

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. D. Vordermark)

und dem

Brustzentrum am St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhaus Halle (Saale),
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Leiter: Chefarzt Dr. med. T. Lantzsch)

**Toxizität und kosmetische Ergebnisse nach brusterhaltender
Operation und intraoperativer Strahlentherapie des
Mammakarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dörte Breuninger

geboren am 20.03.1978 in Beckendorf-Neindorf

Gutachter: Prof. Dr. med. D. Vordermark

Prof. Dr. med. C. Thomssen

Prof. Dr. med. M. Guckenberger (Würzburg)

Eröffnungsdatum: 29.01.2013

Verteidigungsdatum: 23.07.2013

Referat

Zur Behandlung des Mammakarzinoms steht heutzutage ein multimodales Therapiekonzept bestehend aus Operation, Bestrahlung und systemischer Therapie zur Verfügung. Die intraoperative Radiotherapie (IORT) stellt eine neue Therapieoption der Boostbestrahlung dar. Durch die direkt nach der Tumorentfernung durchgeführte Tumorbettbestrahlung sollen die Toxizität reduziert, das kosmetische Ergebnis verbessert und die Lokalrezidivrate verringert werden. Im Zeitraum Mai 2007 bis Oktober 2008 erhielten 80 Mammakarzinompatientinnen im Brustzentrum des St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses Halle (Saale) eine intraoperative Radiotherapie mit dem Intrabeam®-System (Carl Zeiss / Oberkochen). Bei allen Patientinnen wurde zusätzlich die adjuvante Homogenbestrahlung der Restbrust durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die akute und chronische Toxizität sowie das kosmetische Resultat nach intraoperativer Radiotherapie des Mammakarzinoms im Vergleich zur brusterhaltenden Operation mit ausschließlich perkutaner Bestrahlung zu analysieren. Die Kontrollgruppe umfasste 87 Patientinnen, die nach alleiniger brusterhaltender Operation ausschließlich perkutan bestrahlt wurden. Die Analyse der Akuttoxizität erfolgte retrospektiv anhand der in der Krankenakte dokumentierten Entlassungsbefunde und der Fotodokumentation. Weiterhin wurden Computertomografien, die innerhalb von 6 Wochen nach der Operation angefertigt worden waren, hinsichtlich darstellbarer Hämatoserome analysiert. Die Erhebung der chronischen Toxizität und des kosmetischen Ergebnisses erfolgte 2 Jahre post operationem in beiden Gruppen anhand eines Fragebogens zur Selbsteinschätzung. Zur objektiven Bewertung der chronischen Toxizität und der kosmetischen Ergebnisse nach IORT wurden die IORT-Patientinnen nach Beantwortung des Fragebogens ärztlich untersucht. Das Nebenwirkungsprofil nach IORT lag in einem akzeptablen, guten Bereich. Allerdings war die Durchführung der IORT signifikant mit dem Auftreten einer Tumorbettinduration und chronischen Schmerzen assoziiert. Computertomografisch darstellbare Hämatoserome fanden sich in der IORT-Gruppe mit 71,7% häufiger als in der Kontrollgruppe mit 51,2%. Das kosmetische Ergebnis wurde in der IORT-Gruppe subjektiv zu 78,3% und objektiv zu 85,5% als sehr gut und gut bewertet und in der Kontrollgruppe subjektiv zu 87,7%. In der multivariaten Regressionsanalyse waren die Nachresektion, größere Tumoren und die Durchführung der IORT signifikante Risikofaktoren für ein schlechteres kosmetisches Resultat.

Breuninger, Dörte: Toxizität und kosmetische Ergebnisse nach brusterhaltender Operation und intraoperativer Radiotherapie des Mammakarzinoms.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Zielstellung	4
3	Patientinnen und Methoden	5
3.1	Studiendesign und Datenerhebung.....	5
3.2	Patientencharakteristika.....	7
3.3	Tumorcharakteristika	8
3.4	Das Intrabeam®- System.....	10
3.5	Die brusterhaltende Operation und die Durchführung der IORT.....	12
3.6	Systemische Therapie	16
3.7	Adjuvante Radiatio.....	17
3.8	Nachsorge	18
3.9	Statistische Methoden	19
4	Ergebnisse	20
4.1	Akuttoxizität in der IORT- und der Kontrollgruppe	20
4.2	Computertomografisch darstellbare Hämatoserome	21
4.3	Chronische Toxizität	23
4.3.1	Subjektive Beurteilung in der IORT- und der Kontrollgruppe.....	23
4.3.2	Multivariate logistische Regressionsanalyse	24
4.3.3	Korrelation der subjektiven und objektiven Beurteilung nach IORT	28
4.4	Kosmetische Ergebnisse	30
4.4.1	Subjektive Bewertung in der IORT- und der Kontrollgruppe.....	30
4.4.2	Multivariate ordinale Regressionsanalyse	31
4.4.3	Korrelation der subjektiven und objektiven Beurteilung nach IORT	35

5	Diskussion	37
5.1	Akuttoxizität	37
5.2	Chronische Toxizität	39
5.2.1	Chronische Schmerzen	40
5.2.2	Hyperpigmentierungen und Teleangiectasien	42
5.2.3	Fibrose der Mamma.....	44
5.2.4	Ödeme.....	47
5.3	Computertomografisch darstellbare Hämatoserome	48
5.4	Kosmetische Ergebnisse	49
5.4.1	Patientenabhängige Faktoren.....	49
5.4.2	Tumorabhängige Faktoren.....	50
5.4.3	Therapieabhängige Faktoren.....	51
5.5	Fehlerbetrachtung.....	54
6	Zusammenfassung	57
7	Literatur.....	61
8	Anhang	74
8.1	Akute Nebenwirkungen.....	74
8.2	Chronische Nebenwirkungen.....	75
8.3	Kosmetikscore	76
8.4	Fragebogen	77
9	Thesen.....	79

Abkürzungsverzeichnis

ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
a	Jahre
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
CMF	Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluorouracil
CTCAE v3.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
EC	Epirubicin / Cyclophosphamid
EC-D	Epirubicin /Cyclophosphamid - Docetaxel
EC-TX	Epirubicin / Cyclophosphamid - Paclitaxel / Capecitabin
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ess.	essentiell
ETC	Epirubicin / Paclitaxel / Cyclophosphamid
ETCaT	Epirubicin / Docetaxel / Carboplatin (AUC5) / Docetaxel
FEC	5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid
FEC-DOC	5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid - Docetaxel
Gy	Gray
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IOERT	Intraoperative Radiotherapie mit Elektronen
KI	Konfidenzintervall
LENT-SOMA	Late effects of normal tissue – subjective, objective, management and analytic (scales)
MeV	Mega-Elektronenvolt
MV	Megavolt
m	Monate
NBZ	Nachbeobachtungszeit
n	Anzahl
Op.	Operation
obj.	objektiv
subj.	subjektiv
Std.-Abw.	Standardabweichung
Syst.	System
TC	Docetaxel / Cyclophosphamid

TGF- β	Transforming growth factor β
VAS	Visuelle Analogskala
WBRT	Whole breast radiation therapy (perkutane Ganzbrustbestrahlung)
zw.	zwischen

1 Einleitung

Für die Patientinnen mit einem Mammakarzinom gewinnen neben der onkologischen Sicherheit die Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen und die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis zunehmend an Bedeutung. Für 70 - 80% der Patientinnen mit einem frühen, das heißt lokal begrenzten Mammakarzinom ist das brusterhaltende Therapiekonzept die Behandlungsmethode der ersten Wahl. Prinzipiell wird dabei der Tumor im Gesunden exziiert, die Sentinel- bzw. axilläre Lymphonodektomie durchgeführt und zur Eliminierung eventuell versprengter Tumorzellen erfolgt obligatorisch die Bestrahlung der Restbrust. Kontraindikationen für ein brusterhaltendes Vorgehen sind eine sehr ungünstige Relation zwischen Tumor- und Brustgröße, histologisch befallene Resektionsränder trotz wiederholter Nachresektion, multizentrische und inflammatorische Mammakarzinome, bestehende Kontraindikationen für eine Nachbestrahlung sowie der Wunsch nach einer Mastektomie durch die aufgeklärte Patientin [1] [2].

Anhand der 20-Jahresdaten der MILAN I- [3] und der NSABP-B06-Studie [4] wurde nachgewiesen, dass es sich bei dem brusterhaltenden Therapiekonzept um eine der Mastektomie gleichwertige Therapieoption handelt. Die pathohistologische Rationale zur Homogenbestrahlung basiert auf den Untersuchungen von Holland et al. [5]. Hierbei wurde an Mastektomiepräparaten eine brusterhaltende Operation simuliert und der Abstand versprengter Tumorzellen zum Primärtumor ermittelt. In 43% der Fälle fanden sich invasive und nichtinvasive Foci mit einem Abstand von mehr als 2 cm vom Tumorrand und in 20% Tumorzellen in der direkten Umgebung des Primärtumors (< 2 cm). 37 % der untersuchten Fälle wiesen keine weiteren Foci auf. Es wurde bisher jedoch kein Patientinnenkollektiv identifiziert, bei dem auf eine Radiatio verzichtet werden konnte. Auch Patientinnen mit einem geringen Rezidivrisiko profitierten von der adjuvanten Bestrahlung [6] [7]. Risikofaktoren für Lokalrezidive sind ein junges Alter, positive mikroskopische Ränder, ein positiver Nodalstatus und die Anzahl der befallenen Lymphknoten, eine ausgedehnte intraduktale Komponente, die Gefäßinvasion, ein höheres Grading (G3 versus G1), die Tumorgröße (> 2 cm versus < 2 cm) und erhöhte Proliferationsmarker (z.B. Ki-67) [8]. Dagegen führen beeinflussbare Faktoren wie die vollständige Tumorresektion und die systemische Therapie neben der Bestrahlung zu einer Reduktion der Rezidivhäufigkeit [8] [9]. Die Lokalrezidivrate liegt bei schätzungsweise 1% pro Jahr, variiert in der Literatur zwischen 4 - 7% nach 5 Jahren und steigt dann auf 10 - 20% im Langzeit-Follow-up [10]. Basierend

auf der Tatsache, dass Lokalrezidive zu 47 - 85% im Indexquadranten auftreten [11] [12] [13] [14] [15] [16] und die Tumorkontrolle von der applizierten Strahlendosis abhängig ist [17], wurde in zwei großen randomisierten Studien der Effekt einer Boostbestrahlung, das heißt einer lokalen Dosisaufsättigung im Tumorbett untersucht. In der Lyoner Studie mit über 1042 Patientinnen zeigte sich, dass ein zusätzlicher Boost von 10 Gy zu einer Reduktion der 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 4,5% auf 3,6% führte [18]. Im EORTC „Boost versus no boost“ Trial 22881/10882 mit 5318 Patientinnen reduzierte die Aufsättigung des Tumorbettes mit 16 Gy das 5-Jahres-Lokalrezidivrisiko altersunabhängig von 7,3% auf 4,3%, d.h. um 40% [11]. Die Erfolge der Strahlentherapie spiegeln sich jedoch nicht nur in der lokalen Kontrolle wider. Durch die adjuvante Bestrahlung werden nach der brusterhaltenden Operation potentiell verbliebene Tumorzellen eliminiert, die noch vor ihrer klinischen Manifestation als Lokalrezidiv zu einer sekundären Metastasierung führen können. So ergab eine Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group im Jahr 2005, dass durch die Radiatio nicht nur die 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 26% auf 7%, d. h. um ca. 70% gesenkt wird, sondern auch, dass durch vier vermiedene Lokalrezidive ein brustkrebspezifischer Todesfall nach 15 Jahren verhindert werden kann [19].

Zur Lokalisation des Tumorbettes dienen im Rahmen der perkutanen Boostbestrahlung die präoperative Mammografie, der klinische Untersuchungsbefund, der Operationsbericht, die Sonografie und insbesondere die Planungscomputertomografie. Erschwert wird die akkurate Definition des Wundbettes durch schräge Präparationen bei der Operation [20] bzw. onkoplastische Gewebsverlagerungen mit dem Ziel eines optimalen chirurgischen Ergebnisses [21] und durch eine fehlende Visualisierbarkeit der Wundhöhle in der Planungscomputertomografie [22]. Hilfreich sind Titanclips, die intraoperativ im Tumorbett platziert werden [23] [24] [25]. Die potentielle geografische Zielverfehlung wurde in mehreren Studien analysiert und je nach Planungsverfahren und Definition der Zielverfehlung mit einer Häufigkeit von 37 - 79% angegeben [25] [26] [27] [28]. Eine ungenaue Abgrenzung des Tumorbettes führt einerseits zu einer Unterdosierung im Zielvolumen und andererseits zu unnötiger Bestrahlung von Normalgewebe [29].

Mit der intraoperativen Radiotherapie (IORT) des Mammakarzinoms steht eine innovative Behandlungsoption zur Verfügung, die eine eventuelle Zielverfehlung minimiert. Hierbei wird die Strahlendosis während der Operation nach der Tumorentfernung unter visueller Kontrolle direkt auf das Tumorbett appliziert. Weiterhin entfällt bei der IORT das zeitliche Intervall zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn, wodurch eine potentielle Repopulation von mikroskopischen Residuen weitgehend verhindert wird [24]. Auch ist das zu bestrahlende Gewebe während der Operation noch stark vaskularisiert und weist einen aeroben

Metabolismus auf, was zu einer höheren Strahlensensitivität führt als im postoperativ teilweise hypoxischen Narbengewebe [24]. Belletti et al. [30] stellten zudem fest, dass die Wundflüssigkeit nach alleiniger Tumorektomie stimulierend auf das Wachstum und die Motilität von Brustkrebszellen wirkte, während dieser Effekt nach IORT nicht nachweisbar war. Weitere Vorteile bestehen in der Reduktion der Strahlenexposition von Nachbarorganen wie Lunge und Herz sowie in der Schonung des gesunden Gewebes der betroffenen Mamma. Insbesondere soll die verminderte Hautdosis zu geringeren kutanen Nebenwirkungen führen. Durch die intraoperative Boostbestrahlung wird außerdem die Gesamtdauer der adjuvanten Radiotherapie um 1 bis 2 Wochen verkürzt.

Die erste intraoperative Bestrahlung wurde 1905 durch den New Yorker Chirurgen Beck zur Therapie inoperabler gastrointestinaler Tumoren durchgeführt [31]. Zu Beginn der 1960er Jahre setzte erstmals Abe in Japan Linearbeschleuniger (Elektronen) zur Therapie lokal fortgeschrittener gastrointestinaler Tumoren aber auch von Hirn-, Blasen-, Prostata- und mediastinalen Tumoren ein, wobei gute Kontrollraten erreicht werden konnten [32]. Die ersten Langzeitdaten zur intraoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms wurden 1997 durch Merrick (USA) [33] und Dubois (Frankreich) [34] veröffentlicht. Zusammengefasst erhielten in den beiden Studien 72 Patientinnen mit T1 und T2 Tumoren in der Zeit von 1984 bis 1996 eine IORT des Tumorbettes nach brusterhaltender Operation und axillärer Lymphonodektomie. Als Strahlenquelle wurden Linearbeschleuniger (Elektronen) verwendet. 69 Patientinnen erhielten als vorgezogene Elektronenboostdosis intraoperativ 10 Gy und drei Patientinnen 15 Gy. Die perkutane Ganzbrustbestrahlung (WBRT) erfolgte mit einer Dosis von 45 - 50 Gy. Subkutane Fibrosen wurden in nur 12,5% der Fälle diagnostiziert und die kosmetischen Ergebnisse überwiegend als sehr gut bewertet. Im Nachbeobachtungszeitraum von 2 bis zu 12 Jahren traten keine Rezidive auf [33] [34].

Mit der Entwicklung des modernen Miniaturröntgengenerators Intrabeam® (Carl Zeiss, Oberkochen) steht nun ein Bestrahlungssystem zur Verfügung, mit dem niedrigenergetische Röntgenstrahlen intraoperativ appliziert werden können. Im Gegensatz zur IORT mit Elektronen, die in herkömmlichen Linearbeschleunigern generiert werden, sind für den Einsatz des Intrabeam®-Systems keine strahlenschutztechnischen baulichen Veränderungen des Operationssaales notwendig. Darüber hinaus ist das Intrabeam®-System leicht zu transportieren und durch seine ausgeprägte Mobilität problemlos in das Tumorbett einzubringen. Die intraoperative Bestrahlung des Mammakarzinoms mit dem Intrabeam®-System bzw. dessen Prototypen wurde 1998 durch Vaidya in London [35] eingeführt. In Deutschland kam das Intrabeam®-System für diese Indikation erstmals durch die Arbeitsgruppe von Wenz et al. 2002 in Mannheim zur Anwendung [36]. Die Toxizität und die

kosmetischen Ergebnisse waren hierbei mit denen nach alleiniger perkutaner Radiatio vergleichbar. Zudem berichteten Vaidya et al. [37] anhand von 299 Patientinnen, die eine IORT mit 18 - 20 Gy und eine perkutane Homogenbestrahlung der Restbrust mit 45 - 50 Gy bekommen hatten, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,5 Monaten über eine vergleichsweise niedrige Lokalrezidivrate von nur 1,73%. Ob die IORT mit dem Intrabeam®-System in einem selektierten Patientinnenkollektiv als Teilbrustbestrahlung, d.h. als alleinige strahlentherapeutische Maßnahme ohne adjuvante Homogenbestrahlung der Restbrust durchgeführt werden kann, ist derzeit noch nicht beurteilbar und Gegenstand der internationalen, prospektiv randomisierten TARGIT-Studie. Diese Studie wurde im März 2000 begonnen und umfasst 1113 Patientinnen im IORT-Arm sowie 1119 Patientinnen im WBRT-Arm. Die Lokalrezidivraten nach 4 Jahren waren mit 1,20% (n = 6) im IORT-Arm und 0,95% (n = 5) im WBRT-Arm vergleichbar [38]. Die intraoperativen Bestrahlungsmethoden sind von weiteren Techniken der Teilbrustbestrahlung, wie der hyperfraktionierten perkutanen Partialbrustbestrahlung und den verschiedenen Methoden der Kontaktbestrahlung (Brachytherapie, Mammosite®) abzugrenzen. Die Bestrahlung erfolgt dabei generell nach der Operation, und bei der Kontaktbestrahlung muss das die Strahlenquelle tragende, körperfremde Material entfernt werden [39]. An die neue Behandlungsoption der IORT werden im Sinne der zu behandelnden Patientinnen hohe Anforderungen gestellt. Neben einer geringeren Lokalrezidivrate sollten hinsichtlich der Toxizität und der Kosmetik mindestens ebenso gute Ergebnisse wie nach der Standardtherapie erreicht werden.

2 Zielstellung

Die intraoperative Radiatio mit dem Intrabeam®-System ist eine neue Methode der Tumorbettbestrahlung und wird seit Mai 2007 im Brustzentrum des St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses in Halle (Saale) zur antizipierten Boostbestrahlung eingesetzt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Akuttoxizität, die chronische Toxizität und die kosmetischen Ergebnisse der ersten 80 IORT-Patientinnen zu erfassen und mit einer brusterhaltend operierten und ausschließlich perkutan bestrahlten Kontrollgruppe zu vergleichen. Als wichtigste chronische Nebenwirkungen werden dabei Schmerzen in der betroffenen Mamma und das Vorhandensein einer Tumorbettinduration angesehen und zusammen mit dem kosmetischen Resultat als Hauptendpunkte der Datenerhebung definiert. Bezüglich der Hauptendpunkte sollen Vor- und Nachteile der IORT multivariat berechnet werden, um eine Einschätzung eventueller Therapiefolgen zu ermöglichen.

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Studiendesign und Datenerhebung

Seit Mai 2007 besteht am Brustzentrum des St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses in Halle (Saale) die Option der intraoperativen Strahlentherapie beim Mammakarzinom. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine nicht randomisierte, prospektiv geplante, longitudinale Datenerhebung an konsekutiv rekrutierten Patientinnen zur Erfassung der akuten und chronischen Nebenwirkungen sowie der kosmetischen Ergebnisse nach IORT als antizipiertem Boost im Vergleich zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie.

Im Zeitraum Mai 2007 bis Oktober 2008 wurde bei 80 Patientinnen eine intraoperative Bestrahlung als vorgezogener Boost durchgeführt. Alle Patientinnen erhielten nach abgeschlossener Wundheilung eine adjuvante Homogenbestrahlung der Restbrust. Die Kontrollgruppe umfasste 87 Patientinnen, die die Standardbehandlung, bestehend aus brusterhaltender Operation und adjuvanter perkutaner Radiatio, im gleichen Zeitraum konsekutiv erhalten hatten. Bei allen Patientinnen war die Diagnose präoperativ mittels Stanzbiopsie gesichert (Abbildung 3.1) und eine primäre Metastasierung durch die Staginguntersuchungen Röntgenthoraxaufnahme, Skelettszintigrafie und Oberbauchsonografie ausgeschlossen worden. Die Einschlusskriterien für die Durchführung der IORT waren ein Tumordurchmesser bis zu 4 cm und eine Distanz von mindestens 1 cm zur Haut und zur Brustwand (Abbildung 3.1). Die präoperative Aufklärung beinhaltete das Risiko einer Wundheilungsstörung und möglicher Langzeitfolgen wie narbige Veränderungen an der Lunge oder der Haut und einer Tumorbettfibrose mit eventueller Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses. Des Weiteren wurden die Patientinnen darüber informiert, dass auf Grund der Neuartigkeit der Methode mit einer insgesamt relativ kurzen klinischen Erfahrung weitere unbekannte Risiken nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Ausschlusskriterien waren eine für die technische Durchführung der IORT ungünstige Tumorlokalisation wie die Submammärfalte oder der axilläre Fortsatz, ein multifokales oder multizentrisches Wachstum sowie die Ablehnung der IORT durch die informierte Patientin.

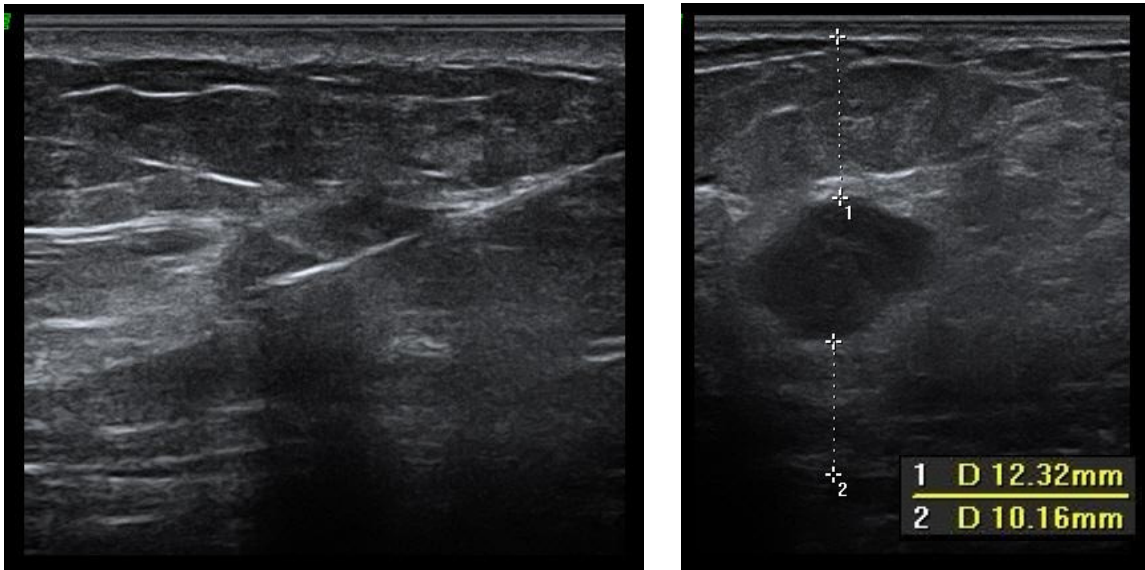


Abbildung 3.1: Sonografisch gesteuerte präoperative Stanzbiopsie (links), sonografische Messung der Distanz zwischen Tumor und Haut (1) bzw. Brustwand (2) (rechts)

Die Datenerhebung konzentrierte sich auf zwei Messpunkte. Die erste Datenerhebung erfasste die in der IORT- und der Kontrollgruppe bis zum Zeitpunkt der Entlassungsuntersuchung (5. -7. postoperativer Tag) aufgetretenen akuten Nebenwirkungen. Dazu wurden die klinischen Befunde retrospektiv aus den Krankenakten entnommen und zusammen mit einer bei der Entlassungsuntersuchung angefertigten Fotodokumentation bezüglich der Kriterien Infektion, Wundheilungsstörung, Hämatom und Serom anhand der CTCAE v3.0 [40] analysiert. Zur Erfassung von Ödemen und Narbenretraktionen wurde eine einfache Einteilung in „vorhanden“ bzw. „nicht vorhanden“ gewählt.

Die zweite Datenerhebung erfolgte 2 Jahre post operationem. Hierbei beantworteten die Patientinnen der IORT- und der Kontrollgruppe einen von der Autorin erstellten Fragebogen zur subjektiven Beurteilung der chronischen Nebenwirkungen und des kosmetischen Ergebnisses. Die Fragen wurden bezüglich der Kriterien Schmerz, Hyperpigmentierung und Teleangiectasien anhand der CTCAE v3.0 erstellt, wohingegen die Induration der Gesamtbrust und des Tumorbettes sowie das Vorhandensein eines Ödems vereinfacht in „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ eingeteilt wurden. Zur Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses wurden in dem gleichen Fragebogen die Aspekte Symmetrie, Entnahmedefekt, Narbenretraktion und die Verlagerung der Mamille bzw. der Submamärfalte in dreistufiger Graduierung eruiert. Zur objektiven Beurteilung der genannten chronischen Nebenwirkungen und kosmetischen Aspekte wurden die IORT-Patientinnen durch die Autorin im Anschluss an die schriftliche Befragung klinisch untersucht.

Eine Übersicht der verwendeten CTCAE v3.0 Kriterien, die Einteilung der kosmetischen Parameter, anhand derer die Berechnung des Kosmetikscores erfolgte und der durch die Autorin erstellte Fragebogen sind im Anhang (Kapitel 8.1 bis 8.4) dargestellt.

Weiterhin wurden computertomografische Aufnahmen ausgewertet, um in der IORT- und der Kontrollgruppe die Häufigkeit und die Ausprägung von Hämatoseromen zu ermitteln. Es handelte sich um Computertomografien, die entweder generell im Rahmen der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung oder als Kontrolluntersuchung innerhalb von 3 Wochen post operationem von IORT-Patientinnen angefertigt worden waren. Die erhobenen Befunde wurden in 3 Gruppen klassifiziert: Gruppe 1: kein Hämatoserom vorhanden, Gruppe 2: Hämatoserome mit einem maximalen Durchmesser von < 5 cm, Gruppe 3: Hämatoserome mit einem maximalen Durchmesser von > 5 cm. Alle in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Befunde wurden durch die Autorin erhoben.

3.2 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der Patientinnen in der **IORT-Gruppe** betrug zum Zeitpunkt der IORT 64,5 Jahre. Die jüngste Patientin war 45 und die älteste 84 Jahre alt. Eine Patientin (1,3%) war prämenopausal, alle anderen (98,7%) postmenopausal. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Mittel $28,3 \text{ kg/m}^2$ mit einem Minimum von $18,6 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $42,2 \text{ kg/m}^2$. An Begleiterkrankungen wiesen 10 Patientinnen (12,5%) einen Diabetes mellitus Typ II auf und 45 Patientinnen (56,3%) eine essentielle Hypertonie. Einen Nikotinabusus gaben 3 Patientinnen (3,8%) an.

Das Alter in der **Kontrollgruppe** lag bei einem Mittelwert von 62,3 Jahren zwischen 44 und 86 Jahren. In diesem Patientinnenkollektiv waren 6 Patientinnen prämenopausal (6,9%) und 81 (93,1%) postmenopausal. Der BMI betrug minimal $17,8 \text{ kg/m}^2$ und maximal $44,6 \text{ kg/m}^2$ (Mittelwert $27,1 \text{ kg/m}^2$). 14 Patientinnen (16,1%) wiesen einen Diabetes mellitus Typ II und 48 Patientinnen (55,2%) eine essentielle arterielle Hypertonie auf. Ein Nikotinabusus wurde von 12 Frauen (13,8%) angegeben. In der Tabelle 3.1 findet sich eine Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der IORT- und der Kontrollgruppe.

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 80)		Kontrollgruppe (n = 87)	
	<i>Mittelwert</i>	<i>Std.-Abw.</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Std.-Abw.</i>
Alter (Jahre)	64,45	8,23	62,31	9,29
BMI (kg/m ²)	28,32	4,43	27,12	5,53
	<i>Anzahl n</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>%</i>
Menopausenstatus				
prämenopausal	1	1,3	6	6,9
postmenopausal	79	98,7	81	93,1
Begleiterkrankungen				
Diabetes mellitus	10	12,5	14	16,1
ess. arterielle Hypertonie	45	56,3	48	55,2
Nikotinabusus	3	3,8	12	13,8

3.3 Tumorcharakteristika

In der **IORT-Gruppe** hatten die meisten Patientinnen Mammakarzinome im Stadium pT1 (n = 54; 67,5%). Der Tumordurchmesser betrug im Mittel 16,6 mm (7 - 36 mm). 65 Patientinnen (81,2%) waren nodalnegativ und 51 Tumoren (63,7%) im Stadium G2. Eine Lymphangioinvasion wurde bei 6 Patientinnen (7,5%) nachgewiesen. Die Tumoren waren zu 82,5% (n = 66) Hormonrezeptor positiv und zu 93,8% (n = 75) HER-2/neu negativ. Die histologische Untersuchung ergab in 81,2% der Fälle ein invasiv-duktales Karzinom. Ein begleitendes DCIS wurde bei 41 Patientinnen (51,2%) nachgewiesen. In 56,3% der Fälle (n = 45) war die rechte Brust betroffen. Am häufigsten befanden sich die Tumoren im oberen äußeren Quadranten (n = 48; 60%).

In der **Kontrollgruppe** lagen ebenfalls überwiegend Mammakarzinome im Stadium pT1 (n = 57; 65,5%), pN0 (n = 62; 71,3%) und G2 (n = 67; 77,0%) vor. Der mittlere Tumordurchmesser betrug 17,4 mm (4 - 40 mm). Bei 9 Patientinnen (10,3%) wurde eine Lymphangioinvasion nachgewiesen. Hormonrezeptor positiv waren 79,3% (n = 69) und HER-2/neu negativ 90,8% (n = 79) der Karzinome. Histologisch wurde bei 61 Patientinnen (70,1%) ein duktal-invasives Karzinom und bei 44 Patientinnen (50,6%) ein begleitendes DCIS nachgewiesen. Die Tumoren befanden sich bei 44 Frauen (50,6%) in der rechten Brust. Die häufigste Lokalisation war auch hier der obere äußere Quadrant (n = 50; 57,5%). Eine detaillierte Übersicht der Tumorcharakteristika beider Gruppen ist in der Tabelle 3.2 dargestellt.

Tabelle 3.2: Tumorcharakteristika der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 80)		Kontrollgruppe (n = 87)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Tumorgröße</i>				
pT1a	3	3,8	3	3,4
pT1b	23	28,8	15	17,2
pT1c	28	34,9	39	44,9
pT2	26	32,5	30	34,5
<i>Nodalstatus</i>				
pN0	65	81,2	62	71,4
pN1a mic	1	1,3	3	3,4
pN1a	11	13,7	13	14,9
pN2a	2	2,5	8	9,2
pN3a	1	1,3	1	1,1
<i>Grading</i>				
G1	17	21,3	9	10,3
G2	51	63,7	67	77,1
G3	12	15,0	11	12,6
<i>Lymphgefäß- und Gefäßeinbruch</i>				
L0	74	92,5	78	89,7
L1	6	7,5	9	10,3
V0	80	100	87	100
V1	0	0	0	0
<i>Hormonrezeptorstatus</i>				
HR positiv	66	82,5	69	79,3
HR negativ	14	17,5	18	20,7
<i>HER-2/neu-Status</i>				
HER-2/neu negativ	75	93,7	79	90,8
HER-2/neu positiv	5	6,3	8	9,2
<i>Histologie</i>				
invasiv-duktral	65	81,2	61	70,2
invasiv-lobulär	9	11,2	21	24,2
invasiv-tubulär	3	3,8	1	1,1
invasiv papillär	1	1,3	1	1,1
invasiv-muzinös	2	2,5	1	1,1
invasiv-adenoid- zystisch	0	0	2	2,3
<i>DCIS</i>				
mit DCIS	41	51,2	44	50,6
ohne DCIS	39	48,8	43	49,4

Tabelle 3.2 (Fortsetzung)

	IORT-Gruppe (n = 80)		Kontrollgruppe (n = 87)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Tumorkalisation</i>				
oben außen	48	60,0	50	57,6
oben innen	11	13,6	17	19,6
unten außen	6	7,5	7	8,0
unten innen	7	8,8	4	4,6
zentral	1	1,3	0	0
zwischen den oberen Quadranten	6	7,5	5	5,7
zwischen den unteren Quadranten	1	1,3	2	2,3
zwischen den äußeren Quadranten	0	0	1	1,1
zwischen den inneren Quadranten	0	0	1	1,1

3.4 Das Intrabeam®- System

Der Miniaturröntgengenerator Intrabeam® (Carl Zeiss / Oberkochen) ist eine mobile Bestrahlungseinheit, die niedrigenergetische Röntgenstrahlen (50 kV) generiert. Auf Grund des steilen Dosisabfalls zur Tiefe hin kann das Gerät in unmodifizierten Operationssälen eingesetzt werden, wobei nur minimale Strahlenschutzmaßnahmen notwendig sind. Das System besteht aus einer miniaturisierten Strahlenquelle, einem mobilen Trägersystem und einer Steuereinheit (Abbildung 3.2). Die nur 1,8 kg schwere Strahlenquelle enthält eine 10 cm lange Sonde mit einem Durchmesser von 3,2 mm. Beschleunigte Elektronen treffen an deren Ende auf ein Goldtarget. Die dabei entstehende Röntgenstrahlung (Bremsstrahlung) wird an der Spitze der Sonde isotrop emittiert. Zur Vergrößerung der Bestrahlungsoberfläche werden dort kugelförmige Applikatoren mit einer Größe von 1,5 bis 5 cm angebracht (Abbildung 3.3). Die Behandlungsdauer bis zu einer Dosis von 20 Gy an der Applikatoroberfläche ist von der Applikatorgröße abhängig und variiert, wie aus der Tabelle 3.3 ersichtlich ist, zwischen 6,56 - 49,51 min. Durch den starken Dosisabfall zur Tiefe hin beträgt die physikalische Dosis etwa 6 - 7 Gy in 1 cm Gewebetiefe [41] [42]. Positioniert am Trägersystem ist die Strahlenquelle frei im Raum beweglich und der Applikator leicht in das Tumorbett einzubringen. Nach optimaler Lokalisation wird das System durch das Lösen einer Verriegelungstaste fixiert. Um eine homogene Dosisverteilung und Dosisrate zu gewährleisten, ist vor jeder Anwendung eine Qualitätssicherung durch den Strahlenphysiker durchzuführen [41] [43].



Abbildung 3.2: Intrabeam®-System (Carl Zeiss)

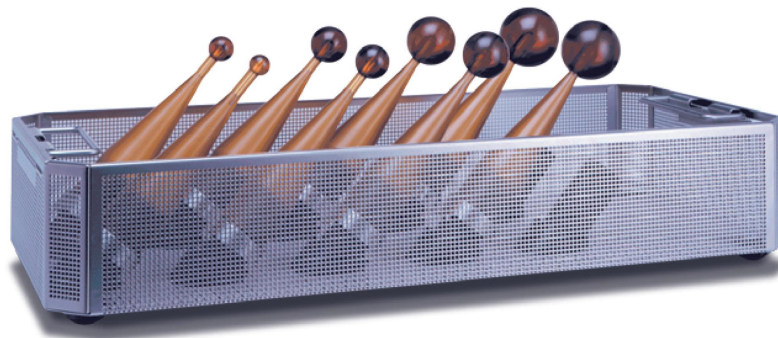


Abbildung 3.3: Applikatoren (Carl Zeiss)

Tabelle 3.3: Bestrahlungszeit in Abhängigkeit von der Applikatorgröße

Applikatorgröße in cm	Bestrahlungszeit in min
1,5	6,56
2,0	11,42
2,5	18,04
3,0	25,55
3,5	19,33
4,0	27,33
4,5	37,24
5,0	49,51

3.5 Die brusterhaltende Operation und die Durchführung der IORT

In Abhängigkeit vom Tumorsitz wird die Haut entweder periareolär, mittels Semilunarschnitt oder in seltenen Fällen über einen Radiärschnitt über dem Tumor eröffnet. Nach der Entfernung des Tumors im Gesunden erfolgt die histologische Untersuchung des Präparates im Schnellschnittverfahren. Bei nicht palpablen, mammografisch oder sonografisch markierten Läsionen wird eine Präparatradiografie bzw. –sonografie durchgeführt.

Zur Entfernung des Sentinellymphknotens wird die Haut im Bereich der vorderen Axillarlinie inzidiert und mit der Gammasonde der Sentinellymphknoten aufgesucht, herauspräpariert und zum Schnellschnitt gegeben. Bei metastatischem Befall des Sentinellymphknotens oder Kontraindikationen zur Sentinellymphonodektomie (klinischer oder sonografischer Verdacht auf positive axilläre Lymphknoten, Zustand nach vorausgegangener kompletter axillärer Operation und ausgedehnten Brustoperationen oder bei Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms [44]) ist die Axilladisektion indiziert. Nach Darstellung der Vena axillaris, des thoracodorsalen Gefäß-Nerven-Bündels und des N. thoracicus longus wird Fett- und Lymphgewebe aus der Axilla (Level I und II) unter Schonung der genannten Strukturen herauspräpariert. In die axilläre Wundhöhle wird eine Blake-Drainage eingebracht, die 3 bis 5 Tage belassen wird. In der IORT-Gruppe wurde bei 57 Patientinnen (71,2%) und in der Kontrollgruppe bei 55 Patientinnen (63,2%) eine Sentinellymphonodektomie vorgenommen. Eine Axilladisektion erfolgte bei 23 IORT-Patientinnen (28,8%) und in der Kontrollgruppe bei 32 Patientinnen (36,8%).

Ist nach der Mammatumorexzision ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm zur Haut und zur Thoraxwand gewährleistet, wird die Wundhöhle ausgemessen und der entsprechende Applikator ausgewählt. Dieser sollte spannungsfrei in die Wundhöhle eingesetzt werden können. Der Applikator wird in die sterile Abdeckhülle an der Spitze eingeführt, steril verklebt und mit dem Gerät verbunden. Danach wird die sterile Abdeckhülle über das Trägersystem gezogen. Bevor der Applikator zur Bestrahlung in die Wundhöhle eingebracht wird, ist eine diffizile Blutstillung erforderlich, da ein Hämatom die Wundhöhle modifizieren und somit zu einer ungenauen Dosierung im Zielbereich führen kann [45]. Nach Einlegen einer 8er Redondrainage wird der Applikator in die Wundhöhle eingeführt. Zur Anlage eines Vakuums in der Wundhöhle erfolgt nun eine subkutane Tabaksbeutelnaht (PDS 0). Durch die Tabaksbeutelnaht und die Sogwirkung der Drainage ist die optimale Adaptation der Wundränder an den Applikator und damit die Homogenbestrahlung des

gesamten Zielvolumens gewährleistet. Zum Schutz vor einer Strahleneinwirkung auf die Haut ist diese mit einem Wundspreizer von der Strahlenquelle zu distanzieren. Nach Anlage eines Wundverbandes und Bleiabdeckung des gesamten Bestrahlungsfeldes wird die Bestrahlung mit 20 Gy an der Applikatoroberfläche durchgeführt. Während der Bestrahlung verlässt das OP-Personal bis auf den Anästhesisten den Operationssaal. Der Anästhesist wird durch eine mobile Bleiwand geschützt. Die Bestrahlungsdauer betrug in unserem Kollektiv im Mittel 22 min (11 - 38 min). Danach werden die Instrumente entfernt, die Wundhöhle desinfiziert und eine Redon-Drainage gelegt, die zur Seite herausgeleitet wird. Die Drainage wird in Abhängigkeit von der Fördermenge nach 3 bis 5 Tagen entfernt. Der Wundverschluss erfolgt subkutan mit Vicryl - Einzelknopfnähten 3/0 und die Haut wird mit einer intrakutanen 4/0 Monocrylnaht verschlossen. Die Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5 veranschaulichen den Operationsablauf.

Die perioperative Antibiotikaphylaxe mit 1,5 g Cefuroxim bzw. bei Vorliegen einer Allergie mit 400 mg Ciprofloxacin wurde bei allen Patientinnen aus der IORT- und der Kontrollgruppe durchgeführt. Das operative Prozedere der Kontrollgruppe entsprach dem Vorgehen in der IORT-Gruppe ohne Einsatz des Intrabeam®-Systems. Eine Nachresektion als Zweiteingriff war bei 18 IORT-Patientinnen (22,5%) und 28 Kontrollpatientinnen (32,2%) wegen positiver Schnittränder erforderlich.

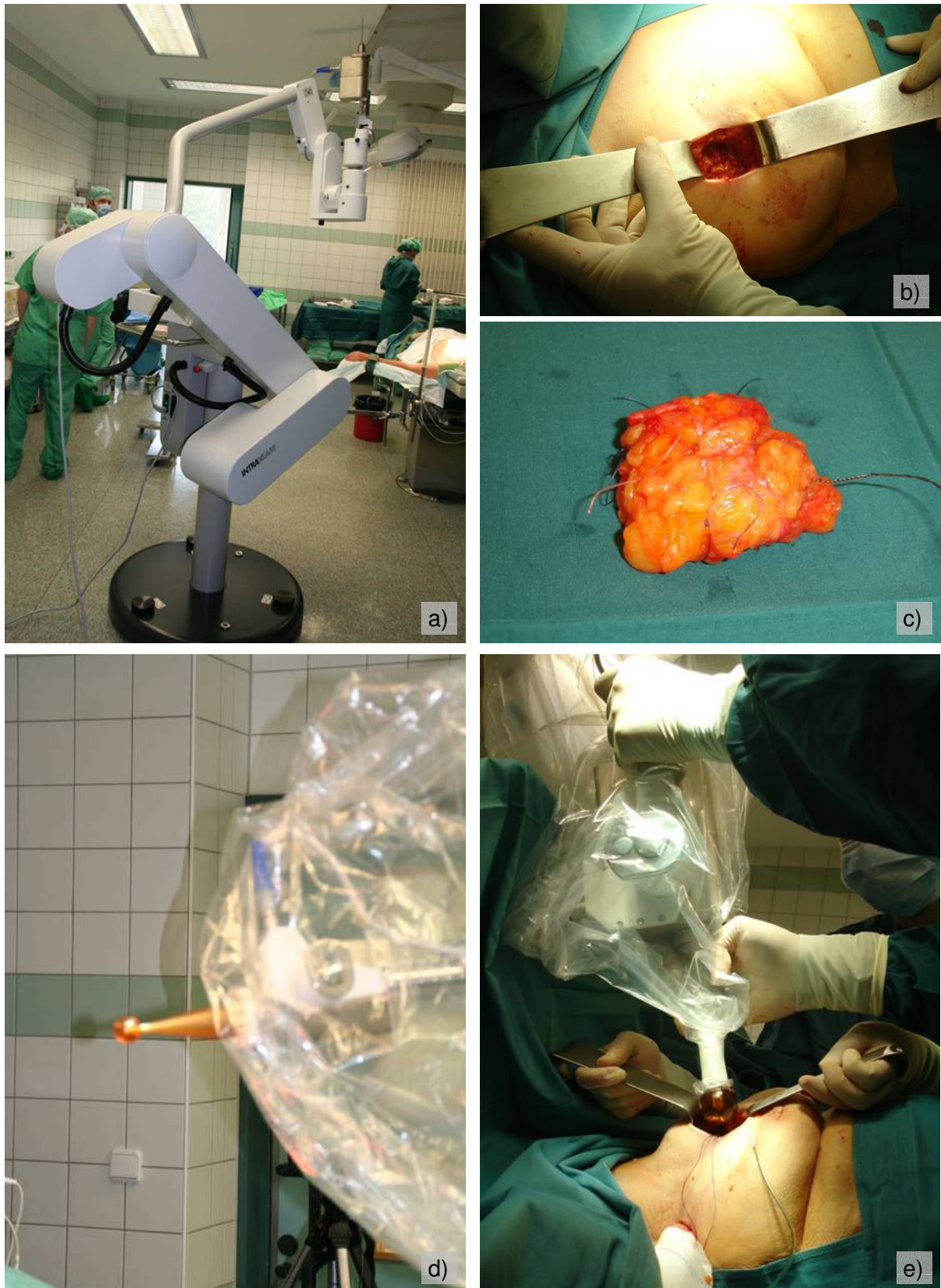


Abbildung 3.4: Die brusterhaltende Operation mit intraoperativer Bestrahlung: a) Intra-beam® im Operationssaal, b) Kontrolle der Wundhöhle auf Bluttrockenheit, c) exzidiertes, draht- und fadenmarkiertes Tumor, d) Intra-beam® mit Applikator und steriler Abdeckung, e) Einbringen des Applikators in die Wundhöhle



Abbildung 3.5: Die brusterhaltende Operation mit intraoperativer Bestrahlung: a) subkutane Tabaksbeutelnaht, Distanzierung der Haut mit dem Wundspreizer, Drainage der Wundhöhle, b) Bleiabdeckung des Wundgebietes, c) Durchführung der IORT, d) Wundverschluss

3.6 Systemische Therapie

Alle Patientinnen erhielten entsprechend den aktuellen St.Gallener Konsensusempfehlungen 2007 [46] und den Leitlinien der AGO Kommission Mamma [47] eine systemische Therapie.

Eine Chemotherapie wurde in der IORT-Gruppe 23 Patientinnen (28,8%) verabreicht.

- 5 Patientinnen erhielten nach dem FEC Schema 6 Zyklen 5-Fluorouracil (500 mg/m²) / Epirubicin (100 mg/m²) / Cyclophosphamid (600 mg/m²). Davon wurden einer Patientin 3 Zyklen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ verabreicht. Eine der Patientinnen erhielt die 6 Zyklen FEC neoadjuvant.
- 5 Patientinnen erhielten 4 Zyklen Epirubicin (90 mg/m²) / Cyclophosphamid (600 mg/m²) (EC).
- 8 Patientinnen erhielten nach dem FEC-DOC Schema 3 Zyklen 5-Fluorouracil (500 mg/m²) / Epirubicin (100 mg/m²) / Cyclophosphamid (500 mg/m²), gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel (100 mg/m²).
- Eine Patientin erhielt 6 Zyklen Docetaxel (75 mg/m²) / Cyclophosphamid (600 mg/m²) (TC).
- Eine Patientin wurde im Rahmen der ETCaT- Studie mit 3 Zyklen Epirubicin (90 mg/m²) / Docetaxel (75 mg/m²), gefolgt von 3 Zyklen Carboplatin (AUC5) / Docetaxel (75 mg/m²) neoadjuvant behandelt.
- 3 Patientinnen wurden in die GAIN Studie randomisiert:
Eine Patientin erhielt 3 Zyklen Epirubicin (150 mg/m²), gefolgt von 3 Zyklen Paclitaxel (Taxol®) (225 mg/m²) und anschließend 3 Zyklen Cyclophosphamid (2000 mg/m²) jeweils im dreiwöchentlichen Intervall (ETC). 2 Patientinnen wurden mit 4 Zyklen Epirubicin (112,5 mg/m²) / Cyclophosphamid (600 mg/m²) im zweiwöchentlichen Intervall, gefolgt von 10 Zyklen Paclitaxel (Taxol®) (67,5 mg/m²) wöchentlich in Kombination mit dreiwöchentlich 4 Zyklen Capecitabin (2000 mg/m² p.o. Tage 1-14) behandelt (EC-TX).

In der Kontroll-Gruppe erhielten 41 Patientinnen (47,1%) eine Chemotherapie. Die Dosierungen entsprachen hierbei den Schemata in der IORT-Gruppe.

- 15 Patientinnen erhielten 6 Zyklen FEC.
- 13 Patientinnen erhielten 3 Zyklen FEC, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel.
- 4 Patientinnen erhielten 4 Zyklen EC.
- 2 Patientinnen erhielten 6 Zyklen Docetaxel / Cyclophosphamid (TC).
- 2 Patientinnen erhielten 4 Zyklen Docetaxel / Cyclophosphamid (TC).

- Eine Patientin erhielt 4 Zyklen Epirubicin (90 mg/m²) / Cyclophosphamid (600 mg/m²), gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel (100 mg/m²) (EC-D).
- Im Rahmen der Gain Studie erhielten 2 Patientinnen ETC und 2 weitere EC-TX.

In der Tabelle 3.4 ist dargestellt, in welcher Häufigkeit die anthrazyklin- und taxanhaltigen Schemata in den beiden Gruppen zur Anwendung kamen. Herceptin erhielten 5 IORT-Patientinnen (6,3%) und 8 Frauen aus der Kontrollgruppe (9,2%). Eine endokrine Therapie wurde 76 IORT-Patientinnen (82,6%) und 69 Patientinnen aus dem Kontrollkollektiv (79,3%) verordnet. Die Therapie begann 8 - 14 Tage nach der Operation bzw. nach Beendigung der Chemotherapie. Die Tabelle 3.4 zeigt, wie häufig Tamoxifen und Aromatasehemmer in den beiden Gruppen verwendet wurden.

Tabelle 3.4: Systemische Therapie in der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 80)		Kontrollgruppe (n = 87)	
	<i>Anzahl n</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>%</i>
<i>Chemotherapie</i>				
anthrazyklinhaltig	9	11,3	19	21,9
taxanhaltig	1	1,3	5	5,7
anthrazyklin- und taxanhaltig	13	16,2	17	19,5
keine Chemotherapie	57	71,2	46	52,9
<i>Herceptintherapie</i>				
erhalten	5	6,3	8	9,2
nicht erhalten	75	93,7	79	90,8
<i>endokrine Therapie</i>				
Tamoxifen	9	11,3	11	12,6
Aromatasehemmer	48	60,0	49	56,4
Tamoxifen für 2-3 Jahre mit Switch auf einen Aromatasehemmer	9	11,3	9	10,3
keine endokrine Therapie	14	17,4	18	20,7

3.7 Adjuvante Radiatio

Die perkutane Bestrahlung begann in der Regel 4 - 6 Wochen post operationem bzw. 4 Wochen nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie. Bei IORT-Patientinnen, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, wurde im Median nach 43 Tagen (25 - 63 Tage¹) mit der perkutanen Radiatio begonnen. Wenn eine Chemotherapie

¹ bei einer Patientin: nach 183 Tagen

durchgeführt worden war, begann die perkutane Radiatio im Median nach 156 Tagen (44 - 182 Tage). In der Kontrollgruppe begann die perkutane Radiatio ohne vorige Chemotherapie im Median nach 32 Tagen (20 - 175 Tage) bzw. nach der Durchführung einer Chemotherapie nach einer medianen Zeit von 167 Tagen (23 - 217 Tage).

Basierend auf einer Computertomografie in Bestrahlungsposition wurde die Homogenbestrahlung der Brustdrüse in der IORT- und in der Kontrollgruppe gleichermaßen am Linearbeschleuniger über schräg tangentielle Gegenfelder mit 15 bzw. 6 MV Photonen in Einzeldosen von 1,8 Gy werktäglich bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt. Die Kontrollgruppe erhielt zusätzlich eine perkutane Boostbestrahlung im Bereich des Primärtumors mit Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 60,4 Gy. In Abhängigkeit von der Lokalisation wurden entweder 6 oder 15 MV Photonen bzw. Elektronen mit einer Energie von 4 – 20 MeV verwendet.

3.8 Nachsorge

Alle Patientinnen der IORT- und der Kontrollgruppe befinden sich in regelmäßiger onkologischer Nachsorge. Die Nachsorgeuntersuchungen finden in den ersten 3 Jahren nach Beendigung der Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und danach jährlich statt. Mammografien der betroffenen Mamma werden über 3 Jahre halbjährlich und danach jährlich durchgeführt, die gesunde Seite wird von Anfang an jährlich mit untersucht.

In der IORT-Gruppe erfolgten zusätzliche Kontrolluntersuchungen durch die Strahlentherapeuten des Brustzentrums. Diese wurden 2 und 4 Wochen post operationem und danach vierteljährlich im 1. und halbjährlich im 2. Jahr durchgeführt. Bei fortbestehenden klinischen oder bildgebenden Auffälligkeiten wurden diese Untersuchungen dann jährlich fortgesetzt. Im Falle neu auftretender klinischer bzw. bildgebender Befunde erfolgt die Wiedervorstellung der Patientinnen in der Strahlentherapie bzw. der Frauenklinik des Brustzentrums.

3.9 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 20. Um den Einfluss der IORT auf die primären Endpunkte Schmerz und Tumorbettfibrose zu berechnen, wurden multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt und für alle anderen erhobenen Parameter als sekundäre Zielgrößen die Häufigkeiten bestimmt. Eine multivariate ordinale Regressionsanalyse erfolgte, um den Einfluss der IORT auf das kosmetische Ergebnis zu ermitteln. Ein statistisch signifikanter Einfluss wurde bei einem p-Wert von $p < 0,05$ angenommen. Zur Analyse der Übereinstimmung zwischen der subjektiven und der objektiven Bewertung der chronischen Nebenwirkungen und der kosmetischen Ergebnisse wurde der Kappa-Wert nach Cohen bestimmt.

4 Ergebnisse

4.1 Akuttoxizität in der IORT- und der Kontrollgruppe

Die postoperative Morbidität verlief in der **IORT-Gruppe** mild. Eine Mastitis wurde bei 3 Patientinnen (3,8%) diagnostiziert. Allerdings traten bei 2 weiteren Frauen (2,5%) Mastitiden nach 2 bzw. 9 Monaten auf. In allen Fällen war die Mastitis unter oraler Antibiotikatherapie rasch regredient. Zu einer Wundheilungsstörung ersten Grades kam es bei 5 Patientinnen (6,3%), zu einer zweitgradigen Wundheilungsstörung bei einer Patientin (1,3%). Bei 2 dieser Patientinnen (2,5%) wurden nach 6 bzw. 24 Monaten Fistelrevisionen durchgeführt. Postoperative Hämatome fanden sich bei 5 Patientinnen (6,3%). Davon musste bei 3 Frauen (3,8%) eine operative Hämatomentfernung durchgeführt werden. Ödeme traten bei 10 Patientinnen (12,5%) auf. Eine Narbenretraktion zeigte sich bei 4 Patientinnen (5,0%). Serome ohne therapeutische Konsequenz waren bei 2 Frauen (2,5%) sonografisch darstellbar. Weiterhin berichteten 23 Patientinnen (28,8%) anamnestisch über nachstationär sonografisch detektierte Serome ohne Punktionsnotwendigkeit; in 8 Fällen (10%) waren Serompunktionen im Zeitraum von 2 Wochen bis 9 Monaten nach der Operation erforderlich. Bei einer Patientin (1,3%) erfolgte 10 Monate post operationem die Exstirpation der Seromkapsel.

Akute Nebenwirkungen traten in der **Kontrollgruppe** seltener auf als in der IORT-Gruppe. Eine Mastitis wurde bei 2 Patientinnen (2,3%) diagnostiziert und antibiotisch behandelt. Weitere 2 Patientinnen (2,3%) hatten eine Wundheilungsstörung ersten Grades. Postoperative Hämatome wurden bei 2 Patientinnen (2,3%) festgestellt, wobei es sich bei einer Frau (1,1%) um einen erstgradigen Befund ohne therapeutische Intervention und bei der anderen Frau (1,1%) um einen drittgradigen Befund mit operativer Entfernung handelte. Ödeme traten nur bei 6 Patientinnen (6,9%) auf. Eine Narbenretraktion zeigte sich bei 2 Patientinnen (2,3%). Serome zweiten Grades mit notwendiger Punktion wiesen zum Entlassungszeitpunkt 3 Frauen (3,4%) auf. In dieser Gruppe berichteten weitere 7 Patientinnen (8%) anamnestisch über Serome, die nach der Entlassung sonografisch detektiert wurden, aber keine therapeutische Relevanz hatten. Bei 5 Frauen (5,7%) waren Serompunktionen im Zeitraum von 2 Wochen bis 24 Monaten nach der Operation notwendig.

In der Tabelle 4.1 findet sich eine Zusammenfassung der in der IORT- und der Kontrollgruppe aufgetretenen akuten Nebenwirkungen. Die auf der CTCAE v.3.0 basierende Einteilung der akuten Nebenwirkungen ist in der Tabelle 8.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Akute Nebenwirkungen in der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 80)		Kontrollgruppe (n = 87)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>postoperative Infektion</i>				
Grad 2	3	3,8	2	2,3
<i>Wundheilungsstörung</i>				
Grad 1	5	6,3	2	2,3
Grad 2	1	1,3	0	0
<i>Hämatom</i>				
Grad 1	2	2,5	1	1,1
Grad 2	0	0	0	0
Grad 3	3	3,8	1	1,1
<i>Serom</i>				
Grad 1	2	2,5	0	0
Grad 2	0	0	3	3,4
Grad 3	0	0	0	0
<i>Ödem</i>	10	12,5	6	6,9
<i>Narbenretraktion</i>	4	5,0	2	2,3

4.2 Computertomografisch darstellbare Hämatoserome

An den geplanten Kontroll-CT-Untersuchungen innerhalb der ersten 3 Wochen post operationem nahmen 51 der 80 Patientinnen aus der **IORT-Gruppe** teil. Von den nicht teilnehmenden Patientinnen wurden die Planungs-CT-Aufnahmen ausgewertet, wenn diese innerhalb der ersten 6 postoperativen Wochen angefertigt worden waren. Dies traf für 9 weitere IORT- Patientinnen zu. Somit lagen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Tagen (minimal 11 – maximal 36 Tage) insgesamt 60 Aufnahmen aus der IORT-Gruppe vor (eine Aufnahme pro Patientin). Bei 43 Patientinnen (71,7%) waren Hämatoserome sichtbar. 27 Patientinnen (45%) wiesen Hämatoserome mit einem maximalen Durchmesser von unter 5 cm auf und bei 16 Patientinnen (26,7%) zeigten sich Hämatoserome mit einem Durchmesser von über 5 cm. Die durchschnittliche Größe betrug 3,1 cm bei einem Maximalwert von 7,0 cm.

Aus der **Kontrollgruppe** lagen nach im Median 20 Tagen (9 - 36 Tage) post operationem insgesamt 43 Planungs-CT-Aufnahmen vor. Hierbei fanden sich bei 22 Patientinnen (51,2%) Hämatoserome. Bei 15 Patientinnen (34,9%) betrug der maximale Durchmesser weniger als

5 cm, bei 7 Patientinnen (16,3%) mehr als 5 cm. In dieser Gruppe hatte das größte Hämatorom einen Durchmesser von 9,7 cm. Der Mittelwert betrug 2,4 cm.

Eine klinische Relevanz war mit einer Punktionsrate von 10,0% in der IORT-Gruppe und 9,1% in der Kontrollgruppe nicht erkennbar, wobei bei einer Patientin zehn Monate nach der IORT die Seromkapsel exstirpiert werden musste. Eine Übersicht der in der IORT- und der Kontrollgruppe erhobenen Befunde findet sich in der Tabelle 4.2. Die Abbildung 4.1 zeigt ein Hämatorom der linken Mamma.

Tabelle 4.2: Computertomografisch darstellbare Hämatorome

	IORT-Gruppe (n = 60)		Kontrollgruppe (n = 43)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Hämatorome</i>				
kein Hämatorom	17	28,3	21	48,8
kleiner als 5 cm	27	45,0	15	34,9
größer als 5 cm	16	26,7	7	16,3



Abbildung 4.1: Computertomografisch darstellbares Hämatorom der linken Mamma

4.3 Chronische Toxizität

4.3.1 Subjektive Beurteilung in der IORT- und der Kontrollgruppe

An der Datenerhebung zur chronischen Toxizität nahmen 70 der 80 **IORT-Patientinnen** teil und beantworteten den erstellten Fragebogen (siehe Kapitel 8.4) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten (20 - 29 Monate) post operationem. Von den fehlenden Patientinnen waren 3 telefonisch nicht erreichbar bzw. verzogen und 3 Patientinnen waren an einer nicht brustkrebsbedingten Ursache verstorben. Weitere 2 Frauen hatten die Teilnahme abgelehnt und 2 Patientinnen konnten aus gesundheitlichen Gründen nicht teilnehmen. Bei einer dieser Patientinnen war eine Wirbelsäulenmetastase des Mammakarzinoms diagnostiziert worden. Lokalrezidive wurden im Nachbeobachtungszeitraum nicht beobachtet.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatten 29 IORT-Patientinnen (41,4%) keine Schmerzen in der Brust. 30 Patientinnen (42,9%) gaben leichte und 10 Patientinnen (14,3%) mittelstarke Schmerzen an. Starke Schmerzen hatte nur eine Frau (1,4%). Zu Hyperpigmentierungen ersten Grades kam es bei 9 Patientinnen (12,9%). Hyperpigmentierungen zweiten Grades wurden nicht beobachtet. Teleangiektasien ersten Grades fanden sich bei 5 Patientinnen (7,1%). Höhergradige Befunde traten nicht auf. Eine Induration der Mamma tasteten 5 Frauen (7,1%). Eine Induration des Tumorbettes stellten 52 Patientinnen (74,3%) fest. Ein Ödem der Mamma gaben 11 Patientinnen (15,7%) an.

In der **Kontrollgruppe** hatten 76 der 87 angeschriebenen Patientinnen den Fragebogen beantwortet zurück gesandt. Die Mehrheit (n = 48; 63,1%) der teilnehmenden Patientinnen war 2 Jahre nach der Operation schmerzfrei. 23 Frauen (30,3%) hatten noch leichte, 4 (5,3%) mäßige und eine Patientin (1,3%) starke Schmerzen. Hyperpigmentierungen ersten Grades traten bei 8 Patientinnen (10,5%) auf. Zweitgradige Hyperpigmentierungen gaben 2 Patientinnen (2,6%) an. Erstgradige Teleangiektasien fanden sich bei 3 Patientinnen (3,9%) und bei 2 Patientinnen (2,6%) Teleangiektasien zweiten Grades. Eine Induration der Mamma tasteten 4 Frauen (5,3%). Indurationen des Tumorbettes wiesen 18 Patientinnen (23,7%) auf. Nur bei 5 Patientinnen (6,6%) trat ein Ödem der Mamma auf. Eine Zusammenfassung der subjektiv angegebenen chronischen Nebenwirkungen in der IORT- und der Kontrollgruppe ist in der Tabelle 4.3 dargestellt. Eine Übersicht der anhand der CTCAE v.3.0 erfassten chronischen Nebenwirkungen findet sich in der Tabelle 8.2.

Tabelle 4.3: Subjektive Bewertung der chronischen Nebenwirkungen in der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 70)		Kontrollgruppe (n = 76) ¹	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Schmerzen</i>				
keine	29	41,4	48	63,1
Grad 1	30	42,9	23	30,3
Grad 2	10	14,3	4	5,3
Grad 3	1	1,4	1	1,3
<i>Hyperpigmentierung</i>				
keine	61	87,1	66	86,9
Grad 1	9	12,9	8	10,5
Grad 2	0	0	2	2,6
<i>Teleangiektasien</i>				
keine	65	92,9	71	93,5
Grad 1	5	7,1	3	3,9
Grad 2	0	0	2	2,6
Grad 3	0	0	0	0
<i>Induration der Mamma</i>				
ja	5	7,1	4	5,3
nein	65	92,9	71	93,4
<i>Tumorbettinduration</i>				
ja	52	74,3	18	23,7
nein	18	25,7	57	75,0
<i>Ödem</i>				
ja	11	15,7	5	6,6
nein	59	84,3	70	92,1

¹ In der Kontrollgruppe wurde jeweils eine Frage zur Induration der Mamma, zur Tumorbettinduration und zum Ödem nicht beantwortet, woraus eine Anzahl von n = 75 resultiert.

4.3.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse

Um den Einfluss der IORT auf die primären Endpunkte der Untersuchung Schmerz und Tumorbettinduration zu berechnen, wurde die multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Da die Schmerzen in beiden Gruppen überwiegend als leicht (Grad 1) bewertet wurden und zweit- und drittgradige Schmerzen selten auftraten (siehe Tabelle 4.3), erfolgte für die Berechnung eine binäre Einteilung in vorhanden bzw. nicht vorhanden. Als potentielle Confounder wurden der BMI, das Tumorstadium, die Tumorlokalisierung, die Nachresektion, die Anwendung einer Chemotherapie sowie das zeitliche Intervall zwischen der Operation und der perkutanen Radiatio aufgenommen. Die Tabelle 4.4 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der kategorialen Confounder und die Mittelwerte bzw. Mediane der stetigen Confounder in der IORT- und der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Tumorgröße, der Tumorlokalisierung und des BMI zeigte sich im Wesentlichen eine Gleichverteilung. Nachresektionen erfolgten in der IORT-Gruppe seltener als in der Kontrollgruppe (22,5% versus 32,2%). Eine Chemotherapie wurde ebenfalls in der IORT-Gruppe seltener appliziert

als in der Kontrollgruppe (28,8% versus 47,1%). Die perkutane Radiatio begann in der IORT-Gruppe im Median nach 47 Tagen (25 - 183 Tage) und in der Kontrollgruppe nach 58 Tagen (20 - 217 Tage).

Tabelle 4.4: Vorkommen der Confounder in der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 80)		Kontrollgruppe (n = 87)	
	<i>Anzahl n</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>%</i>
<i>TumorgroÙe</i>				
pT1	54	67,5	57	65,5
pT2	26	32,5	30	34,5
<i>Nachresektion</i>				
nein	62	77,5	59	67,8
ja	18	22,5	28	32,2
<i>Lokalisation</i>				
oben auÙen	55	68,7	56	64,4
unten auÙen	7	8,8	9	10,3
unten innen	7	8,8	4	4,6
oben innen	11	13,7	18	20,7
<i>Chemotherapie</i>				
mit	23	28,8	41	47,1
ohne	57	71,2	46	52,9
	<i>Mittelwert</i>	<i>Std.-Abw.</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Std.-Abw.</i>
BMI (kg/m ²)	28,32	4,43	27,12	5,53
	<i>Median</i>	<i>Min. - Max.</i>	<i>Median</i>	<i>Min. - Max.</i>
Intervall zw. Op. und perkutaner Radiatio (Tage)	47	25 - 183	58	20 - 217

In der Tabelle 4.5 sind die Operationsart (mit oder ohne IORT) und die kategorialen Confounder in Korrelation zum Auftreten von Schmerzen dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass Patientinnen nach der Durchföhrung der IORT 2 Jahre post operationem hãufiger Schmerzen (n = 41; 58,6%) als die Frauen der Kontrollgruppe (n = 28; 36,8%) angaben. Die Durchföhrung einer Nachresektion, die Chemotherapie und die TumorgroÙe hatten dagegen keinen nennenswerten Einfluss auf das Auftreten von Schmerzen. Die Tumorlokalisierung wurde hierbei zur Veranschaulichung vereinfacht dargestellt. Tumoren zwischen den oberen und den unteren Quadranten wurden entsprechend der hãufigsten Lokalisation dem jeweils äuÙeren Quadranten und Tumoren zwischen den äuÙeren und inneren Quadranten dem jeweils oberen Quadranten zugeordnet. In Anbetracht der seltenen Lokalisation in den unteren Quadranten und den daraus resultierenden geringen Zahlenwerten war kein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und dem Vorhandensein von Schmerzen abzuleiten (siehe Tabelle 4.5).

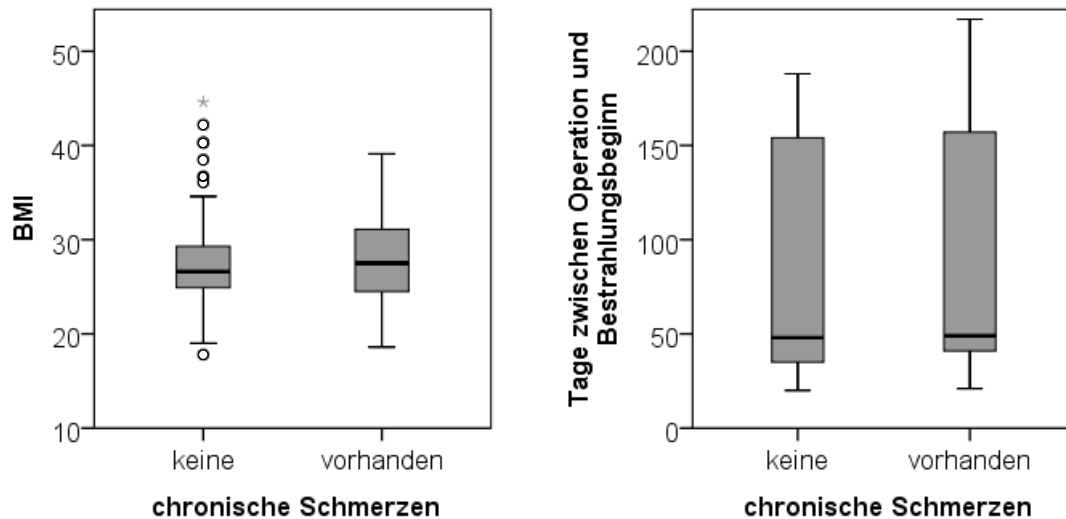


Abbildung 4.1: Einfluss des BMI und des Intervalls zwischen der Operation und der perkutanen Radiatio auf das Vorhandensein chronischer Schmerzen

Tabelle 4.5: Operationsart und kategoriale Confounder in Korrelation zum Auftreten von Schmerzen und Tumorbettindurationen (Zahlenwerte entsprechen der jeweiligen Patientenzahl, bei den Werten in Klammern handelt es sich um Prozentangaben)

	Schmerz			Tumorbettinduration		
	ja	nein	Anzahl/ fehlend	ja	nein	Anzahl/ fehlend
<i>Operationsart</i>						
IORT	41 (58,6)	29 (41,4)	70/10	52 (74,3)	18 (25,7)	70/10
Kontrolle	28 (36,8)	48 (63,2)	76/11	18 (24,0)	57 (76,0)	75/12
<i>Nachresektion</i>						
ja	18 (45,0)	22 (55,0)	40/6	19 (48,7)	20 (51,3)	39/7
nein	51 (48,1)	55 (51,9)	106/15	51 (48,1)	55 (51,9)	106/15
<i>Lokalisation</i>						
oben außen	50 (50,5)	49 (49,5)	99/12	46 (46,5)	53 (53,5)	99/12
unten außen	7 (46,7)	8 (53,3)	15/1	8 (53,3)	7 (46,7)	15/1
unten innen	2 (25,0)	6 (75,0)	8/3	4 (57,1)	3 (42,9)	7/4
oben innen	10 (41,7)	14 (58,3)	24/5	12 (50,0)	12 (50,0)	24/5
<i>Chemotherapie</i>						
mit	28 (48,3)	30 (51,7)	58/6	29 (50,0)	29 (50,0)	58/6
ohne	41 (46,6)	47 (53,4)	88/15	41 (47,1)	46 (52,9)	87/16
<i>Tumorgroße</i>						
pT1	47 (47,5)	52 (52,5)	99/12	44 (44,9)	54 (55,1)	98/13
pT2	22 (46,8)	25 (53,2)	47/9	26 (55,3)	21 (44,6)	47/9

Die intervallskalierten Confounder BMI und das Intervall zwischen Operation und Bestrahlung sind in der Abbildung 4.1 als Box-Plots dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass der mediane BMI und auch das mediane Intervall zwischen der Operation und der Bestrahlung in den Gruppen mit und ohne chronische Schmerzen nahezu gleich gelagert waren.

In der logistischen Regressionsanalyse wurde die IORT als einziger und hochsignifikanter Einflussparameter für vorhandene Schmerzen ($p = 0,009$) ermittelt. Die Odds Ratio betrug 2,42 (95% KI 1,25 – 4,72). Keiner der Confounder zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Schmerzen. Dabei lag der Anteil der richtig vorhergesagten Fälle für Schmerzfreiheit bei 62%, für vorhandene Schmerzen bei 59% und insgesamt bei 61%.

Ebenfalls in der Tabelle 4.5 sind die Operationsart (mit oder ohne IORT) und die kategorialen Confounder in Korrelation zum Auftreten einer Tumorbettindurationen aufgetragen. Hinsichtlich der Tumorbettinduration zeigte sich, dass die IORT im Gegensatz zur Standardbehandlung mit einem vermehrten Auftreten (74,3% versus 24,0%) assoziiert war. Patientinnen mit pT1 Tumoren wiesen seltener Tumorbettindurationen auf (44,9%) als Patientinnen mit pT2 Tumoren (55,3%). Nach Durchführung einer Chemotherapie fanden sich bei 50,0% der Patientinnen Tumorbettindurationen und ohne Chemotherapie nur geringfügig seltener bei 47,1% der Patientinnen. Die Lokalisation hatte auch keinen erkennbaren Einfluss, wobei auch hier auf die jeweils geringe Anzahl in den unteren Quadranten verwiesen werden muss.

Um eine mögliche Korrelation der intervallskalierten Confounder (BMI und das Intervall zwischen der Operation und dem Bestrahlungsbeginn) zur Tumorbettinduration zu verdeutlichen, wurden diese in der Abbildung 4.2 als Box-Plots dargestellt. Die jeweiligen Mediane lagen für die Patientengruppe mit und ohne Tumorbettinduration im gleichen Bereich, so dass ein Einfluss des BMI bzw. des Intervalls zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn nicht erkennbar war.

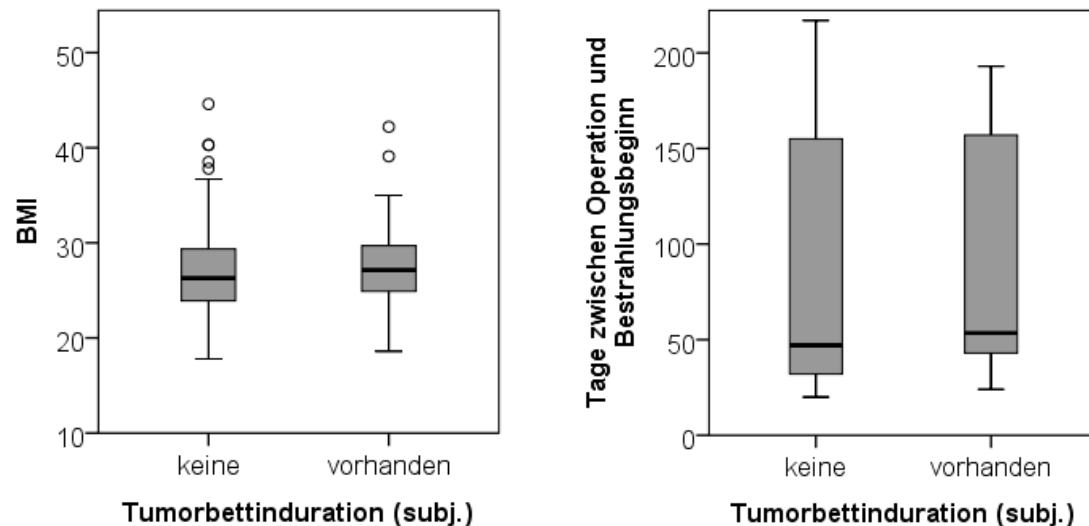


Abbildung 4.2: Einfluss des BMI und des Intervalls zwischen der Operation und der perkutanen Radiatio auf das Vorhandensein von Tumorbettindurationen

Bezüglich des Auftretens einer Tumorbettinduration 2 Jahre post operationem wurde in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse die Durchführung einer IORT als einzige und höchst signifikante Einflussgröße ($p < 0,001$) ermittelt. Die Odds Ratio betrug hierbei 9,15 (95% KI 4,31 – 19,44). Auch hier war keiner der Confounder signifikant. Der Anteil der richtig vorhergesagten Fälle betrug in diesem Modell für das Auftreten einer Tumorbettinduration 74%, für das Fehlen einer Tumorbettinduration 76% und insgesamt 75%.

4.3.3 Korrelation der subjektiven und objektiven Beurteilung nach IORT

Im Anschluss an die Selbstbewertung der chronischen Nebenwirkungen anhand des Fragebogens (2 Jahre post operationem) wurden die teilnehmenden 70 IORT-Patientinnen zur objektiven Beurteilung der Befunde ärztlich untersucht. Wie aus der Gegenüberstellung in der Tabelle 4.6 ersichtlich ist, traten zwischen der objektiven und der subjektiven Beurteilung bezüglich der jeweils ermittelten Häufigkeit nur geringe Differenzen auf.

Tabelle 4.6: Subjektive und objektive Beurteilung der chronischen Nebenwirkungen

	subjektive Beurteilung (n = 70)		objektive Beurteilung (n = 70)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Hyperpigmentierung</i>				
keine	61	87,1	60	85,7
Grad 1	9	12,9	10	14,3
Grad 2	0	0	0	0
<i>Teleangiektasien</i>				
keine	65	92,9	63	90,0
Grad 1	5	7,1	7	10,0
Grad 2	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0
<i>Induration der Mamma</i>				
ja	5	7,1	2	2,9
nein	65	92,9	68	97,1
<i>Tumorbettinduration</i>				
ja	52	74,3	58	82,9
nein	18	25,7	12	17,1
<i>Ödem</i>				
ja	11	15,7	11	15,7
nein	59	84,3	59	84,3

Um das Maß der Übereinstimmung zwischen der subjektiven und der objektiven Bewertung der chronischen Nebenwirkungen zu ermitteln, wurde jeweils der κ – Wert nach Cohen berechnet, wobei ein Wert von „1“ der höchsten Korrelation entspricht [48]. Landis et al. [49] schlagen die folgende Einteilung vor: $\kappa < 0$ schlechte Übereinstimmung, $\kappa = 0 - 0,20$ geringe Übereinstimmung, $\kappa = 0,21 - 0,40$ ausreichende Übereinstimmung, $\kappa = 0,41 - 0,60$ moderate Übereinstimmung, $\kappa = 0,61 - 0,80$ gute Übereinstimmung, $\kappa = 0,81 - 1,00$ sehr gute Übereinstimmung. In der vorliegenden Studie zeigte sich hinsichtlich der subjektiven und objektiven Beurteilung der Tumorbettinduration ($\kappa = 0,664$) und der Teleangiektasien ($\kappa = 0,636$) somit eine gute Übereinstimmung. Die Beurteilung von Ödemen ($\kappa = 0,567$) und von Indurationen der gesamten Mamma ($\kappa = 0,41$) korrelierte moderat. Bei der Bewertung von Hyperpigmentierungen ($\kappa = 0,330$) wurde eine ausreichende Übereinstimmung berechnet.

4.4 Kosmetische Ergebnisse

4.4.1 Subjektive Bewertung in der IORT- und der Kontrollgruppe

Die im Fragebogen (siehe Kapitel 8.4) aufgelisteten Fragen 7. bis 10. zur subjektiven Bewertung des kosmetischen Ergebnisses beantworteten in der IORT-Gruppe 70 Patientinnen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten. In die Berechnung des Kosmetikscores (siehe Kapitel 8.3) gingen 69 Fälle ein, da eine Patientin vor der aktuellen Diagnosestellung auf der Gegenseite abladiert worden war. In der Kontrollgruppe bewerteten 73 Patientinnen ihr kosmetisches Resultat nach ebenfalls 24 Monaten.

In der IORT-Gruppe hatten 30 Patientinnen (43,5%) ein sehr gutes Ergebnis, in der Kontrollgruppe 37 Patientinnen (50,7%). 24 IORT-Patientinnen (34,8%) bewerteten ihr Ergebnis mit „gut“ und in der Kontrollgruppe 27 Patientinnen (37,0%). Ein zufriedenstellendes Ergebnis wurde in der IORT-Gruppe bei 9 Patientinnen (13,0%) und in der Kontrollgruppe bei 5 Patientinnen (6,8%) berechnet. Schlechte Ergebnisse zeigten sich nur bei 6 Patientinnen aus der IORT-Gruppe (8,7%) und bei 4 Patientinnen aus der Kontrollgruppe (5,5%). In der IORT-Gruppe fanden sich somit vergleichsweise weniger sehr gute und gute Resultate (78,3% versus 87,7%) und häufiger zufriedenstellende und schlechte Ergebnisse (21,7% versus 12,3%) als in der Kontrollgruppe. Eine Gegenüberstellung der in beiden Gruppen berechneten kosmetischen Ergebnisse ist in der Tabelle 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.7: Kosmeticscore der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 69)		Kontrollgruppe (n = 73)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Kosmetikscore (subj.)</i>				
sehr gut	30	43,5	37	50,7
gut	24	34,8	27	37,0
zufriedenstellend	9	13,0	5	6,8
schlecht	6	8,7	4	5,5

Zur näheren Erläuterung des kosmetischen Resultates sollen nun die einzelnen Parameter, die zur Berechnung des Kosmetikscores dienten, anhand der Tabelle 4.8 betrachtet werden. Während ein Volumendefekt in der IORT- und der Kontrollgruppe gleich häufig in 47% der Fälle festgestellt wurde, zeigten sich hinsichtlich der Symmetrie, dem Auftreten einer Narbeneinziehung und der Verlagerung der Brustwarze oder der Submammärfalte Unterschiede. Eine gute Symmetrie wurde in der IORT-Gruppe zu 41,4%, in der Kontrollgruppe zu 50,7% angegeben. Leichte Diskrepanzen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf

(IORT-Gruppe 42,9%, Kontrollgruppe 43,8%) und eine starke Diskrepanz fand sich in der IORT-Gruppe häufiger (14,3% versus 5,5%). Auch Narbeneinziehungen waren in der IORT-Gruppe mit 54,3% häufiger als in der Kontrollgruppe mit nur 32,9%. Verlagerungen der Brustwarze bzw. der Submammaryfalte wurden in beiden Gruppen seltener gesehen, wobei wiederum die IORT-Gruppe häufiger betroffen war (22,9% versus 12,4%).

Tabelle 4.8: Einzelparameter zur Kosmetikscoreberechnung in der IORT- und der Kontrollgruppe

	IORT-Gruppe (n = 70)		Kontrollgruppe (n = 73)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Symmetrie (subj.)</i>				
starke Diskrepanz	10	14,3	4	5,5
leichte Diskrepanz	30	42,9	32	43,8
gute Symmetrie	29	41,4	37	50,7
<i>Volumendefekt (subj.)</i>				
ausgeprägter Entnahmedefekt mit Dellenbildung	5	7,1	7	9,5
geringer Entnahmedefekt	28	40,0	27	37,0
kein Defekt	37	52,9	39	53,5
<i>Narbeneinziehung (subj.)</i>				
starke Narbeneinziehung mit Hautretraktion	9	12,9	4	5,5
geringe Narbeneinziehung	29	41,4	20	27,4
Narbe im Hautniveau	32	45,7	49	67,1
<i>Verlagerung der Brustwarze und/oder Submammaryfalte (subj.)</i>				
starke Brustwarzen/ Submammaryfaltverlagerung (> 2 cm)	7	10,0	1	1,4
mäßige Brustwarzen/ Submammaryfaltverlagerung (< 2 cm)	9	12,9	8	11,0
keine Brustwarzen/ Submammaryfaltverlagerung	54	77,1	64	87,6

4.4.2 Multivariate ordinale Regressionsanalyse

In der Tabelle 4.9 sind die Operationsart (mit oder ohne IORT) sowie die potentiellen kategorialen Confounder in Relation zum kosmetischen Ergebnis dargestellt. Während ein Einfluss der Lokalisation auf das kosmetische Ergebnis wegen zu geringer Fallzahlen nicht zu beurteilen war, zeigte sich ein Einfluss für die Parameter Operationsart (mit oder ohne IORT), Nachresektion, Chemotherapie und Tumorstadium. In der Kontrollgruppe hatten 37 Patientinnen (50,7%) ein sehr gutes Ergebnis, in der IORT-Gruppe nur 30 (43,5%). Wenn eine Nachresektion erfolgt war, wurden sehr gute Ergebnisse nur in 27,5% der Fälle

angegeben, ohne Nachresektion bei 54,9%. Weiterhin bezeichneten nach erfolgter Chemotherapie nur 33,9% der Patientinnen ihr Ergebnis als sehr gut, während ohne Chemotherapie 55,8% ein sehr gutes Ergebnis aufwiesen. Patientinnen im pT1-Stadium gaben zu 53,6% sehr gute Ergebnisse an, im pT2-Stadium jedoch nur 33,4%.

Tabelle 4.9: Operationsart und kategoriale Confounder in Korrelation zum kosmetischen Ergebnis (Zahlenwerte entsprechen der jeweiligen Patientenanzahl, bei den Werten in Klammern handelt es sich um Prozentangaben)

	Kosmetik				Anzahl/ fehlend
	sehr gut	gut	zufriedenst.	schlecht	
<i>Operationsart</i>					
IORT	30 (43,5)	24 (34,8)	9 (13,0)	6 (8,7)	69/11
Kontrolle	37 (50,7)	27 (37,0)	5 (6,8)	4 (5,5)	73/14
<i>Nachresektion</i>					
ja	11 (27,5)	20 (50,0)	5 (12,5)	4 (10,0)	40/6
nein	56 (54,9)	31 (30,4)	9 (8,8)	6 (5,9)	102/19
<i>Lokalisation</i>					
oben außen	47 (49,0)	36 (37,5)	8 (8,3)	5 (5,2)	96/15
unten außen	9 (60,0)	2 (13,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	15/1
unten innen	1 (12,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	2 (25,0)	8/3
oben innen	10 (43,5)	10 (43,5)	1 (4,3)	2 (8,7)	23/6
<i>Chemotherapie</i>					
mit	19 (33,9)	23 (41,1)	9 (16,1)	5 (8,9)	56/8
ohne	48 (55,8)	28 (32,6)	5 (5,8)	5 (5,8)	86/17
<i>Tumorgröße</i>					
pT1	52 (53,6)	33 (34,0)	9 (9,3)	3 (3,1)	97/14
pT2	15 (33,4)	18 (40,0)	5 (11,1)	7 (15,5)	45/11

Die in der Abbildung 4.3 als Box-Plots dargestellten intervallskalierten Confounder veranschaulichen den Einfluss der Variablen BMI und Intervall zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn auf den Kosmetikscore.

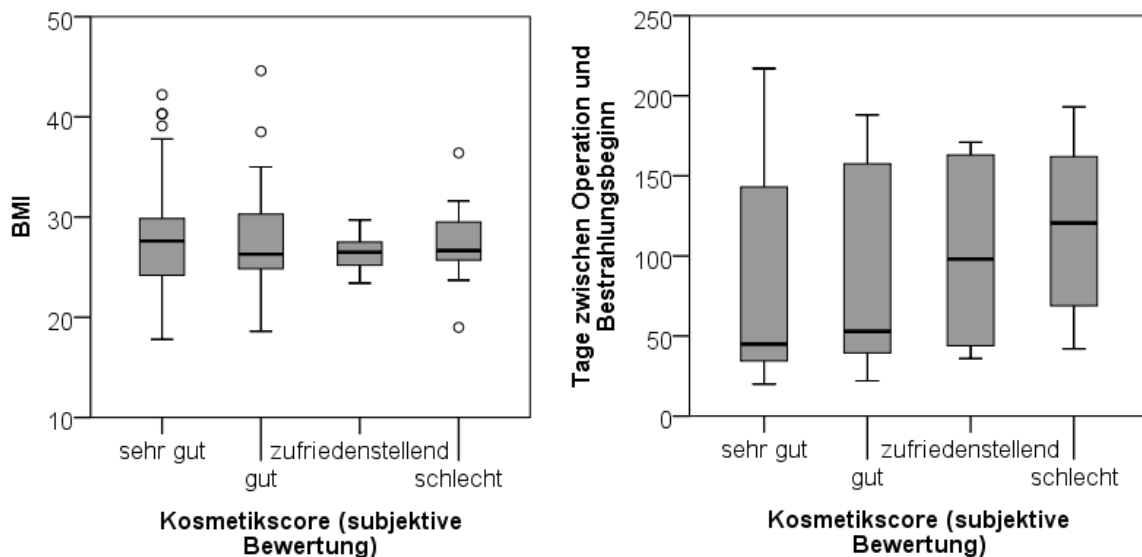


Abbildung 4.3: Einfluss des BMI und des Intervalls zwischen der Operation und der perkutanen Radiatio auf den Kosmetikscore

Der mediane BMI wies in allen 4 Ausprägungen (sehr gut, gut, zufriedenstellend, schlecht) annähernd gleiche Werte auf, so dass kein Einfluss auf das kosmetische Ergebnis erkennbar war. Um die Korrelation zwischen dem BMI und dem Kosmetikscore zu ermitteln, wurde der Korrelationskoeffizient r (nach Kendalls Tau) berechnet. Hierbei zeigte sich bei einem Wert von $r = -0,032$, dass keine Korrelation vorlag. Deshalb wurde der BMI nicht als Confounder in die ordinale Regressionsanalyse aufgenommen [50].

In der Abbildung 4.3 ist weiterhin erkennbar, dass ein kürzeres Intervall zwischen der Operation und der perkutanen Bestrahlung (Bestrahlungsintervall) mit einem besseren kosmetischen Ergebnis korrelierte. Der Korrelationskoeffizient zeigte mit einem Wert von $r = 0,188$ eine schwache Korrelation, so dass das Bestrahlungsintervall als Confounder in die ordinale Regressionsanalyse aufgenommen wurde.

Die ordinale Regressionsanalyse bestimmt die Parameter einer Linkfunktion, anhand derer die Zielgröße (Kosmetikscore) aus den Eingangsgrößen (Operationsart, Confounder) berechnet werden kann. In den vorliegenden Daten hat der erzielte Kosmetikscore einen streng monoton fallenden Verlauf (von sehr gut bis schlecht), wobei der erste Fall (sehr gute Kosmetik) am häufigsten auftritt. Auf der Basis dieser Verteilung der Zielgröße (Kosmetikscore) ist eine geeignete Link-Funktion auszuwählen, anhand derer die Schwellenwerte für den Kosmetikscore (die Zielgröße) berechnet werden können. Die negative Log-Log Funktion ist nach Schendera [51] für diese Verteilung geeignet. Aufgrund der Analyse der Confounder werden neben der IORT die folgenden Einflussgrößen (unabhängige Variablen) als Confounder in das Modell aufgenommen: Tumorstadium, Tumorlokalisierung,

Nachresektion, Chemotherapie (ja, nein), Bestrahlungsintervall. Damit ein Fall in die ordinale Regressionsanalyse aufgenommen werden kann, müssen alle Daten für diesen Fall vorliegen, dies traf für 142 Patientinnen zu. Der Test zur Modellanpassung ergibt, dass das Modell mit den Prädiktoren bessere Informationen liefert als das reine Konstanten-Modell (Chi-Quadrat, $p < 0,001$), was eine zwingende Bedingung für die Aussagekraft des Modells darstellt. Der Vergleich der beobachteten mit den mittels des Modells berechneten Häufigkeiten ergibt keine signifikanten Abweichungen (Chi-Quadrat-Test), was einer guten Anpassungsgüte des Modells entspricht. Es werden 3 Schwellenschätzer zwischen den 4 Ausprägungen des Kosmetikscores angegeben. Wie aus der Tabelle 4.10 ersichtlich ist, weist das ermittelte Modell bezüglich des Kosmetikscores lediglich eine gute Trennschärfe zwischen den Ausprägungen sehr gut und gut auf ($p = 0,023$). Die Trennschärfe zwischen gut und zufriedenstellend und zufriedenstellend und schlecht ist nicht gegeben. Die Lageschätzer beschreiben den Einfluss der unabhängigen Variablen, wobei bedeutsame Variablen geringe Signifikanzen (p-Werte) aufweisen. Der Vergleich erfolgt jeweils mit der höchsten Kategorie, für die der Lageschätzer mit dem Zahlenwert 0 angegeben wird. Ein negativer Lageschätzer bedeutet, dass die jeweilige unabhängige Variable zu einem geringeren Wert der Link-Funktion und somit zu einem besseren Kosmetikscore führt [51]. Für die folgenden unabhängigen Variablen konnte ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden:

- Tumorstadium ($p = 0,047$)
- Nachresektion ($p = 0,004$)
- Operationsart (IORT) ($p = 0,048$)
- Tumorlokalisierung im unteren inneren Quadranten ($p = 0,004$).

Ein kleiner Tumor, das Ausbleiben einer Nachresektion sowie die Operation ohne IORT (negative Lageschätzer) führen demnach zu einem besseren Kosmetikscore. Die Tumorlokalisierung im unteren inneren Quadranten (positiver Lageschätzer) führte zu einem schlechteren Kosmetikscore als die Lokalisation im oberen äußeren Quadranten. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass das Vorkommen im unteren inneren Quadranten äußerst selten war ($n = 4$).

Tabelle 4.10: Ergebnis der ordinalen Regressionsanalyse: Schwellen- und Lageschätzer mit entsprechender Signifikanz

		Schätzer	Standardfehler des Schätzers	Signifikanz (p-Wert)
Schwelle	<i>Kosmetikscore</i>			
	sehr gut	-1,500	0,659	0,023
	gut	0,088	0,658	0,894
	zufriedenstellend	1,065	0,697	0,127
Lage	<i>Intervall Operation-Radiatio</i>	-0,002	0,004	0,564
	<i>Tumorgröße</i>			
	pT1	-0,514	0,259	0,047
	pT2	0		
	<i>Nachresektion</i>			
	nein	-0,736	0,253	0,004
	ja	0		
	<i>Chemotherapie</i>			
	ohne	-0,890	0,478	0,63
	mit	0		
	<i>Operationsart</i>			
	Kontrolle	-0,492	0,249	0,048
	IORT	0		
	<i>Lokalisation</i>			
	oben innen	0,170	0,328	0,603
	unten innen	1,320	0,456	0,004
unten außen	-0,305	0,424	0,473	
oben außen	0			

4.4.3 Korrelation der subjektiven und objektiven Beurteilung nach IORT

Die objektive ärztliche Bewertung erbrachte, wie in der Tabelle 4.11 dargestellt, häufiger ein sehr gutes bis gutes Ergebnis (85,5%) als die subjektive Bewertung durch die Patientinnen (78,3%). Eine Übersicht der zur Scoreberechnung subjektiv und objektiv erhobenen Einzelparameter ist in der Tabelle 4.12 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass vornehmlich die Symmetrie unterschiedlich bewertet wurde. Aus Patientinnensicht fand sich in 42,0% der Fälle eine gute Symmetrie und bei der objektiven Beurteilung in 56,5%. Um die Korrelation zwischen dem subjektiven und dem objektiven Kosmetikscore zu ermitteln, wurde auch hier der κ – Wert nach Cohen berechnet [48]. Hierbei zeigte sich bei einem Wert von $\kappa = 0,51$ ($p < 0.001$) eine moderate Übereinstimmung [49].

Tabelle 4.11: Subjektiv und objektiv ermittelter Kosmetikscore

	subjektive Beurteilung (n = 69)		objektive Beurteilung (n = 69)	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Kosmetikscore (subj.)</i>				
sehr gut	30	43,5	33	47,8
gut	24	34,8	26	37,7
zufriedenstellend	9	13,0	6	8,7
schlecht	6	8,7	4	5,8

Tabelle 4.12: Subjektiv und objektiv bewertete Parameter zur Berechnung des Kosmetik-scores

	subjektive Beurteilung		objektive Beurteilung	
	Anzahl n	%	Anzahl n	%
<i>Symmetrie</i>				
starke Diskrepanz	10	14,5	2	2,9
leichte Diskrepanz	30	43,5	28	40,6
gute Symmetrie	29	42,0	39	56,5
<i>Volumendefekt</i>				
ausgeprägter Entnahmedefekt mit Dellenbildung	5	7,1	3	4,3
geringer Entnahmedefekt	28	40,0	27	38,6
kein Defekt	37	52,9	40	57,1
<i>Narbeneinziehung</i>				
starke Narbeneinziehung mit Hautretraktion	9	12,9	7	10,0
geringe Narbeneinziehung	29	41,4	30	42,9
Narbe im Hautniveau	32	45,7	33	47,1
<i>Verlagerung der Brustwarze und/oder Submammärfalte</i>				
starke Brustwarzen/ Submammärfaltenverlagerung (> 2 cm)	7	10,0	3	4,3
mäßige Brustwarzen/ Submammärfaltenverlagerung (< 2 cm)	9	12,9	15	21,4
keine Brustwarzen/ Submammärfaltenverlagerung	54	77,1	52	74,3

5 Diskussion

5.1 Akuttoxizität

Als akute Nebenwirkungen werden Folgeerscheinungen bezeichnet, die innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Therapie auftreten [52]. In der vorliegenden Arbeit wurde die postoperative Morbidität anhand der Fotodokumentation und der Krankenakten erfasst. Akute Nebenwirkungen traten nach der IORT in 2,5 - 12,5% der Fälle und in der Kontrollgruppe in 1,1 - 6,9% der Fälle auf. Höhergradige Toxizitäten wurden in der IORT-Gruppe bei 3,8% und in der Kontrollgruppe bei 1,1% der Patientinnen beobachtet. Es handelte sich dabei um Hämatome, die eine operative Revision erforderlich machten. Auch in anderen IORT-Studien verlief die Akuttoxizität insgesamt mild. Toxizitäten dritten und vierten Grades wurden nur in Einzelfällen (1,3 – 3%) [53] [54] oder gar nicht beobachtet [16] [33] [34] [35] [55] [56] [57] [58]. Entweder handelte es sich dabei um Hämatome, wie im eigenen Kollektiv, oder um Abszesse. Eine Zusammenfassung der eigenen IORT-Daten verglichen mit den Ergebnissen anderer IORT-Studien und der Standardtherapie findet sich in der Tabelle 5.1. Der unmittelbare Vergleich zwischen den einzelnen Studien gestaltet sich jedoch schwierig. So betrug die intraoperative Bestrahlungsdosis mit dem Intrabeam®-System 20 Gy an der Applikatoroberfläche, während bei der IORT mit Elektronen (Linac, Novac7®) Dosierungen von 10 bis 21 Gy zu Anwendung kamen. Auch waren Unterschiede im operativen Prozedere, der Erfassungszeiträume, -kriterien und -methoden zu verzeichnen. Beispielsweise beschrieben Joseph et al. [57] eine vergleichsweise hohe Infektionsrate von 17% nach IORT. Diese resultierte allerdings daraus, dass die ersten 16 von 35 Patientinnen keine prophylaktische Antibiose erhalten hatten. In unserem Patientenkollektiv wurde dagegen allen Frauen eine perioperative Antibiotikaphylaxe appliziert. Elliot et al. [53] führten bei jeder Patientin post operationem eine Sonografie der Mamma durch und fanden in 100% der Fälle ein Serom. Davon waren 25% (17 von 67) auf Grund von Schmerzen oder einer Schwellung therapeutisch relevant und es erfolgten jeweils drei Aspirationen, um die Serome innerhalb von sechs Wochen vollständig zu entfernen. Im vorliegenden Patientenkollektiv war eine Sonografie nur bei klinischem Verdacht auf Hämatome oder Serome durchgeführt worden und führte damit zu einer niedrigeren Detektionsrate. Wenn sich zusammenfassend nach Durchführung der IORT im Vergleich zur Standardtherapie auch eine nur leicht erhöhte Nebenwirkungsrate ergibt, können doch sämtliche Folgeerscheinungen das Wohlbefinden

der Patientin beeinträchtigen. Darüber hinaus sind postoperative Nebenwirkungen auch mit einem negativen Effekt auf die Langzeitkosmetik assoziiert [59]. In einer Studie von Olivotto et al. [60] führten akute Brustkomplikationen wie ausgeprägte Ödeme, große Hämatome und Wundinfektionen zu einer höheren Rate an persistierenden Brustindurationen. Eine abschließende Bewertung der Akuttoxizität nach der IORT ist jedoch derzeit nicht möglich, da ein randomisierter Vergleich mit der Standardtherapie anhand einer standardisierten Erfassung noch aussteht.

Tabelle 5.1: Erhobene Akuttoxizität nach IORT bzw. alleiniger brusterhaltender Operation und Literaturvergleich (Zahlenangaben zur Toxizität in %)

IORT-Studie	n	Bestrahlungseinheit	postop. Infektion	Wundheilungsstörung	Hämatom	Serom	Ödem	Narbenretraktion
Erhobene Akuttoxizität nach IORT und Literaturvergleich								
Breuninger (2013)	80	Intrabeam®	3,8	7,6	6,3	2,5	12,5	5
Dubois (1997) [34]	51	portable IORT-Einheit	-	-	-	-	-	-
Merrick (1997) [33]	21	Linac	-	-	-	-	-	-
Vaidya (2001) [35]	25	Photon Radio-surgery Syst. (PRS)	4	8	-	-	-	-
Veronesi (2001) [16]	101	Novac7®	2	-	3	-	3	-
Reitsamer (2002) [61]	156	Linac	1,3	1,3	1,3	-	-	-
Joseph (2004) [57]	35	Intrabeam®	17	-	-	-	-	-
Kraus-Tiefenbacher (2006) [55]	85	Intrabeam®	2	2	-	6	-	-
Mussari (2006) [58]	47	Linac	8,5	-	-	-	-	-
Chua (2010) [54]	58	Intrabeam®	12,1	-	17,3	-	-	-
Lemanski (2010) [56]	42	Linac	2,4	7,1	11,9	-	-	-
Piroth (2010) [21]	54	Novac7®	-	-	3,7	5,5	16,7	-
Elliot (2011) [53]	67	Intrabeam®	1,5	1,5	-	100	-	-
Erhobene Akuttoxizität nach alleiniger brusterhaltender Operation und Literaturvergleich								
Breuninger (2013)	87	-	2,3	2,3	2,2	3,4	7	2
Waljee (2008) [62]	714	-	13,2	2,9	1,8	14,6	-	-

5.2 Chronische Toxizität

Neben chronischen Schmerzen sind Hyperpigmentierungen, Teleangiectasien, Fibrosen und Ödeme typische Spätnebenwirkungen an der bestrahlten Mamma [52]. Die chronischen Nebenwirkungen wurden in dieser Arbeit 2 Jahre post operationem in der IORT- und der Kontrollgruppe anhand eines Fragebogens erfasst und innerhalb der IORT-Gruppe zusätzlich durch eine ärztliche Untersuchung objektiv beurteilt. In Tabelle 5.2 und Tabelle 5.3 findet sich eine Übersicht der eigenen Ergebnisse zur chronischen Toxizität nach der IORT bzw. der Standardbehandlung im Vergleich zu einigen anderen aktuellen Studien. In der folgenden Diskussion werden die untersuchten Nebenwirkungen separat betrachtet.

Tabelle 5.2: Chronische Nebenwirkungen nach IORT im Literaturvergleich (Zahlenangaben zur Toxizität in %)

IORT-Studie	n	Bestrahlungsmethode	mediane NBZ	Schmerzen	Hyperpigmentierung	Teleangiectasien	Induration der Mamma	Tumorbettinduration	Ödem
Breuninger (2013)	70	Intrabeam® 20 Gy plus WBRT 50,4 Gy	24 m	58,6	12,9	7,1	7	74,3	15,7
Merrick (1997) [33]	21	Linac (Elektronen) 10/15 Gy plus WBRT 45-50 Gy	71 m	-	-	-	-	10	-
Luini (2005) [63]	101	Novac7® (Elektronen), 17/19/21 Gy ohne WBRT (n = 84), 10/15 Gy plus WBRT 40/44 Gy (n = 17)	42 m	-	-	-	-	16	3
Mussari (2006) [58]	47	Linac (Elektronen) 20/22/24 Gy	48 m	2	2 ¹	2 ¹	-	32	2
Lemanski (2006) [29]	42	Linac (Elektronen) 10 Gy plus WBRT 50 Gy	9,1 a	-	-	4,8	-	14	-
Lemanski (2010) [56]	42	Linac (Elektronen) 21 Gy	30 m	-	-	-	-	9,5 ²	-
Piroth (2010) [21]	54	Novac7® (Elektronen) 10 Gy plus WBRT 50,4 Gy	25 m	-	7,4	5,6	25,9	-	-
Wenz (2010) [64]	79	Intrabeam® 20 Gy plus WBRT 46-50 Gy	36 m	20	6	6	57	-	8
Elliot (2011) [53]	63	Intrabeam® 20 Gy (n = 11 Pat. plus WBRT ³)	28,2 m	-	1,6	3,2	-	100	-

¹ nur drittgradige Toxizität angegeben

² Fibrose zweiten Grades (keine Angabe zu erstgradigen Fibrosen)

³ Dosis der WBRT nicht angegeben

Tabelle 5.3: Chronische Toxizität nach alleiniger perkutaner Radiatio (Zahlenangaben zur Toxizität in %)

Studie	Mediane NBZ	n	perkutaner Bestrahlung	Schmerzen	Hyperpigmentierung	Teleangi-ektasien	Induration der Mamma	Tumorbet-induration	Ödem
Breuninger (2013)	2 a	76	50,4 Gy WBRT plus 10 Gy Boost	36,9	13,1	6,5	5,3	23,7	6,6
Hoeller (2003) [65]	8 a	259	55 Gy WBRT	54	22	20	43		4
Poortmans EORTC Trial 22881/10882 (2004) [66]	5 a	2661	50 Gy WBRT plus 16 Gy Boost	-	-	-	49,7	66,5	-
Ishiyama (2006) [67]	3,8 a	193	50 Gy WBRT (n = 25 plus 10 Gy Boost)	73	19		65		-
Lilla (2007) [68]	4,3 a	421	50-50,4 Gy plus 5-20 Gy als Boost oder 56 Gy WBRT ohne Boost	33,7	-	50,8	62		17,6

5.2.1 Chronische Schmerzen

In der Literatur wurden **Schmerzen** als chronisch bezeichnet, wenn diese mindestens über 2, 3 oder 6 Monate post operationem andauerten [69] [70]. Chronische Schmerzen traten nach brusterhaltenden Operationen und perkutaner Bestrahlung in 20 - 73% der Fälle auf [67] [71] [72]. Im vorliegenden Patientinnenkollektiv wurden Schmerzen nach IORT zu 58,6% und in der Kontrollgruppe zu 36,9% angegeben, wobei starke Schmerzen in jeder Gruppe nur in 1% der Fälle auftraten.

Chronische Schmerzen als Folge eines operativen Eingriffes sind entweder nozizeptiven oder neuropathischen Ursprungs. Während nozizeptive Schmerzen nach abgeschlossener Wundheilung regredient sind, können neuropathische Schmerzen auf unbestimmte Zeit andauern. Der unmittelbare postoperative Schmerz ist sowohl nozizeptiver als auch neuropathischer Natur, wobei mit fortschreitender Wundheilung die neuropathische Komponente dominiert [73]. Jung et al. [73] klassifizierten chronische Schmerzen nach Behandlung des Mammakarzinoms in Phantomschmerzen nach Mastektomie, intercostobrachiale Neuralgien als Folge einer Schädigung des N. intercostobrachialis, Neuromschmerzen und Schmerzen als Folge von Verletzungen anderer Nerven (z.B. anderer intercostaler Nerven). Als präoperative Risikofaktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzzustände fanden sich in der Literatur ein jüngeres Alter (18 - 39 Jahre) [69] [70] [72], präoperative Schmerzen in der Brust [71] [72], Schmerzen in anderen Regionen als der Brust [72], chronische Schmerzen,

die bereits präoperativ bestanden hatten [70], die genetische Disposition hinsichtlich einer erhöhten Schmerzsensibilität [70] [71] und das weibliche Geschlecht [70]. Als intraoperative Risikofaktoren wurden die Operation selbst mit einem vergleichsweise höheren Risiko nach Thorakotomie, Brust- oder Leistenhernienoperationen und die Axilladisektion angegeben sowie deren mögliche Komplikationen wie Nachblutungen, Infektionen, akute postoperative Schmerzen und Reoperationen [70]. Weiterhin wurde in einigen Untersuchungen ein negativer Einfluss der Strahlentherapie gesehen [72] [74], wobei Andersen et al. [69] deren Einfluss als nicht hinreichend gesichert ansahen. Ishiyama et al. [67] beschrieben einen negativen Effekt der Boostbestrahlung. Die Verabreichung einer Chemotherapie ohne Taxane führte nicht zu einem vermehrten Auftreten von chronischen Schmerzen [72]. Zur Beantwortung der Frage, ob Taxane, die als Risikofaktor für die periphere Neuropathie und neuropathische Schmerzen gelten [57] [75], auch zu einer erhöhten Schmerzinzidenz im Tumorbett führen, liegen bisher keine Daten vor.

In der vorliegenden Untersuchung stellte sich die Durchführung der IORT als einziger signifikanter Einflussparameter auf die Entstehung von chronischen Schmerzen in der behandelten Mamma heraus ($p = 0,009$). Die Odds Ratio betrug 2,42 (95% KI 1,25 - 4,72). Der BMI, das Tumorstadium, die Tumorklassifikation, Nachresektionen, Chemotherapien und das zeitliche Intervall zwischen der Operation und der perkutanen Radiatio hatten dagegen keinen signifikanten Einfluss. Zu der Thematik Schmerz nach IORT plus WBRT liegen in der Literatur bisher nur vereinzelt Studien vor. In einer matched-pair Studie ($n = 69$) von Welzel et al. [76] wurde die alleinige IORT mit der IORT plus WBRT (46 - 50 Gy) und mit der WBRT (56 Gy) verglichen. Die Datenerhebung erfolgte anhand eines Fragebogens. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten wurde ein Trend zu häufigeren Schmerzen und reduzierter Lebensqualität nach IORT plus WBRT verglichen mit der ausschließlich perkutan bestrahlten WBRT-Gruppe gesehen. Die Gruppe mit alleiniger IORT hatte signifikant weniger moderate bis starke Schmerzen (9%) als die Gruppe mit IORT plus WBRT (35%). Andersen et al. [77] untersuchten in einer retrospektiven Studie an 238 Patientinnen, die im Rahmen der TARGIT-Studie randomisiert worden waren (126 Patientinnen in der IORT-Gruppe und 112 Patientinnen in der WBRT-Gruppe), ebenfalls das Auftreten von persistierenden Schmerzen. Nach einer medianen Nachbeobachtungsperiode von 17 Monaten hatten in der IORT-Gruppe 24,6% und in der WBRT-Gruppe 33,9% Schmerzen im Bereich der Mamma, der Brustwand, der Axilla oder des Armes ($p = 0,11$). Die Schmerzen waren dabei überwiegend in der Mamma lokalisiert (WBRT-Gruppe zu 81,6%; IORT-Gruppe zu 83,9%). Es wurde eine Odds Ratio von 1,57 für persistierende Schmerzen nach brusterhaltender Operation und WBRT, verglichen mit der IORT-Gruppe, berechnet. Somit liegen 2 Untersuchungen vor, in denen Schmerzen nach

alleiniger IORT seltener als nach der WBRT vorkommen. Allerdings wurde nur in der Studie von Welzel et al. die IORT plus WBRT mit der alleinigen WBRT verglichen und führte in dieser Form wie in der vorliegenden Untersuchung zu einem höheren Anteil von Patientinnen mit chronischen Schmerzen. Die Ursache für den häufiger auftretenden Schmerz ist Welzel et al. zufolge bisher unklar [76]. Lemanski et al. diagnostizierten häufigere Schmerzen nach IORT bei Patientinnen, die eine Fibrose der Mamma entwickelt hatten [29].

Tasmuth [78] und Stanton [79] wiesen anhand ihrer Untersuchungen nach, dass die Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen durch chronische Schmerzen im Tumorbett beeinträchtigt wird. Darüber hinaus hatten Schmerzen langfristig einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität als das kosmetische Ergebnis [79]. Somit gehören Schmerzen aufgrund ihrer Häufigkeit für Mammakarzinompatientinnen mit oder ohne IORT zum Nebenwirkungsprofil und die Erhebung der Schmerzanamnese stellt im Rahmen der onkologischen Nachsorge einen wichtigen Aspekt dar. Eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik wurde generell noch nach einem Zeitintervall von 2 bis 6 Jahren beobachtet [69] [80] [81]. Ob sich diese Entwicklung auch nach der IORT einstellt, kann nur in weiteren Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit eruiert werden.

5.2.2 Hyperpigmentierungen und Teleangiektasien

Clarke et al. [82] sahen **Hyperpigmentierungen** insbesondere im Bereich des perkutanen Elektronenboostfeldes. Als weitere Risikofaktoren wurden die Durchführung der Axilladissektion [83] und die Einnahme von Tamoxifen [84] beschrieben. Hyperpigmentierungen traten in der vorliegenden Untersuchung mit und ohne IORT etwa gleich häufig auf (13% bzw. 14%). In der Literatur wurden nach IORT mit maximal 7,4% [21] insgesamt seltener Hyperpigmentierungen gesehen als nach perkutaner Radiotherapie mit bis zu 22% [65]. Die Schonung der Haut im Rahmen der IORT wäre hierfür als Ursache denkbar. Dass es sich bei Hyperpigmentierungen um teilweise reversible Veränderungen handelt, wurde in den Untersuchungen von Deutsch et al. [83] und Chen et al. [81] deutlich, in denen ein längeres Intervall zwischen Operation und Nachuntersuchung mit einem selteneren Auftreten von Hyperpigmentierungen assoziiert war. Reversible Verläufe zeigten sich insbesondere bei Bestrahlungsenergien von mehr als 6 MeV [52].

Teleangiektasien wurden nach brusterhaltender Operation und perkutaner Radiotherapie in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0% bis 34% [18] [81] [85] [86] angegeben. In der vorliegenden Arbeit traten Teleangiektasien in der IORT- Gruppe in 7,1% (obj. 10,0%) und in der Kontrollgruppe in 6,5% der Fälle auf. In der IORT-Gruppe fanden sich ausschließlich

erstgradige und in der Kontrollgruppe erst- und zweitgradige Befunde. Während ein höheres Alter als pathogenetischer Faktor in der Literatur kontrovers diskutiert wurde [68] [87] [88], hatten Raucher in der Studie von Lilla et al. [68] ein erhöhtes Risiko, Teleangiektasien zu entwickeln. In derselben Studie wurden als weitere patientenassoziierte Risikofaktoren Allergien und die Hypertonie beschrieben, wobei bei der Hypertonie eher die medikamentöse Therapie als Ursache angesehen wurde. So haben verschiedene Diuretika und ACE-Hemmer phototoxische Effekte und könnten auch die Radiosensitivität erhöhen. Auch Böhler et al. [89] identifizierten die arterielle Hypertonie als signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von Teleangiektasien, vermuteten aber einen protektiven Effekt von peripher wirksamen Medikamenten wie ACE-Hemmern auf eine noch nicht irreversibel modifizierte Mikrozirkulation. Dem BMI kam bei moderner CT-basierter Bestrahlungsplanung mit Verringerung einer Dosisinhomogenität im Gegensatz zu älteren Untersuchungen keine Bedeutung zu [68]. Deutsch [83] und Roelstraete [90] verzeichneten eine höhere Rate von Teleangiektasien nach Axilladisektionen. Weiterhin waren die Durchführung einer Boostbestrahlung [18] [91], eine hohe Bestrahlungsdosis [68] [92], größere Fraktionsdosen (2,5 Gy viermal wöchentlich), eine Hautdosis von mehr als 50 Gy [93], die Verwendung von Elektronen zur Boostapplikation und eine doxorubicinhaltige adjuvante Chemotherapie mit dem vermehrten Auftreten von Teleangiektasien assoziiert [18]. Auch Johansen et al. [94] sahen nach einer Chemotherapie mit CMF vermehrt Teleangiektasien, wobei unklar blieb, ob diese durch die Chemotherapie selbst oder als Folge der Akutreaktion in Form einer feuchten Desquamation hervorgerufen worden waren. Die Korrelation von feuchten Epidermolysen mit dem Auftreten von Teleangiektasien wurde in mehreren Studien nachgewiesen [68] [87] [88]. Turesson et al. [88] verstanden Teleangiektasien als Späteneffekt nach mechanischer Beschädigung von oberflächlichen Kapillaren durch die feuchte Desquamation. Bentzen et al. [87] vermuteten, dass eine temporäre Störung der epidermalen Protektion und somit der Protektion von Endothelzellen zu einer vermehrten Ausbildung von Teleangiektasien als Spätreaktion führt und dass eine durch die Bestrahlung induzierte reduzierte vaskuläre Dichte durch die permanente Dilatation von verbliebenen Kapillaren, Venulen und Arteriolen kompensiert wird [95].

In einer Untersuchung von Rose et al. [96] zeigten sich die Teleangiektasien bei den meisten brusterhaltend operierten Patientinnen als Spätnebenwirkung 12 bis 18 Monate nach Beendigung der Therapie. Chen et al. [81] berichteten hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung von Teleangiektasien nach brusterhaltender Therapie (BET) über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Die Latenzzeit bis zur Entstehung von 90% der beobachteten Teleangiektasien betrug in einer Postmastektomieuntersuchung von Bentzen et al. [97] 4,7 Jahre. Wie aus der Tabelle 5.2 ersichtlich ist, wurden in anderen Studien nach der

intraoperativen Radiatio vergleichsweise selten Teleangiektasien diagnostiziert (0 – 6%). Auch nach einer langen Nachbeobachtungsperiode von 9 Jahren sahen Lemanski et al. [29] nur bei 2 von 50 Patientinnen (4,0%) Teleangiektasien. Da im Rahmen der IORT die Haut vom Strahlenfeld distanziert wird, ist davon auszugehen, dass auch langfristig bei diesen Patientinnen kutane Nebenwirkungen seltener auftreten werden.

5.2.3 Fibrose der Mamma

Bei der radiogenen Fibrose handelt es sich um eine chronische Nebenwirkung, die durch Fibroblastenproliferation, Ablagerungen von extrazellulärer Matrix (Kollagen), inflammatorische Infiltrate, Beeinträchtigung der Vaskularisation und einen Parenchymverlust gekennzeichnet ist [98] [99]. In diesen dynamischen Prozess sind diverse proinflammatorische sowie profibrotische Zytokine und Chemokine, die durch verschiedene Zellen, wie Makrophagen, Fibroblasten und epitheliale Zellen produziert werden, involviert [100]. In der vorliegenden Untersuchung traten in der Kontrollgruppe bei 23,7% und in der IORT-Gruppe bei 74,3% (obj. 82,9%) der Patientinnen Tumorbettfibrosen auf. In der Literatur wurden nach der IORT Fibrosen in 9,5% bis 100% [21] [29] [33] [53] [56] [58] [63] [64] und nach alleiniger perkutaner Radiatio in 24,2% bis 66,5 % der Fälle [65] [66] [67] [68] [102] [103] angegeben. Teilweise bezogen sich diese Angaben auf die Induration der gesamten Mamma, teilweise nur auf die Induration im Bereich des Tumorbettes. Üblich war auch eine Beschränkung auf die Angabe höhergradiger Befunde (Grade 3 - 4). Bei der Erhebung der eigenen Daten wurden alle palpablen Resistenzen als Fibrosen gewertet und somit auch erstgradige Befunde erfasst, denn auch ein nur diskret palpabler Befund ohne Beschwerden und Auswirkung auf die Kosmetik kann die Patientin verunsichern und stellt somit eine relevante Nebenwirkung dar.

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Fibrose wurden eine große Mamma [104] [105], eine klinische Tumorgöße von mehr als 2 cm [106] und ein höheres Alter [68] [106] beschrieben. Den Alterseffekt begründeten Borger et al. [106] mit dem prozentual höheren Anteil von Fettgewebe in der Brustdrüse, der dazu führt, dass die Fibrose leichter palpieren werden kann. Im EORTC „Boost versus no boost“ Trial 22881/10882 mit insgesamt 5318 Patientinnen war hingegen kein Einfluss des Alters erkennbar [107]. Ein negativer Effekt wurde in dieser Studie aber für eine zur Bestrahlung simultan verabreichte Chemotherapie und für die adjuvante Therapie mit Tamoxifen bei postmenopausalen Patientinnen festgestellt [107]. In einer Untersuchung von Azria et al. [108] führte der simultane Einsatz von Tamoxifen zur perkutanen Bestrahlung zu einem vermehrten Auftreten von Fibrosen. Bei simultaner Gabe von Anastrozol zur Bestrahlung zeigte sich dagegen keine erhöhte Toxizität

in Form von Fibrosen [102]. Die wichtigsten Informationen zum Einfluss der Strahlentherapie auf die Fibroserate lieferte ebenfalls der EORTC „Boost versus no boost“ Trial. Während nach 5,1 Jahren noch kein negativer Effekt der Boostbestrahlung auf die Fibroserate erkennbar war [11], fanden sich nach 10 Jahren ohne Boost in 13,2% der Fälle moderate bis schwere Fibrosen und mit Boost in 28,1% der Fälle [109]. Es zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung hinsichtlich der Boostbestrahlung und der Fibroserate nach 10 Jahren (schwere Fibrosen nach 0 Gy in 1,6%, nach 10 Gy in 3,3%, nach 16 Gy in 4,4% und nach 26 Gy in 14,4% der Fälle) [110]. Weiterhin erhöhten generell eine ansteigende Gesamtdosis der Homogenbestrahlung und im Boost-Arm das Vorhandensein postoperativer Hämatome und Ödeme signifikant das Fibroserisiko [107]. Auch in anderen Studien mit kleineren Patientinnenzahlen war ein vermehrtes Auftreten von Fibrosen nach einer höheren Gesamtdosis, Boostdosis, erhöhten Fraktionsgrößen [92] [106] [111] [112] sowie nach der Bestrahlung eines größeren Boostvolumens [106] zu verzeichnen. Johansen et al. [94] fanden zudem signifikant mehr Fibrosen in der Brust nach Bestrahlung der Axilla und zwar unabhängig von möglichen Überlappungsfeldern. Die Boostmethode, d. h. die Verwendung von perkutan applizierten Elektronen, Photonen bzw. die interstitielle Brachytherapie, hatte im oben genannten EORTC Trial keinen Einfluss auf die Fibroserate [66]. Vergleicht man die in den IORT-Studien aufgetretenen Fibroseraten miteinander (siehe Tabelle 5.2), scheinen Fibrosen nach Verwendung von Elektronen seltener aufzutreten als nach niedrigenergetischer Photonenstrahlung. Allerdings wurden insgesamt sehr unterschiedliche Therapie-schemata verwendet und es existiert bisher keine randomisierte Studie, in der die IORT mit niedrigenergetischer Röntgenstrahlung mit einem intraoperativen Elektronenboost und dem perkutanen Boost jeweils in Kombination mit der homogenen Ganzbrustbestrahlung der Mamma verglichen wird.

Unterschiedliche Angaben fanden sich in der Literatur auch bezüglich der Latenzzeit bis zum Auftreten fibrotischer Veränderungen. In der Studie von Marinus et al. [99] traten Fibrosen innerhalb von 2 - 3 Jahren nach Abschluss der Therapie auf. Obwohl die Frequenz von subkutanen Fibrosen nach 2 - 3 Jahren scheinbar ein stabiles Niveau erreichte, wurden die zweit- und drittgradigen Fibrosen kontinuierlich schlechter. Bentzen et al. [97] fanden eine Latenzzeit von 3,2 Jahren bis zur Entwicklung von 90% der beobachteten Fibrosen mit nachfolgender Stabilisierung heraus. Chen et al. [81] stellten dagegen fest, dass die Fibroserate bis zur Zwei-Jahres-Marke ansteigt und sich danach stabilisiert. In der Untersuchung von Ishiyama et al. [67] traten Fibrosen mit zunehmender Zeit (< 2 Jahre versus 2,5 Jahre versus > 5 Jahre) seltener auf.

Die Entwicklung von Fibrosen nach IORT wurde bisher nur vereinzelt untersucht. In einer Pilot-Studie zur IORT mit Elektronen (IOERT) von Luini et al. [63] wurden nach 42 Monaten bei 16% der Patientinnen Fibrosen palpiert, die innerhalb von 24 Monaten vollständig regredient waren. Ein direkter Vergleich ist jedoch nicht möglich, da nur 17 der 101 Patientinnen auch eine WBRT erhalten hatten. Veronesi et al. [113] berichten über eine schwere Fibrose in Assoziation zu einem Hämatom nach IOERT, die sich nach Ablauf von 6 Monaten am deutlichsten zeigte, weitere 6 Monate persistierte und danach zurückbildete. In der Studie von Mussari et al. [58] mit 47 Patientinnen, die 20, 22 oder 24 Gy als intraoperativen Elektronenboost ebenfalls ohne WBRT erhalten hatten, kam es innerhalb der ersten postoperativen Monate bei 14 Patientinnen zu einer Progression der Fibrose bis zu einem Peak nach 24 Monaten mit nachfolgender Stabilisierung oder langsamer, allerdings nicht vollständiger Regredienz. In einer matched-pair Studie von Welzel et al. [76] (n = 69) wurden die IORT als alleinige Therapie, die IORT plus WBRT und die WBRT miteinander verglichen. Die Gruppe mit alleiniger IORT hatte seltener höhergradige Fibrosen (14%) als die Gruppe mit IORT plus WBRT (32%). Am seltensten traten Fibrosen nach alleiniger WBRT auf (9%). Wird die IORT als antizipierter Boost durchgeführt, kommt den Untersuchungen von Blank et al. [114] zufolge dem Zeitintervall zwischen IORT und WBRT eine besondere Bedeutung zu. So zeigte sich an 91 Patientinnen eine signifikant geringere Spättoxizität bei einem längeren Intervall zwischen IORT und WBRT (Median 40 versus 34 Tage). Das mediane Zeitintervall zwischen IORT und WBRT betrug bei Patientinnen mit höhergradigen Fibrosen 34 Tage und bei Patientinnen ohne zweit- bis drittgradige Fibrosen 38 Tage. Die Autoren empfahlen daher, die WBRT frühestens 5 Wochen nach der Durchführung einer IORT einzuleiten.

Einen interessanten Therapieansatz stellten Delanian et al. [98] an 44 Patienten mit subkutanen Fibrosen der Mamma nach BET und Radiatio vor. Unter einer Kurzzeit- (6 - 12 Monate) oder einer Langzeittherapie (24 - 48 Monate) mit antioxidativen Medikamenten (Vitamin E plus Pentoxifyllin) kam es zu einer Reduktion des Fibroseareals um zwei Drittel nach im Mittel 2 Jahren. Nach Absetzen der Medikation wurde in der Kurzzeittherapiegruppe ein ausgeprägter Reboundeffekt von 40% als in der Langzeittherapiegruppe von nur 8,5% beobachtet. Die Autorin empfahl daher eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei der strahleninduzierten Fibrose um einen medikamentös beeinflussbaren und zumindest teilweise reversiblen Prozess handelt. Die Fragestellung, ob eine durch die IORT hervorgerufene Fibrose therapeutisch beeinflussbar ist, kann derzeit nicht beantwortet werden und bleibt weiteren Forschungen überlassen.

5.2.4 Ödeme

In älteren Studien wurden Ödeme nach BET und perkutaner Radiatio in 15 - 60% der Fälle beobachtet [86] [96] [115] [116]. Bei einem Patientenkollektiv, welches zwischen 1998 und 2001 im Vergleich zu früheren Untersuchungen weniger aggressiv axillär lymphonod- bzw. sentinellymphonodektomiert worden war, diagnostizierten Goffman et al. [117] nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten hingegen nur zu 9,6% Lymphödeme der behandelten Brust. Dabei hatten der BMI und die Lokalisation im oberen äußeren Quadranten in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss. Auch Rose et al. [96] beschrieben die Axilladisektion als Risikofaktor, wohingegen Wazer et al. [84] diesen negativen Einfluss nicht bestätigen konnten. Abner et al. [116] stellten nach einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten ein häufigeres Auftreten von Brustödemen nach Strahlentherapie und Chemotherapie (sequenziell und simultan) (36%) im Gegensatz zur alleinigen Radiatio (18%) fest. In einer Studie von Pezner et al. [115] wurde weder ein Einfluss der Radiatio noch der Chemotherapie gesehen; der einzige signifikante Einflussparameter für die Entstehung von Ödemen war hier die Körbchengröße. So traten Brustödeme bei Patientinnen mit den Größen A und B nur zu 15% und bei einer Größe von C, D oder DD zu 48% auf. Ein Einfluss der Hautdosis wurde Habibollahi et al. [93] zufolge nicht nachgewiesen. In der vorliegenden Analyse traten in der Kontrollgruppe bei nur 6,6% der Frauen Ödeme auf, in der IORT-Gruppe bei 15,7% (obj. 15,7%) der Patientinnen. Geht man wie Goffmann et al. [117] davon aus, dass die Operation zu einer Störung des lymphatischen Abflusses mit aggravierender Wirkung der Boostbestrahlung führt, ist es denkbar, dass eine einmalige hohe Boostdosis, wie sie bei der IORT appliziert wird, diesen Effekt verstärken und zu einem vermehrten Auftreten von Ödemen führen kann. Zu beachten ist auch der Zeitpunkt der Nachuntersuchung, da Ödeme am häufigsten im ersten Jahr nach Abschluss der Strahlentherapie [96] [115] auftreten und mit zunehmender Nachbeobachtungszeit seltener werden [52] [116]. Wie in der Tabelle 5.2. dargestellt, traten Ödeme in den erwähnten IORT-Studien seltener auf als in der vorliegenden Arbeit. Allerdings waren diese Patientinnen nach einem längeren Nachbeobachtungsintervall untersucht worden.

Jud et al. [118] wiesen in einer Studie zur computergestützten, visuellen Schmerzlokalisierung darauf hin, dass Patientinnen mit Brustödemen größere Schmerzareale aufweisen und signifikant häufiger im Bereich der Axilla Schmerzen angeben. Zum Beschwerdekomples bei Ödemen gehörten nach Goffman et al. [117] neben Schmerzen auch Hautrötungen, ein Schweregefühl der Brust und eine schlechtere Kosmetik, wobei durch die manuelle Lymphdrainage das Ödem, die Schmerzen sowie das Schweregefühl äußerst effektiv reduziert werden konnten und auch das kosmetische Resultat verbessert wurde. Es handelt sich

somit bei Ödemen um Nebenwirkungen, die einerseits mit zunehmendem zeitlichen Intervall nach Abschluss der Therapie seltener werden und zudem einer therapeutischen Intervention in Form der manuellen Lymphdrainage effektiv zugänglich sind.

5.3 Computertomografisch darstellbare Hämatoserome

Im Rahmen der vorliegenden Datenerhebung wurde anhand von CT-Aufnahmen die Häufigkeit von Hämatoseromen und deren Ausprägung nach IORT im Vergleich zur alleinigen brusterhaltenden Operation untersucht. Hierbei fanden sich nach der IORT zu 71,7% und in der Kontrollgruppe zu 51,2% Hämatoserome. Auch wiesen die Befunde nach der IORT einen größeren Durchmesser als nach der alleinigen brusterhaltenden Operation auf (3,1 cm versus 2,4 cm). Planungs- bzw. Kontroll-CTs wurden in der veröffentlichten Literatur bisher nur vereinzelt zur Bewertung von Hämatoseromen nach IORT herangezogen. Wenz et al. [64] werteten die initialen Planungs-CTs von 77 IORT-Patientinnen nach einer Nachbeobachtungsperiode von 3 Jahren aus. Bei 56 Patientinnen (72,7%) zeigten sich Serome. Signifikante Einflussgrößen für die Entstehung von Seromen waren ein größeres Brustvolumen und die Verwendung größerer Applikatoren zur Durchführung der IORT. Bei den Serompatientinnen zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz zu einem größeren Anteil mittlerer bis höherer Toxizität (Grad 0-1 Toxizitäten nach LENT-SOMA zu 48,2%) als bei den Patientinnen ohne Serom (Grad 0-1 Toxizitäten nach LENT-SOMA zu 66,7%). Weiterhin waren die Seromgröße, das Brustvolumen und die Applikatorgröße signifikant mit dem Auftreten einer Brustfibrose assoziiert. Kraus-Tiefenbacher et al. [119] untersuchten das Auftreten von Seromen im Planungs-CT nach IORT (n = 73) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit alleiniger BET (n = 86). Serome waren hierbei im CT in der IORT-Gruppe mit 81% (n = 59) häufiger als in der Kontrollgruppe mit 52% (n = 46). Die Durchführung der IORT, ein kürzeres Intervall zwischen der BET und der CT-Aufnahme sowie ein größeres Brustvolumen hatten in der multivariaten Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Seromen. Allerdings traten palpable bzw. therapierelevante Serome in der IORT-Gruppe nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Elliot et al. [53] diagnostizierten sonografisch bei allen IORT-Patientinnen (n = 67) ein postoperatives Serom. In 25% der Fälle handelte es sich um symptomatische Befunde (Schwellung und Schmerzen) und es waren jeweils ca. 3 Punktionen bis zur vollständigen Regredienz innerhalb von 6 Wochen notwendig. Auch in den mammografischen Kontrollen im Rahmen der onkologischen Nachsorge fanden sich nach der IORT häufiger pathologische Veränderungen als nach der alleinigen perkutanen Radiatio. So sahen Della Sala et al. [120] 24 Monate nach der Therapie bei IORT-

Patientinnen (Linac) signifikant häufiger mammografische Veränderungen in Form von Fettgewebsnekrosen als in der Kontrollgruppe (26,7% versus 0%). Als Ursache vermuteten die Autoren die direkte Strahlenexposition des operierten Gewebes sowie eine verzögerte Organisation des Narbengewebes. Ruch et al. [121] berichteten über mammografisch signifikant häufiger darstellbare Hämatomate und Serome nach IORT (22% versus 4%) nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Jahren.

In Zusammenschau der eigenen Daten und der bisher veröffentlichten Studien sind strukturelle Veränderungen innerhalb der ersten 2 - 3 postoperativen Jahre nach Durchführung einer intraoperativen Radiotherapie häufiger. Einerseits werden Hämatoserome mit der Zeit kleiner [122] [123] [124], andererseits sind aber auch dauerhafte negative Auswirkungen auf die Kosmetik und die Toxizität in Form von Schmerzen, Fibrosen und Fettgewebsnekrosen möglich [125]. Darüber hinaus können Veränderungen in der Bildgebung nach der IORT mit der zunehmenden Verbreitung dieser Methode zu neuen diagnostischen Herausforderungen hinsichtlich der Bildanalyse führen [121] [126].

5.4 Kosmetische Ergebnisse

Das kosmetische Ergebnis nach der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms ist von vielen verschiedenen Einflussgrößen abhängig, die sich in

- patientenabhängige Faktoren (BMI, Brustgröße, Alter, Menopausenstatus)
- tumorabhängige Faktoren (Tumorstadium, Tumorlokalisation) und
- therapieabhängige Faktoren (Ausmaß der Operation, Lokalisation der Inzision, Durchführung einer Nachresektion, Technik der Axilladisektion, Axilladisektion versus Sentinellymphonodektomie, Radiatio, Durchführung einer Chemotherapie und Hormontherapie) einteilen lassen.

Im Folgenden wird die Bedeutung der einzelnen Faktoren anhand der Literatur und der eigenen Daten erläutert und die IORT als neuer therapieabhängiger Faktor diskutiert.

5.4.1 Patientenabhängige Faktoren

Während das **Alter** in den meisten Studien keinen Einfluss auf das kosmetische Resultat hatte [103] [112] [127] [128] [129], beschrieben Taylor et al. [130] schlechtere Ergebnisse bei älteren Patientinnen. In der Studie von Waljee et al. [62] war hingegen ein jüngeres Alter ein Risikofaktor für das Auftreten von Brustasymmetrien. Die Autoren betonten in dieser Arbeit die Bedeutung von Studien zu postoperativen kosmetischen Ergebnissen, die auf der

Wahrnehmung der Patientin und nicht des Arztes beruhen, wiesen aber auch darauf hin, dass jüngere Frauen sensibler auf posttherapeutische Veränderungen der Brust reagieren und somit das Resultat tendenziell schlechter bewerten als ältere Frauen. Im Gegensatz dazu stellten Cardoso et al. [131] fest, dass in Studien, die objektivierbare Messungen zur Beurteilung der Kosmetik verwendeten, wie zum Beispiel im EORTC "Boost vs. no boost" Trial [59], das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Kosmetik ausübte. Sie vermuteten, dass die Kosmetik in Studien ohne objektivierbare Messungen bei jüngeren Frauen auf Grund des allgemein besseren Allgemeinzustandes positiver beurteilt wird.

Dem **Menopausenstatus** wurde in den Studien von Taylor et al. [130] und Cardoso et al. [131] keine unabhängige Bedeutung beigemessen. Ein höherer **BMI** resultierte in den Studien von Waljee et al. [62], Cardoso et al. [131], Clarke et al. [82] und Gray et al. [132] allerdings konsequent in einem schlechteren kosmetischen Ergebnis, wobei im eigenen Patientinnenkollektiv kein Einfluss des BMI erkennbar war. Auch die **Brustgröße** wurde als Einflussfaktor auf die Kosmetik beschrieben. Dabei führten größere Brüste zu einem ungünstigeren kosmetischen Resultat [82] [90] [104] [133]. Als Ursache beschrieben Clarke et al. [82] einerseits eine potentielle Dosisinhomogenität bei der perkutanen Radiatio und andererseits den höheren Fettanteil, der bei Patientinnen mit großer Brust sowie bei Übergewicht vorhanden ist und zu einer stärkeren Sensibilität gegenüber höheren Einzeldosen führt.

5.4.2 Tumorabhängige Faktoren

Wie in der Literatur mehrheitlich bestätigt [62] [96] [103], hatte das **Tumorstadium** in der vorliegenden Untersuchung einen signifikanten Einfluss auf das kosmetische Resultat, wobei pT1 Tumoren zu einem besseren Ergebnis führten als pT2 Tumoren. Aber nicht nur das Tumorstadium, sondern auch die **Tumorlokalisierung** beeinflusst das kosmetische Ergebnis. Im EORTC "Boost vs. no Boost" Trial war die inferiore Tumorlokalisierung mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis assoziiert [59]. Vass et al. [86] und Van Limbergen et al. [112]. beobachteten bei Tumoren speziell im unteren inneren Quadranten ein schlechtes Ergebnis. Van Limbergen et al. [112] gaben die besten Resultate bei Tumoren in zentraler Position an. In einer Untersuchung von Waljee et al. [62] waren Tumoren im unteren äußeren sowie im oberen inneren Quadranten mit einer höheren Rate an Brustasymmetrien assoziiert. Auch Fujishiro et al. [103] ermittelten für einen Tumorsitz im oberen inneren Quadranten schlechtere kosmetische Resultate. Im eigenen Patientenkollektiv korrelierte eine Tumorlokalisierung im unteren inneren Quadranten mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis, wobei eine Lokalisation außerhalb des oberen äußeren Quadranten selten auftrat.

5.4.3 Therapieabhängige Faktoren

Operation

Ein weiterer ausführlich in der Literatur beschriebener Einflussparameter ist das Ausmaß der Operation. Dabei wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass die Resektion größerer Volumina zu schlechteren kosmetischen Ergebnissen führte [59] [84] [90] [134] [135]. In diesem Zusammenhang zeigten die eigenen Daten, dass nach Durchführung einer Nachresektion, die zu einem größeren Resektionsvolumen führt, signifikant schlechtere kosmetische Ergebnisse erreicht wurden. Auch Waljee et al. [62] bestätigten den kosmetisch nachteiligen Effekt einer Reexzision. Weiterhin können akute Wundkomplikationen als postoperative Folgen das kosmetische Resultat langfristig beeinträchtigen [56] [59] [62] [86]. Cardoso et al. [131] wiesen nach, dass auch eine sichtbare Narbe einen signifikanten negativen Effekt ausübt. Eine Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses ist durch intramammäre Verschiebepplastiken und eine optimale Schnittführung, soweit onkologisch sinnvoll, möglich.

Chemotherapie

Der Einfluss der Chemotherapie auf das kosmetische Ergebnis wurde in der Literatur unterschiedlich beurteilt. In einigen Studien zeigte sich kein Effekt auf die Kosmetik [84] [112] [128], in anderen wurde ein negativer Einfluss [94] [96] [116] [136] nachgewiesen. In der Studie von Deutsch et al. [83] waren nach Gabe von Doxorubicin (Adriamycin) exzellente Ergebnisse seltener als mäßige und schlechte. Vass et al. [86] und Abner et al. [116] wiesen insbesondere einen negativen Effekt einer simultanen Radio- und Chemotherapie nach. In einer Untersuchung von Borger et al. [137] zeigte sich kein negativer Einfluss einer konkomitanten Chemotherapie, allerdings hatten nur 17 von 58 Patientinnen eine Radiochemotherapie erhalten. Im eigenen Patientenkollektiv wiesen ohne Chemotherapie 55,8% der Fälle ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis auf, wohingegen nach Durchführung einer Chemotherapie nur bei 33,9% der Patientinnen ein sehr guter Score ermittelt wurde. In der multivariaten Analyse war der Einfluss der Chemotherapie allerdings nicht signifikant ($p = 0,63$).

Hormontherapie

In den meisten vorliegenden Untersuchungen zum Einfluss der Hormontherapie (Tamoxifen) auf das kosmetische Resultat wurde kein kausaler Zusammenhang gesehen [94] [130] [138]. Deutsch et al. [83] wiesen dagegen einen negativen Einfluss von Tamoxifen nach und auch in einer Studie von Wazer et al. [84] war eine Tendenz zu schlechteren kosmetischen Ergebnissen erkennbar. Das schlechtere Ergebnis resultierte durch ein vermehrtes Auftreten

von Retraktionen. Dieser Effekt wird dadurch erklärt, dass die strahleninduzierte Fibrose zumindest teilweise über den TGF- β mediiert wird und auch Tamoxifen die Produktion des TGF- β in den Fibroblasten stimuliert [84]. Derzeit wird die Hormontherapie als sequenzielle oder simultane Medikation zur Radiotherapie empfohlen, da entweder keine negativen Effekte einer simultanen Therapie nachgewiesen wurden [139] bzw. die teilweise beobachteten Beeinträchtigungen der Kosmetik ohne klinische Relevanz waren [140].

Intraoperative Radiotherapie und perkutane Radiotherapie

Als strahlentherapeutische Risikofaktoren für ein schlechtes kosmetisches Ergebnis wurden in der Literatur die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie generell [62], hohe Gesamtdosen von mehr als 70 Gy [92] bzw. 75 Gy [112], hohe Einzeldosen [111] und die Boostbestrahlung [18] [84] [141] [142] beschrieben. Mit der Optimierung der Strahlentherapie seit Anfang der 90er Jahre verringerten sich jedoch sowohl die Akut- als auch die Spätfolgen und es wurden zunehmend bessere kosmetische Ergebnisse erreicht. Seitdem traten andere, die Kosmetik beeinflussende Faktoren in den Vordergrund, wie die Operationsmethode, das Exzisionsvolumen, die Tumorlokalisation, die Brustgröße, postoperative Infektionen oder Hämatome sowie die simultane Chemotherapie [92]. Das kosmetische Ergebnis nach Durchführung der intraoperativen Bestrahlung wurde bisher jedoch nur in wenigen Studien untersucht. Wie in der Tabelle 5.4. zusammengefasst, fanden sich nach der intraoperativen Bestrahlung zu 85 - 100% gute und sehr gute Ergebnisse. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden nach der intraoperativen Bestrahlung mit 78,3% bei der subjektiven und 85,5% bei der objektiven Bewertung überwiegend gute und sehr gute Ergebnisse erreicht. Die zu 87,7% guten und sehr guten Ergebnisse des ausschließlich perkutan bestrahlten Kontrollkollektivs waren, wie in der Tabelle 5.5 dargestellt, ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien zur ausschließlich perkutanen Radiotherapie vergleichbar. Insgesamt zeigten sich in der vorliegenden Arbeit nach Durchführung der IORT seltener gute und sehr gute Resultate als nach alleiniger perkutaner Radiotherapie. In der multivariaten ordinalen Regressionsanalyse war die Durchführung der IORT signifikant mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis assoziiert (gut versus sehr gut). Einerseits führt die intraoperative Boostbestrahlung zu einer Minimierung der Hautdosis, andererseits wird eine hohe Einzeldosis verabreicht. Sauer et al. [143] zufolge ist es denkbar, dass die kosmetischen Langzeitergebnisse durch die hohe intraoperative Einzeldosis hinter den exzellenten Ergebnissen der Standardtherapie zurückbleiben. Da bisher nur wenige Studien zur IORT plus WBRT das kosmetische Ergebnis im Vergleich zur Standardtherapie erfassen, ist eine definitive Bewertung dieser Methode zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich. Der Behandlungserfolg der IORT zeichnet sich jedoch nicht nur durch ein gutes

kosmetisches Ergebnis, sondern insbesondere auch durch eine Verringerung der Lokalrezidivrate aus. So sei betont, dass den Daten von Vaidya et al. zu Folge die 5-Jahres-Lokalrezidivrate nach der IORT plus WBRT mit 1,73% um mehr als 50% geringer war als im EORTC-Trial 22881/10882 mit 4,7% [37].

Tabelle 5.4: Kosmetische Ergebnisse nach intraoperativer Radiotherapie

Name	n	Mediane NBZ	Bestrahlungsmethode	kosmetische Bewertung
Breuninger (2013)	69	24 m	Intrabeam® 20 Gy plus WBRT 50,4 Gy	subj. 78,3% und obj. 85,5% gut und sehr gut
Elliot (2009) [53]	63	28 m	Intrabeam® 20 Gy (n = 11 Pat. plus WBRT ¹)	obj. 85% gut bis sehr gut
Dubois (1997) [34]	51	> 24 m	Portable IORT Einheit (Elektronen) 10 Gy plus WBRT 45 Gy	subj. sehr gut, objektiv in einigen Fällen gut bis ausreichend
Reitsamer (2002) [61]	151	18 m	Linearbeschleuniger (Elektronen) 9 Gy plus WBRT 51-56 Gy	obj. sehr gut
Kraus-Tiefenbacher (2006) [144]	73	25 m	Intrabeam® 20 Gy plus WBRT 46 Gy	obj. > 90% gut bis sehr gut
Merrick (1997) [33]	21	71 m	Linac (Elektronen) 10/15 Gy plus WBRT 45-50 Gy	subj. 100% sehr gut obj. in einigen Fällen gut oder ausreichend
Lemanski (2010) [56]	42	6 m	Linac (Elektronen) 21 Gy	gut bis sehr gut
Piroth (2009) [21]	54	25 m	Novac7® (Elektronen) 10 Gy plus WBRT 50,4 Gy	subj. 90,7 %, obj. 94,4% sehr gut und gut

¹ Dosis der WBRT nicht angegeben

Tabelle 5.5: Kosmetische Ergebnisse nach alleiniger perkutaner Radiatio

Studie	n	Mediane NBZ	Bestrahlungsmethode	kosmetische Bewertung
Breuninger (2013)	73	24 m	50 Gy WBRT plus 10 Gy Boost	subj. 87,7% gut und sehr gut
Romestaing (1997) [18]	600	2 a	50 Gy WBRT randomisiert mit/ohne 10 Gy Boost	subj. 90% und obj. 85% gut oder sehr gut
Vrieling EORTC trial 22881/10882 (1999) [141]	731	3 a	50 Gy WBRT (n = 364 plus 16 Gy Boost)	obj. ohne Boost 86% und mit Boost 71 % sehr gut
Fujishiro (2000) [103]	206	3 a	50 Gy WBRT (n = 24 plus 10 Gy Boost)	subj. 85% und obj. 81% gut oder sehr gut

5.5 Fehlerbetrachtung

Da für die Erfassung der Nebenwirkungen und der kosmetischen Bewertung bisher keine standardisierten Methoden etabliert wurden, zeigten sich beim Vergleich mit anderen Arbeiten Unterschiede hinsichtlich des Erfassungszeitraumes, der Erfassungsmethoden und der zu Grunde liegenden Klassifikationen. Während die Erhebung der Toxizität in der vorliegenden Arbeit auf der CTCAE v3.0 beruhte, wurden in den meisten der zitierten Studien für chronische Nebenwirkungen die LENT-SOMA - Kriterien benutzt und akute Nebenwirkungen oftmals ohne Klassifikation beschrieben. Des Weiteren erwähnten einige Autoren ausschließlich höhergradige Toxizitäten.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die retrospektive Analyse der Akuttoxizität anhand der Patientenakten. Einerseits war die Erfassung der akuten Nebenwirkungen von einer gründlichen Dokumentation aller relevanten Diagnosen abhängig, andererseits konnte die schriftliche Dokumentation anhand von Entlassungsfotos überprüft werden. Die Erfassung der chronischen Nebenwirkungen und der kosmetischen Resultate mittels Fragebogen bot jeder Patientin die gleiche inhaltliche Basis für die subjektive Bewertung der erfragten Befunde, allerdings beantwortete die Kontrollgruppe die Fragen im häuslichen Milieu und die IORT-Patientinnen stellten sich dazu in unserem Brustzentrum vor. Da die IORT-Patientinnen über die nachfolgende objektive ärztliche Untersuchung informiert waren, ist es möglich, dass sie die Fragen entweder im Sinne der mutmaßlichen Erwünschtheit oder auch kritischer als in der Kontrollgruppe beantworteten. Weiterhin wurde im Fragebogen lediglich das Vorhandensein bestimmter Symptome und deren Ausprägung, nicht jedoch eine eventuelle aktuelle Therapie erfragt. So kann beispielsweise eine zum Befragungszeitpunkt effektive manuelle Lymphdrainage die Angabe zum Vorhandensein eines Brustödems erschweren. Dies gilt auch für die Erfassung von chronischen Schmerzen, da eine aktuelle Schmerzmedikation und andere, die Nozizeption beeinflussende Faktoren wie der präoperative Schmerzstatus, die Einnahme von Aromatasehemmern und psychosoziale Faktoren [69] [71] bei der Befragung nicht berücksichtigt wurden.

Zur Bewertung von kosmetischen Ergebnissen nach der brusterhaltenden Therapie ist die Verwendung von Fragebögen, wie in der vorliegenden Untersuchung, in der Literatur weit verbreitet. Die Methoden zur Beurteilung kosmetischer Resultate sind sehr variabel. Es kommen ordinale Vier-Punkte-Skalen (schlecht, zufriedenstellend, gut, sehr gut), visuelle Analogskalen (VAS), lineare manuelle Messungen von Patientinnenfotos sowie computerassistierte lineare und volumetrische Messungen zum Einsatz [145].

Lowery et al. [146] verglichen die Reliabilität einer ordinalen Vier-Punkte-Skala (schlecht, zufriedenstellend, gut, sehr gut) mit einem Kosmetikscore, der auf fünf subskalierten Parametern beruhte, sowie mit der VAS. Die Vier-Punkte-Ordinalskala und die VAS zeigten eine unakzeptable Interobserverreliabilität, wobei die VAS das schlechteste Resultat aufwies. Aber auch die alleinige computerassistierte Fotoanalyse war in einer Studie von Veiga et al. [145] der subjektiven Beurteilung der Kriterien Symmetrie, Brustkontur und der Position der inframammären Falte unterlegen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein subskaliertes Score zur Berechnung des Kosmetikscores gewählt, um ein Resultat zu erhalten, welches auf definierten Kriterien basiert. Allerdings war nur die Verlagerung der Mamille bzw. der Submamärfalte metrisch anzugeben und die Beurteilung der Symmetrie, des Entnahmedefektes und der Narbeneinziehung sind durchaus vom subjektiven Empfinden der Patientin und des Arztes abhängig. Während in der Literatur die subjektive Bewertung grundsätzlich besser ausfiel als die objektive [92] [125] [127] [129], wurde in dieser Arbeit die Kosmetik objektiv besser bewertet. Hierbei ist zu beachten, dass durch die in der IORT-Gruppe zu 58,6% angegebenen chronischen Schmerzen die Zufriedenheit mit dem Ergebnis insgesamt herabgesetzt sein kann [147] und somit aufgetretene Differenzen eventuell stärker empfunden werden, als es bei der objektiven Analyse der Fall ist. Als weitere Einflussfaktoren auf die subjektive Bewertung kosmetischer Resultate werden das Körperbild der Patientin, die Bedeutung der äußeren Erscheinung, präoperative Erwartungen und die Einbeziehung in das operative Vorgehen diskutiert [127].

Der optimale Zeitpunkt zur Erfassung des kosmetischen Resultates nach brusterhaltender Therapie wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Die meisten Studien zeigten einen stabilen Anteil an exzellenten und guten Resultaten nach 3 Jahren [148]. Andere Untersucher beschrieben dagegen eine Verschlechterung des kosmetischen Resultates noch nach Ablauf von mehr als 3 [141], 5 [130] und 14 Jahren [149]. Zu einem anderen Ergebnis kamen Chen et al. [81]. Hier stabilisierte sich das kosmetische Ergebnis innerhalb von 2 Jahren, wobei die exzellenten Ergebnisse innerhalb von 5 Jahren post operationem noch zunahmen. In der vorliegenden Arbeit wurden die chronische Toxizität und das kosmetische Resultat bereits 2 Jahre post operationem, d. h. zu einem relativ frühen Zeitpunkt erfasst. Ob nach Durchführung der IORT mit zunehmender Nachbeobachtungszeit eine Veränderung des Toxizitätsprofils und der Kosmetik eintreten wird, könnte durch weiterführende longitudinale Studien geklärt werden. Die Stärke der vorliegenden Arbeit besteht in der homogenen Verteilung der klinischen und der Tumormerkmale in der IORT- und der Kontrollgruppe. Auch ist von einer standardisierten operativen und adjuvanten Therapie

auszugehen, da alle Patientinnen im gleichen Brustzentrum behandelt wurden. Nachteilig ist, dass die Patientinnen nicht randomisiert wurden und eine verblindete Beurteilung in diesem Setting weder durch die Patientinnen noch die Ärztin möglich war, so dass eine erhöhte Sensibilität bezüglich subjektiver Beschwerden in der IORT-Gruppe möglich ist. Um zukünftig einen optimalen Vergleich zwischen eigenen Daten und denen anderer Autoren durchführen zu können, ist eine standardisierte Erfassung der Toxizität und der kosmetischen Ergebnisse notwendig.

6 Zusammenfassung

Problemstellung

In der vorliegenden prospektiv geplanten, longitudinalen Datenerhebung wurden die Akuttoxizität, die chronische Toxizität und das kosmetische Resultat nach der Durchführung einer intraoperativen Bestrahlung im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom erfasst. Der Einfluss der intraoperativen Bestrahlung auf die definierten Hauptendpunkte der Untersuchung Tumorbettinduration, chronische Schmerzen und kosmetisches Ergebnis wurde multivariat analysiert.

Patientinnen und Methoden

Im Mai 2007 wurde die intraoperative Radiotherapie zur Behandlung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom am Brustzentrum des St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses in Halle (Saale) eingeführt. Die Einschlusskriterien für die Durchführung der IORT waren ein Tumordurchmesser bis zu 4 cm und eine allseitige Distanz von mindestens 1 cm zu den angrenzenden Strukturen, d.h. zur Haut und zur Brustwand. Ausschlusskriterien waren eine für die technische Durchführung der IORT ungünstige Tumorlokalisation wie die Submammärfalte oder der axilläre Fortsatz, ein multifokales oder multizentrisches Wachstum sowie die Ablehnung der IORT durch die informierte Patientin. Im Zeitraum Mai 2007 bis Oktober 2008 erhielten 80 Patientinnen eine IORT mit dem Intrabeam®-System (20 Gy, 50 kV-Photonenstrahlung) als antizipierten Boost. In allen Fällen schloss sich eine perkutane Homogenbestrahlung der Mamma mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy an. Die Kontrollgruppe umfasste 87 Patientinnen, die im gleichen Zeitraum in chronologischer Reihenfolge nach alleiniger brusterhaltender Operation die perkutane Homogenbestrahlung mit 50,4 Gy und anschließend die Boostbestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 60,4 Gy erhielten.

Das Durchschnittsalter betrug in der IORT-Gruppe 64,5 Jahre und in der Kontrollgruppe 62,3 Jahre. Der mediane BMI lag in der IORT-Gruppe bei 28,3 kg/m² und in der Kontrollgruppe bei 27,1 kg/m². In der IORT-Gruppe fanden sich zu 67,5% (n = 54) Mammakarzinome im Stadium pT1 und 65 Patientinnen (81,3%) waren nodalnegativ. Auch in der Kontrollgruppe waren überwiegend Mammakarzinome im Stadium pT1 (n = 57; 65,5%), pN0 (n = 62; 71,3%). Der mittlere Tumordurchmesser in der IORT-Gruppe betrug 16,6 mm und in der Kontrollgruppe 17,4 mm. Die Patientinnen der IORT-Gruppe erhielten zu 28,8% eine

Chemotherapie und zu 82,6% eine Hormontherapie. In der Kontrollgruppe bekamen 47,1% der Patientinnen eine Chemotherapie und 79,3% eine Hormontherapie.

Die Analyse der Akuttoxizität erfolgte retrospektiv anhand der in den Krankenakten dokumentierten Entlassungsbefunde und der Fotodokumentation. Zur Beurteilung von Hämatoseromen wurden Computertomografien beider Gruppen ausgewertet, die innerhalb von 6 Wochen nach der Operation angefertigt worden waren.

Die Erhebung der chronischen Toxizität und des kosmetischen Ergebnisses erfolgte 2 Jahre post operationem in beiden Gruppen anhand eines Fragebogens zur Selbsteinschätzung. Zur objektiven Bewertung der chronischen Toxizität und der kosmetischen Ergebnisse nach Durchführung der intraoperativen Bestrahlung wurden die IORT-Patientinnen nach der Beantwortung des Fragebogens ärztlich untersucht. Die akute und chronische Toxizität wurde anhand der CTCAE v3.0 erfasst und aus den Angaben zur kosmetischen Beurteilung ein Score berechnet, anhand dessen die Einteilung in die Kategorien sehr gut, gut, zufriedenstellend und schlecht erfolgte. Zur Berechnung des Einflusses der IORT auf die Kriterien Schmerz und Tumorbettinduration sowie auf das kosmetische Ergebnis wurden multivariate Regressionsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Akuttoxizität verlief in beiden Gruppen mild. Die häufigsten Nebenwirkungen nach der IORT waren Ödeme, die in 12,5% der Fälle auftraten und Wundheilungsstörungen, die bei 7,6% der Patientinnen zu verzeichnen waren. Bei 2 der Patientinnen mit einer Wundheilungsstörung erfolgte nach 6 bzw. 24 Monaten die operative Fistelrevision (2,5%). In der Kontrollgruppe traten Ödeme zu 6,9% und Wundheilungsstörungen zu 2,3% auf. Postoperative Infektionen entwickelten sich bei 3,8% der IORT-Patientinnen und bei 2,3% der Patientinnen aus der Kontrollgruppe. Narbenretraktionen zeigten sich in der IORT-Gruppe zu 5,0% und in der Kontrollgruppe zu 2,3%. Serompunktionen wurden in der IORT-Gruppe bei 10,0% und in der Kontrollgruppe bei 9,1% der Patientinnen durchgeführt. In einem Fall erfolgte 10 Monate nach der IORT die Exstirpation der Seromkapsel. Postoperative Hämatome wurden bei 6,3% (n = 5) der IORT-Patientinnen und zu 2,3% (n = 2) in der Kontrollgruppe diagnostiziert. Drittgradige Toxizitäten traten in der IORT-Gruppe in 3,8% (n = 3) und in der Kontrollgruppe in 1,1% (n = 1) der Fälle auf. Dabei handelte es sich in beiden Gruppen ausschließlich um revisionspflichtige Hämatome. Viert- und fünftgradige Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Computertomografisch darstellbare Hämatoserome fanden sich nach Durchführung der IORT in 71,7% der Fälle (mediane Nachbeobachtungszeit 17 Tage). Der mittlere maximale Durchmesser betrug 3,1 cm. In der Kontrollgruppe zeigten sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Tagen computertomografisch in 51,2% der Fälle Hämatoserome, wobei der mittlere maximale Durchmesser 2,4 cm betrug. Die Befunde führten nicht zu einer höheren Rate von therapeutischen Interventionen in der IORT-Gruppe.

An der Erfassung der chronischen Toxizität und des kosmetischen Ergebnisses nahmen aus der IORT-Gruppe 70 von 80 Patientinnen und aus der Kontrollgruppe 76 von 87 Patientinnen teil. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren trat als häufigste chronische Nebenwirkung in der IORT-Gruppe eine Induration des Tumorbettes auf. In der Selbsteinschätzung wurde diese Nebenwirkung von 74,3% IORT-Patientinnen angegeben. Bei der objektiven Untersuchung wurden bei 82,9% der IORT-Patientinnen Tumorbettindurationen palpiert. In der Kontrollgruppe gaben 23,7% der Patientinnen eine Tumorbettinduration an. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war die Durchführung der IORT die einzige signifikante Einflussgröße für das Auftreten einer Tumorbettinduration (Odds Ratio 9,15, $p < 0,001$, 95% KI 4,31 – 19,44). Die potentiellen Confounder BMI, Tumorgöße, Nachresektion und die Durchführung einer Chemotherapie hatten keinen Einfluss.

Eine ebenfalls häufig auftretende Nebenwirkung waren chronische Schmerzen im Tumorbett. Diese wurden nach der IORT in 58,6% und nach der Standardbehandlung in 36,9% der Fälle angegeben, wobei in jeder Gruppe nur jeweils eine Patientin starke Schmerzen hatte (IORT-Gruppe: 1,4%; Kontrollgruppe: 1,3%). Auch hinsichtlich des Auftretens von chronischen Schmerzen im Tumorbett wurde in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse unter Einbeziehung der oben genannten Confounder die IORT als einziger und hochsignifikanter Einflussparameter ($p = 0,009$) ermittelt. Die Odds Ratio betrug 2,42 (95% KI 1,25 – 4,72).

Seltenere chronische Nebenwirkungen nach der IORT waren Hyperpigmentierungen (subj. 12,9%, obj. 14,3%), Teleangiektasien (subj. 7,1%, obj. 10,0%), Indurationen der gesamten Mamma (subj. 7,1%, obj. 2,9%) und Ödeme (subj. 15,7%, obj. 15,7%), wobei keine dritt- oder viertgradigen Toxizitäten auftraten. Hyperpigmentierungen wurden in der Kontrollgruppe nahezu gleich häufig beobachtet (13,1%), während Teleangiektasien (6,5%), Indurationen der gesamten Mamma (5,3%) und Ödeme (6,6%) in dieser Gruppe seltener auftraten. Innerhalb der IORT-Gruppe zeigte sich zwischen der subjektiven und der objektiven Bewertung eine gute Korrelation für die chronischen Nebenwirkungen Tumorbettinduration ($\kappa = 0,664$) und Teleangiektasien ($\kappa = 0,636$), eine moderate Korrelation bei der Beur-

teilung von Ödemen ($\kappa = 0,567$) und Indurationen der gesamten Mamma ($\kappa = 0,41$) und eine ausreichende Korrelation bei der Bewertung von Hyperpigmentierungen ($\kappa = 0,330$).

In beiden Gruppen bewerteten die Patientinnen das kosmetische Ergebnis überwiegend mit gut bis sehr gut. Allerdings fanden sich nach Durchführung einer intraoperativen Radiotherapie vergleichsweise weniger gute bis sehr gute Resultate (IORT-Gruppe: subj. 78,3% und obj. 85,5%; Kontrollgruppe: subj. 87,7%) und häufiger zufriedenstellende und schlechte Ergebnisse (IORT-Gruppe: subj. 21,7% und obj. 14,5%; Kontrollgruppe: subj. 12,3%). In der multivariaten ordinalen Regressionsanalyse führten pT1 Tumoren im Gegensatz zu pT2 Tumoren ($p = 0,047$), das Ausbleiben einer Nachresektion ($p = 0,004$) sowie die Operation ohne IORT ($p = 0,048$) signifikant zu einem besseren Kosmetikscore. Die Durchführung einer Chemotherapie und das Intervall zwischen der Operation und der Homogenbestrahlung der Mamma hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das kosmetische Resultat. Die subjektive und die objektive Beurteilung innerhalb der IORT-Gruppe zeigte eine moderate Korrelation ($\kappa = 0,51$).

Schlussfolgerung

Die IORT mit dem Intrabeam®-System stellt eine komfortable neue Option der Boostbestrahlung beim Mammakarzinom dar. Sie ist leicht durchführbar, ohne bauliche Veränderungen in allen Operationssälen einsetzbar und erfordert nur einen geringen intraoperativen, zeitlichen Mehraufwand. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. Bezüglich der Tumorbettinduration und chronischer Schmerzen in der betroffenen Mamma ist jedoch auf einen statistisch signifikanten, negativen Einfluss der IORT hinzuweisen. Weiterhin führten die Nachresektion, größere Tumoren und die Durchführung der IORT zu einem signifikant schlechteren kosmetischen Resultat. Da bisher nur wenige Studien zur Langzeittoxizität nach intraoperativer Strahlentherapie mit adjuvanter perkutaner Homogenbestrahlung im Vergleich zur Standardbehandlung vorliegen, ist eine definitive Bewertung der intraoperativen Boostbestrahlung des Mammakarzinoms zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Daher ist die perkutane Radiatio weiterhin als Standardbehandlung anzusehen, wobei die intraoperative Radiotherapie aufgrund ihres tolerablen Toxizitätsprofils, der überwiegend guten und sehr guten kosmetischen Resultate und der in der Literatur beschriebenen sehr geringen Rezidivrate optional eine einfach anzuwendende Methode der Boostbestrahlung darstellt.

7 Literatur

- [1] Bauerfeind I, Kümmel S: Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten. In: Scharl A für die Kommission Mamma der AGO (Hrsg.): Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of the Art 2011, Zuckschwerdt, München, 2011, S. 75-87.
- [2] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 1. Aktualisierung 2008 S. 38-40, abgerufen am 1.5.2011.
- [3] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232.
- [4] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese G, Deutsch M, Fisher R, Jeong JH, Wolmark N (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241.
- [5] Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH (1985) Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56:979-990.
- [6] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R (2001) Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 12:997-1003.
- [7] Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fischer ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt (2002) Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 20:4141-4149.
- [8] Hanf V, Mundhenke C: Lokoregionäres Rezidiv. In: Scharl A für die Kommission Mamma der AGO (Hrsg.): Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of the Art 2011, Zuckschwerdt, München, 2011, S. 198-207.
- [9] van der Leij F, Elkhuizen PH, Bartelink H, van de Vijver MJ (2012) Predictive factors for local recurrence in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 22:100-107.
- [10] Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Glueck S, Nairz O, Deutschmann H, Merz F, Peintinger F (2008) Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 15:40-46.

-
- [11] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert R, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345:1378-1387.
- [12] Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL (1991) Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:269-277.
- [13] Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA (1989) Predicting the rate and extend of locoregional failure after breast conserving therapy for early breast cancer. *Cancer* 64:2217-2225.
- [14] Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, Mc Khann C (1991) Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:293-298.
- [15] Kurtz JM, Almaric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, Hans D, Pollet JF, Bressac C, Spitalier JM (1989) Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. *Cancer* 63:1907-1912.
- [16] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrada S, Ivaldi G, Tosi G, Ciocca M, Tosoni A, De Lucia F (2001) A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancer that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 37:2178-2183.
- [17] Sautter-Bihl MS, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2007) DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I. Breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 183:661-667.
- [18] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N, Gérard JP (1997) Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomised clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15:963-968.
- [19] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Tayler C, Wang Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extend of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106.
- [20] Regine WF, Ayangar KM, Komarnicky LT, Bhandare N, Mansfield CM (1991) Computer-CT planning of the electron boost in definitive breast irradiation. *Int J Rad Onc Biol Phys* 20:121-125.

-
- [21] Piroth MD, Heindrichs U, Pinkawa M, Piroth DM, Schmachtenberg A, Perez-Bouza A, Maass N, Eble MJ (2010) Intraoperative Radiotherapie (IORT) des Mammakarzinoms mit Elektronen - eigene Erfahrungen, aktuelle Aspekte und Literaturübersicht. *Geburtshilf Frauenheilk* 70:219-225.
- [22] Landis DM, Luo W, Song J, Bellon JR, Punglia RS, Wong JS, Killoran JH, Gelman R, Harris JR (2007) Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1299-1308.
- [23] Kovner F, Agay R, Merimsky O, Stadler J, Klausner J, Inbar M (1999) Clips and scar as the guidelines for breast radiation boost after lumpectomy. *Eur J Surg Oncol* 25:483-486.
- [24] Orecchia R, Veronesi U (2005) Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol* 15:76-83.
- [25] Sedlmayer F, Rahim HBK, Kogelnik HD, Menzel C, Merz F, Deutschmann H, Kranzinger M (1996) Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed. *Int J Rad Onc Biol Phys* 34:1133-1139.
- [26] Denham J, Carter M, Gill PG (1988) Conservative treatment of breast cancer - where should the booster go? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 14:399-400.
- [27] Benda RK, Yasuda G, Sethi A, Gabram SGA, Hinerman RW, Mendenhall NP (2003) Breast boost: are we missing the target? *Cancer* 97:905-909.
- [28] Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, Evans K, Dunn PA, Lambert HE, Saidan Z, Lynn J, Stewart JS (1996) Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:579-584.
- [29] Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, Fenoglio P, Ailleres N, Dubois JB (2006) Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1410-1415.
- [30] Belletti B, Vaydia JS, D' Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, Berton S, Perin T, Candiani E, Reccanello S, Veronesi A, Canzonieri V, Trovo MG, Kurt S, Zaenker KS, Colombatti A, Baldassarre G, Massarut S (2008) Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res* 14:1325-1332.
- [31] Vaeth JM (1997) Intraoperative radiation therapy in the treatment of cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 31:1-2.
- [32] Abe M (1984) Intraoperative Radiotherapie - past, present, future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:1987-1990.
- [33] Merrick HW III, Battle JA, Padgett BJ, Dobelbower RR Jr. (1997) IORT for early breast Cancer: A Report on Long-Term Results. *Front Radiat Ther Oncol* 31:126-130.

-
- [34] Dubois JB, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet Ph, Pujol H (1997) IORT in breast carcinomas. *Front Radiat Ther Oncol* 31:131-137.
- [35] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D`Souza DP, Naidu SV, Morgan S, Metaxas M, Harte KJ, Sliski AP, Thomson E (2001) Targeted intraoperative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 12:1075-1080.
- [36] Kraus-Tiefenbacher, Steil V, Bauer L, Melchert F, Wenz F (2003) A novel mobile device for intraoperative radiotherapy (IORT). *Onkologie* 26:596-598.
- [37] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, Hilaris B, Saunders C, Williams NR, Brew-Graves C, Corica T, Roncadin M, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Bulsara M, Joseph D (2011) Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1091-1097.
- [38] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS (2010) Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376:91-102.
- [39] Blohmer JU, Kimmig R, Kümmel S, Costa SD, Krämer S, Rezai M (2008) Intraoperative Strahlentherapie des Mammakarzinoms. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 48:63-67.
- [40] <http://ctep.cancer.gov/>, abgerufen am 1.4.2009.
- [41] Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, Melchert F, Wenz F (2005) Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the intrabeam system. *Tumori* 91:339-345.
- [42] Wenz F, Steil V, Herskind C, Sommer H, Friese K, Sütterlin M, Kraus-Tiefenbacher U (2007) Intraoperative Radiotherapie (IORT) beim Mammakarzinom mit dem INTRABEAM-System. Aktueller Stand der TARGIT-Studie. *Gynäkologe* 40:464-467.
- [43] Schneider F: IORT with 50 kV X-rays. In Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U (Hrsg.): *Intraoperative radiotherapie for breast cancer*. UNI-MED, Bremen, 2011, S. 42-46.
- [44] Gerber B, Kaufmann M: Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten. In: Thomssen C (Hrsg.): *Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome*, Zuckschwerdt, München, 2009, S. 54-66.
- [45] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, D`Souza D, Keshtgar M, Massarut S, Hilaris B, Saunders C, Joseph D (2005) TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 15:84-91.
- [46] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ (2007) Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18:1133-1144.
- [47] http://www.ago-online.de/_download/unprotected/00GuidelinesEnglish_1_1.pdf, abgerufen am 01.05.2008.

-
- [48] Weiss C: Basiswissen Medizinische Statistik. 4. Aufl. Springer, Heidelberg, 2008, S. 285-286.
- [49] Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159-174.
- [50] Bühl A: SPSS 16 Einführung in die moderne Datenanalyse. 11. Aufl. Pearson Studium, München, 2008, S. 247-276.
- [51] Schendera CFG: Regressionsanalyse mit SPSS. Oldenbourg Wissenschaftsverlag, München, 2008, S. 175-200.
- [52] Matuschek C, Budach W (2008) Radiogen bedingte Nebenwirkungen in der onkologischen Therapie. *Gynäkologe* 42:254-261.
- [53] Elliot RL, DeLand M, Head JF, Elliot MC (2009) Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the Intrabeam System. *Surg Oncol* 20:73-79.
- [54] Chua BH, Henderson MA, Milner AD (2011) Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy. *ANZ J Surg* 81:65-69.
- [55] Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F (2006) Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - acute toxicity. *Onkologie* 29:77-82.
- [56] Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Ailleres N, Fenoglietto P, Dubois JB (2010) Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the Montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:698-703.
- [57] Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastrich DJ, Oliver DJ, Minchin DE, Haworth A, Saunders CM (2004) Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ J Surg* 74:1043-1048.
- [58] Mussari S, della Sala WS, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, Menegotti L, Tomio L (2006) Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol* 182:589-595.
- [59] Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Maat B, Limbergen van E, Bartelink H (2000) The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *Radiother Oncol* 55:219-232.
- [60] Olivotto IA, Weir LM, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM, Lam WY, Basco VE, Jackson SM (1996) Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol* 41:7-13.
- [61] Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoca W, Glueck S, Rahim H, Kopp P, Deutschmann H, Merz F, Brandis M, Kogelnik H (2002)

- Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 8:1607-1610.
- [62] Waljee JF, Newman LA, Alderman AK (2008) Predictors of breast asymmetry after breast-conserving operation for breast cancer. *J Am Coll Surg* 206:174-280.
- [63] Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Mario Ciocca, Galimberti V, Paolo Veronesi P, Santos dos GR, Gilardi D, Veronesi U (2005) The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. *Breast Cancer Res Treat* 93:55-59.
- [64] Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sütterlin M, Kraus-Tiefenbacher U (2010) Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:1309-1314.
- [65] Hoeller U, Tribius S, Kuhlmeier A, Grader K, Fehlauer F, Alberti W (2003) Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA Scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1013-1018.
- [66] Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Bogaert van den W, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Rodrigus P, Wárlám-Rodenhuis C, Collette L, Pierart M (2004) The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomized trial. *Radiother Oncol* 72:25-33.
- [67] Ishiyama H, Niino K, Hosoya T, Hayakawa K (2006) Results of a questionnaire survey for symptom of late complications caused by radiotherapy in breast conserving therapy. *Breast Cancer* 13:197-201.
- [68] Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmeizer P, Fournier von D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Chang-Claude J (2007) Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 106:143-150.
- [69] Andersen KG, Kehlet H (2011) Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain* 12:725-746.
- [70] Schnabel A, Pogatzki-Zahn E (2010) Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen. Was wissen wir wirklich? *Schmerz* 24:517-531.
- [71] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367:1618-1625.
- [72] Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H (2009) Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 302:1985-1992.
- [73] Jung BH, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH (2003) Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 104:1-13.

-
- [74] Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P (2000) The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma. *Cancer* 88:2260-2266.
- [75] Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A, Shete S (2009) Chemotherapy induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain* 10:1146-1150.
- [76] Welzel G, Hofmann F, Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Hermann B, Sütterlin M, Wenz F (2010) Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays. *Ann Surg Oncol* 17:359-367.
- [77] Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Flyger H, Kehlet H (2012) Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: A randomized trial. *Breast* 21:46-49.
- [78] Tasmuth T, Smitten von K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E (1995) Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 6:453-459.
- [79] Stanton AL, Krishnan L, Collins CA (2001) Form or function? Part 1. Subjective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. *Cancer* 91:2273-2281.
- [80] Jahkola T (1998) Self-perceptions of women after early breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 24:9-14.
- [81] Chen PY, Vicini FA, Benitez P, Kestin LL, Wallace M, Mitchell C, Pettinga J, Martinez AA (2006) Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: a method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early-stage breast carcinoma. *Cancer* 106:991-999.
- [82] Clarke D, Martinez A, Cox RS (1983) Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1807-1813.
- [83] Deutsch M, Flickinger JC (2003) Patient characteristics and treatment factors affecting cosmesis following lumpectomy and breast irradiation. *Am J Clin Oncol* 26:350-353.
- [84] Wazer DE, DiPetrillo T, Schmidt-Ullrich R, Weld L, Smith TJ, Marchant DJ, Robert NJ (1992) Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 10:356-363.
- [85] Okumura S, Mitsumori M, Kokubo M, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, Nagata Y, Hiraoka M (2003) Late skin and subcutaneous soft tissue changes after 10-Gy boost for breast conserving therapy. *Breast Cancer* 10:129-33.
- [86] Vass S, Bairati I (2005) A cosmetic evaluation of breast cancer treatment: a randomized study of radiotherapy boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1274-1282.
- [87] Bentzen SM, Overgaard M (1991) Relationship between early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy. *Radiother Oncol* 20:159-165.

-
- [88] Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Odén A (1996) Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:1065-1075.
- [89] Böhler FK, Rhomberg W, Doring W (1992) Hypertonie als Risikofaktor für erhöhte Nebenwirkungsraten im Rahmen der Mammakarzinombestrahlung. *Strahlenther Onkol* 168:344-349.
- [90] Roelstraete A, Lancker van M, De Schryver A, Storme G (1993) Adjuvant radiation after conservative surgery for early breast cancer. Local control and cosmetic outcome. *Am J Clin Oncol* 16:284-290.
- [91] Huang EY, Chen HC, Wang CJ, Sun LM, Hsu HC (2002) Predictive factors for skin telangiectasia following post-mastectomy electron beam irradiation. *Br J Radiol* 75:444-447.
- [92] Sacchini V, Luini A, Agresti R, Greco M, Manzari A, Mariani L, Zucali R, McCormick B (1995) The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:59-64.
- [93] Habibollahi F, Phil M, Mayles HMO, Mayles WPM, Winter PJ, Tong D, Fentiman IS, Chaudary MA, Hayward JL (1988) Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:291-296.
- [94] Johansen J, Overgaard J, Overgaard M (2007) Effect of adjuvant systemic treatment on cosmetic outcome and late normal-tissue reactions after breast conservation. *Acta Oncol* 46:525-533.
- [95] Bentzen SM, Turesson I, Thames HD (1990) Fractionation sensitivity and latency of telangiectasia after postmastectomy radiotherapy: a graded-response analysis. *Radiother Oncol* 18:95-106.
- [96] Rose MA, Olivotto I, Cady B, Koufman C, Osteen R, Silver B, Recht A, Harris JR (1989) Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer - long-term cosmetic results. *Arch Surg* 124:153-157.
- [97] Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M (1989) Latent time estimation for late cutaneous radiation reactions in a single follow-up clinical study. *Radiother Oncol* 15:267-274.
- [98] Delanian S, Porcher R, Rudant J, Lefaix JL (2005) Kinetics of response to long-term treatment combining Pentoxifylline and Tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 23:8570-8579.
- [99] Marinus J, Niel CG, De Bie RA, Wiggeraad RGJ, Schoppink EM, Beukema LH (2000) Measuring radiation fibrosis: The interobserver reliability of two methods of determining the degree of radiation fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1209-1217.

-
- [100] Anscher MS (2005) The irreversibility of radiation-induced fibrosis: fact or folklore? *J Clin Oncol* 23:8551-8552.
- [101] Galper S, Blood E, Gelman R, Abner A, Recht A, Kohli A, Wong JS, Smith D, Bellon J, Connolly J, Schnitt S, Winer E, Silver B, Harris JR (2005) Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:348-357.
- [102] Valakh V, Trombetta MG, Werts ED, Labban G, Khalid MK, Kaminsky A, Parda D (2011) Influence of concurrent anastrozole on acute and late side effects of whole breast radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 34:245-248.
- [103] Fujishiro S, Mitsumori M, Kokubo M, Nagata Y, Sasai K, Mise K, Kodama H, Hiroka M (2000) Cosmetic results and complications after breast conserving therapy for early breast cancer. *Breast Cancer* 7:57-63.
- [104] Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SA, Gadeberg CC, Kjaer M, Kamby C, Juul-Christensen J, Blichert-Toft M, Overgaard M (2002) Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment - results from the Danish DBCG - 82TM national randomized trial in breast cancer. *Acta Oncol* 41:369-380.
- [105] Murphy C, Anderson PR, Li T, Bleicher RJ, Sigurdson ER, Goldstein LJ, Swaby R, Denlinger C, Dushkin H, Nicolaou N, Freedman GM (2011) Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:69-76.
- [106] Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, Hart A, Dongen van J, Lebesque J, Bartelink H (1994) Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:1073-1081.
- [107] Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Bogaert van den W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Mueller RP, Kurtz J, Morgan DAL, Dubois JB, Salamon E, Mirimanoff R, Bolla M, Hulst van der M, Carla C, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H (2008) Predictors of the risk of fibrosis at ten years at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: A study based on the EORTC trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *Eur J Cancer* 44:2587-2599.
- [108] Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, Zouhair A, Mirimanoff RO, Kramar A, Lemanski C, Dubois JB, Romieu G, Pelegrin A, Ozsahin M (2004) Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 91:1251-1260.
- [109] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Bogaert van den W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L (2007) Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259-3265.

-
- [110] Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Bogaert van den WF, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Müller RP, Dubois JB, Bolla M, Van Der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Horiot JC (2008) The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother* 12:565-570.
- [111] Dewar JA, Benhamou S, Arriagada R, Petit Y, Fontaine F, Sarrazin D (1988) Cosmetic results following lumpectomy, axillary dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol* 12:273-280.
- [112] Limbergen van E, Rijnders A, Schuere van der E, Lerut T, Christiaens R (1989) Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results. *Radiother Oncol* 16:253-267.
- [113] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, Veronesi P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Simsek S, Santos Silva L, Sances D (2005) Full-Dose Intraoperative Radiotherapy With Electrons During Breast-Conserving Surgery Experience with 590 Cases. *Ann Surg* 242:101-106.
- [114] Blank E, Welzel G, Tomé O, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F (2008) Erhöhtes Risiko von Spätfolgen bei zu kurzem Intervall zwischen intraoperativem Tumorbettboost und Mammahomogenbestrahlung. *Geburtsh Frauenheilk* 68:729-733.
- [115] Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, Desai KR, Vora N, Lipsett JA (1985) Breast edema in patients treated conservatively for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:1765-1768.
- [116] Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, Harris JR (1991) Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:331-338.
- [117] Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D (2004) Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J* 10:405-411.
- [118] Jud SM, Fasching PA, Maihöfner C, Heusinger K, Loehberg CR, Hatko R, Rauh C, Bani H, Lux MP, Beckmann MW, Bani MR (2010) Pain perception and detailed visual pain mapping in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 119:105-110.
- [119] Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Brade J, Hermann B, Siebenlist K, Wasser K, Schneider F, Sütterlin M, Wenz F (2010) 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.
- [120] Della Sala SW, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Valentini M, Di Michele S, Centonze M, Mussari S (2006) Mammographic and ultrasonographic comparison

- between intraoperative Radiotherapy (IORT) and conventional external radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. *Eur J Radiol* 59:222-230.
- [121] Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, Wenz F, Sütterlin M, Schoenberg SO, Wasser K (2009) Long-term follow-up-findings in mammography and ultrasound after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. *Breast* 18:327-334.
- [122] Oh KS, Kong FM, Griffith KA, Yanke B, Pierce LJ (2006) Planning the breast tumor bed boost: changes in the excision cavity volume and surgical scar location after breast-conserving surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:680-686.
- [123] Hurkmans C, Admiraal M, Sangen van der M, Dijkmans I (2009) Significance of breast boost volume changes during radiotherapy in relation to current clinical intraobserver variations. *Radiother Oncol* 90:60-65.
- [124] Kader HA, Truong PT, Pai R, Panades M, Jones S, Ansbacher W, Olivetto IA (2008) When is CT-based postoperative Serome most useful to plan partial breast radiotherapy? Evaluation of clinical factors affecting seroma volume and clarity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1064-1069.
- [125] Schultze J, Lössl K, Kimmig B (2008) Kosmetische Ergebnisse nach brusterhaltender, radiologischer Mammakarzinomtherapie bei Patientinnen mit intramammären Seromen. *Röntgenpraxis* 56:169-180.
- [126] Wasser K, Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, Wenz F, Sütterlin M, Schoenberg SO, Buesing KA (2012) Do structural changes in the tumour bed after intraoperative radiotherapy (IORT) of breast cancer complicate the evaluation of mammograms in a long-term follow-up? *Eur J Radiol* 81:255-259.
- [127] Sneeuw KCA, Aaronson NK, Yarnold JR, Broderick M, Regan J, Ross G, Goddard A (1992) Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer. 1. Comparison of patients' ratings, observers' ratings and objective assessments. *Radiother Oncol* 25:153-159.
- [128] Krishnan L, Jewell WR, Mansfield CM, Reddy EK, Thomas JH, Krishnan EC, Gerald K (1988) Cosmetic results in early breast cancer treated with lumpectomy, perioperative interstitial irradiation, and external beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:205-211.
- [129] Triedman SA, Osteen R, Harris JR (1990) Factors influencing cosmetic outcome of conservative surgery and radiotherapy for breast cancer. *Surg Clin North Am* 70:901-916.
- [130] Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, Mortimer JE, Myerson RJ, Radford D, Rush C (1995) Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:753-764.

-
- [131] Cardoso MJ, Cardoso J, Santos AC, Vrieling C, Christie D, Liljegren G, Azevedo I, Johansen J, Rosa J, Amaral N, Saaristo R, Sacchini V, Barros H, Oliveira MC (2007) Factors determining esthetic outcome after breast cancer conservative treatment. *Breast J* 13:140-146.
- [132] Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J (1991) Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:347-354.
- [133] Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, A' Hern RP, Owen JR, Regan J, Broad B, Yarnold JR (1994) The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol* 33:106-112.
- [134] Olivetto I, Rose MA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B, Recht A, Harris JR (1989) Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analyses of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Biol* 17:747-753.
- [135] Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD (2003) Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*. 90:1505-1509.
- [136] Budrukkar AN, Sarin R, Shrivastava SK, Deshpande DD, Dinshaw KA (2007) Cosmesis, late sequelae and local control after breast-conserving therapy: influence of type of tumour bed boost and adjuvant chemotherapy. *Clin Oncol* 19:596-603.
- [137] Borger JH, Keijser AH (1987) Conservative breast cancer treatment: Analysis of cosmetic results and role of concomitant adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1173-1177.
- [138] Wazer DE, Morr J, Erban JK, Schmid CH, Ruthazer R, Schmidt-Ullrich RK (1997) The effects of postradiation treatment with tamoxifen on local control and cosmetic outcome in the conservatively treated breast. *Cancer* 80:732-740.
- [139] Harris EER, Hwang WT, Fox K, Solin LJ (2005) Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conserving treatment. *J Clin Oncol* 23:11-16.
- [140] Dunst J, Budach W, Feyer P, Harms W, Sauer R, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon T, Wenz F (2008) Strahlentherapie beim Mammakarzinom - Expertenplenum. *Breast Care* 3:439-443.
- [141] Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Hulst van der M, Schueren van der E, Bartelink H (1999) The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:677-685.
- [142] Pezner RD (1994) Cosmetic breast fibrosis: It's the local boost! *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:1251-1252.

-
- [143] Sauer R, Wenz F, Strnad V, Haase W, Souchon R, Sautter-Bihl ML (2005) Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs. *Strahlenther Onkol* 181:417-423.
- [144] Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, Steil V, Melchert F, Wenz F (2006) Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:377-381.
- [145] Veiga DF, Neto MS, Garcia EB, Filho JV, Juliano Y, Ferreira LM, Rocha JL (2002) Evaluations of theaesthetic results and patient satisfaction with the late pedicled TRAM Flap Breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 48:515-520.
- [146] Lowery JC, Wilkins EG, Kuzon WM, Davis JA (1996) Evaluation os aesthetic results in breast reconstruction: an analysis of reliability. *Annals of plastic surgery* 36:601-607.
- [147] Patterson MP, Pezner RD, Hill LR, Vora NL, Desai KR, Lipsett JA (1985) Patient self-evaluation of cosmetic outcome of breast-preserving cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1849-1852.
- [148] Vrieling C, Collette L, Bartelink E, Borger JH, Brenninkmeyer SJ, Horiot JC, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Schueren van der E, Dongen van JA, Limbergen van E, Bartelink H (1999) Validation of the methods of cosmetic assessment after breast-conserving therapy in the EORTC "boost versus no boost" trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:667-676.
- [149] Fehlauer F, Tribius S, Höller U, Rades D, Kuhlmeiy A, Bajrovic A, Alberti W (2003) Long-term radiation sequelae after breast-conserving therapy in women with early-stage breast cancer: an observational study using the LENT-SOMA scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:651-658.
- [150] Bauer LE: Akuttoxizität und Kosmetik nach intraoperativer Radiotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Dissertation, Universität Heidelberg, 2006.
- [151] Garbay JR, Rietjens M, Petit JY (1992) Résultats esthétiques de la reconstruction mammaire après amputation pour cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 21:405-412.

8 Anhang

8.1 Akute Nebenwirkungen

Tabelle 8.1: Akute Nebenwirkungen anhand der CTCAE v3.0 [40]

Adverse Event Unerwünschtes Ereignis	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<i>Hämatom</i>	minimale Symptome, keine invasiven Maßnahmen erforderlich	minimalinvasive Therapie erforderlich (Aspiration)	operativer Eingriff oder Transfusion erforderlich	lebensbedrohliche Folgen, Notfallintervention erforderlich	Tod
<i>Serom</i>	asymptomatisch	symptomatisch, Aspiration erforderlich	symptomatisch, operativer Eingriff erforderlich	-	-
<i>Infektion</i>	-	lokalisiert, Lokalthherapie erforderlich	intravenöse Antibiose oder operative Intervention erforderlich	lebensbedrohliche Folgen (Sepsis, Nekrose)	Tod
<i>Wundheilungsstörungen</i>	oberflächliche Nahtdehiszenz, <= 25%	Nahtdehiszenz von >25%, Lokalthherapie erforderlich	operativer Wundverschluss erforderlich	großer Defekt, plastische Deckung erforderlich	-
ohne Klassifikation erfasst					
<i>Ödem</i>	ja	nein			
<i>Narbenretraktion</i>	ja	nein			

8.2 Chronische Nebenwirkungen

Tabelle 8.2: Chronische Nebenwirkungen anhand der CTCAE v3.0 [40]

Adverse Event Unerwünschtes Ereignis	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Schmerz	leichte Schmerzen, keine Funktions- beeinträchtigung	mittelstarke Schmerzen mit Funktionsbeein- trächtigung aber keine Einschränkung der ATLs	schwere Schmerzen mit starker Beein- trächtigung der ATLs	inaktivierende Schmerzen	-
Hyperpigmentation	leichtgradig oder lokalisiert	ausgeprägt oder generalisiert	-	-	-
Teleangiektasien	wenige	einige	viele und konfluierend	-	-
ohne Klassifikation erfasst					
Ödem	ja	nein			
Induration des Tumorbettes	ja	nein			
Induration der Brust	ja	nein			

8.3 Kosmetikscore

Tabelle 8.3: Parameter zur Kosmetikscoreberechnung nach Bauer [150] und Garbay [151]

	<i>Punkte</i>		
	0	1	2
<i>Parameter</i>			
Symmetrie zur kontralateralen Seite	starke Diskrepanz	leichte Diskrepanz	gute Symmetrie
Volumendefekt	ausgeprägter Entnahmedefekt mit Dellenbildung	geringer Entnahmedefekt	kein Defekt
Narben-einziehung	starke Narbeneinziehung mit Hautretraktion	geringe Narbeneinziehung	Narbe im Hautniveau
Verlagerung der Brustwarze und/oder Submammärfalte	starke Brustwarzen/Submammärfaltenverlagerung (> 2cm)	mäßige Brustwarzen/Submammärfaltenverlagerung (< 2 cm)	keine Brustwarzen/Submammärfaltenverlagerung

Die Fragen 7. bis 10. des Fragebogens (siehe Kapitel 8.4) beinhalten die Parameter zur Kosmetikscoreberechnung. Das Ergebnis wurde in Abhängigkeit des erzielten Punktwertes von 0 bis 8 folgendermaßen beurteilt:

- 7 bis 8 Punkte: sehr gut
- 5 bis 6 Punkte: gut
- 4 Punkte: zufriedenstellend
- 0 bis 3 Punkte: schlecht

8.4 Fragebogen

Name:

Vorname:

Datum:

Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage eine Antwort an.

1. Leiden Sie unter Schmerzen im Bereich der operierten Brust?

- nein
- leicht
- mäßig
- stark

2. Sind an der bestrahlten Brust Pigmentflecken neu aufgetreten?

- nein
- ja, aber nur geringfügig
- ja, sehr deutlich

3. Sind auf der Brust zarte, oberflächliche Gefäße neu aufgetreten (Teleangiektasien)?

- nein
- wenige, vereinzelt
- mäßig viele (weniger als die Hälfte der Brust ist betroffen)
- sehr viele (mehr als die Hälfte der Brust ist betroffen)

4. Tasten Sie an der Stelle, wo der Tumor saß eine Verhärtung?

- nein
- ja

5. Ist die ganze Brust verhärtet (Fibrose)?

- nein
- ja, aber kaum tastbar
- ja, eindeutig höhere Festigkeit
- ja, die Brust ist sehr viel dichter, kleiner und an der Brustwand schlecht verschieblich

6. Ist die Haut im Bereich der Brust geschwollen (Ödem)?

- nein
- ja

Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis?

7. Symmetrie zur Gegenseite (Wie deutlich unterscheidet sich das Aussehen der behandelten Brust im Vergleich zur Gegenseite?)

- gute Symmetrie
- leichter Unterschied
- starker Unterschied

8. Fehlendes Brustdrüsengewebe (Entnahmedefekt)

- kein Entnahmedefekt
- geringer Entnahmedefekt
- ausgeprägter Entnahmedefekt mit Dellenbildung

9. Narbeneinziehung (Narbenretraktion)

- Narbe im Hautniveau
- geringe Narbeneinziehung
- starke Narbeneinziehung mit Hauteinziehungen

10. Verlagerung der Brustwarze und/oder der Brustfalte (Submammärfalte)

- keine Verlagerung
- mäßige Verlagerung (weniger als 2 cm Unterschied zur Gegenseite)
- starke Verlagerung (mehr als 2 cm Unterschied zur Gegenseite)

Mit der wissenschaftlichen Auswertung der Angaben bin ich einverstanden.

Unterschrift

9 Thesen

1. Die intraoperative Radiatio (IORT) mit dem Intrabeam®-System stellt eine neue und leicht anzuwendende Methode der Tumorbettbestrahlung bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom dar. Durch die exakte Lokalisation des Applikators im Tumorbett wird die potentielle geografische Zielverfehlung minimiert.
2. In der vorliegenden prospektiv geplanten, longitudinalen Datenerhebung wurden die Akuttoxizität, die chronische Toxizität und das kosmetische Resultat nach der Durchführung einer intraoperativen Bestrahlung im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom erfasst. Der Einfluss der intraoperativen Bestrahlung auf die definierten Hauptendpunkte der Arbeit Tumorbettinduration, chronische Schmerzen und kosmetisches Ergebnis wurde multivariat analysiert.
3. Die Untersuchung umfasste 80 IORT-Patientinnen und 87 Patientinnen, die eine perkutane Boostapplikation erhalten hatten. Eine perkutane Homogenbestrahlung der Restbrust wurde bei allen Patientinnen durchgeführt.
4. Zur Beschreibung der Akuttoxizität wurden postoperative Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen, Hämatome, Serome, Ödeme, und Narbenretraktionen erfasst. Akute Nebenwirkungen traten nach der IORT häufiger (2,5 - 12,5%) als in der Kontrollgruppe (1,1 - 6,9%) auf. Drittgradige Toxizitäten wurden in der IORT-Gruppe bei 3,8% und in der Kontrollgruppe bei 1,1% der Patientinnen in Form von revisionspflichtigen Hämatomen beobachtet. Viert- und fünftgradige akute Nebenwirkungen traten nicht auf.
5. Nach Durchführung einer intraoperativen Strahlentherapie fanden sich häufiger computertomografisch darstellbare Hämatoserome als nach der alleinigen brusterhaltenden Operation (71,7% versus 51,2%). Die Hämatoserome wiesen in der IORT-Gruppe einen größeren mittleren Durchmesser auf als in der Kontrollgruppe (3,1 cm versus 2,4 cm). Die Befunde führten allerdings nicht zu einer höheren Rate an therapeutischen Interventionen in der IORT-Gruppe.

6. Als wichtigste chronische Nebenwirkungen wurden persistierende Schmerzen und Tumorbettindurationen in der betroffenen Mamma erachtet. Chronische Schmerzen gaben 58,6% der IORT- und 36,9% der Kontrollpatientinnen an. Tumorbettindurationen palpieren 74,3% der IORT- und 23,7% der Kontrollpatientinnen.
7. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde die IORT als einziger signifikanter Einflussparameter für die Entstehung von chronischen Schmerzen und Tumorbettindurationen ermittelt. Der BMI, die Tumorgöße, die Durchführung einer Nachresektion, die Chemotherapie sowie das Intervall zwischen der Operation und dem Beginn der perkutanen Radiatio hatten keinen Einfluss auf das Auftreten von chronischen Schmerzen und Tumorbettindurationen.
8. Zwei Jahre post operationem zeigten sich in beiden Gruppen überwiegend gute bis sehr gute kosmetische Ergebnisse. In der IORT-Gruppe waren diese allerdings seltener als in der Kontrollgruppe (78,3% versus 87,7%).
9. Die multivariate ordinale Regressionsanalyse ergab einen signifikanten, negativen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis für die Variablen IORT, pT2 Tumoren im Gegensatz zu pT1 Tumoren und die Durchführung einer Nachresektion.
10. Eine abschließende Bewertung der intraoperativen Boostbestrahlung bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom sollte erst nach Vorliegen von Langzeitdaten zur Toxizität und zur Lokalrezidivrate vorgenommen werden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Dörte Breuninger, geb. Neidler
Geburtsdatum 20.03.1978
Geburtsort Beckendorf-Neindorf
Familienstand verheiratet mit Dr.-Ing. T. Breuninger
Kinder Paula Janne (geb. 06.10.2008)
Leonard (geb. 13.04.2011)
Staatsangehörigkeit Deutsch

Schulbildung

1984 - 1989 Grundschule Hermann Matern Hornhausen
1989 - 1991 Realschule Johann Wolfgang von Goethe Oschersleben
1991 - 1996 Gymnasium Oschersleben

Studium

1996 - 1999 Medizinstudium an der Universität Rostock
1999 - 2002 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Berufliche Tätigkeit

2003 - 2004 Tätigkeit als Ärztin im Praktikum an der Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2004 - 2008 Tätigkeit als Assistenz- und Fachärztin in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses Halle (Saale)
07/2008 Facharztanerkennung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
2008 - 2012 Elternzeit
05/2012 Tätigkeit als Fachärztin in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses Halle (Saale)
seit 06/2012 Erziehungszeit

Zum Thema "Nichtinvasive Kardioversion bei dekompensierter supraventrikulärer Tachykardie eines Geminus"

- Vortrag zur Herbsttagung der DGGG Sachsen / Sachsen-Anhalt 2004
- Posterpräsentation auf dem Perinatologenkongress in Nürnberg 2005

Zum Thema "Intraoperative Radiatio - eine neue Therapieoption in der Onkologie"

- Vortrag auf den 7. Sachsen-Anhaltinischen Gynäkologentagen für Klinik und Praxis in Wernigerode (2012)

Halle (Saale), d. 5.12.2012

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Gedanken wurden als solche kenntlich gemacht.

Dörte Breuninger

Halle (Saale), d. 5.12.2012

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich noch keine andere Arbeit als Promotion an dieser oder einer anderen Universität eingereicht habe und den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erstmalig stelle.

Dörte Breuninger

Halle (Saale), d. 5.12.2012

.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark möchte ich für die Betreuung meiner Arbeit danken; insbesondere für seine inhaltliche und methodische Anleitung zur erfolgreichen Datenerhebung, deren Auswertung und zum Aufbau der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Doz. Dr. med. habil. K.-M. Heider für die Einführung in die bildgebende Befundanalyse, Literaturempfehlungen und das stete Interesse an der Fertigstellung dieser Arbeit. Ich danke ihm und Frau Dr. med. C. Eckstein sowie allen MitarbeiterInnen des MVZ - Strahlentherapiezentrum Halle (Saale) für die jederzeit kompetente und freundliche Unterstützung während der Datenerhebung.

Herrn Chefarzt Dr. med. T. Lantzsch danke ich sehr für die Ermöglichung und Betreuung der klinischen Untersuchungen und seine fachliche Beratung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. S. Unverzagt, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin - Luther- Universität Halle - Wittenberg in Halle (Saale) für ihre engagierte Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und ihr Interesse an meiner Dissertation bedanken.

Mein herzlicher und besonderer Dank gilt meinem Ehemann für die perfekten Lösungen in computertechnischen Fragestellungen und meinen Eltern, die mir durch ihre tatkräftige Unterstützung ungezählte freie Stunden zur Fertigstellung dieser Arbeit geschenkt haben.