



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Fibroseentstehung der Mamma nach intraoperativer Radiotherapie
(IORT) als Boost im zeitlichen Verlauf**

Autor: Matthias Pez
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Brustkrebs ist mit Abstand der häufigste Krebs der Frau. Die Therapie setzt sich aus Operation, Chemotherapie, Bestrahlung und endokriner Therapie zusammen und kann die betroffenen Frauen durch lange Therapiedauer und Nebenwirkungen belasten. Die intraoperative Radiotherapie kann die Dauer der Bestrahlung mit täglichen Anfahrten an ein Bestrahlungszentrum verkürzen oder sogar ersetzen. Die intraoperative Radiotherapie mit Photonen gilt als sichere Therapieform mit einem guten Ergebnis hinsichtlich der Tumorkontrolle; über das Auftreten von langfristigen Nebenwirkungen oder den Verlauf von Nebenwirkungen existieren bislang aber wenige Daten. Im Rahmen dieser Studie wurde versucht, diese Datenlücke zu schließen, besonderes Augenmerk wurde auf die Entstehung von Fibrosen gelegt, da durch die hohe einmalig-applizierte Strahlendosis spät-reagierendes Gewebe im Gegensatz zu der percutanen Bestrahlung mit konventioneller Fraktionierung nicht geschont wird. In dieser Studie wurden 400 Behandlungen mit der intraoperativen Radiotherapie als Boost und folgender percutaner Bestrahlung durchgeführt. Nachsorgeuntersuchungen wurden an die Therapie anschließend über bis zu 15 Jahre ausgewertet. Das Auftreten von Lokalrezidiven (2,0 % nach fünf Jahren, 6,6 % nach zehn Jahren), Zweittumoren (3,8 % nach fünf Jahren, 6,0 % nach zehn Jahren), Axillarezidiven (0,5 % nach fünf Jahren, 1,5 % nach zehn Jahren) und Fernmetastasen (6,7 % nach fünf Jahren, 14,0 % nach zehn Jahren) wurde ebenso wie das Gesamtüberleben der Patientinnen (92,1 % nach fünf Jahren, 81,8 % nach zehn Jahren) und die Gründe der Durchführung von Mastektomien beobachtet und war insgesamt vergleichbar mit der percutanen Bestrahlung mit Boost. Im Nachsorgezeitraum von zwölf Jahren wurden höhergradige Fibrosen (61,1 %), höhergradige posttherapeutische Schmerzen (45,3 %) und Retraktionen (75,8 %) sowohl hinsichtlich des kumulierten Auftretens über den gesamten Zeitraum als auch zu den verschiedenen Nachsorgezeitpunkten als häufigste Nebenwirkungen identifiziert. Von Fibrosen waren zwischen 40 und 54,7 % der Patientinnen zu jedem Nachsorgezeitraum betroffen, Schmerzen wurden bei 14 bis 29,7 % und Retraktionen bei 11,7 bis 33,8 % der Patientinnen in jedem Nachsorgezeitraum beobachtet. Hautnebenwirkungen (Brustödeme, Hyperpigmentierungen, Teleangiektasien, Ulcerationen) wurden insgesamt weniger häufig beobachtet. Hautnebenwirkungen und Schmerzen wurden in den ersten drei Jahren nach Abschluss der Therapie besonders häufig beobachtet, der Anteil betroffener Patientinnen war mit der Nachsorgedauer allerdings rückläufig. Hautnebenwirkungen wurden im ersten Jahr nach der IORT noch bei 44,9 % der Patientinnen beobachtet, während nach zwei Jahren mit 24,3 % nur noch etwa halb so viele Patientinnen betroffen waren. Nach drei Jahren sowie im weiteren Verlauf betrug der Anteil von mit Hautnebenwirkungen diagnostizierten Patientinnen unter 20 %. Die Mehrheit der höhergradigen Nebenwirkungen war nicht über den Nachsorgezeitraum beständig, sondern variierte in der dokumentierten Ausprägung. Von beständigen höhergradigen Fibrosen waren so im Nachsorgezeitraum nach fünf Jahren 19,1 % und nach zehn sowie zwölf Jahren 21,2 % der Patientinnen betroffen. Beständige höhergradige Schmerzen wurden bei 8,6 % der Patientinnen beobachtet. Bisherige Studien konnten einige Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen in Folge einer Strahlentherapie herausarbeiten. Dazu gehören beispielsweise technische Einflussfaktoren wie die applizierte Gesamtdosis, die Fraktionsdosis und die Art der Strahlung, aber auch individuelle Faktoren der Patientinnen wie der Konsum von Nikotin während der Strahlentherapie, die Brustgröße, der Body-Mass-Index, das Vorliegen anderer Erkrankungen und das Alter der Patientin. Zusätzlich wurde auch ein Zusammenhang mit der Länge des zeitlichen Intervalls zwischen intraoperativer Bestrahlung und percutaner Bestrahlung mit dem Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt. Die genannten Faktoren haben zwar Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen, sind aber nicht immer oder nur bedingt beeinflussbar, zudem ist der Zusammenhang häufig nur schwach ausgeprägt. Die große

Mehrheit der Nebenwirkungen kann nicht auf diese Faktoren zurückgeführt werden und ist folglich auch in Zukunft nicht vorherseh- oder verhinderbar. Die Prävention scheint somit nicht ausreichend zu sein – aussichtsreicher wäre eine Möglichkeit, das Auftreten von Nebenwirkungen wie beispielsweise Fibrosen therapeutisch anzugehen. Hauptproblem ist allerdings besonders bei der Fibrose, dass die Pathogenese noch weitestgehend unklar ist. Aktuell versuchen mehrere Forschungsgruppen die Pathogenese der Fibrose zu verstehen, um gezielte Therapiestrategien entwickeln zu können. Wann eine solche therapeutische Option für Menschen verfügbar ist, ist allerdings noch nicht abzusehen.

Der Einsatz der intraoperativen Radiotherapie war in dieser Studie zwar mit einem erhöhten Auftreten von Fibrosen im Vergleich zu großen Studien mit percutaner Bestrahlung verbunden, allerdings war das Auftreten beständiger Fibrosen gering. Die klinische Relevanz der festgestellten, zeitlich limitierten Befunde muss ebenso wie auch die der anderen Nebenwirkungen in prospektiven Studien noch untersucht werden. Bisher existieren weder zu intraoperativer noch zu percutaner Bestrahlung Analysen des Verlaufs von Nebenwirkungen, obwohl dieses Wissen eigentlich eine hohe Relevanz hat und eine sehr viel bessere Aussage und Vergleichbarkeit hinsichtlich verschiedener Therapie-Strategien ermöglicht.

Der insgesamt geringe Anteil von beständigen Nebenwirkungen macht die intraoperative Radiotherapie zu einer attraktiven Alternative für Patientinnen, die keine percutane Bestrahlung durchführen lassen können oder nicht für diese infrage kommen.