARGIT-Studien verwendete INTRABEAM<sup>®</sup> System ist ein mobiles Gerät das niedrig-energetische Röntgenstrahlen (30-50 kV) verwendet. Über der Strahlenquelle sind sphärische Applikatoren angebracht, deren Größe passend zur Resektionshöhle ausgewählt wird (1,5-5 cm). Nach Einführen des passenden Applikators wird das Brustgewebe mit einer Naht am Gerät fixiert und die Haut so gespannt, dass eine Berührung mit dem Applikatorschaft vermieden werden kann.<sup>55</sup> Die Röntgenstrahlquelle beschleunigt Elektronen entlang des 10 cm langen abfallenden Schafts auf eine Goldplatte, wo ihr Auftreffen Bremsstrahlung generiert, welche sich an der Spitze der Quelle gleichmäßig verteilt. Die Quellschäfte bestehen aus Beryllium, welches für Röntgenstrahlen über 10 keV durchlässig ist, und ist mit Nickel und Titaniumnitrid ummantelt. Diese Konstellation an Materialien ermöglicht eine genaue Strahlenabgabe von 20 kV. Die aufgesetzten, sphärischen Applikatoren absorbieren durch das zusätzliche Material in der Strahlenbahn Photonen mit niedrigerem Energielevel und reinigen so den Strahl zusätzlich von unerwünschter Nebenstrahlung. Das hierfür verwendete Material ist ein biokompatibles Polyetherimid (Ultem<sup>®</sup>) mit einer zusätzlichen Aluminiumschicht in den kleineren Applikatoren, um eine vergleichsweise Härtung des Strahls wie in größeren Applikatoren zu erreichen.<sup>57</sup> Üblicherweise wird die Oberfläche des Tumorbetts mit etwa 20 Gy bestrahlt, was in 1 cm Tiefe noch etwa 5-7 Gy entspricht.

Eine solche Bestrahlung dauert zwischen 20-35 Minuten und kann sowohl als Boost vor folgender Ganzbrustbestrahlung oder in Studien wie der TARGIT-Studie auch als alleinige Radiotherapie durchgeführt werden. Verschiedene Studien untersuchen gleichwertige Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens, der Lokalrezidivrate, des kosmetischen Ergebnisses, der Toxizität und der Lebensqualität bei WBRT und IORT sowohl als Boost als auch bei alleiniger Anwendung bei frühem Brustkrebs.<sup>45, 54, 58, 59</sup>

Bei der IORT kann durch die Position der Strahlenquelle eine hohe effektive Dosis an das Brustgewebe mit geringerer Toxizität für thorakale Organe und die Haut appliziert werden. Durch das fehlende Zeitintervall zwischen Operation und Bestrahlung besteht für potenziell verbliebene Tumorzellen keine Möglichkeit zur Proliferation. Die alleinige Anwendung der IORT ist angenehmer für berufstätige oder besonders gebrechliche Patientinnen und ermöglicht mehr Frauen, die zum Beispiel in weiterer Entfernung von einer Strahlenklinik wohnen, eine brusterhaltende Therapie in Erwägung zu ziehen, da nur eine Behandlung und nicht längerfristige Bestrahlung benötigt wird.<sup>54</sup> Besonders für ältere, fragilere Patientinnen könnte diese Methode zum Beispiel durch kürzere Krankenhausaufenthalte erhebliche Vorteile mit sich bringen.<sup>60</sup> Erste Ergebnisse im Rahmen der TARGIT-A Studie zeigten bei IORT vergleichbare bis weniger Toxizität<sup>54, 61</sup> und sogar bessere kosmetische Ergebnisse als bei der EBRT.<sup>62</sup> Im Rahmen der ELIOT Studie wurden bei alleiniger Elektronenbestrahlung von frühem Brustkrebs nach 5 Jahren Nachsorge im Vergleich zu WBRT vergleichbare Überlebensraten bei signifikant höheren Lokalrezidivraten beobachtet.<sup>63</sup> Die höheren Lokalrezidivraten bei Elektronenbestrahlung<sup>63</sup> und höheren Lokalrezidivraten bei der TARGIT-A Studie im postpathologischen Arm, in der die IORT in einem zeitlich versetzten Zweiteingriff erfolgte, im 5-Jahres-Follow-up legen nahe, dass zur wirkungsvollsten Anwendung der IORT weitere Differenzierungen der Methodik, des Bestrahlungszeitpunktes, der Patientenauswahl und weitere Betrachtungen von Langzeitergebnissen nötig sind.<sup>58</sup>

## 2.8 Prognose

Die Prognose bei Erkrankung an einem Mammakarzinom ist von verschiedenen Faktoren wie dem Nodalstatus, der TumorgroÙe, dem Resektionsstatus, dem Hormonrezeptorstatus, dem Grading, dem Alter und dem Verlauf der Erkrankung abhängig.<sup>64</sup> Eine gründliche Nachsorge über einen langen Zeitraum ist aus diesen Gründen unbedingt nötig. Hierbei sollte versucht werden den Patientinnen die Angst vor der Wiederkehr der Erkrankung zu nehmen, denn nach BET und Bestrahlung zeigen sich nach 10 Jahren nur in 5-10% Lokalrezidive. Nach einer Mastektomie werden in 4% Rezidive an der Thoraxwand beobachtet. Rezidive der Axilla zeigen sich in 1%. Frühere Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre sind insgesamt mit schlechterer Prognose als spätere Lokalrezidive behaftet. Die Prognose nach lokalem Rezidiv ist von der Länge des krankheitsfreien Intervalls, der Rezidivtumormasse, dem Zeitraum bis zur Metastasierung, Multifokalität und dem Anfangstumorstadium abhängig. Die Prognose bei Fernmetastasierung variiert deutlich und ist unter anderem von der Lokalisation und der Ausbreitung der Metastasen abhängig.<sup>3</sup>

## 2.9 Nachsorge

Die Nachsorge beginnt direkt nach Abschluss der lokoregionären Primärbehandlung<sup>3</sup> und sollte in den ersten drei Jahren vierteljährlich, im vierten und fünften Jahr halbjährlich und ab dem sechsten Jahr jährlich stattfinden.<sup>65</sup> Ziel der Nachsorge ist es, den Erfolg der Primärbehandlung zu erhalten, Therapie- und Krankheitsfolgen zu erkennen und zu behandeln, zu Rehabilitationsmaßnahmen zu beraten, die Patientinnen umfassend im Heilungsprozess, auch psychoonkologisch, zu betreuen, Zweitkarzinome und Rezidive frühzeitig zu erkennen.<sup>3</sup> Für eine optimale Betreuung und Beobachtung sollte die Nachsorge für mindestens 10 Jahre erfolgen, da Rezidive zwischen fünf und zwölf Jahren nach der Operation weiterhin auftreten können.<sup>3, 66</sup> Bestandteil der Nachsorge ist die Anamnese, die körperliche Untersuchung, eine ärztliche Beratung<sup>65</sup>, interdisziplinäre Betreuung und Begleitung<sup>67, 68</sup> und die jährliche bildgebende Diagnostik wie die Mammographie und die Mammasonographie zur Rezidiverkennung<sup>69</sup>. Beratungen und Förderungen nicht-medikamentöser Begleittherapien wie Sporttherapien oder autogenes Training und eine gesundheitsfördernde Umstellung der Lebensgewohnheiten sind ebenfalls Bestandteil der Nachsorge.<sup>3</sup>

Um Rezidive sowie kontralaterale Karzinome rechtzeitig zu erkennen, sollten nach einer BET jährlich ipsilateral und kontralateral eine Mammasonographie und eine Mammographie durchgeführt werden.<sup>3</sup> Weiterführende Diagnostik wie regelmäßige Laborkontrollen, Röntgen des Thorax, Knochenszintigraphien, CT, PET oder MRT-Untersuchungen und Tumormarkerbestimmungen werden nur bei klinischen Auffälligkeiten und Verdacht auf eine Metastasierung nötig.<sup>65, 70</sup>

In der Nachsorge werden unter anderem therapiebedingte Folgen der Erkrankung erkannt, beobachtet und soweit möglich behandelt.<sup>3</sup> Nebenwirkungen können beispielsweise Sensibilitätsstörungen, Schmerzen an Brustwand bzw. Brust, Atemnot und Lymphödeme sein<sup>3</sup>, sowie durch die Operation, Strahlentherapie und systemische Therapien verursachte Ödeme, Fibrosen, Mastitis, Amenorrhoe und therapieinduzierte Zweitkarzinome.<sup>71</sup> Gesundheitsschäden, welche insbesondere durch systemische Therapien und meist akut verursacht werden, sind unter anderem Infektionen, thromboembolische Ereignisse, Osteoporose, Auswirkungen der Kardio-, Myelo-, Hepato- und Nephrotoxizität, Alopezie, Sterilität, das klimakterische Syndrom, kognitive Störungen, Fatigue und Depression<sup>70</sup>, sowie vegetative Symptome wie Übelkeit,

Schweißausbrüche, Fieber und Durchfall<sup>3</sup>. Es bedarf daher einer guten Zusammenarbeit verschiedenster Disziplinen, um den Patientinnen mit ihren individuellen Beschwerden eine optimale gesundheitliche Versorgung über die Primärbehandlung hinaus zu gewährleisten.

Die Ottawa Charta der WHO von 1986 beschreibt Gesundheit als einen entscheidenden Bestandteil der Lebensqualität.<sup>72</sup> Gleichzeitig hat die Lebensqualität Auswirkungen auf verschiedenste Bereiche der eigenen Gesundheit und bei Krebspatienten/innen mit guter Lebensqualität konnte eine bessere Überlebensrate festgestellt werden.<sup>73</sup> Auf die Lebensqualität der Tumorpatienten/innen wirken sich somatisch unter anderem die Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und der funktionelle Status aus; psychologisch beeinflussen sie das subjektive Wohlbefinden und die Belastung durch Krankheitsverarbeitung und Diagnose<sup>3</sup> und auf sozialer Ebene stellen Partnerschaft, Familie, Freunde/innen, Arbeitsplatz, finanzielle Situation, Wohnsituation und die Freizeitgestaltung relevante Aspekte dar<sup>74</sup>. Insbesondere Brustkrebs und der mögliche Verlust der Brust beeinflussen die Identität einer Frau und somit ihre Lebensqualität.<sup>75</sup> Durch verbesserte Früherkennung und Therapie überleben ebenfalls vermehrt Frauen höheren Alters eine Erkrankung an Brustkrebs<sup>75</sup>, sodass die Forschung an neuen Verfahren und verbesserten Behandlungskonzepten, die zusätzlich zu einer erfolgreichen Therapie die Lebensqualität und somit das Leben und Überleben von Brustkrebspatientinnen erhalten und fördern, eine hohe klinische Relevanz einnimmt.

## 2.10 TARGIT-E-Studie

Um die IORT und ihre optimale Anwendung weitergehend zu untersuchen, nimmt die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Fakultät Mannheim an der TARGIT-E-Studie teil. Die Ergebnisse dieser Studie werden in der hier vorliegenden Promotionsarbeit thematisiert. Die TARGIT-E-Studie ist eine prospektive, internationale, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie, welche die Effektivität und Toxizität von alleiniger, einmaliger IORT während einer BET bei älteren Patientinnen ( $\geq 70$  Jahre) mit kleinem Brustkrebs und ohne weitere Risikofaktoren untersucht. Da eine IORT gerade für ältere Patientinnen einen großen therapeutischen Nutzen erbringen könnte, ist es wichtig für diese Patientengruppe die Verträglichkeit, Lokalrezidivraten, das kosmetische Ergebnis und die Gesamtüberlebensraten zu untersuchen. Die Studie verwendet das INTRABEAM<sup>®</sup>-System (Carl Zeiss, Oberkochen) und orientiert sich am TARGIT-A-Studienprotokoll.<sup>76</sup>

Die Patientinnen erhalten im Rahmen einer BET eine IORT und werden nur bei vorhandenen Risikofaktoren mit einer WBRT nachbestrahlt. Für die Rekrutierung werden zwei Subgruppen unterschieden: eine Prä-Pathologiegruppe, bei der Patientinnen nach klinischer Untersuchung und anhand der Einschlusskriterien vor der geplanten Operation in die Studie aufgenommen werden, und eine Post-Pathologiegruppe, welche Patientinnen nach erfolgter Tumorexzision und Bestätigung der Tumorcharakteristiken durch den Pathologen einschließt. Die Patientinnen der Post-Pathologiegruppe erhalten eine zweite Operation für die Bestrahlung. Geplant war eine Rekrutierung von 540 Patientinnen, je 270 pro Untergruppe, von Januar 2011 bis Dezember 2015 und ein Nachsorgezeitraum von 10 Jahren. Primärer Endpunkt der Studie ist die Rate an Lokalrezidiven in einem Bereich von 2cm um das Tumorbett herum. Als sekundärer Endpunkt wurden das Auftreten von ipsilateralem oder kontralateralem Brustkrebs, krebsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben, dem kosmetischen Ergebnis und der Lebensqualität definiert. Eine adjuvante Systemtherapie nach Bestrahlung erfolgt gemäß internationaler Richtlinien.<sup>76</sup>

Bei der Durchführung der Studie wird zwischen einem internationalen und einem deutschen Protokoll unterschieden. Die Protokolle unterscheiden sich geringfügig bezüglich der einzuschließenden Tumorgröße, wobei im deutschen Protokoll engere

Einschlusskriterien festgelegt wurden.<sup>76</sup> Die Ein- und Ausschlusskriterien des internationalen Protokolls sind Tabelle 2.8 zu entnehmen.

Tabelle 2.8: **Internationale Ein- und Ausschlusskriterien der TARGIT-E Studie**

Quelle: Neumaier et al., 2012, pp.3-4<sup>76</sup>

Ein- und Ausschlusskriterien	
Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch verifiziertes invasives-duktales Karzinom</li> <li>• cT1 oder kleines cT2(≤3,5cm) cN0 cM0</li> <li>• ≥ 70 Jahre</li> <li>• Informierte Einwilligung</li>   <li>• Compliance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensive intraduktale Komponente (EIC)</li> <li>• Multifokalität/-zentrität (nachgewiesen im Brustultraschall oder Mammographie)</li> <li>• Lymphgefäßinvasion L1</li> <li>• Klinische Anzeichen für Fernmetastasen oder klinisch auffällige Lymphknoten</li> <li>• Andere Histologie</li> <li>• &lt; 70 Jahre</li> <li>• Fehlende Einwilligung oder Non-Compliance</li> <li>• Bilateraler Brustkrebs zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung</li> <li>• Bekannte BCRA1/2 Genmutation (keine genetische Testung nötig)</li> <li>• Positive Resektionsränder (in der Post-Pathologiegruppe)</li> <li>• Jedes Ausschlusskriterium im Behandlungsplan des lokalen Zentrums</li> </ul>

Die Targit-E-Studie soll als Non-Inferiority-Trial die Gleichwertigkeit der IORT im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung bei älteren Patientinnen im Niedrigrisikokollektiv bezüglich des Therapieerfolgs, der Rezidivraten, der Nebenwirkungen, der Toxizität, der Lebensqualität und des kosmetischen Ergebnisses bestätigen. Die Studienhypothese wird angenommen bei  $\alpha \leq 0,01$  und  $\beta \leq 0,05$ . Bei einer erwarteten Drop-out-Rate von 20 % lag somit die notwendige Teilnehmerzahl bei mindestens 540 Patientinnen. Ziel der TARGIT-E-Studie ist mithilfe des Anteils der Studienteilnehmerinnen, die auf die Therapie angesprochen haben, die tatsächliche Ansprechrate in der Grundgesamtheit mit einem 95 % Konfidenzintervall zu ermitteln. Eine Ansprechrate von 99,5%/99%/98,5% nach 2,5/5/7,5 Jahren wird erwartet. Eine Ansprechrate von 97%/96%/94% wird als unterste Grenze angesehen.<sup>76</sup>

Die Auswertung erfolgt als zweistufige Auswertung mit einer Interimsanalyse. Die erste Zwischenauswertung erfolgt im Rahmen dieser Arbeit als Sicherheitsbericht der Studie



zusammen mit einer Zwischenauswertung der Spättoxizität nach den ersten 144 therapierten Patientinnen. Die zweite Auswertung wird nach 386 therapierten Patientinnen erfolgen. Die erwartete lokale Rezidivrate liegt bei 0,5%/1%/1,5% nach 2,5/5/7,5 Jahren. Ein Abbruch der Studie erfolgt bei lokalen Rezidivraten höher als 3%/4%/6% nach 2,5/5/7,5 Jahren. Die Gleichwertigkeit der IORT als Bestrahlungsmethode im Vergleich mit der Ganzbrustbestrahlung wird nicht angenommen, wenn mehr als fünf Patientinnen in der ersten oder mehr als acht Patientinnen in der zweiten Zwischenauswertung lokale Rezidive zeigen.<sup>76</sup> Die Kalkulation der Patientinnenanzahl für die Interimsanalyse erfolgte nach der von A'Hern<sup>77</sup>, Simon<sup>78</sup> und Fleming<sup>79</sup> beschriebenen Methode.

Bei Studieneintritt erhielten alle teilnehmenden Zentren die Prüfbögen (Case Report Files), die LENT/SOMA Tabellen und die Lebensqualitätsfragebögen für die vorschriftsgemäße Dokumentation. Die ausgefüllten Formulare der Eingangsuntersuchung, der Operation, der Bestrahlung und aller Nachsorgetermine werden der koordinierenden Studienzentrale der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg übermittelt. Dort werden die Formulare in Papierform in Ordnern abgeheftet, unter Verschluss aufbewahrt und die Daten in Microsoft®Excel-Tabellen übertragen. Bei fehlenden oder unklaren Daten werden die Zentren kontaktiert und um Klärung des Sachverhalts oder das Nachreichen der fehlenden Daten gebeten. Wenn keine Daten vorhanden sind, wird dies ebenfalls in den Tabellen vermerkt. Aus Datenschutzgründen werden auf allen Dokumenten die Patientinnen nur unter den ihnen zugewiesenen Identifikationsnummern geführt, sodass ohne Kodierungstabelle kein Rückschluss auf die persönlichen Daten wie Name und Geburtsdatum möglich ist.

## 2.11 Ziel dieser Arbeit

Diese Arbeit dient als Sicherheitsbericht (safety report) der ersten 144 therapierten Patientinnen der TARGIT-E-Studie nach zweijährigem Follow-up. Die Auswertung soll die Rezidivraten, die Lebensqualität, die Toxizitätsraten und Komplikationen in diesem Kollektiv untersuchen und Ergebnisse dazu liefern, ob eine alleinige intraoperative Bestrahlung ohne folgende Ganzbrustbestrahlung ebenfalls bei Patientinnen über 70 Jahren mit frühem Brustkrebs vergleichbare Ergebnisse zu den herkömmlichen Methoden erbringt.

Wichtig hierfür sind vor allem folgende Fragestellungen:

1. Liegt die lokoregionale Rezidivrate nach 2,5 Jahren unterhalb der erwarteten 0,5%?
2. Wie viele therapiebedürftige Komplikationen (Serious Adverse Events [SAEs] und Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions [SUSARs]) sind aufgetreten?
3. Welche Spättoxizitäten sind aufgetreten und wie haben sie sich in den 2 Jahren entwickelt?
4. Wie entwickelt sich die Lebensqualität innerhalb der ersten zwei Jahre des Nachsorgezeitraums?

### 3 PATIENTINNEN UND METHODEN

#### 3.1 Patientenkollektiv

Von Februar 2011 bis September 2014 wurden 541 Patientinnen aus 28 verschiedenen Zentren europaweit in die TARGIT-E-Studie aufgenommen. Für die Sicherheitsauswertung wurden von diesen 541 die ersten 144 therapierten Patientinnen aus insgesamt 19 Zentren betrachtet, bei denen ein ordnungsgemäßes Follow-up von mindestens 2,5 Jahren erfolgt war.

Tabelle 3.1: Standorte der behandelnden Zentren (bezogen auf die ersten 144 Patientinnen)

Zentrum	Anzahl
Mannheim	34
Berlin	15
Hamburg "Diakonieklinikum"	10
Hamburg "Jerusalem"	10
Köln/Merheim	10
Kopenhagen, Dänemark	10
Montpellier, Frankreich	9
Westerstede	9
Regensburg	7
München	6
Meiningen	4
Bern, Schweiz	3
Bottrop	3
Hannover	3
Homburg	3
Essen	2
Lyon, Frankreich	2
Magdeburg	2
Nürnberg	2

Alle Patientinnen waren 70 Jahre oder älter und im Regelfall an einem kleinen, histologisch verifiziertem, low-risk, invasiv-duktalem Mammakarzinom (cT1 oder T2  $\leq$  3,5cm, cN0, cM0) erkrankt. Einige Abweichungen wie zum Beispiel cN1/cN2 oder ein Tumor  $\geq$  3,5cm führten dennoch zu einem Einschluss, galten aber als Risikofaktoren und wurden mit zusätzlich erfolgreicher Ganzbrustbestrahlung therapiert (mehr dazu in Kapitel 3.3.1: Anpassung bei Risikofaktoren).

Zur Ermittlung der ersten 144 therapierten Patientinnen mit 2,5 Jahren erfolgter Nachsorge wurden Screening Failures (solche Fälle, die zu Beginn die Einschlusskriterien nicht erfüllen und fälschlich eingeschlossen wurden), Drop Outs (Patientinnen, die noch vor Abschluss der 2,5 Jahre Nachsorge ihre Einwilligung zur Studie entzogen) und Patientinnen, die die Studie bereits innerhalb der ersten 6 Wochen abbrachen und die daher wie ein Drop Out angesehen werden, ausgeschlossen.

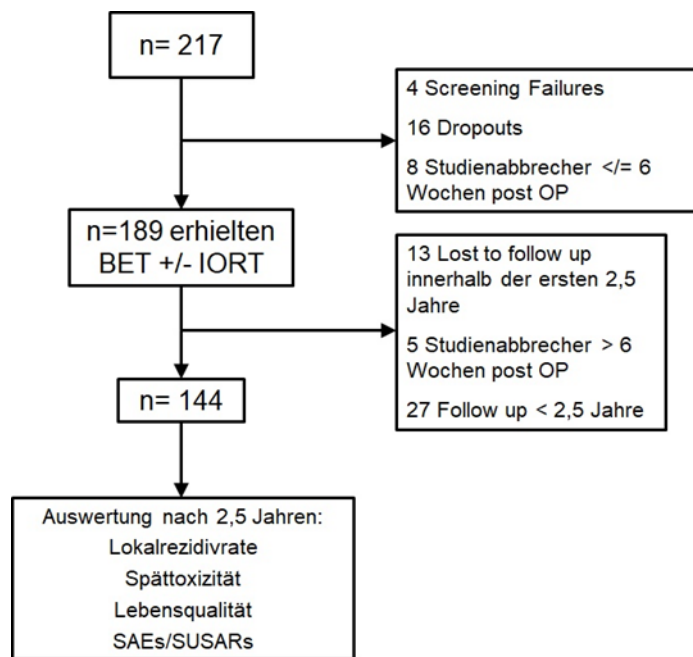


Abbildung 1: **Patientenkollektiv für die Sicherheitsauswertung der ersten 144 therapierten Patientinnen**

Desweiteren wurden für die Auswertung Patientinnen nicht berücksichtigt, bei denen keine ordnungsgemäße Nachsorge von 2,5 Jahren stattfinden konnte, da der Kontakt innerhalb der ersten 2,5 Jahre verloren ging (offizielle Lost to follow up-Studienteilnehmerinnen), Studienabbrecherinnen > 6 Wochen postoperativ und Patientinnen, für welche bis Stand 04.02.2019 für weniger als 2,5 Jahre Daten zur Nachsorge in der Studienzentrale eingegangen waren. 13 der 144 Patientinnen erhielten intraoperativ keine IORT, sondern nur eine brusterhaltende Operation, obwohl die IORT geplant war. Da eine regelrechte Nachsorge von 2,5 Jahren erfolgte, gehen sie dennoch in diese Auswertung mit ein. Ausgehend vom Stand am 04.02.2019 erkrankten vier der betrachteten Patientinnen im Anschluss an die hier betrachteten 2,5 Jahren Nachsorge auch an der kontralateralen Brust an Brustkrebs, was für die Auswertung dieser Arbeit jedoch nicht relevant ist.

Tabelle 3.2: Charakteristika der ausgewerteten 144 Patientinnen

<b>Allgemeines</b>	<b>Median (Min - Max)</b>			
Gesamtanzahl	144			
Alter bei Studieneinschluss	75,6 (70-90)			
Anzahl Verstorbene in 2,5 a	0			
IORT erhalten	131			
alleinige IORT erhalten	97 (15 bestätigt, 82 keine WBRT gemeldet)			
alleinige WBRT erhalten	12			
keine IORT oder WBRT	1			
IORT + WBRT erhalten	34			
Tage IORT bis WBRT	82,2 (22-293)			
Dosis IORT in Gy	20			
Bestrahlungszeit in Minuten	0:41:23 (0:17:38 - 0:53:45)			
Applikatorgröße in mm	40,1 (25-50)			
Dosis WBRT in Gy	47,9 (40,05 - 66,4 )			
<b>Tumoreigenschaften</b>	<b>alleinige IORT (n=97)</b>	<b>IORT + WBRT (n=34)</b>	<b>alleinige WBRT + keine RT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=144)</b>
<b>Lokalisation:</b>				
oben innen	23	9	3	35
oben innen/oben außen	3	3	1	7
oben außen	47	9	4	60
oben außen/unten außen	0	1	1	2
unten außen	11	6	2 + 1	20
unten außen/unten innen	1	1	0	2
unten innen	8	3	0	11
unten innen/oben innen	0	1	0	1
zentral	1	1	1	3
unbekannt	3	0	0	3
<b>Klassifikation und Histologie bei Einschluss:</b>				
T1a	2	1	1	4
T1b	33	8	4	45
T1c	56	19	6	81
T2 Gesamt	5	6	1 + 1	13
T2 ≥ 3,5cm	1	0	1	2
Tx	1	0	0	1
N0	70	26	11	107
N1/N2	12	8	1 + 1	22
Nx	15	0	0	15
M1	0	0	0	0
L1	4	8	1 + 1	14
Lx	1	0	0	1
G1	42	16	2	60
G2	46	9	9 + 1	65
G3	8	9	1	18

Grading unbekannt	1	0	0	1
Tumorgröße in mm	12,9 (4-40)	15,2 (3-31)	15,1 (5-35)	13,7 (3-40)
Multiple Läsionen vorhanden	1	3	0	4
<b>Rezeptoren:</b>				
HER2neu positiv	3	5	0	8
HER2neu negativ	92	29	12 + 1	134
HER2neu unbekannt	2	0	0	2
Östrogenrezeptor positiv	93	28	11 + 1	133
Östrogenrezeptor negativ	3	6	1	10
Östrogenrezeptor unbekannt	1	0	0	1
Progesteronrezeptor positiv	76	24	9 + 1	110
Progesteronrezeptor negativ	10	10	3	23
Progesteronrezeptor unbekannt	11	0	0	11
Triple negativ	1	4	1	6
<b>Adjuvante Therapie:</b>				
Chemotherapie	3	7	2	12 (1 unbekannt)
Hormontherapie	81	27	9 + 1	118 (1 unbekannt)

### **3.2 Operative Therapie**

Präoperativ erfolgte bei den Patientinnen eine klinische Untersuchung mit Palpation der Brust und der Axilla. Außerdem wurden eine Mammographie und/oder ein Ultraschall der Brust und eine histologische Sicherung des Brustkrebses durchgeführt. Die Patientinnen wurden ausführlich über das Prozedere aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis, an der Studie und dem Verfahren teilzunehmen. Ziel der Operation war eine vollständige Tumorexzision im Rahmen einer BET mit einem tumorfreien Randsaum von mindestens 10mm bei möglichst gutem kosmetischem Ergebnis. Histologisch sollte ein freier Randsaum von mindestens 1 mm bei invasiven Anteilen und 2 mm bei in-situ Anteilen bestätigt werden. Konnte dies nicht erreicht werden, sollte nachreseziert werden. Die Resektionstiefe war abhängig von der Tumorlokalisation in der Brust. Zur Bestätigung ausreichender Resektionsränder und vollständiger Tumorexzision wurden histologisch ein Schnellschnittverfahren und eine Präparateradiographie intraoperativ empfohlen. Bei oberflächlichen Tumoren sollte das angrenzende Hautareal entfernt werden, um die Haut bei der darauffolgenden Bestrahlung zu schonen. Bei allen Patientinnen sollte außerdem eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und nach der Bestrahlung ein luft- und wasserdichter Wundverschluss mit Fadenzug nach 5-7 Tagen erfolgen.<sup>76</sup>

### 3.3 Strahlentherapie

In der Prä-Pathologiegruppe erfolgte die Bestrahlung mithilfe des INTRABEAM®-Systems intraoperativ direkt nach der brusterhaltenden Tumorexzision in der Wundhöhle. Für die Bestrahlung der Post-Pathologiegruppe wurde in einer zweiten Operation, nachdem die Einschlusskriterien pathologisch bestätigt wurden, die Exzisionswunde wieder geöffnet und die Bestrahlung mit INTRABEAM® nachgeholt. Nach Ausmessen der Resektionshöhle wurde der größtmögliche, passende Applikator ausgewählt, um im Tumorbett die höchstmögliche Dosis zu applizieren. Nach Positionierung des Applikators und Fixierung des Brustgewebes und der Haut wurde mit einer Dosis von 20 Gy an der Applikatoroberfläche bestrahlt. Die Bestrahlungszeit lag zwischen 15 und 50 Minuten, je nach Größe des ausgewählten Applikators (Tabelle 3.3).<sup>76</sup>

Tabelle 3.3: **Bestrahlungszeit in Abhängigkeit von der Applikatorgröße**

Quelle: Wenz et al., 2011, p.50<sup>56</sup>

Applikator (mm)	Bestrahlungszeit (Minuten)
15	7.07
20	11.53
25	17.43
30	24.98
35	18.57
40	26.8
45	36.58
50	48.82



### 3.3.1 Anpassung bei Risikofaktoren

Stellten sich nach dem Vorliegen der endgültigen Histologie Risikofaktoren heraus, wurde eine im Anschluss an die stattgefundene IORT folgende zusätzliche WBRT mit 46 Gy mit 2 Gy pro Fraktion empfohlen. Als Risikofaktoren galten nachträglich festgestelltes EIC, L1, Multifokalität/-zentrität, größerer Durchmesser, andere Histologie oder zu geringe freie Resektionsränder. Bei pN1 sollte eine WBRT mit 50 Gy und bei  $\geq$  pN2 Situationen zusätzlich zur WBRT auch eine Bestrahlung der Lymphabflussregion erfolgen. Zwischen Durchführung der IORT und WBRT sollten dabei mindestens fünf Wochen Zeit liegen. Bei anschließender Chemotherapie sollte eine Pause von mindestens 14 Tagen zwischen WBRT und Chemotherapie nicht unterschritten werden.<sup>76</sup>

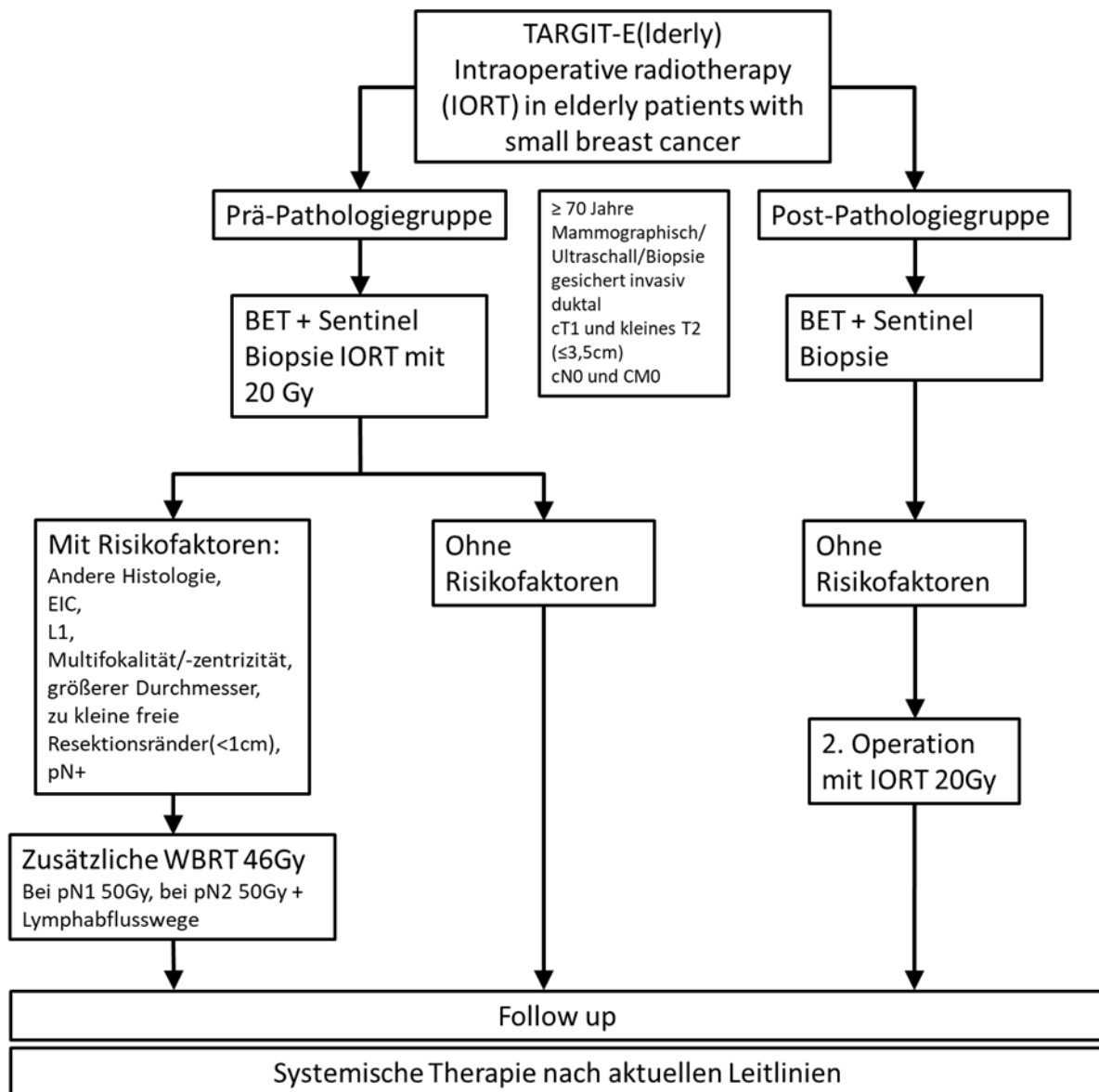


Abbildung 2: Flow Chart mit Therapieprozedere der TARGIT-E Studie

Quelle: In Anlehnung an Neumaier et al., 2012, p.376

### 3.3.2 Follow-up/Nachsorge-Untersuchungen

Die Nachsorgeuntersuchungen finden 6 Wochen, 4,5 Monate, 6 Monate und ab dann jährlich für 10 Jahre nach der Strahlentherapie statt. Sie sollten die generellen Untersuchungen des Allgemeinzustands unter besonderer Berücksichtigung von Hinweisen auf ein Rezidiv, Gewicht, neue Symptome gemäß der CTC (Common Toxicity Criteria) Skala, die Erfassung der Spättoxizität mithilfe von LENT/SOMA Kriterien, die Erfassung der Lebensqualität und die Fotodokumentation umfassen. Die Durchführung weiterer diagnostischer Untersuchungen wie Ultraschall und Mammographie wird gemäß internationalen Richtlinien empfohlen.<sup>76</sup>

### 3.3.3 Erfassung der Rezidivrate

Um die Rezidivrate zu erfassen, wird bei jeder Nachsorge die Brust auf der Suche nach Lokalrezidiven palpiert. Liegt ein Rezidiv bis 2 cm vom ehemaligen Tumorbett entfernt, spricht man von einem Lokalrezidiv. Ein Rezidiv das mehr als 2 cm vom ehemaligen Tumorbett entfernt liegt, wird als ipsilaterales Rezidiv gezählt. Mammographie und Ultraschall erfolgen anhand der Leitlinien<sup>76</sup> und eine weitere Diagnostik zur Erfassung von kontralateralen Rezidiven oder Fernmetastasen wird je nach Symptomen durchgeführt. Dokumentiert werden die Erkenntnisse im jeweiligen Follow-up-Bogen sowie bei Auffälligkeiten in dafür vorgesehenen Case-Report-Files (CRFs).

### 3.3.4 Erfassung der SAE und SUSAR Meldungen

Als SAE werden alle Ereignisse gezählt, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, Hospitalisierung erfordern oder verlängern, Behinderungen oder Einschränkungen der Funktionalität verursachen oder medizinische Intervention benötigen, um permanente Beeinträchtigung oder Schaden zu vermeiden. Außerdem werden alle Toxizitäten ab Grad vier als SAE gewertet. Aufgrund der hohen Anzahl an Komorbiditäten bei den älteren Patientinnen werden auf die Bestrahlung zurückgeführte, radio-related, SAEs (rrSAE) erst ab Grad vier gemeldet. Zusätzlich werden die therapiebedürftigen Ereignisse dokumentiert, auch wenn diese nicht im engeren Sinne SAEs und SUSARs entsprechen. Bei Todesfällen soll eine Autopsie durchgeführt werden, um die Todesursache zu ergründen.<sup>76</sup> Als SUSAR sind unerwartete schwerwiegende Reaktionen auf die Behandlung, die vermutlich mit der angewendeten Therapie in Zusammenhang stehen und daher eine unerwartete, schwerwiegende Nebenwirkung darstellen, definiert. Der Verdacht auf ein SUSAR wird der leitenden Studienzentrale in Mannheim gemeldet und dort auf einen kausalen Zusammenhang mit der angewandten Methode überprüft. Sollte es sich tatsächlich um eine unerwartete, schwerwiegende Nebenwirkung im Sinne eines SUSARs handeln, wird dies an die zuständige Ethikkommission weitergeleitet und dort über das weitere Vorgehen und einen möglichen Studienabbruch entschieden. Außerdem sollen solche Fälle an die zuständigen Bundesbehörden, wie zum Beispiel das Bundesamt für Strahlenschutz, gemeldet werden.<sup>80</sup>

### 3.3.5 Erfassung der Spättoxizität

Die Klassifikation und die Bewertung der akuten Nebenwirkungen finden mithilfe der CTC-Skala des National Cancer Institute statt. Die Dokumentation der Spättoxizität erfolgt unter Anwendung der LENT/SOMA Kriterien. Sichtbare Nebenwirkungen und Anzeichen von Toxizität werden mithilfe von Fotos dokumentiert.<sup>76</sup>

Tabelle 3.4: LENT/SOMA Kriterien zur Erfassung der Spättoxizität

Quelle: In Anlehnung an Hoeller et al., 2003; p.1014<sup>81</sup>

Kriterium	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
<b>Fibrose</b>	Keine Fibrose	Geringe/ leichte Verhärtung	Mäßig/ deutliche Fibrose	Starke/ ausgeprägte Fibrose, Retraktion und Fixierung	-
<b>Ödem</b>	Keine Ödeme	Asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Dysfunktion	-
<b>Hyperpigmentation</b>	Keine	Leicht/ zeitweise	Deutlich, permanent	-	-
<b>Ulzeration</b>	Keine	Nur Epidermis, < 1cm <sup>2</sup>	Nur Dermis, > 1 cm <sup>2</sup>	Subkutan	Knochen sichtbar, Nekrose
<b>Lymphödem</b>	Keins	2-4 cm Zunahme= leicht	4-6 cm Zunahme= deutlich	> 6 cm Zunahme= massiv	Funktionsloser Arm, Angiosarkom
<b>Subjektives Schmerzempfinden</b>	Keine	Pruritus, gelegentliche und geringe Überempfindlichkeit	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend
<b>Retraktion/ Einziehung</b>	Keine	Vorhanden	-	-	-
<b>Teleangiektasie</b>	Keine	Vorhanden	-	-	-

Die Spättoxizität wird im Rahmen der Nachsorge durch den zuständigen Untersucher beurteilt und in den Tabellen beziehungsweise dazugehörigen Formularen vermerkt, welcher die Ergebnisse zusammen mit den allgemeinen Nachsorgeformularen und den ausgefüllten Lebensqualitätsfragebögen an die leitende Studienzentrale weiterleitet. Treten Komplikationen außerhalb der LENT/SOMA Kriterien auf, wird dies in

zusätzlichen Formularen dokumentiert und zur Überprüfung auf Serious adverse events (SAE) oder Suspected unexpected serious adverse Reactions (SUSAR) ebenfalls weitergeleitet. Da viele Patientinnen nicht alle Nachsorgetermine wahrnehmen und somit die Stichproben bei Betrachtung der Gesamthäufigkeiten leicht variieren, erfolgt im Rahmen dieser Promotionsarbeit zusätzlich zur Betrachtung der Häufigkeit bei der Gesamtstichprobe auch eine Betrachtung der verschiedenen Spättoxizitäten bei einer Teilstichprobe, welche nur die Patientinnen umfasst, für die zu allen Nachsorgezeitpunkten bezüglich dieser Toxizität Daten vorliegen.

### 3.3.6 Erfassung und Auswertung der Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität füllen die Patientinnen vor der Behandlung und bei jeder Nachsorge validierte Fragebögen aus. Genutzt werden die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen QLQ-C30 und der Brustzusatzbogen BR25. Insgesamt enthalten diese Fragebögen 53 Fragen, die in etwa zehn Minuten ausgefüllt werden können.<sup>76</sup> Die 30 Fragen des QLQ-C30 Bogens erfragen die Funktionalität bezüglich des physischen Zustands, des Rollenverständnisses (alltägliche Beeinträchtigung bezüglich der Arbeit und des Nachgehens von Freizeitaktivitäten), der Kognition, der Emotionen und der sozialen Interaktion. Außerdem werden sowohl die drei Symptomkomplexe Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen als auch das allgemeine Empfinden des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität abgefragt. Ergänzend werden zusätzlich häufige Symptome bei Krebspatienten/innen abgefragt. Hierzu zählen Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Verstopfungen und Diarrhoe. In einer Frage wird der Einfluss von Erkrankung und Therapie auf die finanzielle Situation thematisiert.<sup>82</sup> Die Lebensqualität und der empfundene Gesundheitszustand werden anhand einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) bewertet. Die Skalen zur Funktionalität, den Symptomkomplexen, den Einzelfragen und den Finanzen erfolgt mithilfe einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr).<sup>83</sup>

Der Zusatzbogen für Brustkrebspatientinnen enthält 23 Fragen bezüglich des eigenen Körperbilds, der Sexualfunktion und des sexuellen Genusses, der Zukunftsperspektive, der Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brust- und Armsymptomen und Haarausfall.<sup>83</sup> Alle 23 Brustzusatzfragen erfolgen mithilfe der „1 bis 4 Skala“. Für die Auswertung der Fragebögen werden die Fragen in Subskalen unterteilt. Jede Antwort hat eine vordefinierte Punktezahl, mithilfe derer der Rawscore (RS) berechnet wird. Hierfür wird der Mittelwert ermittelt. Es werden alle Antwortpunktezahlen einer Subskala addiert und dann durch die Anzahl der Antwortmöglichkeiten dividiert. Mithilfe des Rawscores und der Range der Subskalen (maximale Antwortpunktzahl der Fragen weniger der minimal möglichen Antwortpunktzahl) kann dann ein standardisierter Score (S) ermittelt werden. Alle Scores liegen zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert in den Funktionsfragen eine höhere Funktionalität und Lebensqualität anzeigt, der höhere Wert in den Symptomskalen jedoch ein vermehrtes Symptomauftreten beschreibt. Für die Ermittlung des Scores S werden folgende Formeln verwendet:<sup>84</sup>



Für die Subskalen, die Funktionalität abfragen:  $Score = \left\{1 - \frac{(RS-1)}{range}\right\} \times 100$

Für die Subskalen der Symptomkomplexe und Einzelfragen:  $Score = \left\{\frac{(RS-1)}{range}\right\} \times 100$

Für die Lebensqualitäts- und Gesamtgesundheitsskalen:  $Score = \left\{\frac{(RS-1)}{range}\right\} \times 100$  <sup>84</sup>

Bei fehlenden Werten gemäß des Scoring Manuals der EORTC wurde für die Auswertung dieser Promotionsarbeit von der Annahme ausgegangen, dass die Patientin für die Werte innerhalb einer Subskala (also einer Funktionalität oder eines Symptoms) ähnliche Ergebnisse zeigt. Wenn einzelne Fragen nicht beantwortet wurden, jedoch für diese Subskala mindestens die Hälfte alle Antworten vorlag, wurde der Score aus dem Mittelwert der vorliegenden Antworten ermittelt. Lagen weniger als die Hälfte der Werte vor, wurde diese Subskala nicht ausgewertet und ging nicht in die Ergebnisse ein.<sup>84</sup> Die Werte der Befragung vor der Operation gelten als Baseline für die Verlaufsbetrachtung nach der Operation in den 2,5 Jahren Nachsorge.

### **3.4 Statistische Analyse**

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wird die Rezidivrate, die aufgetretenen Komplikationen und Nebenwirkungen gemäß der SAE und SUSAR-Definition, der Verlauf der Toxizität und der Lebensqualität beschrieben. Nach Eingang aller Daten und ihrer Dokumentation in Microsoft®Excel-Tabellen erfolgte die statistische Analyse mithilfe des Statistikprogrammes IBM® SPSS® Statistics Version 25.0. Alle ermittelten 144 Patientinnen wurden in die Analyse eingeschlossen, es erfolgte keine Unterscheidung oder Subanalyse bezüglich der verwendeten Radiotherapie (IORT und/oder WBRT). Neben der Ermittlung der Rezidivrate und der Häufigkeiten der Toxizität, erfolgte zur Erhebung der Lebensqualität bezüglich der einzelnen Skalen die Bestimmung des Mittelwerts, des Standardfehlers des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians, des Minimums und des Maximums. Zur Visualisierung des Verlaufs der Toxizität sowie der Lebensqualität wurden die Häufigkeiten, Mittelwerte und der Standardfehler des Mittelwerts in Form von Balkendiagrammen mittels Microsoft®Excel dargestellt. Die erhobenen Komplikationen und Nebenwirkungen gemäß der SAE und SUSAR-Definition wurden anhand der vorliegenden Daten zusammengefasst und nach Art der Komplikation beschrieben.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Allgemeines zur Auswertung

Anders als zu Beginn der Studie angedacht und im Studiendesign (2.2.6) beschrieben wurde der Studienarm mit der Post-Pathologiegruppe, mit Patientinnen, die nach ihrer Tumorexzision noch eine zweite Operation für die Bestrahlung erhalten sollten, nie geöffnet. Ergebnisse der Vorgängerstudie TARGIT-A, bei der eine Prä-Pathologie- und eine Post-Pathologiegruppe existierten, zeigten eine höhere Rezidivrate bei den Patientinnen der Post-Pathologiegruppe. Im Rahmen von TARGIT-A konnte daher zwar die Non-Inferiority der Prä-Pathologiegruppe bestätigt werden, jedoch galt dies nicht für die Post-Pathologiegruppe.<sup>58</sup> Aus diesem Grund wurde der Ansatz der Post-Pathologiegruppe noch vor Beginn der TARGIT-E-Studie fallen gelassen und die gesamte Studie nur mit Patientinnen durchgeführt, welche noch keine Tumorexzision erhalten hatten. Alle folgenden Ergebnisse beziehen sich daher nur auf Patientinnen der Prä-Pathologiegruppe. Da nicht alle Patientinnen zu allen Nachsorgeterminen erschienen sind und aufgrund lückenhafter Dokumentation im Bereich der Toxizität und Lebensqualität, werden bei der Auswertung sowohl zu verschiedenen Zeitpunkten als auch je nach erhobenem Merkmal variierende Kollektive betrachtet.

## **4.2 Rezidivrate**

In den ersten 2,5 Jahren Nachsorge der Studie konnten bei den hier ausgewählten 144 Patientinnen kein lokales Rezidiv oder Fernmetastasen festgestellt werden.

Außerdem wurde kein Todesfall für den hier betrachteten Zeitraum gemeldet. Die lokoregionale Rezidivrate nach 2,5 Jahren lag daher unter den erwarteten 0,5%.

### 4.3 Auftreten von SAEs und SUSARs

Für den Nachsorgezeitraum der ersten 2,5 Jahre wurden für die betrachteten 144 Patientinnen **keine** fatalen, tödlichen oder lebensbedrohlich Ereignisse und **keine**, Toxizitäten Grad 4 oder 5 gemeldet. Aufgrund der vermehrten Komorbiditäten bei älteren Patienten/innen wurden die Toxizitätsmeldungen auf strahleninduzierte SAEs (rrSAE) begrenzt.

Es wurden 5 als SAE beschriebene Fälle und 16 weitere therapiebedürftige Komplikationen gemeldet, welche teilweise Krankenhausaufenthalte verursachten oder verlängerten, Behinderungen oder Beeinträchtigungen verursachten oder medizinische Intervention benötigten, um dauerhaften Schaden zu verhindern. Als SAE wurde eine **Entzündung der Mamma** (0,7 %), mit verzögerter Wundheilung, Wundsekretion und Hospitalisierung zur iv. und oraler antibiotischer Therapie direkt innerhalb der ersten 6 Wochen gemeldet. Ebenfalls wurde eine verzögerte Wundheilung mit Fistelbildung nach Operation, IORT, Systemtherapie und WBRT mit Hospitalisierung zur chirurgischen Fistelresektion, wiederholter Antibiose und Wunddrainage beschrieben. Nach der Operation und während der WBRT wurde für eine weitere Patientin ein infiziertes Hämatom (0,7 %) übermittelt, welches ebenfalls orale antibiotische Behandlung erforderte. Ein **infiziertes Serom** zeigte sich 6,5 Wochen nach WBRT mit verzögerter Wundheilung, welches antibiotisch und mit einer einmaligen Punktion behandelt wurde. Eine Neutropenie nach Chemotherapie, gefolgt von einer Pneumonie und einem NSTEMI benötigte eine Hospitalisierung mit i.v. antibiotischer Therapie und kardialer Behandlung. Weiterhin wurden zusätzlich folgende therapiebedürftige Komplikationen beschrieben: Es traten zwei chirurgisch zu sanierende **Hämatome** (1,4 %) mit Revisions-OP bzw. chirurgische Entlastung am 1. postoperativen Tag auf. Zwei antibiotikabedürftige **Wundinfektionen** innerhalb der ersten 6 Wochen wurden beschrieben, wovon eine zusätzlich zur oralen antibiotischen Therapie eine Punktion und Spülung benötigte. In fünf weiteren Fällen traten Wundinfektionen im Zusammenhang mit Seromen auf. Es wurde ein **Epitheliolyse** (0,7 %) mit Wundinfektion 41 Tage nach der Operation beschrieben, welche mit oraler antibiotischer Behandlung und Eosintherapiert wurde. Ein Verdacht auf strahleninduzierte **Pneumonitis** (0,7 %) nach 161 Tagen wurde ebenfalls mit oraler antibiotischer Therapie behandelt. Auf den gesamten Zeitraum von 2,5 Jahren bezogen wurden insgesamt elf therapiebedürftige **Seromfälle** (7,6 %) beschrieben, eins davon als SAE oben erläutert, eins musste mehr als dreimal

punktiert werden (zur 2-Jahres Nachsorge gemeldet). Vier Serome wurden mit ein bis drei Punktionen therapiert (zwei davon innerhalb der ersten 6 Wochen beschrieben, eins nach 6 Monaten und eins nach 12 Monaten). In zwei Fällen wurde punktiert und bei Wundinfektion zusätzlich eine orale antibiotische Therapie angesetzt. Beide Fälle wurden innerhalb der ersten 6 Wochen erstmals beschrieben, einer davon mit über einjährigem Verlauf sowie nach 6 Monaten hinzukommender Brustentzündung. In 3 Seromfällen, davon zwei in den ersten 6 Wochen und ein Fall nach 4,5 Monaten beschrieben, wurde nur mit oraler antibiotischer Behandlung ohne Punktion therapiert, wobei zwei der Fälle zusätzlich eine Wundinfektion zeigten. Zusammengefasst erfolgte bei 14 Patientinnen (9,7 %) einmalig oder mehrfach orale oder intravenöse Antibiotikatherapie. Zusätzlich zu den zwei zu sanierenden Hämatomen mussten bei 8 Patientinnen (5,6 %) Serome einmalig oder mehrfach punktiert werden, bei einer Wundinfektion erfolgten Punktion und Spülung und bei einer Wundheilungsstörung erfolgte wiederholte Wunddrainage. Bei dem hier ausgewählten Patientinnenkollektiv wurde in den ersten 2,5 Jahren Nachsorge keine SUSAR beobachtet.

## 4.4 Spättoxizität der 144 Patientinnen

### 4.4.1 Nachsorge nach 1,5 Monaten

Tabelle 4.1 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen 1,5 Monate nach IORT. Die Spalte „Gesamt“ bezieht sich dabei auf alle Patientinnen mit eindeutiger Dokumentation des jeweiligen Parameters. Als häufigste Nebenwirkung zeigte sich bei der Hälfte der Patientinnen eine Fibrose, wobei davon lediglich ein Drittel im höhergradigen Bereich lag. Ein höhergradiges Ödem trat einmal (1,3 %) auf und eine höhergradige Hyperpigmentation zweimal (2,6 %). Ulzerationen und Lymphödem wurden zu diesem Zeitpunkt je dreimal (3,8 % und 3,9 %) mit jeweils geringfügigem Ausmaß beobachtet. Das subjektive Schmerzempfinden wurde von 13,8 % der Patientinnen mit Juckreiz und leichter Überempfindlichkeit (°1) und von 12,5 % der Patientinnen mit zeitweiligen, erträglichen Schmerzen beschrieben (°2). Eine Retraktion wurde bei 19 % der Befragten und eine Teleangiektasie bei 1,3 % der Patientinnen beobachtet.

Tabelle 4.1: LENT/SOMA Nachsorge nach 1,5 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Fibrose</b>	44	53,7	26	31,7	11	13,4	1	1,2	-	-	82	56,9
<b>Ödem</b>	60	75,9	18	22,8	1	1,3	0	-	-	-	79	54,9
<b>Hyperpigmentation</b>	67	85,9	9	11,5	2	2,6	-	-	-	-	78	54,2
<b>Ulzeration</b>	77	96,3	3	3,8	0	-	0	-	0	-	80	55,6
<b>Lymphödem</b>	74	96,1	3	3,9	0	-	0	-	0	-	77	53,5
<b>Schmerzempfinden</b>	59	73,8	11	13,8	10	12,5	0	-	0	-	80	55,6
<b>Retraktion</b>	64	81	15	19	-	-	-	-	-	-	79	54,9
<b>Teleangiektasien</b>	78	98,7	1	1,3	-	-	-	-	-	-	79	54,9

### 4.4.2 Nachsorge nach 4,5 Monaten

Für die Nachsorge nach 4,5 Monaten (Tabelle 4.2) machte die Fibrose mit 20,6 % höhergradiger und 25 % geringgradiger Ausprägung bei den Patientinnen den größten Anteil der aufgetretenen Nebenwirkungen aus. Jeweils zwei Patientinnen wiesen ein zweitgradiges Ödem (3 %) oder eine Hyperpigmentation (3 %) auf. Eine höhergradige Ulzeration wurde zweimal erfasst, eine Ulzeration °1 zweimal (3 %). Ein geringgradiges Lymphödem war bei zwei (2,9 %) Patientinnen sichtbar. Das subjektive Schmerzempfinden im höhergradigen Bereich nur noch bei 7,5 % der Befragten und der Juckreiz bzw. die Überempfindlichkeit bei 26,9 % der Patientinnen. Eine Retraktion war bei

14 (21,2 %) Patientinnen vorhanden und bei vier (6 %) Befragten waren Teleangiektasien sichtbar.

Tabelle 4.2: LENT/SOMA Nachsorge nach 4,5 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fibrose	37	54,4	17	25	14	20,6	0	-	-	-	68	47,2
Ödem	58	86,6	7	10,4	2	3	0	-	-	-	67	46,5
Hyperpigmentation	47	70,1	18	26,9	2	3	-	-	-	-	67	46,5
Ulzeration	63	94	2	3	1	1,5	1	1,5	0	-	67	46,5
Lymphödem	66	97,1	2	2,9	0	-	0	-	0	-	68	47,2
Schmerzempfinden	44	65,7	18	26,9	5	7,5	0	-	0	-	67	46,5
Retraktion	52	78,8	14	21,2	-	-	-	-	-	-	66	45,8
Teleangiektasien	63	94	4	6	-	-	-	-	-	-	67	46,5

#### 4.4.3 Nachsorge nach 6 Monaten

In der Nachsorge sechs Monate (Tabelle 4.3) nach der Operation klagten 17,3 % der Patientinnen über eine höhergradige und 28,4 % der Patientinnen über eine geringgradige Fibrose. Ein höhergradiges Ödem zeigten zwei (2,4 %) Patientinnen, eine höhergradige Hyperpigmentation wurde bei sechs (7,3 %) Frauen beschrieben. Je zwei Patientinnen beklagten eine Ulzeration (2,4 %), bei einer der Frauen bestand diese bereits bei der Nachsorge nach 4,5 Monaten und wurde dort beschrieben, oder ein Lymphödem (2,5 %) ersten Grads. Eine Patientin (1,2 %) beschrieb ein Schmerzempfinden °3. Während die Ausprägungen von Grad zwei etwa gleich blieben und die des Grad eins leicht abnahmen. 26,8 % der hierzu untersuchten Patientinnen zeigten eine Retraktion und eine Patientin (1,2 %) eine Teleangiektasie.

Tabelle 4.3: LENT/SOMA Nachsorge nach 6 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fibrose	44	54,3	23	28,4	14	17,3	0	-	-	-	81	56,3
Ödem	72	87,8	8	9,8	2	2,4	0	-	-	-	82	56,9
Hyperpigmentation	66	80,5	10	12,2	6	7,3	-	-	-	-	82	56,9
Ulzeration	80	97,6	2	2,4	0	-	0	-	0	-	82	56,9
Lymphödem	78	97,2	2	2,5	0	-	0	-	0	-	80	55,6
Schmerzempfinden	60	74,1	14	17,3	6	7,4	1	1,2	0	-	81	56,3
Retraktion	60	73,2	22	26,8	-	-	-	-	-	-	82	56,9
Teleangiektasien	80	98,8	1	1,2	-	-	-	-	-	-	82	56,9



#### 4.4.4 Nachsorge nach 12 Monaten

Mit Angaben zu 101 bis 102 Patientinnen liegen für die Nachsorge nach zwölf Monaten die meisten Daten für einen einzelnen Nachsorgezeitpunkt vor.

Von 101 untersuchten Patientinnen wiesen 15 (14,9 %) eine höhergradige Fibrose auf. Zwei Patientinnen (2 %) zeigten ein höhergradiges Ödem und drei (2,9 %) eine höhergradige Hyperpigmentation. Es war nur eine (1 %) geringgradige Ulzeration zu beobachten und vier Patientinnen (3,9 %) beklagten ein leichtes Lymphödem. Das zeitweilige, aber erträgliche Schmerzempfinden lag bei 11,9 % und eine Retraktion zeigte sich bei 29,4 % der 102 untersuchten Frauen. Bei acht Frauen war (7,8 %) eine Teleangiektasie vorhanden.

Tabelle 4.4: LENT/SOMA Nachsorge nach 12 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Fibrose</b>	58	57,4	28	27,7	15	14,9	0	-	-	-	101	70,1
<b>Ödem</b>	91	89,2	9	8,8	2	2	0	-	-	-	102	70,8
<b>Hyperpigmentation</b>	83	81,4	16	15,7	3	2,9	-	-	-	-	102	70,8
<b>Ulzeration</b>	101	99	1	1	0	-	0	-	0	-	102	70,8
<b>Lymphödem</b>	98	96,1	4	3,9	0	-	0	-	0	-	102	70,8
<b>Schmerzempfinden</b>	75	74,3	14	13,9	12	11,9	0	-	0	-	101	70,1
<b>Retraktion</b>	72	70,6	30	29,4	-	-	-	-	-	-	102	70,8
<b>Teleangiektasien</b>	94	92,2	8	7,8	-	-	-	-	-	-	102	70,8

#### 4.4.5 Nachsorge nach 24 Monaten

Die Nachsorge nach zwei Jahren zeigten zwei Patientinnen (2,2 %) eine Fibrose °3 und zehn Patientinnen (10,9 %) eine Fibrose °2. Es traten nur geringgradige Ödeme auf. Eine (1,1 %) höhergradige und zehn (10,9 %) geringfügige Hyperpigmentationen wurden beschrieben. Keine der betrachteten Patientinnen zeigte eine Ulzeration und nur ein (1,1 %) leichtes Lymphödem wurde vermerkt. Von höhergradigen Schmerzen berichteten 7,6 %. Bei 31 Patientinnen (34,1 %) zeigte sich eine Retraktion an der Brust und bei zehn Frauen (10,9 %) wurden Teleangiektasien gesehen.

Tabelle 4.5: LENT/SOMA Nachsorge nach 24 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Fibrose</b>	55	59,8	25	27,2	10	10,9	2	2,2	-	-	92	63,9
<b>Ödem</b>	87	94,6	5	5,4	0	-	0	-	-	-	92	63,9
<b>Hyperpigmentation</b>	81	88	10	10,9	1	1,1	-	-	-	-	92	63,9
<b>Ulzeration</b>	92	100	0	-	0	-	0	-	0	-	92	63,9
<b>Lymphödem</b>	91	98,9	1	1,1	0	-	0	-	0	-	92	63,9
<b>Schmerzempfinden</b>	76	82,6	9	9,8	7	7,6	0	-	0	-	92	63,9
<b>Retraktion</b>	60	65,9	31	34,1	-	-	-	-	-	-	91	63,2
<b>Teleangiektasien</b>	82	89,1	10	10,9	-	-	-	-	-	-	92	63,9

#### 4.4.6 Betrachtung der Toxizitäten im Verlauf

Für die Betrachtung der Toxizität im Verlauf ist zu beachten, dass bei allen Zeitpunkten und Merkmalen zur Bestimmung der Spättoxizität unterschiedliche Stichprobengrößen vorliegen, da nicht alle Patientinnen an jedem Nachsorgetermin teilnahmen und auch bei Teilnahme nicht immer vollständig dokumentiert wurde. Somit ist die betrachtete Stichprobe weder für die untersuchten Merkmale zum selben Zeitpunkt als auch zu verschiedenen Zeitpunkten identisch. Die folgenden Graphiken (Abbildung 3 bis Abbildung 9) zeigen die Häufigkeiten im gesamten, untersuchten Kollektiv. Dargestellt ist der Anteil der zu diesem Zeitpunkt untersuchten Frauen, welche die angegebene Nebenwirkung aufwiesen. Zusätzlich zur Betrachtung des Gesamtkollektivs wird im Folgenden auch die Stichprobe derjenigen Patientinnen isoliert betrachtet, für welche die Daten zu jedem Untersuchungszeitpunkt vollständig vorlagen. Dies soll eine Einschätzung der Repräsentativität der gesamten Stichprobe ermöglichen. Die detaillierten Häufigkeiten der Teilstichprobe zu den verschiedenen Nachsorgezeitpunkten sind der Tabelle 10.1 bis Tabelle 10.5 im Anhang zu entnehmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Fibrosen, Ödeme und Ulzerationen eher in den ersten Monaten nach der Operation auftraten und dann abnahmen. Die Hyperpigmentationen, Lymphödeme und die Schmerzen variierten und traten vermehrt zwischen 4,5 Monaten und einem Jahr der Nachsorge auf. Retraktionen und Teleangiektasien nahmen im Verlauf zu und waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes am höchsten. Der detaillierte Verlauf in Bezug auf die einzelnen Nebenwirkungen wird im Folgenden beschrieben.

Betrachtet man die Fibroserate im Verlauf, fällt zunächst die postoperativ hohe Rate der Fibrose ersten Grades auf, welche bis zum zweiten Nachsorgezeitpunkt (4,5 Monate) deutlich absank und anschließend wieder etwas zunahm. Parallel sieht man zum zweiten Nachsorgezeitpunkt einen Anstieg der Fibrosen zweiten Grades mit anschließendem Rückgang der Rate ab dem dritten Nachsorgezeitpunkt. Ab sechs Monaten Follow-up blieb die Rate der Fibrosen  $\circ 1$  nahezu konstant, während die Fibrose  $\circ 2$  in den folgenden 1,5 Jahren um etwa 7 % abfiel. Eine Fibrose  $\circ 3$  lag nur kurz nach der Operation vor. Für 30 Patientinnen lagen Nachsorgedaten zur Fibrose zu allen Nachsorgeterminen vor. Die Häufigkeiten von Fibrosen in dieser Teilstichprobe entsprachen den Häufigkeiten, die durch das Gesamtkollektiv zustande kommen, weitestgehend. Unterschiede zwischen den Häufigkeiten über zehn Prozentpunkte hinaus sind nicht zu finden. Die Häufigkeit der Fibrose  $\circ 2$  dieser Teilstichprobe lag nach 1,5 Monaten mit 6,7 % im Vergleich zu 13,4 % niedriger und nach 1 Jahr Nachsorge mit 23,3 % im Vergleich zu 14,9 % höher.

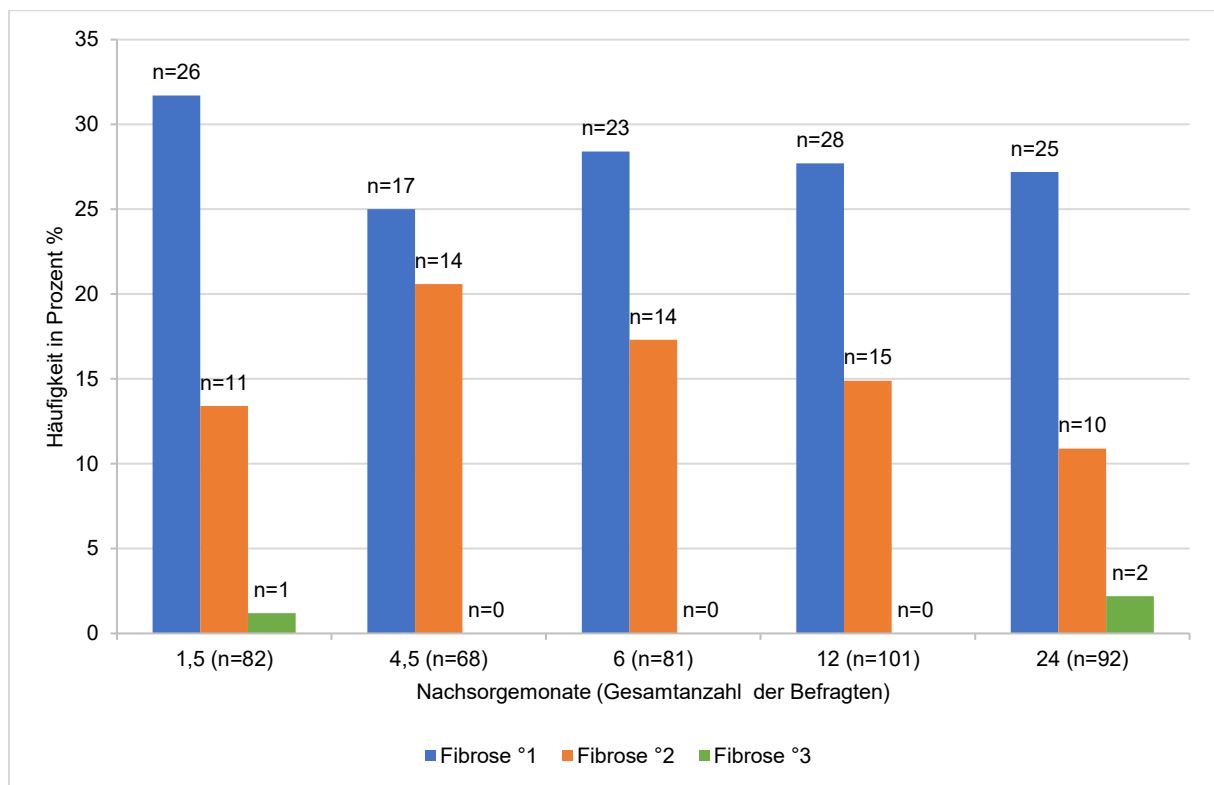


Abbildung 3: **Fibrose im Gesamtkollektiv**

Die Ödemrate der °1 Ödeme war 1,5 Monate nach der Operation deutlich erhöht und fiel bis zum nächsten Nachsorgezeitpunkt nach 4,5 Monaten deutlich ab. Im weiteren Verlauf fiel die Rate weiterhin stetig, wenn auch nicht mehr so deutlich, ab. Der Anteil der Ödeme °2 stieg vom ersten Follow-up-Zeitpunkt zum Nächsten leicht an, fiel dann jedoch nahezu parallel zur Ödemrate der Ödeme °1 stetig ab. Ödeme °3 sind nicht aufgetreten. Für 27 Patientinnen lagen Nachsorgedaten zur Ödemrate zu allen Nachsorgeterminen vor. Die in dieser Teilstichprobe aufgetretenen Häufigkeiten von Ödemen entsprachen den Häufigkeiten des Gesamtkollektivs mit nur geringen Unterschieden. Unterschiede in den Häufigkeiten über zehn Prozentpunkte hinaus waren nicht zu finden. Die Häufigkeit der Ödeme °1 der Teilstichprobe lag nach 4,5 Monaten mit betroffenen 18,5 % der Patientinnen im Vergleich zu 10,4 % der Patientinnen höher, mit 0 % der Patientinnen nach 12 Monaten im Vergleich zu 8,8 % der Patientinnen niedriger und nach 24 Monaten Nachsorge mit 11,1 % der Patientinnen im Vergleich zu 5,4 % der Patientinnen höher.

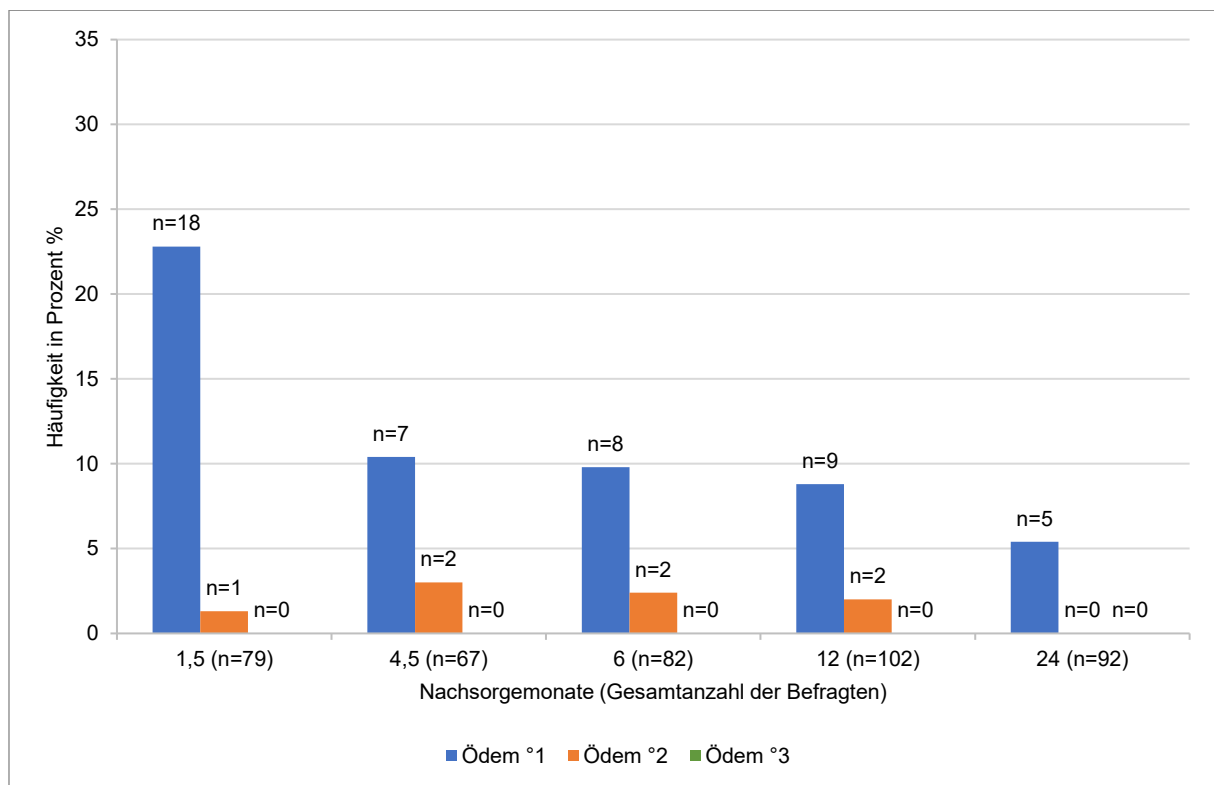


Abbildung 4: Ödeme im Gesamtkollektiv

Die höchste Rate der Hyperpigmentationen °1 war nach 4,5 Monaten zu sehen. Die Rate fiel zur sechsmonatigen Nachsorge deutlich ab, um dann nach leichtem Anstieg bei der 12-Monats-Nachsorge weiter leicht abzufallen. Die höchste Rate der Hyperpigmentationen °2 zeigte sich bei sechs Monaten, sank dann aber auch im weiteren Verlauf stetig. Für 28 Patientinnen lagen alle Nachsorgedaten zur Hyperpigmentation vor. Die in dieser Teilstichprobe aufgetretenen Häufigkeiten von Hyperpigmentationen entsprachen den Häufigkeiten des Gesamtkollektivs ebenfalls nahezu. Unterschiede in den Häufigkeiten über zehn Prozentpunkte hinaus wurden nicht gefunden. Die Häufigkeit der Hyperpigmentation °2 des Teilkollektivs lag nach 1,5 Monaten mit betroffenen 7,1 % der Patientinnen im Vergleich zu 2,6 % der Patientinnen höher und die Häufigkeit der Hyperpigmentation °1 mit 21,4 % der Patientinnen nach 4,5 Monaten im Vergleich zu 26,9 % der Patientinnen niedriger.

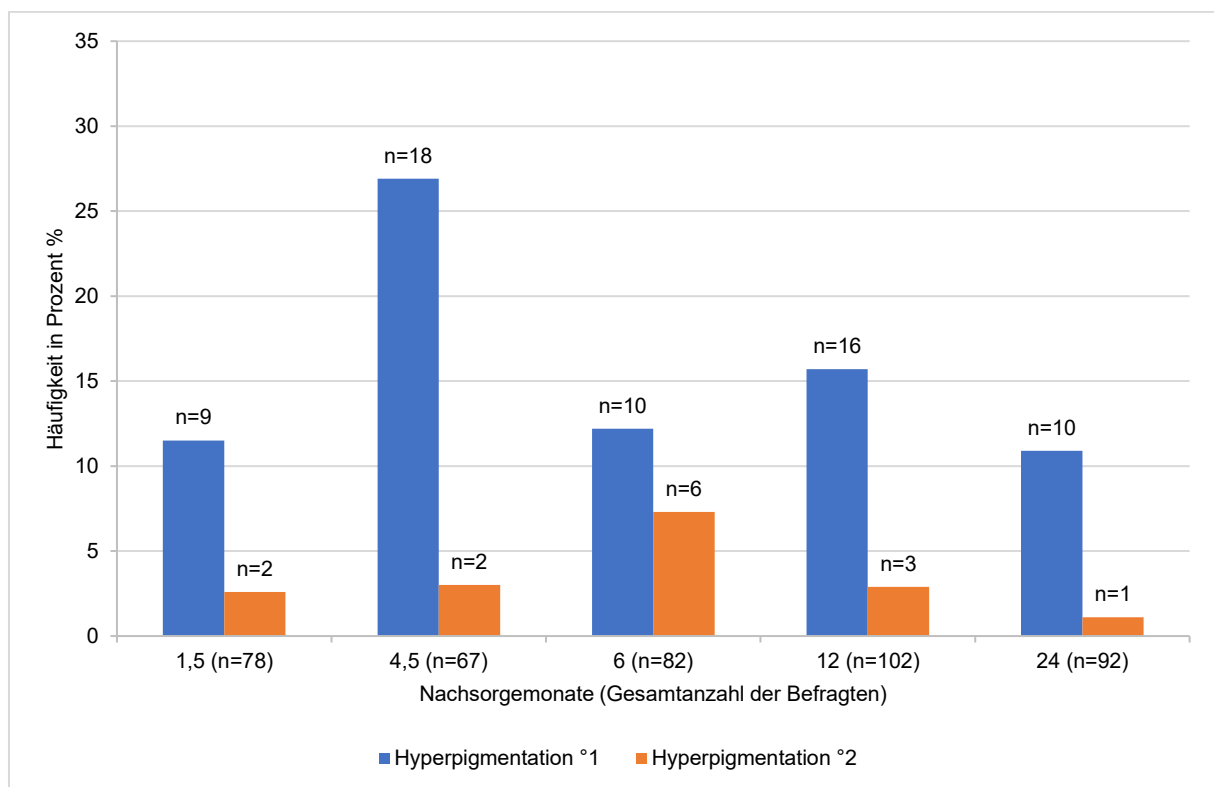


Abbildung 5: Hyperpigmentation im Gesamtkollektiv

Der Anteil der Ulzerationen °1 fiel nach der Operation stetig ab, während die höhergradigen Ulzerationen nur nach 4,5 Monaten postoperativ beschrieben wurden. Eine Ulzeration °4 trat in den ersten 2,5 Jahren gar nicht auf. Für 28 Patientinnen lagen alle Nachsorgedaten zur Ulzerationsrate vor. Die in dieser Teilstichprobe aufgetretenen Häufigkeiten von Ulzerationen zeigten im Vergleich mit der Gesamtstichprobe keinen Unterschied von über fünf Prozentpunkten.

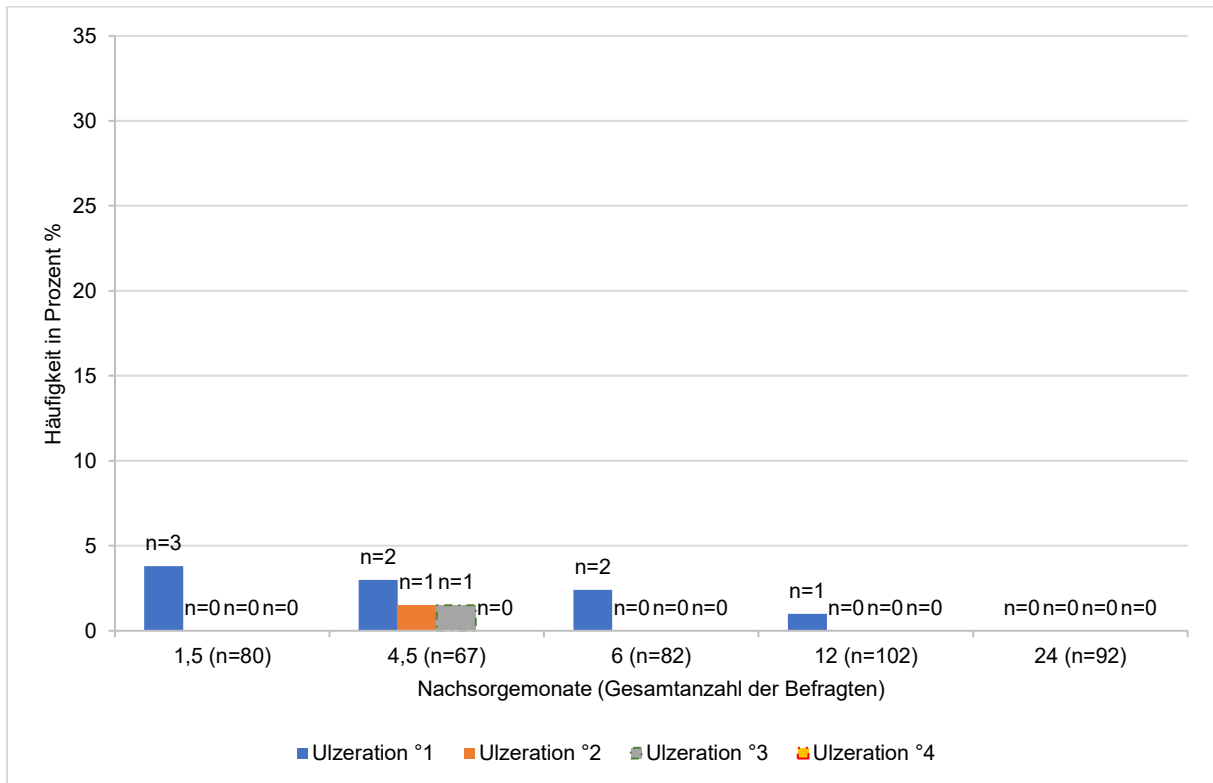


Abbildung 6: Ulzeration im Gesamtkollektiv

Die Lymphödemrate war am ersten Nachsorgezeitpunkt und nach einem Jahr der Nachsorge am höchsten. Zwischen 1,5 und 6 Monaten sank die Rate von einem Auftreten bei 4 % der Patientinnen auf 2,5 % der Patientinnen, zwischen 12 und 24 Monaten von 4 % der Patientinnen auf 1 %. Ein höhergradiges Lymphödem trat nicht auf. Für 25 Patientinnen lagen alle Nachsorge-daten zur Lymphödemrate vor. Die in dieser Teilstichprobe aufgetretenen Häufigkeiten von Lymphödemen zeigten im Vergleich mit der Gesamtstichprobe keinen Unterschied von über fünf Prozentpunkten.

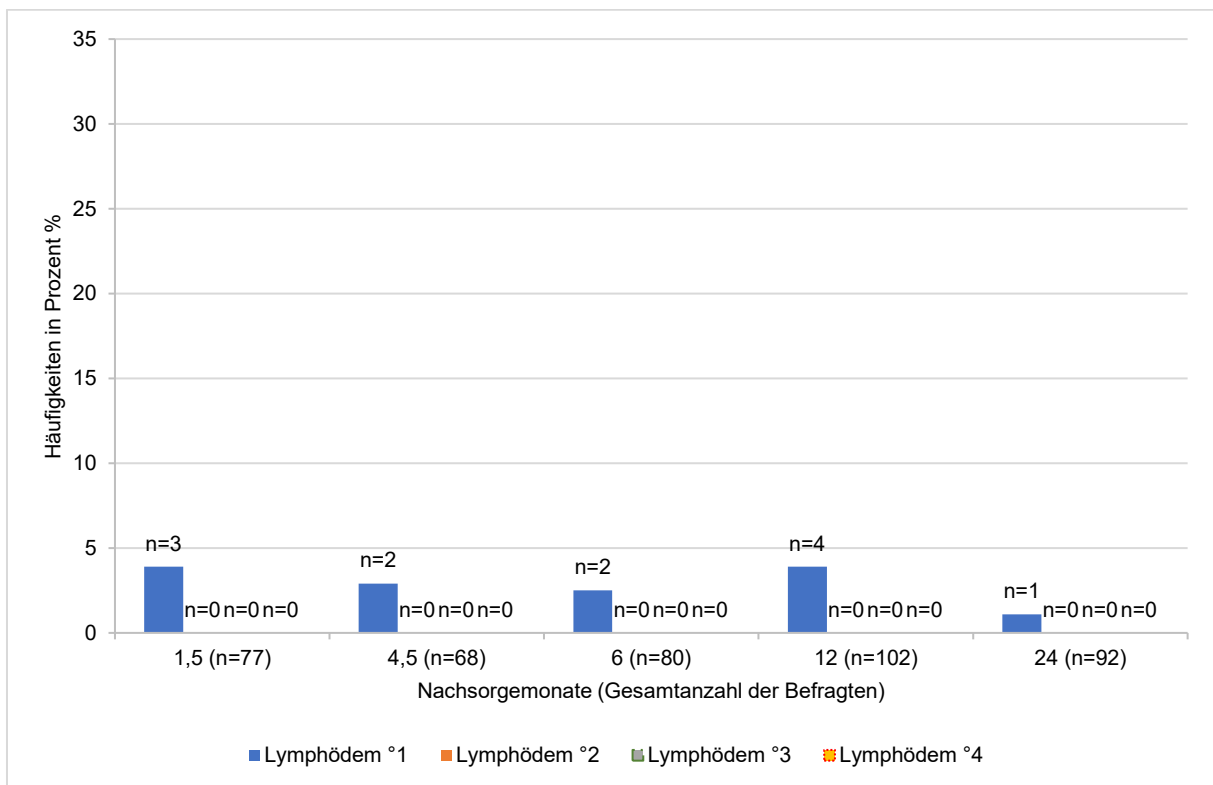


Abbildung 7: Lymphödem im Gesamtkollektiv



Juckreiz und Überempfindlichkeit hatten nach 4,5 Monaten mit einem Auftreten bei 26,9 % der Patientinnen ihren Höhepunkt, fielen dann aber über die nächsten Zeitpunkte hinweg auf ein Auftreten bei 9,8 % der Patientinnen am Ende des Beobachtungszeitraums. Zeitweilige, aber erträgliche Schmerzen kamen direkt nach der Operation bei etwa 12,5 % der Befragten vor, nahmen in der Häufigkeit etwas ab und wurden bei der Nachsorge nach einem Jahr wieder vermehrt beschrieben. Danach sanken sie ebenfalls stetig weiter. Für 27 Patientinnen lagen alle Nachsorgedaten zum subjektiven Schmerzempfinden vor. Die in dieser Teilstichprobe aufgetretenen Häufigkeiten entsprachen den Häufigkeiten der Gesamtstichprobe weitestgehend. Unterschiede zwischen den Häufigkeiten der beiden Stichproben über zehn Prozentpunkte hinaus wurden nicht gefunden. Die Häufigkeit des Schmerzempfindens<sup>°1</sup> der Teilstichprobe lag nach 4,5 Monaten mit 18,5 % der Patientinnen im Vergleich zu 26,9 % der Patientinnen der Gesamtstichprobe niedriger, ebenso nach 6 Monaten mit 7,4 % der Patientinnen im Vergleich zu 17,3 % der Patientinnen. Nach 24 Monaten überstieg die Häufigkeit des Schmerzempfindens<sup>°1</sup> mit 14,8 % der Patientinnen die 9,8 % der Gesamtstichprobe.

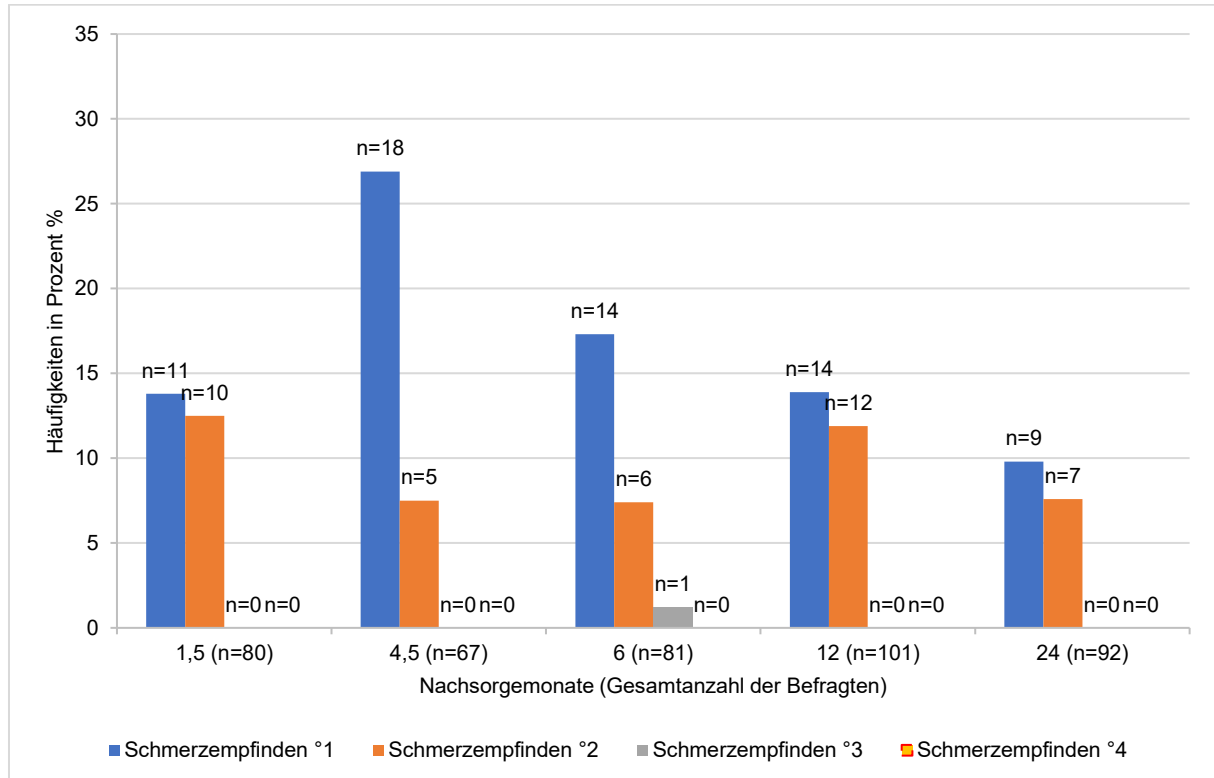


Abbildung 8: **Subjektives Schmerzempfinden im Gesamtkollektiv**

Anders als bei allen anderen Parametern zur Beschreibung der Toxizität, welche zu Beginn der Nachsorge oder nach ein paar Monaten ihren Höhepunkt hatten und dann abfielen, stieg die Rate der Retraktionen und Teleangiektasien im Verlauf. Die Häufigkeit der Retraktionen stieg zwischen 4,5 und sechs Monaten mit einem Auftreten bei 21,2 % auf 26,8 % der Patientinnen am deutlichsten an und stieg dann langsamer. Bei den 27 Patientinnen der Teilstichprobe, für die zu allen Nachsorgezeitpunkten Daten zur Retraktion vorlagen, zeigte sich nach 4,5 Monaten Nachsorge eine deutlich höhere Häufigkeit von Retraktionen. Statt den 21,2 % der Patientinnen in der Gesamtstichprobe, waren 33,3 % der Patientinnen von einer Retraktion betroffen. Das Auftreten von Teleangiektasien stieg, bei kleiner Schwankung zwischen 1,5 und 6 Monaten, auch stetig an, sodass am Ende der zwei Jahre Beobachtung 10,9 % der hierzu untersuchten Patientinnen betroffen waren. Für 28 Patientinnen lagen alle Nachsorgegedaten zum Auftreten von Teleangiektasien vor. Es fand sich kaum ein Unterschied zwischen den Stichproben. Die Häufigkeit der Teleangiektasien nach 24 Monaten lag mit 17,9 % der Patientinnen im Vergleich zu 10,9 % der Patientinnen des Gesamtkollektivs höher.

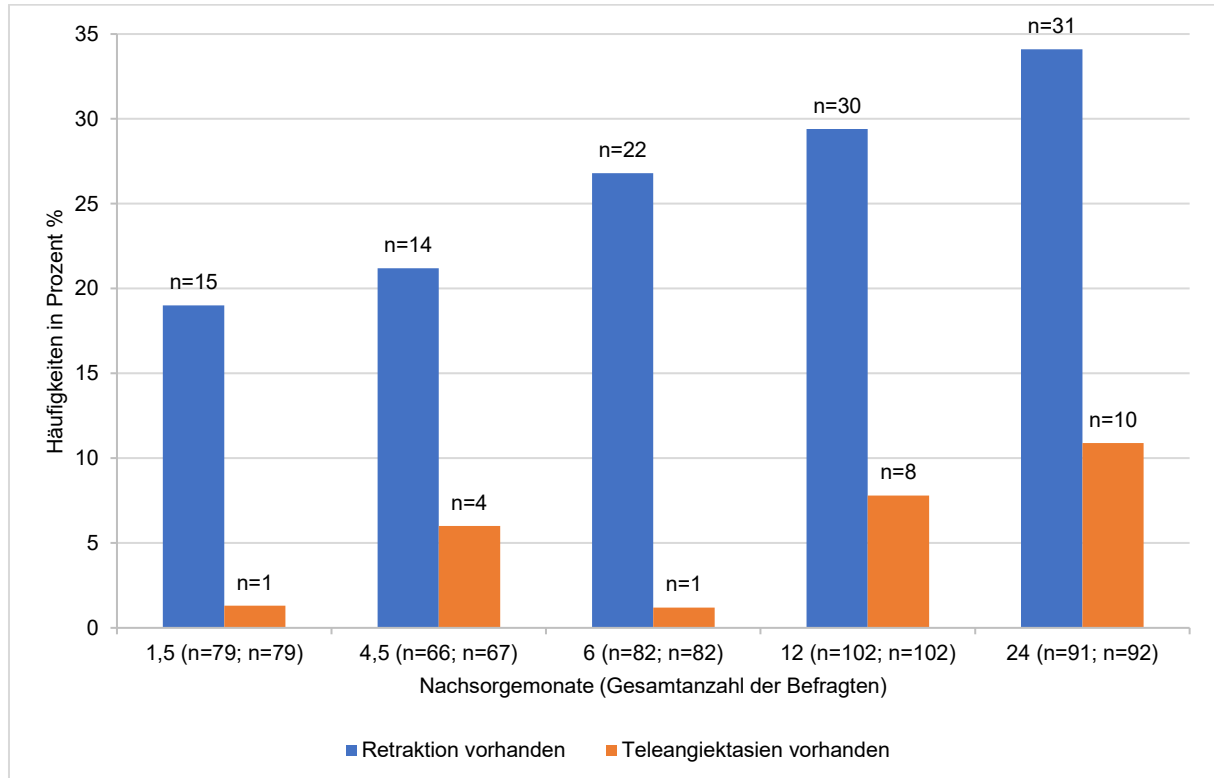


Abbildung 9: Retraktion und Teleangiektasien im Gesamtkollektiv

## 4.5 Lebensqualität der 144 Patientinnen

### 4.5.1 Entwicklung der Lebensqualität anhand des EORTC-C30-Bogens

Fasst man die Ergebnisse der Fragebögen zusammen, lässt sich in Funktions- und Symptomwerte unterscheiden. Der EORTC-C30-Bogen fragt zudem das globale Gesundheitsgefühl ab. Mit der Funktionsskala wird die Funktion in den Bereichen des täglichen Lebens abgefragt. Ein hoher Wert spricht für eine gute Alltagsbewältigung im jeweiligen Bereich. Dafür werden die Ergebnisse in Aussagen über die körperliche, die Rollen-, die emotionale, die soziale und die Gedächtnisfunktion eingeordnet. Die Abbildung 10 und die Abbildung 11 zeigen die Mittelwerte der einzelnen Funktionen zu den verschiedenen Nachsorgezeitpunkten. Der erste Wert stellt dabei den Wert noch vor Therapiebeginn bei Einschluss in die Studie dar. Die detaillierten Ergebnisse zu den verschiedenen Zeitpunkten können den Tabellen 10.6, 10.8, 10.10, 10.12, 10.14 und 10.16 im Anhang entnommen werden. Die globale Gesundheit lag bei 88 befragten Patientinnen vor der Therapie bei einem Mittelwert von 67,8. Kurz nach der Operation wird ein Wert von 66,1 erreicht. Ab einem Wert von 63,7 bei 6 Monaten stieg der Wert stetig auf 70,1 nach zwei Jahren Nachsorge an. Damit erreichte die Einschätzung der globalen Gesundheit nach zwei Jahren Nachsorge einen Wert der leicht über dem Wert vor der Operation lag.

Die für die Funktionsskala erhobenen Werte für dieses Patientinnenkollektiv lagen während des gesamten Verlaufs immer bei einem Score über 70, meistens sogar über 75. Klinisch relevante Unterschiede (Scoreunterschied  $\geq 10$ ) zwischen dem präoperativen Mittelwert und dem Wert der nach zwei Jahren Nachsorge ermittelt wurde, ließen sich nicht feststellen. Relevante Veränderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgen zeigten sich bei der Rollenfunktion, die sich postoperativ im Vergleich zu vorher deutlich verschlechterte und sich zwischen der Nachsorge nach 1,5 Monaten zur Nachsorge nach 4,5 Monaten wieder relevant verbesserte. Die körperliche Funktion zeigte weitgehend unveränderte Werte bei einem Score zwischen 80 und 85. Die Rollenfunktion (88,4 präoperativ) sank postoperativ auf 73,1 ab, stieg dann relevant wieder auf 83,7 nach 4,5 Monaten an und hielt sich anschließend konstant zwischen einem Score von 79,1 und 81,8. Die emotionale Funktion verbesserte sich im Verlauf. Bei einem präoperativen Wert von 72,6 beginnend, stieg der Mittelwert in den 2,5 Jahren Nachsorge stetig bis auf einen Score von 80,8 an. Die Bewertung der sozialen

Funktion sank postoperativ bis zur Nachsorge nach 4,5 Monaten von 92,2 auf 88,4 leicht ab, und stieg anschließend auf den präoperativen Vorwert an. Es zeichnen sich also keine relevanten Veränderungen oder Tendenzen ab. Die ermittelte Gedächtnisfunktion (präoperativ bei 90,2) schwankte bei den ersten zwei Nachsorgezeitpunkten nur leicht, sank dann ab der Nachsorge nach 6 Monaten auf 84 ab und hielt sich schließlich konstant.

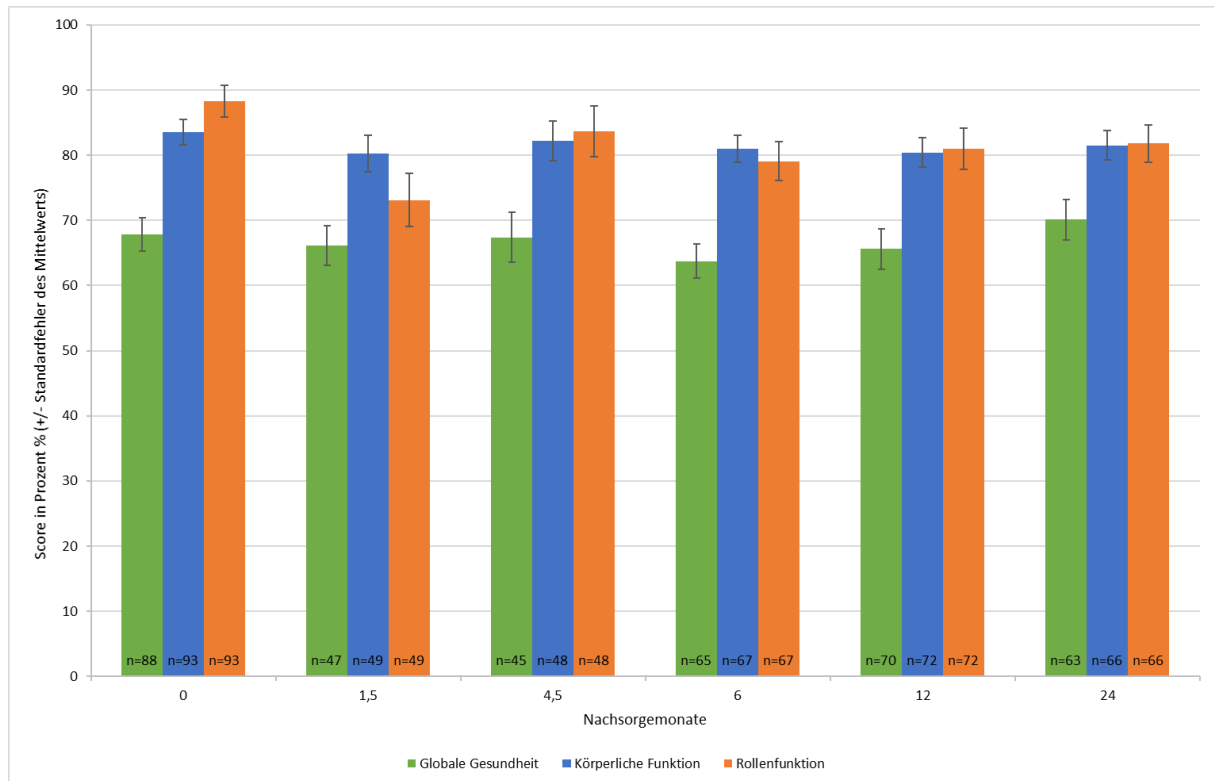


Abbildung 10: Verlauf der globalen Gesundheit und der EORTC-C30-Funktionsskalen Körperliche Funktion und Rollenfunktion

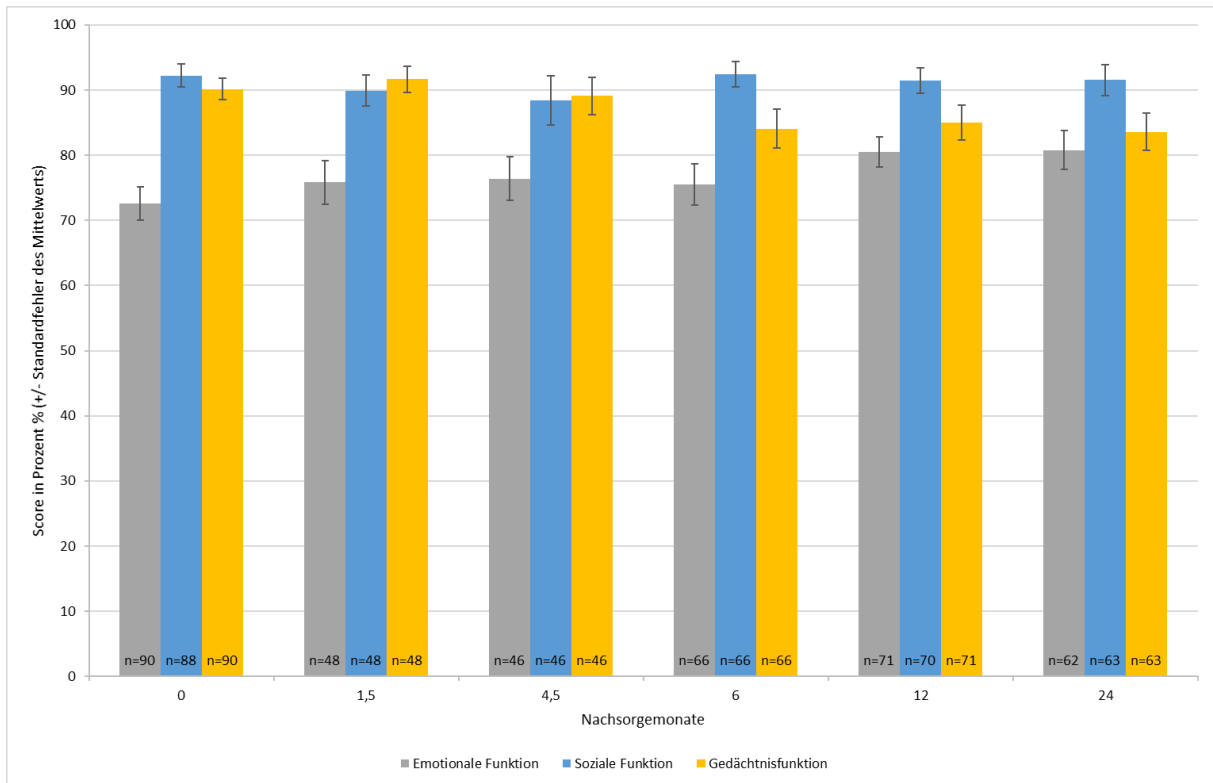


Abbildung 11: Verlauf der EORTC-C30-Funktionsskalen Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Gedächtnisfunktion

Die Symptomskala ermöglicht eine Einschätzung der unerwünschten Therapiefolgen und allgemeinen Beschwerden. Ein hoher Wert spricht hierbei für eine hohe Ausprägung dieser Beschwerde. Eingeordnet werden die Ergebnisse hier in die Bereiche Insomnie, Fatigue, Dyspnoe, Schmerz, Obstipation, Inappetenz, Diarrhoe, finanzielle Probleme und Nausea/Emesis.

Am häufigsten klagten die Patientinnen über Insomnie, Fatigue, Dyspnoe und Schmerz. Nausea war am seltensten beschrieben. Betrachtet man die Entwicklung der Symptome so unterschieden sich die Schwankungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten nicht über den für eine Signifikanz entscheidenden Scoreunterschied von 10. Ein relevanter Unterschied fand sich ausschließlich bei der Obstipationsneigung. Diese stieg postoperativ zwischen der Nachsorge nach 1,5 Monaten und 4,5 Monaten relevant von einem Score von 8,3 auf 18,8 an. Vergleicht man alle Symptome vor der IORT mit den Werten nach zwei Jahren Nachsorge, so ist bei keinem der Symptome eine klinisch relevante Veränderung (Scoreunterschied  $\geq 10$ ) zu verzeichnen.

Betrachtet man die Tendenzen der nicht relevanten Veränderungen, so zeigt sich eine unmittelbar postoperative Zunahme der Fatigue mit anschließendem Abfall, während Schmerz, Obstipation, Inappetenz, finanzielle Probleme und Nausea/Emesis bis 4,5 Monate postoperativ zunahm. Insomnie und Dyspnoe waren postoperativ etwas erhöht, fielen anschließend leicht ab und stiegen zwischen 6 Monaten und einem Jahr Nachsorge nochmal an. Die Werte für Diarrhoe zeigten sich weitestgehend konstant ohne erkennbare Tendenzen.

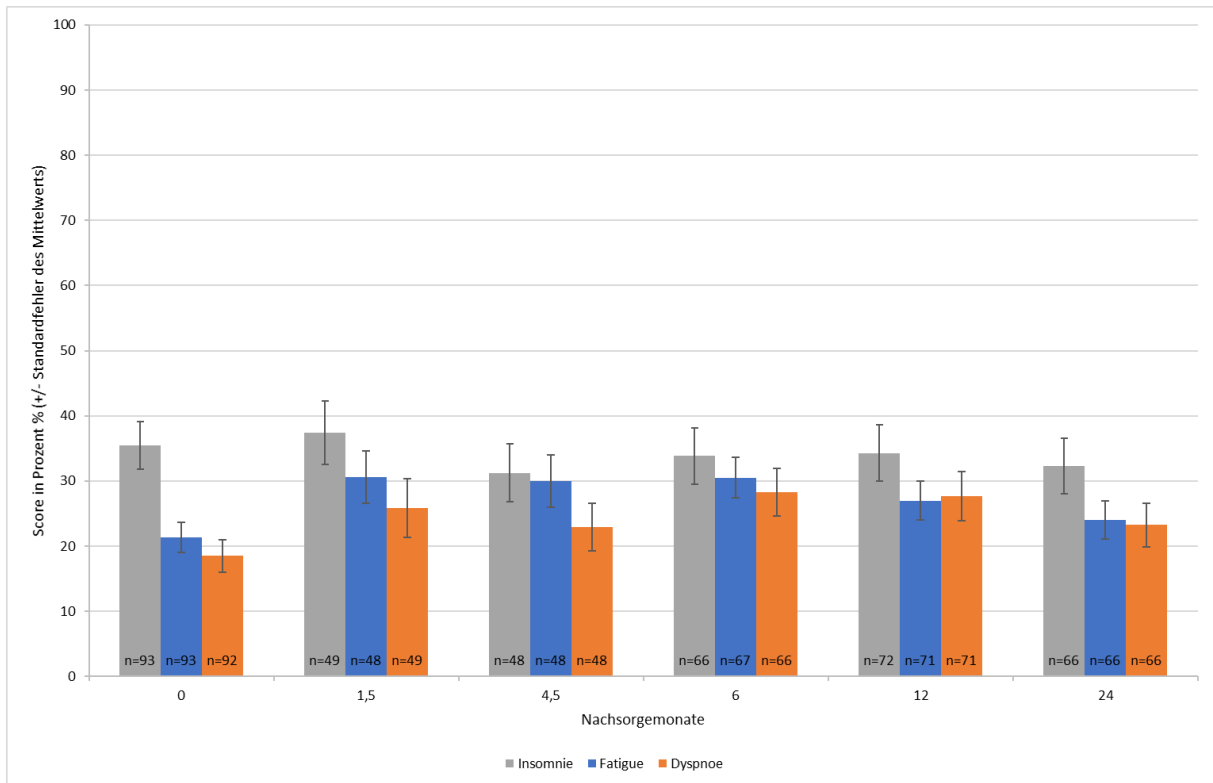


Abbildung 12: Verlauf der EORTC-C30-Symptomskalen Insomnie, Fatigue, Dyspnoe

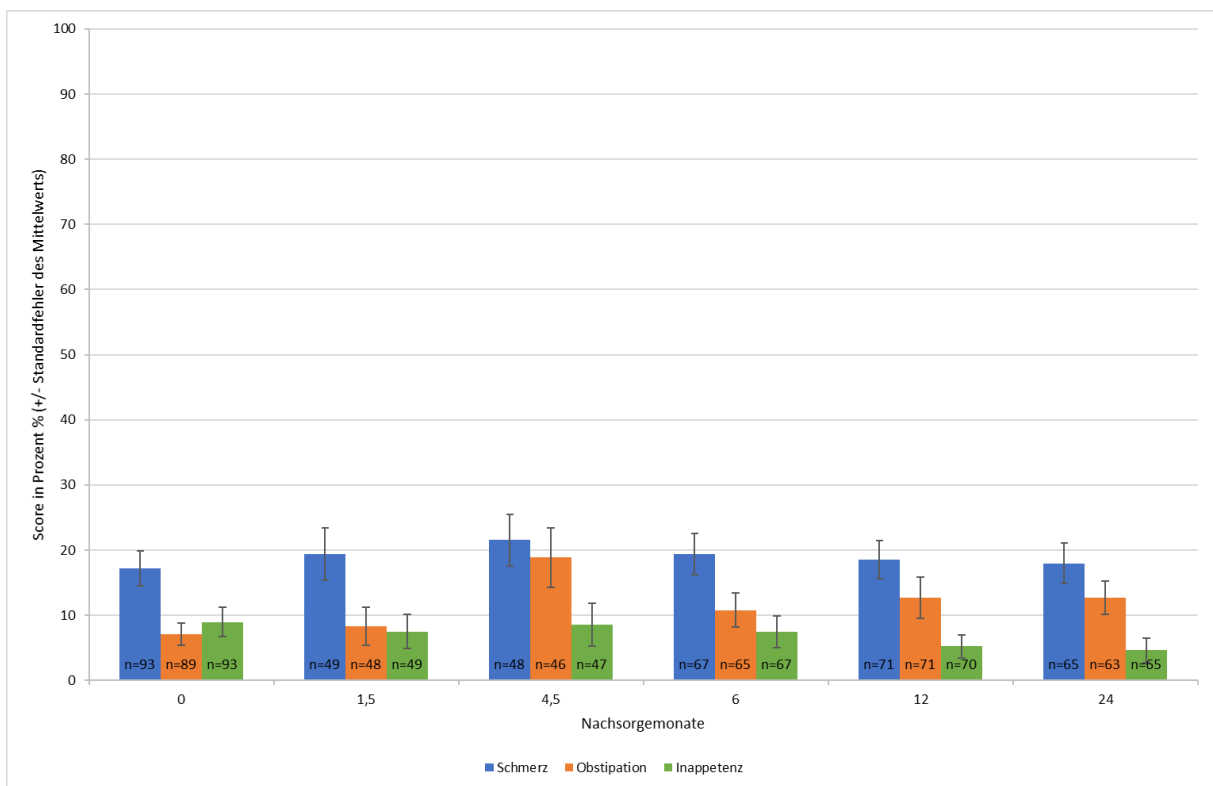


Abbildung 13: Verlauf der EORTC-C30-Symptomskalen Schmerz, Obstipation, Inappetenz

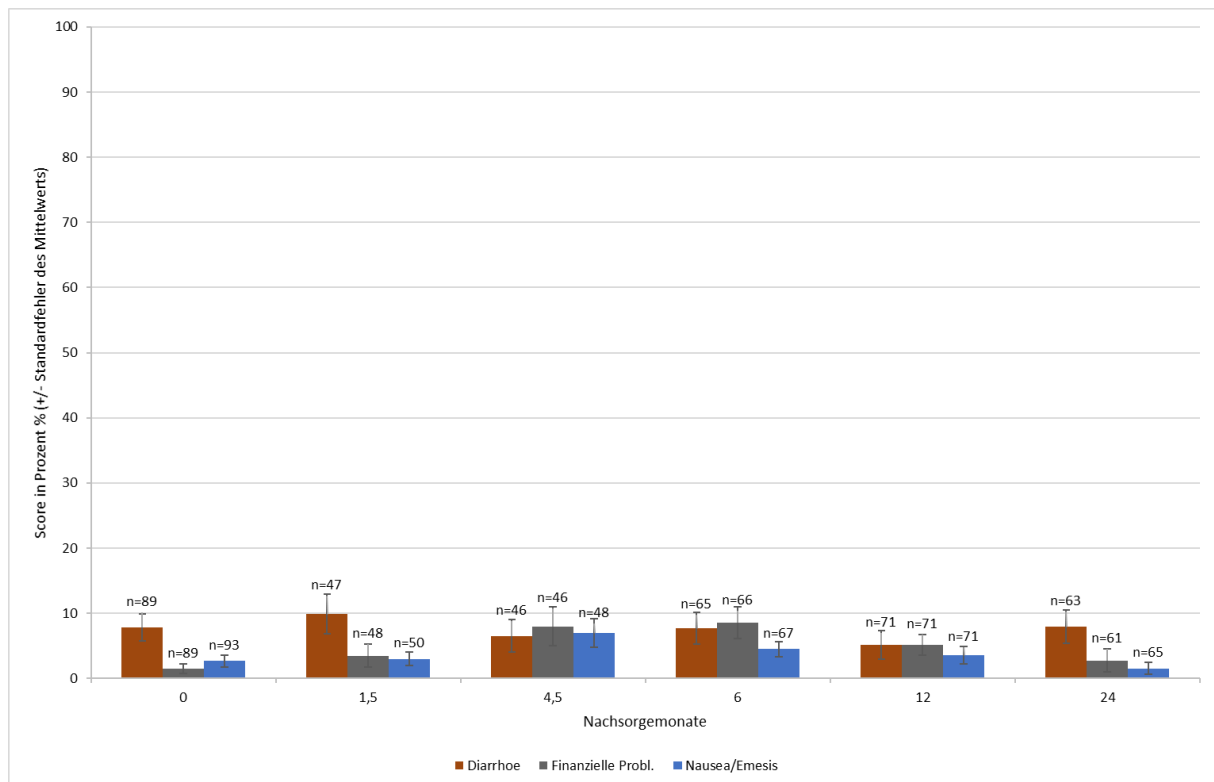


Abbildung 14: Verlauf der EORTC-C30-Symptomskalen Diarrhoe, Finanzielle Probleme, Nausea/Emesis



#### 4.5.2 Entwicklung der Lebensqualität anhand des EORTC-BR23-Bogens

Der BR23-Bogen fragt brustkrebsspezifische Symptome und betroffene Funktionen ab. Funktionell werden das Körperbild, die sexuelle Funktion und die Zukunftsperspektive erfragt. Bei Frauen, die angeben sexuell aktiv gewesen zu sein, wird zusätzlich der sexuelle Genuss betrachtet. Die folgenden zwei Graphiken (Abbildung 15 und Abbildung 16) stellen die Mittelwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten dar. Mehr Details zu den Ergebnissen sind den Tabellen 10.7, 10.9, 10.11, 10.13, 10.15 und 10.17 im Anhang zu entnehmen. Betrachtet man die Mittelwerte änderte sich das Körperbild der befragten Frauen im Verlauf nur unwesentlich, trotz stattgehabter Operation und adjuvanter Therapie. Anders ist es nach der Operation. Die sexuelle Funktion bei den Frauen schwankte zwischen einem Mittelwert von 15 bei Beginn der Studie und einem Score von 14,6 nach zwei Jahren nur unwesentlich. Anders verhielt es sich beim sexuellen Genuss. Bei Frauen, die sexuell aktiv waren, zeigte sich nach der Operation ein relevanter Anstieg des Genusses bis auf 91,4 nach 4,5 Monaten Nachsorge, mit anschließend folgendem Abfall des Wertes auf einen Score von 71,4 und nach 12 Monaten auf einen Score von 54,2. Nach 2 Jahren Nachsorge lag der Wert auf dem präoperativ ebenfalls erhobenen Score von 66,7. Hierbei darf nicht vernachlässigt werden, dass die Stichprobe der Frauen bezüglich des sexuellen Genusses sowohl sehr gering als auch sehr variabel war. Dies wird in der Diskussion nochmals vertieft.

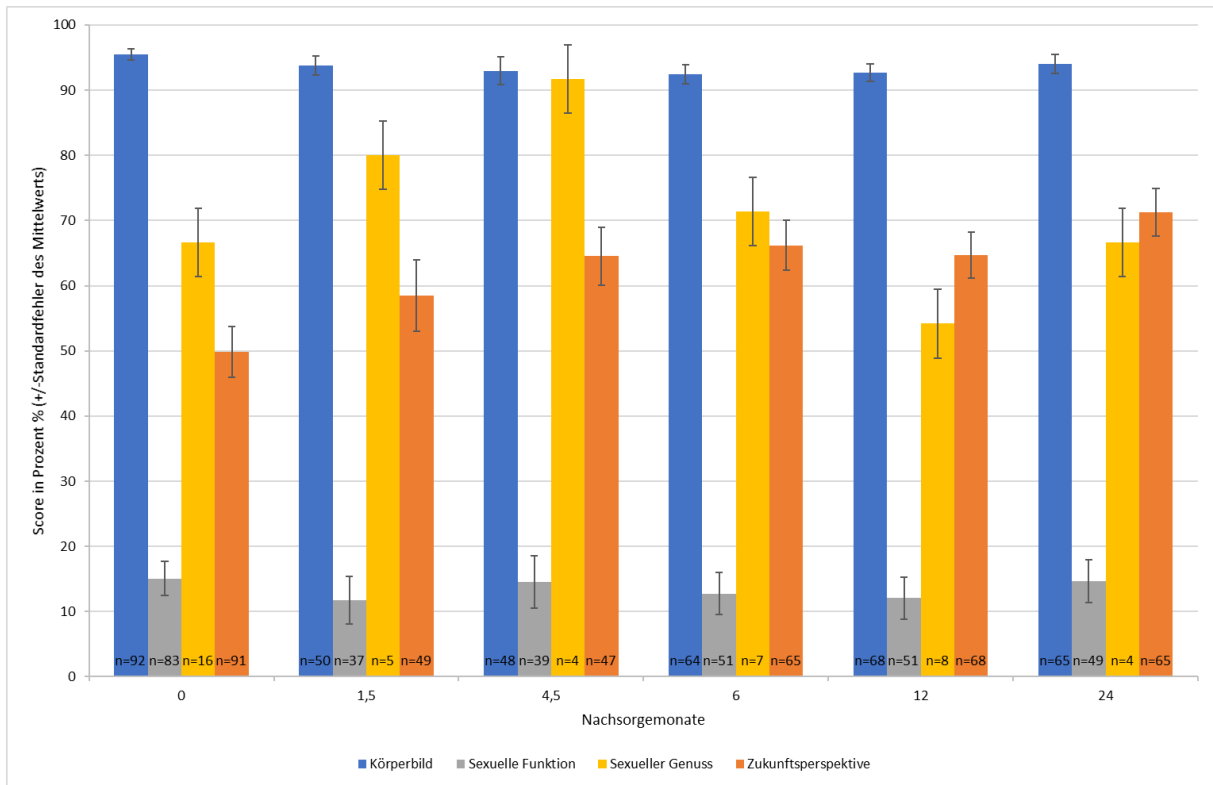


Abbildung 15: Funktionsskalen des BR23-Bogens im Verlauf

Die brustspezifische Symptomskala umfasst die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brust- und Armsymptome. Wenn bei den Nebenwirkungen der systemischen Therapie Haarverlust angegeben wurde, wurde die Belastung der Patientin durch den Haarverlust zusätzlich mit abgefragt. Diese Belastungsangaben sind gesondert von den zusammengefassten Nebenwirkungen unter Haarverlust dargestellt. Die Beschwerden durch die Nebenwirkungen der systemischen Therapie nahmen nach der Operation erwartungsgemäß bis zur Nachsorge nach 4,5 Monaten ein wenig zu, allerdings nicht klinisch relevant (Scoreunterschied  $\geq 10$ ). Ein halbes Jahr nach der Operation bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes blieben die Werte nahezu stabil bei einem leicht erhöhten Wert im Vergleich zum präoperativen Zustand. Die Frauen, die über Haarverlust während der Therapie klagten, fühlten sich vor allem in den ersten 12 Monaten der Nachsorge stark davon belastet, was der Anstieg des Mittelwerts von 35,7 präoperativ auf einen Score von 50 nach 12 Monaten verdeutlicht. Zwischen den Nachsorgen nach 12 und 24 Monaten nahm die Belastung jedoch wieder ab, sodass der Wert nach 2 Jahren zwar immer noch höher lag als präoperativ, aber sich nicht mehr klinisch relevant unterschied. Arm- und Brustsymptome wurden insbesondere in den ersten sechs Monaten der Nachsorge beschrieben und waren danach wieder rückläufig. Klinisch relevant war hier insbesondere der Anstieg der Brustsymptome direkt nach der Operation von präoperativ 7,7 auf 21,48 postoperativ und 23,3 nach 4,5 Monaten.

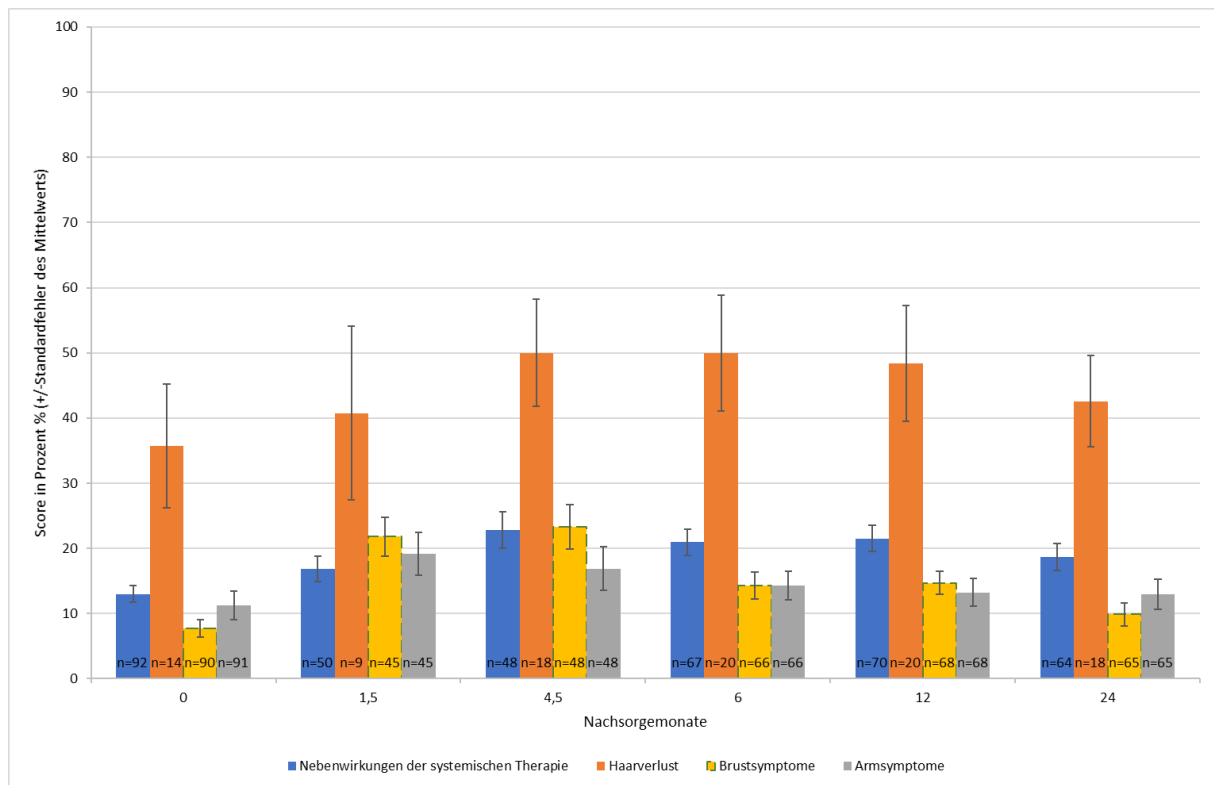


Abbildung 16: Symptomskalen des BR23-Bogens im Verlauf

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Kritik und Limitationen an IORT und der TARGIT-E-Studie

In dieser Arbeit wurden die ersten 144 Patientinnen der TARGIT-E-Studie betrachtet für die ein Follow-up von mindestens 2,5 Jahren vorlag. Allein durch die Einschlusskriterien kann es hierbei zu einem Selection Bias mit vermehrter Auswahl gesunder Patientinnen kommen, da Patientinnen mit Komorbiditäten die Studie teilweise vorzeitig abbrechen oder krankheitsbedingt ausschieden. Außerdem neigen ältere Patientinnen mit Komorbiditäten zur Restriktion der Therapie mit Ablehnung operativer Maßnahmen, sodass eine strahlentherapeutische Mitbehandlung und damit ein möglicher Studieneinschluss unwahrscheinlich war.<sup>85</sup> Diese Gruppe ist daher in dem Patientenkollektiv unterrepräsentiert. Um dies zu verifizieren ist, eine genauere Erfassung der Komorbiditäten und ihres Ausmaßes notwendig.

Weiterhin kann die Relevanz der IORT als Behandlungsmethode kritisch diskutiert werden, da sie nur für eine bestimmte Patientengruppe geeignet ist, sodass die Methode eher in spezialisierten Zentren mit Anbindung an eine Strahlentherapie anstelle von kleinen Krankenhäusern mit geringeren Fallzahlen rentabel sein könnte. Mit der Entwicklung hin zu einer steigenden Anzahl dieser Zentren ist es jedoch ein zukunfts-trächtiges Bestrahlungsverfahren, das gerade bei älteren Patientinnen multiple Hospitalisierungen und anstrengende Anreisen zur adjuvanten Therapie verringern kann.

## 5.2 Rezidivrate

Wichtige Anhaltspunkte für die Effektivität der Therapie sind beim Mammakarzinom die lokoregionale Rezidivrate und das Gesamtüberleben über den Betrachtungszeitraum. Die kalkulierte erwartete lokoregionale Rezidivrate und das Gesamtüberleben für die hier untersuchte TARGIT-E-Subgruppe liegen deutlich über den tatsächlich erhobenen Werten. In dem betrachteten Kollektiv kam es zu keinem Rezidiv und keinem Todesfall in den ersten 2,5 Jahren. Die Langzeitergebnisse diesbezüglich und insbesondere die Betrachtung des Gesamtkollektivs sind jedoch noch ausstehend. Die hohe Effektivität der Therapie, die sich in dieser Untersuchung zeigte, passt zu den ähnlichen Erkenntnissen anderer Studien.

In den 2014 veröffentlichten 5-Jahres-Ergebnissen der TARGIT-A-Studie, bei denen die 5-Jahres-Ergebnisse von 1222 teilnehmenden Patientinnen betrachtet wurden, konnte bei der lokoregionalen Rezidivrate kein signifikanter Unterschied in der Prä-Pathologiegruppe mit 2,1 % (1,1-4,2) im Vergleich zu 1,1 % in der EBRT-Gruppe (0,5-2,5;  $p=0,31$ ) festgestellt werden.<sup>58</sup> In einer neueren Betrachtung der 5-Jahres-Ergebnisse von Vaidya et al. (2020) bestätigte sich dies. Bei 2298 in die Auswertung eingeschlossenen Patientinnen wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der lokoregionalen Rezidivrate in der Prä-Pathologiegruppe mit 2,11 % im Vergleich zu 0,95 % in der EBRT-Gruppe nachgewiesen. Bei Betrachtung der Langzeitergebnisse (Median: 8,6 Jahre) konnte außerdem kein signifikanter Unterschied bezüglich der invasiv-lokoregionalen Rezidivrate, dem Mastektomie-freiem Überleben, dem Fernmetastasen-freiem Überleben, dem Overall-Survival und der aufgetretenen Brustkrebs-Mortalität nachgewiesen werden.<sup>86</sup>

Sperk et al. (2012) beschreibt in einer TARGIT-A-Subgruppe nach durchschnittlich 40 Monaten Nachsorge in beiden Studienarmen (alleinige IORT, IORT+WBRT und alleinige WBRT) keine lokoregionalen Rezidive. Zudem wurden Fernmetastasierungen in 2 Fällen beim IORT Arm (3,7 %) und einem Fall im WBRT Arm (1,8 %) sowie ein Overall-Survival von 100 % nach 3 Jahren beschrieben.<sup>61</sup>

Vaidya et al. (2020) nannte in einer Veröffentlichung im JAMA Oncology eine beginnende Fibrose vor der IORT, ein nicht exakt eröffnetes Tumorbett und eine Stimulation der Krebszellen durch eine zweite chirurgische Prozedur als mögliche Ursachen für

die erhöhte lokoregionale Rezidivrate in der Post-Pathologiegruppe der TARGIT-A-Studie und beschreibt in den Langzeitergebnissen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Overall-Survival.<sup>87</sup> Der Einsatz einer postoperativ erfolgenden IORT bei älteren Patientinnen kann daher in zukünftigen Studiendesigns neu erwogen werden.

Im Rahmen der ELIOT-Studien von Veronesi et al. (2013) konnten nach 5 Jahren Nachsorge eine lokoregionale Rezidivrate von 4,4 % (2,7-6,1) in der IORT-Gruppe und 0,4 % (0-1,0) in der EBRT-Gruppe erhoben werden. Das Overall-Survival der IORT Gruppe lag nach 5 Jahren bei 96,8 % (95 % KI:95,3-98,3).<sup>63</sup> Die lokalen Rezidivraten der IORT im Vergleich zu den EBRT-Ergebnissen waren somit signifikant erhöht. Gentilini et al. (2017) beschrieb eine signifikant niedrigere axilläre Rezidivrate nach WBRT als nach intraoperativer Radiotherapie mit Elektronen (nach 10 Jahren 1,3% vs. 4,0%). Im Rahmen der IORT erfolgte dort im Unterschied zu der hier betrachteten Studie jedoch keine Anpassung der Therapie bei vorhandenen Risikofaktoren mittels einer zusätzlichen WBRT.<sup>88</sup>

Im Gegensatz zu den bei Veronesi et al. beschriebenen erhöhten Lokalrezidivraten nach 5 Jahren, zeigten das Gesamtüberleben und die Lokalrezidivraten im Verlauf nach 7 und 10 Jahren keine signifikanten Unterschiede zur WBRT.<sup>89</sup> Die erhöhte Lokalrezidivrate könnte auf eine noch nicht optimal definierte Patientinnenauswahl bei Durchführung der betrachteten Studien zurückzuführen sein. Eine frühzeitige Durchführung der IORT (wie in der Prä-Pathologiegruppe der TARGIT-A-Studie) und eine ergänzende WBRT bei Risikofaktoren scheinen zu gleichwertigen Lokalrezidivraten zu führen und sollten in folgenden Studien und Therapieempfehlungen beachtet werden. Die Langzeit-Ergebnisse der TARGIT-E-Studie könnten die bisherigen Daten bezüglich der lokalen Rezidivrate weiter ergänzen und den Nutzen der IORT sowie die optimale Patientinnenauswahl auch außerhalb von Studien weiter evaluieren.

Die bisher niedrigen Rezidivraten dieser TARGIT-E-Subgruppe sprechen für das Einsetzen der alleinigen IORT mit bei vorhandenen Risikofaktoren ergänzender WBRT bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium.

### 5.3 SAEs und SUSARs

Mit nur wenigen Komplikationen und SAEs bei den ersten 144 therapierten Frauen der TARGIT-E-Studie nach 2,5 Jahren Nachsorge kann im Vergleich mit anderen Untersuchungen von exzellenten Ergebnissen gesprochen werden. Die IORT scheint ebenfalls bei dieser älteren Patientengruppe gut verträglich und komplikationsarm.

Serome zählen gemeinsam mit den Hämatomen zu den häufigsten Komplikationen nach brusterhaltender Therapie und treten weitestgehend in den ersten Tagen bis Wochen nach der Operation auf. Tuschy et al. (2013) beschreiben in einer retrospektiven Auswertung von 208 mit BET und IORT behandelten Patientinnen bei 8 Patientinnen (3,8 %) palpable Serome in der Brust, bei 28 Patientinnen (13,5 %) Serome in der Axilla und bei drei Patientinnen (1,4 %) revisionsbedürftige Hämatome. Bei 7 Patientinnen (3,4%) wurde eine Mastitis diagnostiziert und 57 Frauen (36,1 %) erhielten zusätzliche Antibiotikatherapien.<sup>90</sup>

Kraus-Tiefenbacher et al. (2010) untersuchten die Häufigkeit von Seromen bei BCS ohne und mit IORT Boost. Hierbei zeigten sich zwar in den CT Untersuchungen der IORT Boost Gruppe häufiger Serome, jedoch unterschieden sich die klinisch tastbaren und therapiebedürftigen Serome nicht signifikant von der BCS-Gruppe ohne IORT Boost.<sup>91</sup>

Ob Spättoxizitäten mit Komplikationen im frühen Nachsorgezeitraum wie beispielsweise Seromen korrelieren und inwieweit sich dies in der dokumentierten Lebensqualität widerspiegelt, gilt es noch zu analysieren. Aufgrund des vermuteten Einflusses von Komorbiditäten auf Komplikationen erfolgte nur bei strahleninduzierten SAEs Meldung. Palumbo et al. (2019) betrachtete bei einem hypofraktionierten perkutanen Bestrahlungsschema einzelne Komorbiditäten sowie Therapievariationen (Boost, Chemotherapie) im Verhältnis zu dem Auftreten akuter Toxizität<sup>92</sup>. Eine ähnliche Analyse, vor allem mit Fokus auf nicht-strahleninduzierter Komplikationen und deren Beeinflussung durch Komorbiditäten, erscheint auch für die Betrachtung der IORT mit oder ohne anschließender EBRT sinnvoll. Frühzeitiges Eingreifen mit spezifischeren supportiven Maßnahmen und eine noch individuellere Therapieplanung und -wahl insbesondere bei älteren Patientinnen könnte dadurch ermöglicht werden.



## 5.4 LENT/SOMA

### 5.4.1 Limitationen und Validität

Um den Erfolg einer Therapie bewerten zu können, sind die möglichen Spättoxizitäten ein wesentlicher Betrachtungspunkt. Die verwendeten LENT/SOMA Kriterien beziehen sich hierbei auf lokale Befunde und nicht auf den ganzen Körper betreffende Therapie Nebenwirkungen. Es liegt nahe, dass die vorliegenden lokalen Auffälligkeiten am ehesten durch die lokalen Therapieformen (Tumoroperation und Bestrahlung) verursacht wurden. Dennoch werden lokale Nebenwirkungen der systemischen Therapien sowie systemische Nebenwirkungen der lokalen Therapien nicht beachtet. Eine Korrelation der Bestrahlungsdosis mit der Toxizität würde die naheliegende Kausalität beispielsweise untermauern. Dies wurde in dieser Untersuchung nicht beachtet. Die lokalen Toxizitäten wurden ohne Berücksichtigung der jeweiligen sich teils unterscheidenden Systemtherapien und Operationsverfahren ausgewertet. Auch die unterschiedlichen Bestrahlungsdosen wurden nicht betrachtet. Für eine spezifischere Einschätzung der einzelnen Einflussgrößen auf die Toxizität müsste daher eine Untersuchung mit größerer Patientinnenzahl und homogenerem Kollektiv oder eine Unterteilung in Subgruppen für weiterführende Subanalysen erfolgen.

Auch die Betrachtung des Verlaufs der Spättoxizität ist durch die Anzahl der Patientinnen und die Anzahl der vollständig durchgeführten Testungen begrenzt. So liegen bei nur 25 bis 30 Patientinnen zu den einzelnen Kriterien Ergebnisse zu allen Zeitpunkten vor. Für eine höhere Validität benötigt es eine konstantere Teilnahme an den Untersuchungen. Dies könnte durch den technischen Fortschritt, eine dadurch bessere Erreichbarkeit der Teilnehmer und Ansätze aus der Telemedizin in den nächsten Jahren erleichtert werden beispielsweise, indem Nachsorgeuntersuchungen durch den hausnahen Gynäkologen und Befragungen per App erfolgen. Zusätzlich unterliegen die Parameter einer Interobserver-Variabilität.<sup>81</sup> Dies könnte durch genaue Definitionsab-sprachen unter den Untersuchern<sup>81</sup>, einen einheitlichen Untersucher oder spezifischere Kriterien reduziert werden.

### 5.4.2 Literaturvergleich

In den vergangenen Jahren sind bereits diverse Studien mit Fokus auf der Spättoxizität durch Bestrahlung publiziert worden, in der positive und negative Einflussfaktoren untersucht wurden.

Sperk et al. (2012) betrachteten im Rahmen der TARGIT-A-Studie zwei Subgruppen und verglichen die Toxizitätsraten miteinander: 54 Patientinnen (Arm A), welche nur IORT oder risikoadaptiert IORT+WBRT erhielten, im Vergleich zu 55 Patientinnen (Arm B), welche nur WBRT erhielten. Während sich bezüglich der Fibrose-, Brust-, Hyperpigmentations-, Ulzerations-, Lymphödem-, Schmerzempfinden- und Retraktionsraten keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen, war die Teleangiektasierate des Arm A signifikant niedriger als die des Arm B ( $p=0,049$ ). In einer Subanalyse bezüglich höhergradiger Fibrosen ließ sich zudem vermuten, dass bei einem Abstand unter 5 Wochen zwischen der IORT und der aufgrund von Risikofaktoren folgenden WBRT vermehrt höhergradige Fibrosen auftraten. Die verabreichte Dosismenge und die Größe des Applikators zeigte hier keinen signifikanten Unterschied bei Fibrosen II/III°. <sup>61</sup>

Key et al. (2017) untersuchten die unterschiedlichen Toxizitäten beim Vergleich von alleiniger IORT (41 Patientinnen) zu IORT gefolgt von WBRT (30 Patientinnen) nach dreijährigem Follow-up. Hierbei zeigten sich bessere Ergebnisse in der alleinigen IORT-Gruppe mit signifikant weniger höhergradigen Fibrosen und höhergradigen Retraktionen. <sup>93</sup> In einer von Pez et al. (2019) veröffentlichten retrospektiven Betrachtung der IORT als vorgezogener Boost mit anschließender WBRT zeigten sich ebenfalls für dieses Verfahren gute Langzeitergebnisse mit ähnlichen Toxizitätsraten. <sup>94</sup> Bei alleiniger intraoperativer Radiotherapie mit Elektronen anstelle von Röntgenstrahlung (IO-ERT oder teilweise auch ELIOT) konnten in einer Studie mit 119 Patientinnen von Leonard et al. (2012) ebenfalls geringere Belastungen bei der Untersuchung der Toxizität nachgewiesen werden. Bei diesem Verfahren stieg das Risiko für höhergradige Toxizitäten jedoch signifikant mit der Tumor- und damit auch der verwendeten Applikatorgröße an. <sup>95</sup>

In der in dieser Arbeit untersuchten TARGIT-E-Sicherheitsanalyse bestehend aus 144 Patientinnen, welche nur die IORT, eine IORT+WBRT oder nur eine WBRT erhielten,

zeigten sich im Verlauf und nach 2,5 Jahren Follow-up Toxizitätsraten, die sich im Rahmen der bereits erfolgten vergleichbaren Studien befinden. Die geringen Toxizitätsraten bezüglich der IORT bei Mammakarzinomen im Frühstadium in jüngeren Untersuchungsgruppen scheinen somit auch bei einem Patientinnenkollektiv im Alter zwischen 70 und 90 Jahren replizierbar zu sein. Eine getrennte Untersuchung der Toxizitätsergebnisse von alleiniger IORT und IORT mit WBRT erscheint für künftige Untersuchungen größerer Subgruppen der TARGIT-E-Studie in Anbetracht der Studienlage sinnvoll. Eine Gegenüberstellung der Toxizitätsergebnisse der erwähnten Studien findet sich in Tabelle 10.18 im tabellarischen Anhang.

## 5.5 Lebensqualität

### 5.5.1 Limitationen und Validität

Gerade im hohen Alter spielt die erhaltene Lebensqualität eine wichtige Rolle. Komorbiditäten und damit einhergehende Rollen- und Funktionsverluste prägen das Älterwerden.<sup>96</sup> Umso wichtiger sind Therapien, welche die Lebensqualität erhalten.

Die in der TARGIT-E-Studie verwendeten Fragebögen der EORTC bilden die Lebensqualität bezüglich der Rollenfunktionen und körperlichen Symptome hinreichend ab, beschränken sich jedoch bezüglich der seelischen Gesundheit auf einige wenige Bereiche. Um die Lebensqualität noch umfassender zu beschreiben und zu erörtern, werden weitere Abfragen, wie sie ergänzend zum Beispiel in den Fragebögen Euro-QoL (EQ-5D)<sup>97</sup> oder Functional Assessment of Cancer Therapy Breast (FACT-B)<sup>98</sup> zu finden sind, benötigt. Zudem fehlt es in dieser Betrachtung an einem direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe gleichen Alters, welche nur eine WBRT erhalten hat.

Auffällig war zudem ein unterschiedlicher Aufbau der EORTC-Fragebögen je nach der Sprache, in welcher sie verwendet wurden. Dies war bezüglich der meisten Fragen ohne Relevanz, bei der Abfrage des sexuellen Genusses und der sexuellen Funktion jedoch auffällig. Hier wäre zudem ein Bias aufgrund des kulturellen Hintergrunds denkbar. So wurden die Fragen zur sexuellen Funktion eher beantwortet, wenn die Frage zum sexuellen Genuss erst auf der nächsten Fragebogenseite folgte, wie es in der französischen Fragebogenvariante der Fall war. Hier wäre eine Vereinheitlichung des Fragebogendesigns hilfreich.

Nicht zu vernachlässigen ist die geringe Antwortbereitschaft der Teilnehmerinnen auf Fragen bezüglich der Bewertung des Haarverlusts und des sexuellen Genusses. Für verlässliche Aussagen wird eine größere Stichprobengröße und konstantere Beteiligung an den Fragebögen benötigt.

### 5.5.2 Literaturvergleich

Die hier vorliegenden Daten weisen eine gute Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen über 70 Jahren mit kleinen Mammakarzinomen nach IORT innerhalb der ersten 2,5 Jahre nach. Die Ergebnisse reihen sich damit in eine Gruppe von bereits erfolgten Studien und Vergleichen von jüngeren IORT-Patientinnen ein. Dass die Lebensqualität im hohen Alter weiterhin ähnlich gut empfunden wird wie bei einer Gruppe jüngeren Alters, spricht für die IORT bei älteren Patientinnen und unterstreicht die Relevanz der TARGIT-E-Studie.

Die von Lemanski et al. (2010) und Welzel et al. (2010) in kleineren Stichproben erhobenen Ergebnisse der Lebensqualität nach alleiniger IORT können mit dieser Arbeit erneut bestätigt werden.<sup>99, 100</sup> Es liegt zudem die Vermutung nahe, dass bei längerem Follow-up die langfristigen Ergebnisse der Lebensqualität für ältere Patientinnen nach alleiniger IORT noch besser ausfallen werden. Dies gilt es weiterhin zu untersuchen. Welzel et al. (2010) verglichen Patientinnen mit IORT, IORT mit EBRT und nur EBRT bezüglich der Lebensqualität und stellten dies in Zusammenhang mit den beobachteten Spättoxizitäten. Das Alter lag zwischen 44-83 Jahren und die Befragung fand nach 28-52 Monaten (45) Follow-up statt. Schmerzen und Brustsymptome zeigten sich signifikant weniger in der Gruppe derjenigen, die nur eine IORT anstelle einer IORT und einer EBRT erhielten. Ein signifikanter Unterschied bezüglich Schmerzen und Brustsymptomen bei alleiniger IORT zur alleinigen EBRT konnte nicht nachgewiesen werden. Die erhobenen Lebensqualitätswerte nach alleiniger IORT oder alleiniger EBRT liegen im Rahmen einer generellen Normstichprobe an Frauen. Bei Patientinnen, welche IORT mit anschließender EBRT erhielten, lagen die erhobenen Werte im Bereich der Stichprobenvergleichswerte von Frauen mit Brustkrebserkrankung. Die hier vorliegende Auswertung der TARGIT-E-Subgruppe unterstützt die Ergebnisse der Stichprobe 2010 mit alleiniger IORT (n=23). Nach 24 Monaten Follow-up lassen sich von den IORT-Ergebnissen der Studie bezüglich Fatigue (TARGIT-E:  $24 \pm 23,9$  vs. IORT 2010:  $34,3 \pm 31,4$ ), Rollenfunktion ( $81,8 \pm 23,3$  vs.  $73,2 \pm 25,7$ ), Zukunftsperspektive ( $71,3 \pm 29,4$  vs.  $58,0 \pm 36,2$ ), und sexuellem Genuss ( $66,7 \pm 27,2$  vs.  $46,7 \pm 39,1$ ) Trendunterschiede vermuten. Die Kombinationstherapie 2010 unterscheidet sich hinsichtlich der Lebensqualitätsergebnisse von den Ergebnissen der TARGIT-E-Subgruppe am deutlichsten. Neben Fatigue und der Zukunftsperspektive sind im Vergleich mit der Kombinationstherapie auffällig bessere Ergebnisse bei der Beurteilung der

Brust- und Armsymptome, des Schmerzes, der Insomnie, der finanziellen Probleme, der Rollen- und der emotionalen Funktion erhoben worden.<sup>100</sup>

Eine von Lemanski et al. (2010) veröffentlichte Studie betrachtete 42 Patientinnen über 65 Jahren nach IORT ohne anschließende EBRT. Insbesondere die Funktionsskalen zeigten nach längerem Beobachtungszeitraum und bei kleinerem Kollektiv positivere Ergebnisse bezüglich der körperlichen Funktion, Rollen- und Gedächtnisfunktion im Vergleich zu den hier nach zwei Jahren erhobenen Funktionen. Auch bezüglich der beschriebenen Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Insomnie, Obstipation und globalen Gesundheit sowie der sexuellen Funktion, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und dem beschriebenen Haarverlust ergaben sich geringere Einschränkungen. Da in der Studie keine EBRT erfolgte, können die positiveren Ergebnisse möglicherweise durch die ausbleibenden Nebenwirkungen der zusätzlichen Bestrahlung erklärt werden.<sup>99</sup>

Auch andere Studien wie Sosin et al. (2018) bestätigen das positive Ergebnis bezüglich der Lebensqualität bei der IORT-Therapie. Die Studie zog neben dem hier ebenfalls verwendeten EORTC-BR23-Fragebogen weitere Fragebögen (EQ-5D; FACT-B Version 4; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue Scale (Version 4)) zur Erhebung der Lebensqualität heran, sodass der soziale Hintergrund und die Gefühle der Patientinnen ebenfalls detaillierter betrachtet wurden.<sup>101</sup>

In einer australischen Subgruppenuntersuchung der Postpathologiegruppe im Rahmen der TARGIT-A-Studie wurde der direkte Vergleich einer EBRT mit einer IORT Stichprobe gezogen. Während die kosmetischen Ergebnisse ähnlich ausfielen, zeigten sich in der Lebensqualitätsauswertung signifikante Unterschiede bezüglich der brustbezogenen Symptome mit besseren Ergebnissen in der IORT Gruppe.<sup>102</sup>

Generell scheint die Lebensqualität in den deeskalierenden Bestrahlungsverfahren wie der Teilbrustbestrahlung und der Hypofraktionierung im Vergleich zur Standard-WBRT besser auszufallen. So beschreiben Shaitelman et al. (2015) auch für ein hypofraktioniertes Bestrahlungsschema eine bessere Lebensqualität insbesondere bezüglich auftretender Fatigue, Energielosigkeit und im Rahmen von familiären Bedürfnissen als bei einer Standard-WBRT.<sup>103</sup>

Albuquerque et al. (2012) beschreiben in einem Vergleich der Lebensqualität nach WBRT und der nach Teilbrustbestrahlungsverfahren einen Unterschied im Verlauf der Lebensqualität. Während Fatigue nach der Teilbrustbestrahlung wohl tendenziell eher abnehme, zeigte sich nach WBRT eine tendenziell eher zunehmende Fatigue in der Nachsorge. Die Studie untersuchte zudem die Aktivität natürlicher Killerzellen und konnte bei besserer Lebensqualität auch eine höhere Aktivität der natürlichen Killerzellen nachweisen.<sup>104</sup>

Nach 2,5 Jahren Nachsorge ist bereits ein günstiger Verlauf der Lebensqualität bei der hier betrachteten TARGIT-E-Stichprobe erkennbar. Inwieweit sich die Lebensqualität bei längerem Beobachtungszeitraum weiter verbessert und inwieweit Lebensqualität mit Spättoxizitäten korrelieren, können die künftigen Untersuchungen der TARGIT-E-Studie zeigen. Auch der Unterschied zwischen IORT und IORT mit EBRT sollte dann noch einmal herausgearbeitet werden, da sich ausgeprägte Unterschiede bezüglich der Lebensqualität vermuten lassen. Weitere ergänzende Fragebögen könnten zudem wie bei der Toxizität den Einfluss von Komorbiditäten auf die Lebensqualität verdeutlichen und eine Abgrenzung von dem Therapieeinfluss auf die Lebensqualität ermöglichen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom bringt eine langjährige Therapie und einen langen Nachsorgezeitraum mit sich. Bei älteren Patienten/innen über 70 Jahren verkomplizieren die Komorbiditäten und Stoffwechseleränderungen des Alters die Therapieplanung. Wichtig sind individualisierte und nebenwirkungsarme Therapiemethoden, welche nicht nur Lebenszeit verlängern, sondern auch die Lebensqualität gering einschränken. Aufgrund dessen sind Therapiekonzepte mit geringem Aufwand durch wenige Therapiesitzungen zu bevorzugen. Die Effektivität und Non-Inferiorität von der alleinigen IORT im Rahmen der Tumoroperation anstelle von 5-6-wöchiger nahezu täglicher Bestrahlung von außen, konnte in vorhergehenden Studien bei jüngeren Patientinnen bereits nachgewiesen werden. Um dies ebenfalls für Frauen über 70 zu verifizieren, erfolgte die multizentrische TARGIT-E-Studie. Hierfür wurden 541 Patientinnen aus 28 Zentren in die Studie eingeschlossen und erhielten während ihrer Tumoroperation zeitgleich eine intraoperative Bestrahlung von 20 Gy mittels INTRABEAM®. Bei vorhandenen Risikofaktoren erfolgte nach etwa 5 Wochen eine Ganzbrustbestrahlung von 46 Gy. Diese Arbeit ist die erste Sicherheitsauswertung und betrachtet die ersten 144 therapierten Patientinnen aus 19 Zentren zwischen 70 und 90 Jahren (75,6 Jahre), bei denen ein vollständiges Follow-up von 2,5 Jahren erfolgte. In regelmäßigen Nachsorgen nach 1,5, 4,5, 6, 12 und 24 Monaten erfolgten eine Einschätzung der Spättoxizität mithilfe der LENT/SOMA-Kriterien, eine Einschätzung der Lebensqualität mithilfe der EORTC-QLQ-C30 und QLQ-BR23-Fragebögen, sowie während des gesamten Nachsorgezeitraums eine Erfassung der lokoregionalen Rezidive, Fernmetastasen, dem Gesamtüberleben und auftretenden Komplikationen (SAEs und SUSARs), um die Sicherheit der IORT bei diesem Patientenkollektiv zu erfassen. Bezüglich all dieser Kriterien zeigte sich ein vergleichbar guter oder besserer Outcome zu den Vorergebnissen jüngerer Kollektive. Ob sich dieser Verlauf weiterhin bestätigt, werden spätere Auswertungen zeigen.

Betrachtet man die Spättoxizität traten Fibrosen, Ödeme und Ulzerationen eher in den ersten Monaten nach der Operation auf und nahmen dann ab. Hyperpigmentationen, Lymphödeme und Schmerzen traten vermehrt zwischen 4,5 Monaten und einem Jahr der Nachsorge auf. Retraktionen und Teleangiektasien waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes am häufigsten. Nach zwei Jahren Nachsorge lagen noch bei 13,1 %



der Patientinnen höhergradige Fibrosen, bei 34,1 % der Patientinnen Retraktionen sowie bei 10,9 % der Patientinnen Teleangiektasien vor.

Die Lebensqualität wurde ebenfalls von vielen Patientinnen als vergleichbar gut eingeschätzt. Die Rollenfunktion sank postoperativ signifikant ab, verbesserte sich im Verlauf jedoch wieder. Bezüglich der Zukunftsperspektive zeigte sich im Verlauf eine deutliche Verbesserung. Weiterhin wurde die sexuelle Funktion dauerhaft als sehr niedrig beschrieben. Signifikant häufiger traten hingegen Obstipationen zwischen 1,5 und 4,5 Monaten nach der Operation auf. Beschriebene Arm- und Brustsymptome waren unmittelbar postoperativ verstärkt, normalisierten sich aber nach 6 Monaten wieder deutlich. Nach 2,5 Jahren wurden außerdem vor allem Insomnie, Dyspnoe, Fatigue, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Schmerzen beschrieben. Die globale Gesundheit zeigte präoperativ und nach 2,5 Jahren Nachsorge keine signifikanten Unterschiede, war im Trend jedoch verbessert.

Die lokoregionale Rezidivrate lag bei 0 %. Es wurden ebenfalls in den ersten 2,5 Jahren keine Fernmetastasen diagnostiziert und das Gesamtüberleben betrug 100 %. Als häufigste therapiebedürftige Komplikationen traten Serome und Wundinfektionen auf. Es wurden allerdings keine tödlichen oder lebensbedrohlichen Ereignisse, sowie keine rrSAEs mit Toxizitäten des Grads 4 oder 5 und keine SUSARs gemeldet. 9,7 % der Patientinnen erhielten einmalig oder mehrfach orale oder intravenöse Antibiotikatherapie und 5,6 % der Patientinnen hatten Serome, welche einmalig oder mehrfach punktiert wurden.

Angesichts dieser vielversprechenden Ergebnisse kann bis zu einer Nachsorge von 2,5 Jahren die IORT, wie sie im Rahmen der TARGIT-E-Studie genutzt wird, als sichere und komplikationsarme Methode ohne erhöhte Rezidivraten und mit gutem Erhalt der Lebensqualität eingestuft werden. Offen sind die Korrelationen der Toxizitäten und der Komplikationen mit der angegebenen Lebensqualität sowie die Ergebnisse des gesamten Kollektivs. Die Betrachtung des gesamten Nachsorgezeitraums steht ebenfalls noch aus. Hierbei sollten die Ergebnisse der angewandten Therapiemethoden (nur IORT/IORT+WBRT/nur WBRT) einzeln betrachtet werden. Der Einfluss der Komorbiditäten in dieser Altersgruppe auf die Lebensqualität könnte zudem weitere Hinweise zu supportiven Maßnahmen bieten.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*, Berlin, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2016.
2. Sun, Y-S, Zhao, Z, Yang, Z-N, Xu, F, Lu, H-J, Zhu, Z-Y, Shi, W, Jiang, J, Yao, P-P, Zhu, H-P: Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13: 1387-1397, 2017.
3. : *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL*.  
Online: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>, Stand: 17.11.2020.
4. Goldberg, JI, Borgen, PI: Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*, 6: 1205-1214, 2006.
5. Meindl, A, Hellebrand, H, Wiek, C, Erven, V, Wappenschmidt, B, Niederacher, D, Freund, M, Lichtner, P, Hartmann, L, Schaal, H, Ramser, J, Honisch, E, Kubisch, C, Wichmann, HE, Kast, K, Deissler, H, Engel, C, Muller-Myhsok, B, Neveling, K, Kiechle, M, Mathew, CG, Schindler, D, Schmutzler, RK, Hanenberg, H: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*, 42: 410-414, 2010.
6. Loveday, C, Turnbull, C, Ramsay, E, Hughes, D, Ruark, E, Frankum, JR, Bowden, G, Kalmyrzaev, B, Warren-Perry, M, Snape, K, Adlard, JW, Barwell, J, Berg, J, Brady, AF, Brewer, C, Brice, G, Chapman, C, Cook, J, Davidson, R, Donaldson, A, Douglas, F, Greenhalgh, L, Henderson, A, Izatt, L, Kumar, A, Laloo, F, Miedzybrodzka, Z, Morrison, PJ, Paterson, J, Porteous, M, Rogers, MT, Shanley, S, Walker, L, Breast Cancer Susceptibility, C, Eccles, D, Evans, DG, Renwick, A, Seal, S, Lord, CJ, Ashworth, A, Reis-Filho, JS, Antoniou, AC, Rahman, N: Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*, 43: 879-882, 2011.
7. Collins, LC, Tamimi, RM, Baer, HJ, Connolly, JL, Colditz, GA, Schnitt, SJ: Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*, 103: 1778-1784, 2005.
8. Elston, CW, Ellis, IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19: 403-410, 1991.
9. Perou, CM, Sørlie, T, Eisen, MB, van de Rijn, M, Jeffrey, SS, Rees, CA, Pollack, JR, Ross, DT, Johnsen, H, Akslén, LA, Fluge, O, Pergamenschikov, A, Williams, C, Zhu, SX, Lønning, PE, Børresen-Dale, AL, Brown, PO, Botstein, D: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406: 747-752, 2000.
10. Goldhirsch, A, Wood, WC, Coates, AS, Gelber, RD, Thurlimann, B, Senn, HJ, Panel, m: Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22: 1736-1747, 2011.
11. Jack, A, Percy, C, Sobin, L, Shanmugarathan, S, Whelan, S: *International classification of diseases for oncology: ICD-O*, World Health Organization, 2000.
12. Vera-Badillo, FE, Napoleone, M, Ocana, A, Templeton, AJ, Seruga, B, Al-Mubarak, M, AlHashem, H, Tannock, IF, Amir, E: Effect of multifocality and multicentricity

- on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 146: 235-244, 2014.
13. Siotos, C, McColl, M, Psoter, K, Gilmore, RC, Sebai, ME, Broderick, KP, Jacobs, LK, Irwin, S, Rosson, GD, Habibi, M: Tumor site and breast cancer prognosis. *Clinical breast cancer*, 18: e1045-e1052, 2018.
  14. Ludwig, KK, Neuner, J, Butler, A, Geurts, JL, Kong, AL: Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*, 212: 660-669, 2016.
  15. Domchek, SM, Friebel, TM, Neuhausen, SL, Wagner, T, Evans, G, Isaacs, C, Garber, JE, Daly, MB, Eeles, R, Matloff, E, Tomlinson, GE, Van't Veer, L, Lynch, HT, Olopade, OI, Weber, BL, Rebbeck, TR: Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 7: 223-229, 2006.
  16. Albert, US, Altland, H, Duda, V, Engel, J, Geraedts, M, Heywang-Kobrunner, S, Holzel, D, Kalbheim, E, Koller, M, Konig, K, Kreienberg, R, Kuhn, T, Lebeau, A, Nass-Griegoleit, I, Schlake, W, Schmutzler, R, Schreer, I, Schulte, H, Schulz-Wendtland, R, Wagner, U, Kopp, I: 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*, 135: 339-354, 2009.
  17. Bobo, JK, Lee, NC, Thames, SF: Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst*, 92: 971-976, 2000.
  18. Lehman, CD, Lee, AY, Lee, CI: Imaging management of palpable breast abnormalities. *AJR American journal of roentgenology*, 203: 1142-1153, 2014.
  19. Balleyguier, C, Ayadi, S, Van Nguyen, K, Vanel, D, Dromain, C, Sigal, R: BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol*, 61: 192-194, 2007.
  20. American College of Radiology: *ACR BI-RADS®-Atlas der Mammadiagnostik: Richtlinien zu Befundung, Handlungsempfehlungen und Monitoring*, Springer-Verlag, 2016.
  21. National Collaborating Centre for Cancer: National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: *Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment*. Cardiff (UK), National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2009.
  22. Nothacker, M, Duda, V, Hahn, M, Warm, M, Degenhardt, F, Madjar, H, Weinbrenner, S, Albert, US: Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*, 9: 335, 2009.
  23. Weis, J, Schumacher, A, Blettner, G, Determann, M, Reinert, E, Ruffer, J, Werner, A, Weyland, P: Psychoonkologie. *Der Onkologe*, 13: 185-194, 2007.
  24. Sheard, T, Maguire, P: The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *British journal of cancer*, 80: 1770, 1999.
  25. Antoni, MH, Wimberly, SR, Lechner, SC, Kazi, A, Sifre, T, Urcuyo, KR, Phillips, K, Smith, RG, Petronis, VM, Guellati, S: Reduction of cancer-specific thought intrusions and anxiety symptoms with a stress management intervention among women undergoing treatment for breast cancer. *American Journal of Psychiatry*, 163: 1791-1797, 2006.
  26. Jassim, GA, Whitford, DL, Hickey, A, Carter, B: Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. *The Cochrane Library*, 2015.
  27. Kalaitzi, C, Papadopoulos, VP, Michas, K, Vlasis, K, Skandalakis, P, Filippou, D: Combined brief psychosexual intervention after mastectomy: Effects on

- sexuality, body image, and psychological well-being. *Journal of surgical oncology*, 96: 235-240, 2007.
28. Dowsett, S, Saul, J, Butow, P, Dunn, S, Boyer, M, Findlow, R, Dunsmore, J: Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psycho-Oncology*, 9: 147-156, 2000.
  29. Goedendorp, MM, Gielissen, MF, Verhagen, CA, Bleijenberg, G: Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *The Cochrane Library*, 2009.
  30. Loscalzo, M: Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*, 10: 139-155, 1996.
  31. Poppelreuter, M, Weis, J, Schmid, J, Bartsch, H: Neuropsychologische Folgestörungen nach adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms. *Der Onkologe*, 12: 27-35, 2006.
  32. Faller, H, Schuler, M, Richard, M, Heckl, U, Weis, J, Küffner, R: Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 31: 782-793, 2013.
  33. Velikova, G, Booth, L, Smith, AB, Brown, PM, Lynch, P, Brown, JM, Selby, PJ: Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 714-724, 2004.
  34. Muss, HB, Berry, DA, Cirincione, CT, Theodoulou, M, Mauer, AM, Kornblith, AB, Partridge, AH, Dressler, LG, Cohen, HJ, Becker, HP: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 360: 2055-2065, 2009.
  35. Albrand, G, Terret, C: Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging*, 25: 35-45, 2008.
  36. Jaeger, K, Rudde-Teufel, C, Ladra, J: Fehler und Gefahren bei der brusterhaltenden Therapie. *Chir AZ*, 1: 130-134, 2000.
  37. Fyles, AW, McCready, DR, Manchul, LA, Trudeau, ME, Merante, P, Pintilie, M, Weir, LM, Olivotto, IA: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 351: 963-970, 2004.
  38. Darby, S, McGale, P, Correa, C, Taylor, C, Arriagada, R, Clarke, M, Cutter, D, Davies, C, Ewertz, M, Godwin, J, Gray, R, Pierce, L, Whelan, T, Wang, Y, Peto, R: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378: 1707-1716, 2011.
  39. Darby, S: Overview of the Randomised Trials of Radiotherapy in Early Breast Cancer. AACR, 2009.
  40. Bartelink, H, Horiot, J-C, Poortmans, PM, Struikmans, H, Bogaert, WVd, Fourquet, A, Jager, JJ, Hoogenraad, WJ, Oei, SB, Wárlám-Rodenhuis, CC, Pierart, M, Collette, L: Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25: 3259-3265, 2007.
  41. Clarke, M, Collins, R, Darby, S, Davies, C, Elphinstone, P, Evans, E, Godwin, J, Gray, R, Hicks, C, James, S: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery

- for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 366: 2087-2106, 2005.
42. Diepenmaat, LA, van der Sangen, MJ, van de Poll-Franse, LV, van Beek, MW, van Berlo, CL, Luiten, EJ, Nieuwenhuijzen, GA, Voogd, AC: The impact of postmastectomy radiotherapy on local control in patients with invasive lobular breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 91: 49-53, 2009.
  43. Sautter-Bihl, M-L, Sedlmayer, F, Budach, W, Dunst, J, Feyer, P, Fietkau, R, Fussl, C, Haase, W, Harms, W, Piroth, M: DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III—radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlentherapie und Onkologie*, 190: 342, 2014.
  44. Bauer, E, Lester, JL: Accelerated partial breast irradiation. *Clinical journal of oncology nursing*, 18, 2014.
  45. Esposito, E, Anninga, B, Harris, S, Capasso, I, D'aiuto, M, Rinaldo, M, Douek, M: Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *British Journal of Surgery*, 102: 599-610, 2015.
  46. Livi, L, Meattini, I, Marrazzo, L, Simontacchi, G, Pallotta, S, Saieva, C, Paiar, F, Scotti, V, Cardillo, CDL, Bastiani, P: Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European journal of cancer*, 51: 451-463, 2015.
  47. Vargo, JA, Verma, V, Kim, H, Kalash, R, Heron, DE, Johnson, R, Beriwal, S: Extended (5-year) outcomes of accelerated partial breast irradiation using MammoSite balloon brachytherapy: patterns of failure, patient selection, and dosimetric correlates for late toxicity. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 88: 285-291, 2014.
  48. Strnad, V, Ott, OJ, Hildebrandt, G, Kauer-Dorner, D, Knauerhase, H, Major, T, Lyczek, J, Guinot, JL, Dunst, J, Miguezlez, CG: 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 387: 229-238, 2016.
  49. Bakiu, E, Telhaj, E, Kozma, E, Ruçi, F, Malkaj, P: Comparison of 3D CRT and IMRT treatment plans. *Acta Informatica Medica*, 21: 211, 2013.
  50. Olivotto, IA, Whelan, TJ, Parpia, S, Kim, D-H, Berrang, T, Truong, PT, Kong, I, Cochrane, B, Nichol, A, Roy, I: Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 31: 4038-4045, 2013.
  51. Arthur, DW, Vicini, FA: Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *Journal of clinical oncology*, 23: 1726-1735, 2005.
  52. Polgár, C, Fodor, J, Major, T, Sulyok, Z, Kásler, M: Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*, 108: 197-202, 2013.
  53. Aristei, C, Maranzano, E, Lancellotta, V, Chirico, L, Zucchetti, C, Italiani, M, Anselmo, P, Mariucci, C, Perrucci, E, Arcidiacono, F: Partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. Long-term results of a phase II prospective study. *Radiotherapy and Oncology*, 2017.
  54. Vaidya, JS, Joseph, DJ, Tobias, JS, Bulsara, M, Wenz, F, Saunders, C, Alvarado, M, Flyger, HL, Massarut, S, Eiermann, W: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an

- international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*, 376: 91-102, 2010.
55. Kraus-Tiefenbacher, U, Bauer, L, Scheda, A, Fleckenstein, K, Keller, A, Herskind, C, Steil, V, Melchert, F, Wenz, F: Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 66: 377-381, 2006.
56. Wenz, F, Kraus-Tiefenbacher, U: (Eds.) *Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer*, Bremen, UNI-MED, 2011.
57. Keshtgar, M, Pigott, K, Wenz, F: *Targeted Intraoperative Radiotherapy in Oncology*, Springer, 2014.
58. Vaidya, JS, Wenz, F, Bulsara, M, Tobias, JS, Joseph, DJ, Keshtgar, M, Flyger, HL, Massarut, S, Alvarado, M, Saunders, C: 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. *The Lancet*, 383: 603-613, 2014.
59. Wenz, F, Welzel, G, Blank, E, Hermann, B, Steil, V, Sütterlin, M, Kraus-Tiefenbacher, U: Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 77: 1309-1314, 2010.
60. Lambaudie, E, Houvenaeghel, G, Ziouèche, A, Knight, S, Dravet, F, Garbay, JR, Giard, S, Charitansky, H, Cohen, M, Faure, C: Exclusive intraoperative radiotherapy for invasive breast cancer in elderly patients (> 70 years): proportion of eligible patients and local recurrence-free survival. *BMC surgery*, 16: 74, 2016.
61. Sperk, E, Welzel, G, Keller, A, Kraus-Tiefenbacher, U, Gerhardt, A, Sutterlin, M, Wenz, F: Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat*, 135: 253-260, 2012.
62. Keshtgar, MR, Williams, NR, Bulsara, M, Saunders, C, Flyger, H, Cardoso, JS, Corica, T, Bentzon, N, Michalopoulos, NV, Joseph, DJ: Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 140: 519-525, 2013.
63. Veronesi, U, Orecchia, R, Maisonneuve, P, Viale, G, Rotmensz, N, Sangalli, C, Luini, A, Veronesi, P, Galimberti, V, Zurrada, S: Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The lancet oncology*, 14: 1269-1277, 2013.
64. Giordano, SH: Update on locally advanced breast cancer. *The oncologist*, 8: 521-530, 2003.
65. Khatcheressian, JL, Wolff, AC, Smith, TJ, Grunfeld, E, Muss, HB, Vogel, VG, Halberg, F, Somerfield, MR, Davidson, NE: American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *Journal of Clinical Oncology*, 24: 5091-5097, 2006.
66. Saphner, T, Tormey, DC, Gray, R: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 14: 2738-2746, 1996.
67. Selby, P, Gillis, C, Haward, R: Benefits from specialised cancer care. *The Lancet*, 348: 313-318, 1996.

68. Pestalozzi, B, Luporsi-Gely, E, Jost, L, Bergh, J: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Annals of Oncology*, 16: i7-i9, 2005.
69. Moschetti, I, Cinquini, M, Lambertini, M, Levaggi, A, Liberati, A: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *The Cochrane Library*, 2016.
70. Hayes, DF: Follow-up of patients with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 356: 2505-2513, 2007.
71. Lohr, F, Wenz, F: *Strahlentherapie kompakt*, Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2007.
72. Ottawa-Charta zur Gesundheitsförderung. In: EUROPA, W. R. F. (Ed.), 1986.
73. Montazeri, A: Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health and quality of life outcomes*, 7: 102, 2009.
74. World Health Organization: WHOQOL: measuring quality of life. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, 1997.
75. Reimer, T, Gerber, B: Quality-of-life considerations in the treatment of early-stage breast cancer in the elderly. *Drugs & aging*, 27: 791-800, 2010.
76. Neumaier, C, Sperk, E, Welzel, G, Abo-Madyan, Y, Kraus-Tiefenbacher, U, Keller, A, Gerhardt, A, Sütterlin, M, Wenz, F: TARGIT-E (Ilderly)—Prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC cancer*, 12: 171, 2012.
77. A'Hern, RP: Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Statistics in medicine*, 20: 859-866, 2001.
78. Simon, R: Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled clinical trials*, 10: 1-10, 1989.
79. Fleming, TR: One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics*, 38: 143-151, 1982.
80. Eberhardt, R, Herrlinger, C: *Monitoring und Management klinischer Studien*, Aulendorf, EDITIO CANTOR VERLAG, 2011.
81. Hoeller, U, Tribius, S, Kuhlmeier, A, Grader, K, Fehlaue, F, Alberti, W: 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, 2003.
82. Aaronson, NK, Ahmedzai, S, Bergman, B, Bullinger, M, Cull, A, Duez, NJ, Filiberti, A, Flechtner, H, Fleishman, SB, de Haes, JC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 85: 365-376, 1993.
83. Tan, ML, Idris, DB, Teo, LW, Loh, SY, Seow, GC, Chia, YY, Tin, AS: Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*, 1: 22, 2014.
84. Fayers, P, Aaronson, N, Bjordal, K, Groenvold, M, Curran, D, Bottomley, A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.
85. Rapp, J, Tuminello, S, Alpert, N, Flores, RM, Taioli, E: Disparities in surgery for early-stage cancer: the impact of refusal. *Cancer causes & control : CCC*, 30: 1389-1397, 2019.
86. Vaidya, JS, Bulsara, M, Baum, M, Wenz, F, Massarut, S, Pigorsch, S, Alvarado, M, Douek, M, Saunders, C, Flyger, HL, Eiermann, W, Brew-Graves, C, Williams, NR, Potyka, I, Roberts, N, Bernstein, M, Brown, D, Sperk, E, Laws, S, Sütterlin,

- M, Corica, T, Lundgren, S, Holmes, D, Vinante, L, Bozza, F, Pazos, M, Le Blanc-Onfroy, M, Gruber, G, Polkowski, W, Dedes, KJ, Niewald, M, Blohmer, J, McCready, D, Hofer, R, Kelemen, P, Petralia, G, Falzon, M, Joseph, DJ, Tobias, JS: Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *Bmj*, 370: m2836, 2020.
87. Vaidya, JS, Bulsara, M, Saunders, C, Flyger, H, Tobias, JS, Corica, T, Massarut, S, Wenz, F, Pigorsch, S, Alvarado, M, Douek, M, Eiermann, W, Brew-Graves, C, Williams, N, Potyka, I, Roberts, N, Bernstein, M, Brown, D, Sperk, E, Laws, S, Sütterlin, M, Lundgren, S, Holmes, D, Vinante, L, Bozza, F, Pazos, M, Le Blanc-Onfroy, M, Gruber, G, Polkowski, W, Dedes, KJ, Niewald, M, Blohmer, J, McCready, D, Hofer, R, Kelemen, P, Petralia, G, Falzon, M, Baum, M, Joseph, D: Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA oncology*, 6: e200249, 2020.
88. Gentilini, O, Botteri, E, Leonardi, MC, Rotmensz, N, Vila, J, Peradze, N, Thomazini, MV, Jereczek, BA, Galimberti, V, Luini, A, Veronesi, P, Orecchia, R: Ipsilateral axillary recurrence after breast conservative surgery: The protective effect of whole breast radiotherapy. *Radiother Oncol*, 122: 37-44, 2017.
89. Viani, GA, Arruda, CV, Faustino, AC, De Fendi, LI: Partial-breast irradiation versus whole-breast radiotherapy for early breast cancer: A systematic review and update meta-analysis. *Brachytherapy*, 19: 491-498, 2020.
90. Tuschy, B, Berlit, S, Romero, S, Sperk, E, Wenz, F, Kehl, S, Sutterlin, M: Clinical aspects of intraoperative radiotherapy in early breast cancer: short-term complications after IORT in women treated with low energy x-rays. *Radiat Oncol*, 8: 95, 2013.
91. Kraus-Tiefenbacher, U, Welzel, G, Brade, J, Hermann, B, Siebenlist, K, Wasser, KS, Schneider, FS, Sütterlin, M, Wenz, F: Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77: 1140-1145, 2010.
92. Palumbo, I, Mariucci, C, Falcinelli, L, Perrucci, E, Lancellotta, V, Podlesko, AM, Marcantonini, M, Saldi, S, Bini, V, Aristei, C: Hypofractionated whole breast radiotherapy with or without hypofractionated boost in early stage breast cancer patients: a mono-institutional analysis of skin and subcutaneous toxicity. *Breast Cancer*, 26: 290-304, 2019.
93. Key, S, Miglierini, P, Dupré, PF, Guilbert, S, Lucia, AS, Abgral, R, Conan-Charlet, V, Uguen, A, Pradier, O, Schick, U: Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy (IORT) as a Single Modality or as a Boost Using the Intrabeam(®) Device: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*, 24: 2547-2555, 2017.
94. Pez, M, Keller, A, Welzel, G, Abo-Madyan, Y, Ehmann, M, Tuschy, B, Berlit, S, Sütterlin, M, Wenz, F, Giordano, FA, Sperk, E: Long-term outcome after intraoperative radiotherapy as a boost in breast cancer. *Strahlenther Onkol*, 196: 349-355, 2020.
95. Leonardi, MC, Ivaldi, GB, Santoro, L, Lazzari, R, Ferrari, A, Morra, A, Caldarella, P, Burgoa, L, Bassi, FD, Sangalli, C, Rotmensz, N, Luini, A, Veronesi, U, Orecchia, R: Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons as sole treatment. *Tumori*, 98: 324-330, 2012.



96. Wu, HS, Davis, JE, Chen, L: Impact of Comorbidity on Symptoms and Quality of Life Among Patients Being Treated for Breast Cancer. *Cancer nursing*, 42: 381-387, 2019.
97. EuroQol Research Foundation: *EQ-5D*. 2021. Online: <https://euroqol.org/>, Stand: 25.01.2021.
98. FACIT.org: *FACT-B*. 2020. Online: <https://www.facit.org/measures/FACT-B>, Stand: 25.01.2021.
99. Lemanski, C, Azria, D, Gourgon-Bourgade, S, Gutowski, M, Rouanet, P, Saint-Aubert, B, Ailleres, N, Fenoglietto, P, Dubois, JB: Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: 698-703, 2010.
100. Welzel, G, Hofmann, F, Blank, E, Kraus-Tiefenbacher, U, Hermann, B, Sütterlin, M, Wenz, F: Health-Related Quality of Life After Breast-Conserving Surgery and Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer Using Low-Kilovoltage X-rays. *Annals of Surgical Oncology*, 17: 359-367, 2010.
101. Sosin, M, Gupta, SS, Wang, JS, Costellic, CD, Gulla, A, Bartholomew, AJ, O'Neill, SC, Hechenbleikner, EM, Collins, BT, Rudra, S, Collins, SP, Chaldeckas, KM, Seevaratnam, S, Langan, RC, Willey, SC, Tousimis, EA: A Prospective Analysis of Quality of Life and Toxicity Outcomes in Treating Early Breast Cancer With Breast Conservation Therapy and Intraoperative Radiation Therapy. *Frontiers in oncology*, 8: 545, 2018.
102. Corica, T, Nowak, AK, Saunders, CM, Bulsara, M, Taylor, M, Vaidya, JS, Baum, M, Joseph, DJ: Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: 55-64, 2016.
103. Shaitelman, SF, Schlembach, PJ, Arzu, I, Ballo, M, Bloom, ES, Buchholz, D, Chronowski, GM, Dvorak, T, Grade, E, Hoffman, KE, Kelly, P, Ludwig, M, Perkins, GH, Reed, V, Shah, S, Stauder, MC, Strom, EA, Tereffe, W, Woodward, WA, Ensor, J, Baumann, D, Thompson, AM, Amaya, D, Davis, T, Guerra, W, Hamblin, L, Hortobagyi, G, Hunt, KK, Buchholz, TA, Smith, BD: Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 1: 931-941, 2015.
104. Albuquerque, K, Tell, D, Lobo, P, Millbrandt, L, Mathews, HL, Janusek, LW: Impact of partial versus whole breast radiation therapy on fatigue, perceived stress, quality of life and natural killer cell activity in women with breast cancer. *BMC Cancer*, 12: 251, 2012.

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: <b>Patientenkollektiv für die Sicherheitsauswertung der ersten 144 therapierten Patientinnen</b> .....	40
Abbildung 2: <b>Flow Chart mit Therapieprozedere der TARGIT-E Studie</b> .....	46
Abbildung 3: <b>Fibrose im Gesamtkollektiv</b> .....	64
Abbildung 4: <b>Ödeme im Gesamtkollektiv</b> .....	65
Abbildung 5: <b>Hyperpigmentation im Gesamtkollektiv</b> .....	66
Abbildung 6: <b>Ulzeration im Gesamtkollektiv</b> .....	67
Abbildung 7: <b>Lymphödem im Gesamtkollektiv</b> .....	68
Abbildung 8: <b>Subjektives Schmerzempfinden im Gesamtkollektiv</b> .....	69
Abbildung 9: <b>Retraktion und Teleangiektasien im Gesamtkollektiv</b> .....	70
Abbildung 10: <b>Verlauf der globalen Gesundheit und der EORTC-C30-Funktionsskalen Körperliche Funktion und Rollenfunktion</b> .....	72
Abbildung 11: <b>Verlauf der EORTC-C30-Funktionsskalen Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Gedächtnisfunktion</b> .....	73
Abbildung 12: <b>Verlauf der EORTC-C30-Symptomskalen Insomnie, Fatigue, Dyspnoe</b> .....	75
Abbildung 13: <b>Verlauf der EORTC-C30-Symptomskalen Schmerz, Obstipation, Inappetenz</b> .....	75
Abbildung 14: <b>Verlauf der EORTC-C30-Symptomskalen Diarrhoe, Finanzielle Probleme, Nausea/Emesis</b> .....	76
Abbildung 15: <b>Funktionsskalen des BR23-Bogens im Verlauf</b> .....	78
Abbildung 16: <b>Symptomskalen des BR23-Bogens im Verlauf</b> .....	80

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2.1: <b>Risikofaktoren für Brustkrebs</b> .....	5
Tabelle 2.2: <b>Indikationen für eine molekulargenetische Gendiagnostik</b> .....	6
Tabelle 2.3: <b>TNM-Stadieneinteilung beim Mammakarzinom</b> .....	8
Tabelle 2.4: <b>Immunhistochemische Subtypen</b> .....	10
Tabelle 2.5: <b>BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) -Kriterien</b> ..	14
Tabelle 2.6: <b>Kategorien der Parenchymdichte</b> .....	14
Tabelle 2.7: <b>Wichtigste Faktoren für die systemische Therapieauswahl</b> .....	19
Tabelle 2.8: <b>Internationale Ein- und Ausschlusskriterien der TARGIT-E Studie</b>	36
Tabelle 3.1: <b>Standorte der behandelnden Zentren (bezogen auf die ersten 144 Patientinnen)</b> .....	39
Tabelle 3.2: <b>Charakteristika der ausgewerteten 144 Patientinnen</b> .....	41
Tabelle 3.3: <b>Bestrahlungszeit in Abhängigkeit von der Applikatorgröße</b> .....	44
Tabelle 3.4: <b>LENT/SOMA Kriterien zur Erfassung der Spättoxizität</b> .....	50
Tabelle 4.1: <b>LENT/SOMA Nachsorge nach 1,5 Monaten</b> .....	59
Tabelle 4.2: <b>LENT/SOMA Nachsorge nach 4,5 Monaten</b> .....	60
Tabelle 4.3: <b>LENT/SOMA Nachsorge nach 6 Monaten</b> .....	60
Tabelle 4.4: <b>LENT/SOMA Nachsorge nach 12 Monaten</b> .....	61
Tabelle 4.5: <b>LENT/SOMA Nachsorge nach 24 Monaten</b> .....	61
Tabelle 10.1: <b>Häufigkeiten der Teilkollektive nach 1,5 Monaten</b> .....	105
Tabelle 10.2: <b>Häufigkeiten der Teilkollektive nach 4,5 Monaten</b> .....	105
Tabelle 10.3: <b>Häufigkeiten der Teilkollektive nach 6 Monaten</b> .....	106
Tabelle 10.4: <b>Häufigkeiten der Teilkollektive nach 12 Monaten</b> .....	106
Tabelle 10.5: <b>Häufigkeiten der Teilkollektive nach 24 Monaten</b> .....	106
Tabelle 10.6: <b>C30 Auswertung der Lebensqualität zu Beginn der Studie</b> .....	107
Tabelle 10.7: <b>BR23 Auswertung der Lebensqualität zu Beginn der Studie</b> .....	108
Tabelle 10.8: <b>C30 Auswertung der Lebensqualität nach 1,5 Monaten</b> .....	109
Tabelle 10.9: <b>BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 1,5 Monaten</b> .....	109
Tabelle 10.10: <b>C30 Auswertung der Lebensqualität nach 4,5 Monaten</b> .....	110
Tabelle 10.11: <b>BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 4,5 Monaten</b> .....	110
Tabelle 10.12: <b>C30 Auswertung der Lebensqualität nach 6 Monaten</b> .....	111
Tabelle 10.13: <b>BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 6 Monaten</b> .....	111
Tabelle 10.14: <b>C30 Auswertung der Lebensqualität nach 12 Monaten</b> .....	112

Tabelle 10.15: <b>BR23</b> Auswertung der Lebensqualität nach 12 Monaten .....	112
Tabelle 10.16: <b>C30</b> Auswertung der Lebensqualität nach 24 Monaten .....	113
Tabelle 10.17: <b>BR23</b> Auswertung der Lebensqualität nach 24 Monaten .....	113
Tabelle 10.18: <b>LENT/SOMA-Toxizitätsergebnisse</b> ausgewählter Studien im Vergleich mit TARGIT-E .....	114

## 10 TABELLARISCHER ANHANG

### 10.1 Häufigkeiten der Spättoxizität in den Teilkollektiven

#### 10.1.1 Nachsorge nach 1,5 Monaten

Tabelle 10.1: Häufigkeiten der Teilkollektive nach 1,5 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Fibrose</b>	18	60	9	30	2	6,6	1	3,3	-	-	30	20,8
<b>Ödem</b>	21	77,8	6	22,2	0	0	0	0	-	-	27	18,8
<b>Hyperpigmentation</b>	23	82,1	3	10,7	2	7,1	-	-	-	-	28	19,4
<b>Ulzeration</b>	27	96,4	1	3,6	0	0	0	0	0	0	28	19,4
<b>Lymphödem</b>	24	96	1	4	0	0	0	0	0	0	25	17,4
<b>Schmerzempfinden</b>	19	70,4	4	14,8	4	14,8	0	0	0	0	27	18,8
<b>Retraktion</b>	21	77,8	6	22,2	-	-	-	-	-	-	27	18,8
<b>Teleangiektasien</b>	27	96,4	1	3,6	-	-	-	-	-	-	28	19,4

#### 10.1.2 Nachsorge nach 4,5 Monaten

Tabelle 10.2: Häufigkeiten der Teilkollektive nach 4,5 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Fibrose</b>	17	56,6	7	23,3	6	20	0	0	-	-	30	20,8
<b>Ödem</b>	22	81,5	5	18,5	0	0	0	0	-	-	27	18,8
<b>Hyperpigmentation</b>	20	71,4	6	21,4	2	7,1	-	-	-	-	28	19,4
<b>Ulzeration</b>	26	92,9	2	7,1	0	0	0	0	0	0	28	19,4
<b>Lymphödem</b>	25	100	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17,4
<b>Schmerzempfinden</b>	21	77,8	5	18,5	1	3,7	0	0	0	0	27	18,8
<b>Retraktion</b>	18	66,6	9	33,3	-	-	-	-	-	-	27	18,8
<b>Teleangiektasien</b>	26	92,9	2	7,1	-	-	-	-	-	-	28	19,4

### 10.1.3 Nachsorge nach 6 Monaten

Tabelle 10.3: Häufigkeiten der Teilkollektive nach 6 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fibrose	16	53,3	8	26,7	6	20	0	0	-	-	30	20,8
Ödem	24	88,9	3	11,1	0	0	0	0	-	-	27	18,8
Hyperpigmentation	22	78,6	4	14,3	2	7,1	-	-	-	-	28	19,4
Ulzeration	27	96,4	1	3,6	0	0	0	0	0	0	28	19,4
Lymphödem	25	100	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17,4
Schmerzempfinden	24	88,9	2	7,4	1	3,7	0	0	0	0	27	18,8
Retraktion	19	70,4	8	29,6	-	-	-	-	-	-	27	18,8
Teleangiektasien	28	100	0	0	-	-	-	-	-	-	28	19,4

### 10.1.4 Nachsorge nach 12 Monaten

Tabelle 10.4: Häufigkeiten der Teilkollektive nach 12 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fibrose	16	53,3	7	23,3	7	23,3	0	0	-	-	30	20,8
Ödem	26	96,3	0	0	1	3,7	0	0	-	-	27	18,8
Hyperpigmentation	23	82,1	5	17,9	0	0	-	-	-	-	28	19,4
Ulzeration	28	100	0	0	0	0	0	0	0	0	28	19,4
Lymphödem	24	96	1	4	0	0	0	0	0	0	25	17,4
Schmerzempfinden	21	77,8	3	11,1	3	11,1	0	0	0	0	27	18,8
Retraktion	20	74	7	25,9	-	-	-	-	-	-	27	18,8
Teleangiektasien	25	89,3	3	10,7	-	-	-	-	-	-	28	19,4

### 10.1.5 Nachsorge nach 24 Monaten

Tabelle 10.5: Häufigkeiten der Teilkollektive nach 24 Monaten

Toxizität \ Grad	°0		°1		°2		°3		°4		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fibrose	17	56,7	8	26,7	4	13,3	1	3,3	-	-	30	20,8
Ödem	24	88,9	3	11,1	0	0	0	0	-	-	27	18,8
Hyperpigmentation	24	85,7	4	14,3	0	0	-	-	-	-	28	19,4
Ulzeration	28	100	0	0	0	0	0	0	0	0	28	19,4
Lymphödem	25	100	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17,4
Schmerzempfinden	20	74,1	4	14,8	3	11,1	0	0	0	0	27	18,8
Retraktion	16	59,3	11	40,7	-	-	-	-	-	-	27	18,8
Teleangiektasien	23	82,1	5	17,9	-	-	-	-	-	-	28	19,4

## 10.2 Lebensqualitätsdaten der EORTC-C30 und -BR23-Fragebögen

### 10.2.1 Lebensqualität zu Beginn der Studie

Tabelle 10.6: C30 Auswertung der Lebensqualität zu Beginn der Studie

<b>Funktionsskalen</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- fehler Mit- telwert</b>	<b>Standard- abwei- chung</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Körperliche Funktion</b>	93	83,57	1,90	18,35	86,67	0,00	100,00
<b>Rollenfunktion</b>	93	88,35	2,44	23,54	100,00	0,00	100,00
<b>Emotionale Funktion</b>	90	72,59	2,50	23,72	83,33	0,00	100,00
<b>Gedächtnisfunktion</b>	90	90,19	1,66	15,78	100,00	33,33	100,00
<b>Soziale Funktion</b>	88	92,23	1,77	16,56	100,00	33,33	100,00
<b>Symptomskalen</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- fehler Mit- telwert</b>	<b>Standard- abwei- chung</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Fatigue</b>	93	21,33	2,35	22,67	16,67	0,00	100,00
<b>Nausea/Emesis</b>	93	2,69	0,93	8,96	0,00	0,00	50,00
<b>Schmerz</b>	93	17,20	2,71	26,17	0,00	0,00	100,00
<b>Dyspnoe</b>	92	18,48	2,54	24,39	0,00	0,00	100,00
<b>Insomnie</b>	93	35,48	3,63	35,03	33,33	0,00	100,00
<b>Inappetenz</b>	93	8,96	2,29	22,06	0,00	0,00	100,00
<b>Obstipation</b>	89	7,12	1,72	16,26	0,00	0,00	66,67
<b>Diarrhoe</b>	89	7,87	2,06	19,48	0,00	0,00	100,00
<b>Finanzielle Probl.</b>	89	1,50	0,74	6,95	0,00	0,00	33,33
<b>Globale Gesundheit</b>	88	67,80	2,56	24,05	66,67	0,00	100,00

Tabelle 10.7: **BR23** Auswertung der Lebensqualität zu Beginn der Studie

<b>Funktionsskalen</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- fehler Mittel- wert</b>	<b>Standard- abwei- chung</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Körperbild</b>	92	95,50	0,86	8,26	100,00	66,67	100,00
<b>Zukunftsperspektive</b>	91	49,82	3,88	36,98	66,67	0,00	100,00
<b>Sexuelle Funktion</b>	83	15,06	2,64	24,08	0,00	0,00	100,00
<b>Sexueller Genuss</b>	16	66,67	6,80	27,22	66,67	33,33	100,00
<b>Symptomskalen</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- fehler Mittel- wert</b>	<b>Standard- abwei- chung</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	92	13,01	1,23	11,77	9,52	0,00	47,62
<b>Haarverlust</b>	14	35,71	9,55	35,72	33,33	0,00	100,00
<b>Armsymptome</b>	91	11,23	2,22	21,18	0,00	0,00	100,00
<b>Brustsymptome</b>	90	7,72	1,32	12,55	0,00	0,00	55,56



## 10.2.2 Lebensqualität nach 1,5 Monaten

Tabelle 10.8: C30 Auswertung der Lebensqualität nach 1,5 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperliche Funktion</b>	49	80,27	2,79	19,53	86,67	13,33	100,00
<b>Rollenfunktion</b>	49	73,13	4,06	28,43	83,33	0,00	100,00
<b>Emotionale Funktion</b>	48	75,87	3,36	23,27	79,17	16,67	100,00
<b>Gedächtnisfunktion</b>	48	91,67	1,98	13,75	100,00	33,33	100,00
<b>Soziale Funktion</b>	48	89,93	2,37	16,39	100,00	33,33	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Fatigue</b>	48	30,56	3,99	27,65	33,33	0,00	100,00
<b>Nausea/Emesis</b>	50	3,00	1,03	7,29	0,00	0,00	33,33
<b>Schmerz</b>	49	19,39	4,05	28,33	0,00	0,00	100,00
<b>Dyspnoe</b>	49	25,85	4,48	31,38	0,00	0,00	100,00
<b>Insomnie</b>	49	37,41	4,92	34,45	33,33	0,00	100,00
<b>Inappetenz</b>	49	7,48	2,62	18,34	0,00	0,00	66,67
<b>Obstipation</b>	48	8,33	2,89	20,05	0,00	0,00	100,00
<b>Diarrhoe</b>	47	9,93	3,03	20,75	0,00	0,00	66,67
<b>Finanzielle Probl.</b>	48	3,47	1,79	12,38	0,00	0,00	66,67
<b>Globale Gesundheit</b>	47	66,13	3,06	20,95	66,67	16,67	100,00

Tabelle 10.9: BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 1,5 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperbild</b>	50	93,78	1,41	9,95	100,00	66,67	100,00
<b>Zukunftsperspektive</b>	49	58,50	5,46	38,21	66,67	0,00	100,00
<b>Sexuelle Funktion</b>	37	11,71	3,65	22,18	0,00	0,00	66,67
<b>Sexueller Genuss</b>	5	80,00	13,33	29,81	100,00	33,33	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	50	16,85	1,93	13,64	14,29	0,00	55,56
<b>Haarverlust</b>	9	40,74	13,35	40,06	33,33	0,00	100,00
<b>Armsymptome</b>	45	19,14	3,26	21,89	11,11	0,00	77,78
<b>Brustsymptome</b>	45	21,79	3,01	20,16	16,67	0,00	75,00

### 10.2.3 Lebensqualität nach 4,5 Monaten

Tabelle 10.10: C30 Auswertung der Lebensqualität nach 4,5 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperliche Funktion</b>	48	82,22	3,06	21,19	86,67	6,67	100,00
<b>Rollenfunktion</b>	48	83,68	3,86	26,74	100,00	0,00	100,00
<b>Emotionale Funktion</b>	46	76,39	3,33	22,62	83,33	25,00	100,00
<b>Gedächtnisfunktion</b>	46	89,13	2,85	19,31	100,00	16,67	100,00
<b>Soziale Funktion</b>	46	88,41	3,77	25,55	100,00	0,00	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Fatigue</b>	48	29,98	4,03	27,92	22,22	0,00	100,00
<b>Nausea/Emesis</b>	48	6,94	2,15	14,92	0,00	0,00	50,00
<b>Schmerz</b>	48	21,53	3,94	27,28	16,67	0,00	100,00
<b>Dyspnoe</b>	48	22,92	3,60	24,94	33,33	0,00	66,67
<b>Insomnie</b>	48	31,25	4,48	31,06	33,33	0,00	100,00
<b>Inappetenz</b>	47	8,51	3,28	22,49	0,00	0,00	100,00
<b>Obstipation</b>	46	18,84	4,59	31,15	0,00	0,00	100,00
<b>Diarrhoe</b>	46	6,52	2,46	16,66	0,00	0,00	66,67
<b>Finanzielle Probl.</b>	46	7,97	2,96	20,10	0,00	0,00	100,00
<b>Globale Gesundheit</b>	45	67,41	3,81	25,55	66,67	8,33	100,00

Tabelle 10.11: BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 4,5 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperbild</b>	48	92,94	2,12	14,72	100,00	16,67	100,00
<b>Zukunftsperspektive</b>	47	64,54	4,47	30,62	66,67	0,00	100,00
<b>Sexuelle Funktion</b>	39	14,53	4,02	25,13	0,00	0,00	100,00
<b>Sexueller Genuss</b>	4	91,67	8,33	16,67	100,00	66,67	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	48	22,78	2,80	19,39	15,48	0,00	76,19
<b>Haarverlust</b>	18	50,00	8,20	34,77	33,33	0,00	100,00
<b>Armsymptome</b>	48	16,90	3,36	23,26	5,56	0,00	88,89
<b>Brustsymptome</b>	48	23,26	3,41	23,63	16,67	0,00	100,00

## 10.2.4 Lebensqualität nach 6 Monaten

Tabelle 10.12: C30 Auswertung der Lebensqualität nach 6 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperliche Funktion</b>	67	81,00	2,11	17,31	86,67	26,67	100,00
<b>Rollenfunktion</b>	67	79,10	3,04	24,85	83,33	16,67	100,00
<b>Emotionale Funktion</b>	66	75,55	3,19	25,94	83,33	8,33	100,00
<b>Gedächtnisfunktion</b>	66	84,09	2,96	24,01	100,00	0,00	100,00
<b>Soziale Funktion</b>	66	92,42	1,91	15,52	100,00	33,33	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
<b>Fatigue</b>	67	30,51	3,07	25,15	33,33	0,00	100,00
<b>Nausea/Emesis</b>	67	4,48	1,21	9,87	0,00	0,00	50,00
<b>Schmerz</b>	67	19,40	3,18	26,05	0,00	0,00	100,00
<b>Dyspnoe</b>	66	28,28	3,69	29,95	33,33	0,00	100,00
<b>Insomnie</b>	66	33,84	4,35	35,32	33,33	0,00	100,00
<b>Inappetenz</b>	67	7,46	2,44	19,95	0,00	0,00	100,00
<b>Obstipation</b>	65	10,77	2,65	21,33	0,00	0,00	100,00
<b>Diarrhoe</b>	65	7,69	2,40	19,34	0,00	0,00	100,00
<b>Finanzielle Probl.</b>	66	8,59	2,42	19,66	0,00	0,00	100,00
<b>Globale Gesundheit</b>	65	63,72	2,61	21,01	66,67	16,67	100,00

Tabelle 10.13: BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 6 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperbild</b>	64	92,45	1,49	11,94	100,00	50,00	100,00
<b>Zukunftsperspektive</b>	65	66,15	3,83	30,90	66,67	0,00	100,00
<b>Sexuelle Funktion</b>	51	12,75	3,25	23,24	0,00	0,00	100,00
<b>Sexueller Genuss</b>	7	71,43	4,76	12,60	66,67	66,67	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	67	20,94	2,03	16,60	14,29	0,00	66,67
<b>Haarverlust</b>	20	50,00	8,89	39,74	33,33	0,00	100,00
<b>Armsymptome</b>	66	14,31	2,23	18,15	0,00	0,00	66,67
<b>Brustsymptome</b>	66	14,27	2,07	16,81	8,33	0,00	91,67

## 10.2.5 Lebensqualität nach 12 Monaten

Tabelle 10.14: C30 Auswertung der Lebensqualität nach 12 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperliche Funktion</b>	72	80,44	2,21	18,76	86,67	13,33	100,00
<b>Rollenfunktion</b>	72	81,02	3,15	26,73	100,00	0,00	100,00
<b>Emotionale Funktion</b>	71	80,52	2,35	19,79	83,33	25,00	100,00
<b>Gedächtnisfunktion</b>	71	84,98	2,66	22,39	100,00	16,67	100,00
<b>Soziale Funktion</b>	70	91,43	1,97	16,48	100,00	16,67	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Fatigue</b>	71	27,00	2,99	25,20	22,22	0,00	88,89
<b>Nausea/Emesis</b>	71	3,52	1,33	11,24	0,00	0,00	50,00
<b>Schmerz</b>	71	18,54	2,93	24,65	0,00	0,00	83,33
<b>Dyspnoe</b>	71	27,70	3,78	31,87	33,33	0,00	100,00
<b>Insomnie</b>	72	34,26	4,32	36,67	33,33	0,00	100,00
<b>Inappetenz</b>	70	5,24	1,75	14,62	0,00	0,00	66,67
<b>Obstipation</b>	71	12,68	3,16	26,65	0,00	0,00	100,00
<b>Diarrhoe</b>	71	5,16	2,18	18,39	0,00	0,00	100,00
<b>Finanzielle Probl.</b>	71	5,16	1,59	13,39	0,00	0,00	66,67
<b>Globale Gesundheit</b>	70	65,60	3,08	25,81	66,67	0,00	100,00

Tabelle 10.15: BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 12 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperbild</b>	68	92,65	1,32	10,92	100,00	58,33	100,00
<b>Zukunftsperspektive</b>	68	64,71	3,55	29,30	66,67	0,00	100,00
<b>Sexuelle Funktion</b>	51	12,09	3,24	23,11	0,00	0,00	100,00
<b>Sexueller Genuss</b>	8	54,17	12,50	35,36	50,00	0,00	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	70	21,52	2,00	16,72	21,43	0,00	71,43
<b>Haarverlust</b>	20	48,33	8,88	39,70	33,33	0,00	100,00
<b>Armsymptome</b>	68	13,24	2,11	17,41	5,56	0,00	77,78
<b>Brustsymptome</b>	68	14,71	1,73	14,26	8,33	0,00	58,33

## 10.2.6 Lebensqualität nach 24 Monaten

Tabelle 10.16: C30 Auswertung der Lebensqualität nach 24 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperliche Funktion</b>	66	81,54	2,20	17,87	86,67	26,67	100,00
<b>Rollenfunktion</b>	66	81,82	2,87	23,34	83,33	0,00	100,00
<b>Emotionale Funktion</b>	62	80,78	2,98	23,50	91,67	8,33	100,00
<b>Gedächtnisfunktion</b>	63	83,60	2,86	22,70	100,00	0,00	100,00
<b>Soziale Funktion</b>	63	91,53	2,38	18,90	100,00	0,00	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Fatigue</b>	66	23,99	2,94	23,85	22,22	0,00	100,00
<b>Nausea/Emesis</b>	65	1,54	0,95	7,64	0,00	0,00	50,00
<b>Schmerz</b>	65	17,95	3,11	25,05	0,00	0,00	100,00
<b>Dyspnoe</b>	66	23,23	3,37	27,41	16,67	0,00	100,00
<b>Insomnie</b>	66	32,32	4,26	34,58	33,33	0,00	100,00
<b>Inappetenz</b>	65	4,62	1,92	15,45	0,00	0,00	100,00
<b>Obstipation</b>	63	12,70	2,55	20,24	0,00	0,00	66,67
<b>Diarrhoe</b>	63	7,94	2,58	20,49	0,00	0,00	100,00
<b>Finanzielle Probl.</b>	61	2,73	1,79	14,00	0,00	0,00	100,00
<b>Globale Gesundheit</b>	63	70,11	3,15	24,98	75,00	0,00	100,00

Tabelle 10.17: BR23 Auswertung der Lebensqualität nach 24 Monaten

Funktionsskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Körperbild</b>	65	94,06	1,48	11,96	100,00	41,67	100,00
<b>Zukunftsperspektive</b>	65	71,28	3,65	29,39	66,67	0,00	100,00
<b>Sexuelle Funktion</b>	49	14,63	3,28	22,98	0,00	0,00	66,67
<b>Sexueller Genuss</b>	4	66,67	13,61	27,22	66,67	33,33	100,00
Symptomskalen	n	Mittelwert	Standard- fehler Mit- telwert	Standard- abwei- chung	Median	Minimum	Maximum
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	64	18,69	2,06	16,48	14,29	0,00	66,67
<b>Haarverlust</b>	18	42,59	7,03	29,83	33,33	0,00	100,00
<b>Armsymptome</b>	65	12,91	2,31	18,66	0,00	0,00	66,67
<b>Brustsymptome</b>	65	9,87	1,76	14,16	8,33	0,00	66,67

### 10.3 LENT/SOMA-Toxizitätsergebnisse ausgewählter Studien

Tabelle 10.18: LENT/SOMA-Toxizitätsergebnisse ausgewählter Studien im Vergleich mit TARGIT-E

	Fibrose (in %)		Ödem (in %)		Hyperpigmentation (in %)		Ulzeration (in %)		Lymph-ödem (in %)		Schmerzempfinden (in %)		Retraktion (in %)		Teleangi-ektasie (in %)	
	Grad I	Grad II/III	Grad I	Grad II	Grad I	Grad II	Grad I	Grad II/III/IV	Grad I	Grad II/III/IV	Grad I	Grad II/III/IV	Grad I	Grad II/III	Grad I	Grad II/III
Sicherheits-ana-lyse TARGIT-E nach 24 Monaten Follow-up	27,2	13,1	5,4	1,1	0	10,9	0	0	1,1	0	9,8	7,6	Alle: 34,1	Alle: 10,9	nicht unterteilt	nicht unterteilt
Sperk et al. (2012) nach 3 Jahren Follow-Up <sup>61</sup>	n.a.	17	n.a.	5,6	1,9	n.a.	n.a.	1,9	n.a.	1,9	n.a.	20,6	Alle: 40,9	Alle: 5,8	nicht unterteilt	nicht unterteilt
Key et al. (2017) nach 3 Jahren Follow-up <sup>93</sup>	n.a.	18,4	n.a.	7,7	8	n.a.	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.	15,7	Alle: 25,5	Alle: 17,7	nicht unterteilt	nicht unterteilt
Pez et al. (2019) nach 2 Jahren Follow-up <sup>94</sup>	46,3	2,4	7,3	9,7	n.a.	20	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	14,6	0	41,5	14,6	0	0
	30	43,3	16,7	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	20	6,6	53,3	23,3	3,3	3,3
Leonardi et al. (2012) nach 28-115 Monaten (71 Monate) Follow-up <sup>95</sup>	n.a.	15,8	n.a.	0,5	2,4	n.a.	0,3	0	n.a.	0	n.a.	7,3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	33,6	37,8	5,9	1,7	1,7	2,5	0	0	0	0	21,8	9,3	33,6	2,5	10,9	0

## 11 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Bläss, Anna Katharina (geborene Schreiber)

Geburtsdatum: 08.10.1992

Geburtsort: Darmstadt

Familienstand: verheiratet

Vater: Schreiber, Andreas

Mutter: Schreiber, Andrea (geborene Hochhalter)

### SCHULISCHER WERDEGANG

1999 – 2003 Grundschule Bad Gandersheim

2003 – 2004 Orientierungsstufe Bad Gandersheim

2004 – 2011 Roswitha-Gymnasium Bad Gandersheim

24.06.2011 Allgemeine Hochschulreife

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2012/13 Beginn des Studiums (Humanmedizin) an der Universität Heidelberg Medizinische Fakultät Mannheim

05.09.2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

2014 – 2019 Hauptstudium

12.04.2018 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

29.05.2019 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10.07.2019 Approbation als Ärztin

## 12 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Frederik Wenz danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. sc. hum. Dipl. Psych. Grit Welzel von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Fakultät Mannheim, die mir zum Verständnis vieler Quellen und Arbeitsschritte verhalf und mir wichtige sachliche Hinweise gab. Danke für all die Geduld und die intensive Betreuung über die gesamte Dauer der Themenbearbeitung.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Laura Berger, Frau Eva Guth und Frau Corinna Schäfer für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Ein persönlicher Dank richtet sich auch an meinen Ehemann Silas Bläss und meine Eltern Andreas und Andrea Schreiber, die mir in allen Höhen und Tiefen zur Seite standen und mich immer wieder ermutigten mein Bestes zu geben. Insbesondere danke ich hierbei meinem Vater, der mit seiner Weitsicht und Zusprache diese Arbeit erst möglich gemacht hat.