

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Kommissarischer Klinikdirektor: PD Dr. med. Frank A. Giordano

TARGIT-C(onsolidation) – einarmige Phase IV Studie zur intraoperativen  
Radiotherapie (IORT) beim Niedrigrisiko-Mammakarzinom  
(Zwischenauswertung)

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

vorgelegt von  
Rieke Dißmann

aus  
Berlin  
2019

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

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	2
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....	5
2.1 Epidemiologie .....	5
2.2 Ätiologie .....	6
2.2.1 Allgemeine Risikofaktoren.....	6
2.2.2 Hereditäres Mammakarzinom .....	7
2.3. Pathogenese .....	8
2.4. Klassifikation .....	8
2.4.1 Histologie.....	8
2.4.2 TNM-Klassifikation .....	10
2.5 Klinik und Symptome .....	13
2.5.1 Lokale Veränderungen.....	13
2.5.2 Lokalisation .....	13
2.5.3 Metastasierung.....	14
2.6 Prävention und Prognosefaktoren .....	16
2.6.1 Prävention .....	16
2.6.2 Prognostische- und prädiktive Faktoren.....	18
2.7 Diagnostik .....	20
2.7.1 Basisdiagnostik .....	20
2.7.2 Bildgebende Verfahren .....	20
2.7.3 Biopsie.....	23
2.7.4 Pathomorphologie .....	24
2.7.5 Staging-Untersuchungen .....	26
2.8 Therapie .....	27
2.8.1 Operative Therapie .....	27
2.8.2 Strahlentherapie.....	29
2.8.3 Medikamentös-systemische Therapie.....	45

2.8.4	Therapiesequenz .....	49
2.9	Nachsorge.....	49
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>50</b>
3.1	TARGIT-C Studie.....	50
3.2	Studiendesign und Patientenauswahl.....	50
3.3	Behandlungsschema .....	52
3.3.1	Radiologische Diagnostik.....	52
3.3.2	Ablauf der Operation und Strahlentherapie.....	52
3.3.3	Intrabeam-System.....	54
3.4	Endpunkte.....	55
3.5	Ethische Grundlagen .....	55
3.6	Diagnostik und Dokumentation der Daten .....	56
3.6.1	Toxizität.....	56
3.6.2	Lebensqualität.....	57
3.6.3	Kosmetische Ergebnisse.....	58
3.6.4	Dokumentation der Daten .....	58
3.7	Abbruch der Studie .....	61
3.8	Monitoring .....	61
3.9	Quellen.....	62
3.10	Fallzahlberechnung.....	62
3.11	Statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit.....	62
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>63</b>
4.1	Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit.....	63
4.1.1	Patienten- und Tumorcharakteristika .....	64
4.1.2	IORT, EBRT und Systemtherapie .....	67
4.2	Ergebnisse bezüglich der primären und sekundären Endpunkte der Studie.....	68
4.2.1	Onkologisches Outcome .....	69
4.2.2	Toxizität – Sekundärer Endpunkt .....	70
4.2.3	Lebensqualität – Sekundärer Endpunkt.....	74

5 DISKUSSION.....	75
5.1 Literaturvergleich - Teilbrustbestrahlung beim Mammakarzinom .....	77
5.2 IORT mit niederenergetischen Röntgenstrahlen.....	84
6 ZUSAMMENFASSUNG .....	87
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	89
8 LEBENSLAUF .....	99
9 DANKSAGUNG .....	101

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
APBI	Accelerated partial breast irradiation
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CISH	Chromogen-in-situ-Hybridisierung
CRF	Case Report Form
3D-CRT	3D conformal radion therapy
CTC	Common Toxicity Criteria
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
EBRT	External beam radiation therapy
EIC	Extensiv intraduktale Komponente
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEA	Flache epitheliale Atypie
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
IBTR	Ipsilaterales Brusttumorrezidiv
ICD-10	International Classification of Diseases
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IOERT	Intraoperative Elektronen Radiotherapie
LAW	Lymphabflussweg
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LENT-SOMA	Late Effects of Normal Tissue – Subjective Objective Management Analysis
LN	Lobuläre Neoplasie
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
NST	Invasive carcinoma of no special type
PBI	Partial breast irradiation
PgR	Progesteronrezeptor
rrSAE	Radiation related serious adverse effect
SAE	Serious adverse effect
SNE	Sentinel - Lymphadenektomie
SSM	Skin sparing mastectomy
TARGIT	Targeted Intraoperative Radiotherapy
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## 1 EINLEITUNG

Laut den aktuellsten Informationen des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland sowohl die Hälfte aller Männer als auch die Hälfte aller Frauen in ihrem Leben an einer Krebserkrankung. Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) lag im Jahr 2014 die Anzahl an neu diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland bei ca. 249.200 für Männer und bei ca. 227.000 für Frauen. Damit ist von 2004 bis 2014 die absolute Anzahl an Krebsneuerkrankungen bei Männern um 6% und bei Frauen um 9% gestiegen. Mit etwa 30% ist das Mammakarzinom, vor Darmkrebs und Tumoren der Lunge, die häufigste maligne Erkrankung der Frau in Deutschland<sup>1</sup>. Zudem gehören Krebserkrankungen in Deutschland, nach den Herz-Kreislaufkrankungen, zu den häufigsten Todesursachen bei Männern und Frauen<sup>2</sup>.

Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind höheres Alter, weibliches Geschlecht, genetische Prädisposition und eine erhöhte Östrogenexposition<sup>3</sup>. Zudem nimmt auch der Lebensstil Einfluss auf das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken<sup>1, 4, 5</sup>.

Histologisch soll das Mammakarzinom laut der S3-Leitlinie nach der WHO-Klassifikation eingeteilt werden<sup>6</sup>. Mit etwa 60-75% tritt dabei das „invasive carcinoma of no special type“ (NST) am häufigsten auf<sup>7</sup>.

Das Mammakarzinom kann sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren. Dabei breiten sich die Tumorzellen regionär zuerst meist in die axillären Lymphknoten aus<sup>8</sup>. Von Fernmetastasen sind in den meisten Fällen die Knochen, die Lunge und die Leber betroffen<sup>3</sup>.

Zur Früherkennung des Mammakarzinoms wird in Deutschland, seit dem Jahr 2005, allen Frauen zwischen 50-69 Jahren ein Brustkrebscreening per Mammographie angeboten<sup>1, 6</sup>. Die Basisuntersuchung zur Diagnostik eines Mammakarzinoms bei einer symptomatischen Patientin besteht aus der Anamnese, der klinischen Untersuchung, der Mammographie und der Sonographie der Brust. Bei der klinischen Untersuchung werden die Brust und auch die Lymphabflusswege inspiziert und palpirt. Wenn es während der klinischen Untersuchung der Brust zu einem auffälligen Befund kommt, sollten sich bildgebende Verfahren und eventuell eine histologische Untersuchung weiter anschließen<sup>6</sup>.

Die Therapie des Mammakarzinoms soll interdisziplinär durchgeführt werden. Zum Einsatz können sowohl operative als auch strahlentherapeutische und systemische Therapien mit Chemotherapeutika, Antikörpern und Antiöstrogenen kommen<sup>6</sup>.

Die Standardtherapie bei Frauen mit einem früh diagnostizierten Mammakarzinom ist heutzutage meist eine brusterhaltende operative Therapie mit adjuvanter Ganzbrustbestrahlung über 3 - 6 Wochen<sup>9, 10</sup>. Zur Senkung des intramammären Rezidivrisikos ist die postoperative Bestrahlung die wichtigste und effektivste Methode. Durch die verbesserte lokale Tumorkontrolle kann auch die brustkrebsspezifische Mortalität gesenkt werden<sup>6</sup>. Höheres Alter der Patientinnen, der Beruf der Patientinnen oder auch schlechte Erreichbarkeit des nächstgelegenen Bestrahlungszentrums führen dazu, dass die postoperative Ganzbrustbestrahlung teilweise nicht adäquat durchgeführt wird<sup>9-11</sup>. Zudem konnte gezeigt werden, dass etwa 44-86% der Lokalrezidive in direkter Umgebung des Tumorbetts auftreten.

Rezidive der ipsilateralen Brust, an anderer Stelle als dem Tumorbett treten nur in etwa 3-4% der Fälle auf<sup>11</sup>. Daher steigt das Interesse an Techniken der Teilbrustbestrahlung immer weiter an. Bei diesen Verfahren wird nur das Tumorbett plus 1-2 cm des angrenzenden Gewebes bestrahlt. Durch das kleinere zu bestrahlende Volumen wird es möglich in kürzerer Zeit eine höhere Einzelbestrahlungsdosis auf das Gewebe zu verabreichen<sup>11</sup>.

Eine der Techniken der Teilbrustbestrahlung ist die sogenannte intraoperative Radiotherapie (IORT). Bei diesem Verfahren wird das Tumorbett noch während der Operation im Anschluss an die Tumorexstirpation unter direkter Sicht bestrahlt<sup>11</sup>. Die IORT kann sowohl als alleinige Radiotherapie oder auch als Boost-Radiotherapie des Tumorbetts mit adjuvanter Ganzbrustbestrahlung zum Einsatz kommen. Dabei existieren Techniken, die das Tumorbett mit Elektronen bestrahlen (IOERT) und Techniken, die die Bestrahlung mit kV-Röntgenstrahlung durchführen<sup>11, 12</sup>.

Die IORT bringt verschiedene Vorteile gegenüber der adjuvanten Ganzbrustbestrahlung mit sich. Die Bestrahlung wird noch während der Operation mit direkter Sicht auf das Tumorbett durchgeführt. Dadurch, dass während der Bestrahlung sowohl die Haut als auch das subkutane Gewebe verschoben werden können, lassen sich die Nebenwirkungen der Radiotherapie reduzieren. Auch die Strahlenausbreitung auf Risikoorgane, wie Herz und Lunge, können durch die IORT reduziert werden<sup>11</sup>. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass zum Zeitpunkt ihrer Mammakarzinomdiagnose besonders bei älteren Patientinnen und bei Patientinnen mit zusätzlicher Herzerkrankung die kumulative Sterblichkeit durch die Herzerkrankungen höher war, als die kumulative Sterblichkeit durch das Mammakarzinom selbst<sup>13, 14</sup>. Da das Auftreten von Herzkranzgefäßproblemen möglicherweise von der Bestrahlungsdosis beim Mammakarzinom abhängen könnte<sup>15</sup>, besteht das Ziel darin, die Bestrahlungsdosis hinsichtlich der Nebenwirkungen auf das Herz und dabei speziell auf die Herzkranzgefäße niedrig zu halten. Ein weiterer Vorteil der IORT ist, dass die Bestrahlung des Tumorbetts direkt nach der Entfernung des Tumors stattfindet. So können die Tumorzellen vor Beginn der normalerweise adjuvant ablaufenden Bestrahlungstherapie nicht weiter proliferieren<sup>11</sup>.

Bisher gibt zwei große randomisierte Studien, die ELIOT-Studie<sup>16</sup> und die TARGIT-A Studie<sup>17</sup>, die die Effektivität der IORT als alleinige Radiotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom überprüfen. Die ELIOT-Studie verwendet dabei Elektronenstrahlung. In der TARGIT-A Studie wird die Bestrahlung mit kV-Röntgenstrahlung durchgeführt<sup>9, 16, 17</sup>.

Zur Bestrahlung in der TARGIT-A Studie wird das sogenannte Intrabeam-System (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Deutschland) verwendet<sup>17</sup>. Dieses produziert niederenergetische Photonen mit 30-50 kV. Die applizierte Dosis an der Applikatoroberfläche beträgt 20 Gy. In das umgebende Gewebe nimmt die Dosis steil ab. So beträgt sie bei 10 mm Entfernung zur Applikatoroberfläche nur noch etwa 5 Gy<sup>11</sup>. Die biologisch effektive Dosis ist dagegen deutlich größer als die physikalische Dosis<sup>9</sup>.

Die Ergebnisse der TARGIT-A Studie zeigen, dass bei brusterhaltender Therapie die IORT als risikoadaptierte Methode bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen als Alternative zur adjuvanten Ganzbrustbestrahlung angesehen werden kann. Risikoadaptiert bedeutet in diesem Fall, dass wenn nach der Operation im



endgültigen Pathologiebericht unvorhergesehene Risikofaktoren festgestellt werden, sich eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung an die IORT anschließen sollte<sup>17</sup>.

Um die vielversprechenden Ergebnisse der IORT weiter zu unterstützen, sind in den letzten Jahren weitere Studien zur Überprüfung der Effektivität der IORT als alleinige Radiotherapie angelaufen. So werden z.B. in der TARGIT-E(Iderly) Studie ausgewählte ältere Patientinnen mit einem kleinen Niedrigrisiko-Mammakarzinom risikoadaptiert mit einer IORT behandelt. In der sogenannten TARGIT-C(onsolidation) Studie sollen die Ergebnisse der alleinigen IORT bei ausgewählten Patientinnen weiter konsolidiert werden<sup>18, 19</sup>.

Bei der TARGIT-C Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02290782) handelt es sich laut dem Protokoll der Studie um eine prospektive, einarmige Phase IV-Studie. In dieser soll konsolidiert werden, ob eine IORT im direkten Anschluss an die Entfernung des Tumors bei Patientinnen ab 50 Jahre mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom als alleinige Radiotherapie ausreichend ist. Auch in dieser Studie soll risikoadaptiert vorgegangen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die bisher vorhandenen Daten der TARGIT-C Studie zu sammeln und auszuwerten. Die Endpunkte der Studie sind die Lokalrezidivrate, das Auftreten von sekundären ipsi- und kontralaterale Inbrust-Rezidiven sowie das Mammakarzinom-spezifische Überleben und das Gesamtüberleben. Zudem werden Daten zur Lebensqualität und Toxizität der Patientinnen ausgewertet.

## 2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

### 2.1 Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 69000 Frauen an Brustkrebs (Stand 2014: 69220)<sup>1</sup>. Damit ist das Mammakarzinom mit etwa 30% der Tumoren die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland<sup>1</sup>. Das Risiko im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken, liegt für Frauen in Deutschland bei 12,8%. Somit erkrankt insgesamt etwa eine von acht Frauen<sup>6</sup>.

Ab dem 40. bzw. 50. Lebensjahr, das heißt mit zunehmendem Alter, erhöht sich das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Etwa ab dem 70. Lebensjahr sinkt das Risiko wieder. Sowohl 2013, als auch 2014 lag das mittlere Erkrankungsalter bei 64 Jahren. Damit liegt es unterhalb des allgemeinen Erkrankungsalters für Krebs<sup>1</sup>.

Die Zahl der Neuerkrankungen ist seit den 1980er Jahren auf ca. das Doppelte gestiegen<sup>20</sup>. Durch Einführung des Mammographie Screenings 2005 hat sich die Zahl der Neuerkrankungen nochmals deutlich erhöht. Seit 2009 sinkt die Zahl allerdings langsam wieder (siehe Abbildung 1)<sup>1</sup>. Durch das Screening wird die Erkrankung oft schon zu einem früheren Zeitpunkt entdeckt. Dies kann zu sogenannten Überdiagnosen führen. Das heißt, dass dabei auch Tumore entdeckt werden, die zum Beispiel durch langsames Tumorwachstum klinisch unauffällig geblieben wären und somit dauerhaft keine Therapie benötigt hätten<sup>6</sup>.

Trotz im Verlauf steigender Neuerkrankungen sinkt die Zahl der Sterbefälle. Der Grund dafür ist die Entwicklung gezielterer und weniger belastender Behandlungsmethoden<sup>1</sup>.

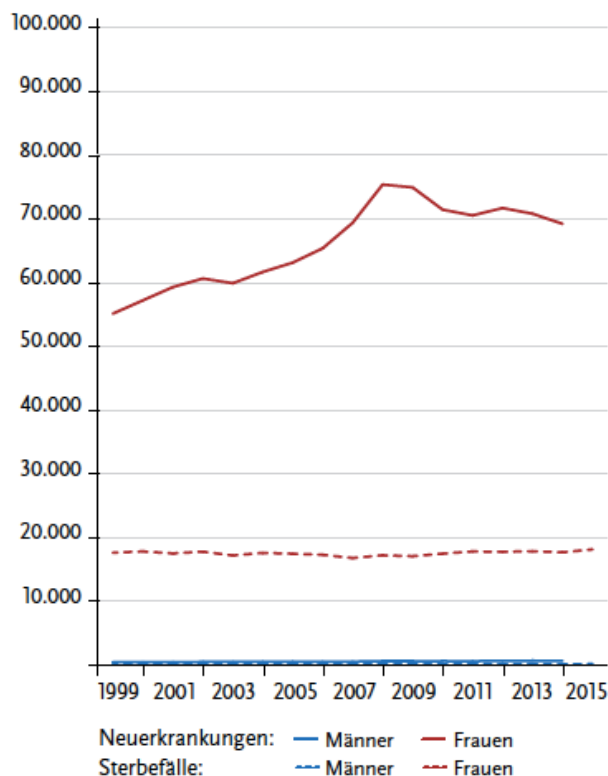


Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2014/2015; mit freundlicher Verwendungsgenehmigung des Robert Koch Instituts<sup>1</sup>

## 2.2 Ätiologie

Das Mammakarzinom wird als multifaktorielle Erkrankung angesehen. Die genaue Ätiologie ist nicht bekannt. In Deutschland zeigt sich bei etwa 30% der Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine familiäre Belastung für Brustkrebs<sup>6</sup>.

### 2.2.1 Allgemeine Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird durch verschiedene Risikofaktoren bestimmt. Diese können die Patientinnen mehr oder weniger beeinflussen<sup>3</sup>.

Neben dem Geschlecht ist zunehmendes Alter ein wichtiger Risikofaktor (siehe Abbildung 2). Bei Frauen über 50 Jahre werden ca. 85% aller Karzinome diagnostiziert<sup>3</sup>.

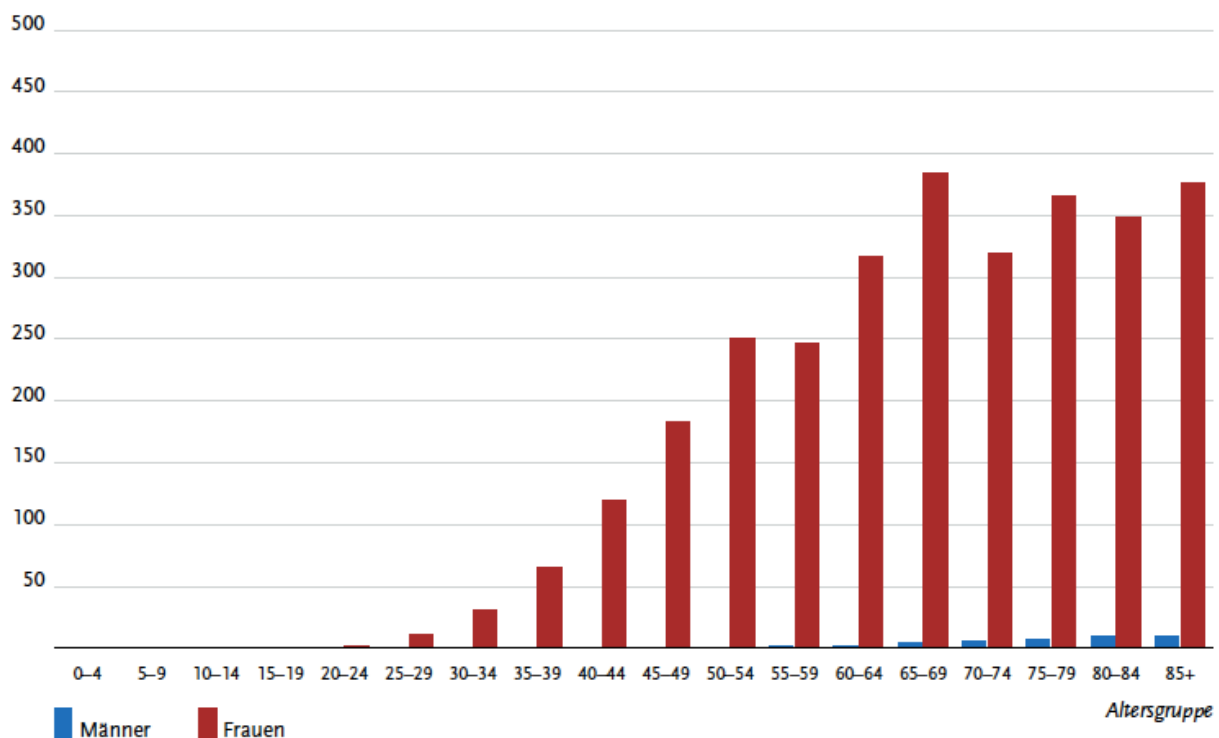


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2013-2014 je 100.000, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung des Robert Koch Institutes<sup>1</sup>

Zudem spielt eine erhöhte Östrogenexposition eine entscheidende Rolle in der Entwicklung eines Mammakarzinoms. Diese kommt unter anderem durch eine frühe Menarche und eine späte Menopause zustande. Außerdem hat eine Frau, die nur wenige Schwangerschaften und Geburten hat und zusätzlich ihr Kind nur kurz oder gar nicht stillt ein erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. Das Risiko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken, erhöht sich zudem durch ein höheres Alter bei ihrer ersten Geburt<sup>3, 21</sup>. In und nach den Wechseljahren führt auch eine Hormonersatztherapie zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko. Hormonhaltige Ovulationshemmer hingegen tragen nur geringfügig zu einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit bei<sup>1</sup>.

Andere Risikofaktoren, die vermutlich auch zu einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit führen, sind atypische Hyperplasien in einer Brustbiopsie, eine erhöhte Brustdichte in der Mammographie und eine erhöhte

Knochendichte. Diese Risikofaktoren hängen auch mit einer erhöhten Östrogenwirkung zusammen<sup>3</sup>.

Des Weiteren nimmt auch der Lebensstil Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Nach den Wechseljahren führen Übergewicht und Bewegungsmangel zu einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit<sup>1, 4, 5</sup>. Zusätzlich gilt Alkohol als ein Risikofaktor. Geringfügig könnte auch Nikotin das Brustkrebsrisiko steigern<sup>1</sup>. Gegenüber Nichtraucherinnen haben laut AGO junge Frauen, die über 10 Jahre vor der Geburt ihres ersten Kindes geraucht haben ein 60% höheres Brustkrebsrisiko<sup>22</sup>. In einer niederländischen Studie von 2010<sup>5</sup> wurde nachgewiesen, dass eines von vier Mammakarzinomen bei postmenopausalen Frauen durch einen ungesunden Lebensstil entsteht. Innerhalb der untersuchten Lifestyle-Faktoren der Studie beeinflusste Übergewicht vor Alkoholkonsum, körperlicher Inaktivität, Rauchen und ballaststoffarmer Ernährung das Erkrankungsrisiko am stärksten<sup>5, 22</sup>.

### 2.2.2 Hereditäres Mammakarzinom

In Deutschland besteht bei etwa 30% der Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine familiäre Belastung bezüglich Brustkrebs. Bei ihnen kann eine genetische Untersuchung durchgeführt werden. Dabei liegt bei ca. 25% dieser Patientinnen eine Mutation auf einem der prädisponierenden Hochrisikogene BRCA1 oder -2 vor<sup>6</sup>.

Bei Frauen mit einer Mutation im BRCA1 oder -2 Gen liegt das Risiko im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken bei durchschnittlich 60%. Das Risiko an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei durchschnittlich 40%. Zudem erhöht sich mit 16-55% auch das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Frauen mit einer Mutation im BRCA1 oder -2 Gen erkranken außerdem etwa 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäre Vorbelastung<sup>6</sup>. Früheres Erkrankungsalter, höhere Prävalenz bilateraler Mammakarzinome, andere histologische Subtypen sowie erhöhtes Vorkommen anderer Krebserkrankungen (z.B. Ovarien, Magen-Darm-Trakt, Lunge, Pankreas etc.) innerhalb betroffener Familien unterscheiden hereditäre von spontan entstehenden Mammakarzinomen<sup>21</sup>. In folgenden Fällen wird eine genetische Untersuchung empfohlen: Siehe Tabelle 1.

*Tabelle 1: Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung<sup>6</sup>*

<p><b>Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10%igen Mutationswahrscheinlichkeit einhergeht.<sup>6</sup></b></p>
<p>Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind</li> <li>- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr</li> <li>- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>- mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist</li> <li>- mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>- mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind<sup>6</sup></li> </ul> <p>Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.<sup>6</sup></p>

Zusätzlich gibt es noch weitere seltenere genetische Prädispositionen, die zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen können. So kann das Mammakarzinom auch im Rahmen von seltenen Syndromen auftreten. Das Li-Fraumeni-Syndrom mit Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53, das Cowden-Syndrom mit Mutationen im

Tumorsuppressorgen PTEN sowie das Peutz-Jeghers-Syndrom mit Mutationen im STK11-Gen führen unter anderem zu einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit<sup>22, 23</sup>. Inzwischen konnten noch weitere Gene entdeckt werden, die zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen. Dazu gehören unter anderem die Gene CHEK2, PALB2 und RAD51C. Bei Mutationen im PALB2-Gen scheint das Brustkrebsrisiko ähnlich hoch zu sein, wie bei Mutationen der BRCA-Gene. Dagegen gehen Mutationen im CHEK2-Gen eher mit einem moderaten Brustkrebsrisiko einher. Mutationen im RAD51C-Gen sind vor allem mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden<sup>6</sup>.

### 2.3. Pathogenese

Es gibt verschiedene Theorien, die versuchen die Entstehung des Mammakarzinoms zu erklären<sup>3</sup>.

Bis in die 1960er Jahre bestand die sogenannte Halsted-Theorie. Nach dieser galt das Mammakarzinom als eine lokoregionäre Erkrankung. Der Tumor entsteht in der Brust und breitet sich von dort in die Lymphbahnen der Axilla, des Mediastinums und parasternal entlang der A. mammaria interna aus. Auch die Fernmetastasierung fand, nach Halsted, per continuitatem statt. Deshalb wurde während dieser Zeit therapeutisch eine radikale Mastektomie der Brust durchgeführt. Dabei wurden auch beide Brustmuskeln und alle axillären Lymphknoten entfernt. Trotz noch radikalerer Eingriffe, mit Entfernung weiterer Lymphknoten, ließ sich die 10-Jahres-Überlebensrate nicht verbessern. Die Patientinnen starben meist aufgrund einer Fernmetastasierung<sup>3</sup>.

1979 erklärte Fisher das Mammakarzinom erstmals zu einer systemischen Erkrankung. Daraufhin führte er gemeinsam mit Veronesi aus Mailand brusterhaltende Eingriffe mit adjuvanter Restbrustbestrahlung ein<sup>3</sup>.

Die Vorstellung von Harris und Hellman 1987 gilt als die Theorie, die auch heute von den meisten Autoren anerkannt wird. In dieser gilt das Mammakarzinom als eine systemische Erkrankung mit einer lokalen Komponente<sup>3</sup>.

Doch auch bis heute konnte unter anderem nicht abschließend geklärt werden, welchen Einfluss der Abstand zum Resektionsrand und die Anzahl entfernter axillärer Lymphknoten auf das Überleben der Patientinnen haben<sup>3</sup>.

Trotz der verschiedenen bekannten Risikofaktoren gilt die genaue Pathogenese des Mammakarzinoms für die Mehrzahl der Fälle als ungeklärt. Wahrscheinlich beruht sie, wie bei den meisten anderen Krebsarten auch, auf einer Mehrschritt-Karzinogenese. Dabei kommt es schrittweise sowohl in der Regulation des Zellwachstums als auch in der Zellproliferation zu Veränderungen<sup>3</sup>.

Einzig die Entstehung des hereditären Mammakarzinoms scheint, aufgrund der Mutationen in unter anderem den BRCA-Genen, geklärt zu sein<sup>3</sup>.

### 2.4. Klassifikation

#### 2.4.1 Histologie

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme, die die invasiven Mammakarzinome einteilen. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2012 gliedert diese nach ihrem histologischen Phänotyp<sup>7</sup>. Im Gegensatz zur WHO-Klassifikation von 2003 wurde in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2012 der am häufigsten vorkommende histologische Typ zum „invasive carcinoma of no special type“ (NST) umbenannt. Zuvor wurde er als „invasive ductal carcinoma, not other specified“ (NOS) bezeichnet. Da nicht eindeutig bewiesen ist, dass alle NST-Tumore duktales

Ursprungs sind, soll die Bezeichnung „duktal“ nicht mehr verwendet werden<sup>24</sup>. Die NST-Tumore kommen mit einer Häufigkeit von 60-75% vor. Invasiv-lobuläre Karzinome machen 10-15% der Mammakarzinome aus<sup>7</sup>. Charakteristisch für die Morphologie des invasiv-lobulären Mammakarzinoms ist ein Kohäsivitätsverlust. Dadurch wachsen die Tumorzellen diffus einzeln oder in langen Reihen (Gänsemarschmuster). Typisch ist auch das Schießscheibenmuster. Dabei wachsen die Tumorzellen in Kreisen um einen Ausführungsgang herum. Der Grund für dieses Wachstum liegt in einer Mutation im E-Cadherin-Gen. Dadurch wird das zugehörige Adhäsionsmolekül nicht mehr exprimiert<sup>25, 26</sup>.

Tabelle 2 zeigt eine verkürzte Version der WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome von 2012. Zusätzlich sind die jeweiligen Häufigkeiten der verschiedenen Karzinomtypen aufgelistet<sup>7, 24</sup>. Wenn ein Tumor zu 10-49% aus histologisch unspezifischen Zellen und zu mindestens 50% aus Zellen eines speziellen histologischen Typs besteht, wird er als gemischter invasiver NST und spezieller Typ oder als gemischter invasiver NST und lobuläres Karzinom bezeichnet<sup>24</sup>.

*Tabelle 2: Histologische Typen des invasiven Mammakarzinoms nach WHO (2012) plus deren Häufigkeiten, verkürzte Version<sup>7, 24</sup>*

Histologische Typen	Häufigkeiten
- „invasive carcinoma of no special type“ (NST)	60-75%
- invasives lobuläres Karzinom	10-15%
- Tubuläres Karzinom	< 4%
- Kribriiformes Karzinom	0,8-3,5%
- Muzinöses Karzinom	2%
- Karzinome mit medullären Merkmalen	1%
- Weitere Subtypen	

Als präkanzeröse Läsionen werden in der WHO-Klassifikation von 2012 sowohl das duktales Carcinoma in situ (DCIS) als auch die lobuläre Neoplasie (LN) angesehen. Zu den lobulären Neoplasien gehören das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) und die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)<sup>24</sup>.

Das DCIS ist laut WHO eine präkanzeröse Läsion, die eine inhärente, aber nicht obligate Tendenz hat, sich zu einem invasiven Mammakarzinom zu entwickeln<sup>24</sup>.

Sowohl beim LCIS, als auch bei der ALH kommt es morphologisch zu einem dissoziierenden Wachstum von Tumorzellen in den Duktuli. Beim LCIS ist mindestens die Hälfte der Duktuli befallen. Eine ALH liegt dagegen vor, wenn weniger als die Hälfte der Duktuli betroffen sind, das Drüsenlumen erhalten bleibt und die Tumorzellen das Epithel der Duktuli nur unvollständig ersetzen<sup>7</sup>. Die klinische Bedeutung der Unterscheidung zwischen dem LCIS und der ALH ist noch unklar. Das LCIS besitzt im Gegensatz zur ALH jedoch ein signifikant höheres Risiko zu einem invasiven Mammakarzinom zu entarten<sup>24</sup>. Das absolute Risiko sich innerhalb von 10-15 Jahren zu einem invasiven Mammakarzinom zu entwickeln, liegt bei der ALH bei 8%. Beim LCIS liegt dieses Risiko dagegen bei 17-20%<sup>7</sup>. Bei invasiven Mammakarzinomen zeigen sich häufig parallel auch Anteile präkanzeröser Läsionen<sup>25, 26</sup>.

Neben dem DCIS, das als wirkliche Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms gilt, gibt es noch weitere intraduktale proliferative Läsionen. Laut WHO gehören dazu die gewöhnliche duktales Hyperplasie, die Kolumnarzellmetaplasie, die flache epitheliale Atypie (FEA) und die atypische duktales Hyperplasie (ADH)<sup>24</sup>. Heutzutage

besteht Einigkeit darin, dass sowohl die FEA, als auch die ADH und das DCIS Grad eins auf dem „low-grade-pathway“ verschiedene Stufen in der Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms kennzeichnen. Dabei gehören die FEA und die ADH zu den frühen Läsionen in der Entstehung eines Mammakarzinoms. Alle drei unterscheiden sich in ihrer Tendenz invasiv zu entarten. Dadurch ergeben sich verschiedene therapeutische Konsequenzen<sup>7</sup>.

#### 2.4.2 TNM-Klassifikation

Zur Stadieneinteilung von Tumoren wird meist das sogenannte TNM-System verwendet<sup>25</sup>. Aktuell existiert die 8. Auflage der TNM-Klassifikation des „American Joint Commission on Cancer“ (AJCC) für Brustkrebs (siehe Tabelle 3)<sup>27</sup>. Diese soll zur Einschätzung der Prognose des jeweiligen Tumors mit einbezogen werden<sup>6</sup>. Dabei steht das T für die lokale Ausbreitung des Primärtumors, das N für die regionäre Lymphknotenmetastasierung und das M für die hämatogenen Fernmetastasen<sup>25</sup>.

Zum einen gibt es eine klinische TNM-Klassifikation. Diese erfolgt aufgrund einer klinischen Untersuchung (z.B. bildgebende Verfahren, Endoskopie, Biopsie oder chirurgische Exploration). Zum anderen gibt es die pathologische TNM-Klassifikation. Diese bezieht sich auf die histologische Untersuchung des chirurgischen Tumorresektats, der resezierten Lymphknoten oder einer Autopsie<sup>25</sup>.

Tabelle 4 zeigt die anatomische Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation der AJCC. Diese soll laut AJCC nur verwendet werden, wenn keine Tests zur Überprüfung der Biomarker des Tumors möglich sind. Um die Wichtigkeit der Tumorbiologie des Mammakarzinoms mit einzubeziehen, soll zusätzlich zur anatomischen Stadieneinteilung die prognostische Stadieneinteilung der AJCC angewendet werden (siehe Tabelle 5)<sup>27</sup>.

*Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms, 8. Auflage des AJCC<sup>27</sup>*

Bezeichnung	Bedeutung
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ (DCIS)
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne invasives Mammakarzinom und/oder DCIS im darunterliegenden Brustparenchym
T1	Maximaler Tumordurchmesser von ≤ 20 mm
T1mic	Maximaler Tumordurchmesser ≤ 1 mm
T1a	Maximaler Tumordurchmesser > 1mm, aber ≤ 5mm
T1b	Maximaler Tumordurchmesser > 5mm, aber ≤ 10 mm
T1c	Maximaler Tumordurchmesser > 10 mm, aber ≤ 20 mm
T2	Maximaler Tumordurchmesser > 20 mm, aber ≤ 50 mm
T3	Maximaler Tumordurchmesser > 50 mm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/oder Haut, Invasion nur der Dermis zählt nicht als T4
T4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand (Invasion oder Anhaften nur an den Pektoralismuskel, ohne Invasion der Brustwand, zählt nicht als T4)
T4b	Mit Ulzeration und/oder makroskopischen Satellitenknötchen ipsilateral und/oder Ödem (einschließlich Apfelsinhaut); darf nicht den Kriterien eines inflammatorischen Mammakarzinoms

	entsprechen
T4c	Beide Kriterien von pT4a und pT4b gemeinsam
T4d	Inflammatorisches Mammakarzinom
<b>cN(klinisch)</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
cNX	Keine Beurteilung der regionäre Lymphknoten möglich
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (durch Bildgebung oder klinische Untersuchung)
cN1	Bewegliche ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen Level I und II
cN1mic	Mikrometastasen (etwa 200 Tumorzellen, > 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm)
cN2	Fixierte ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen Level I und II <b>oder</b> Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
cN2a	Fixierte ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen Level I und II
cN2b	Metastasen in Lymphknoten der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
cN3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne axilläre Lymphknotenmetastasen Level I und II <b>oder</b> Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten der A. mammaria interna mit axillären Lymphknotenmetastasen Level I und II <b>oder</b> Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne axilläre Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten der A. mammaria interna
cN3a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
cN3b	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten der A. mammaria interna und axilläre Lymphknotenmetastasen
cN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>pN(pathologisch)</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
pNX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen oder nur isolierte Tumorzellen
pN0(i+)	Nur isolierte Tumorzellen in regionären Lymphknoten (maligne Zellnester nicht größer als 0,2 mm)
pN0(mol+)	Molekulare Untersuchung positiv (RT-PCR), histologisch keine isolierten Tumorzellen entdeckt
pN1	Mikrometastasen oder Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und/oder klinisch negative Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinel-Lymphknotenbiopsie
pN1mic	Mikrometastasen (etwa 200 Tumorzellen, > 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm)
pN1a	1-3 axilläre Lymphknotenmetastasen, mindestens eine > 2 mm
pN1b	Metastasen in ipsilateralen Sentinel-Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, ausgenommen isolierte Tumorzellen
pN1c	pN1a und pN1b gemeinsam
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder in Bildgebung erkennbaren Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna ipsilateral ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten, mindestens eine > 2mm
pN2b	Klinisch erkennbare Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit oder ohne mikroskopische Bestätigung; mit pathologisch negativen axilläre Lymphknoten
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten



	<p><b>oder</b> in infraklavikulären Lymphknoten (Level III)</p> <p><b>oder</b> positive Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ipsilateral in der Bildgebung mit <math>\geq 1</math> positiven Level I und II axillären Lymphknoten</p> <p><b>oder</b> in <math>&gt; 3</math> axillären Lymphknoten und Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinel-Lymphknotenbiopsie in klinisch negativen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna</p> <p><b>oder</b> in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten</p>
pN3a	Metastasen in $\geq 10$ axillären Lymphknoten (mindestens eine $> 2$ mm) <b>oder</b> Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten (Level III)
pN3b	pN1a oder pN2a gemeinsam mit pN2b <b>oder</b> pN2a gemeinsam mit pN1b
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Klinisch oder radiologisch kein Hinweis auf Fernmetastasen vorhanden
cM0(i+)	Kein klinischer oder radiologischer Hinweis auf Fernmetastasen in Anwesenheit von Tumorzellen und/oder keine Ablagerung, die $> 0,2$ mm ist, nachgewiesen mikroskopisch oder durch molekulare Untersuchungen im zirkulierenden Blut, im Knochenmark oder in anderem nicht-regionären Lymphknotengewebe bei Patientinnen ohne Symptome oder Anzeichen auf Metastasen
M1	Fernmetastasen klinisch oder radiologisch (cM) vorhanden und/oder histologisch nachgewiesene Metastasen $> 0,2$ mm (pM)

Tabelle 4: Anatomische Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach AJCC, 8. Auflage<sup>27</sup>

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mic	M0
IB	T1	N1mic	M0
IIA	T0	N1	M0
IIA	T1	N1	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
IIIA	T2	N2	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIA	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

*Tabelle 5: Beispiele der prognostische Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach AJCC, 8. Auflage<sup>27</sup>*

Stadium	T	N	M	Grading	Her2neu	ER	PR
Biomarker							
IIA	T1	N0	M0	G1	negativ	negativ	negativ
IIA	T1	N0	M0	G3	negativ	positiv	negativ
IB	T3	N1-2	M0	G1	positiv	positiv	positiv
Oncotype DX Recurrence Score < 11 für ER positive Tumore							
IB	T2	N0	M0	Alle	negativ	positiv	Alle
IB	T1-2	N1	M0	Alle	negativ	positiv	Alle
IB	T0-2	N2	M0	G1-2	positiv	positiv	positiv

## 2.5 Klinik und Symptome

### 2.5.1 Lokale Veränderungen

Ein wirkliches Frühsymptom des Mammakarzinoms gibt es nicht. Meistens wird der Tumor durch einen Knoten in der Brust entdeckt. Dieser ist gegen das umgebende Brustdrüsengewebe unscharf begrenzt. In der Regel ist er nicht schmerzhaft. Trotzdem sollte man ein Karzinom bei leichtem Druckschmerz oder Spontanschmerz nicht direkt ausschließen. Zusätzlich kann eine einseitige, meist blutige Sekretion auf ein Mammakarzinom hinweisen. Dies kommt aber nur bei 2-3% der Patientinnen vor. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kann die Brust zudem geschwollen sein, eine Mamillenretraktion kann vorhanden sein oder es kann zu einer Asymmetrie der Brustgrößen kommen. Außerdem können Hautveränderungen (z.B. Orangenhaut, „peau d'orange“), Hauteinziehungen oder Rötungen der Haut auftreten<sup>8</sup>.

Neben den lokalen Veränderungen können auch klinische Symptome der Fernmetastasen in Knochen, Lunge oder Leber auf ein Mammakarzinom hinweisen. Diese machen sich durch Husten, Atemnot, Knochenschmerzen oder Oberbauchschmerzen bemerkbar. Zum Diagnosezeitpunkt liegen bei etwa 5-8% der Patientinnen Fernmetastasen vor<sup>28</sup>.

### 2.5.2 Lokalisation

Die Brust wird in vier verschiedene Quadranten eingeteilt: Oben außen, oben innen, unten außen und unten innen. Zusätzlich gibt es noch einen retromamillären bzw. zentralen Teil.

Am häufigsten ist der Tumor mit ca. 55% im oberen äußeren Quadranten lokalisiert, da sich dort das größte Drüsenvolumen befindet. Der zentrale bzw. retromamilläre Teil und der innere obere Quadrant der Brust sind bei ca. 15% der Patientinnen betroffen. In den seltensten Fällen liegt der Tumor im unteren, inneren Quadranten (siehe Abbildung 3)<sup>28</sup>.

Häufig entsteht das Mammakarzinom multizentrisch. Bei etwa 25% der Patientinnen mit einem nur 2 cm großen Tumor befindet sich noch ein zweiter Tumor an einer anderen Stelle in der Brust<sup>8</sup>. Zu Multizentrität, wie auch zu Multifokalität gibt es zurzeit keine einheitliche internationale Definition. Als multizentrisch werden Tumore bezeichnet, die in unterschiedlichen Quadranten der Brust lokalisiert sind<sup>6</sup>. Nach Faverly<sup>29</sup> muss bei Multizentrität der Abstand zwischen den Tumoren > 4 cm betragen. Multifokalität dagegen bedeutet makroskopisch erkennbar getrennte

Tumore im gleichen Quadranten<sup>6</sup> oder nach Faverly<sup>29</sup>, wenn die Tumore < 4 cm voneinander getrennt liegen<sup>6</sup>.

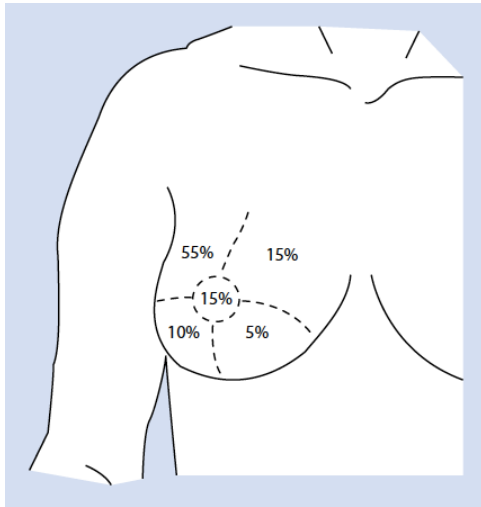


Abbildung 3: Häufigkeit des Mammakarzinoms in den 4 Quadranten und im Warzenhof, mit freundlicher Verwendungs-genehmigung der Springer Nature AG & Co. KGaA<sup>28</sup>

### 2.5.3 Metastasierung

Das Mammakarzinom kann sich sowohl lymphogen als auch hämatogen ausbreiten. Bei der regionären Ausbreitung sind zu Beginn meistens die axillären Lymphknoten betroffen. Fast immer breiten sich die Tumorzellen zuerst in den „Sentinel-Lymphknoten“ aus. Dieser wird als sogenannter „Wächterlymphknoten“ bezeichnet und befindet sich am Rand der Achselhöhle<sup>6, 8</sup>. Die Einteilung der axillären Lymphknoten erfolgt anhand von drei verschiedenen Ebenen der Axilla. Level I stellt das Hauptabflussgebiet des Lymphflusses dar und liegt lateral und kaudal des M. pectoralis major. Die Lymphknoten zwischen dem lateralen und medialen Rand des M. pectoralis minor sind in Level II lokalisiert. Lymphknoten des Level III liegen in der Fossa infraclavicularis medial und kranial des M. pectoralis minor. In 3-4% der Fälle kommen sogenannte „Skip-Metastasen“ vor. Das heißt, dass nur Lymphknoten des Level III befallen sind<sup>3</sup>.

Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom meist früh und häufig<sup>8</sup>. Dabei sind vor allem Knochen, Lunge und Leber betroffen. Tabelle 6 fasst die Organe zusammen, die am häufigsten von Metastasen bei Brustkrebs befallen sind. Die Verteilung dieser Häufigkeiten wurde durch Obduktionen erfasst. Veröffentlicht wurden die Daten zuletzt 1978. Damals hatte die adjuvante Therapie noch keinen großen Stellenwert, da das Mammakarzinom als lokoregionäre Erkrankung und nicht auch als systemische Erkrankung angesehen wurde. Dadurch sind die Daten nur eingeschränkt zu bewerten<sup>3</sup>.

Tabelle 6: Häufigkeit von Metastasen beim Mammakarzinom<sup>3</sup>

Organ	Häufigkeit (%)
Lunge	71
Mediastinale Lymphknoten	60
Knochen	59
Leber	59
Pleura	46
Perikard	34
Gehirn	22
Nebennieren	22
Haut	21
Peritoneum	21
Nieren	12
Schilddrüse	9

Bei den Knochenmetastasen handelt es sich meist um osteolytische Metastasen. Diese machen sich oft durch Schmerzen bemerkbar. Vor allem sind sie in der Wirbelsäule, im Becken und in den langen Röhrenknochen lokalisiert<sup>8</sup>. Tabelle 7 zeigt die häufigsten Lokalisationen von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom. Es ist wichtig an diese zu denken, damit Kompressionen des Rückenmarks oder Frakturen verhindert werden können<sup>3</sup>.

Tabelle 7: Die häufigsten Lokalisationen von Knochenmetastasen<sup>3</sup>

Lokalisation	Häufigkeit (%)
Becken	62
Wirbelsäule	59
Femur	54
Rippen	39
Schädelkalotte	35
Humerus	27
Skapula	16
Arme, Hände, Unterschenkel, Füße	ca. 1

## 2.6 Prävention und Prognosefaktoren

### 2.6.1 Prävention

Um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Brustkrebs zu reduzieren, können Frauen verschiedene präventive Maßnahmen durchführen. Dabei kann man zwischen primären und sekundären Präventionsmaßnahmen unterscheiden.

Zur Primärprävention gehören dabei sowohl die Veränderung verschiedener Lifestylefaktoren als auch medikamentöse oder chirurgische präventive Maßnahmen<sup>6, 22</sup>.

#### **Lifestyle:**

Alle Risikofaktoren, die man selbst beeinflussen kann (siehe Abschnitt 2.2.1), können zur primären Prävention beitragen. So können Frauen ihr Risiko an Brustkrebs zu erkranken unter anderem dadurch senken, dass sie körperlich aktiv sind und versuchen ihr Normalgewicht zu halten (BMI zwischen 18,5-25kg/m<sup>2</sup>). Wichtig ist dabei die Erkrankung an einem Diabetes mellitus Typ II zu verhindern bzw. früh zu erkennen und zu behandeln<sup>22</sup>. Positiv auf das Brustkrebsrisiko wirkt sich zudem auch eine ausgewogene Ernährung aus (unter anderem fettreduziert, verminderter Konsum an rotem Fleisch, Substitution von Vitaminen, Spurenelementen und Mineralien, viel Gemüse und Obst, Phytoöstrogene bzw. Soja, ballaststoffreiche Ernährung)<sup>22</sup>. Durch Vermeidung von Nikotin und Alkohol kann das Brustkrebsrisiko weiter gesenkt werden<sup>22</sup>. Postmenopausale Frauen sollten zusätzlich auf die Therapie mit Hormonen verzichten<sup>22</sup>. Durch Veränderung ihres Reproduktionsverhaltens können Frauen ihr Risiko an Brustkrebs zu erkranken weiter beeinflussen. So wirkt sich eine hohe Anzahl an Schwangerschaften bzw. Geburten, eine erste Schwangerschaft vor oder im 30. Lebensjahr sowie Stillen > 1,5-2 Jahre positiv auf das Brustkrebsrisiko aus<sup>22</sup>.

#### **Operativ:**

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, haben Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation. Als operative Möglichkeiten kann bei ihnen primärpräventiv eine beidseitige prophylaktische Mastektomie und eine beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie durchgeführt werden. Jede Frau mit positiv nachgewiesener Mutation sollte individuell beraten werden, ob eine prophylaktische Operation bei ihr sinnvoll ist<sup>6</sup>. Die beidseitige prophylaktische Mastektomie senkt bei genetisch vorbelasteten Frauen die Brustkrebsinzidenz um mehr als 95%. Fest steht noch nicht, ob die brustkrebspezifische Mortalität auch dadurch gesenkt werden kann. Zudem konnte die dadurch mögliche Reduktion der Gesamtmortalität noch nicht ausreichend belegt werden. Die beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie senkt das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Wie stark auch das Brustkrebsrisiko durch die Entfernung der beiden Adnexen gesenkt werden kann, ist noch nicht genau geklärt<sup>6</sup>. In einer retrospektiven Studie<sup>30</sup> konnte gezeigt werden, dass durch eine beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie das Mammakarzinomrisiko bei der Ersterkrankung um 50% und das Auftreten eines kontralateralen Zweitkarzinoms um 30-50% gesenkt werden kann. Zudem konnte die Gesamtmortalität um 75% gesenkt werden<sup>6, 30</sup>. Eine neuere prospektive Studie<sup>31</sup> zeigte dagegen andere Ergebnisse. Nach dieser nahm die beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie auf das

Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken nur einen geringen oder gar keinen Einfluss<sup>6, 31</sup>.

### **Medikamentös:**

Gesunde Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko können neben einer prophylaktischen Operation gegebenenfalls auch durch eine medikamentöse Behandlung, z.B. mit Tamoxifen, ihr Mammakarzinomrisiko senken<sup>22</sup>. Die S3-Leitlinie spricht dafür keine Empfehlung aus, da bis heute nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, dass Tamoxifen das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, senken kann<sup>6</sup>. Die AGO dagegen sieht einen Nutzen in der medikamentösen Behandlung zur Prävention von Brustkrebs bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko. Diese sollte aber nur nach ausführlicher Beratung durchgeführt werden. Je nach Risikostatus, Lebensalter und Risiken für Nebenwirkungen sollte die Einnahme von Medikamenten angedacht werden<sup>22</sup>. In der sogenannte P1-Studie des NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)<sup>32</sup> wurde die Wirkung von Tamoxifen zur Prävention eines Mammakarzinomrisikos bei Frauen ab 35 Jahre, mit nach dem Gail-Modell erhöhtem Brustkrebsrisiko überprüft. Das relative Risiko an einem invasiven Mammakarzinom zu erkranken, konnte nach einem Beobachtungszeitraum von sieben Jahren in der Tamoxifengruppe um 43% gesenkt werden. Zusätzlich konnte dabei in der Tamoxifengruppe das relative Risiko an einem nicht-invasiven Mammakarzinom (DCIS) zu erkranken um 37% gesenkt werden. Einen Vorteil durch die Einnahme von Tamoxifen konnte in allen Altersgruppen nachgewiesen werden. Für Patientinnen über 50 Jahre war dieser Vorteil gering, aber nicht signifikant höher. Vor allem bei Frauen über 50 Jahre steigerte die Einnahme von Tamoxifen aber das Endometriumkarzinomrisiko. Zudem kam es vor allem bei diesen Frauen unter der Einnahme von Tamoxifen vermehrt zu thromboembolischen Ereignissen<sup>3, 32</sup>. Von der AGO wird die Einnahme von Tamoxifen, bei entsprechendem Risikostatus, für Frauen über 35 Jahre zur Risikoreduktion des Auftretens eines DCISs, eines invasiven Mammakarzinoms und einer lobulären Neoplasie empfohlen<sup>22</sup>. In der sogenannten STAR-Studie<sup>33</sup> konnte gezeigt werden, dass der selektive Östrogenrezeptormodulator Raloxifen das Auftreten invasiver Mammakarzinome im gleichen Maße senkt wie auch Tamoxifen. Das reduzierte Auftreten von nicht-invasiven Mammakarzinomen konnte aber nur für Tamoxifen nachgewiesen werden. Bei der Einnahme von Raloxifen kam es seltener zu thromboembolischen Ereignissen, zum Katarakt und zum Endometriumkarzinom als bei der Einnahme von Tamoxifen<sup>33</sup>. Andere Studien wie z.B. die europaweite IBIS-II-Studie<sup>34</sup> zeigen, dass auch Aromatasehemmer einen reduzierenden Effekt auf die Brustkrebsinzidenz haben können<sup>3, 34</sup>. Von der AGO wird für Frauen in der Postmenopause, bei entsprechendem Risikostatus, entweder die Einnahme eines Aromataseinhibitor oder die Einnahme von Raloxifen empfohlen<sup>22</sup>.

Um die Diagnose und Behandlung von Brustkrebs zu verbessern, wird Sekundärprävention betrieben. Dadurch wird versucht Tumore schon in einem früheren Stadium (unter UICC II) zu entdecken und so die Brustkrebssterblichkeit zu senken. In früheren Tumorstadien kann man weniger radikal und somit weniger belastend therapieren. Dadurch kann auch die Lebensqualität der erkrankten Frauen gesteigert werden. Durch Sekundärprävention kann es aber auch zu sogenannten Überdiagnosen und dadurch zu Übertherapien kommen. So können z.B. während

der Früherkennung auch langsam wachsende Tumore entdeckt werden, bei denen die Patientinnen auf Dauer eventuell keine Therapie benötigt hätten<sup>6</sup>.

Zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland gehören nach der S3-Leitlinie ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über die Risikofaktoren von Brustkrebs, die regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust, ab dem 30. Lebensjahr die klinische Brustuntersuchung beim Frauenarzt und zwischen dem 50.-69. Lebensjahr die Teilnahme am Mammographie-Screening Programm<sup>6</sup>.

Bei der klinischen Brustuntersuchung wird die Brust palpirt, inspiziert und der Lymphabfluss beurteilt. Bildgebende und histologische Verfahren klären klinisch auffällige Befunde ab<sup>6</sup>.

Zusätzlich sollen Frauen zur Brustselbstuntersuchung angeleitet werden. Diese Untersuchung alleine ist aber nicht in der Lage, die Brustkrebssterblichkeit zu senken<sup>6</sup>.

Das einzige Verfahren, das die Brustkrebsmortalität gesichert senken kann, ist die Mammographie. Auch für Frauen im Alter zwischen 40-49 Jahren ist die Brustkrebsmortalität durch die Durchführung der Mammographie gesichert vermindert. Insgesamt ist im Alter zwischen 40-49 Jahren die Reduktion der Brustkrebsmortalität durch Verwendung der Mammographie aber niedriger als im Alter zwischen 50-69 Jahren. Zudem gibt es relativ mehr falsch-positive und falsch-negative Diagnosen in dieser Altersspanne. Somit sollte für jede Frau individuell abgewogen werden, ab welchem Alter eine regelmäßige Untersuchung der Brust per Mammographie sinnvoll ist<sup>6</sup>.

## 2.6.2 Prognostische- und prädiktive Faktoren

Um den Verlauf einer Erkrankung beurteilen zu können, müssen verschiedene prognostische Faktoren bestimmt werden. Zu den Prognosefaktoren des Mammakarzinoms gehören laut der S3-Leitlinie: Der pTNM-Status, der Resektionsrandstatus und die Sicherheitsabstände des Tumors. Außerdem gehören dazu die Bestimmung des histologischen Typs des Tumors (nach aktueller WHO-Klassifikation), das histologische Grading (nach Elston und Ellis), die peritumorale Lymphgefäßinvasion und das Alter der Patientin<sup>6</sup>.

Zur prognostischen Abschätzung, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden muss, soll bei Hormonrezeptor-positiven und Her2-neu-negativen Tumoren zudem noch der Proliferationsindex Ki-67 mit einbezogen werden. Eine offene Empfehlung besteht in der S3-Leitlinie für die Verwendung von Ergebnissen aus Multigentests als Prognosefaktor. Wenn durch die vorher genannten Faktoren keine Entscheidung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie getroffen werden konnte, können diese Ergebnisse bei Hormonrezeptor-positiven, Her2-neu-negativen und nodal-negativen Mammakarzinomen für die prognostische Abschätzung verwendet werden<sup>6</sup>.

Wie zuvor genannt spielt das Erkrankungsalter eine Rolle als Prognosefaktor. Bei Untersuchungen in Norwegen zwischen 1955 und 1980<sup>35</sup> konnte gezeigt werden, dass die Prognose eines Mammakarzinoms im Alter zwischen 35-49 Jahren am besten ist. Eine signifikant schlechtere Prognose zeigten in diesen Untersuchungen Frauen unter 35 und Frauen über 75 Jahren. Alles in allem gilt ein Erkrankungsalter von unter 35 Jahre als prognostisch ungünstig. Bei diesen Patientinnen tritt eine signifikant höhere Anzahl an Lokalrezidiven auf<sup>3, 35</sup>.

Ki-67 beschreibt die Proliferationsaktivität eines Tumors<sup>6</sup>. In einer Metaanalyse<sup>36</sup> mit mehr als 64.196 Patientinnen aus 41 Studien erwies sich Ki-67 bezüglich des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit einem Mammakarzinom als unabhängiger prognostischer Parameter. Tumore mit einer höheren Ki-67-Positivität zeigten eine signifikant schlechtere Prognose als Tumore mit einer niedrigen Ki-67-Positivität<sup>36</sup>. Zudem zeigten Ergebnisse prospektiver Studien, dass Hormonrezeptor-positive, Her2-neu-negative Tumore mit einer hohen Ki-67-Positivität ein stärkeres Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie zeigten als Tumore mit niedrigeren Werten für Ki-67<sup>6, 37, 38</sup>. Daher sollte Ki-67 in die Entscheidung, ob eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patientinnen sinnvoll ist, mit einbezogen werden<sup>6</sup>. Probleme gibt es damit, Grenzwerte von Ki-67 für verschiedene Risikogruppen festzulegen. Ergebnisse verschiedener Studien führten jedoch zu der offenen Empfehlung der S3-Leitlinie, dass man bei Tumoren mit Werten von  $\geq 25\%$  für Ki-67 ein höheres Risiko erwarten kann<sup>6</sup>.

Mammakarzinome können in verschiedene molekulare Subtypen eingeteilt werden. Diese werden durch die Analyse von Genexpressionsprofilen bestimmt und unterscheiden sich signifikant in ihrem klinischen Verlauf und in ihrem Therapieansprechen. Dadurch können sie zur Planung der Therapiestrategie mit einbezogen werden. Eine vereinfachte immunhistochemische Klassifikation ist in Tabelle 8 zu sehen<sup>6</sup>.

*Tabelle 8: Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms, Einteilung anhand eines immunhistochemischen Algorithmus<sup>6</sup>*

<b>Luminal A</b>	ER- und/oder PgR-positiv, Her2-neu-negativ, Ki-67 niedrig
<b>Luminal B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Her2-neu-negativ: ER- und/oder PgR-positiv, Her2-neu-negativ, Ki-67 hoch</li> <li>• Her2-neu-positiv: ER- und/oder PgR-positiv, Her2-neu-positiv, Ki-67 hoch oder niedrig</li> </ul>
<b>Her2-positiv</b>	ER- und PgR-negativ, Her2-neu positiv
<b>Triple-negativ</b>	ER- und PgR-negativ, Her2-neu negativ

Um die Wahrscheinlichkeit der Wirkung einer adjuvanten systemischen Therapie zu bestimmen, gibt es verschiedene prädiktive Faktoren. Dabei wird das Ansprechen auf eine endokrine Systemtherapie durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors bestimmt. Der Her2-neu-Status des Tumors wird für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens einer zielgerichteten Anti-Her2-neu-Therapie und der Menopausenstatus der Patientinnen für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine antiöstrogene Therapie verwendet<sup>6</sup>.

Verschiedene prädiktive Faktoren können zudem in die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer pathologischen Komplettremission bei Durchführung einer neoadjuvanten Systemtherapie mit einbezogen werden. Die pathologische Komplettremission beschreibt einen Zustand, in dem keine invasiven Tumorreste in der Brust und den Lymphknoten mehr vorhanden sind. Zu diesen prädiktiven Faktoren zählen: Das Patientenalter, der cT- und cN-Status, der histologische Typ, das histologische Grading, der Hormonrezeptorstatus und der Her2-neu-Status des Tumors. Für bestimmte Subtypen des Mammakarzinoms korreliert die pathologische Komplettremission mit dem Überleben der Patientinnen<sup>6</sup>.



## 2.7 Diagnostik

### 2.7.1 Basisdiagnostik

Zur Basisdiagnostik des Mammakarzinoms gehören die Anamnese, die klinische Untersuchung, die Mammographie und die Sonographie der Brust. Die klinische Untersuchung umfasst die Inspektion und Palpation sowohl der Brust als auch der Lymphabflussgebiete. Deutet die klinische Untersuchung der Brust auf einen suspekten Befund hin, sollten bildgebende Verfahren und eine histologische Untersuchung den Befund weiter abklären<sup>6</sup>.

### 2.7.2 Bildgebende Verfahren

Zur bildgebenden Diagnostik stehen verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dazu gehören vor allem die Mammographie, die Mammasonographie, sowie das Kontrastmittel-MRT<sup>6</sup>.

#### **Mammographie:**

Die Mammographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik. Sie spielt sowohl in der Früherkennung als auch in der Differenzierung auffälliger Befunde, in der präoperativen Diagnostik und in der Nachsorge eine Rolle<sup>23</sup>.

Standardmäßig werden zwei Aufnahmen gemacht: Eine Schrägaufnahme („mediolateral oblique“) und eine kраниokaudale Aufnahme. Um dabei einen möglichst hohen Gewebekontrast zu erzielen, werden Röntgenröhren verwendet, die möglichst energiearm arbeiten<sup>39</sup>.

Das Risiko der Entwicklung eines Mammakarzinoms durch die Röntgenstrahlung der Mammographie ist bei symptomatischen Frauen über 40 Jahre geringer als das Risiko durch Mammographie ein Mammakarzinom nicht zu entdecken oder falsch zu beurteilen<sup>6, 40, 41</sup>. Daher soll laut S3-Leitlinie bei Frauen mit einem auffälligen Befund ab dem 40. Lebensjahr eine Mammographie zur Abklärung durchgeführt werden. Zudem sollte man vor Beginn der Therapie auch die kontralaterale Brust mithilfe einer Mammographie untersuchen. Die Sensitivität der Mammographie bei Frauen ab 40 Jahre liegt bei etwa 85-90%<sup>6</sup>. Trotz der hohen Werte kann es zu unklaren Befunden kommen. Diese sollen durch weitere bildgebende Verfahren oder interventionelle Maßnahmen weiter abgeklärt werden. Laut S3-Leitlinie soll insgesamt bei mammographisch schwer beurteilbaren Befunden bzw. bei zu hoher mammographischer Dichte zusätzlich eine Sonographie zur Diagnostik durchgeführt werden<sup>6</sup>.

Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt die Dichte der Brust ab. In der Mammographie wird das Ausmaß der Involution der Brust vom American College of Radiology (ACR) in 4 Grade unterteilt. Diese sind in Tabelle 9 aufgelistet<sup>23</sup>:

Tabelle 9: ACR-Klassifikation<sup>23</sup>

<b>ACR 1</b>	(fast) komplette Involution, < 25% Brustdrüsengewebe
<b>ACR 2</b>	25-30% Brustdrüsengewebe
<b>ACR 3</b>	50-75% Brustdrüsengewebe
<b>ACR 4</b>	> 75% Brustdrüsengewebe

Da die Dichte der Brust bei jüngeren Frauen erhöht ist, ist bei ihnen auch die Sensitivität der Mammographie eingeschränkt<sup>23</sup>. Zudem ist das Risiko für ein strahleninduziertes Karzinom durch die Mammographie im jüngeren Alter erhöht. Bei Frauen unter 40 Jahre mit Verdacht auf ein Mammakarzinom soll laut S3-Leitlinie zunächst eine klinische Untersuchung, eine Sonographie der Brust sowie, wenn nötig, eine perkutane Biopsie durchgeführt werden. Eine Mammographie wird bei diesen Frauen erst in Erwägung gezogen, wenn die vorher genannten Verfahren kein sicheres Ergebnis zeigen können<sup>6</sup>.

Bei Frauen vor der Postmenopause sollte die Mammographie bestmöglich zwischen dem 5.-12. Tag nach Beginn des Menstruationszyklus durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt sind die Brüste am wenigsten druckschmerzhaft und röntgendicht<sup>23</sup>.

Um die Befunde der bildgebenden Diagnostik einteilen zu können, gibt es die BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) - Klassifikation (siehe Tabelle 10). Diese unterteilt die Befunde in sieben verschiedene Kategorien. Zu jeder gibt es eine Empfehlung, wie danach weiter verfahren werden soll. Während bei Kategorie III eine Kontrolle nötig ist, muss bei Kategorie I und II klinisch keine Konsequenz erfolgen. Bei Kategorie IV ist eine minimalinvasive Mammadiagnostik nötig. Kategorie V erfordert eine operative Abklärung<sup>28</sup>.

Tabelle 10: BI-RADS-Klassifikation zur Einteilung von Mammographiebefunden<sup>28, 39</sup>

BI-RADS-Kategorie	Beschreibung
0	<b>Die bildgebende Diagnostik ist noch nicht abgeschlossen</b> Entweder fehlen noch Voraufnahmen oder es stehen noch ergänzende bildgebende Verfahren aus <sup>39</sup>
I	<b>Negativ</b> Ohne pathologischen Befund; das Drüsenparenchym ist symmetrisch; es gibt keine Raumforderung, keine Unregelmäßigkeiten in der Architektur und keine suspekten Mikroverkalkungen <sup>28</sup>
II	<b>Benigner Befund</b> Typische benigne Veränderung; keine Anzeichen einer malignen Veränderung <sup>28</sup>
III	<b>Wahrscheinlich benigner Befund (unklar)</b> Die mammographisch sichtbaren Veränderungen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne; Kontrolle im Verlauf geboten <sup>28</sup>
IV	<b>Suspekte Veränderung</b> Die Veränderung hat nicht die typische Morphologie einer malignen Läsion, aber eine gewisse Wahrscheinlichkeit, maligne zu sein <sup>28</sup>
V	<b>Mit hoher Wahrscheinlichkeit maligner Befund<sup>28</sup></b>
VI	<b>Histologische Sicherung eines malignen Befunds liegt vor<sup>28</sup></b>

### **Mammasonographie:**

Bei klinisch unklaren Befunden, sowie bei mammographischen oder MRT-Befunden BI-RADS-Kategorie 0, III, IV, V soll laut S3-Leitlinie die Mammasonographie zum Einsatz kommen.

Zunächst soll bei Frauen über 40 Jahre mit klinisch auffälligem Befund wie oben genannt eine Mammographie durchgeführt werden. Dagegen stellt die Mammasonographie bei Frauen unter 40 Jahre die bildgebende Methode der ersten Wahl dar<sup>6</sup>.

Während der Sonographie sollen beide Mammæ und Axillæ systematisch und reproduzierbar untersucht werden<sup>6</sup>. Sie wird mit einem Hochfrequenz-Linearschallkopf durchgeführt, der eine Mindestfrequenz von 7,5 MHz haben soll<sup>39</sup>.

Neben der B(Brightness)-Mode-Darstellung können mithilfe von Ultraschallwellen auch die Elastographie, die Power-Doppler-Sonographie oder die 3D-Sonographie zur Diagnostik des Mammakarzinoms beitragen<sup>6, 39</sup>. Zudem kann die Sonographie auch intraoperativ zum Einsatz kommen. Dadurch kann die Läsion in der Brust direkt während der Operation dargestellt werden. Im Verlauf kann durch diese Technik die Nachresektionsrate gesenkt werden<sup>6, 42, 43</sup>.

### **Kontrastmittel-MRT:**

Im Normalfall ist zur Diagnostik eines Mammakarzinoms die klinische Untersuchung, die Mammographie, die Mammasonographie und eine perkutane Biopsie ausreichend. Das Kontrastmittel-MRT soll laut S3-Leitlinie erst zum Einsatz kommen, wenn bei diesen Verfahren keine sichere Diagnose gestellt werden kann<sup>6</sup>.

Durch das Kontrastmittel-MRT werden vermehrt auffällige Läsionen in der Brust detektiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl an radikalen Operationen. Hinzu kommt, dass durch das Kontrastmittel-MRT vermehrt falsch-positive Befunde auftreten<sup>44</sup>.

Bei einigen Patientinnen aber, kann ein zusätzliches Kontrastmittel-MRT zur Therapiefindung oder zur lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik sinnvoll sein. Dazu gehören Patientinnen mit einem Tumor, dessen lokoregionäre Ausbreitung auch nach den üblichen diagnostischen Verfahren nicht geklärt werden kann. Zudem gehören dazu Patientinnen mit einem lobulären Mammakarzinom, Patientinnen mit einem hohen genetischen Risiko, junge prämenopausale Patientinnen und teilweise Patientinnen, bei denen eine Teilbrustbestrahlung therapeutisch geplant ist<sup>6</sup>. Voraussetzung für die Durchführung eines Kontrastmittel-MRTs ist nach der S3-Leitlinie die Möglichkeit einer zusätzlichen MRT-gestützten Intervention. Das histologische Ergebnis dieser Intervention soll in einer multidisziplinären Konferenz besprochen werden<sup>6</sup>.

### **Galaktographie:**

Während der Galaktographie wird der Patientin Kontrastmittel in die Milchgänge der Brüste injiziert. Das Milchgangsystem wird dann mithilfe einer Mammographie dargestellt. Die sichere Unterscheidung zwischen benigne und malignen Läsionen ist dabei nicht möglich. Die Galaktographie ist nur bei einer einseitigen sezernierenden Mamma oder bei einem pathologische Abstrich des Mammasekrets sinnvoll, da eine beidseitige Sekretion meist durch eine hormonelle Störung bedingt ist<sup>23</sup>.

### 2.7.3 Biopsie

Auf auffällige Befunde erfolgt die histologische Abklärung. Diese soll durch eine Stanzbiopsie, eine Vakuumbiopsie oder in speziellen Fällen durch eine offene Exzisionsbiopsie durchgeführt werden. Nach der diagnostischen Sicherheit und dem Nebenwirkungsprofil soll das jeweilige Verfahren für die Patientinnen ausgewählt werden. Während der Entnahme soll der Befund durch ein bildgebendes Verfahren sicher dargestellt werden. Der Zusammenhang zwischen dem histologischen Ergebnis der Biopsie und dem Ergebnis aus der klinischen Diagnostik sollte überprüft werden. Wenn die Biopsie bei einem bildgebenden Befund BI-RADS-Kategorie IV oder V ein benignes histopathologisches Ergebnis bringt, sollte nach sechs Monaten eine einmalige Kontrolle mithilfe eines bildgebenden Verfahrens erfolgen<sup>6</sup>.

Die offene Exzisionsbiopsie sollte nur zum Einsatz kommen, wenn eine Stanz- oder Vakuumbiopsie nicht möglich ist. Mithilfe der Stanz- und auch der Vakuumbiopsie lassen sich biologische Faktoren des Tumors bestimmen. Diese sind für die weitere Therapieplanung wichtig<sup>6</sup>.

#### **Stanzbiopsie:**

Bei der Stanzbiopsie sollen mithilfe einer Biopsie - „Pistole“ und einer  $\leq 14$ -Gauge(G)-Nadel mindestens drei Gewebezylinder aus der verdächtigen Läsion entnommen werden. Bestmöglich sollten diese sowohl aus der Peripherie als auch aus dem Zentrum der Läsion stammen. Bevorzugt wird die Probenentnahme unter sonographischer Kontrolle durchgeführt<sup>6, 39</sup>. Bei vielen Herdbefunden, die durch Sonographie sichtbar gemacht werden können, sollte die Stanzbiopsie zum Einsatz kommen. Bei kleinen Herdbefunden kann es aber zu Problemen kommen, da es durch Blutungen oder Lokalanästhesie zu Verschiebungen der Läsion kommen kann. Gleichzeitig nimmt aber auch die Sichtbarkeit ab, sodass die Verlagerung unentdeckt bleibt<sup>39</sup>.

Eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie sollte auch bei einem primär durch Mammographie oder MRT diagnostiziertem Befund mit einem sicheren sonographischen Korrelat durchgeführt werden. Zudem sollte die Stanzbiopsie zur Abklärung von in bildgebenden Verfahren auffällig gewordenen Lymphknoten verwendet werden<sup>6</sup>.

#### **Vakuumbiopsie:**

Die Nadel der Vakuumbiopsie hat seitlich ein Entnahmefenster. Während der Intervention wird Gewebe in die Nadel gesaugt, das Gewebe wird mit einem rotierenden Messer abgetrennt und durch ein zweites Vakuum wird die Gewebeprobe ans Ende der Nadel befördert. Durch einen einzigen Nadelstich können dadurch mehrere Gewebeproben entnommen werden<sup>39</sup>. Insgesamt sollten bei Durchführung der Vakuumbiopsie mindestens 12 Proben mit einer 10 - G-Nadel entnommen werden. Bei anderen Nadelgrößen sollte ein vergleichbares Probenvolumen erreicht werden<sup>6</sup>.

Die Vakuumbiopsie wird bei der Gewinnung von MRT und Mammographie-gesteuerten Gewebeproben verwendet. Zudem sollte die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie zum Einsatz kommen, wenn nur Mikrokalk und kein Herdbefund vorliegt<sup>6</sup>.

### **Offene Exzisionsbiopsie:**

Die offene Exzisionsbiopsie sollte nur in Ausnahmefällen, in denen keine minimalinvasive Probenentnahme möglich ist, zum Einsatz kommen. Nach der Durchführung einer offenen Exzisionsbiopsie ist es nicht mehr möglich, eine primär systemische Therapie anzuwenden<sup>6</sup>.

#### 2.7.4 Pathomorphologie

Die gewonnenen Gewebeproben müssen sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch von einem Pathologen untersucht werden<sup>6</sup>.

Makroskopisch wird an den perkutanen Biopsien unter anderem die Anzahl der Stanzzyylinder, die Farbe und auch die Konsistenz des Präparates bestimmt<sup>6</sup>.

In der mikroskopischen Untersuchung beurteilt der Pathologe die Art der Gewebeprobe, die Seitenangabe des vorliegenden Präparates sowie wesentliche pathologische Veränderungen (z.B. invasives Karzinom, intraduktales Karzinom, atypisch duktales Hyperplasie etc.). Zusätzlich bestimmt er verschiedene Eigenschaften des Tumors. Dazu gehören die Bestimmung des histologischen Typs (nach WHO-Klassifikation) und das Grading (nach Elston und Ellis) des Tumors. Zudem sollte an dem Präparat der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus wie auch der HER2 und der Ki-67-Status immunhistologisch ermittelt werden. Am Operationspräparat können dann zusätzlich die Tumorgroße, die peritumorale Gefäßinvasion, die Resektionsränder, die pTNM-Klassifikation sowie weitere zusätzliche Tumorherde bestimmt werden. Die Ergebnisse aus der histologischen Untersuchung sollten im Zusammenhang mit den klinischen und bildgebenden Befunden und auch mit dem Schnellschnitt-Befund aus der Operation gesehen werden. Zudem sollte das histologische Ergebnis des Operationspräparates mit den Ergebnissen aus vorherigen Biopsien korrelieren<sup>6</sup>.

Laut S3-Leitlinie soll das histologische Grading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis durchgeführt werden. Dieses basiert auf den Modifikationen des Bloom und Richardson-Grading. Das Grading erfolgt anhand der Tubulusausbildung, der Kernmorphologie und der Mitoserate des Tumors<sup>6, 45</sup>.

Je nach Summenwert, der sich aus diesen Kriterien ergibt, wird der Tumor in eine von drei Kategorien eingeordnet:

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: schlecht differenziert<sup>6, 45</sup>.

Das Grading kann sowohl an Stanz- und Vakuumbiopsien, wie auch am Operationspräparat durchgeführt werden. Meist zeigt sich bei den Stanzbiopsien aber ein niedrigeres Grading als am Operationspräparat, da häufig vor allem die Mitosezahl am Präparat aus der Stanzbiopsie zu niedrig eingeschätzt wird. Der Proliferationsindex Ki-67 in der Stanzbiopsie stimmt vermutlich besser als die Mitosezahl mit den Mitoseraten des Operationspräparates überein<sup>6</sup>.

Die histologische Klassifikation des Tumors erfolgt laut S3-Leitlinie nach der WHO-Klassifikation (siehe Abschnitt 2.4.1, Tabelle 2). Vor allem bei speziellen Typen des Mammakarzinoms ist die histologische Klassifikation durch Stanz- und Vakuumbiopsien nicht immer sicher möglich. Für die endgültige Beurteilung ist das Operationspräparat notwendig<sup>6</sup>.

Laut S3-Leitlinie soll neben der histologischen Klassifikation und dem Grading bestmöglich schon an dem Präparat aus der Stanzbiopsie auch der Östrogen-, der

Progesteronrezeptorstatus und der HER2-Status des Tumors bestimmt werden. Die Proliferationsrate kann zudem durch den Ki-67-Index bestimmt werden<sup>6</sup>.

Der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus wird immunhistochemisch ermittelt. Dabei soll die Anzahl positiver Tumorzellkerne in Prozent und die durchschnittliche Färbeintensität des Tumors angegeben werden. Als positiv gilt ein Tumor mit mindestens 1% Hormonrezeptor-positiven Tumorzellkernen<sup>6</sup>. In den letzten Jahren haben verschiedene Studien gezeigt, dass Tumore mit einer niedrigen Östrogenrezeptor-Positivität (1-9% positive Tumorzellkerne) mehr Ähnlichkeiten zu Hormonrezeptor-negativen und zu triple negativen Mammakarzinomen zeigen als zu Hormonrezeptor-positiven Karzinomen<sup>6, 46-48</sup>. Daher sollte eine zusätzliche Aufteilung innerhalb der Tumore mit niedriger Hormonrezeptor-Positivität in Erwägung gezogen werden<sup>6</sup>. Da das Gewebe einer Stanzbiopsie besonders schnell fixiert wird, empfehlen die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP) die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus bestmöglich an diesem Präparat<sup>49</sup>.

Der HER2-Status wird durch Protein-Überexpression mittels Immunhistochemie nachgewiesen. Er kann aber auch durch eine durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ermittelte Genamplifikation bestimmt werden. Laut dem 2013 veröffentlichten Update der ASCO/CAP Leitlinien sollte die immunhistochemische Bestimmung des HER2-Status primär an der Stanzbiopsie erfolgen. Bei einem eindeutig positiven oder negativen Ergebnis ist in den meisten Fällen keine weitere Überprüfung notwendig<sup>6, 50</sup>.

Die pathomorphologischen Befunde der perkutanen Biopsien können zudem mithilfe der sogenannten B-Klassifikation in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt werden (siehe Tabelle 11)<sup>6</sup>.

Tabelle 11: B-Klassifikation histopathologischer Befunde<sup>6</sup>

<b>B1</b>	<p><b>Normalgewebe oder nicht verwertbares Material</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ungenügendes/nicht verwertbares Material <i>z.B. Koagel</i></li> <li>▪ Normalbefund mit oder ohne Drüsengewebe <i>Nur Fettgewebe oder nur Stroma, regressive Veränderungen/Involution, Laktationsveränderungen etc.</i><sup>6</sup></li> </ul>
<b>B2</b>	<p><b>Benigne Läsionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herdbefund <i>Fibroadenom, tubuläres Adenom, fibrozystische Veränderungen, Mastitis, Abszess etc.</i></li> <li>▪ Radiologisch relevanter Mikrokalzium <i>Fibrös-zystische Mastopathie, verkalkte Fettgewebsnekrose etc.</i><sup>6</sup></li> </ul>
<b>B3</b>	<p><b>Benigne Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms <i>Atypische duktale Hyperplasie, flache epitheliale Atypie, klassische lobuläre Neoplasie etc.</i></li> <li>▪ Potentiell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings <i>Zellreiche fibroepitheliale Läsion, radiäre Narbe, Hämangiom etc.</i></li> <li>▪ Seltene Veränderungen <i>Adenomyoepitheliom, mikroglanduläre Adenose, noduläre Fasziitis etc.</i><sup>6</sup></li> </ul>
<b>B4</b>	<p><b>Malignitätsverdächtig</b></p> <p><i>Atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypien, nicht zu entscheiden ob lobuläre Neoplasie (LN) oder low grade DCIS etc.</i><sup>6</sup></p>
<b>B5</b>	<p><b>Malignom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ B5a: In-situ-Karzinom <i>DCIS, klassische LN/LCIS mit Komedityp-Nekrosen und pleomorphes(s) LN/LCIS, M. Paget der Mamille ohne Invasion etc.</i></li> <li>▪ B5b: Invasives Karzinom <i>Mikroinvasives Karzinom, invasives Karzinom</i></li> <li>▪ B5c: Nicht zu entscheiden, ob invasiv oder in situ</li> <li>▪ B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase <i>Maligner Phylloides-Tumor, malignes Lymphom, Sarkom etc.</i><sup>6</sup></li> </ul>

Während der operativen Entfernung eines Mammakarzinoms kann zusätzlich eine histologische Schnellschnittuntersuchung notwendig werden. Diese sollte aber nur zum Einsatz kommen, wenn die Untersuchung einen direkten Einfluss auf den weiteren Verlauf der Operation hat. Sinnvoll kann die Untersuchung z.B. zur Beurteilung des Sentinel-Lymphknotens, der Resektionsränder oder der Tumordignität sein<sup>6</sup>.

### 2.7.5 Staging-Untersuchungen

Ein prätherapeutisches Staging sollte bei verschiedenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom durchgeführt werden. Dazu gehören laut S3-Leitlinie Patientinnen mit einem Mammakarzinom UICC-Stadium II plus einem erhöhten Risiko und Patientinnen ohne Symptome für eine Metastasierung mit einem Mammakarzinom UICC-Stadium III und IV. Zudem soll auch bei Patientinnen mit klinischem Verdacht auf Metastasen ein bildgebendes Staging erfolgen. Laut der S3-Leitlinie sollte nur bei Patientinnen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Biologie des Tumors (z.B. Her2-neu-Positivität, triple-negativer

Tumor), bei klinischen Zeichen, bei Symptomen und bei geplanter Entscheidung zur systemischen Chemo-/Antikörpertherapie ein Ganzkörperstaging durchgeführt werden. Dieses beinhaltet ein CT-Thorax/Abdomen und eine Skelettszintigraphie<sup>6</sup>.

## 2.8 Therapie

Die Therapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom sollte interdisziplinär erfolgen. In die Therapieentscheidung sollten unter anderem Gynäkologen, Onkologen Radiologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und auch Psychoonkologen mit einbezogen werden<sup>6</sup>.

Heutzutage wird das Mammakarzinom als eine primär systemische Erkrankung mit lokaler Komponente angesehen<sup>3</sup>. Das heißt, dass neben lokalen Therapieverfahren auch an eine systemisch medikamentöse Behandlung gedacht werden muss<sup>3</sup>.

Als therapeutische Möglichkeiten beim primären Mammakarzinom stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Dazu gehören operative Eingriffe, strahlentherapeutische Interventionen und systemische Behandlungen wie Chemotherapie, Hormontherapie und Antikörpertherapien. Interdisziplinär soll individuell für jede Patientin ein Therapiekonzept erstellt werden. Dieses soll sich an der S3-Leitlinie orientieren<sup>6</sup>.

### 2.8.1 Operative Therapie

Als Möglichkeiten zur operativen Therapie stehen entweder die brusterhaltende Therapie (BET) oder die Mastektomie zur Verfügung. Dazu gehören im Anschluss gegebenenfalls auch plastische Eingriffe zur Rekonstruktion der Brust. Aufgrund häufiger Metastasen in den axillären Lymphknoten zählt auch die chirurgische Behandlung der Axilla zur operativen Therapie des Mammakarzinoms<sup>6</sup>.

Grundlage der Entfernung eines nicht fortgeschrittenen Mammakarzinoms ist die Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Status). Beim invasiven Mammakarzinom hat der Resektionsrandstatus einen prognostischen Wert<sup>6</sup>. Negative Resektionsränder senken das Risiko eines lokalen Rezidivs. Eine weitere Verbreiterung des Resektionsrands senkt das Risiko lokaler Rezidive jedoch nicht signifikant weiter<sup>51</sup>. Deshalb ist bei einer nur knappen aber R0-Resektion keine weitere Nachresektion notwendig<sup>6</sup>.

#### **Brusterhaltende Therapie (BET):**

Die BET mit adjuvanter lokaler Strahlentherapie der ganzen Brust ist bezüglich des Gesamtüberlebens gleichwertig zur alleinigen Mastektomie. Tabelle 12 zeigt die Fälle, bei denen laut S3-Leitlinie keine BET geeignet ist. In diesen Fällen sollte eine Mastektomie durchgeführt werden<sup>6</sup>.

*Tabelle 12: Fälle, bei denen keine brusterhaltende Therapie geeignet ist<sup>6</sup>*

<b>Fälle, bei denen keine brusterhaltende Therapie geeignet ist</b>
• inflammatorisches Mammakarzinom
• inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachresektion
• adjuvante Bestrahlung kontraindiziert
• Wunsch der Patientin zur Mastektomie



Ein erhöhtes Risiko für ein lokales Rezidiv nach BET haben Patientinnen unter 40 Jahre mit einem gering differenzierten Mammakarzinom, bei denen die adjuvante systemische und strahlentherapeutische Therapie nicht ausreichend durchgeführt wird<sup>6</sup>.

Bei Patientinnen mit einem multizentrischen Mammakarzinom kann der Einsatz einer BET diskutiert werden. Nach Tumorentfernung müssen die Resektionsränder aber tumorfrei sein<sup>6</sup>.

Anschließend an die operative Entfernung des Tumors erfolgt meist die adjuvante Bestrahlung. Damit die Boost-Bestrahlung dabei an die richtige Stelle appliziert werden kann, kann die Lokalisation des Tumors nach dessen Entfernung mit einem Clip markiert werden<sup>6</sup>.

### **Mastektomie:**

Wenn Faktoren gegen eine BET sprechen (siehe Tabelle 12) bzw. die Tumorausdehnung zu groß ist, kommt die Mastektomie zum Einsatz<sup>6</sup>.

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) werden das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut, der Mamillen-Areola-Komplex und die Pektoralisfaszie entfernt. Während der Operation sollte man darauf achten, dass die Möglichkeit zur späteren Rekonstruktionen der Brust erhalten bleibt<sup>6</sup>.

In den letzten Jahren wird immer häufiger die hautsparende Mastektomie (skin-sparing-mastectomy: SSM) anstelle der MRM durchgeführt. Diese erfolgt entweder mit oder ohne Entfernung des Mamillen-Areola-Komplexes<sup>6</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass bei Durchführung der SSM keine erhöhte Rate an Lokalrezidiven im Vergleich zur MRM auftritt. Eine leitliniengerechte adjuvante Therapie, sowie, bei Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes, ein areolaferner Tumor und histologisch tumorfreies retroaleoläres Gewebe sind dafür notwendig<sup>6, 52-54</sup>. Durch die SSM können schönere ästhetische Ergebnisse der Brust erzielt werden. Außerdem kann auch die psychische Gesundheit der Patientinnen dadurch verbessert werden<sup>53</sup>.

### **Operative Therapie der Axilla:**

Zur operativen Therapie des Mammakarzinoms gehört auch das axilläre Staging. Bei Patientinnen mit sowohl palpatorisch als auch in der Sonographie unauffälligen Lymphknoten erfolgt dieses laut S3-Leitlinie durch eine Entfernung des Sentinel-Lymphknotens während der Operation. Die Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens hilft die adjuvante Therapie der Patientinnen planen zu können und überprüft ihr lokales und systemisches Risiko. Die lokale Kontrolle durch die Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens ist sicher. Die Rate an axillären Rezidiven liegt danach bei < 1%<sup>6</sup>.

Auch Patientinnen mit einem pT1-pT2/cN0-Tumor sollten laut S3-Leitlinie trotz ein bis zwei positiver Sentinel-Lymphknoten, auf eine Axilladisektion verzichten. Voraussetzung ist die Durchführung einer BET mit einer postoperativen perkutanen Tangentialbestrahlung<sup>6</sup>.

Bei Patientinnen mit klinisch oder sonographisch auffälligen Lymphknoten sollte vor der Operation eine mögliche Metastasierung durch eine Biopsie oder sonographisch gestützte Feinnadelaspiration überprüft werden. Bei positivem histologischen Nachweis kann eine operative Entfernung axillärer Lymphknoten indiziert sein. Eine Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens ist in diesem Fall nicht durchzuführen<sup>6</sup>.

## 2.8.2 Strahlentherapie

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kann durch eine adjuvante Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle optimiert werden. Zudem kann dadurch die brustkrebsspezifische Mortalität relevant gesenkt werden<sup>6</sup>.

Insgesamt unterscheidet man zwischen einer Strahlentherapie nach brusterhaltender operativer Therapie, einer Teilbrustbestrahlung, einer Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie, einer Bestrahlung verschiedener Lymphknoten und einer Bestrahlung des primär inoperablen bzw. des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms<sup>6</sup>.

### 2.8.2.1 Strahlentherapie nach brusterhaltender operativer Therapie

Generell sollte auf eine brusterhaltende operative Therapie eines invasiven Mammakarzinoms eine adjuvante Strahlentherapie der erkrankten Brust erfolgen. Nach individueller Beratung kann laut der S3-Leitlinie und der AGO trotz eines erhöhten Lokalrezidivrisikos bei bestimmten Patientinnen auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden. Diese Patientinnen sollten eine Lebenserwartung von unter 10 Jahren haben, sie sollten ein kleines Karzinom (pT1), tumorfreie Lymphknoten (pN0) und einen Hormonrezeptor-positiven und Her2-neu-negativen Tumor aufweisen. Zudem sollten sie freie Resektionsränder (R0) nach der Entfernung des Tumors aufweisen und sich einer endokrinen adjuvanten Therapie unterziehen<sup>6, 22</sup>.

Die adjuvante Strahlentherapie gilt bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom als das wichtigste und effektivste Verfahren, um das intramammäre Rezidivrisiko zu senken<sup>6</sup>. Verschiedene Studien bestätigen die deutliche Reduktion lokaler Rezidive durch die postoperative Bestrahlung der Patientinnen<sup>55-57</sup>. Zudem kann durch die adjuvante Strahlentherapie auch die brustkrebsspezifische Mortalität gesenkt werden<sup>55, 56</sup>. Die Ergebnisse der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) von 2011<sup>56</sup> zeigten den positiven Effekt der Ganzbrustbestrahlung nach operativer Entfernung des Tumors deutlich. Bei Patientinnen mit negativen Lymphknotenstatus konnte die adjuvante Strahlentherapie das Risiko eines Rezidivs um absolut 15,4% nach 10 Jahren und die erkrankungsspezifische Mortalität um absolut 3,3% nach 15 Jahren senken. Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen zeigten durch die adjuvante Strahlentherapie eine absolute Reduktion der Rezidive um 21,2% nach 10 Jahren und eine absolute Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität um 8,5% nach 15 Jahren. Insgesamt kann dadurch ein durch Brustkrebs verursachter Todesfall innerhalb von 15 Jahren durch vier verhinderte Rezidive innerhalb von 10 Jahren vermieden werden<sup>56</sup>.

Auch Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom und ältere Patientinnen profitieren laut Studien durch eine verbesserte lokale Tumorkontrolle von einer adjuvanten Bestrahlung der Brust<sup>57-61</sup>. Bei älteren Patientinnen führt eine Vermeidung der adjuvanten Strahlentherapie zu einer Verminderung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens<sup>61</sup>.

Die adjuvante Strahlentherapie sollte zeitlich nah zu der Operation erfolgen. Wenn keine adjuvante Chemotherapie geplant ist, sollte laut AGO etwa 6-8 Wochen nach operativer Tumorentfernung mit der adjuvanten Bestrahlung begonnen werden<sup>22</sup>.

Nach der S3-Leitlinie und der AGO sollte die adjuvante Bestrahlung der Brust hypofraktioniert (Gesamtdosis etwa 40 Gy; etwa 15-16 Fraktionen in ca. 3-5 Wochen) durchgeführt werden. Sie kann aber auch mit der konventionellen Fraktionierung (1,8-2,0 Gy) erfolgen. Dabei beträgt die Gesamtdosis etwa 50 Gy. Die

Patientinnen werden dafür etwa 25-28 mal über 5-6 Wochen bestrahlt<sup>6, 22</sup>. Im Gegensatz zum konventionellen Bestrahlungsregime der Brust bietet die adjuvante hypofraktionierte Bestrahlung neben einer verkürzten Therapiedauer auch ein vermindertes Auftreten von akuten Hautreaktionen durch die Bestrahlung<sup>6, 62</sup>. Wenn die Lymphknoten mitbestrahlt werden, wird die konventionelle Fraktionierung bevorzugt<sup>6, 22</sup>. In den bisher bekannten Studien konnte eine erhöhte Spättoxizität durch eine hypofraktionierte Bestrahlung der Lymphabflusswege noch nicht sicher ausgeschlossen werden<sup>6</sup>.

Daten der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) haben gezeigt, dass eine Boost-Bestrahlung des Tumorbetts mit 16 Gy die Kontrolle lokaler Rezidive signifikant reduzieren kann. Einen Vorteil auf das Überleben scheint diese Behandlungsmöglichkeit nicht zu haben. Den größten Nutzen einer Boost-Bestrahlung des Tumorbetts zeigt sich bei jüngeren Patientinnen und bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs<sup>6, 57</sup>.

Laut der S3-Leitlinie sollen alle Patientinnen  $\leq 50$  Jahre eine Boost-Bestrahlung erhalten. Bei älteren Patientinnen sollte diese nur bei einem erhöhten lokalen Rezidivrisiko durchgeführt werden<sup>6</sup>.

Es gibt unterschiedliche Techniken, die Boost-Bestrahlung des Tumorbetts durchzuführen. Am häufigsten findet die Bestrahlung des Tumorbetts mit Elektronen oder Photonen in 5-8 Fraktionen im Anschluss an die Bestrahlung der Brust statt. Dies wird als sequentieller Boost bezeichnet. Es gibt aber auch alternative Methoden. Dazu gehören die interstitielle Brachytherapie oder die einmalige intraoperative Bestrahlung (mit kV-Röntgenstrahlung oder Elektronenstrahlung). Bisher hat sich keines dieser Verfahren als eindeutig besser dargestellt. Nach Verfügbarkeit und Erfahrung soll die jeweilige Technik ausgewählt werden<sup>6</sup>.

Als neue Methode in der externen Boost-Bestrahlung des Tumorbetts gilt der sogenannte Simultan-integrierte-Boost (SiB). Normalerweise wird die Boost-Bestrahlung des Tumorbetts mit etwa 10-16 Gy in 5-8 Fraktionen durchgeführt. Bei dem SiB werden die etwa 10-16 Gy auf die Fraktionen (etwa 25-28) der vorherigen externen Bestrahlung der ganzen Brust aufgeteilt. Diese werden als simultaner Boost am Tumorbett integriert. Durch dieses Verfahren kommt es seltener zu einer Überdosierung der Bestrahlung außerhalb des Boostvolumens. Zudem verkürzt sich die Therapiedauer durch diese Technik<sup>6</sup>.

### 2.8.2.2 Teilbrustbestrahlung

Seit über 15 Jahren ist die Teilbrustbestrahlung PBI (partial breast irradiation) oder APBI (accelerated partial breast irradiation) Bestandteil der klinischen Forschung<sup>6, 18</sup>. Verschiedene Phase III Studien mit unterschiedlichen Techniken der APBI konnten bereits abgeschlossen werden. Aktuell findet die APBI vermehrt Anwendung in Phase IV Studien, Registern und bei ausgewählten Patientinnen auch außerhalb von Studien<sup>18</sup>.

Bei der APBI werden nur das Tumorbett und etwa 1-2 cm des umliegenden Gewebes bestrahlt. Durch das kleinere zu bestrahlende Volumen kann diesem in kürzerer Zeit eine höhere Strahlendosis zugeführt werden<sup>11</sup>.

Übereinstimmende Aussagen bezüglich für die APBI geeigneter Patientinnen gibt es von verschiedenen nationalen und internationalen Gesellschaften wie der ASTRO, der ESTRO und der DEGRO. Es wird erwartet, dass etwa 15-25% der Patientinnen, die sich einer brusterhaltenden operativen Therapie unterziehen, für eine APBI geeignet sind. Dazu gehören unter anderem Patientinnen mit einem kleinen invasiven duktalem Mammakarzinom ohne klinisch auffällige Lymphknoten<sup>18</sup>.

Da sich die APBI in den letzten Jahren immer weiterverbreitet hat, ist es offensichtlich, dass diese in der Therapie einer bestimmten Patientengruppe mit frühem Mammakarzinom eine Rolle spielen wird. Wichtig ist dies auch, da unter anderem durch das Mammographie-Screening immer öfter Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einem frühen Stadium entdeckt werden. In den USA waren laut dem „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) Programm im Jahr 2006 etwa 60% der diagnostizierten Mammakarzinome Karzinome in einem frühen Stadium<sup>11</sup>.

Die S3-Leitlinie gibt eine offene Empfehlung bezüglich der Verwendung einer alleinigen Teilbrustbestrahlung anstelle einer Nachbestrahlung der ganzen Brust. Laut dieser kann, bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom mit niedrigen Rezidivrisiko, eine alleinige Teilbrustbestrahlung im Anschluss an die komplette operative Entfernung des Tumors durchgeführt werden. Die Anwendung sollte aber individuell am Risikoprofil der Patientin durchdacht werden<sup>6</sup>.

Die standardmäßige Radiotherapie nach brusterhaltender Operation dauert etwa 3-7 Wochen. Bei vielen Patientinnen ist diese Behandlung sowohl zeitlich, als auch logistisch nicht realisierbar. Zudem kommt bei vielen Patientinnen auch eine mangelnde soziale Unterstützung oder Angst gegenüber der Radiotherapie hinzu. Bei etwa 15-30% der Patientinnen, bei denen ein Tumor operativ entfernt wurde, wird im Nachhinein keine eigentlich benötigte Bestrahlung der ganzen Brust durchgeführt. Die Teilbrustbestrahlung ermöglicht durch erhöhte Einzelbestrahlungsdosen bei gleichzeitiger Verminderung des Bestrahlungsvolumens eine kürzere Behandlungsdauer. Dadurch bringt sie vor allem für berufstätige, aber auch für ältere und erschöpfte Patientinnen einen Vorteil<sup>9, 11</sup>.

Verschiedene prospektive und retrospektive Studien haben gezeigt, dass 44-86% der Lokalrezidive in unmittelbarer Nähe zum Tumorbett auftreten. Nur in etwa 3-4% der Fälle treten Rezidive der ipsilateralen Brust in anderen Bereichen als dem Tumorbett auf<sup>11</sup>. Darüber hinaus kommen über 90% der Rezidive im gleichen Quadranten wie der Primärtumor vor<sup>9</sup>. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Teilbrustbestrahlung wie auch die Bestrahlung der gesamten Brust ausreichend sein könnte<sup>9, 11</sup>.

Es gibt verschiedene Techniken, die zur Teilbrustbestrahlung angewendet werden. Dazu gehören unter anderem die interstitielle Multikatheter-Brachytherapie, die Brachytherapie mit einem intrakavitären Ballon, die 3D-konformale Bestrahlungstechnik und die intraoperative Radiotherapie (IORT). Die verschiedenen Methoden unterscheiden sich in vielen Merkmalen, wie z.B. in ihrer Invasivität und in ihrer Applikationstechnik. Dadurch kommen auch unterschiedliche Längen der Behandlungszeiträume zustande<sup>11</sup>.

In vielen verschiedenen Studien werden und wurden die unterschiedlichen Techniken der APBI eingesetzt. Das Ziel aller dieser Studien ist es, die Effektivität der APBI als eine Alternative zur Ganzbrustbestrahlung zu überprüfen. Die tägliche klinische Praxis wird auf Dauer von den Ergebnissen dieser Studien immer weiter beeinflusst werden<sup>9</sup>.

In einer Metaanalyse von 2016<sup>63</sup> wurden Daten von randomisierten Studien zum Vergleich der Mortalitätsraten bei Verwendung der APBI im Gegensatz zur Verwendung der adjuvanten Ganzbrustbestrahlung beim invasiven Mammakarzinom ausgewertet. Die Analyse konnte zeigen, dass bei ausgewählten Patientinnen die 5-Jahres-Nicht-Brustkrebs-assoziierte Mortalität und auch die Gesamtmortalität bei Verwendung von APBI im Gegensatz zur adjuvanten Ganzbrustbestrahlung niedriger sind<sup>63</sup>.

## **Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie**

Die interstitielle Multikatheter-Brachytherapie ist die älteste APBI-Technik. Somit kann sie die längsten Follow-up Daten aufweisen. Bei diesem Verfahren werden etwa 14-20 flexible After-Loading-Katheter in einem Abstand von 1-1,5 cm durch das Brustgewebe in die Umgebung des Tumorbetts platziert (siehe Abbildung 4). Es sollen möglichst das komplette Tumorbett und das umliegende Randgewebe adäquat bestrahlt werden. Zur Bestrahlung wird bei der interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie Iridium 192 verwendet. Die Brust kann dabei sowohl mit einer Low-Dose-Rate oder einer High-Dose-Rate bestrahlt werden<sup>11</sup>. Zudem kann die Platzierung der Katheter entweder während oder nach der brusterhaltenden Operation erfolgen<sup>6</sup>.

In einer randomisierten Phase III Studie der GEC-ESTRO-Gruppe<sup>64</sup> wurden in den Jahren 2004 bis 2009 1184 Patientinnen mit einem invasiven Niedrigrisiko-Mammakarzinom und einem DCIS behandelt. Sie wurden adjuvant nach einer brusterhaltenen Entfernung ihres Tumors entweder mit einer perkutanen Ganzbrustbestrahlung mit Boost oder mit einer Teilbrustbestrahlung (interstitielle Multikatheter-Brachytherapie) behandelt. Nach einem Follow-up von 5 Jahren zeigt sich ein kumulatives Auftreten eines Lokalrezidivs bei der APBI von 1,44% und bei Bestrahlung der ganzen Brust von 0,92% ( $p=0,42$  n.s.). Da der Unterschied zwischen den beiden Verfahren unterhalb der von der Studiengruppe festgelegten Grenze von 3% lag, scheint die Durchführung einer interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie bei Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom der Ganzbrustbestrahlung bezüglich der 5-Jahres-Rate an lokalen Rezidiven, aber auch bezüglich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens nicht unterlegen zu sein<sup>64</sup>.

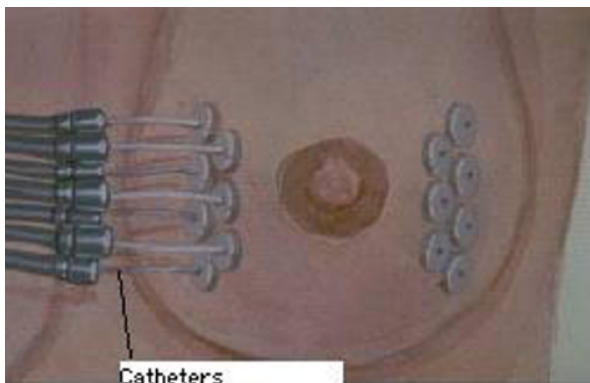


Abbildung 4: Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung der Springer Nature AG & Co. KGaA<sup>11</sup>

## **Brachytherapie mit einem intrakavitären Ballon**

Zu der Brachytherapie mit einem intrakavitären Ballon gehören MammoSite, Axxent Electronic Brachytherapie und Contura<sup>11</sup>.

### MammoSite:

Obwohl die interstitielle Multikatheter-Brachytherapie bisher vielversprechende Ergebnisse zeigt, erweist sich die Methode weiterhin als technisch anspruchsvoll und die Positionierung der Katheter benötigt immer noch viel Erfahrung. Durch die Entwicklung des MammoSite-Systems sollte die Zuführung der Strahlung reproduzierbarer und leichter durchführbar werden. Das MammoSite-System besteht aus einem doppellumigen Katheter, der mit einem Silikonballon verbunden ist (siehe Abbildung 5). Das eine Lumen des Katheters dient dazu, den Ballon aufzublasen. Durch das zweite Lumen wird die Strahlung zugeführt. Beim MammoSite-System wird eine High-Dose-Rate-Brachytherapie verwendet. Als Strahlungsquelle dient auch hierbei Iridium 192. Die Implantation findet entweder während der Operation oder postoperativ sonographisch gesteuert statt. Der Ballon sollte dabei einen minimalen Abstand von 7 mm zur Hautoberfläche haben. Daher ist das MammoSite-System für Patientinnen mit kleinen Brüsten oder für Patientinnen, deren Tumor im oberen inneren Quadrant lokalisiert ist nicht geeignet. Insgesamt wird den Patientinnen während des Verfahrens eine Dosis von 34 Gy über 10 Fraktionen zugeführt. Die Food and Drug Administration der USA (FDA) hat das MammoSite-System im Jahr 2002 zugelassen<sup>11</sup>.

In einer Studie der American Society of Breast Surgeons<sup>65</sup> wurden 1449 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom in einem frühen Stadium oder einem DCIS mit dem MammoSite-System behandelt. Zuvor wurde bei ihnen eine brusterhaltende operative Entfernung des Tumors durchgeführt. Insgesamt zeigten die Ergebnisse bezüglich der Effektivität, der kosmetischen Resultate und der Toxizität nach einem median Follow-up von 63,1 Monaten ähnlich gute Ergebnisse wie bei anderen Techniken der APBI. Zudem waren die Ergebnisse bei ausgewählten Patientinnen vergleichbar mit denen von Patientinnen, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurden<sup>65</sup>.



Abbildung 5: MammoSite, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung der Hologic Inc<sup>66</sup>

### Axxent Electronic Brachytherapie:

Nachdem auch das MammoSite-System vielversprechende Ergebnisse zeigen konnte, wurden weitere Brachytherapiemethoden, die auf einem Ballon basieren entwickelt. Die Axxent Electronic Brachytherapie ähnelt dem MammoSite-System in vielen Punkten. Diese wird auch mit einem Ballon an einem doppelumigen Katheter durchgeführt. Zusätzlich kann noch ein drittes Lumen vorhanden sein, das zum Drainieren von Seromflüssigkeit und Luft um das Tumorbett herum dient (siehe Abbildung 6). Besonders neuartig an der Axxent Electronic Brachytherapie ist die verwendete Strahlungsquelle. Sowohl bei der interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie als auch bei dem MammoSite-System wird Iridium 192 eingesetzt. Die Axxent Electronic Brachytherapie dagegen verwendet 50kV Röntgenstrahlung. Das Axxent Electronic Brachytherapie Gerät ist gut transportabel. Außerdem wird für das Verfahren kein speziell modifizierter Operationssaal benötigt. Dadurch kann es z.B. auch bei Patientinnen angewendet werden, die nicht in der näheren Umgebung eines speziellen Bestrahlungszentrums leben. Die Axxent Electronic Brachytherapie kann darüber hinaus auch für die intraoperative Bestrahlung (IORT) verwendet werden. Im Januar 2006 wurde das Verfahren von der FDA zugelassen<sup>11</sup>.

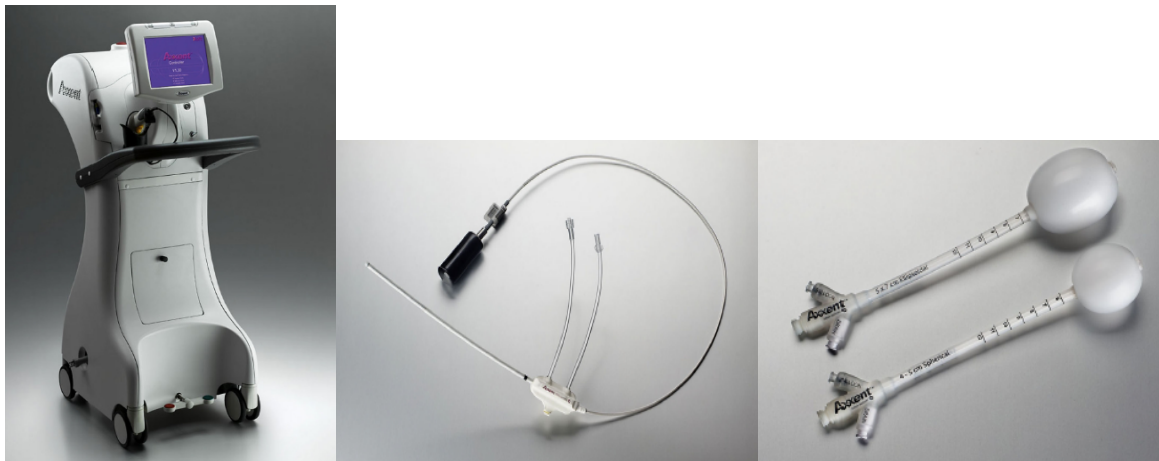


Abbildung 6: Axxent Electronic Brachytherapie Gerät, links: Steuergerät, Mitte: Röntgen Strahlungsquelle, rechts: Ballonapplikator, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung der Springer Nature AG & Co. KGaA<sup>11</sup>

## Contura:

Der Unterschied von Contura zu den anderen ballon-basierten Brachytherapiemethoden ist ein mehrlumiger Katheter. Um das zentrale Lumen positionieren sich vier weitere Lumen (siehe Abbildung 7). Dadurch kann die High-Dose-Rate Strahlungsquelle, Iridium 192, flexibler angepasst werden. Risikoorgane wie Herz und Lunge und auch die Haut und Brustwand können somit geschont werden<sup>11</sup>. Die FDA hat das Contura-System im Mai 2007 zugelassen<sup>11</sup>.

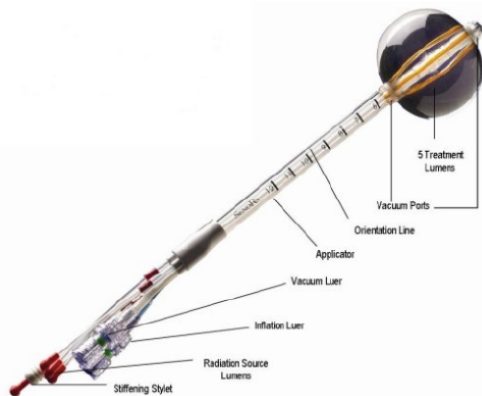


Abbildung 7: Contura Ballonapplikator, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung der Springer Nature AG & Co. KGaA<sup>11</sup>

## Externe perkutane Bestrahlungstechnik

Die 3D-konformale Bestrahlungstherapie (3D-CRT) als APBI gehört zu einem der Verfahren der externen, perkutanen Strahlentherapiemethoden (EBRT)<sup>11</sup>. Laut Protokoll des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-39/Radiation Therapy Oncology group (NSABP/RTOG) 0413 Phase III Studie<sup>67</sup> wird die Bestrahlung dabei mit 3,85 Gy zweimal pro Tag durchgeführt. Zwischen den Bestrahlungen müssen mindestens sechs Stunden liegen. Insgesamt wird das Tumorbett dabei innerhalb einer Woche mit 38,5 Gy bestrahlt. Das zu bestrahlende Tumorbett wird dabei durch CT-Untersuchungen, durch postoperative Veränderungen und wenn vorhanden durch Clips während der Operation festgelegt. Das klinische Zielvolumen ist definiert als Tumorbett plus 1,5 cm Randsaum. Zur Haut und zur Brustwand sollte dabei ein Abstand von 0,5 cm eingehalten werden. Das geplante Zielvolumen entspricht dem klinischen Zielvolumen plus 1 cm Randsaum<sup>67</sup>. Die externe, perkutane Strahlentherapie zeigt einige Vorteile gegenüber anderen Techniken der APBI. Im Gegensatz zu anderen Verfahren kann sie nicht-invasiv durchgeführt werden. Zudem ist die Methode in vielen Bestrahlungszentren schon verfügbar, da sie auch für andere Krebserkrankungen verwendet wird. Außerdem scheint die Durchführung technisch weniger anspruchsvoll zu sein als bei vielen anderen Methoden. Im Vergleich zu Verfahren mit Brachytherapie scheinen auch eine bessere Dosishomogenität und damit schönere kosmetische Ergebnisse bei der 3D-CRT als APBI möglich zu sein. Trotz der Vorteile bleiben bezüglich der 3D-CRT als APBI noch immer einige Fragen offen. Dazu gehören sowohl der Umgang mit der Verschiebung des Zielvolumens während der Atmung wie auch der Umgang mit unterschiedlichen Positionierungen der Patientinnen bei den verschiedenen Bestrahlungssitzungen. Zudem konnte bisher noch kein optimales Fraktionsschema und keine optimale Dosis abschließend festgelegt werden<sup>11</sup>.



In einer deutschen Phase II Studie<sup>68</sup> wurde zwischen 2011 und 2016 bei 72 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom oder einem DCIS eine Behandlung mit 3D-CRT als APBI durchgeführt. Die Tumore und einige Patientencharakteristika mussten dabei bestimmte Kriterien erfüllen. Die errechnete Lokalrezidivrate nach 3 Jahren lag bei 2,1%. Eine frühe Toxizität (Grad 1 Radiodermatitis) lag in 34,7% der Fälle vor. Späte Nebenwirkungen  $\geq 3$  Grad traten nicht auf. Die kosmetischen Ergebnisse waren bei 96,7% der Patientinnen gut bis exzellent<sup>68</sup>.

Auch in einer Studie der NRG Oncology RTOG 0319<sup>69</sup> konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. 52 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom Stadium I oder II wurden darin mit 3D-CRT als APBI behandelt. Sie wurden in 10 Fraktionen mit insgesamt 38,5 Gy bestrahlt. Diese Phase I und II Studie konnte zeigen, dass die 3D-CRT als APBI eine dauerhafte Tumorkontrolle und minimale Grad drei Toxizitäten vergleichbar mit anderen APBI Techniken aufweist<sup>69</sup>.

Auch zwei große Phase III Studien<sup>70, 71</sup> mit perkutaner Teilbrustbestrahlung konnten die guten Ergebnisse der vorherigen Studien unterstützen. Bei ihnen wurde die Bestrahlung mithilfe der IMRT-Technik durchgeführt. Bezüglich der lokalen Rezidivrate zeigte sich darin bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom keine Unterlegenheit der mit APBI behandelten Patientinnen im Vergleich zu denen, die mit der bisher üblichen perkutanen Bestrahlung der ganzen Brust behandelt wurden<sup>70, 71</sup>.

### **Intraoperative Radiotherapie (IORT):**

Die intraoperative Radiotherapie findet direkt nach der Tumorentfernung, noch während der Operation, statt. Bei der IORT als alleinige Radiotherapie wird die Gesamtdosis, die dabei auf das erweiterte Tumorbett gestrahlt wird, als kurativ bewertet. Es gibt verschiedene Techniken zur Durchführung der intraoperativen Radiotherapie. Zum einen kann die Ballon-Brachytherapie Technik zum Einsatz kommen (siehe oben). Zum anderen kann die intraoperative Therapie mit Elektronen (=IOERT) oder mit einem Miniatur-Röntgengerät über eine Orthovolttherapie, die 50 kV-Röntgenstrahlung verwendet, erfolgen<sup>6</sup>.

Früher war die Verwendung der IORT sowohl technisch sehr umständlich als auch häufig mit einem Transport der Patientinnen vom Operationsaal in den nächstgelegenen Bestrahlungsraum oder mit Sonderanfertigungen in den Operationssälen verbunden. Durch diese und finanzielle Hindernisse hat sich die IORT kaum weiterverbreitet. 1998 wurde die IORT erstmals mit dem kleineren und mobilen Intrabeam-System durchgeführt. Dieses wurde von Carl Zeiss (Oberkochen, Deutschland) hergestellt. Seitdem gibt es unter anderem mit dem Mobetron (IntraOP Medical Inc, Santa Clara, Kalifornien, USA) und dem NOVAC-7-System (Hytesis, Latina, Italien) noch weitere mobile IORT Geräte. Während Intrabeam mit kV-Photonen arbeitet, bestrahlen Mobetron und NOVAC-7 das Gewebe mit MeV-Elektronen (siehe Abbildung 8)<sup>11</sup>.

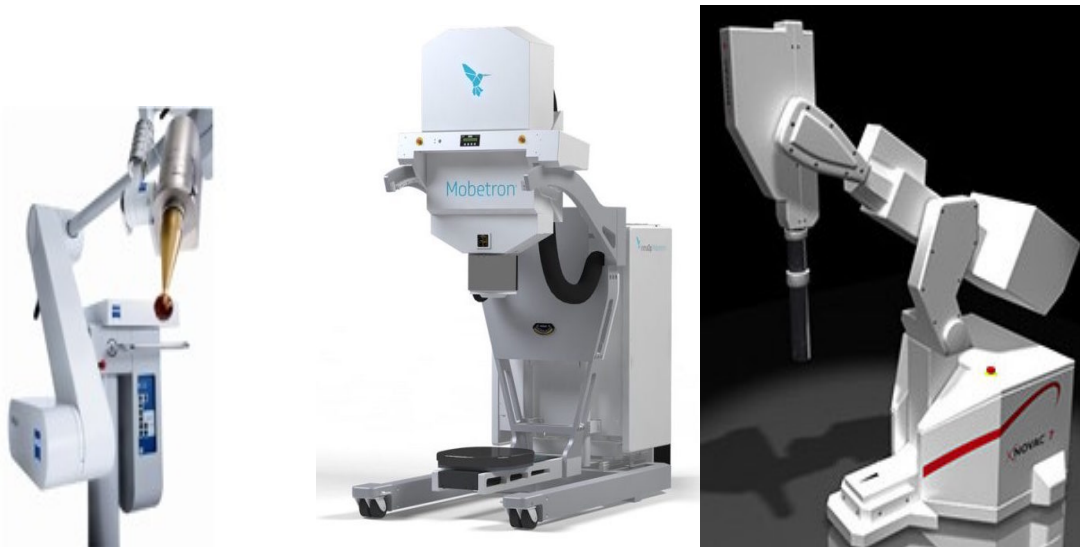


Abbildung 8: IORT-Geräte, links: Intrabeam, Mitte: Mobetron, rechts: NOVAC-7, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung der Carl Zeiss AG, der IntraOP Medical, Inc. und der Sordina Iort Technologies<sup>72-74</sup>

Die IORT bietet verschiedene Vorteile gegenüber der bisher üblichen adjuvanten Bestrahlungstherapie der ganzen Brust. Da sie zum frühestmöglichen Zeitpunkt direkt nach der Tumorexzision stattfindet, haben die Tumorzellen keine Möglichkeit zwischen der Operation und dem Beginn der Radiotherapie oder zwischen den verschiedenen Fraktionen der Bestrahlung weiter zu proliferieren<sup>9, 11</sup>. Durch die direkte Durchführung der IORT, noch an der offenen Wunde, kann die Bestrahlung unter direkter Sicht sehr präzise auf die Tumorphöhle durchgeführt werden. Dadurch kommt es seltener zu einem sogenannten geographischen Fehler. Dieser entsteht durch Patientenbewegungen während der Bestrahlung, durch unterschiedliche Patientenlagerungen während der verschiedenen Bestrahlungstermine und durch Schwierigkeiten die Tumorphöhle Wochen oder Monate nach der Operation genau zu identifizieren. Es wird geschätzt, dass der geographische Fehler bei der konventionellen Bestrahlung mit Boost bei bis zu 70% der Patientinnen auftritt. Zudem entsteht durch die direkte Bestrahlung nach der Exzision des Tumors kein Verzug durch z.B. eine benötigte Chemotherapie. Bei der IORT als alleinige Radiotherapie können die Patientinnen darüber hinaus die Bestrahlungstherapie nicht vorzeitig beenden, da die Radiotherapie schon nach der Operation abgeschlossen ist. Bei der konventionellen Bestrahlung ist dies ein bekanntes Risiko. Außerdem kann durch die IORT das Auftreten einiger möglicher Nebenwirkungen vermindert werden. Unter anderem können die Haut und auch das subkutane Gewebe während der Bestrahlung verschoben werden. Dadurch vermindert sich deren Strahlendosis. Zudem kann durch die IORT die Strahlenausbreitung auf die Lunge und das Herz maximal reduziert werden<sup>11</sup>. Dieser Aspekt ist sehr wichtig, da gezeigt werden konnte, dass das Auftreten von Herzkranzgefäßproblemen möglicherweise von der Bestrahlungsdosis beim Mammakarzinom abhängen könnte<sup>15</sup>. Das Ziel besteht somit darin, die Bestrahlungsdosis hinsichtlich der Nebenwirkungen auf das Herz und dabei speziell auf die Herzkranzgefäße niedrig zu halten. Aktuelle Studien haben zudem gezeigt, dass zum Zeitpunkt ihrer Mammakarzinomdiagnose besonders bei älteren Patientinnen und bei Patientinnen mit zusätzlicher Herzerkrankung die kumulative Sterblichkeit durch die Herzerkrankungen höher war als die kumulative Sterblichkeit durch das Mammakarzinom selbst<sup>13, 14</sup>. Einen weiteren Vorteil bringt die IORT zudem bei den Patientinnen, bei denen eine Mastektomie in Betracht gezogen wird, obwohl sie

normalerweise für eine brusterhaltende Therapie geeignet wären, da sie durch verschiedene Gründe nicht in der Lage sind sich einer über Wochen andauernden Radiotherapie zu unterziehen. Wenn sich die IORT als alleinige Radiotherapie als nicht unterlegen zur adjuvanten Ganzbrustbestrahlung zeigt, könnte diese die wochenlange adjuvante Ganzbrustbestrahlung vermeiden und somit bei diesen Patientinnen eine brusterhaltende Therapie möglich machen<sup>17</sup>.

Das Intrabeam-System setzt sich aus einer 1,6 kg leichten Röntgenquelle an einem mobilen Arm zusammen. Dieser besitzt acht Freiheitsgrade, um Zugang zum Zielgewebe zu erlangen. Mit unterschiedlich großen kugelförmigen Applikatoren (Durchmesser von 1,5-5 cm) kann sich das Gerät an die Größe der Tumorkavität anpassen. Das Röntgensystem produziert Photonen mit niedriger Energie von 30-50kV. Diese verlieren ihre Dosis steil, wenn sie auf weiches Gewebe treffen. Daher ist in der Regel keine spezielle Strahlenabschirmung in dem Operationssaal notwendig. Je nach Applikatorgröße variiert die physikalische Dosis in der Tiefe. Bei einem Applikator mit einem Durchmesser von 3,5 cm beträgt die verschriebene Dosis von 20 Gy beim Mammakarzinom in 1 mm Entfernung zur Applikatoroberfläche 20 Gy. Bei 10 mm Entfernung beträgt sie 5 Gy und bei 27 mm Entfernung 1 Gy. Je nach Größe der Tumorkavität, der Größe des Applikators und der verschriebenen Bestrahlungsdosis dauert eine Behandlung mit dem Intrabeam-System etwa 20-45 Minuten. Da die Dosis um den Applikator herum schnell abfällt, wird das Gewebe um das bestrahlte Tumorbett, wie z.B. auch das Herz und die Lunge, geschont. Es wird angenommen, dass die effektive biologische Dosis (physikalische Dosis x relative biologische Wirksamkeit) dabei weniger schnell sinkt als die physikalische Dosis. Somit kann trotz des steilen Abstiegs der physikalischen Dosis eine gleichmäßige, effektive biologische Dosis in einem Bereich von z.B. 15 mm um den am häufigsten verwendeten Applikator herum erreicht werden<sup>11</sup>.

Bei dem Mobetron-System handelt es sich um ein mobiles Elektronenstrahl-IORT-Gerät. Es kann ein Energiespektrum von 4-12 MeV mit einer therapeutischen Eindringtiefe von bis zu 4 cm erzeugen. In einer einzelnen Fraktion kann dem Zielgewebe eine einheitliche Dosis von bis zu 10-25 Gy innerhalb von 10 Gy/min zugeführt werden<sup>11</sup>.

Auch das Novac-7-System führt die IORT mithilfe von Elektronenstrahlung durch. Dabei kann es vier verschiedene Energien (3, 5, 7 und 9 MeV) erzeugen<sup>11</sup>.

Neben einer alleinigen Strahlentherapie mit IORT kann diese auch als Alternative für die Boost-Bestrahlung des Tumorbetts zum Einsatz kommen<sup>12</sup>. Dabei bietet die IORT als Boost ähnliche Vorteile wie die IORT als alleinige Strahlentherapiemethode. Unter anderem z.B. durch die hohe Präzision der Bestrahlung oder durch den Patientenkomfort. Die Dauer der adjuvanten Strahlentherapie kann durch die Verwendung der IORT als Boost deutlich verkürzt werden<sup>12</sup>.

Verschiedene Studien zur IORT als Boost-Methode haben gute Ergebnisse bezüglich der lokalen Rezidivrate zeigen können<sup>12</sup>. In einer retrospektiven Studie der International Society of Intraoperative Radiotherapy (ISIORT) Europe Group<sup>75</sup> wurden 1109 Patientinnen mit IORT als Boost mit anschließender perkutaner Ganzbrustbestrahlung behandelt. Dabei wurde die Bestrahlung der IORT mit Elektronen durchgeführt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren konnte eine niedrige Lokalrezidivrate von unter 1% beobachtet werden. Etwas höhere Lokalrezidivraten traten bei Patientinnen mit G3-Tumoren, triple-negativen Mammakarzinom oder bei IORT nach einer primär systemischen Therapie eines lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms auf<sup>12, 75</sup>.

Die bisher verfügbaren Ergebnisse von zwei größeren Studien, in denen die IORT als Boost-Methode mit 50 kV-Röntgenstrahlung durchgeführt wurde, konnten bisher nur weniger gute Ergebnisse erzielen als die Ergebnisse von Studien, die Elektronenstrahlung verwendeten<sup>12, 76, 77</sup>. In einer dieser Studien entwickelten nach einem mittleren Follow-up von 60,5 Monaten, 8 von 299 Patientinnen ein ipsilaterales Tumorrezidiv. Nach Kaplan-Meier-Analyse ergab dies eine 5-Jahres-ipsilaterale Rezidivrate von 1,73%<sup>12, 76</sup>.

Aktuell wird die Behandlung mit einem IORT-Boost und anschließender perkutaner Ganzbrustbestrahlung in zwei multizentrischen prospektiven Studien untersucht. Die TARGIT-B(oost) Studie verwendet dabei kV-Röntgenstrahlung mit anschließender Ganzbrustbestrahlung nach dem Standard der jeweiligen Zentren. In der HIOB-Studie werden die Patientinnen dagegen intraoperativ mit Elektronen als Boost bestrahlt. Im Anschluss daran unterziehen sich die Patientinnen der HIOB-Studie einer 3-wöchigen hypofraktionierten Bestrahlung<sup>12</sup>.

Für die IORT als alleinige Strahlentherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom existieren zwei große Studien: TARGIT-A<sup>17</sup> Studie und ELIOT-Studie<sup>16</sup>. Tabelle 13 vergleicht die beiden Studien bezüglich ihrer Patientencharakteristika und ihrer Ergebnisse<sup>16, 17</sup>. Bei beiden Studien handelt es sich um große, prospektiv randomisierte Studien. Insgesamt wurden darin zusammen fast 5000 Patientinnen mit einem Mammakarzinom behandelt<sup>6</sup>. Ein wichtiger Unterschied der beiden Studien war die, für die IORT verwendete Strahlung. Während die Patientinnen in der ELIOT-Studie mit Elektronen bestrahlt wurden, wurde in der TARGIT-A Studie 50 kV Röntgenstrahlung verwendet. Sowohl in der ELIOT als auch in der TARGIT-A Studie wurden die Patientinnen randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine perkutane Ganzbrustbestrahlung. Die andere Gruppe wurde mit einer IORT behandelt<sup>16, 17</sup>. Im Gegensatz zur ELIOT-Studie wurde die TARGIT-A Studie risikoadaptiert durchgeführt. Das bedeutet, dass Patientinnen, bei denen der endgültige Pathologiebericht nach der Exzision des Tumors nicht vorhersehbare ungünstige Faktoren zeigte, zusätzlich zur IORT noch adjuvant mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurden. In diesen Fällen entsprach die IORT der Boost-Therapie auf das Tumorbett<sup>17</sup>. Bei der TARGIT-A Studie gab es im Gegensatz zur ELIOT-Studie zudem auch eine Stratifizierung in eine prä- und in eine postpathologische Kohorte. Während Patientinnen der präpathologischen Kohorte in der primären Operation direkt nach Exzision des Tumors bestrahlt wurden, wurden Patientinnen der postpathologischen Kohorte erst in einer zweiten Operation nach Kenntnis des endgültigen Pathologieberichts bestrahlt. Dazu musste die Wunde erneut geöffnet werden<sup>17</sup>.

In der TARGIT-A Studie lag (Stand 2014) das mediane Follow-up der insgesamt 3451 Patientinnen bei zwei Jahren und fünf Monaten. Ein medianes Follow-up von vier Jahren hatten 2020 und ein medianes Follow-up von fünf Jahren hatten 1222 Patientinnen. Die 5-Jahres-Ereignisrate eines lokalen Rezidivs der IORT-Gruppe lag bei 3,3% und bei 1,3% in der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung therapiert wurde ( $p=0,042$ ). Die zuvor festgelegte Nicht-Unterlegenheits-Grenze der IORT-Gruppe von 2,5%, zwischen den beiden Gruppen, wurde daher nicht überschritten<sup>17</sup>. Die 5-Jahres-Gesamtsterblichkeit lag in der IORT-Gruppe bei 3,9% und in der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurde, bei 5,3% ( $p=0,099$  n.s.). Dabei war die 5-Jahres-Brustkrebs-assoziierte-Mortalität für beide Gruppen etwa gleich (IORT-Gr.:2,6% vs. EBRT-Gr.:1,9%,  $p=0,56$  n.s.). Im Gegensatz dazu war die Nicht-Brustkrebs-assoziierte Sterblichkeit signifikant niedriger in der IORT-Gruppe als in der Gruppe, in der die Patientinnen mit einer Ganzbrustbestrahlung

behandelt wurden (1,4% vs. 3,5%;  $p=0,0086$ ). Dies wird einer geringeren Anzahl an Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen und durch andere Krebserkrankungen zugeschrieben<sup>17</sup>. In der präpathologischen Kohorte zeigte sich eine ähnliche Rate an lokalen Rezidiven in beiden Gruppen (IORT-Gr.:2,1% vs. EBRT-Gr.:1,1%,  $p=0,31$  n.s.). Der Unterschied der Rate für lokale Rezidive zwischen den beiden Gruppen in der postpathologischen Kohorte lag dagegen oberhalb der Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 2,5% (IORT-Gr.:5,4% vs. EBRT-Gr.:1,7%,  $p=0,069$  n.s.). In dieser Gruppe war unter anderem der Vorteil der IORT als sofortige Bestrahlungstechnik direkt nach der Tumorexzision nicht mehr gegeben. Die Forschungsgruppe empfiehlt daher keine routinemäßige postpathologische Anwendung der IORT, sondern ausschließlich die sofortige IORT direkt nach der Tumorexzision<sup>17</sup>.

Die Ergebnisse der ELIOT-Studie (Stand 2013) wurden nach einem medianen Follow-up aller Patientinnen von 5,8 Jahren veröffentlicht. Dabei zeigten sich mit einer 5-Jahre-Ereignisrate für ein ipsilaterales Brusttumorrezidiv von 4,4% in der IORT-Gruppe deutlich höhere Ereignisraten als mit 0,4% in der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurde ( $p=0,0001$ ). Dennoch wurde die zuvor festgelegte Äquivalenzgrenze von 7,5% für die IORT-Gruppe nicht überschritten<sup>16</sup>. Bezüglich der 5-Jahres-Gesamtsterblichkeit war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen dagegen deutlich kleiner (5-Jahres-Sterblichkeit nach Kaplan-Meier IORT- Gr.:3,2 vs. EBRT-Gr.:3,1%,  $p=0,59$  n.s.)<sup>16</sup>.

Bezüglich der kosmetischen Ergebnisse konnten in den dazu vorhandenen Daten der ELIOT-Studie insgesamt signifikant weniger hautbezogene Nebenwirkungen in der IORT-Gruppe dokumentiert werden als in der Gruppe, bei der die ganze Brust der Patientinnen bestrahlt wurde<sup>16</sup>. In der TARGIT-A Studie waren die Nebenwirkungen, die sich auf die Wunde beziehen etwa gleich in beiden Gruppen. Komplikationen der Haut Grad 3 und 4 nach der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG – Version 2.0) waren in der IORT-Gruppe dagegen signifikant weniger vorhanden als in der Gruppe der Patientinnen, die eine Ganzbrustbestrahlung erhielten<sup>9, 17</sup>.

Aktuell laufende klinische Studien, die die Effektivität der IORT als alleinige Radiotherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom weiter bestätigen sollen, sind unter anderem die TARGIT-E (Ilderly) und die TARGIT-C (onsolidation) Studie<sup>18, 19</sup>. Bei der TARGIT-E Studie handelt es sich um eine prospektive einarmige Phase II-Studie, die auf dem Protokoll der TARGIT-A Studie basiert. Ältere Patientinnen  $\geq 70$  Jahre mit einem kleinen Mammakarzinom ohne Risikofaktoren wurden darin mit einer risikoadaptierten IORT behandelt<sup>19</sup>. Innerhalb von vier Jahren konnten insgesamt mehr als 500 Patientinnen aus 29 nationalen und internationalen Zentren in die Studie eingeschlossen werden. Abschließende Daten zu den lokalen Rezidivraten und zur Lebensqualität der Patientinnen sollen in nächster Zeit publiziert werden<sup>18</sup>. Vorläufige Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht<sup>78</sup>. Die TARGIT-C Studie ist eine prospektive einarmige Phase IV-Studie. In dieser werden ausgewählte Patientinnen, die  $\geq 50$  Jahre alt sind, mit einer risikoadaptierten IORT nach dem Schema des experimentellen Arms der TARGIT-A Studie therapiert<sup>18</sup>. Auf die TARGIT-C Studie, die zur Konsolidierung der Daten aus der TARGIT-A Studie konzipiert wurde und deren Ergebnissen wird in dieser Arbeit weiter eingegangen.

Tabelle 13: Vergleich der ELIOT-Studie und TARGIT-A Studie

	ELIOT <sup>16</sup>		TARGIT-A <sup>17</sup>	
<b>Autoren</b>	Veronesi et al.		Vaidya et al.	
<b>Phase</b>	Phase-III-Studie		Phase-III-Studie	
<b>Studiendesign</b>	Prospektiv randomisiert		Prospektiv randomisiert	
<b>Zeitraum</b>	2000 - 2007		2000 - 2012	
<b>Zentren (Anzahl)</b>	1		33 Zentren in 11 Ländern	
<b>Verwendete Geräte</b>	NOVAC 7 und Liac		Intrabeam	
<b>Patientenanzahl</b>	1305 IORT-Gr.: 651 EBRT-Gr.: 654		3451 IORT-Gr.:1721 EBRT-Gr.:1730	
<b>Radiotherapie</b>	IORT vs. EBRT + Boost		IORT +/- EBRT vs. EBRT + Boost	
<b>Strahlung (IORT)</b>	6-9 MeV Elektronen		50 kV Röntgenstrahlung	
<b>Dosis (IORT)</b>	21 Gy		Tumorbett-Oberfläche: 20 Gy 1 cm Tiefe: 5-7 Gy	
<b>Endpunkte</b>	1. Ipsilaterales-Brusttumor-rezidiv 2. Gesamtüberleben		1. absolute Differenz der lokalen Rezidivrate 2. Toxizität und Gesamtüberleben	
<b>Follow-up(median)</b>	70 Monate		29 Monate	
<b>Alter</b>	48-75 Jahre		≥ 45 Jahre	
	<b>EBRT-Gr.</b>	<b>IORT-Gr.</b>	<b>EBRT-Gr.</b>	<b>IORT-Gr.</b>
<b>Tumorgroße</b>				
≤1 cm	29%	32%	35%	36%
1-2 cm	55%	57%	42%	44%
>2 cm	16%	12%	12%	11%
unbekannt			12%	10%
<b>Grading</b>				
G1	24%	31%	32%	31%
G2	51%	47%	42%	44%
G3	23%	20%	13%	14%
unbekannt			13%	11%
<b>pos. Lymphknoten</b>				
0	73%	75%	75%	76%
1-3	21%	20%	12%	13%
>3	6%	5%	2%	2%
unbekannt			11%	9%
<b>ER</b>				
Negativ	9%	9%	83%	84%
Positiv	91%	91%	6%	7%
unbekannt			11%	9%
<b>PgR</b>				
Negativ	21%	24%	71%	72%
Positiv	79%	76%	15%	17%
unbekannt			14%	12%

<b>ELIOT-St. IBTR bzw. TARGIT-St. lokales Rezidiv*</b>	0,4%	4,4%	1,3%	3,3%
- Lokales Rezidiv	0,4%	2,5%		
- Ipsilaterale Zweitumore	0%	1,9%		
<b>Gesamt- Sterblichkeit*</b>	3,1%	3,2%	5,3%	3,9%
<b>Brustkrebs- assoziierte Sterblichkeit*</b>	2,0%	2,1%	1,9%	2,6%
<b>Nicht-Brustkrebs- assoziierte Sterblichkeit*</b>	1,1%	1,1%	3,5%	1,4%

\*errechnete 5-Jahres-Inzidenzen nach Kaplan-Meier

Wie zuvor genannt, spricht die S3-Leitlinie eine offene Empfehlung bei Patientinnen mit Mammakarzinom bezüglich der alleinigen Teilbrustbestrahlung aus. Danach kann diese bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden<sup>6</sup>. Laut Empfehlungen der AGO kann bei Patientinnen, die älter als 70 Jahre alt sind, unter bestimmten Bedingungen, eine interoperative Radiotherapie als alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden. Zu den Bedingungen, die die Patientinnen dafür erfüllen müssen, gehören eine pT1pN0-Klassifikation, ein R0-Resektionsstatus und ein G1-2-Grading des Tumors. Außerdem muss der Tumor hormonrezeptorpositiv sein, die Histologie des Tumors darf nicht lobulär sein, es darf kein extensives DCIS vorliegen und die intraoperative Bestrahlung muss während des ersten operativen Eingriffs erfolgen<sup>22</sup>.

Auch die Mehrzahl der Mitglieder der AG Mamma der DEGRO halten die alleinige Teilbrustbestrahlung mit bewährten Techniken wie der IORT oder der interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie zur Behandlung eines Mammakarzinoms bei älteren Patientinnen auch außerhalb von Studien für eine Option. Dabei müssen die Patientinnen folgende Bedingungen erfüllen: Alter > 70 Jahre, Tumorgröße < 2 cm, invasiv-duktales Karzinom, nicht vom Tumor befallene axilläre Lymphknoten, tumorfreie Resektionsränder, Abwesenheit einer EIC und ein molekularer Subtyp Luminal A. Die Patientinnen müssen dazu über eine minimale Reduktion der Tumorkontrollraten informiert werden. Zudem ist ein Follow-up der behandelten Patientinnen und die Dokumentation der Ergebnisse in einem zertifizierten Brustkrebszentrum verpflichtend<sup>57</sup>.

Des Weiteren gehört laut Empfehlungen der DEGRO die IORT als Boost-Methode zum Standard<sup>57</sup>.

### 2.8.2.3 Strahlentherapie nach Mastektomie

Bei folgenden Indikationen soll laut der S3-Leitlinie die Brustwand nach einer Mastektomie bestrahlt werden: Siehe Tabelle 14. Dadurch kann das Risiko eines lokoregionären Rezidivs bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen oder einem nodalpositiven Mammakarzinom gesenkt werden. Zusätzlich hat dies einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben<sup>6</sup>.

Tabelle 14: Indikationen zur Radiotherapie nach Mastektomie<sup>6</sup>

Indikationen zur Radiotherapie nach Mastektomie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• T4-Tumor</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pT3pN0R0-Status + Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), G3-Grading, prämenopausal, Alter &lt; 50 Jahre)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• R1-/R2-Resektion + Nachresektion nicht möglich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Lymphknotenstatus:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- indiziert bei &gt;3 befallenen axillären Lymphknoten</li> <li>- indiziert bei 1-3 befallenen axillären Lymphknoten + erhöhtes Rezidivrisiko</li> <li>- nicht indiziert bei 1-3 befallenen axillären Lymphknoten + geringes Lokalrezidivrisiko</li> <li>- interdisziplinär entscheiden bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten<sup>6</sup></li> </ul> </li> </ul>

Bei Patientinnen, die primär neoadjuvant eine systemische Therapie erhalten haben, hängt laut S3-Leitlinie die Notwendigkeit einer adjuvanten Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie vom klinischen Stadium des Tumors vor der Therapie ab. Wenn nach der neoadjuvant systemischen Therapie eine histopathologische Komplettremission (ypT0ypN0) vorliegt, soll die Indikation interdisziplinär besprochen werden<sup>6</sup>.

### 2.8.2.4 Strahlentherapie des regionalen Lymphabflusses

Bei bestimmten Patientengruppen verbessert die Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben<sup>6</sup>. Sie kann dabei sowohl die erweiterte Bestrahlung der Axilla als auch die Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten und das Lymphabflussgebiet der A. mammaria interna beinhalten<sup>6</sup>.

Wenn ein bis zwei Sentinel-Lymphknoten vom Tumor befallen sind, kann laut der S3-Leitlinie eine erweiterte Bestrahlung der Axilla durchgeführt werden. Diese soll aber nur zum Einsatz kommen, wenn keine Axilladisektion durchgeführt wurde oder keine andere lokale Therapie der Axilla geplant ist. Die Entscheidung für oder gegen eine Bestrahlung der axillären Lymphknoten soll dabei immer individuell interdisziplinär entschieden werden (siehe Tabelle 15)<sup>6</sup>.

Nach der S3-Leitlinie besteht eine offene Empfehlung bezüglich der Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten bei Patientinnen mit pN0 oder pNmic-Status. Dies gilt aber nur unter folgenden Voraussetzungen: Die Patientinnen sollen prämenopausal sein und ihr Tumor soll zentral oder medial sitzen. Zudem soll der Tumor ein Grading von 2-3 aufweisen und der Hormonrezeptorstatus des Tumors soll negativ sein<sup>6</sup>. Weitere Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Bestrahlung supra- und infraklavikulärer Lymphknoten sind in Tabelle 15 aufgelistet<sup>6</sup>.

Bezüglich der Bestrahlung der Lymphknoten der A. mammaria interna, bei Patientinnen mit axillären pN0 oder pNmic-Status, gibt die S3-Leitlinie erneut eine



offene Empfehlung. Dabei gelten die gleichen Voraussetzungen, wie bei der Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten bei Patientinnen mit pN0 oder pNmic-Status<sup>6</sup>. Tabelle 15 zeigt die weiteren Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Bestrahlung der Lymphknoten der A. mammaria interna<sup>6</sup>.

Nach der S3-Leitlinie und der AGO soll die Bestrahlung des regionalen Lymphabflusses nach dem konventionellen Bestrahlungsschema durchgeführt werden (s.o.). Sie kann aber auch durch hypofraktionierte Bestrahlung erfolgen (s.o.)<sup>6, 22</sup>.

Tabelle 15: Indikationen zur Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses<sup>6</sup>

<b>Erweiterte Bestrahlung der Axilla</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• soll interdisziplinär entschieden werden bei 1-2 befallenen Sentinel-Lymphknoten, wenn keine axilläre Dissektion durchgeführt wurde oder weitere lokale axilläre Therapie geplant ist<sup>6</sup></li> </ul>
<b>Bestrahlung supra-/infraklavikulärer Lymphknoten</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kann erfolgen bei pN0 oder pNmic, wenn Patientin prämenopausal + zentraler oder medialer Sitz des Tumors + G2-3 + ER/PgR negativ<sup>6</sup></li> <li>• sollte erfolgen bei 1-3 befallenen Lymphknoten, wenn             <ul style="list-style-type: none"> <li>- zentraler oder medialer Sitz des Tumors + G2-3 oder ER/PgR negativ</li> <li>- Pat. prämenopausal + lateraler Sitz des Tumors + G2-3 oder ER/PgR negativ<sup>6</sup></li> </ul> </li> <li>• soll erfolgen bei &gt; 3 befallenen axillären Lymphknoten<sup>6</sup></li> </ul>
<b>Bestrahlung A. mammaria interna Lymphknoten</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kann erfolgen bei pN0 oder pNmic, wenn Patientin prämenopausal + zentraler oder medialer Sitz des Tumors + G2-3 + ER/PgR negativ<sup>6</sup></li> <li>• sollte erfolgen bei 1-3 befallenen Lymphknoten, wenn             <ul style="list-style-type: none"> <li>- zentraler oder medialer Sitz des Tumors + G2-3 oder ER/PgR negativ</li> <li>- Pat. prämenopausal + lateraler Sitz des Tumors + G2-3 oder ER/PgR negativ<sup>6</sup></li> </ul> </li> <li>• sollte erfolgen bei &gt; 3 befallenen Lymphknoten + G2-3 oder ER/PgR negativ<sup>6</sup></li> <li>• sollte erfolgen bei nachgewiesenen Befall der A. mammaria interna Lymphknoten<sup>6</sup></li> <li>• soll interdisziplinär entschieden werden, wenn erhöhtes kardiales Risiko oder Trastuzumab Therapie<sup>6</sup></li> </ul>

### 2.8.2.5 Strahlentherapie des primär inoperablen bzw. lokal fortgeschrittenen Tumors

Ein Mammakarzinom, bei dem eine primär operative Entfernung des Tumors nicht möglich oder nicht sinnvoll ist und bei dem eine primär neoadjuvante Therapie angedacht ist, bezeichnet man als lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom<sup>6</sup>.

Sowohl beim primär inoperablen Mammakarzinom als auch beim inflammatorischen Mammakarzinom empfiehlt die S3-Leitlinie eine primäre Systemtherapie. An diese soll sich die operative Entfernung des Tumors und eine adjuvante Strahlentherapie anschließen. Bei weiter anhaltender Inoperabilität, soll eine präoperative oder alleinige Strahlentherapie zum Einsatz kommen<sup>6</sup>.

1943 wurden erstmals durch Hagensen und Stout Diagnosekriterien für ein lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom „locally advanced breast cancer“ definiert. In der Praxis haben sich für diese Bezeichnung verschiedene Kriterien durchgesetzt. Für ein lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom muss mindestens eines davon erfüllt sein. Zu den Kriterien gehören: Tumor > 5cm (T3), Haut- oder Brustwandinfiltration (T4a, T4b), inflammatorisches Karzinom (T4c), fixierte axilläre Lymphknotenkonglomerate (cN2) und infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen (cN3)<sup>6</sup>.

### 2.8.3 Medikamentös-systemische Therapie

Da das Mammakarzinom als eine primär systemische Erkrankung mit lokaler Komponente angesehen wird, muss, um eine distante Metastasierung verhindern zu können, neben den lokalen Therapieverfahren wie Operation und Strahlentherapie auch eine systemische, also medikamentöse Therapie durchgeführt werden<sup>3</sup>. Zur Verfügung stehen dabei unter anderem die Chemotherapie, die Hormontherapie und die Antikörpertherapie. Diese können sowohl einzeln als auch in Kombination angewendet werden<sup>6</sup>.

Bei jeder Patientin muss individuell entschieden werden, ob und in welcher Art eine Systemtherapie durchgeführt werden soll. Verschiedene Faktoren nehmen darauf Einfluss. Dazu gehören verschiedene Eigenschaften des Tumors wie z.B. die Tumorgroße, das Grading, der Hormonrezeptorstatus und der HER2-neu-Status. Zusätzlich nehmen der Lymphknotenstatus und auch das Alter und der Menopausenstatus der Patientin Einfluss auf die Therapieentscheidung<sup>6</sup>.

Laut Empfehlungen der 12. internationalen Brustkrebskonferenz in St. Gallen 2011 spielen die molekularen Subtypen (siehe Abschnitt 2.6.2, Tabelle 8) des jeweiligen Mammakarzinoms eine wichtige Rolle in der Entscheidung für oder gegen eine systemische Therapie. Patientinnen mit einem Luminal-A-Tumor sollen nur eine endokrine Therapie erhalten. Diese soll auch Teil der Therapie von Patientinnen mit einem Luminal-B-Tumor sein. Eine Chemotherapie sollen Patientinnen mit einem Luminal-B-Tumor, Patientinnen mit positiven Her2-neu-Status und Patientinnen mit triple-negativen-Tumor erhalten. Patientinnen mit einem positiven Her2-neu-Status sollen sich zudem einer Therapie mit dem Antikörper Trastuzumab unterziehen<sup>79</sup>.

#### 2.8.3.1 Chemotherapie

Tabelle 16 zeigt die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Indikationen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom<sup>6</sup>. Generell sollte die Indikation zur Chemotherapie so gestellt werden, dass der zu erwartende Nutzen der Therapie höher ist als die dadurch entstehenden Nebenwirkungen und Spätschäden<sup>6</sup>.

*Tabelle 16: Indikationen zur adjuvanten Chemotherapie<sup>6</sup>*

Indikation zur adjuvanten Chemotherapie sollte gestellt werden bei:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-neu positiven Tumor (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki67 hoch)<sup>6</sup></li> <li>• Triple-negativer-Tumor (ER- und PR neg., Her2-neu neg.)<sup>6</sup></li> <li>• Luminal-B-Tumor mit hohem Rezidivrisiko (Ki67 hoch, G3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)<sup>6</sup></li> </ul>

Verschiedene Kombinationen von Chemotherapeutika stehen bei der Behandlung des Mammakarzinoms zur Verfügung. Diese können entweder nacheinander oder zeitgleich gegeben werden. Eine standardisierte Kombination gibt es bisher nicht. Die S3-Leitlinie empfiehlt unter anderem eine Taxan- und Anthrazyklinhaltige adjuvante Polychemotherapie beim Mammakarzinom. Eine übliche Therapie erstreckt sich über einen Zeitraum von 18-24 Wochen<sup>6</sup>. Die taxanhaltige adjuvante Chemotherapie ist besonders effektiv bei Patientinnen, die einen positiven

Lymphknotenstatus aufweisen und bei Patientinnen mit negativen Lymphknoten, aber zusätzlichen Risikofaktoren<sup>6, 80-82</sup>.

Auch die AGO empfiehlt eine Polychemotherapie, die unter anderem sowohl ein Taxan als auch ein Anthrazyklin enthalten sollte<sup>22</sup>.

Als vierte Komponente, neben einem Taxan, einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid in der Polychemotherapie des Mammakarzinoms, können neue Zytostatika, wie z.B. Gemcitabine oder Capecitabine in Erwägung gezogen werden. Die Relevanz dieser zusätzlichen Komponente ist noch nicht abschließend geklärt. Nicht mit einem Vorteil verbunden, ist die zusätzliche Gabe von Gemcitabine. Bei der Hinzunahme von Capecitabine müssen weitere Langzeitergebnisse, hinsichtlich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens, noch weiter abgewartet werden<sup>6</sup>.

Neben einer adjuvanten Chemotherapie kann diese auch neoadjuvant durchgeführt werden. Durch die neoadjuvant durchgeführte Chemotherapie kann in manchen Fällen eine BET anstelle z.B. einer Mastektomie ermöglicht werden. Laut der S3-Leitlinie sollte auch die neoadjuvante Chemotherapie unter anderem ein Taxan und Anthrazyklin enthalten. Sie sollte für etwa 18-24 Wochen durchgeführt werden. Den größten Einfluss auf die Wirkung einer taxan- und anthrazyklinhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie hat der Hormonrezeptorstatus. Eine histopathologische Komplettremission von 70-80% durch die Chemotherapie kann bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumor erreicht werden<sup>6</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass eine neoadjuvante Chemotherapie gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens gleichwertig ist<sup>83, 84</sup>.

### 2.8.3.2 Hormontherapie

Immunhistochemisch kann der Hormonrezeptorstatus des Tumors überprüft werden. Bei Patientinnen mit einem Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiven ( $\geq 10\%$  Progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne) invasiven Mammakarzinom ist eine endokrine Therapie indiziert. Wenn bei ihnen zudem eine adjuvante Chemotherapie notwendig ist, schließt sich die endokrine Therapie an diese an. Eine adjuvante Strahlentherapie kann dagegen zeitgleich zur Hormontherapie durchgeführt werden<sup>6</sup>. Zur Auswahl für die endokrine Therapie stehen sowohl additive als auch ablative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung (siehe Abbildung 9). GnRH-Analoga schalten die Funktion der Ovarien aus. Tamoxifen wirkt über den Östrogenrezeptor. Fulvestrant bewirkt eine Down-Regulation der Östrogenrezeptoren, und Aromataseinhibitoren hemmen die Aromatase<sup>3</sup>.

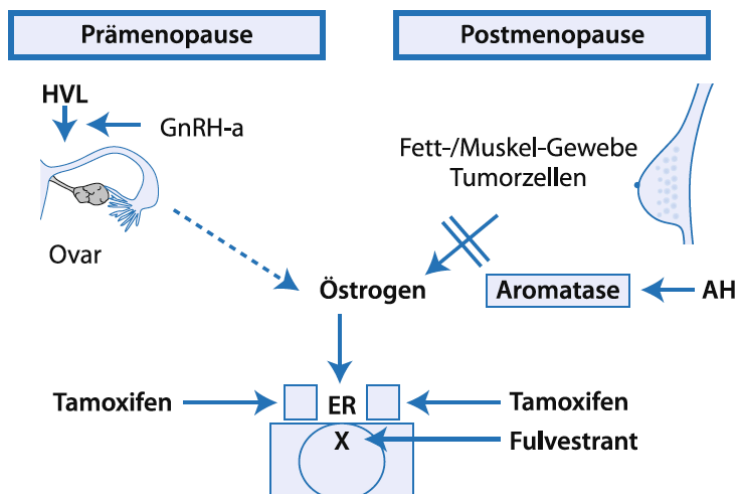


Abbildung 9: Additive und ablative Verfahren der endokrinen Mammakarzinomtherapie in Abhängigkeit vom Menopausenstatus, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung der Springer Nature AG & Co. KGaA<sup>3</sup>

Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom senkt eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren signifikant das Lokalrezidivrisiko (relativ um ca. 40%). Zudem senkt sie das Sterblichkeitsrisiko um relativ ca. 30%. Dieser Effekt ist unabhängig vom Alter der Patientinnen, vom Tumorstadium und von vorherigen Therapien, wie z.B. einer adjuvanten Chemotherapie<sup>6,85</sup>.

Wichtig ist, dass die Patientinnen die endokrine Therapie über die empfohlene Zeit hinweg durchhalten. Viele brechen die Einnahme, aufgrund von Nebenwirkungen und dem fehlenden Bewusstsein über die Notwendigkeit der Therapie vorzeitig ab. Dies erhöht das Sterberisiko dieser Patientinnen signifikant<sup>6</sup>.

Nach einer 5-jährigen Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor soll geprüft werden, ob eine weitere endokrine Therapie notwendig ist. Dies hängt vom individuellen Rückfallrisiko und den Nebenwirkungen, die die Patientin unter der Therapie hat, ab<sup>6</sup>.

Die Empfehlungen zur Substanzwahl der endokrinen Therapie unterscheiden sich zwischen Patientinnen in der Postmenopause und bei prämenopausalen Patientinnen<sup>6</sup>.

### **Prämenopausale Patientinnen:**

Laut der S3-Leitlinie gilt Tamoxifen als die endokrine Therapie der Wahl bei Frauen vor der Postmenopause. Dabei sollen abhängig vom Rezidivrisiko 20mg Tamoxifen pro Tag über 5-10 Jahre bzw. bis zu einem Rezidiv eingenommen werden<sup>6</sup>.

Eine Tamoxifentherapie über zehn Jahre reduziert das Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben im Gegensatz zur vorher standardmäßig 5-jährigen Therapie weiter. Eine längerfristige Einnahme von Tamoxifen erhöht dagegen aber auch das Risiko einer Lungenembolie und eines Endometriumkarzinoms. Die Mortalität wird dadurch aber nicht beeinflusst<sup>6, 86, 87</sup>.

Prämenopausale Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom, die ein erhöhtes Rezidivrisiko haben, können zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor eine Ovarialsuppression (GnRH-Analoga oder bilaterale Ovariectomie) erhalten. Dieses Therapieschema soll nur im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie erfolgen. Bei Verwendung eines Aromataseinhibitors darf dabei auf die Ovarialsuppression nicht verzichtet werden<sup>6</sup>.

Patientinnen in der Prämenopause mit einem Östrogenrezeptor-positiven Tumor, die kein Tamoxifen nehmen können oder wollen, kann eine alleinige Suppression der Ovarien angeboten werden. Diese wird entweder durch GnRH-Analoga oder durch eine bilaterale Ovariectomie durchgeführt<sup>6</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass GnRH-Analoga, wie z.B. Goserelin, dieselbe Effektivität zeigen wie die alleinige Therapie mit Tamoxifen<sup>88</sup>. Allerdings kommt es bei der Einnahme von GnRH-Analoga vermehrt zu Nebenwirkungen. Dies führt häufiger zum Abbruch der Therapie als die Behandlung mit Tamoxifen<sup>6</sup>.

### **Postmenopausale Patientinnen:**

Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen in der Postmenopause mit einem Östrogenrezeptor-positiven Tumor eine andere endokrine Therapie als bei prämenopausalen Patientinnen. Bei ihnen sollte die Therapie einen Aromataseinhibitor beinhalten<sup>6</sup>.

Es gibt verschiedene Studien, die die Wirkung unterschiedlicher Therapieschemata von Patientinnen in der Postmenopause mit einem Östrogenrezeptor-positiven

Mammakarzinom miteinander verglichen. Einige der Patientinnen erhielten dabei eine 5-jährige Monotherapie mit einem Aromataseinhibitor oder mit Tamoxifen, andere Patientinnen dagegen eine sequentielle Therapie mit einem Aromataseinhibitor und Tamoxifen über fünf Jahre. In den Studien konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben für die Monotherapie mit einem Aromataseinhibitor besser ist als mit Tamoxifen. Zudem konnten Studienergebnisse zeigen, dass das Rezidivrisiko durch die Einnahme eines Aromataseinhibitors im Vergleich zur Therapie mit Tamoxifen verringert werden kann. Die Einnahme eines Aromataseinhibitors über fünf Jahre reduziert zudem die 10-Jahres-Brustkrebs-assoziierte-Sterblichkeitsrate um 15% verglichen mit einer 5-jährigen Tamoxifentherapie. Allerdings traten bei den Patientinnen durch die Therapie mit einem Aromataseinhibitor vermehrt Frakturen auf. Durch die Einnahme von Tamoxifen kam es, wie oben genannt, vermehrt zu Endometriumkarzinomen und zu venös-thrombotischen Ereignissen<sup>89,90</sup>. Eine Verlängerung der 5-jährigen Monotherapie mit einem Aromataseinhibitor konnte laut AGO bisher keinen Vorteil auf das Gesamtüberleben zeigen<sup>22</sup>.

### 2.8.3.3 Antikörpertherapie

Tumore, die eine Her2-neu-Überexpression bzw. Genamplifikation aufweisen, zeigen ein aggressiveres Tumorverhalten. Bei Trastuzumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper. Durch seine spezifische Bindung an das HER2-neu-Protein an der Zelloberfläche hemmt er das Tumorzellwachstum<sup>23</sup>. Der qualitätsgesicherte Nachweis des Her2-neu-Status des Tumors ist Voraussetzung für die Therapie mit Trastuzumab. Die Amplifikation des Her2-Gens kann durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder durch Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesen werden<sup>6</sup>.

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine 1-jährige Therapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit einem HER2-neu-überexprimierten Tumor, der einen Durchmesser von  $\geq 1$  cm hat. Zeitgleich soll eine (neo-) adjuvante Therapie mit einem Anthrazyklin und anschließend einem Taxan mit dieser Therapie kombiniert werden. Bei einer adjuvant durchgeführten Systemtherapie sollte die Therapie mit Trastuzumab bestmöglich zeitgleich zur Therapie mit dem Taxan begonnen werden. Auch wenn ein Her2-neu-positiver Tumor  $\leq 5$  mm groß ist und eine Indikation zur Chemotherapie besteht, sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen<sup>6</sup>.

Die Ergebnisse verschiedener Studien haben gezeigt, dass Trastuzumab als adjuvante Therapie kombiniert mit einer gleichzeitig oder aufeinanderfolgend ablaufenden Chemotherapie bei HER2-neu-positiven Tumoren die Rezidivrate um relativ 45-50% und die Mortalität um ca. 30% senken kann<sup>6, 91-94</sup>.

Ein funktionierendes Herz vor der Therapie mit Trastuzumab und die Überprüfung der linksventrikulären Auswurfraction während der Therapie ist wegen der möglichen Kardiotoxizität von Trastuzumab obligat<sup>6</sup>. Die Rate an Herzinsuffizienzen, NYHA Grad III-IV, unter der Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen kann bei bis zu 4,1% liegen. Dies ist besonders bei älteren Patientinnen zu beobachten und bei Patientinnen, deren linksventrikuläre Auswurfraction nach der Therapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid grenzwertig ist<sup>6, 95, 96</sup>.

#### 2.8.4 Therapiesequenz

Bei einer adjuvanten Therapie sollte sich sowohl die systemische Therapie als auch die Strahlentherapie zeitnah an die Operation anschließen. Wenn keine Chemo- oder Antikörpertherapie durchgeführt werden muss, soll die adjuvante Strahlentherapie laut AGO innerhalb von 6-8 Wochen nach der Operation begonnen werden. Der Beginn der endokrinen Therapie sollte auch möglichst bald nach der Operation erfolgen. Sowohl Tamoxifen als auch Aromataseinhibitoren können zeitgleich zur Strahlentherapie der Patientinnen eingenommen werden<sup>22</sup>.

Bei keiner der beiden Reihenfolgen von Chemo- und Strahlentherapie konnte bisher ein Vorteil nachgewiesen werden. Sie sollte je nach individuellem Rezidivrisiko der Patientinnen interdisziplinär festgelegt werden. Fest steht aber, dass beide Therapien nacheinander erfolgen sollen. In der Praxis wird meist die Chemotherapie vor der Strahlentherapie durchgeführt<sup>6</sup>.

Wenn die Lymphabflüsse der A. mammaria interna nicht bestrahlt werden, kann die Einnahme von Trastuzumab zur selben Zeit stattfinden wie die Strahlentherapie. Ansonsten sollte der Ablauf der Therapie interdisziplinär entschieden werden<sup>6</sup>.

#### 2.9 Nachsorge

Direkt an die primäre Therapie des Mammakarzinoms schließt sich die Nachsorge der Patientinnen an. Dabei sollen mögliche Rezidive und kontralaterale Mammakarzinome diagnostiziert werden. Zusätzlich sollen die Patientinnen auf Fernmetastasen und auf Folge- und Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien untersucht und behandelt werden<sup>6</sup>.

Die Nachsorge der Patientinnen mit Mammakarzinom umfasst eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren und eine ärztliche Beratung, Betreuung und Begleitung. Wichtig ist dabei die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche. Um ein Rezidiv oder ein kontralaterales Mammakarzinom frühzeitig zu erkennen, sollte einmal im Jahr bei jeder Patientin eine Mammographie und eine Mammasonographie durchgeführt werden<sup>6</sup>.

Da fünf Jahre nach der operativen Entfernung des Mammakarzinoms die Gefahr eines Rezidivs nur langsam weiter sinkt, sollte sich die Nachsorge auf einen zehn Jahre langen Zeitraum erstrecken<sup>6,97</sup>.

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 TARGIT-C Studie

Die TARGIT-C Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02290782) ist eine prospektive, multizentrische, einarmige Phase IV Studie. Sie basiert auf dem Protokoll der internationalen TARGIT-A und E Studien. Die TARGIT-C Studie soll die Effektivität der IORT als alleinige Radiotherapie in einer ausgewählten Gruppe von Patientinnen mit einem kleinen Mammakarzinom ohne Risikofaktoren bestätigen. Wenn postoperativ im histopathologischen Bericht Risikofaktoren auftreten, soll zusätzlich eine perkutane Bestrahlung der ganzen Brust durchgeführt werden. Die Endpunkte der TARGIT-C Studie sind die lokale Rezidivrate (innerhalb von 2 cm um das Tumorbett), das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs und das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms, sowie das Brustkrebs-spezifische und das Gesamtüberleben. Zudem werden die Lebensqualität der Patientinnen und das kosmetische Ergebnis der Therapie dokumentiert<sup>98</sup>.

#### 3.2 Studiendesign und Patientenauswahl

Wie im Abschnitt zuvor genannt, handelt es sich bei der TARGIT-C Studie um eine einarmige prospektive Phase IV Studie. Die Patientinnen werden direkt im Anschluss an die brusterhaltende operative Entfernung des Tumors mit einer IORT als alleinige Radiotherapie behandelt. Bei Auftreten von Risikofaktoren (Tumor > 3,5 cm (international) / > 2 cm (Deutschland), lobuläres Karzinom, Resektionsränder < 2 mm, L1, pN+, Multifokalität, Multizentrität, EIC, negativer Hormonrezeptorstatus) im endgültigen histopathologischen Bericht schließt sich eine perkutane Ganzbrustbestrahlung an die intraoperative Radiotherapie an. Bei einem unzureichenden Abstand der Resektionsränder soll zudem eine Nachresektion durchgeführt werden<sup>98</sup>.

Die erste Patientin wurde im Oktober 2014 in die Studie aufgenommen. Der weitere Einschluss von Patientinnen soll im Juli 2019 abgeschlossen sein<sup>98</sup>. Insgesamt soll laut dem Protokoll der TARGIT-C Studie die Nachbeobachtung der teilnehmenden Patientinnen über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen.

Die Untersuchungspopulation der Studie besteht laut dem Studienprotokoll aus Patientinnen, die verschiedene Kriterien erfüllen müssen (siehe Tabellen 17 und 18). Die Patientinnen müssen 50 Jahre oder älter sein und ein Mammakarzinom aufweisen, das histologisch/stanzbiologisch gesichert unifokal, „no special typ“ und Hormonrezeptor-positiv ist. In Deutschland darf der Tumor gemäß dem Studienprotokoll nicht größer als 2 cm sein. Außerdem darf es keine klinischen Hinweise auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen geben.

Nur Zentren, die Zugang zu einem Intra-beam-System haben, können an der Studie teilnehmen. Die Einschlusskriterien der Studie und die Kriterien für die Notwendigkeit einer zusätzlichen Ganzbrustbestrahlung können von den teilnehmenden Zentren individuell modifiziert werden. Die Änderungen müssen jedoch erst nach Rücksprache mit dem führenden Komitee und der lokalen Ethikkommission bewilligt werden<sup>98</sup>.

*Tabelle 17: Einschlusskriterien der TARGIT-C Studie<sup>98</sup>*

<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Histologisch gesichert „no special type“ Mammakarzinom</li><li>• Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom (wenn bekannt)</li><li>• Tumorstadium international: cT1 oder kleines cT2 (<math>\leq 3,5\text{cm}</math>) cN0 cM0</li><li>• Tumorstadium Deutschland: cT1 (<math>\leq 2\text{ cm}</math>) cN0 cM0</li><li>• Alter <math>\geq 50</math> Jahre</li><li>• Schriftliches Einverständnis der Patientin nach Aufklärung</li><li>• Kooperationsfähigkeit der Patientin<sup>98</sup></li></ul>

*Tabelle 18: Ausschlusskriterien der TARGIT-C Studie<sup>98</sup>*

<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Extensive intraduktale Komponente (EIC)</li><li>• Multifokalität/-zentrität (Mammographie, Sonographie)</li><li>• Lymphangioinvasion (L1)</li><li>• Klinischer Hinweis auf Fernmetastasen oder klinisch auffällige Lymphknoten</li><li>• Andere Histologie</li><li>• Alter <math>&lt; 50</math> Jahre</li><li>• Fehlendes Einverständnis oder mangelnde Kooperationsfähigkeit</li><li>• Negativer Hormonrezeptorstatus</li><li>• Bilaterales Mammakarzinom zum Diagnosezeitpunkt</li><li>• Bekannte BRCA-1/2-Gen-Mutation (kein genetischer Test erforderlich)</li><li>• Alle individuellen Ausschlusskriterien des jeweiligen Behandlungszentrums<sup>98</sup></li></ul>



### 3.3 Behandlungsschema

#### 3.3.1 Radiologische Diagnostik

Laut dem Protokoll der TARGIT-C Studie werden Patientinnen, die sich nach den standardisierten Untersuchungen eines primären Mammakarzinoms für die Teilnahme an der Studie eignen und ein kleines lokalisiertes Mammakarzinom mit der Histologie „no special type“ aufweisen, schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt. Zu den üblichen Untersuchungen gehören gemäß dem Studienprotokoll die klinische Untersuchung, dabei insbesondere die Palpation, sowie die Mammographie und die Mammasonographie mit stanzbiptischer Diagnosesicherung.

#### 3.3.2 Ablauf der Operation und Strahlentherapie

Die brusterhaltende Entfernung des Tumors findet laut dem Studienprotokoll nach den internationalen Leitlinien mit einem Sicherheitsabstand von  $\geq 2$  mm statt. Im Anschluss daran wird noch an der offenen Wunde die intraoperative Bestrahlung des Tumorbetts durchgeführt. Um eine möglichst hohe Bestrahlungsdosis zu gewährleisten, soll der Applikator mit dem größtmöglichen Durchmesser verwendet werden. Nebenwirkungen durch die Bestrahlungstherapie sollen vermieden werden. Daher muss der Abstand der Applikatoroberfläche zur Haut mindestens 5 mm betragen. Je nach Größe des Applikators wird das Tumorbett über 20-50 Minuten bestrahlt. Die applizierte Dosis an der Applikatoroberfläche während der intraoperativen Bestrahlung beträgt 20 Gy. Diese entspricht einer Dosis von etwa 70 Gy normofraktioniert. Nach der durchgeführten intraoperativen Bestrahlung wird das Bestrahlungsgerät entfernt. Die Operation wird nach der gängigen Methode beendet<sup>98</sup>. Die Durchführung der IORT während der Operation zeigt Abbildung 10.

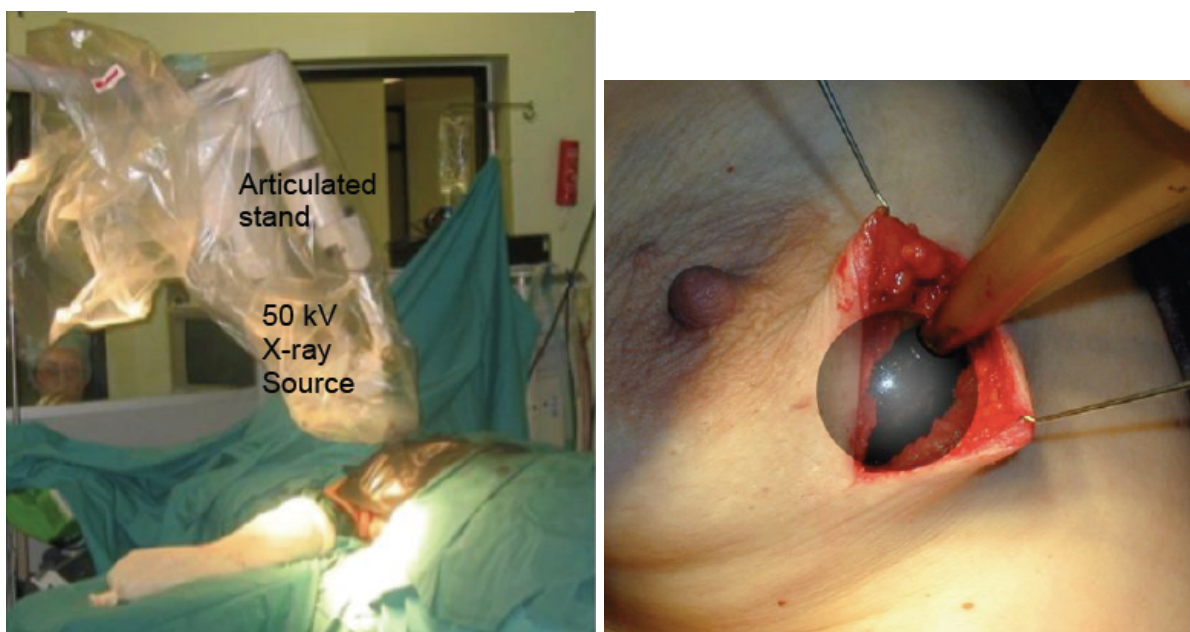


Abbildung 10: IORT-Behandlung im Operationssaal (links), Nahaufnahme des Applikators im Tumorbett (rechts), mit freundlicher Verwendungsgenehmigung des Elseviers<sup>17</sup>

Zeigen sich im endgültigen histopathologischen Bericht nach der Operation eine andere Histologie oder Risikofaktoren, soll bei den entsprechenden Patientinnen

postoperativ eine perkutane Ganzbrustbestrahlung mit 46 Gy durchgeführt werden. Zu den Risikofaktoren gehören z.B. eine TumorgroÙe > 3,5 cm (international)/ > 2 cm (Deutschland), ein lobuläres Karzinom, Resektionsränder < 2 mm, L1, Multifokalität, Multizentrität, EIC sowie ein negativer Hormonrezeptorstatus. Patientinnen, die einen Lymphknotenstatus von mindestens pN1 aufweisen, erhalten eine postoperative perkutane Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy<sup>98</sup>. Diese beinhaltet laut dem Studienprotokoll auch die Bestrahlung der Lymphabflusswege. Auch bei Patientinnen mit einem unzureichenden Resektionsstatus (z.B. Resektionsränder < 2 mm) wird nach der zweizeitigen Nachexzision eine perkutane Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy durchgeführt. Auf die Boostbestrahlung des Tumorbetts kann dabei verzichtet werden<sup>98</sup>.

Einen Überblick über das Behandlungsschema aus dem Protokoll der TARGIT-C Studie gibt Abbildung 11.

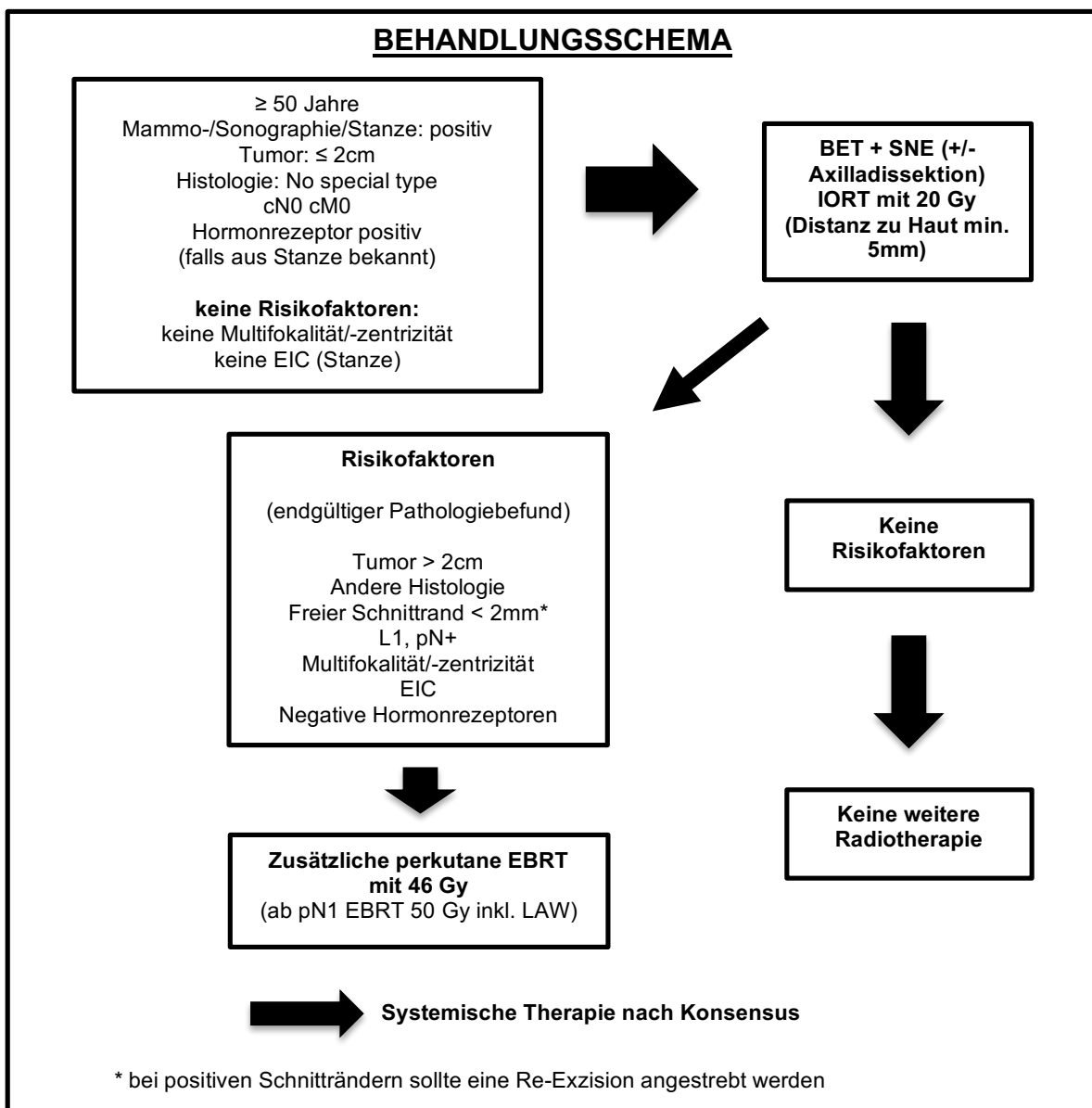


Abbildung 11: Behandlungsschema der TARGIT-C Studie, aus dem Studienprotokoll

### 3.3.3 Intrabeam-System

In der TARGIT-C Studie erfolgt die Bestrahlung des Tumorbetts der Patientinnen laut dem Protokoll der Studie mit dem mobilen Bestrahlungsgerät Intrabeam (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen). Eine Darstellung der Röntgenquelle des Intrabeam-Systems, sowie des dafür verwendeten Applikators im Tumorbett zeigt Abbildung 12. Über 20-50 Minuten wird den Patientinnen mit dem Intrabeam-System intraoperativ eine Dosis von 20 Gy auf das Tumorbett appliziert<sup>98</sup>. Das Intrabeam-System besteht aus einer 1,6 kg leichten Röntgenquelle an einem mobilen Arm. Um Zugang zum Zielgewebe zu erlangen, besitzt der Arm acht Freiheitsgrade. Für die Therapie des Mammakarzinoms gibt es verschiedene sphärische Applikatoren mit unterschiedlich großem Durchmesser (1,5-5 cm). Diese können entsprechend der Größe des Tumorbetts ausgewählt werden. Das Intrabeam-System produziert niederenergetische Photonen mit einer Energie von bis zu 30-50 kV. Im umliegenden Gewebe wird die Energie der Photonen mit einem steilen Gradienten an die Umgebung abgegeben. Bei einem Applikator mit einer Größe von 3,5 cm beträgt die Dosis an der Applikatoroberfläche 20 Gy. In 10 mm Entfernung beträgt diese nur noch etwa 5 Gy. Die effektive biologische Dosis ist allerdings bei niederenergetischen Photonen höher als bei hochenergetischen Photonen<sup>11</sup>. Hinzu kommt der Unterschied in der Fraktionierung. So entspricht die intraoperativ applizierte einmalige Dosis von 20 Gy einer normofraktionierten Dosis von etwa 70 Gy<sup>98</sup>.

Neben dem Mammakarzinom können mit dem Intrabeam-System unter anderem auch Wirbelsäulen-Metastasen, Hauttumore, Darmkrebserkrankungen, orale Tumore sowie Hirntumore behandelt werden<sup>72</sup>.

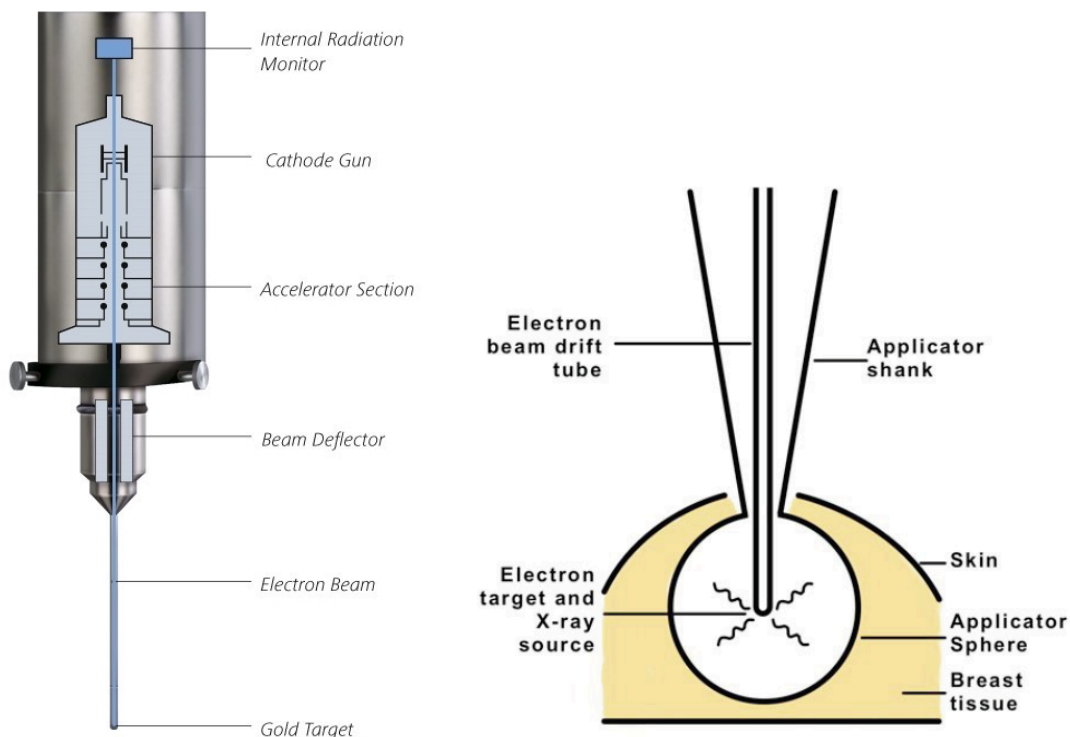


Abbildung 12: links: Röntgenquelle des Intrabeam-Systems<sup>99</sup>, rechts: Applikator im Tumorbett<sup>17</sup>, mit freundlicher Verwendungsgenehmigung der Carl Zeiss AG und des Elseviers

### 3.4 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der TARGIT-C Studie ist die Lokalrezidivrate (innerhalb 2 cm um das Tumorbett)<sup>98</sup>. Dabei sind die Zielparameter laut dem Protokoll der TARGIT-C Studie die 3-Jahres und die 5-Jahres-Lokalrezidivrate. Gemäß dem Studienprotokoll soll die erste Auswertung ein Jahr nach Einschluss der ersten 100 Patientinnen stattfinden. Die zweite Auswertung soll sich nach drei Jahren und die dritte Auswertung nach fünf Jahren anschließen.

Bei den sekundären Studienendpunkten handelt es sich um das Auftreten eines ipsi- oder kontralateralen Inbrust-Rezidivs und um das Überleben. Beim Überleben wird das Mammakarzinom-spezifische-Überleben, wie auch das Gesamtüberleben beobachtet. Zu den sekundären Endpunkten der TARGIT-C Studie gehören zudem die Lebensqualität der Patientinnen und die Toxizität der Behandlung. Dabei wird sowohl das kosmetische Ergebnis als auch die akute und späte Toxizität dokumentiert<sup>98</sup>.

### 3.5 Ethische Grundlagen

Das höchste Rezidivrisiko weist laut dem Protokoll der TARGIT-C Studie der Bereich des Brustgewebes auf, der sich in direkter Umgebung um das primäre Tumorbett befindet. Gemäß dem Studienprotokoll ist somit zu erwarten, dass bei vielen Patientinnen mit einem kleinen Mammakarzinom ( $\leq 2$  cm) eine alleinige lokale Bestrahlung dieses Bereichs ausreichend sein sollte. Die TARGIT-C Studie wird zudem wie zuvor genannt risikoadaptiert durchgeführt. Bei Auftreten von Risikofaktoren im endgültigen histopathologischen Bericht wird bei den entsprechenden Patientinnen eine zusätzliche perkutane Bestrahlung der ganzen Brust durchgeführt.

Die Nebenwirkungen der alleinigen Bestrahlung des Tumorbetts durch die IORT sind geringer als die durch die Ganzbrustbestrahlung<sup>100, 101</sup>. Zudem kann die meist über mehrere Wochen laufende stationäre oder ambulante Radiotherapie durch die alleinige IORT vermieden werden.

Laut dem Studienprotokoll findet die Nachsorge der Patientinnen im Anschluss an die primäre Therapie des Mammakarzinoms entsprechend der S3-Leitlinie statt. Es werden die standardmäßigen körperlichen und diagnostischen Untersuchungen durchgeführt. Dabei werden gemäß dem Studienprotokoll unter anderem die lokale Tumorkontrolle und auch das mögliche Auftreten von Fernmetastasen beurteilt.

Die in dieser Studie verwendete Therapiemethode der alleinigen IORT bei ausgewählten Patientinnen mit einem Mammakarzinom wird laut dem Studienprotokoll durch die Ethikkommission II der Universität Heidelberg/Medizinische Fakultät Mannheim begutachtet. Diese muss bei wichtigen Änderungen erneut zustimmen. Die Behandlung muss im Einklang mit der Deklaration von Helsinki, nach der revidierten Fassung von Somerset West (Südafrika 1996), und mit den Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) erfolgen. Laut dem Studienprotokoll muss jedes Zentrum, das an der TARGIT-C Studie teilnehmen will, vor Aufnahme der ersten Patientin einen Ethikbeschluss der für sie zuständigen Ethikkommission vorlegen. Dieser muss an die Studienzentrale in Mannheim gesendet werden.

Patientinnen, die für die Teilnahme an der TARGIT-C Studie geeignet sind, müssen laut dem Studienprotokoll sowohl schriftlich als auch mündlich von ihrem behandelnden Arzt über die Studie aufgeklärt werden. Bei Entschluss der Patientinnen zur Teilnahme an der Studie müssen sie eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen. Den Patientinnen soll laut dem Protokoll der Studie bewusstgemacht werden, dass sie zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit haben,

die Studie zu beenden. Dafür müssen sie keinen Grund angeben, und es resultieren für sie daraus keine Nachteile. Zudem sollen die Patientinnen mindestens 24 Stunden Zeit haben, über die Teilnahme an der Studie nachzudenken.

### 3.6 Diagnostik und Dokumentation der Daten

#### 3.6.1 Toxizität

Es werden sowohl die Akuttoxizitäten als auch die Spättoxizitäten, die bei den Patientinnen durch die IORT oder durch die Bestrahlung der ganzen Brust entstehen, dokumentiert<sup>98</sup>.

Toxizitäten, die akut auftreten, werden laut dem Studienprotokoll mithilfe der CTC Skala (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institute (Bethesda, USA) erfasst (siehe Tabelle 19). Erst später auftretende Toxizitäten werden anhand der LENT-SOMA-Kriterien erhoben (Late Effects of Normal Tissue - Subjective Objective Management Analysis, siehe Tabelle 20).

Gemäß dem Protokoll der TARGIT-C Studie müssen der Studienzentrale schwerwiegende unerwünschte Nebeneffekte (Serious Adverse Effects (SAEs)), die bei Teilnehmerinnen der Studie auftreten innerhalb von zwei Tagen gemeldet werden. Viele der an der Studie teilnehmenden Patientinnen sind älter und daher oft komorbide. Deshalb müssen gemäß dem Studienprotokoll nur die SAEs, die durch die Bestrahlung induziert wurden (strahlungsinduziert bzw. radiation related SAEs (rrSAEs)), gemeldet werden.

Laut dem Studienprotokoll sollte bei einem Todesfall einer der Studienteilnehmerinnen eine Obduktion der Patientin ermöglicht werden. Dadurch soll die Todesursache aufgeklärt werden.

Tabelle 19: CTC-Kriterien nach Studienprotokoll der TARGIT-C Studie

Grad	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Kriterium</b>	keine Nebenwirkungen	Gering/leicht: Keine Therapie erforderlich	Mäßig/deutlich: Nicht invasive oder medikamentöse Maßnahmen	Stark/ausgeprägt: Massive invasive oder medikamentöse Maßnahmen	Lebensbedrohlich: Chirurgische Intervention erforderlich
<b>Haut</b>	Keine Nebenwirkungen	Erythem, reduzierte Schweißsekretion	Trockene Epitheliolysen, mäßiges Ödem, lokale Therapie	Feuchte Epitheliolyse, starkes Ödem, intensive lokale Therapie	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, OP nötig
<b>Risikoorgane (Herz/Lunge/Rippen)</b>	Keine Nebenwirkungen	Gering/leicht, keine Therapie erforderlich	Mäßig/deutlich, nicht invasive oder medikamentöse Maßnahmen	Stark/ausgeprägt, massive invasive oder medikamentöse Maßnahmen	Lebensbedrohlich, chirurgische Intervention erforderlich
<b>Laborparameter</b>	Keine Nebenwirkungen	Geringe Abweichung, keine Korrektur	Mäßige Abweichung, gut korrigierbar	Starke Abweichung, schwer korrigierbar	Lebensbedrohliche Abweichung, nicht korrigierbar
<b>Wundinfektion</b>	Keine Nebenwirkungen	Orale Antibiose 1-3 Tage im Rahmen der Routine	Verlängerte orale Antibiose > 3 Tage	Intravenöse Antibiose	Chirurgische Intervention

Tabelle 20: LENT-SOMA-Kriterien nach Studienprotokoll der TARGIT-C Studie

Grad	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Kriterium</b>					
<b>Fibrose</b>	Keine	Kaum tastbare Konsistenzvermehrung	Deutlich tastbare Konsistenzvermehrung	Ausgeprägte Konsistenzvermehrung mit Retraktion und Fixierung	
<b>Teleangiektasien</b>	Keine	< 1 cm <sup>2</sup>	1-4 cm <sup>2</sup>	> 4 cm <sup>2</sup>	
<b>Brustödem</b>	Kein	Asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Dysfunktion	
<b>Retraktion</b>	Keine	> 10-25%	> 25-40%	> 40-75%	Ganze Brust
<b>Ulzeration</b>	Keine	Epidermales Ulkus, < 1 cm	Dermales Ulkus, > 1 cm <sup>2</sup>	Ulzeration bis zur Subkutis	Freier Knochen, Nekrose
<b>Lymphödem</b>	Kein	2-4 cm Zunahme	> 4-6 cm Zunahme	> 6 cm Zunahme	Arm nicht brauchbar, Angiosarkom
<b>Hyperpigmentierung</b>	Keine	Leicht, vorübergehend	Deutlich, dauerhaft		
<b>Schmerzen</b>	Keine	Gelegentlich und gering, Überempfindlichkeit, Pruritus	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und quälend

### 3.6.2 Lebensqualität

Laut Studienprotokoll werden von den teilnehmenden Patientinnen sowohl bei der Ersterhebung vor der IORT als auch zu den Nachsorgeterminen Fragebögen zur Überprüfung ihrer Lebensqualität ausgefüllt. Dabei handelt es sich um zwei standardisierte, validierte Fragebögen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)<sup>98</sup>. Die QLQ-C30 Version 3.0 enthält laut Studienprotokoll Fragen zu somatischen, psychischen und sozialen Beschwerden der Patientinnen. Das Brustkrebsmodul QLQ-BR23 beinhaltet laut Studienprotokoll Fragen zu somatischen Beschwerden im Bereich der betroffenen Brust, zu Nebenwirkungen, die durch die Therapie des Mammakarzinoms auftreten und zum Selbstbild. Zudem enthält es Fragen zu den Zukunftsperspektiven und zur sexuellen Aktivität der Patientinnen. Insgesamt müssen die Patientinnen innerhalb von ca. 10 Minuten 53 Fragen beantworten<sup>98</sup>.

### 3.6.3 Kosmetische Ergebnisse

Das kosmetische Ergebnis der Therapie wird laut Studienprotokoll durch Fotoaufnahmen der Brust dokumentiert. Vor der IORT und bei den Nachsorgeterminen werden standardisierte Aufnahmen gemacht. Dabei werden gemäß dem Protokoll der TARGIT-C Studie drei Bilder der Brust aus ein Meter Abstand erstellt. Auf einem Foto hält die Patientin ihre Arme nach unten, auf dem zweiten Foto hält die Patientin ihre Arme nach oben. Zudem wird eine Aufnahme von der Seite angefertigt. Diese wird aus der operierten Richtung aufgenommen. Dabei hält die Patientin ihre Arme nach oben (siehe Abbildung 13).



Abbildung 13: Beispiel standardisierter Fotoaufnahmen der Brust, aus dem Studienprotokoll

### 3.6.4 Dokumentation der Daten

Laut Studienprotokoll gibt es insgesamt neun verschiedene CRF (Case Report Form) Bögen, in denen die Daten der Patientinnen dokumentiert werden. Tabelle 21 zeigt einen Überblick über die verschiedenen Verlaufsbögen und deren Erhebungszeitpunkte.

Tabelle 21: Dokumentationsübersicht nach Studienprotokoll der TARGIT-C Studie

CFR	Name	Zeitpunkt der Erhebung
1	Ersterhebung	Einschluss der Studie, 24h vor OP
2	Dosierungsplanung	Nach erfolgter Operation
3	Perioperative Toxizität (akut)	Bei Entlassung von Station nach OP+IORT
4	1. Nachsorge	6-8 Wochen nach IORT
5	2. Nachsorge und weitere	6 Monate nach IORT, 12 Monate nach IORT, dann jährlich
6	EBRT	Ende der EBRT
7	Re-Operation	Nach erfolgter Re-Operation
8	Tod	Bei Versterben der Patientin
9	Severe Adverse Event	Bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen

### **Ersterhebung:**

Bei der Ersterhebung der Patientinnen vor Beginn der Therapie muss gemäß dem Studienprotokoll der erste CRF Bogen (CRF1) ausgefüllt werden. Laut dem Protokoll sind darin verschiedene Daten zu der jeweiligen Patientin und deren Erkrankung zu dokumentieren. Dazu gehört zuerst eine Anamnese. Diese beinhaltet das Alter, die Größe und das Gewicht der Patientin. Zudem muss der Karnofsky-Index, die Familienanamnese bezüglich Ovarial- und Mammakarzinomerkrankungen und das Rauchverhalten der jeweiligen Patientin in Packyears angegeben werden. Bei der Ersterhebung wird auch die Tumorlokalisation und sowohl die klinische als auch die sonographische Größe des Tumors dokumentiert. Es muss außerdem überprüft werden, ob die Patientin die Einschlusskriterien der Studie erfüllt. Laut dem Studienprotokoll sind auch Fotoaufnahmen der Brust nach dem standardisierten Schema (s.o.) und die Erhebung der Lebensqualität Bestandteil der Ersterhebung. Des Weiteren muss laut dem Protokoll das Einverständnis der Patientin zur Teilnahme an der Studie eingeholt und dokumentiert werden.

### **Dokumentation der IORT:**

Im zweiten Verlaufsbogen (CRF 2) werden laut dem Studienprotokoll alle Daten zur IORT dokumentiert. Dabei wird die applizierte Dosis an der Applikatoroberfläche wie auch die gewählte Applikatorgröße und die Dauer der intraoperativen Bestrahlung angegeben. Auch eine nicht durchgeführte IORT muss in diesem Verlaufsbogen begründet werden.

### **Verlaufskontrollen:**

Zu festgelegten Zeitpunkten finden gemäß dem Protokoll der TARGIT-C Studie klinische Verlaufskontrollen der an der Studie teilnehmenden Patientinnen statt.

Laut dem Studienprotokoll soll der erste Verlaufsbogen (CRF 3) bei Entlassung der Patientinnen aus dem Krankenhaus nach der operativen Entfernung des Tumors und der IORT ausgefüllt werden. In diesem wird die Akuttoxizität anhand der CTC-Skala (s.o.) dokumentiert.

Zu allen weiteren Nachsorgeterminen, zu denen die Patientinnen erscheinen sollen (CRF4 und 5), sollen laut dem Protokoll der Studie der Karnofsky-Index und das Gewicht der Patientinnen dokumentiert werden. Zusätzlich sollen neu aufgetretene Toxizitäten anhand der LENT-SOMA-Kriterien (s.o.) erfasst werden. Laut Studienprotokoll sollen mammographische- und sonographische Untersuchungen gemäß den Leitlinien zu den jeweiligen Nachsorgeterminen durchgeführt oder die Befunde von außerhalb mitgebracht werden. Standardisierte Fotoaufnahmen der Brust (s.o.) zur Dokumentation des kosmetischen Resultats und die Erfassung der Lebensqualität der Patientinnen (s.o.) sind laut dem Studienprotokoll ein weiterer Bestandteil der jeweiligen Verlaufskontrollen (CRF 4 und 5).

6-8 Wochen nach der IORT findet gemäß dem Protokoll der TARGIT-C Studie die zweite Verlaufskontrolle statt (CRF 4). Bei dieser werden laut dem Protokoll neben den zuvor genannten Daten erneut die Angaben zur IORT aus dem zweiten Verlaufsbogen dokumentiert. Außerdem muss eine eventuell durchgeführte Nachresektion intraoperativ vor der IORT angegeben werden. Bestandteil des vierten



Verlaufsbogens ist laut dem Studienprotokoll zudem das Ergebnis der endgültigen histopathologischen Untersuchung (Histologie, Tumorgröße, TNM-Status, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Resektionsstatus, minimaler Resektionsabstand, Hormonrezeptorstatus und HER2-neu-Status). Gemäß dem Protokoll muss außerdem das weitere Vorgehen dokumentiert werden. Dazu kann eine Chemotherapie, eine Antihormontherapie oder eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung gehören. Neben den systemischen Therapien sollen auch die dafür empfohlenen Medikamente angegeben werden. Eine Ganzbrustbestrahlung erfordert zudem das Einverständnis der jeweiligen Patientin. Weitere Daten, die laut dem Studienprotokoll auf dem vierten Verlaufsbogen erfasst werden sollen, sind ein eventuell aufgetretenes Erythem oder Serom der Brust inklusive der eventuellen Notwendigkeit von mehr als drei Serompunktionen. Weiter sollen Wundheilungsstörungen und erneute Operationen aufgrund von ungünstigen Schnittrandverhältnissen oder Toxizitäten dokumentiert werden.

Laut Studienprotokoll wird sechs Monate nach der IORT die dritte Verlaufskontrolle (CRF 5) und nach 12 Monate (CRF 5) die vierte Verlaufskontrolle durchgeführt. Ab diesem Zeitpunkt werden die Patientinnen einmal pro Jahr verlaufskontrolliert (CRF 5). Neben den oben genannten Daten muss laut dem Studienprotokoll zu diesen Terminen die Tumorkontrolle (Auftreten eines kontralateralen Karzinoms, von Lymphknotenmetastasen, eines Lokalrezidivs, eines ipsilaterales Inbrust-Rezidivs, von Fernmetastasen, eines Todesfalls) dokumentiert werden.

Der sechste Verlaufsbogen (CRF 6) muss gemäß dem Studienprotokoll ausgefüllt werden, wenn eine postoperative perkutane Ganzbrustbestrahlung der Brust durchgeführt wurde. Zusätzlich zur Dokumentation der Lebensqualität der Patientinnen und zur Fotodokumentation der kosmetischen Ergebnisse sollen laut dem Protokoll Angaben zur durchgeführten Ganzbrustbestrahlung gemacht werden. Der Zeitraum der Radiotherapie muss erfasst werden. Außerdem müssen die Gesamtdosis und die Einzeldosen der Ganzbrustbestrahlung angegeben werden. Weiter muss dokumentiert werden, ob die Bestrahlung mittels Standardtangentialen oder mithilfe einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) durchgeführt wurde. Laut Studienprotokoll sind auch Angaben zum Planungs-CT Bestandteil des sechsten Verlaufsbogens. Dabei wird das Brustvolumen angegeben. Zusätzlich wird dokumentiert, ob ein Serom im Planungs-CT sichtbar war. Bei Vorliegen eines Seroms wird sowohl das Volumen des Seroms als auch die mögliche klinische Palpabilität dokumentiert. Daneben werden gemäß dem Studienprotokoll die Akuttoxizitäten, die durch die Ganzbrustbestrahlung der Brust aufgetreten sind, mithilfe der CTC-Skala (s.o.) erfasst.

Wenn eine erneute Operation notwendig ist, wird diese laut dem Protokoll der TARGIT-C Studie im siebten Verlaufsbogen (CRF 7) dokumentiert. Dabei müssen neben Angaben zum Karnofsky-Index und dem Gewicht der Patientin der Grund für die erneute Operation und mögliche aufgetretene Komplikationen angegeben werden.

Laut dem Studienprotokoll muss bei einem Todesfall der achte Verlaufsbogen (CRF 8) ausgefüllt und der Studienzentrale elektronisch oder per Fax übermittelt werden. Dabei muss sowohl die Ursache als auch eine möglicherweise durchgeführte Obduktion dokumentiert werden.

Schwerwiegende unerwünschte Nebeneffekte (SEA) sollen gemäß dem Studienprotokoll im neunten Verlaufsbogen (CRF 9) dokumentiert werden. Diese müssen der Studienzentrale in Mannheim innerhalb von zwei Werktagen gemeldet werden. Auf dem Verlaufsbogen sollen laut dem Protokoll verschiedene Angaben zu der Komplikation gemacht werden. Dazu gehören das Datum des Beginns der SEAs, die Angabe, ob es sich bei dem SEA um eine Diagnose oder ein Symptom handelt, die Art der SEAs und der Grund der SEAs. Zudem muss der SEA und dessen Behandlung beschrieben werden. Auch ein möglicher Krankenhausaufenthalt und das Outcome (komplette Regredienz oder Persistenz) sollen dokumentiert werden.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Verlaufskontrolle der Patientinnen nach Beendigung der Therapie über maximal zehn Jahre.

### 3.7 Abbruch der Studie

Laut dem Studienprotokoll kann es individuell zu einem Abbruch der Studienteilnahme einer der Patientinnen kommen. Zudem kann die gesamte Studie aufgrund verschiedener Kriterien durch den Leiter der Untersuchung abgebrochen werden.

Wenn eine der Patientinnen die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie widerruft oder mangelnde Compliance zeigt, sollte deren Behandlung laut dem Studienprotokoll abgebrochen werden. Die jeweiligen Gründe sollen dokumentiert werden.

Der Leiter der Untersuchung kann die Studie gemäß dem Studienprotokoll unter folgenden Kriterien abbrechen: Eine ungenügende Patientenrekrutierung, das Auftreten einer Grad-V-Toxizität, das Auftreten von mehr als drei Grad-IV-Toxizitäten bei den ersten 20 Patientinnen und das Auftreten von mehr als fünf Grad-IV-Toxizitäten bei den ersten 50 Patientinnen. Auch unerwartete Erkenntnisse, die aufgrund von ethischen und/oder medizinischen Aspekten die Weiterführung der Studie nicht möglichen machen, gehören zu den Abbruchkriterien. In der Zwischenauswertung der Daten führt zudem eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven zu einem Abbruch der Studie.

Die erwartete lokale Rezidivrate liegt laut dem Studienprotokoll bei 0,825% bzw. 1,375% nach drei bzw. fünf Jahren. Ein Abbruch der Studie ist festgelegt bei über 1,55% bzw. 2,4% bzw. 4% nach ein bzw. drei bzw. fünf Jahren. Zudem darf laut der Sicherheitsauswertung im Studienprotokoll der TARGIT-C Studie die lokalrezidivfreie Rate nach einem Jahr bei den ersten 100 Patientinnen nicht unterhalb von 98,45% liegen.

### 3.8 Monitoring

In regelmäßigen Abständen werden laut dem Studienprotokoll, die an der Studie teilnehmenden Prüfzentren von einem Monitor beurteilt. Bis zu einem Jahr nach Studienaufnahme der ersten drei Patientinnen findet eine hundertprozentige Source Data Verification statt. Im Anschluss daran werden die Daten nur noch stichprobenartig überprüft.

Laut Studienprotokoll findet eine Überprüfung der richtigen Durchführung der IORT in den teilnehmenden Zentren statt, die noch keine Erfahrung mit der IORT im Rahmen der TARGIT-Studien haben. Die Überprüfung soll von einem Arzt und einem Physiker der Studienleitstelle nach der Behandlung von fünf Patientinnen durchgeführt werden. Wenn das jeweilige Zentrum bereits an der TARGIT-E Studie

teilgenommen hat, wird eine Überprüfung der korrekten Durchführung der IORT abgewogen.

### 3.9 Quellen

Neben den Angaben aus den Verlaufsbögen (siehe Abschnitt 3.6.4) werden Daten aus Arztbriefen, Bestrahlungsprotokollen und Mammographiebefunden als Quellen verwendet. Zudem fließen schriftliche Dokumentationen von z.B. körperlichen Untersuchungen und Nachsorgeterminen der Patientinnen in die Auswertung mit ein.

### 3.10 Fallzahlberechnung

Laut Protokoll der TARGIT-C Studie erfolgte die Berechnung der höchsten Fallzahl für eine lokalrezidivfreie Rate von 99,175% bei einer minimal akzeptierten lokalrezidivfreien Rate von 97,6% nach drei Jahren. Durch das Ergebnis der Berechnung sollen  $n = 351$  auswertbare Patientinnen in die Studie aufgenommen werden. Da mit einem Drop-out und Lost-to-Follow-up von 10% gerechnet wird, ergeben Berechnungen der Power der Studie einen Einschluss von insgesamt  $n = 387$  Patientinnen. Zudem ergeben die Berechnungen ein Alpha von 0,05 und ein Beta von  $0,10^{98}$ .

Nicht-unterlegen gilt die IORT laut Berechnungen im Studienprotokoll der TARGIT-C Studie, wenn die lokalrezidivfreie Rate bei Patientinnen ab 50 Jahre nicht unter 97,6 bzw. 96% nach drei bzw. fünf Jahren liegt.

### 3.11 Statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit

In dieser Arbeit wurden die bisher verfügbare Daten zur TARGIT-C Studie gesammelt und ausgewertet. Mithilfe von Excel wurde die Daten entsprechend der verschiedenen Verlaufsbögen dokumentiert. Auch die Auswertung der Daten erfolgte überwiegend mit Excel.

Die Analysen nach Kaplan-Meier für das Überleben, die Lokalrezidive, die ipsilateralen Inbrust-Rezidive, die kontralateralen Inbrust-Rezidive, die axillären Rezidive sowie die Metastasierung erfolgten über SPSS® (IBM SPSS Statistics, Version 24).

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit besteht aus allen Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom, die im Rahmen der TARGIT-C Studie am Universitätsklinikum Mannheim zwischen Oktober 2014 und September 2018 behandelt wurden. Insgesamt wurden zunächst in dem Zeitraum 57 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Nach primärer Aufnahme in die Studie mussten im Einschlussverfahren vier Patientinnen wieder aus der Studie ausgeschlossen werden („Screening-failure“). Eine Patientin konnte aufgrund einer unvollständigen Einverständniserklärung nicht in der Studie weitergeführt werden („Off-Study“). Somit konnten in dieser Arbeit nur die Daten von 52 Patientinnen ausgewertet werden. Im Laufe der Studie konnte zudem eine Patientin nicht weiter nachgesorgt werden („Drop-out“). Zwei Patientinnen lehnten nach einer Verlaufsbeobachtung von 24 Monaten die weitere Nachsorge im Rahmen der Studie ab („Lost-to-follow-up“).

Bei 51 der insgesamt 52 Patientinnen wurde der Tumor brusterhaltend operativ entfernt. Eine an der Studie teilnehmende Patientin erhielt eine Mastektomie ihrer betroffenen Brust in einer anderen Klinik. Im Anschluss an die Operation war bei ihr keine weitere Radiotherapie indiziert. 32 der 51 in Mannheim behandelten Patientinnen erhielten direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors eine Behandlung mit einer IORT. Intraoperativ wurde bei allen Patientinnen eine Schnellschnittuntersuchung des entfernten Gewebes durchgeführt. Bei nicht ausreichend großem Sicherheitsabstand des entfernten Gewebes erfolgte eine Nachresektion noch vor Durchführung der IORT. Diese war bei 10 der 32 Patientinnen, die mit einer IORT behandelt wurden, notwendig. Da die TARGIT-C Studie risikoadaptiert verläuft, erhielten 15 der 32 Patientinnen aufgrund von Risikofaktoren im endgültigen Pathologiebericht im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors eine zusätzliche adjuvante perkutane Bestrahlung ihrer ganzen Brust. Bei 19 der Patientinnen, die brusterhaltend operiert wurden, konnte keine IORT durchgeführt werden. Gründe dafür waren unter anderem eine für eine IORT zu große Tumorböhle, mit weniger als 0,5 cm zu kleine Abstände des zu bestrahlenden Tumorbettes zur Haut und technische Probleme (siehe Tabelle 22). 17 der Patientinnen, bei denen keine IORT durchgeführt werden konnte, erhielten eine alleinige leitliniengerechte adjuvante Ganzbrustbestrahlung. Des Weiteren war zum Zeitpunkt der Auswertung bei zwei der Patientinnen eine Behandlung mit einer alleinigen EBRT in Planung.

*Tabelle 22: Gründe gegen die Durchführung einer IORT*

	<b>Studienteilnehmerinnen, n=19</b>
<b>Tumorböhle zu groß</b>	2/19 (11%)
<b>Hautabstand zu klein (&lt; 0,5 cm)</b>	13/19 (68%)
<b>Tumorböhle zu groß + Hautabstand zu klein (&lt; 0,5 cm)</b>	1/19 (5%)
<b>Tumorböhle zu groß + technische Probleme</b>	1/19 (5%)
<b>Tumorböhle zu groß + R1 Nachresektion</b>	1/19 (5%)
<b>Tumorböhle ungeeignet</b>	1/19 (5%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

#### 4.1.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Die Charakteristika der im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten 52 Patientinnen der TARGIT-C Studie sind in Tabelle 23 zusammengefasst. Die Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Ersterhebung der Studienteilnehmerinnen noch vor der operativen Entfernung des Tumors und vor Durchführung der IORT.

Die Eigenschaften der Brusttumore der an der Studie teilnehmenden Patientinnen ergeben sich durch die histopathologischen Untersuchungen nach der operativen Entfernung des Tumors. Bei der Mehrzahl der Patientinnen zeigte die Histologie des Tumors einen „no special type“ (90%). Der Östrogenrezeptorstatus war bei 98% der teilnehmenden Patientinnen positiv. Auch der Progesteronrezeptorstatus stellte sich bei einem Großteil der Patientinnen positiv dar. 92% der Patientinnen hatten zudem einen Tumor mit einem T1-Stadium. Bei 79% der Patientinnen konnte keine Ausbreitung der Tumorzellen in die Lymphknoten nachgewiesen werden. Soweit bekannt, wurden des Weiteren keine Fernmetastasen bei den an der Studie teilnehmenden Patientinnen festgestellt. Weitere Charakteristika der Brusttumore der im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten 52 Studienteilnehmerinnen sind in Tabelle 24 dargestellt.

*Tabelle 23: Patientencharakteristika des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit*

	<b>Studienteilnehmerinnen, n=52</b>
<b>Medianes Alter (Jahre[min-max])</b>	64,5 [50-85]
<b>Karnofsky-Index (%)</b>	
100	36/52 (69%)
90	9/52 (17%)
80	5/52 (10%)
70	0/52 (0%)
60	0/52 (0%)
50	1/52 (2%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>Mediane Größe der Patientinnen (cm [min-max])</b>	164 [148-180]
<b>Medianes Gewicht der Patientinnen (kg[min-max])</b>	70 [49-119]
<b>Familienanamnese</b>	
Positiv	23/52 (44%)
Negativ	26/52 (50%)
Unbekannt	3/52 (6%)
<b>Nikotin (PY)</b>	
0	23/52 (44%)
1-10	11/52 (21%)
11-20	5/52 (10%)
> 20	13/52 (25%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

Tabelle 24: Tumorcharakteristika der Brusttumore des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit

	Studienteilnehmerinnen, n=52
<b>Histologie</b>	
NST	47/52 (90%)
Invasiv lobulär	1/52 (2%)
Gemischter Typ	3/52 (6%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>TumorgroÙe (mm)</b>	
< 10	16/52 (31%)
10-20	33/52 (63%)
> 20	2/52 (4%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>Lokalisation</b>	
Links oben auÙen	11/52 (21%)
Links oben innen	4/52 (8%)
Links unten auÙen	3/52 (6%)
Links unten innen	2/52 (4%)
Links zentral	1/52 (2%)
Links überlappend	9/52 (17%)
Rechts oben auÙen	13/52 (25%)
Rechts oben innen	4/52 (8%)
Rechts unten auÙen	3/52 (6%)
Rechts unten innen	0/52 (0%)
Rechts zentral	1/52 (2%)
Rechts überlappend	1/52 (2%)
<b>T-Status</b>	
1	48/52 (92%)
2	2/52 (4%)
3	1/52 (2%)
4	0/52 (0%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>N-Status</b>	
0	41/52 (79%)
1	9/52 (17%)
2	1/52 (2%)
3	0/52 (0%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>M-Status</b>	
0	46/52 (88%)
1	0/52 (0%)
Unbekannt	6/52 (12%)
<b>Grading</b>	
1	14/52 (27%)
2	31/52 (60%)
3	6/52 (12%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>L-Status</b>	
0	39/52 (75%)
1	12/52 (23%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>V-Status</b>	
0	50/52 (96%)

1	1/52 (2%)
2	0/52 (0%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>R-Status</b>	
0	51/52 (98%)
1	0/52 (0%)
2	0/52 (0%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>Min. Abstand (mm)</b>	
≤ 1 mm	11/52 (21%)
2-5 mm	33/52 (63%)
6-10 mm	4/52 (8%)
> 10 mm	2/52 (4%)
Unbekannt	2/52 (4%)
<b>Östrogenrezeptor-Status</b>	
Positiv	51/52 (98%)
Negativ	0/52 (0%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>Progesteronrezeptor-Status</b>	
Positiv	48/52 (92%)
Negativ	3/52 (6%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>Her2neu-Status</b>	
Positiv	4/52 (8%)
Negativ	47/52 (90%)
Unbekannt	1/52 (2%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

#### 4.1.2 IORT, EBRT und Systemtherapie

32 der 52 Patientinnen, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden, erhielten eine IORT direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors. Bei allen Patientinnen wurde diese mit einer Oberflächendosis des Applikators von 20 Gy durchgeführt. Die dafür verwendete Applikatorgröße und die Dauer der Behandlung variierten zwischen den Studienteilnehmerinnen (siehe Tabelle 25).

*Tabelle 25: Charakteristika der IORT des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit*

	<b>Studienteilnehmerinnen, n=32</b>
<b>Dosis an Applikatoroberfläche</b> 20 Gy	32/32 (100%)
<b>Applikatorgröße (cm)</b>	
3	2/32 (6%)
3,5	1/32 (3%)
4	11/32 (34%)
4,5	14/32 (44%)
5	4/32 (13%)
<b>Mediane Behandlungszeit der Patientinnen (Minuten [min-max])</b>	34 [17-53]

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

Eine Indikation für eine adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust bestand bei 39 der 52 in dieser Arbeit ausgewerteten Studienteilnehmerinnen. Durchgeführt wurde diese bei 32 Patientinnen. Bei 15 der 52 Patientinnen war die EBRT zusätzlich zur IORT aufgrund von sich ergebenden histopathologischen Risikofaktoren im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors notwendig. 17 der 52 Patientinnen erhielten eine alleinige EBRT. Insgesamt wurde die EBRT mit einer medianen Dosis von 50 Gy durchgeführt. Bei zwei weiteren Patientinnen befand sich die EBRT zum Zeitpunkt der Auswertung noch in Planung. Auf Wunsch der Patientinnen und weiterer nicht bekannter Gründe wurde bei fünf der Studienteilnehmerinnen, bei denen eine Indikation für eine adjuvante Bestrahlung bestand, keine EBRT oder andere Radiotherapie durchgeführt.

Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Chemotherapie ergab sich bei sieben der 52 ausgewerteten Studienteilnehmerinnen. Bei der Mehrzahl dieser Patientinnen wurde diese mit dem Schema: Epirubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel durchgeführt. Aufgrund des Hormonrezeptorstatus war eine endokrine Therapie bei 51 der 52 Patientinnen indiziert. Sicher durchgeführt wird diese aktuell von 42 Patientinnen. Eine Indikation für eine Antikörpertherapie aufgrund einer Her2-neu-Positivität ergab sich soweit bekannt nur bei vier der 52 Patientinnen.

Tabelle 26 fasst die Charakteristika der EBRT und der Systemtherapie der im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten 52 Patientinnen noch einmal zusammen.



Tabelle 26: Charakteristika der EBRT und Systemtherapie des Patientenkollektives der vorliegenden Arbeit

	Studienteilnehmerinnen, n=52
<b>EBRT</b>	
Indiziert	39/52 (75%) davon: - 32/39 (82%): Durchgeführt ➤ Mediane Dosis (Gy [min-max]): 50 [66-33] - 2/39 (5%): Geplant - 5/39 (13%): Nicht-Durchgeführt
Nicht-indiziert	13 (25%)
<b>Chemotherapie</b>	
Indiziert	7/52 (13%) davon: - 5/7 (71%): Epirubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel - 1/7 (14%): Epirubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel mit Carboplatin - 1/7 (14%): neoadjuvant: Docetaxel + Carboplatin + Herceptin + Pertuzumab
Nicht-indiziert	44/52 (85%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>Endokrine Therapie</b>	
Indiziert	51/52 (98%) davon: - 5/51 (10%): Tamoxifen - 14/51 (27%): Aromataseinhibitor - 23/51 (45%): Tamoxifen + switch geplant - 5/51 (10%): abgelehnt bzw. abgebrochen - 4/51 (8%): unbekannt
Nicht-indiziert	0/52 (0%)
Unbekannt	1/52 (2%)
<b>Antikörpertherapie</b>	
Indiziert	4/52 (8%)
Nicht-indiziert	47/52 (90%)
Unbekannt	1/52 (2%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

#### 4.2 Ergebnisse bezüglich der primären und sekundären Endpunkte der Studie

In den folgenden Absätzen sind die Ergebnisse der zuvor festgelegten primären und sekundären Endpunkte der Studie dargestellt.

Die Patientin, die zunächst in die Studie aufgenommen wurde, dann aber eine Mastektomie ihrer betroffenen Brust erhielt (s.o.), konnte im Rahmen der Studie nicht weiter nachgesorgt werden. Ihre Daten gehen somit nicht in die folgenden Auswertungen mit ein.

## 4.2.1 Onkologisches Outcome

### 4.2.1.1 Lokalrezidiv – Primärer Endpunkt

Hinsichtlich des vordefinierten primären Endpunktes gab es zum Zeitpunkt der Analyse nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten (0 – 43 Monate) ein einziges Lokalrezidiv (n=1 von 51 Fällen, 2%).

Das Lokalrezidiv wurde 16 Monate nach Durchführung der IORT festgestellt (errechnete lokalrezidivfreie Rate 24 – 36 Monate: 95,8%). Die Analyse nach Kaplan-Meier diesbezüglich ist in Abbildung 14 dargestellt.

Die von dem Lokalrezidiv betroffene Patientin wurde bei Feststellung der Mammakarzinomerkrankung primär mit einer brusterhaltenden operativen Entfernung des Tumors plus einer IORT als alleinige Radiotherapie im Jahre 2016 behandelt. Im Anschluss in einer erneuten Operation mussten nach der Entfernung des Tumors zudem verbliebene Residuen eines DCIS entfernt werden. Des Weiteren erhielt die Patientin eine endokrine Therapie mit Tamoxifen. Nach dem zweiten operativen Eingriff mit in sano Resektion des verbliebenen DCIS Anteils, erschien die Patientin nicht zur vom Tumorboard empfohlenen Ganzbrustbestrahlung.

Die Therapie des Lokalrezidivs der Patientin im Jahre 2018 bestand aus einer Resektion plus einer Ganzbrustbestrahlung der betroffenen Brust. Die Bestrahlung der ganzen Brust wurde mit einer Dosis von 50 à 2 Gy durchgeführt.

Hinsichtlich der endokrinen Therapie ist bei der Patientin in Zukunft ein Switch auf einen Aromatasehemmer geplant.

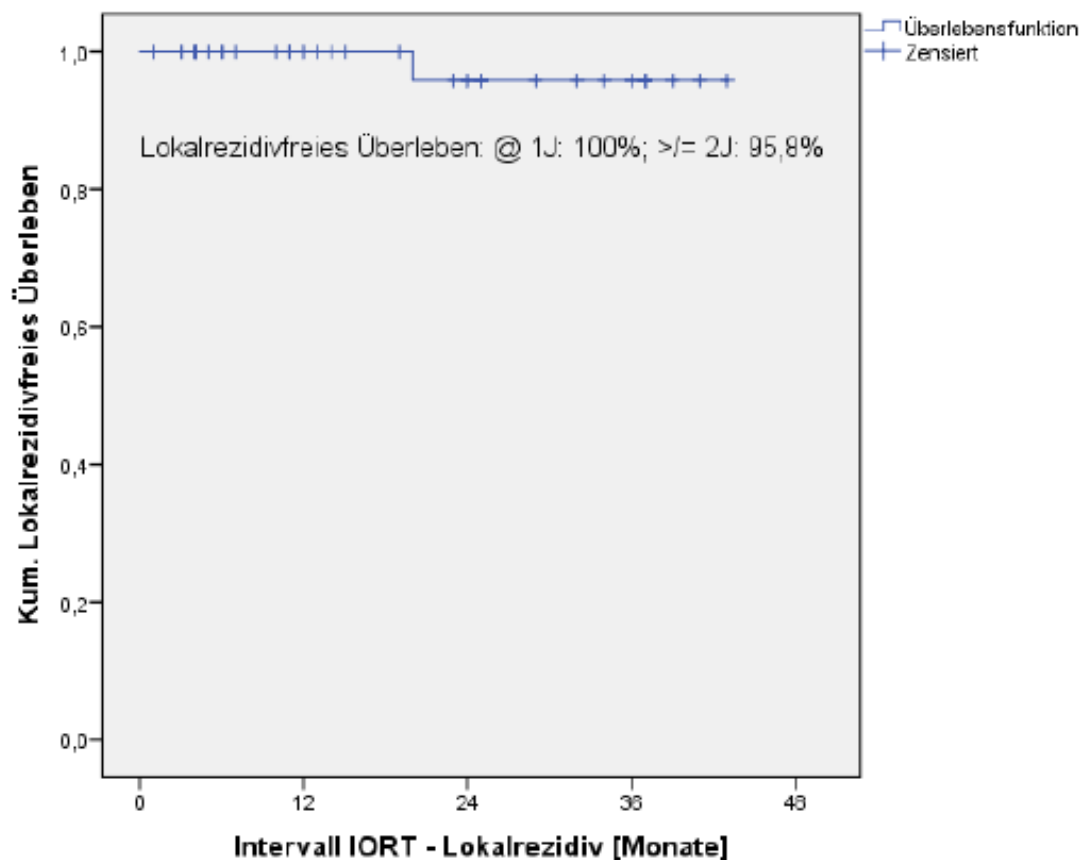


Abbildung 14: Kumulatives lokalrezidivfreies Überleben

#### 4.2.1.2 Ipsilaterales Inbrust-Rezidiv, kontralaterales Rezidiv, Lymphknotenrezidiv, Metastasierung und Überleben – Sekundäre Endpunkte

Zum Zeitpunkt der Analyse gab es bezüglich der zuvor definierten sekundären Endpunkte der Studie keine Ereignisse eines ipsilateralen Inbrust-Rezidivs, eines kontralateralen Rezidivs, eines Lymphknotenrezidivs, einer Metastasierung oder eines Todesfalls.

#### 4.2.2 Toxizität – Sekundärer Endpunkt

##### 4.2.2.1 Akuttoxizität

Die Akuttoxizität der Behandlung, ein weiterer zuvor festgelegter sekundärer Endpunkt der Studie, wurde nach den CTC-Kriterien noch vor der Entlassung der Patientinnen aus dem stationären Aufenthalt direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors bestimmt. Die Bewertung wurde allerdings nur sehr unregelmäßig durchgeführt. Die Ergebnisse der 51 ausgewerteten Patientinnen dazu sind in Tabelle 27 dargestellt. Soweit die Akuttoxizität beurteilt wurde, zeigte sich ein gutes Ergebnis. In allen Kriterien fand sich bei der Mehrzahl der Patientinnen ein Resultat mit einem Grad null. In Tabelle 28 sind die Ergebnisse zur Akuttoxizität der Patientinnen dargestellt, die tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden.

*Tabelle 27: Akuttoxizität nach CTC-Kriterien, n=51*

<b>Grad</b> <b>Kriterium</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Unbekannt</b>
<b>Haut</b>	23/51 (45%)	4/51 (8%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	24/51 (47%)
<b>Risikoorgane (Herz, Lunge, Rippen)</b>	26/51 (51%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	25/51 (49%)
<b>Laborparameter</b>	20/51 (39%)	3/51 (6%)	1/51 (2%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	27/51 (53%)
<b>Wundinfektion</b>	18/51 (35%)	8/51 (16%)	1/51 (2%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	24/51 (47%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundes ergibt die Summe nicht immer 100%.

*Tabelle 28: Akuttoxizität der mit einer IORT behandelten Patientinnen nach CTC-Kriterien, n=32*

<b>Grad</b> <b>Kriterium</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Unbekannt</b>
<b>Haut</b>	20/32 (63%)	3/32 (9%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	9/32 (28%)
<b>Risikoorgane (Herz, Lunge, Rippen)</b>	22/32 (69%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	10/32 (31%)
<b>Laborparameter</b>	17/32 (53%)	3/32 (9%)	1/32 (3%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	11/32 (34%)
<b>Wundinfektion</b>	14/32 (44%)	8/32 (25%)	1/32 (3%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	9/32 (28%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

Nach einem Intervall von 4-6 Wochen im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors und einer, wenn möglich durchgeführten IORT wurde die Toxizität der Behandlung der Brust anhand der LENT-SOMA-Kriterien bestimmt. Soweit bekannt, zeigte sich sowohl bei allen 51 ausgewerteten Patientinnen (siehe Tabelle 29), als auch gesondert bei den Patientinnen, die tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden (siehe Tabelle 30) in allen acht Kriterien bei einem Großteil der Patientinnen eine Toxizität Grad null. Nur wenige Patientinnen wiesen eine Toxizität mit einem höheren Schweregrad auf.

*Tabelle 29: Toxizität zum Nachsorgeintervall: 4-6 Wochen, nach LENT-SOMA-Kriterien, n=51*

<b>Kriterium \ Grad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Unbekannt</b>
<b>Fibrose</b>	22/51 (43%)	10/51 (20%)	5/51 (10%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	14/51 (27%)
<b>Teleangiektasien</b>	34/51 (67%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	17/51 (33%)
<b>Brustödem</b>	26/51 (51%)	7/51 (14%)	1/51 (2%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	17/51 (33%)
<b>Retraktion</b>	31/51 (61%)	2/51 (4%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	18/51 (35%)
<b>Ulzeration</b>	32/51 (63%)	1/51 (2%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	18/51 (35%)
<b>Lymphödem</b>	33/51 (65%)	1/51 (2%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	17/51 (33%)
<b>Hyperpigmentierung</b>	33/51 (65%)	2/51 (4%)	1/51 (2%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)	15/51 (29%)
<b>Schmerzen</b>	28/51 (55%)	4/51 (8%)	1/51 (2%)	2/51 (4%)	0/51 (0%)	16/51 (31%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

*Tabelle 30: Toxizität zum Nachsorgeintervall: 4-6 Wochen der mit einer IORT behandelten Patientinnen, nach LENT-SOMA Kriterien, n=32*

<b>Kriterium \ Grad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Unbekannt</b>
<b>Fibrose</b>	16/32 (50%)	6/32 (19%)	2/32 (6%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	8/32 (25%)
<b>Teleangiektasien</b>	21/32 (66%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	11/32 (34%)
<b>Brustödem</b>	16/32 (50%)	4/32 (13%)	1/32 (3%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	11/32 (34%)
<b>Retraktion</b>	19/32 (59%)	1/32 (3%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	12/32 (38%)
<b>Ulzeration</b>	20/32 (63%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	12/32 (38%)
<b>Lymphödem</b>	20/32 (63%)	1/32 (3%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	11/32 (34%)
<b>Hyperpigmentierung</b>	21/32 (66%)	0/32 (0%)	1/32 (3%)	0/32 (0%)	0/32 (0%)	10/32 (31%)
<b>Schmerzen</b>	16/32 (50%)	3/32 (9%)	0/32 (0%)	2/32 (6%)	0/32 (0%)	11/32 (34%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

## 4.2.2.2 Spättoxizität im Verlauf

Bei Betrachtung eines weiteren sekundären Endpunktes der Studie, der Spättoxizität, anhand der LENT-SOMA-Kriterien im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen fanden sich sowohl bei der Auswertung aller 51 Patientinnen (siehe Tabelle 31) als auch gesondert bei der Auswertung, der mit einer IORT behandelten Patientengruppe (siehe Tabelle 32), durchweg gute Ergebnisse. Zu keinem der Nachsorgetermine konnte in einer der LENT-SOMA-Kriterien eine Toxizität höher als Grad zwei festgestellt werden. Zudem zeigte sich in fast allen Kriterien sowohl bei allen 51 ausgewerteten Patientinnen, als auch separat nur bei den Patientinnen, die tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden überwiegend eine Toxizität Grad null. Lediglich für das Kriterium Fibrose fanden sich bei dem Nachsorgeintervall von sechs Monaten mehr Fälle mit einer Toxizität Grad eins als mit einer Toxizität Grad null.

Tabelle 31: Spättoxizität im Verlauf

Nachsorgeintervall / Kriterium	6 Monate, n=46	12 Monate n=35	24 Monate n=25	36 Monate n=13
<b>Fibrose</b>	°0: 17/46 (37%) °I: 18/46 (39%) °II: 5/46 (11%) °III: 0/46 (0%) °IV: 0/46 (0%) unbek.: 6/46 (13%)	°0: 16/35 (46%) °I: 14/35 (40%) °II: 4/35 (11%) °III: 0/35 (0%) °IV: 0/35 (0%) unbek.: 1/35 (3%)	°0: 9/25 (36%) °I: 8/25 (32%) °II: 4/25 (16%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 4/25 (16%)	°0: 6/13 (46%) °I: 2/13 (15%) °II: 4/13 (31%) °III: 0/13 (0%) °IV: 0/13 (0%) unbek.: 1/13 (8%)
<b>Teleangiektasien</b>	°0: 37/46 (80%) °I: 4/46 (9%) °II: 0/46 (0%) °III: 0/46 (0%) °IV: 0/46 (0%) unbek.: 5/46 (11%)	°0: 27/35 (77%) °I: 4/35 (11%) °II: 3/35 (9%) °III: 0/35 (0%) °IV: 0/35 (0%) unbek.: 1/35 (3%)	°0: 17/25 (68%) °I: 3/25 (12%) °II: 1/25 (4%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 4/25 (16%)	°0: 9/13 (69%) °I: 1/13 (8%) °II: 1/13 (8%) °III: 0/13 (0%) °IV: 0/13 (0%) unbek.: 2/13 (15%)
<b>Brustödem</b>	°0: 34/46 (74%) °I: 6/46 (13%) °II: 1/46 (2%) °III: 0/46 (0%) °IV: 0/46 (0%) unbek.: 5/46 (11%)	°0: 25/35 (71%) °I: 6/35 (17%) °II: 2/35 (6%) °III: 0/35 (0%) °IV: 0/35 (0%) unbek.: 2/35 (6%)	°0: 17/25 (68%) °I: 3/25 (12%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 5/25 (20%)	°0: 10/13 (77%) °I: 1/13 (8%) °II: 0/13 (0%) °III: 0/13 (0%) °IV: 0/13 (0%) unbek.: 2/13 (15%)
<b>Retraktionen</b>	°0: 35/46 (76%) °I: 5/46 (11%) °II: 1/46 (2%) °III: 0/46 (0%) °IV: 0/46 (0%) unbek.: 5/46 (11%)	°0: 28/35 (80%) °I: 4/35 (11%) °II: 1/35 (3%) °III: 0/35 (0%) °IV: 0/35 (0%) unbek.: 2/35 (6%)	°0: 15/25 (60%) °I: 5/25 (20%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 5/25 (20%)	°0: 9/13 (69%) °I: 0/13 (0%) °II: 2/13 (15%) °III: 0/13 (0%) °IV: 0/13 (0%) unbek.: 2/13 (15%)
<b>Ulzerationen</b>	°0: 41/46 (89%) °I: 0/46 (0%) °II: 0/46 (0%) °III: 0/46 (0%) °IV: 0/46 (0%) unbek.: 5/46 (11%)	°0: 33/35 (94%) °I: 0/35 (0%) °II: 0/35 (0%) °III: 0/35 (0%) °IV: 0/35 (0%) unbek.: 2/35 (6%)	°0: 20/25 (80%) °I: 0/25 (0%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 5/25 (20%)	°0: 11/13 (85%) °I: 0/13 (0%) °II: 0/13 (0%) °III: 0/13 (0%) °IV: 0/13 (0%) unbek.: 2/13 (15%)
<b>Lymphödem</b>	°0: 37/46 (80%) °I: 3/46 (7%) °II: 1/46 (2%) °III: 0/46 (0%) °IV: 0/46 (0%) unbek.: 5/46 (11%)	°0: 32/35 (91%) °I: 2/35 (6%) °II: 0/35 (0%) °III: 0/35 (0%) °IV: 0/35 (0%) unbek.: 1/35 (3%)	°0: 19/25 (76%) °I: 2/25 (8%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 4/25 (16%)	°0: 11/13 (85%) °I: 1/13 (8%) °II: 0/13 (0%) °III: 0/13 (0%) °IV: 0/13 (0%) unbek.: 1/13 (8%)
<b>Hyperpigmentierung</b>	°0: 21/46 (46%) °I: 17/46 (37%) °II: 2/46 (4%) °III: 0/46 (0%) °IV: 0/46 (0%) unbek.: 6/46 (13%)	°0: 27/35 (77%) °I: 4/35 (11%) °II: 2/35 (6%) °III: 0/35 (0%) °IV: 0/35 (0%) unbek.: 2/35 (6%)	°0: 19/25 (76%) °I: 1/25 (4%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 5/25 (20%)	°0: 11/13 (85%) °I: 0/13 (0%) °II: 0/13 (0%) °III: 0/13 (0%) °IV: 0/13 (0%) unbek.: 2/13 (15%)

<b>Schmerzen</b>	°0:	30/46 (65%)	°0:	26/35 (74%)	°0:	14/25 (56%)	°0:	7/13 (54%)
	°I:	9/46 (20%)	°I:	8/35 (23%)	°I:	5/25 (20%)	°I:	3/13 (23%)
	°II:	2/46 (4%)	°II:	0/35 (0%)	°II:	2/25 (8%)	°II:	1/13 (8%)
	°III:	0/46 (0%)	°III:	0/35 (0%)	°III:	0/25 (0%)	°III:	0/13 (0%)
	°IV:	0/46 (0%)	°IV:	0/35 (0%)	°IV:	0/25 (0%)	°IV:	0/13 (0%)
	unbek.:	5/46 (11%)	unbek.:	1/35 (3%)	unbek.:	4/25 (16%)	unbek.:	2/13 (15%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

*Tabelle 32: Spättoxizität im Verlauf bei den Patientinnen, die mit einer IORT behandelt wurden*

Nachsorgeintervall / Kriterium	6 Monate, n=29	12 Monate n=25	24 Monate n=18	36 Monate n=8
<b>Fibrose</b>	°0: 9/29 (31%) °I: 13/29 (45%) °II: 3/29 (10%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 4/29 (14%)	°0: 10/25 (40%) °I: 10/25 (40%) °II: 4/25 (16%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 1/25 (4%)	°0: 4/18 (22%) °I: 6/18 (33%) °II: 4/18 (22%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 4/18 (22%)	°0: 3/8 (38%) °I: 1/8 (13%) °II: 3/8 (38%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 1/8 (13%)
<b>Teleangiektasien</b>	°0: 22/29 (76%) °I: 3/29 (10%) °II: 0/29 (0%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 4/29 (14%)	°0: 20/25 (80%) °I: 2/25 (8%) °II: 2/25 (8%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 1/25 (4%)	°0: 10/18 (56%) °I: 3/18 (17%) °II: 1/18 (6%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 4/18 (22%)	°0: 5/8 (63%) °I: 1/8 (13%) °II: 0/8 (0%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 2/8 (25%)
<b>Brustödem</b>	°0: 20/29 (69%) °I: 4/29 (14%) °II: 1/29 (3%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 4/29 (14%)	°0: 17/25 (68%) °I: 4/25 (16%) °II: 2/25 (8%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 2/25 (8%)	°0: 10/18 (56%) °I: 3/18 (17%) °II: 0/18 (0%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 5/18 (28%)	°0: 5/8 (63%) °I: 1/8 (13%) °II: 0/8 (0%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 2/8 (25%)
<b>Retraktionen</b>	°0: 21/29 (72%) °I: 4/29 (14%) °II: 0/29 (0%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 4/29 (14%)	°0: 18/25 (72%) °I: 4/25 (16%) °II: 1/25 (4%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 2/25 (8%)	°0: 10/18 (56%) °I: 3/18 (17%) °II: 0/18 (0%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 5/18 (28%)	°0: 5/8 (63%) °I: 0/8 (0%) °II: 1/8 (13%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 2/8 (25%)
<b>Ulzerationen</b>	°0: 25/29 (86%) °I: 0/29 (0%) °II: 0/29 (0%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 4/29 (14%)	°0: 23/25 (92%) °I: 0/25 (0%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 2/25 (8%)	°0: 13/18 (72%) °I: 0/18 (0%) °II: 0/18 (0%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 5/18 (28%)	°0: 6/8 (75%) °I: 0/8 (0%) °II: 0/8 (0%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 2/8 (25%)
<b>Lymphödem</b>	°0: 23/29 (79%) °I: 1/29 (3%) °II: 1/29 (3%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 4/29 (14%)	°0: 22/25 (88%) °I: 2/25 (8%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 1/25 (4%)	°0: 12/18 (67%) °I: 2/18 (11%) °II: 0/18 (0%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 4/18 (22%)	°0: 6/8 (75%) °I: 1/8 (13%) °II: 0/8 (0%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 1/8 (13%)
<b>Hyperpigmentierung</b>	°0: 14/29 (48%) °I: 8/29 (28%) °II: 2/29 (7%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 5/29 (17%)	°0: 20/25 (80%) °I: 2/25 (8%) °II: 2/25 (8%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 1/25 (4%)	°0: 12/18 (67%) °I: 1/18 (6%) °II: 0/18 (0%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 5/18 (28%)	°0: 6/8 (75%) °I: 0/8 (0%) °II: 0/8 (0%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 2/8 (25%)
<b>Schmerzen</b>	°0: 19/29 (66%) °I: 5/29 (17%) °II: 1/29 (3%) °III: 0/29 (0%) °IV: 0/29 (0%) unbek.: 4/29 (14%)	°0: 20/25 (80%) °I: 4/25 (16%) °II: 0/25 (0%) °III: 0/25 (0%) °IV: 0/25 (0%) unbek.: 1/25 (4%)	°0: 8/18 (44%) °I: 4/18 (22%) °II: 2/18 (11%) °III: 0/18 (0%) °IV: 0/18 (0%) unbek.: 4/18 (22%)	°0: 3/8 (38%) °I: 2/8 (25%) °II: 1/8 (13%) °III: 0/8 (0%) °IV: 0/8 (0%) unbek.: 2/8 (25%)

Bei Prozentangaben: Aufgrund des Rundens ergibt die Summe nicht immer 100%.

### 4.2.3 Lebensqualität – Sekundärer Endpunkt

Ein weiterer sekundärer Endpunkt der Studie, die Lebensqualität der Patientinnen wurde bei der Ersterhebung, d.h. bei Einschluss der Patientinnen in die Studie, und zu den jeweiligen Nachsorgeterminen anhand von zwei standardisierten, validierten Fragebögen der EORTC erhoben. Tabelle 33 zeigt die Auswertung der Lebensqualität aller 51 Patientinnen bezüglich ihres Gesundheitszustandes (insgesamt) und ihrer Lebensqualität (insgesamt) in der jeweiligen letzten Woche. Die Skalierung geht dabei von sieben (ausgezeichnet) bis eins (sehr schlecht). Nach Auswertung der vorhandenen Daten ergab sich zu den meisten Zeitpunkten der Erhebung ein Gesundheitszustand (insgesamt) bzw. eine Lebensqualität (insgesamt) der Patientinnen mit einem Median von fünf. In wenigen Fällen fand sich ein Median von sechs. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität fanden sich bei dem Vergleich aller 51 ausgewerteten Patientinnen (siehe Tabelle 33) und denen, die tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden (siehe Tabelle 34).

*Tabelle 33: Lebensqualität im Verlauf*

Nachsorgeintervall	Gesundheitszustand insgesamt während der letzten Woche 7: ausgezeichnet 1 sehr schlecht	Lebensqualität insgesamt während der letzten Woche 7: ausgezeichnet 1: sehr schlecht
<b>Ersterhebung</b> n=45	Median (min-max): 5 (2-7) Mittelwert: 4,65	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,89
<b>6-8 Wochen</b> n=40	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,8	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,98
<b>Nach EBRT</b> n=16	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,53	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,69
<b>6 Monate</b> n=38	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,89	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 5,03
<b>12 Monate</b> n=32	Median (min-max): 6 (2-7) Mittelwert: 5,22	Median (min-max): 6 (2-7) Mittelwert: 5,34
<b>24 Monate</b> n=19	Median (min-max): 5 (3-7) Mittelwert: 5,26	Median (min-max): 6 (1-7) Mittelwert: 4,95
<b>36 Monate</b> n=11	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,55	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,55

*Tabelle 34: Lebensqualität im Verlauf bei den Patientinnen, die mit einer IORT behandelt wurden*

Nachsorgeintervall	Gesundheitszustand insgesamt während der letzten Woche 7: ausgezeichnet 1 sehr schlecht	Lebensqualität insgesamt während der letzten Woche 7: ausgezeichnet 1: sehr schlecht
<b>Ersterhebung</b> n=26	Median (min-max): 5 (2-7) Mittelwert: 4,81	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,73
<b>6-8 Wochen</b> n=22	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 5	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,95
<b>Nach EBRT</b> n=7	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,71	Median (min-max): 4 (1-7) Mittelwert: 4,29
<b>6 Monate</b> n=23	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,74	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,91
<b>12 Monate</b> n=23	Median (min-max): 5 (2-7) Mittelwert: 5	Median (min-max): 6 (2-7) Mittelwert: 5,22
<b>24 Monate</b> n=13	Median (min-max): 5 (3-6) Mittelwert: 4,85	Median (min-max): 5 (1-7) Mittelwert: 4,38
<b>36 Monate</b> n=6	Median (min-max): 5 (1-6) Mittelwert: 4,33	Median (min-max): 4 (1-7) Mittelwert: 4,17

## 5 DISKUSSION

Mit etwa 30% aller Tumore ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland<sup>1</sup>. Laut S3-Leitlinie zählt nach einer brusterhaltenden operativen Entfernung des Tumors die adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust weiterhin als Standardtherapie. Diese Kombination gilt als effektive Methode um das intramammäre Rezidivrisiko zu senken<sup>6</sup>. Bezogen auf das Überleben ist diese Therapiemethode gleichwertig zur alleinigen Mastektomie<sup>6</sup>. Pathologische Analysen haben gezeigt, dass sich die größte Tumorzell-dichte in einer Umgebung von 4 cm um das Tumorbett befindet<sup>12</sup>. Dies erklärt, warum bei Anwesenheit von Risikofaktoren eine zusätzliche Boostbestrahlung auf das Tumorbett die lokale Rezidivrate der Brust noch weiter senkt<sup>6</sup>.

Durch frühere Diagnosestellung und effektivere Therapien hat sich die Prognose von Patientinnen mit einem Mammakarzinom in den letzten Jahren deutlich verbessert<sup>63</sup>. Seit Einführung des Mammographie-Screenings 2005 werden zudem vermehrt Karzinome in einem frühen Tumorstadium entdeckt<sup>1</sup>. Die Herausforderung bei der Behandlung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einem frühen Stadium ist es, die Erkrankung möglichst zu heilen, gleichzeitig aber die schädlichen Nebenwirkungen der Therapie zu reduzieren<sup>70</sup>. Damit die Rate der Nicht-Brustkrebs-assoziierten Mortalität durch die Behandlung nicht gesteigert wird, sollte deren Toxizität verringert werden<sup>63</sup>. Bei der als Standardtherapie geltenden adjuvanten Ganzbrustbestrahlung mit 40-50 Gy plus eines möglichen Boost auf das Tumorbett ist die gleichzeitige Bestrahlung von Risikoorganen, wie z.B. der Lunge und des Herzens nahezu unvermeidlich<sup>64</sup>. Die Teilbrustbestrahlung könnte dabei ein möglicher Ansatz sein, die Toxizität der Behandlung zu reduzieren. Weil dabei nur das Tumorbett und deren nächste Umgebung bestrahlt werden, können andere Organe geschont werden<sup>63</sup>. Zudem konnte gezeigt werden, dass mehr als 90% der Tumorrezidive innerhalb der betroffenen Brust im selben Quadranten wie zuvor auftreten. Die Bestrahlung der unmittelbaren Umgebung des Primärtumors dürfte somit geeignet sein, um eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen<sup>9</sup>. Durch die Anwendung der Teilbrustbestrahlung könnten des Weiteren die Behandlungsdauer und somit auch die langen Wartelisten der Strahlentherapiezentren, vor allem in außereuropäischen Ländern, verkürzt werden<sup>64, 102</sup>.

Zur Durchführung der Teilbrustbestrahlung werden aktuell verschiedene Techniken angewendet. Dazu gehören unter anderem die IORT, die Brachytherapie und Verfahren, die die perkutane Bestrahlungstherapie verwenden<sup>63</sup>.

Die aktuelle S3-Leitlinie beinhaltet eine offene Empfehlung bezüglich der Anwendung der Teilbrustbestrahlung und der IORT. Demnach kann bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom mit einem niedrigen Rezidivrisiko ohne jegliche Risikofaktoren die alleinige Teilbrustbestrahlung alternativ zur adjuvanten Ganzbrustbestrahlung durchgeführt werden. Das individuelle Risiko der Patientinnen muss dabei beachtet werden. Zudem sollten die Patientinnen nach Möglichkeit im Rahmen einer Studie behandelt werden<sup>6</sup>.

Die ELIOT<sup>16</sup> und TARGIT-A<sup>17</sup> Studie sind die bisher größten Studien, die die Effektivität der IORT als Methode zur Teilbrustbestrahlung überprüft haben. Nach den guten Ergebnissen der TARGIT-A Studie lag es nahe, weitere Studien ins Leben zu rufen, um die Ergebnisse zu konsolidieren und somit die Anwendung der IORT als alleinige Radiotherapiebehandlung bei Patientinnen mit einem frühen



Mammakarzinom zu festigen. Da sich die Prognose von Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einem frühen Stadium in den letzten Jahren deutlich verbessert hat<sup>63</sup>, ist es zudem wichtig, auch einen Blick auf die Lebensqualität der Patientinnen und die Toxizität, die durch die Behandlung auftritt, zu werfen.

Im Rahmen der Konsolidierungsstudie TARGIT-C erfolgte eine solche Überprüfung bei Patientinnen, die mindestens 50 Jahre alt waren und ein Mammakarzinom mit positiven Hormonrezeptoren und der Konstellation: T1, N0, M0 aufwiesen. Die TARGIT-C Studie untersuchte die Effektivität der alleinigen intraoperativen Radiotherapie als Möglichkeit zur Teilbrustbestrahlung bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom. Dadurch sollten die bisher guten Ergebnisse der TARGIT-A Studie konsolidiert werden. Zunächst verlief die TARGIT-C Studie monozentrisch mit 57 gescreenten Patientinnen. Letztendlich erhielten 52 von diesen Patientinnen eine Therapie im Rahmen der Studie. Eine dieser Patientinnen erhielt eine Mastektomie. Im Anschluss an die operative Therapie war bei ihr somit keine weitere Radiotherapie indiziert. Tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden 32 der 52 Patientinnen. Die intraoperative Bestrahlung wurde dabei risikoadaptiert durchgeführt. Somit wurden, nach der Überprüfung von Risikofaktoren im endgültigen histopathologischen Befund nach der operativen Entfernung des Tumors 15 der 32 Patientinnen zusätzlich mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt. Im Gegensatz zur TARGIT-A und ELIOT Studie lief die TARGIT-C Studie einarmig. Die Ergebnisse wurden somit nicht mit denen einer Kontrollgruppe verglichen.

Bezüglich des onkologischen Outcomes zeigte sich zum Zeitpunkt der Auswertung der bisher vorhandenen Daten nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten (0-43 Monate) ein einziges Lokalrezidiv (Ereignisrate: 2%). Die errechnete lokalrezidivfreie Rate nach Kaplan-Meier nach 24-36 Monaten lag bei 95,8%. Bei Stabilität dieser Ergebnisse im weiteren Verlauf werden diese vermutlich im dem zu Beginn der Studie festgelegten Rahmen liegen. Um sicherer Aussagen dazu machen zu können, ist es aber notwendig die geplante Sicherheitsauswertung der ersten 100 Patientinnen abzuwarten.

Bis zum Zeitpunkt der Auswertung hatte keine der Patientinnen Anzeichen eines ipsilateralen Inbrust-Rezidivs, eines kontralateralen Rezidivs, eines Lymphknotenrezidivs oder einer Metastasierung. Zudem gab es kein Ereignis eines Todesfalls.

Sowohl die Ergebnisse zur Akuttoxizität, als auch die Ergebnisse zur Spättoxizität ergaben bisher gute Ergebnisse. Bis zur Analyse der Daten fand sich, soweit bekannt, fast keine Toxizität nach CTC-Kriterien und LENT-SOMA-Kriterien höher als Grad zwei. Lediglich das Kriterium „Schmerzen“ zeigte in zwei der Fälle zum Zeitpunkt der Nachsorge von 6-8 Wochen nach IORT eine passager Toxizität Grad drei. Insgesamt fanden sich bei der Mehrzahl der Patientinnen in fast allen Kategorien eine Toxizität Grad null.

Bei der Analyse der Lebensqualität der ausgewerteten Patientinnen fand sich zu den meisten Zeitpunkten der Erhebung ein Median von fünf oder sechs. Bei den Patientinnen, die tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden, ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Auswertung aller Patientinnen.

Insgesamt konnte die Analyse der bisher vorhandenen Daten somit vielversprechende Ergebnisse für den klinischen Einsatz der IORT erzielen.

Im ursprünglichen Studienprotokoll der TARGIT-C Studie wurde geplant, die Rekrutierung der 387 Studienteilnehmerinnen bis April 2016 abschließen zu können. Dieses Ziel konnte aus diversen Gründen nicht erreicht werden. Bis Oktober 2018 wurden nur 57 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Ursache für die schleppende Rekrutierung war vor allem der bis Oktober 2018 monozentrisch verlaufende Einschluss der Patientinnen. Im Oktober 2018 wurden erstmals Patientinnen aus Montpellier in Frankreich in die Studie aufgenommen. Diese konnten allerdings nicht mehr in die hier vorliegende Arbeit eingehen. Des Weiteren verzögerten interne Schwierigkeiten des Universitätsklinikums Mannheim die intraoperative Bestrahlung der Patientinnen. Zum einen aufgrund der Schließung von Operationssälen und zum anderen aufgrund einer erneuten Prüfung der Zulassung des INTRABEAM Gerätes durch das Bundesamt für Strahlenschutz. Letztendlich sind die Einschlusskriterien eng gefasst, so dass nur ein Bruchteil der Patientinnen, die im Brustzentrum behandelt werden, auch für die Studie in Betracht kommen. In dieser Arbeit wurden die Daten zu den Patientinnen, die bis Oktober 2018 in die Studie aufgenommen wurden, ausgewertet. Nach Rekrutierung weiterer Patientinnen in den nächsten Monaten werden weitere multizentrische Datenanalysen folgen können. Die Endauswertung wird zeigen, inwieweit die TARGIT-C Studie die Effektivität der IORT als Methode zur Teilbrustbestrahlung als alleinige Radiotherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einem frühen Stadium unterstützen kann.

### 5.1 Literaturvergleich - Teilbrustbestrahlung beim Mammakarzinom

In den letzten 10-15 Jahren wurden verschiedene randomisierte Phase III-Studien durchgeführt, in denen die unterschiedlichen Techniken der Teilbrustbestrahlung, wie z.B. die IORT, die interstitielle Multikatheter-Brachytherapie, die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) und die 3D-CRT (3D-konformale Radiotherapie) untersucht wurden. Einige Langzeitdaten dazu wurden bereits veröffentlicht<sup>64</sup>. In den verschiedenen Studien zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle. Gleichzeitig aber konnten im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung in den jeweiligen Studien ähnliche Ergebnisse bezüglich des Überlebens erzielt werden<sup>102</sup>. Tabelle 35 fasst die einzelnen Studien zusammen<sup>16, 17, 64, 70, 71, 103-105</sup>.

In der großen randomisierten Phase III-Nicht-Unterlegenheitsstudie IMPORT LOW<sup>70</sup> wurden die Patientinnen mithilfe einer IMRT behandelt. Insgesamt 2018 Patientinnen aus 30 verschiedenen Strahlentherapiezentren aus dem Vereinigten Königreich wurden zwischen den Jahren 2007 bis 2010 eingeschlossen. Analysiert werden konnten die Daten von 2016 Studienteilnehmerinnen. Rekrutiert wurden Patientinnen ab dem 50. Lebensjahr, deren Mammakarzinom brusterhaltend operativ entfernt wurde. Der Tumor musste sich in einem frühen Stadium befinden (unifokal, Histologie: NST, Tumorgröße: maximal 3 cm (pT1-2), maximal drei positive axilläre Lymphknoten (pN0-1)). Zudem mussten die Schnittränder nach der operativen Entfernung des Tumors zu mindestens 2 mm frei von Tumorzellen sein. Die Patientinnen wurden randomisiert in drei verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt eine standardisierte Ganzbrustbestrahlung mit 40 Gy. Die erste experimentelle Gruppe erhielt eine Kombination aus einer Ganzbrustbestrahlung mit 36 Gy plus einer Teilbrustbestrahlung mit 40 Gy. Eine alleinige Teilbrustbestrahlung mit 40 Gy wurde bei der zweiten experimentellen Gruppe durchgeführt<sup>70</sup>. Die erwartete kumulative Ereignisrate nach fünf Jahren für ein lokales Rezidiv lag für die Kontrollgruppe (Ganzbrustbestrahlung) bei 1,1%. In den experimentellen Gruppen

lag sie bei 0,2% (reduzierte Ganzbrustbestrahlung + Teilbrustbestrahlung) bzw. bei 0,5% (alleinige Teilbrustbestrahlung)<sup>70</sup>. Damit gelten beide experimentellen Gruppen bezüglich der lokalen Rezidivrate als nicht unterlegen gegenüber der Kontrollgruppe (Nicht-Unterlegenheitsgrenze für die experimentellen Gruppen nach fünf Jahren: 2,5% für ein lokales Rezidiv)<sup>70</sup>. Verspätete Nebenwirkungen, die durch die Strahlentherapie auftreten können, traten etwa gleich häufig in beiden experimentellen Gruppen auf. In Bezug auf die Erscheinung der Brust fanden sich bei der Gruppe, die nur mit einer Teilbrustbestrahlung behandelt wurde, signifikant weniger Nebenwirkungen gegenüber der Kontrollgruppe ( $p=0,007$ ). Zusätzlich konnten signifikant weniger unerwünschte Effekte hinsichtlich der Fibroserate der Brust in beiden experimentellen Gruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe nachgewiesen werden ( $p=0,002$  für reduzierte Ganzbrustbestrahlung + Teilbrustbestrahlung,  $p<0,0001$  für alleinige Teilbrustbestrahlung)<sup>70</sup>.

Die IMRT wurde auch in der deutlich kleineren italienischen Studie von Livi et. al<sup>71</sup> verwendet. Zwischen den Jahren 2005 bis 2013 wurden Patientinnen in die Studie rekrutiert, die älter als 40 Jahre alt waren und ein Mammakarzinom in einem frühen Stadium (maximaler Durchmesser 2,5 cm) aufwiesen. Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte monozentrische Phase III-Studie, die die konventionelle Ganzbrustbestrahlung mit einer Teilbrustbestrahlung bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom verglich. Insgesamt wurden 520 Patientinnen in die Studie eingeschlossen: 260 erhielten eine standardisierte Bestrahlung der ganzen Brust plus einem Boost auf das Tumorbett, 260 Patientinnen eine Teilbrustbestrahlung. Diese wurde über zwei Wochen mit 30 Gy in fünf Fraktionen durchgeführt<sup>71</sup>. Nach Auswertung der Daten lag die 5-Jahres Ereignisrate für ein ipsilaterales Brusttumorrezidiv in der Kontrollgruppe bei 1,4% bzw. in der Gruppe, die mit einer Teilbrustbestrahlung behandelt wurde bei 1,5% ( $p=0,86$  n.s.). Die Gesamtmortalität lag nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren bei der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurde, bei 3,4%, in der experimentellen Gruppe dagegen bei 0,6% ( $p=0,057$  n.s.). Bezüglich akuter ( $p=0,0001$ ) und später ( $p=0,004$ ) Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie, sowie den kosmetischen Ergebnissen ( $p=0,045$ ) konnte die Patientengruppe, die mit einer Teilbrustbestrahlung therapiert wurde, signifikant bessere Ergebnisse erzielen als die Kontrollgruppe<sup>71</sup>.

Auch in der großen randomisierten RAPID-Studie<sup>103</sup> wurde die perkutane Bestrahlungstechnik verwendet. Die Studie verglich die 3D-CRT als Technik zur adjuvanten Teilbrustbestrahlung mit der üblichen adjuvanten Ganzbrustbestrahlung bei Patientinnen mit einem kleinen invasiven Mammakarzinom oder einem in-situ Brusttumor ( $\leq 3$  cm). Zwischen den Jahren 2006 bis 2011 wurden 2135 Patientinnen entweder mit einer standardisierten Ganzbrustbestrahlung plus einem Boost auf ihr Tumorbett oder mit einer Teilbrustbestrahlung in 3D-CRT-Technik behandelt. Die Patientinnen, bei denen eine Teilbrustbestrahlung durchgeführt wurde, wurden zweimal täglich mit insgesamt 38,5 Gy in 10 Fraktionen behandelt<sup>103</sup>. Ergebnisse der Studie bezüglich der lokalen Rezidivrate wurden bis heute noch nicht veröffentlicht. Die Auswertung vorläufiger Ergebnisse nach drei Jahren zeigte deutlich schlechtere kosmetische Ergebnisse in der Gruppe, die mit einer Teilbrustbestrahlung behandelt wurde, als in der Kontrollgruppe. Zudem lag die Rate an Grad eins und zwei Spättoxizitäten deutlich höher in der experimentellen Gruppe im Vergleich zu der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung therapiert wurde ( $p<0,001$ ). Verschiedene Gründe scheinen für die im Vergleich zu den zuvor genannten Studien schlechteren Ergebnisse der experimentellen Gruppe bezüglich der Toxizität und der kosmetischen Resultate verantwortlich zu sein. So könnte die für die

Teilbrustbestrahlung gewählte Dosis von 38,5 Gy in 10 Fraktionen insgesamt zu hoch gewesen sein. Zudem wurden die Patientinnen zweimal pro Tag bestrahlt. Der kurze Zeitraum von nur sechs Stunden zwischen den einzelnen Bestrahlungssitzungen könnte für die Regeneration des bestrahlten Gewebes nicht ausreichend gewesen sein. Auch das Volumen, das bestrahlt wurde (95% der verschriebenen Dosis begrenzt auf < 35% des Brustgewebes), könnte bei machen Brüsten immer noch zu groß gewesen sein<sup>103</sup>.

Einen ähnlichen Aufbau wie die RAPID-Studie hatte eine deutlich kleinere randomisierte spanische Studie (n=102 Patientinnen) von Rodriguez et. al<sup>104</sup>. Auch hier wurde die Kontrollgruppe (n=51) mit einer adjuvanten Ganzbrustbestrahlung plus eines möglichen Boost auf das Tumorbett behandelt. Die experimentelle Gruppe (n=51) erhielt eine Teilbrustbestrahlung mithilfe einer 3D-CRT mit insgesamt 37,5 Gy. Wie auch in der RAPID-Studie wurden die Patientinnen, die mit einer Teilbrustbestrahlung behandelt wurden, zweimal täglich bestrahlt<sup>104</sup>. Nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren konnte kein lokales Rezidiv in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur RAPID-Studie ergaben sich für die Spättoxizität der Haut und die Kosmetik ähnliche Resultate in beiden Gruppen<sup>104</sup>. Man muss jedoch beachten, dass die Anzahl an Teilnehmerinnen in dieser Studie deutlich kleiner war als in der RAPID-Studie.

Eine andere Technik zur Durchführung der Teilbrustbestrahlung, die interstitielle Multikatheter-Brachytherapie, wurde in der randomisierten multizentrischen Phase III-Studie der GEC-ESTRO<sup>64</sup> überprüft. Insgesamt wurden darin die Daten zu 1184 Patientinnen ausgewertet, die zwischen den Jahren 2004 bis 2009 in die Studie aufgenommen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die 40 Jahre oder älter waren mit einem Mammakarzinom: pTis oder pT1-2a (maximaler Durchmesser: ≤ 3 cm), pN0/pNmic, M0, L0, V0. Zudem mussten die Resektionsränder nach der operativen Entfernung des Tumors zu mindestens 2 mm tumorfrei sein (bei invasiv-lobulären Karzinom oder DCIS mindestens 5 mm tumorfrei). Die Studienteilnehmerinnen wurden randomisiert in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Kontrollgruppe wurde im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors mit einer üblichen Ganzbrustbestrahlung plus einem Boost auf das Tumorbett behandelt. Die experimentelle Gruppe erhielt eine Teilbrustbestrahlung mithilfe einer interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie<sup>64</sup>. Nach fünf Jahren lag die kumulative Inzidenzrate für ein lokales Rezidiv in der Gruppe von Patientinnen, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurde, bei 0,92% bzw. in der Gruppe der Patientinnen, bei denen eine interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie durchgeführt wurde, bei 1,44% (p=0,42 n.s.). Damit lag die Differenz zwischen beiden Behandlungsmethoden unterhalb der zuvor festgelegten Grenze von 3%. Die adjuvante Behandlung bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom mithilfe der interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie als Teilbrustbestrahlung gilt somit bezüglich der 5-Jahres lokalen Tumorkontrollrate als nicht unterlegen gegenüber der adjuvanten Behandlung mit einer Ganzbrustbestrahlung<sup>64</sup>. Auch die Ergebnisse bezüglich der Toxizität und der kosmetischen Resultate nach fünf Jahren waren ähnlich in beiden Gruppen. Zusätzlich fanden sich in der experimentellen Gruppe signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich später Nebenwirkungen der Haut im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0,020)<sup>106</sup>.

Auch in der monozentrischen Phase III-Studie von Polgár et. al<sup>105</sup> wurden 258 Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einem frühen Stadium entweder mit einer standardisierten Ganzbrustbestrahlung (n=128) oder mit einer Teilbrustbestrahlung behandelt. Diese wurde mithilfe von Elektronenstrahlung (n=40) oder wie in der

Studie der GEC-ESTRO mithilfe einer interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie (n=88) durchgeführt<sup>105</sup>. Nach einem medianen Follow-up von 10,2 Jahren lag die 10-Jahres Rate für ein lokales Rezidiv bei 5,1% in der Kontrollgruppe und bei 5,9% in der experimentellen Gruppe (p=0,77 n.s.). Die Rate an exzellenten und guten kosmetischen Resultaten für die Kontrollgruppe lag bei 63%. Bei den Patientinnen, bei denen eine Teilbrustbestrahlung durchgeführt wurde, war die Rate bei 81% (p<0,01). Die Gruppe, die mithilfe der interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie behandelt wurde, konnte somit, verglichen mit der Kontrollgruppe, signifikant bessere kosmetische Ergebnisse erzielen. Jedoch war die Anzahl an Teilnehmerinnen der Studie relativ klein<sup>105</sup>.

In der ELIOT-Studie<sup>16</sup> wurde die IORT als Technik zur Teilbrustbestrahlung angewendet. 1305 Patientinnen im Alter von 48 bis 75 Jahren wurden in den Jahren 2000 bis 2007 darin eingeschlossen. Patientinnen mit einem Mammakarzinom mit einem maximalen Durchmesser von 2,5 cm, die für eine brusterhaltende Therapie geeignet waren, wurden in die Studie rekrutiert. Die Kontrollgruppe erhielt eine standardisierte adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust mit einem zusätzlichen Boost auf das Tumorbett. Die experimentelle Gruppe erhielt eine einmalige intraoperative Bestrahlung des Tumorbettes mit Elektronen noch während der Operation im Anschluss an die Entfernung des Tumors<sup>16</sup>. Die 5-Jahres Ereignisrate für ein ipsilaterales Brusttumorrezidiv lag in der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurde, bei 0,4% und in der Gruppe, in der eine intraoperative Bestrahlung durchgeführt wurde, bei 4,4%. Obwohl dabei die zuvor festgelegte Äquivalenzgrenze von 7,5% für die experimentelle Gruppe nicht überschritten wurde, lag die Rate an ipsilateralen Brusttumorrezidiven in der experimentellen Gruppe signifikant höher als in der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung therapiert wurde (p=0,0001). Bezüglich der Nebenwirkungen konnten in den dazu verfügbaren Daten signifikant weniger unerwünschte Effekte der Haut in der experimentellen Gruppe verglichen zu der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (p=0,0002)<sup>16</sup>.

Auch die TARGIT-A Studie<sup>17</sup> verglich die Effektivität der alleinigen intraoperativen Strahlentherapie als Technik zur Teilbrustbestrahlung mit der bisher üblichen Ganzbrustbestrahlung bei Frauen mit einem frühen Mammakarzinom. In die Studie aufgenommen wurden 3451 Patientinnen, die mindestens 45 Jahre alt waren und ein unifokales invasiv-duktales Mammakarzinom aufwiesen, das für eine brusterhaltende Therapie geeignet war. Im Unterschied zur ELIOT-Studie wurde die intraoperative Bestrahlung mit Röntgenstrahlung und zudem risikoadaptiert durchgeführt. Risikoadaptiert bedeutet dabei, dass wenn der endgültige Pathologiebefund nach der operativen Entfernung des Tumors nicht vorhersehbare Risikofaktoren aufweist, sich eine zusätzliche adjuvante Ganzbrustbestrahlung an die intraoperative Bestrahlung anschließt<sup>17</sup>. Nach einem medianen Follow-up von zwei Jahren und fünf Monaten lag das 5-Jahres kumulative Risiko für ein lokales Rezidiv in der experimentellen Gruppe bei 3,3%, in der Kontrollgruppe bei 1,3% (p=0,42 n.s.)<sup>17</sup>.

Tabelle 35: Vergleich verschiedener Studien zur Teilbrustbestrahlung

Studie	Studien design	Radiotherapie	Zentren (Anzahl)	Patienten anzahl	Median-Follow-up	Lokale Rezidivrate bzw. IBTR
<b>IMRT</b>						
<i>IMPORT LOW</i> <sup>70</sup>	Ph.III-Studie, randomisiert, Nicht-Unterlegenheit sstudie	1.Gr.: EBRT 2.Gr.: EBRT (reduzierte Dosis + APBI) 3.Gr.: APBI	30	2016 1.Gr.: 675 2.Gr.: 674 3.Gr.: 669	72,2 Mo.	1.Gr.: 1,1%* 2.Gr.: 0,2%* 3.Gr.: 0,5%*
<i>Livi et. al</i> <sup>71</sup>	Ph.III-Studie, randomisiert, Äquivalenzstudie	1.Gr.: EBRT + Tumorbettboost 2.Gr.: APBI	1	520 1.Gr.: 260 2.Gr.: 260	5 Jahre	1.Gr.: 1,4%** 2.Gr.: 1,5%**
<b>3D-CRT</b>						
<i>RAPID</i> <sup>103</sup>	Randomisiert, Nicht-Unterlegenheit sstudie	1.Gr.: EBRT + optional Tumorbettboost 2. Gr.: APBI	33	2135 1.Gr.: 1065 2.Gr.: 1070	36 Mo.	Bisher nur Ergebnisse zur Toxizität veröffentlicht.
<i>Rodriguez et. al</i> <sup>104</sup>	Randomisiert, Nicht-Unterlegenheit sstudie	1.Gr.: EBRT + optional Tumorbettboost 2.Gr.: APBI	1	102 1.Gr.: 51 2.Gr.: 51	5 Jahre	1.Gr.: 0% 2.Gr.: 0%
<b>Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie</b>						
<i>GEC-ESTRO</i> <sup>64</sup>	Ph.III-Studie, randomisiert, Nicht-Unterlegenheit sstudie	1.Gr.: EBRT + Tumorbettboost 2.Gr.: APBI	16	1184 1.Gr.: 551 2.Gr.: 633	6,6 Jahre	1.Gr.: 0,92%* 2.Gr.: 1,44%*
<i>Polgar et. al</i> <sup>105</sup>	Ph.III-Studie, randomisiert, Nicht-Unterlegenheit sstudie	1.Gr.: EBRT 2.Gr. APBI	1	258 1.Gr.: 130 2.Gr.: 128	10,2 Jahre	1.Gr.: 5,1%*** 2.Gr.: 5,9%***
<b>IORT</b>						
<i>ELIOT</i> <sup>16</sup>	Ph.III-Studie, randomisiert, Äquivalenzstudie	1.Gr.: EBRT + Tumorbettboost 2.Gr.: APBI	1	1305 1.Gr.: 654 2.Gr.: 651	5,8 Jahre	1.Gr.: 0,4%** 2.Gr.: 4,4%**
<i>TARGET-A</i> <sup>17</sup>	Ph.III-Studie, randomisiert, Nicht-Unterlegenheit sstudie	1.Gr.: EBRT 2.Gr.: APBI, risikostratifiziert	33	3451 1.Gr.: 1730 2.Gr.: 1721	2 Jahre + 5 Monate	1.Gr.: 1,3%**** 2.Gr.: 3,3%****
<i>TARGET-C</i>	Ph.IV-Studie, einarmig	1.Gr.: APBI, risikoadaptiert	Bisher 1	51 einarmig	15 Monate	2%

\* 5-Jahres kumulative Ereignisrate

\*\* 5-Jahres Ereignisrate

\*\*\* 10-Jahres-Ereignisrate

\*\*\*\* 5-Jahres kumulatives Risiko

Auch eine Metaanalyse von 2016<sup>63</sup> verglich die bis dahin veröffentlichten Studien, in denen Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom nach brusterhaltender operativer Entfernung des Tumors entweder mit einer Teilbrustbestrahlung oder mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurden. Dabei wurden die Ergebnisse zur Brustkrebs-assoziierten Mortalität, zur Nicht-Brustkrebs-assoziierten Mortalität und zur Gesamtmortalität der verschiedenen Studien analysiert<sup>63</sup>.

Insgesamt wurden in der Metaanalyse neun randomisierte Studien bezüglich der genannten Thematik verglichen. 5-Jahres-Ergebnisse zur Nicht-Brustkrebs-

assoziierten Mortalität gab es nur in fünf (n=4489) und zur Brustkrebs-assoziierten Mortalität nur in vier (n=4231) der neun analysierten Studien<sup>63</sup>.

Nach Auswertung der Daten zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Brustkrebs-assoziierten Mortalität zwischen Patientinnen, die mit einer Teilbrustbestrahlung behandelt wurden und den Patientinnen, bei denen eine perkutane Ganzbrustbestrahlung durchgeführt wurde. Die Nicht-Brustkrebs-assoziierte Mortalität war dagegen geringer bei den Patientinnen, die mit einer Teilbrustbestrahlung therapiert wurden im Gegensatz zu den Patientinnen, deren ganze Brust bestrahlt wurde (Differenz: 1,1%, p=0,023). Auch die Gesamtmortalität bei den Patientinnen, die mit Teilbrustbestrahlung therapiert wurden, war tendenziell geringer als bei den Patientinnen, die sich einer Ganzbrustbestrahlung unterzogen (Differenz: 1,3%, p=0,05)<sup>63</sup>.

Nach Durchsicht der verschiedenen Studien zeigt sich, dass in den einzelnen Studien neben den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken unter anderem auch verschiedene Bestrahlungsvolumina und verschiedene Fraktionierungen der Bestrahlungsdosen verwendet werden. Diese Aspekte machen es schwer, die Ergebnisse der einzelnen Studien direkt miteinander zu vergleichen. Zudem verwendet jede Studie ihre eigene Definition für ein lokales Rezidiv. Dies erschwert die Analyse der Ergebnisse weiter. So lautet die Definition für ein lokales Rezidiv in der IMPORT LOW Studie: Jegliches präinvasive oder invasive Karzinom in der zuvor behandelten Brust ohne Rücksicht auf den betroffenen Quadranten oder die Tumorphistologie. In der GEC-ESTRO Studie hingegen werden Karzinome mit abweichender Histologie nicht zu den lokalen Rezidiven gezählt<sup>70</sup>.

Zudem stellen die Ergebnisse der Studien die Wichtigkeit einer ausreichenden Dauer des Follow-ups dar. So ergaben die bisher verfügbaren Daten des relativ kurzen medianen Follow-ups von fünf Jahren der Studie von Livi et. al bei beiden Patientengruppen eine deutlich geringere Anzahl an Rezidiven als erwartet. Des Weiteren traten in der TARGIT-A Studie nach vier Jahren etwa gleich viele lokale Rezidive in der experimentellen Gruppe wie auch in der Gruppe, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurde, auf. Nach fünf Jahren war die lokale Rezidivrate in der experimentellen Gruppe allerdings höher als in der Gruppe, in der eine Ganzbrustbestrahlung durchgeführt wurde<sup>71</sup>.

Die kosmetischen Ergebnisse und die durch die Behandlung auftretenden Toxizitäten scheinen von der für die Teilbrustbestrahlung verwendeten Technik abzuhängen. Die Effektivität der angewendeten Technik hingegen ist scheinbar mit einer adäquaten Auswahl an Patientinnen für die Teilbrustbestrahlung verbunden<sup>102</sup>. So wiesen mehr als 10% der Patientinnen, die an der ELIOT Studie teilnahmen, Merkmale auf, die mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv verbunden sind. Diese Tatsache könnte die relativ hohe Rate an lokalen Rezidiven in der experimentellen Gruppe in dieser Studie beeinflusst haben<sup>102</sup>. Da die intraoperative Bestrahlung zudem noch während der Operation direkt im Anschluss an die Entfernung des Tumors stattfindet, liegt kein endgültiger Pathologiebericht vor der Durchführung der Teilbrustbestrahlung vor. So können postoperative Risikofaktoren auftreten, die bei anderen Techniken der Teilbrustbestrahlung, bei denen die Strahlentherapie erst nach der Operation und dem Erhalt des endgültigen Pathologieberichtes durchgeführt werden, zum Ausschluss von Patientinnen für das Verfahren geführt hätten<sup>64</sup>.

Aktuell scheint die perkutane Bestrahlungstechnik als Methode zur Teilbrustbestrahlung am einfachsten zu sein. Diese Technik ist leicht anwendbar, nicht invasiv und weltweit gut verfügbar<sup>64, 103</sup>. Zudem ergaben sich spätestens mit der

IMPORT LOW Studie gute Ergebnisse bezüglich lokaler Rezidive und auch hinsichtlich spät auftretender Nebenwirkungen durch diese Technik<sup>70</sup>. Obwohl die Verfügbarkeit in vielen Ländern noch knapp ist, scheint durch die guten Ergebnisse der GEC-ESTRO Studie aber auch die interstitielle Multikatheter-Brachytherapie eine Option zur Teilbrustbestrahlung darzustellen<sup>64</sup>. Trotz der erhöhten lokalen Rezidivrate in der ELIOT-Studie, ist die IORT weiterhin eine attraktive Möglichkeit der Teilbrustbestrahlung. Sie ist die einzige Technik, bei der sich die Patientinnen nach der operativen Entfernung des Tumors bestenfalls keiner weiteren Strahlentherapie unterziehen müssen<sup>16</sup>. Die komplette lokale Therapie des Mammakarzinoms könnte somit nach ein bis zwei Krankenhausbesuchen abgeschlossen sein<sup>9</sup>. Zudem zeigte die ELIOT-Studie in der experimentellen Gruppe ähnliche Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens verglichen zu den Patientinnen, die mit einer Ganzbrustbestrahlung behandelt wurden<sup>16</sup>. Aufgrund der deutlich besseren Lokalrezidivrate in der TARGIT-A Studie im Vergleich zur ELIOT-Studie sollte die IORT als Technik zur Teilbrustbestrahlung bevorzugt risikoadaptiert durchgeführt werden. So sollte sich, wenn postoperativ Risikofaktoren entdeckt werden, eine adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust an die IORT anschließen<sup>17</sup>. Nach den guten Resultaten der Studien zu anderen Techniken der Teilbrustbestrahlung müssen die noch folgenden Ergebnisse zur TARGIT-C Studie nach Rekrutierung weiterer Patientinnen und Abwarten eines ausreichenden Follow-ups zeigen, inwieweit sich die IORT als Technik zur Teilbrustbestrahlung weiter etablieren kann.

In einigen Phase III-Studien wurde zudem auch der komplette Verzicht einer adjuvanten strahlentherapeutischen Behandlung bei Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom untersucht<sup>64</sup>.

So wurden in der Studie von Pötter et. al<sup>107</sup> 869 Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom behandelt. Nach einer brusterhaltenden operativen Entfernung des Tumors erhielten die Patientinnen eine adjuvante endokrine Therapie. Die Gruppe von Patientinnen, die eine zusätzliche adjuvante Ganzbrustbestrahlung plus eines möglichen Boost erhielt, zeigte eine signifikant niedrigere 5-Jahres Rate an lokalen Rezidiven als die Gruppe bei der keine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wurde (0,4% vs. 5,1%,  $p=0,0001$ ). Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden<sup>107</sup>.

Auch in der Studie von Hughes et. al<sup>108</sup> erhielten die 636 teilnehmenden Patientinnen eine endokrine Therapie im Anschluss an die brusterhaltende operative Entfernung des Tumors. Alle teilnehmenden Patientinnen waren 70 Jahre oder älter. Nach einem Follow-up von 10 Jahren wiesen 98% der Patientinnen, die mit einer adjuvanten endokrinen Therapie plus einer zusätzlichen adjuvanten Bestrahlung der ganzen Brust behandelt wurden, kein lokales oder regionales Rezidiv auf. Die Patientengruppe, die nur mit einer adjuvanten endokrinen Therapie therapiert wurde, zeigte dagegen zu 90% keine lokalen oder regionalen Rezidive. Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte unter anderem bezüglich des Brustkrebs-assoziierten und des Gesamtüberlebens gezeigt werden<sup>108</sup>.

In die Studie von Kunkler et. al<sup>58</sup> wurden 1326 Patientinnen im Alter von  $\geq 65$  Jahre mit einem Niedrigrisiko Mammakarzinom eingeschlossen. Auch in dieser Studie ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie bei den zwei vorherigen Studien. Nach brusterhaltender operativer Entfernung des Tumors wurden die Patientinnen auch in dieser Studie mit einer endokrinen Therapie behandelt. Die Gruppe, die zudem eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung erhielt, hatte nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren in 1,3% der Fälle ein ipsilaterales Brusttumorrezidiv. Die Gruppe, die keine zusätzliche Therapie erhielt, wies nach einem medianen Follow-up von fünf



Jahren dagegen in 4,1% der Fälle ein ipsilaterales Brusttumorrezidiv auf ( $p=0,0002$ ). Wie auch in den anderen beiden Studien zuvor, fand sich kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens<sup>58</sup>.

Zu den unterschiedlichen Techniken der Teilbrustbestrahlung bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom laufen momentan viele verschiedene Studien. Deren Ergebnisse sowie längere Follow-up Daten der bereits veröffentlichten Studien sollen entscheiden, ob die Teilbrustbestrahlung eine Standardalternative zu der bisher üblichen Ganzbrustbestrahlung bei Patientinnen mit einem frühem Mammakarzinom werden kann<sup>102</sup>. Auch die Ergebnisse der aktuell größten randomisierten Studie im Bereich der Teilbrustbestrahlung mit mehr als 4000 Patientinnen, die NSABP B39/RTOG 0413 Studie, müssen abgewartet werden, um hoffentlich weitere Informationen über die Effektivität der Teilbrustbestrahlung in den verschiedenen Subgruppen von Patientinnen erhalten zu können<sup>64</sup>. Durch die Ergebnisse der Studie soll zudem ermöglicht werden genauere Selektionskriterien für geeignete Patientinnen zur Teilbrustbestrahlung festlegen zu können<sup>71</sup>.

Die Prognose von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. So ist das Überleben von Patientinnen mit einem T1N0 Mammakarzinom heutzutage fast identisch zu dem Überleben von gesunden Frauen. Daher ist es wichtig, auch minimale schädliche Effekte der Behandlung schon währenddessen zu reduzieren. Somit sollte bei geeigneten Patientinnen schon vor der operativen Entfernung des Tumors neben der Therapie mit einer Ganzbrustbestrahlung auch die Möglichkeit zur Durchführung einer Teilbrustbestrahlung besprochen werden<sup>63</sup>.

## 5.2 IORT mit niederenergetischen Röntgenstrahlen

Es gibt mehrere TARGIT-Studien, die die IORT als Option in die Behandlung des Mammakarzinoms integrieren. In allen diesen Studien wird die IORT mit niederenergetischen Röntgenstrahlen durchgeführt. Dabei werden verschiedene Anwendungsmöglichkeiten der IORT in den unterschiedlichen Studien untersucht. In Tabelle 36 werden unter anderen die verschiedenen Einschlusskriterien und die Endpunkte der unterschiedlichen TARGIT-Studien miteinander verglichen. Die Informationen zu der Tabelle stammen unter anderem von der Website „ClinicalTrials.gov“. Diese ist eine Website der U.S. National Library of Medicine, in der die Daten zu verschiedenen klinischen Studien weltweit gesammelt werden<sup>109</sup>. Die IORT kommt zum einen als alleinige Radiotherapie bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom zum Einsatz. Zum anderen wird sie auch als vorgezogene Boostbestrahlung des Tumorbettes vor der adjuvanten Bestrahlung der ganzen Brust angewendet. Je mehr gute Ergebnisse zur intraoperativen Bestrahlung bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom erfasst werden können, desto eher kann die Technik als Methode zur Teilbrustbestrahlung Akzeptanz finden. Zu den TARGIT-Studien gehören die TARGIT-A<sup>17</sup>, die TARGIT-BQR<sup>110</sup>, die TARGIT-E<sup>78</sup> und die in dieser Arbeit behandelte TARGIT-C Studie. Die TARGIT-A Studie ist bereits abgeschlossen. Aktuell läuft noch die weitere Nachsorge der an der Studie teilnehmenden Patientinnen. Auch in die TARGIT-E Studie werden aktuell keine weiteren Patientinnen mehr eingeschlossen. Vorläufige Daten wurden bereits veröffentlicht<sup>78</sup>. Die Ergebnisse der Studie als Full-Paper müssen weiter abgewartet werden. In der TARGIT-BQR Studie wie auch in der TARGIT-C Studie läuft aktuell noch die Rekrutierung weiterer Patientinnen. Monozentrische Ergebnisse der TARGIT-BQR Studie aus Mannheim wurden in einem Abstract bereits veröffentlicht<sup>109, 110</sup>.

Tabelle 36: Vergleich der verschiedenen TARGIT-Studien<sup>17, 78, 109, 110</sup>

	TARGIT-A <sup>17</sup>	TARGIT-E <sup>78</sup>	TARGIT-BQR <sup>110</sup>	TARGIT-C
<b>Inhalt der Studie</b>	Vergleich von IORT und EBRT bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom	IORT bei älteren Patientinnen mit kleinem Mammakarzinom	IORT als Boost-Therapie für Patientinnen mit Mammakarzinom	IORT bei Patientinnen mit kleinem Mammakarzinom
<b>Studiendesign</b>	Prospektiv, randomisiert, Phase III	Prospektiv, einarmig, Phase II	Prospektiv, einarmig, Beobachtungsstudie	Prospektiv, einarmig, Phase IV
<b>Zeitraum Nachsorge</b>	2000 – voraussichtlich 2022	2011 – voraussichtlich 2025	2011 – voraussichtlich 2020	2014 – voraussichtlich 2019
<b>Patientenanzahl</b>	3451	Geplant: 265	Geplant: 1000	Geplant: 387
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter: ≥ 45 Jahre</li> <li>- operabler invasiver Brusttumor (T1 oder kleiner T2, N0-1, M0)</li> <li>- geeignet für brusterhaltende Behandlung</li> <li>- Patientinnen mit vorbehandeltem kontralateralem Mammakarzinom werden in spezielle Kohorte eingeschlossen</li> <li>- Follow-up der Patientin für die nächsten 10 Jahre möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cT1c, cN0, cM0</li> <li>- Alter: ≥ 70 Jahre</li> <li>- Histologie: invasiv duktal</li> <li>- Compliance der Patientin</li> <li>- Einwilligung vorhanden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumordurchmesser: &lt; 3,5 cm</li> <li>- Einwilligung vorhanden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologisch bestätigt: Invasiv duktales Mammakarzinom</li> <li>- wenn bekannt: Hormonrezeptor positiv</li> <li>- cT1 oder kleiner cT2 (≤ 3,5cm) cN0cM0</li> <li>- Alter: ≥ 50 Jahre</li> <li>- Einwilligung vorhanden</li> <li>- Compliance der Patientin</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt</b>	Lokales Rezidiv innerhalb der behandelten Brust	Lokales Rezidivs (innerhalb 2 cm um das Tumorbett)	Lokale Rezidivrate	Lokales Rezidiv (innerhalb 2 cm um das Tumorbett)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lage des Rezidivs innerhalb der behandelten Brust</li> <li>- rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben</li> <li>- lokale Toxizität/Morbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Ipsi- oder Kontralaterales Mammakarzinom</li> <li>- Kosmetik</li> <li>- Lebensqualität</li> <li>- Toxizität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Toxizität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipsi- oder kontralaterales Mammakarzinom</li> <li>- Überleben (krebspezifisch und Gesamtüberleben)</li> <li>- Toxizität</li> <li>- Lebensqualität</li> </ul>
<b>Bisherige Ergebnisse</b>	<p><b>Nach einem medianen Follow-up von 2 Jahren + 5 Monate:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lokales Rezidiv: EBRT-Gr.: 1,3%</li> <li>IORT-Gr.: 3,3%</li> <li>Gesamtsterblichkeit: EBRT-Gr.: 5,3%</li> <li>IORT-Gr.: 3,9%</li> <li>Brustkrebs-assoziierte Sterblichkeit: EBRT-Gr.: 1,9%</li> <li>IORT-Gr.: 2,6%;</li> <li>Nicht-Brustkrebs-assoziierte Sterblichkeit: EBRT-Gr.: 3,5%</li> <li>IORT-Gr.: 1,4%</li> </ul>	<p><b>Nach einem medianen Follow-up von 24 Monaten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lokales rezidivfreies Überleben: 99,7%</li> <li>Gesamtüberleben: 96,6%</li> </ul>	<p><b>Nach einem medianen Follow-up von 32 Monaten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren: 96,3%</li> <li>Metastasenfreie Rate nach 5 Jahren: 97,3%</li> <li>Kontralateral rezidivfreie Rate nach 5 Jahren: 97,6%</li> <li>Gesamtüberleben nach 5 Jahren: 95,2%</li> </ul>	<p><b>Nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24-36 Monate Ereignisrate: 2%</li> <li>Inbrust-Rezidivfreie, kontralateralrezidivfreie, lymphknotenrezidivfreie, metastasenfreie Rate und Überlebensrate zum Zeitpunkt der Auswertung: 100%</li> </ul>

Die TARGIT-A Studie konnte bereits vielversprechende Ergebnisse unter anderem bezüglich der lokalen Rezidivrate und dem Überleben der Patientinnen bei der Anwendung der IORT innerhalb der Therapie eines frühen Mammakarzinoms bei ausgewählten Patientinnen zeigen<sup>17</sup>. Die bisher vorhandenen und in dieser Arbeit ausgewerteten Daten zur TARGIT-C Studie bestätigen diese Ergebnisse und können zunächst die Ergebnisse der TARGIT-A Studie konsolidieren. Eine endgültige Aussage dazu kann aber erst nach der Rekrutierung weiterer Patientinnen in die Studie getroffen werden. Zudem müssen weitere Langzeitergebnisse abgewartet werden. Die Veröffentlichung der finalen Analysen der TARGIT-E Studie stehen ebenfalls noch aus. Insgesamt wird erwartet, dass die IORT mit den finalen Ergebnissen der TARGIT-C und E Studie und dem Update der TARGIT-A Studie mit den Langzeitergebnissen die benötigte Evidenz bringen wird, um die IORT zur personalisierten Therapie des Mammakarzinoms anbieten zu können.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Laut Robert Koch Institut erkrankt in Deutschland im Laufe ihres Lebens etwa eine von acht Frauen an einem Mammakarzinom<sup>1</sup>. In den letzten Jahren konnten die Überlebenschancen von Patientinnen mit einem Mammakarzinom durch effektivere Therapiemöglichkeiten verbessert werden. Dadurch sinkt die Sterberate der Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Zudem kann man bereits sehen, dass bei Patientinnen im entsprechenden Alter durch die Einführung des Mammographie-Screenings 2005 weniger Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden<sup>1</sup>.

Es gibt verschiedene therapeutische Möglichkeiten, die in der Behandlung eines Mammakarzinoms zum Einsatz kommen. Dabei nimmt die Strahlentherapie einen wichtigen Stellenwert im Therapiekonzept ein. Neben der bisher häufig durchgeführten adjuvanten Ganzbrustbestrahlung plus eines möglichen Boost auf das Tumorbett spielt die Teilbrustbestrahlung (APBI) eine immer größere Rolle in der Behandlung des Mammakarzinoms. Dabei kommen verschiedene Techniken zur Anwendung. Eine dieser Techniken ist die intraoperative Radiotherapie (IORT). Das Tumorbett wird dabei noch während der Operation direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors bestrahlt. Diese Technik kommt sowohl als vorgezogene Boost-Therapie, als auch als alleinige Radiotherapie bei genau ausgewählten Patientinnen zum Einsatz. Die aktuelle S3-Leitlinie gibt eine offene Empfehlung bezüglich der Anwendung der Teilbrustbestrahlung und der IORT. Demnach kann diese als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust bei Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko durchgeführt werden. Die Indikation für die Behandlung muss sich am individuellen Risiko der Patientinnen orientieren<sup>6</sup>.

Eine der ersten großen Studien mit 3451 Patientinnen, in denen die IORT als alleinige Radiotherapiemöglichkeit zum Einsatz kam, war die TARGIT-A Studie<sup>17</sup>. Diese konnte bereits gute Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle erzielen<sup>17</sup>.

Um diese Ergebnisse zu konsolidieren wurde unter anderem die TARGIT-C Studie ins Leben gerufen. Bei dieser handelt es sich um eine einarmige Phase IV-Studie. Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter von  $\geq 50$  Jahre mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom. Wie in der vorherigen TARGIT-A Studie wurde auch in der TARGIT-C Studie risikoadaptiert vorgegangen. Dies bedeutet, dass wenn unvorhergesehene Risikofaktoren im endgültigen Pathologiebericht nach der operativen Entfernung des Tumors festgestellt werden, sich eine adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust an die vorherige Therapie anschließen soll<sup>17</sup>. In dem Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2018 wurden 57 Patientinnen in die Studie rekrutiert. Eine Auswertung der Daten konnte bei 52 dieser Patientinnen erfolgen. Bei 32 der 52 Patientinnen wurde eine IORT des Tumorbettes direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors durchgeführt. Aufgrund des risikoadaptierten Vorgehens der Studie erhielten 15 der 32 mit einer IORT behandelten Patientinnen eine zusätzliche adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust. Das mediane Alter der im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Patientinnen lag bei 64,5 Jahren. Ein Großteil dieser Patientinnen wies einen Tumor mit einer Histologie „no special type“ auf (90%). Zudem zeigte sich der Tumor bei allen Patientinnen, bei denen der Status bekannt war, Östrogenrezeptor-positiv. Die Dosis an der Applikatoroberfläche lag bei allen Patientinnen, bei denen eine IORT durchgeführt wurde, bei 20 Gy. Die mediane Behandlungszeit der IORT betrug 34 Minuten.

Das mediane Follow-up zum Zeitpunkt der Auswertung betrug 15 Monate (0 – 43 Monate). Bis dahin trat ein Lokalrezidiv auf (Ereignisrate: 2%). Die nach Kaplan-Meier errechnete lokalrezidivfreie Rate nach 24 – 36 Monaten lag bei 95,8%. Bei weiterer Stabilität dieser Ergebnisse werden diese vermutlich in dem zu Beginn der Studie festgelegten Rahmen liegen. Jedoch muss die geplante Sicherheitsauswertung der ersten 100 Patientinnen dazu abgewartet werden. Bis zum Zeitpunkt der Analyse gab es keine Ereignisse eines ipsilateralen Inbrust-Rezidivs, eines kontralateralen Rezidivs, eines Lymphknotenrezidivs, einer Metastasierung sowie eines Todesfalls.

Die Akuttoxizität wurde mithilfe der CTC-Kriterien und die Spättoxizität mithilfe der LENT-SOMA-Kriterien bewertet. In fast allen Kategorien zeigte sich bei der Mehrzahl der Patientinnen eine Toxizität Grad null. Insgesamt gab es nur in der Kategorie „Schmerzen“ zum Zeitpunkt der Nachsorge 6 – 8 Wochen nach IORT zwei Patientinnen mit einer Toxizität Grad drei. In allen anderen Fällen lag die Toxizität nie höher als Grad zwei.

Die Dokumentation der Lebensqualität der Patientinnen wurde bei Einschluss der Patientinnen zur Studie und zu den jeweiligen Nachsorgeterminen anhand von zwei standardisierten, validierten Fragebögen der EORTC erhoben. Zu den meisten Zeitpunkten lag der Gesundheitszustand der Patientinnen insgesamt und die Lebensqualität der Patientinnen insgesamt in der jeweils letzten Woche bei einem Median von fünf oder sechs (Skala von 1 (sehr schlecht) – 7 (ausgezeichnet)). Bei den Patientinnen, die tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden, zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse wie bei der Auswertung der Daten aller Patientinnen.

Die Durchführung der TAGRIT-C Studie wurde multizentrisch geplant. Aufgrund verschiedener Ursachen konnte aber erstmals im Oktober 2018 ein zweites Zentrum neben dem Mannheimer Zentrum mit in die Studie aufgenommen werden. Daher stammen die genannten Ergebnisse aus einer vorläufigen monozentrischen Auswertung der bis Oktober 2018 vorhandenen Daten. Bisher können die Analysen vielversprechende Resultate zeigen und somit die guten Ergebnisse der TARGIT-A Studie konsolidieren. Weitere Langzeitdaten müssen aber abgewartet werden. Zudem werden die Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Zentren in die Studie und Rekrutierung weiterer Patientinnen zeigen, inwieweit die IORT als alleinige Radiotherapie eine Option in der individuellen Behandlung von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom spielen kann.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Robert Koch Institut: *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017. Online: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html), Stand: 20.08.2018.
2. Robert Koch Institut: *Sterblichkeit und Todesursachen*. Online: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Demografischer\\_Wandel/Sterblichkeit/Sterblichkeit\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Demografischer_Wandel/Sterblichkeit/Sterblichkeit_node.html), Stand: 20.08.2018.
3. Kaufmann, M, Costa, SD, Scharl, A: *Die Gynäkologie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013.
4. Neuhouser, ML, Aragaki, AK, Prentice, RL, Manson, JE, Chlebowski, R, Carty, CL, Ochs-Balcom, HM, Thomson, CA, Caan, BJ, Tinker, LF, Urrutia, RP, Knudtson, J, Anderson, GL: Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 1: 611-621, 2015.
5. van Gemert, WA, Lanting, CI, Goldbohm, RA, van den Brandt, PA, Grooters, HG, Kampman, E, Kiemeny, L, van Leeuwen, FE, Monninkhof, EM, de Vries, E, Peeters, PH, Elias, SG: The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands attributable to lifestyle-related risk factors. *Breast Cancer Res Treat*, 152: 155-162, 2015.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH): *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langfassung 4.0*, 2017.
7. Klöppel, G, Kreipe, HH, Remmele, W, Dietel, M: *Pathologie : Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013.
8. *Gynäkologie und Geburtshilfe : 117 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2008.
9. Vaidya, JS, Joseph, DJ, Tobias, JS, Bulsara, M, Wenz, F, Saunders, C, Alvarado, M, Flyger, HL, Massarut, S, Eiermann, W, Keshtgar, M, Dewar, J, Kraus-Tiefenbacher, U, Sutterlin, M, Esserman, L, Holtveg, HM, Roncadin, M, Pigorsch, S, Metaxas, M, Falzon, M, Matthews, A, Corica, T, Williams, NR, Baum, M: 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, 2010.
10. Vaidya, JS, Tobias, JS, Baum, M, Wenz, F, Kraus-Tiefenbacher, U, D'Souza, D, Keshtgar, M, Massarut, S, Hilaris, B, Saunders, C, Joseph, D: TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol*, 15: 84-91, 2005.
11. Njeh, CF, Saunders, MW, Langton, CM: Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol*, 5: 90, 2010.
12. Sedlmayer, F, Reitsamer, R, Wenz, F, Sperk, E, Fussl, C, Kaiser, J, Ziegler, I, Zehentmayr, F, Deutschmann, H, Kopp, P, Fastner, G: Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol*, 12: 23, 2017.
13. Abdel-Qadir, H, Austin, PC, Lee, DS, Amir, E, Tu, JV, Thavendiranathan, P, Fung, K, Anderson, GM: A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol*, 2: 88-93, 2017.
14. Patnaik, JL, Byers, T, DiGiuseppi, C, Dabelea, D, Denberg, TD: Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older

- females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*, 13: R64, 2011.
15. Darby, SC, Ewertz, M, McGale, P, Bennet, AM, Blom-Goldman, U, Bronnum, D, Correa, C, Cutter, D, Gagliardi, G, Gigante, B, Jensen, MB, Nisbet, A, Peto, R, Rahimi, K, Taylor, C, Hall, P: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 368: 987-998, 2013.
  16. Veronesi, U, Orecchia, R, Maisonneuve, P, Viale, G, Rotmensz, N, Sangalli, C, Luini, A, Veronesi, P, Galimberti, V, Zurrada, S, Leonardi, MC, Lazzari, R, Cattani, F, Gentilini, O, Intra, M, Caldarella, P, Ballardini, B: Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*, 14: 1269-1277, 2013.
  17. Vaidya, JS, Wenz, F, Bulsara, M, Tobias, JS, Joseph, DJ, Keshtgar, M, Flyger, HL, Massarut, S, Alvarado, M, Saunders, C, Eiermann, W, Metaxas, M, Sperk, E, Sutterlin, M, Brown, D, Esserman, L, Roncadin, M, Thompson, A, Dewar, JA, Holtveg, HM, Pigorsch, S, Falzon, M, Harris, E, Matthews, A, Brew-Graves, C, Potyka, I, Corica, T, Williams, NR, Baum, M, group, Tt: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*, 383: 603-613, 2014.
  18. Wenz, F, Sedlmayer, F, Herskind, C, Welzel, G, Sperk, E, Neumaier, C, Gauter-Fleckenstein, B, Vaidya, JS, Sutterlin, M: Accelerated Partial Breast Irradiation in Clinical Practice. *Breast Care (Basel)*, 10: 247-252, 2015.
  19. Neumaier, C, Elena, S, Grit, W, Yasser, AM, Uta, KT, Anke, K, Axel, G, Marc, S, Frederik, W: TARGIT-E(lderly)--prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer*, 12: 171, 2012.
  20. Robert Koch Institut: *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010*. 2010. Online: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevaleanz.html>, Stand: 22.08.2018.
  21. Beinder, E: (Ed.) *Gynäkologie und Geburtshilfe : 250 Tab*, München ; Jena, Elsevier, Urban & Fischer, 2007.
  22. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V.: *Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs*, 2018.
  23. Kreienberg, R, Möbus, V, Jonat, W, Kühn, T: *Mammakarzinom Interdisziplinär*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2010.
  24. Sinn, HP, Kreipe, H: A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 8: 149-154, 2013.
  25. Heitz, PU: (Ed.) *Pathologie : mit ... rund 150 Tabellen*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2012.
  26. Krams, M: (Ed.) *Kurzlehrbuch Pathologie : ... 126 Tab*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2013.
  27. Giuliano, AE, Connolly, JL, Edge, SB, Mittendorf, EA, Rugo, HS, Solin, LJ, Weaver, DL, Winchester, DJ, Hortobagyi, GN: Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67: 290-303, 2017.
  28. Petru, E, Fink, D: *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2014.

29. Faverly, DR, Burgers, L, Bult, P, Holland, R: Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol*, 11: 193-198, 1994.
30. Domchek, SM, Friebel, TM, Neuhausen, SL, Wagner, T, Evans, G, Isaacs, C, Garber, JE, Daly, MB, Eeles, R, Matloff, E, Tomlinson, GE, Van't Veer, L, Lynch, HT, Olopade, OI, Weber, BL, Rebbeck, TR: Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 7: 223-229, 2006.
31. Heemskerk-Gerritsen, BA, Seynaeve, C, van Asperen, CJ, Ausems, MG, Collee, JM, van Doorn, HC, Gomez Garcia, EB, Kets, CM, van Leeuwen, FE, Meijers-Heijboer, HE, Mourits, MJ, van Os, TA, Vasen, HF, Verhoef, S, Rookus, MA, Hooning, MJ, Hereditary, B, Ovarian Cancer Research Group, N: Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst*, 107, 2015.
32. Wolmark, N, Dunn, BK: The role of tamoxifen in breast cancer prevention: issues sparked by the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). *Ann N Y Acad Sci*, 949: 99-108, 2001.
33. Vogel, VG: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther*, 9: 51-60, 2009.
34. Cuzick, J, Sestak, I, Forbes, JF, Dowsett, M, Knox, J, Cawthorn, S, Saunders, C, Roche, N, Mansel, RE, von Minckwitz, G, Bonanni, B, Palva, T, Howell, A, investigators, I-I: Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 383: 1041-1048, 2014.
35. Host, H, Lund, E: Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer*, 57: 2217-2221, 1986.
36. Petrelli, F, Viale, G, Cabiddu, M, Barni, S: Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 153: 477-491, 2015.
37. Nitz, U, Gluz, O, Huober, J, Kreipe, HH, Kates, RE, Hartmann, A, Erber, R, Moustafa, Z, Scholz, M, Lisboa, B, Mohrmann, S, Mobus, V, Augustin, D, Hoffmann, G, Weiss, E, Bohmer, S, Kreienberg, R, Du Bois, A, Sattler, D, Thomssen, C, Kiechle, M, Janicke, F, Wallwiener, D, Harbeck, N, Kuhn, W: Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol*, 25: 1551-1557, 2014.
38. Sonnenblick, A, Francis, PA, Azim, HA, Jr., de Azambuja, E, Nordenskjold, B, Gutierrez, J, Quinaux, E, Mastropasqua, MG, Ameye, L, Anderson, M, Lluch, A, Gnant, M, Goldhirsch, A, Di Leo, A, Barnadas, A, Cortes-Funes, H, Piccart, M, Crown, J: Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *Eur J Cancer*, 51: 1481-1489, 2015.
39. Heywang-Köbrunner, SH, Schreer, I, Barter, S: (Eds.) *Bildgebende Mammadiagnostik : Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2015.
40. Hendrick, RE: Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*, 257: 246-253, 2010.
41. Nelson, HD, Pappas, M, Cantor, A, Griffin, J, Daeges, M, Humphrey, L: Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S.



- Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*, 164: 256-267, 2016.
42. Karadeniz Cakmak, G, Emre, AU, Tascilar, O, Bahadir, B, Ozkan, S: Surgeon performed continuous intraoperative ultrasound guidance decreases re-excisions and mastectomy rates in breast cancer. *Breast*, 33: 23-28, 2017.
  43. Volders, JH, Haloua, MH, Krekel, NM, Negenborn, VL, Kolk, RH, Lopes Cardozo, AM, Bosch, AM, de Widt-Levert, LM, van der Veen, H, Rijna, H, Taets van Amerongen, AH, Jozwiak, K, Meijer, S, van den Tol, MP: Intraoperative ultrasound guidance in breast-conserving surgery shows superiority in oncological outcome, long-term cosmetic and patient-reported outcomes: Final outcomes of a randomized controlled trial (COBALT). *Eur J Surg Oncol*, 43: 649-657, 2017.
  44. Houssami, N, Ciatto, S, Macaskill, P, Lord, SJ, Warren, RM, Dixon, JM, Irwig, L: Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*, 26: 3248-3258, 2008.
  45. Elston, CW, Ellis, IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19: 403-410, 1991.
  46. Iwamoto, T, Booser, D, Valero, V, Murray, JL, Koenig, K, Esteva, FJ, Ueno, NT, Zhang, J, Shi, W, Qi, Y, Matsuoka, J, Yang, EJ, Hortobagyi, GN, Hatzis, C, Symmans, WF, Pusztai, L: Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, 30: 729-734, 2012.
  47. Prabhu, JS, Korlimarla, A, Desai, K, Alexander, A, Raghavan, R, Anupama, C, Dendukuri, N, Manjunath, S, Correa, M, Raman, N, Kalamdani, A, Prasad, M, Gopinath, KS, Srinath, BS, Sridhar, TS: A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. *J Cancer*, 5: 156-165, 2014.
  48. Deyarmin, B, Kane, JL, Valente, AL, van Laar, R, Gallagher, C, Shriver, CD, Ellsworth, RE: Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol*, 20: 87-93, 2013.
  49. Hammond, ME, Hayes, DF, Wolff, AC, Mangu, PB, Temin, S: American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract*, 6: 195-197, 2010.
  50. Wolff, AC, Hammond, ME, Hicks, DG, Dowsett, M, McShane, LM, Allison, KH, Allred, DC, Bartlett, JM, Bilous, M, Fitzgibbons, P, Hanna, W, Jenkins, RB, Mangu, PB, Paik, S, Perez, EA, Press, MF, Spears, PA, Vance, GH, Viale, G, Hayes, DF, American Society of Clinical, O, College of American, P: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31: 3997-4013, 2013.
  51. Houssami, N, Macaskill, P, Marinovich, ML, Morrow, M: The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 21: 717-730, 2014.
  52. Lanitis, S, Tekkis, PP, Sgourakis, G, Dimopoulos, N, Al Mufti, R, Hadjiminias, DJ: Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy

- for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*, 251: 632-639, 2010.
53. Piper, M, Peled, AW, Foster, RD, Moore, DH, Esserman, LJ: Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg*, 70: 435-437, 2013.
54. De La Cruz, L, Moody, AM, Tappy, EE, Blankenship, SA, Hecht, EM: Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*, 22: 3241-3249, 2015.
55. Clarke, M, Collins, R, Darby, S, Davies, C, Elphinstone, P, Evans, V, Godwin, J, Gray, R, Hicks, C, James, S, MacKinnon, E, McGale, P, McHugh, T, Peto, R, Taylor, C, Wang, Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 366: 2087-2106, 2005.
56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G, Darby, S, McGale, P, Correa, C, Taylor, C, Arriagada, R, Clarke, M, Cutter, D, Davies, C, Ewertz, M, Godwin, J, Gray, R, Pierce, L, Whelan, T, Wang, Y, Peto, R: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378: 1707-1716, 2011.
57. Sedlmayer, F, Sautter-Bihl, ML, Budach, W, Dunst, J, Fastner, G, Feyer, P, Fietkau, R, Haase, W, Harms, W, Souchon, R, Wenz, F, Sauer, R, Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation, O: DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol*, 189: 825-833, 2013.
58. Kunkler, IH, Williams, LJ, Jack, WJ, Cameron, DA, Dixon, JM, investigators, PI: Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 16: 266-273, 2015.
59. Fyles, AW, McCready, DR, Manchul, LA, Trudeau, ME, Merante, P, Pintilie, M, Weir, LM, Olivotto, IA: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*, 351: 963-970, 2004.
60. Matuschek, C, Bolke, E, Hausmann, J, Mohrmann, S, Nestle-Kramling, C, Gerber, PA, Corradini, S, Orth, K, Kammers, K, Budach, W: The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*, 12: 60, 2017.
61. Hancke, K, Denking, MD, Konig, J, Kurzeder, C, Wockel, A, Herr, D, Blettner, M, Kreienberg, R: Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol*, 21: 748-753, 2010.
62. Zhou, ZR, Mei, X, Chen, XX, Yang, ZZ, Hou, J, Zhang, L, Yu, XL, Guo, XM: Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surg Oncol*, 24: 200-211, 2015.
63. Vaidya, JS, Bulsara, M, Wenz, F, Coombs, N, Singer, J, Ebbs, S, Massarut, S, Saunders, C, Douek, M, Williams, NR, Joseph, D, Tobias, JS, Baum, M: Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A

- Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: 259-265, 2016.
64. Strnad, V, Ott, OJ, Hildebrandt, G, Kauer-Dorner, D, Knauerhase, H, Major, T, Lyczek, J, Guinot, JL, Dunst, J, Gutierrez Miguelez, C, Slampa, P, Allgauer, M, Lossl, K, Polat, B, Kovacs, G, Fishedick, AR, Wendt, TG, Fietkau, R, Hindemith, M, Resch, A, Kulik, A, Arribas, L, Niehoff, P, Guedea, F, Schlamann, A, Potter, R, Gall, C, Malzer, M, Uter, W, Polgar, C, Groupe Europeen de Curietherapie of European Society for, R, Oncology: 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 387: 229-238, 2016.
65. Shah, C, Badiyan, S, Ben Wilkinson, J, Vicini, F, Beitsch, P, Keisch, M, Arthur, D, Lyden, M: Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite((R)) breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol*, 20: 3279-3285, 2013.
66. Bardmoor Cancer Center: *Mammosite*. 2018. Online: <https://bardmoorcc.com/mammosite/>, Stand: 04.09.2018.
67. Hepel, JT, Tokita, M, MacAusland, SG, Evans, SB, Hiatt, JR, Price, LL, DiPetrillo, T, Wazer, DE: Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75: 1290-1296, 2009.
68. Ott, OJ, Strnad, V, Stillkrieg, W, Uter, W, Beckmann, MW, Fietkau, R: Accelerated partial breast irradiation with external beam radiotherapy : First results of the German phase 2 trial. *Strahlenther Onkol*, 193: 55-61, 2017.
69. Rabinovitch, R, Moughan, J, Vicini, F, Pass, H, Wong, J, Chafe, S, Petersen, I, Arthur, DW, White, J: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 0319: A Phase 1 and 2 Trial to Evaluate 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy Confined to the Region of the Lumpectomy Cavity for Stage I and II Breast Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96: 1054-1059, 2016.
70. Coles, CE, Griffin, CL, Kirby, AM, Titley, J, Agrawal, RK, Alhasso, A, Bhattacharya, IS, Brunt, AM, Ciurlionis, L, Chan, C, Donovan, EM, Emson, MA, Harnett, AN, Haviland, JS, Hopwood, P, Jefford, ML, Kaggwa, R, Sawyer, EJ, Syndikus, I, Tsang, YM, Wheatley, DA, Wilcox, M, Yarnold, JR, Bliss, JM, Trialists, I: Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 390: 1048-1060, 2017.
71. Livi, L, Meattini, I, Marrazzo, L, Simontacchi, G, Pallotta, S, Saieva, C, Paiar, F, Scotti, V, De Luca Cardillo, C, Bastiani, P, Orzalesi, L, Casella, D, Sanchez, L, Nori, J, Fambrini, M, Bianchi, S: Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*, 51: 451-463, 2015.
72. Carl Zeiss: *Innovative Technologie für die Brustkrebstherapie*. Online: <https://www.zeiss.de/meditec/ueber-uns/meilensteine---innovationen/intrabeam.html>, Stand: 04.09.2018.
73. IntraOp: *Mobetron*. 2017. Online: <https://intraop.com/mobetron/>, Stand: 11.10.2017.

74. Sordina IORT Technologies S.p.A.: *LIAC & NOVAC*. Online: <http://www.soirt.com/en/>, Stand: 11.10.2017.
75. Fastner, G, Sedlmayer, F, Merz, F, Deutschmann, H, Reitsamer, R, Menzel, C, Stierle, C, Farmini, A, Fischer, T, Ciabattini, A, Mirri, A, Hager, E, Reinartz, G, Lemanski, C, Orecchia, R, Valentini, V: IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother Oncol*, 108: 279-286, 2013.
76. 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, Sutterlin, M, Bulsara, M, Joseph, D: Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81: 1091-1097, 2011.
77. Blank, E, Kraus-Tiefenbacher, U, Welzel, G, Keller, A, Bohrer, M, Sutterlin, M, Wenz, F: Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol*, 17 Suppl 3: 352-358, 2010.
78. Wenz, FK: TARGIT E(lderly): Prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer—3 year local control and overall survival. *Journal of Clinical Oncology*, 35: e12105-e12105, 2017.
79. Goldhirsch, A, Wood, WC, Coates, AS, Gelber, RD, Thurlimann, B, Senn, HJ, Panel, m: Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22: 1736-1747, 2011.
80. Martin, M, Segui, MA, Anton, A, Ruiz, A, Ramos, M, Adrover, E, Aranda, I, Rodriguez-Lescure, A, Grosse, R, Calvo, L, Barnadas, A, Isla, D, Martinez del Prado, P, Ruiz Borrego, M, Zaluski, J, Arcusa, A, Munoz, M, Lopez Vega, JM, Mel, JR, Munarriz, B, Llorca, C, Jara, C, Alba, E, Florian, J, Li, J, Lopez Garcia-Asenjo, JA, Saez, A, Rios, MJ, Almenar, S, Peiro, G, Lluch, A, Investigators, G: Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 363: 2200-2210, 2010.
81. Martin, M, Pienkowski, T, Mackey, J, Pawlicki, M, Guastalla, JP, Weaver, C, Tomiak, E, Al-Tweigeri, T, Chap, L, Juhos, E, Guevin, R, Howell, A, Fornander, T, Hainsworth, J, Coleman, R, Vinholes, J, Modiano, M, Pinter, T, Tang, SC, Colwell, B, Prady, C, Provencher, L, Walde, D, Rodriguez-Lescure, A, Hugh, J, Loret, C, Rupin, M, Blitz, S, Jacobs, P, Murawsky, M, Riva, A, Vogel, C, Breast Cancer International Research Group, I: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 352: 2302-2313, 2005.
82. Henderson, IC, Berry, DA, Demetri, GD, Cirincione, CT, Goldstein, LJ, Martino, S, Ingle, JN, Cooper, MR, Hayes, DF, Tkaczuk, KH, Fleming, G, Holland, JF, Duggan, DB, Carpenter, JT, Frei, E, 3rd, Schilsky, RL, Wood, WC, Muss, HB, Norton, L: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 21: 976-983, 2003.
83. Mauri, D, Pavlidis, N, Ioannidis, JP: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 97: 188-194, 2005.
84. Kaufmann, M, Hortobagyi, GN, Goldhirsch, A, Scholl, S, Makris, A, Valagussa, P, Blohmer, JU, Eiermann, W, Jackesz, R, Jonat, W, Lebeau, A, Loibl, S, Miller, W, Seeber, S, Semiglazov, V, Smith, R, Souchon, R, Stearns, V, Untch, M, von Minckwitz, G: Recommendations from an international expert panel on the

- use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, 24: 1940-1949, 2006.
85. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G, Davies, C, Godwin, J, Gray, R, Clarke, M, Cutter, D, Darby, S, McGale, P, Pan, HC, Taylor, C, Wang, YC, Dowsett, M, Ingle, J, Peto, R: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378: 771-784, 2011.
  86. Davies, C, Pan, H, Godwin, J, Gray, R, Arriagada, R, Raina, V, Abraham, M, Medeiros Alencar, VH, Badran, A, Bonfill, X, Bradbury, J, Clarke, M, Collins, R, Davis, SR, Delmestri, A, Forbes, JF, Haddad, P, Hou, MF, Inbar, M, Khaled, H, Kielanowska, J, Kwan, WH, Mathew, BS, Mitra, I, Muller, B, Nicolucci, A, Peralta, O, Pernas, F, Petruzella, L, Pienkowski, T, Radhika, R, Rajan, B, Rubach, MT, Tort, S, Urrutia, G, Valentini, M, Wang, Y, Peto, R, Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter Collaborative, G: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 381: 805-816, 2013.
  87. Petrelli, F, Coiru, A, Cabiddu, M, Ghilardi, M, Lonati, V, Barni, S: Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat*, 140: 233-240, 2013.
  88. Hackshaw, A, Baum, M, Fornander, T, Nordenskjold, B, Nicolucci, A, Monson, K, Forsyth, S, Reczko, K, Johansson, U, Fohlin, H, Valentini, M, Sainsbury, R: Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101: 341-349, 2009.
  89. Ryden, L, Heibert Arnlind, M, Vitols, S, Hoistad, M, Ahlgren, J: Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast*, 26: 106-114, 2016.
  90. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G: Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 386: 1341-1352, 2015.
  91. Dahabreh, IJ, Linardou, H, Siannis, F, Fountzilas, G, Murray, S: Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*, 13: 620-630, 2008.
  92. Perez, EA, Romond, EH, Suman, VJ, Jeong, JH, Davidson, NE, Geyer, CE, Jr., Martino, S, Mamounas, EP, Kaufman, PA, Wolmark, N: Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 29: 3366-3373, 2011.
  93. Joensuu, H, Kellokumpu-Lehtinen, PL, Bono, P, Alanko, T, Kataja, V, Asola, R, Utriainen, T, Kokko, R, Hemminki, A, Tarkkanen, M, Turpeenniemi-Hujanen, T, Jyrkkio, S, Flander, M, Helle, L, Ingalsuo, S, Johansson, K, Jaaskelainen, AS, Pajunen, M, Rauhala, M, Kaleva-Kerola, J, Salminen, T, Leinonen, M, Elomaa, I, Isola, J, FinHer Study, I: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 354: 809-820, 2006.
  94. Viani, GA, Afonso, SL, Stefano, EJ, De Fendi, LI, Soares, FV: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*, 7: 153, 2007.
  95. Romond, EH, Perez, EA, Bryant, J, Suman, VJ, Geyer, CE, Jr., Davidson, NE, Tan-Chiu, E, Martino, S, Paik, S, Kaufman, PA, Swain, SM, Pisansky, TM,

- Fehrenbacher, L, Kutteh, LA, Vogel, VG, Visscher, DW, Yothers, G, Jenkins, RB, Brown, AM, Dakhil, SR, Mamounas, EP, Lingle, WL, Klein, PM, Ingle, JN, Wolmark, N: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353: 1673-1684, 2005.
96. Tan-Chiu, E, Yothers, G, Romond, E, Geyer, CE, Jr., Ewer, M, Keefe, D, Shannon, RP, Swain, SM, Brown, A, Fehrenbacher, L, Vogel, VG, Seay, TE, Rastogi, P, Mamounas, EP, Wolmark, N, Bryant, J: Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 23: 7811-7819, 2005.
97. Saphner, T, Tormey, DC, Gray, R: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*, 14: 2738-2746, 1996.
98. Frederik Wenz, Universitätsmedizin Mannheim: *TARGIT-C(Consolidation) Prospective Phase IV Study of IORT in Patients With Small Breast Cancer (TARGIT-C)*. 2014. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02290782?term=targit&cond=breast+cancer&rank=1>, Stand: 28.11.2017.
99. Carl Zeiss: *Intrabeam System von Zeiss, physikalische Eigenschaften*. Online: <https://www.zeiss.de/meditec/produkte/intraoperative-radiotherapie/intrabeam-system.html - physik>, Stand: 08.09.2018.
100. Sperk, E, Welzel, G, Keller, A, Kraus-Tiefenbacher, U, Gerhardt, A, Sutterlin, M, Wenz, F: Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat*, 135: 253-260, 2012.
101. Kraus-Tiefenbacher, U, Bauer, L, Scheda, A, Fleckenstein, K, Keller, A, Herskind, C, Steil, V, Melchert, F, Wenz, F: Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66: 377-381, 2006.
102. Meattini, I, Livi, L, Pallotta, S, Marrazzo, L: Partial breast irradiation: The time is there! *Breast*, 38: 98-100, 2018.
103. Olivotto, IA, Whelan, TJ, Parpia, S, Kim, DH, Berrang, T, Truong, PT, Kong, I, Cochrane, B, Nichol, A, Roy, I, Germain, I, Akra, M, Reed, M, Fyles, A, Trotter, T, Perera, F, Beckham, W, Levine, MN, Julian, JA: Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol*, 31: 4038-4045, 2013.
104. Rodriguez, N, Sanz, X, Dengra, J, Foro, P, Membrive, I, Reig, A, Quera, J, Fernandez-Velilla, E, Pera, O, Lio, J, Lozano, J, Algara, M: Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87: 1051-1057, 2013.
105. Polgar, C, Fodor, J, Major, T, Sulyok, Z, Kasler, M: Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*, 108: 197-202, 2013.
106. Polgar, C, Ott, OJ, Hildebrandt, G, Kauer-Dorner, D, Knauerhase, H, Major, T, Lyczek, J, Guinot, JL, Dunst, J, Miguelez, CG, Slampa, P, Allgauer, M, Lossl, K, Polat, B, Kovacs, G, Fishedick, AR, Fietkau, R, Resch, A, Kulik, A, Arribas, L, Niehoff, P, Guedea, F, Schlamann, A, Potter, R, Gall, C, Uter, W, Strnad, V, Groupe Europeen de Curietherapie of European Society for, R,



- Oncology: Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18: 259-268, 2017.
107. Potter, R, Gnant, M, Kwasny, W, Tausch, C, Handl-Zeller, L, Pakisch, B, Taucher, S, Hammer, J, Luschin-Ebengreuth, G, Schmid, M, Sedlmayer, F, Stierer, M, Reiner, G, Kapp, K, Hofbauer, F, Rottenfusser, A, Postlberger, S, Haider, K, Draxler, W, Jakesz, R, Austrian, B, Colorectal Cancer Study, G: Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68: 334-340, 2007.
108. Hughes, KS, Schnaper, LA, Bellon, JR, Cirrincione, CT, Berry, DA, McCormick, B, Muss, HB, Smith, BL, Hudis, CA, Winer, EP, Wood, WC: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*, 31: 2382-2387, 2013.
109. U.S. National Library of Medicine: *Clinical.Trails.gov*. Online: <https://clinicaltrials.gov/>, Stand: 16.09.2018.
110. Sperk, E, Pömsl, J, Keller, A, Welzel, G, Zimmermann, C, Mack, J, Tuschy, B, Berlit, S, Sütterlin, M, Wenz, F: Monozentrische Ergebnisse aus der prospektiven Registrierungsstudie TARGIT BQR. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 14: A134, 2017.

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Rieke Dißmann  
Geburtsdatum: 25.08.1990  
Geburtsort: Berlin  
Familienstand: ledig  
Vater: Prof. Dr. Rüdiger Dißmann  
Mutter: Sabine Bartels-Dißmann, geborene Bartels

### SCHULISCHER WERDEGANG

1997-2001 Dietrich-Schultze-Grundschule, Spaden  
2001-2003 Orientierungsstufe in Schiffdorf  
2003-2007 Gymnasium Wesermünde, Bremerhaven  
2007-2010 Lloyd Gymnasium Bremerhaven  
15.06.2010 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2010-2011 Vorbereitungsjahr auf das Medizinstudium am McDaniel College in Budapest  
WS 2011/12 Beginn des vorklinischen Studiums der Humanmedizin an der Semmelweis Universität in Budapest  
Ab Januar 2013 Weiterführung des vorklinischen Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
15.09.2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
2014 – 2018 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
12.04.2018 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2, schriftlicher Teil)



05/18 – heute

Praktisches Jahr:

- 05/2018 – 08/2018: Chirurgie, Spital Limmattal, Schlieren, Schweiz
- 08/2018 – 11/2018: Ambulanz - Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Mannheim
- 11/2018 – 02/2019: Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Stift Krankenhaus Bremen
- 02/2019 – heute: Innere Medizin, Klinikum Ludwigshafen

## 9 DANKSAGUNG

Gerne möchte ich noch einige Danksagungen aussprechen. Ohne die sowohl fachliche, als auch persönliche Unterstützung einiger Personen wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. med. Frederik Wenz danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichnete Möglichkeit, es zu bearbeiten. Durch die Erarbeitung meiner Dissertation habe ich einiges bezüglich der sehr individuellen Therapie des Mammakarzinoms lernen können. Zudem konnte ich viel Erfahrung bezüglich des wissenschaftlichen Arbeitens sammeln.

Einen besonders großen Dank möchte ich an meine Betreuerin Frau Dr. Elena Sperk aussprechen. Mit jeglichen Problemen und Fragen stand Sie mir von Anfang an immer wieder tatkräftig zur Seite. Mit Ihrer Hilfe hat Sie einen sehr großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank für die exzellente Betreuung.

Zudem möchte ich der Studienzentrale der Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Mannheim und dabei insbesondere Anette Kipke danken, die mich bei jeglichen Fragen bezüglich der Datensammlung immer wieder tatkräftig unterstützte.

Ebenso geht ein großer Dank an meine Eltern, die meine Arbeit durchgeschaut haben und durch ihre vielen Hinweise zur Vollendung derselben beigetragen haben. Zudem danke ich Ihnen und meinen beiden Geschwistern für ihre Unterstützung sowohl währenddessen, als auch schon vor der Erfassung der Arbeit. Ich danke Ihnen, dass sie immer für mich da sind und stets an mein Gelingen glauben.