

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
(Komm. Direktor: Dr. med. Michael Ehmann)

**Klinische Ergebnisse und Lebensqualität nach der intraoperativen  
Radiotherapie (IORT) im Rahmen eines brusterhaltenden Vorgehens bei  
vorbestrahlten Patientinnen**

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

vorgelegt 2022

von Johanna Theresa Maria Winkelmann, geborene Heilmann  
geboren in München, Deutschland

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

## INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG .....	1
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....	3
2.1. Epidemiologie .....	3
2.1.1. Häufigkeit und Prognose des primären Mammakarzinoms.....	3
2.1.2. Häufigkeit und Prognose des Mammakarzinomrezidivs .....	4
2.2. Ätiologie .....	5
2.2.1 Nicht modifizierbare Risikofaktoren .....	5
2.2.2. Modifizierbare Risikofaktoren .....	6
2.2.3. Risikofaktoren des rezidivierenden Mammakarzinoms .....	7
2.3. Prävention.....	8
2.4. Pathogenese .....	9
2.4.1. Lokalisation .....	9
2.4.2. Histologie.....	10
2.4.3. Immunhistochemie .....	12
2.4.4. Metastasierung.....	13
2.5. Diagnostik.....	14
2.5.1. Inspektion klinischer Auffälligkeiten.....	14
2.5.2. Gynäkologische Basisuntersuchung .....	14
2.5.3. Mammographie, Mammasonographie und Magnetresonanztomographie	15
2.5.4. Biopsie.....	16
2.5.5. Ganzkörper - Staging .....	16
2.5.6. Diagnostisches Verfahren beim Mammakarzinomrezidiv .....	16
2.6. Klassifikation und Risikoeinstufung.....	17
2.6.1. TNM-Klassifikation .....	17
2.6.2. UICC-Stadien .....	19
2.6.3. Immunhistochemische Klassifikation.....	20
2.6.4. BI-RADS-Klassifikation.....	21
2.7. Therapie.....	22
2.7.1. Operation.....	22
2.7.2. Systemische Therapie.....	25
2.7.3. Strahlentherapie .....	27

2.8. Nachsorge.....	28
3. MATERIAL UND METHODEN .....	30
3.1. Operatives Verfahren.....	30
3.2. Patientenpool der Universitätsklinik Mannheim .....	30
3.3. Patientenpool der Universitätsklinik Köln.....	32
3.4. Fusion des Patientenpools der Universitätsklinik Mannheim mit dem der Universitätsklinik Köln .....	32
3.5. Lebensqualität-Erhebung des Patientenpools der Universitätsklinik Mannheim .....	33
4. ERGEBNISSE .....	42
4.1. Ergebnisse des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Mannheim.....	42
4.1.1. Patientencharakteristik der Universitätsklinik Mannheim .....	42
4.1.2. Onkologische Sicherheit des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Mannheim.....	44
4.1.3. Toxizität des Patientinnenkollektivs der Universitätsklinik Mannheim.....	45
4.2. Ergebnisse des Patientinnenkollektivs der Universitätsklinik Köln .....	46
4.2.1. Patientinnencharakteristik der Universitätsklinik Köln .....	46
4.2.2. Onkologische Sicherheit des Patientinnenkollektivs der Universitätsklinik Köln .....	48
4.3. Ergebnisse der gemeinsamen Analyse der Patientinnenkollektive der Universitätskliniken Mannheim und Köln .....	49
4.3.1. Patientinnencharakteristiken der Patientinnenkollektive der Universitätskliniken Mannheim und Köln.....	49
4.3.2. Onkologische Sicherheit der Patientinnenkollektive der Universitätskliniken Mannheim und Köln.....	50
4.4. Ergebnisse der Lebensqualitäts-Erhebung der Universitätsklinik Mannheim .	52
4.4.1. Ergebnisse des EORTC QLQ-C30.....	53
4.4.2. Ergebnisse des EORTC QLQ-BR23 .....	57
5. DISKUSSION .....	60
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	71
7. LITERATURVERZEICHNIS .....	73
8. DANKSAGUNG .....	81

## 1. EINLEITUNG

Karzinomerkrankungen gehören heute, vor allem bei älteren Menschen, zu den am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen. Seit Anfang der 1970er Jahre hat sich die absolute Zahl der Neuerkrankungen an einem Karzinom fast verdoppelt. Auch wenn seit den 1990er Jahren ein Rückgang der Krebssterblichkeit in Deutschland beobachtet wird, steigt die Zahl der Menschen, die mit einer Karzinomerkrankung leben, stetig an. Es leben etwa 4 Millionen Menschen in Deutschland, die jemals in ihrem Leben an einem Karzinom erkrankt sind. Im Jahr 2018 erkrankten ca. 232.720 Frauen und 265.170 Männer an einem Karzinom in Deutschland. 70.620 der bösartigen Tumoren betrafen die Mamma.<sup>1</sup> Die Mortalitätsrate lag in Deutschland für Frauen bei 104.791 und für Männer bei 124.274. Nach Angaben des Robert Koch Instituts wird für das Jahr 2022 eine Zunahme der neudiagnostizierten Karzinomerkrankungen für Männer und Frauen auf 510.200 Erkrankungen prognostiziert.<sup>1</sup>

Bei Frauen ist das Mammakarzinom das am häufigsten auftretende Malignom, sowie die häufigste tumorbedingte Todesursache.<sup>2</sup> Weltweit ist das Mammakarzinom ein großer Faktor für menschliches Leid und vorzeitige Sterblichkeit bei Frauen.<sup>3</sup> In Deutschland erkrankten 2018 in etwa 690.900 Frauen und ca. 720 Männer an Mammakarzinom, wobei 18.591 Frauen und 195 Männern gestorben sind.<sup>1</sup>

Diese Daten zeigen sowohl die Dringlichkeit und die Bedeutung einer Früherkennung als auch einer adäquaten Therapie. Die operative Therapie für nicht fortgeschrittene Mammakarzinome ist die Standardtherapie. Grundsätzlich wird hierbei eine brusterhaltende Therapie (BET) angestrebt. Die BET und bei bestimmten Konstellationen auch die Mastektomie, werden standardgemäß mit einer Strahlentherapie und, je nach Tumorbiologie, mit einer systemischen Therapie kombiniert. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ist bei beiden Verfahren identisch und liegt bei über zwei Drittel.<sup>4</sup> Nach einer BET treten Lokalrezidive mit einer Häufigkeit von 5-10% nach 10 Jahren auf. Die Rezidivrate nach Mastektomie an der Thoraxwand liegt bei 4% (2-20%).<sup>4</sup> Die Standardtherapie des lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs bei Patientinnen mit einer Strahlenvorbelastung in der Anamnese, z.B. nach Mammakarzinom oder Morbus Hodgkin, ist bis heute die sekundäre Mastektomie, gegebenenfalls kombiniert mit einer erneuten systemischen Therapie.<sup>4</sup>

Seit 2002 wird an der Universitätsmedizin Mannheim die intraoperative Radiotherapie (IORT) angeboten. Das hierfür eingesetzte Gerät ist das INTRABEAM™ System von ZEISS Meditec AG. Die hier verwendeten niederenergetischen Röntgenstrahlen bringen hochdosierte Strahlung direkt an das Tumorbett, und damit an das relevante, zu behandelnde Volumen, heran. Umliegendes Gewebe, Organe und vor allem die Haut werden hierbei nur minimaler, bzw. keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Die Bestrahlungsdauer wird im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung verkürzt und erfolgt als „Einmalbestrahlung“ in einer Sitzung während der Operation.<sup>5</sup> Durch dieses Verfahren können Nebenwirkungen reduziert werden.<sup>6, 7 8</sup> Eine (erneute) BET mit Re-Bestrahlung des Tumorbetts, also einer Teilbrustbestrahlung, ist durch dieses Verfahren bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach bereits erfolgter Bestrahlung der ganzen Brust möglich geworden.

Erste Fallserien zeigen, dass eine BET in Kombination mit IORT bei Strahlenvorbelastung eine mögliche Therapieoption geworden ist.

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig klinische Ergebnisse zum onkologischen Outcome und den Nebenwirkungen (Toxizitäten) in der Langzeitnachsorge nach IORT im Rahmen einer BET bei vorbestrahlten Patientinnen in Mannheim sowie die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen nach der Rezidivbehandlung.

## 2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

### 2.1. Epidemiologie

#### 2.1.1. Häufigkeit und Prognose des primären Mammakarzinoms

Krebs ist mit 9,6 Millionen Todesfällen im Jahr 2018 die häufigste Todesursache weltweit.<sup>9</sup> Das Bronchialkarzinom tritt hierbei mit ca. 1,59 Millionen Todesfällen am häufigsten auf. An zweiter Stelle tritt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit ca. 745.000, gefolgt von Magenkarzinom, mit ca. 723.000, kolorektales Karzinom, mit ca. 694.000, Mammakarzinom, mit ca. 521.000 und Ösophaguskarzinom, mit ca. 400.000 Todesfällen. Aus statistischer Sicht erkrankt jede achte Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom. Das Durchschnittsalter liegt bei 63 Jahren.<sup>10</sup> Weltweit variieren Inzidenz und Mortalität. Europa und die USA weisen deutlich höhere Inzidenzen auf als beispielsweise China, Indien und Japan (Tab.1).<sup>11</sup> In einer Studie von J. Schmidt wird ein Zusammenhang mit dem Einkommen der verschiedenen Länder gezogen. Je höher das Einkommen, desto höher die Inzidenz- und Mortalitätsraten von Krebs.<sup>12</sup>

<b>Land</b>	<b>Inzidenzrate/100.000</b>	<b>Mortalitätsrate/100.000</b>
Australien	83,2	18,4
Brasilien	46,0	14,1
Kanada	84,3	21,1
China	18,7	5,5
Dänemark	88,7	27,8
Frankreich	91,9	21,5
Indien	19,1	10,4
Italien	74,4	18,9
Japan	32,7	8,3
Großbritannien	87,2	17,3
USA	101,1	19

*Tabelle 1: Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität weltweit modifiziert nach Kunze<sup>11</sup>*

Statistische Erhebungen der letzten Jahre haben weltweit einen Anstieg der Karzinom-Inzidenz zwischen dem 20. und 49. Lebensjahr, sowie eine dezent abnehmende Tendenz der Inzidenz zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr dargestellt.<sup>2</sup> Trotz steigenden Zahlen der Neuerkrankungen kann man einen Rückgang der

Mortalitätsrate bei Mammakarzinomen in etlichen Ländern beobachten.<sup>13</sup> Die 5-Jahres Überlebensrate bei Mammakarzinom nach Diagnosestellung liegt bei 79% (Frauen) beziehungsweise bei 68% (Männer).<sup>1</sup>

### 2.1.2. Häufigkeit und Prognose des Mammakarzinomrezidivs

Nach einer BET treten Lokalrezidive mit einer Häufigkeit von 5-10% nach 10 Jahren auf. Die Rezidivrate nach Mastektomie an der Thoraxwand liegt bei 4% (2-20%).<sup>14</sup> Bei einem Mammakarzinomrezidiv unterscheidet man zwischen Lokalrezidiv, regionalem Rezidiv und diffuser Metastasierung. Zusätzlich können Zweitkarzinome auftreten. Die Unterscheidung zwischen Zweitkarzinom und Lokalrezidiv kann anhand der Tumoreigenschaften und der Lokalisation festgestellt werden. Lokalrezidive haben häufig die gleichen immunhistochemischen Eigenschaften wie ihr Primärtumor, können jedoch auch vollkommen unterschiedliche Tumoreigenschaften aufweisen. Unter einem Lokalrezidiv wird das Wiederauftreten des Tumors in der Brust nach BET verstanden bzw. das Wiederauftreten an der Brustwand/Narbe nach Mastektomie. Regionale Rezidive bezeichnen den Befall der axillären oder parasternalen Lymphknoten. Bei diesen beiden Arten von Rezidiv besteht in der Regel noch die Möglichkeit einer kurativen Therapie. Alle Befälle außerhalb dieser Regionen werden als Fernmetastasierung bzw. diffuse Metastasierung bezeichnet.<sup>15</sup> Lokalrezidive haben ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Metastasen.<sup>16</sup> Etwa 30% der Patientinnen mit einem Mammakarzinomrezidiv haben ein Lokalrezidiv, 10% eine lokale Metastasierung sowie weitere 10% eine diffuse Metastasierung.<sup>17</sup>

Die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs ist abhängig vom TNM-Stadium bei Diagnose des Primärtumors und dessen immunhistochemischen Eigenschaften, der Operation und dessen Resektionsstatus, der Fokalität, der postoperativen Strahlentherapie und der systemischen Therapie.

Das Lokalrezidiv hat einen prognostisch ungünstigen Faktor für die Patientinnen. Die Prognose hängt beim Rezidiv, genauso wie beim Primärtumor, stark von der Tumorbilogie ab. Aber auch die Größe des Rezidivs und dessen Lokalisation und daraus schließend seine Operabilität und dessen Resektionsstatus sind in Hinsicht auf die Prognose von Bedeutung. Die Länge des krankheitsfreien Intervalls spielt ebenfalls eine Rolle. Rein konservativ behandelte Patientinnen mit einem Lokalrezidiv haben eine deutlich schlechtere Prognose (mediane Überlebenszeit etwa 1 Jahr) als Patientinnen mit nochmals chirurgisch entfernten Tumoren (5-Jahres-Überlebensrate

von ca. 50%). Häufig wird bei Diagnosestellung des Lokalrezidivs eine Fernmetastasierung festgestellt oder sie entwickelt sich in kurzer Zeit. So bestehen bei 30% der Patientinnen bei Diagnose bereits hämatogene Metastasen.<sup>15</sup>

## 2.2. Ätiologie

Die Entstehung eines Mammakarzinoms ist ein multifaktorielles Geschehen.<sup>18</sup>

Die zwei größten Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind das weibliche Geschlecht und das fortgeschrittene Alter. Grundsätzlich können die Risikofaktoren für Mammakarzinom in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren unterteilt werden (Tab. 2).

<b>Nicht modifizierbare Risikofaktoren</b>	<b>Modifizierbare Risikofaktoren</b>
Höheres Lebensalter	Wenig Stillen
Weibliches Geschlecht	Verminderte körperliche Aktivität
Genetisches Risiko (BRCA1/2)	Typ-II-Diabetes
Familiäre Krebsanamnese	Hormonersatztherapie
Persönliche Brustanamnese	Alkoholabusus
Erhöhte Brustdichte	BMI < 18,5 und >25
Thoraxbestrahlung	(insb. >40, Adipositas)
Anzahl der Menstruationszyklen	Chemische Noxen während fetaler/ frühkindlicher Entwicklung
<b>Sozialdefinierte Risikofaktoren</b>	
Geringe Geburtenzahl, keine Schwangerschaften, höheres Alter bei der ersten Geburt	Schlafmangel Nikotin

*Tabelle 2: Übersicht zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms modifiziert nach Rhiem und Schmutzler<sup>19</sup>*

### 2.2.1 Nicht modifizierbare Risikofaktoren

Bei den nicht modifizierbaren Risikofaktoren kommt zu den bereits erwähnten Risikofaktoren, weibliches Geschlecht und fortgeschrittenes Alter, ein weiterer, wichtiger Risikofaktor hinzu, der in diese Gruppe gehört. Die Vererbung der BRCA1 oder BRCA2 Mutation, bei der davon ausgegangen wird, dass Frauen bis zu ihrem 80. Lebensjahr mit einer 50 prozentigen Wahrscheinlichkeit (in anderen Quellen heißt es



80%) an einem Mammakarzinom erkranken.<sup>20</sup> Frauen mit diesen Mutationen tragen das höchste lebenslange Erkrankungsrisiko. BRCA1- und BRCA2-Mutationen machen ca. 25% der Mutationen in belasteten Familien aus. Derzeit wurden noch keine weiteren Gene für die übrigen genetisch bedingten Mammakarzinomerkrankungen identifiziert.

Ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken haben Frauen, die vor allem im Kindesalter, mit einer Thoraxbestrahlung unter Einbezug der Mamma beispielsweise aufgrund von Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphomen oder anderen malignen Geschehen behandelt wurden. Das Risiko für ein Zweitmalignom, im Sinne eines Mammakarzinoms, bis zum 40. Lebensjahr nach Bestrahlung bei M. Hodgkin, beträgt ca. 16%. Das Risiko ist hier ähnlich hoch wie bei BRCA-Mutationen, wo es bei 10-20% bis zum 40. Lebensjahr liegt.<sup>21, 22</sup> Im Vergleich dazu hat eine Frau der Allgemeinbevölkerung ein Risiko von 1% an einem Mammakarzinom zu erkranken.<sup>19</sup>

Faktoren wie eine erhöhte Brustdicke, die Anzahl der Menstruationszyklen, das heißt frühe Menarche und späte Menopause (Tab. 3), und die positive persönliche Brustanamnese für nichtproliferative und proliferative Läsionen sind ebenfalls bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms.

In die Gruppe, der nicht modifizierbaren Risikofaktoren können auch sozialdefinierte Risikofaktoren wie geringe Geburtenzahl, keine Schwangerschaften sowie höheres Alter bei der ersten Geburt gezählt werden.

### 2.2.2. Modifizierbare Risikofaktoren

Modifizierbare Risikofaktoren sind von der Frau durch persönliches Verhalten individuell änderbare, Risikofaktoren. Sie sind beim Mammakarzinom ähnlich wie bei anderen Karzinomen. Hierunter fällt Nikotinabusus, Alkoholabusus, Adipositas (Tab. 2), chemische Noxen im Kindesalter, Schlafmangel, Diabetes und wenig Bewegung.<sup>23</sup> Zusätzlich spielt die Ernährung einen wichtigen Faktor in der Entstehung eines Mammakarzinoms.<sup>24</sup> Besonders in dieser Gruppe der modifizierbaren Risikofaktoren, sind die, die spezifisch für das Mammakarzinom ein Risiko darstellen. Hierzu gehören eine kurze, bzw. keine Stillzeit sowie die postmenopausale Hormonersatztherapie (Tab. 2).<sup>19</sup>

In epidemiologischen Studien konnte ein hemmender Effekt des Stillens auf die Entstehung eines Mammakarzinoms deutlich gezeigt werden. Ein Stillzeitraum von

einem Jahr kann das individuelle Risiko für die Entstehung eines prämenopausalen Mammakarzinoms um bis zu 45% reduzieren (Tab. 3).<sup>25</sup>

Eine große Oxford-Reanalyse von 1997 stellte fest, dass die Hormonersatztherapie das relative Risiko des Mammakarzinoms im Durchschnitt um etwa 35% erhöht. Die Kombination mit Gestagenen spielt hier eine entscheidende Rolle. Die signifikante Zunahme des Risikos an einem Mammakarzinom zu erkranken besteht vor allem in der Östrogen-Gestagen-Therapie, und wird nicht unter der Östrogensubstitution beobachtet.<sup>26</sup> Laut der Women´s Health Initiative Study (WHI-Studie) von 2005 erhöht sich das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms unter Hormonersatztherapie bei einer Substitution über mehr als 5 Jahre.<sup>27</sup>

<b>Bedingung</b>	<b>Relativer Risikofaktor (%)</b>
<b>Alter der Menarche</b>	
Vor dem 12. Lebensjahr	1,7-3,4
Vor dem 16. Lebensjahr	2,1
Nach dem 17. Lebensjahr	0,3
<b>Bilaterale Ovariectomie</b>	
Vor dem 35. Lebensjahr	0,25
Vor dem 50. Lebensjahr	0,6
<b>Menopause</b>	
Vor dem 45. Lebensjahr	0,5
Nach dem 55. Lebensjahr	0,2
Bis 40 fertile Jahre	1,4-1,6
<b>Überernährung</b>	1-8
<b>Hormonersatztherapie</b>	1,2-2

*Tabelle 3: Hormonbedingte Risikofaktoren des Mammakarzinoms modifiziert nach Abou-Dakn<sup>25</sup>*

### 2.2.3. Risikofaktoren des rezidivierenden Mammakarzinoms

Die wichtigsten Faktoren, von denen man annimmt, dass sie mit einem Lokalrezidiv beziehungsweise mit einem lokoregionalen Rezidiv nach Mammakarzinomen assoziiert sind, sind junges Alter (<35 bis 40 Jahre), infiltrierende Karzinome (Haut /Muskel), Karzinome mit ausgedehntem intraduktalen Befund, vaskuläre Invasion und mikroskopische Beteiligung der Exzisionsränder.<sup>28</sup> Auch die Tumorgöße >2cm zählt

als Risikofaktor für ein lokoregionales Rezidivgeschehen.<sup>29, 30</sup> Patientinnen, die eine Strahlentherapie, welche das Rezidivrisiko signifikant senkt, ablehnen oder bei denen eine Durchführung nicht möglich ist, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv.<sup>31</sup> Desweiteren spielt der Lymphknotenstatus der Patientin beim Primärfall eine Rolle. Positive Lymphknoten erhöhen das Rezidivrisiko (lokoregionale Rezidive und Metastasen) deutlich.<sup>32</sup> In Hinblick auf die immunhistochemischen Eigenschaften haben Karzinome mit einem negativen Östrogenrezeptor sowie einem negativem Progesteronrezeptor ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen Rezidivfall. Histologisch sind klinisch inflammatorische Karzinome sowie Karzinome mit einem hohen Grading ebenfalls mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert. Multizentrität und Multifokalität spielen ebenfalls eine Rolle. Laborchemisch stehen Tumore mit einem hohen präoperativen Wert des Tumormarkers CA 15-3 mit einem erhöhten Rezidivrisiko in Zusammenhang.<sup>10</sup>

### 2.3. Prävention

Präventive Maßnahmen beim Mammakarzinom, so wie auch bei anderen Karzinomen, sind zunächst die Vermeidung von Risikofaktoren. Hierzu zählen bei den modifizierbaren Risikofaktoren die Meidung von Alkohol und Nikotin, körperliche Bewegung und gesunde Ernährung sowie eine gute Einstellung des Diabetes mellitus Typ II. Durch verlängertes Stillen kann das Risiko für Mammakarzinom um 4,3% pro 12 Monate gesenkt werden. Frauen, die zwischen ihrem 20. und 30. Lebensjahr ihr erstes Kind auf die Welt bringen, haben ein 10-20% geringeres Risiko im Vergleich zu Nulliparae. Im Vergleich dazu haben Frauen, die ihr erstes Kind nach dem 35. Lebensjahr auf die Welt bringen, ein 5% höheres Risiko für Mammakarzinom.<sup>33</sup>

Frauen ohne familiäre Belastung haben neben den oben genannten Präventivmaßnahmen die Möglichkeit der Teilnahme am Mammographiescreening. Diese Maßnahme wird in Deutschland Frauen im Alter von 50-69 Jahren alle 2 Jahre angeboten und dient der Früherkennung von Mammakarzinomen.

Für Frauen nach einer Thoraxbestrahlung im Kindes- und Jugendalter sowie Frauen mit einem familiären Risiko (BRCA1/BRCA2) besteht die Möglichkeit einer Teilnahme an einem intensivierten Mammakarzinom-Früherkennungsprogramm, welches in entsprechenden Zentren angeboten wird. Hierunter fallen ein jährliches Mammographiescreening ab dem 40. Lebensjahr sowie eine jährliche MRT Untersuchung ab dem 25. Lebensjahr. Zusätzlich dazu sollten alle 6 Monate

Tastuntersuchungen und sonographische Untersuchungen ab dem 25. Lebensjahr, beziehungsweise ab 5 Jahren vor dem ersten familiären Auftreten eines Mammakarzinoms, durch den gynäkologischen Facharzt durchgeführt werden. Empfohlen werden zusätzlich regelmäßige Selbstuntersuchungen der Brust. Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation haben die Möglichkeit einer präventiven bilateralen Mastektomie sowie einer bilateralen Adnexektomie.<sup>4</sup> Die hauptsächliche Prävention beim Rezidivfall ist eine leitliniengerechte Behandlung, unter der sich das Risiko für Rezidive deutlich vermindert<sup>34</sup>, und die die Risikofaktoren des Mammakarzinomrezidivs abdeckt.<sup>4</sup> Desweiteren ist die Nachsorge von hoher Bedeutung, um eine frühestmögliche Detektion des Rezidivgeschehens zu gewährleisten.<sup>4</sup> Der einzige beeinflussbare Risikofaktor beim Rezidivfall ist der Resektionsrand. Eine adäquate chirurgische Therapie bei der Primärtherapie ist demnach von Bedeutung und ausschlaggebend für die weitere Prognose der Patientin.<sup>10</sup>

## 2.4. Pathogenese

### 2.4.1. Lokalisation

Die weibliche Brust lässt sich diagnostisch in vier Quadranten aufteilen. Sie werden als oben-innen, unten-innen, oben-außen und unten-außen bezeichnet. Im Falle eines zentral gelegenen Tumors wird dieser als zentral, perimammillär, submammillär oder retromammillär beschrieben.

Befinden sich mehrere Läsionen in einem Quadranten, so bezeichnet man dies als multifokales Karzinom. Bei dem Vorliegen mehrerer Primärtumoren in mehreren Quadranten werden diese Karzinome als multizentrisch beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass multifokale Karzinome von einem Gangsystem ausgehen, multizentrische Karzinome von mehreren Gangsystemen.<sup>35</sup>

Die häufigste Lokalisation beim Mammakarzinom ist mit 50% der Fälle im oberen äußeren Quadranten (Tab.4).<sup>36</sup>

<b>Quadrant</b>	<b>Häufigkeit</b>
Oben außen	50%
Oben innen	15%
Unten innen	6%
Unten außen	11%
Submamillär	17%

*Tabelle 4: Prozentualer Anteil des Auftretens eines Mammakarzinoms in verschiedenen Quadranten nach Fischer und Baum* <sup>36</sup>

#### 2.4.2. Histologie

Das Mammakarzinom ist eine Erkrankung mit einem vielfältigen Krankheitsspektrum mit unterschiedlicher Histopathologie und Prognose. Eine histologische Einteilung der invasiven Mammakarzinome sollte präoperativ mittels Biopsie erfolgen. Aufgrund der histologischen Einteilung erfolgt die weitere Planung der Therapie. Eine endgültige Einteilung ist jedoch erst nach der Operation und somit nach Erhalt des vollständigen Tumorkörpers möglich, da es aufgrund einer intratumoralen Heterogenität zu Abweichungen kommen kann.

Am häufigsten treten invasive Karzinome (Tab.5) auf, welche sich weiter unterteilen lassen. Das „invasive Karzinom, kein spezieller Typ“ („no special type“, „NST“, früher: invasives duktales Mammakarzinom), welches etwa 50-80% der invasiven Karzinome bzw. 60-75% aller Mammakarzinome darstellt, ist das häufigste. Charakteristisch ist, dass diese Karzinome keine ausreichenden Merkmale haben, genauer gesagt ein nichtspezialisiertes Muster in über 50% der Tumormasse, um einem speziellen Typ zugeordnet zu werden.<sup>37</sup> Mammographisch zeigt sich häufig ein knotiger, polyzyklischer Tumor mit strahlenförmigen Ausläufern in das umliegende Gewebe, der zuvor oftmals, aufgrund seines knotigen Erscheinungsbildes, durch einen Tastbefund auffällig geworden ist. Zusätzlich kann eine pleomorphe, intratumorale Kalzifikation zu sehen sein.<sup>20, 38</sup> Im Vergleich zur Gesamtgruppe der Mammakarzinome ist die Prognose des NST etwas schlechter. Zu den invasiven Karzinomen zählen ebenfalls das invasiv lobuläre Karzinom, das tubuläre Karzinom, das muzinöse Karzinom, das medulläre Karzinom sowie das papilläre Karzinom. Diese speziellen Typen des invasiven Mammakarzinoms werden durch ihre morphologischen Eigenschaften definiert. Das invasiv lobuläre Karzinom macht etwa 5-15% der invasiven Mammakarzinome aus.<sup>37</sup> Es besteht ein Zusammenhang mit einem multifokalen,

multizentrischen oder bilateralen Befall. In der Bildgebung zeigt sich häufig eine diffuse Ausbreitung des tumorösen Gewebes in das Brustdrüsengewebe sowie eine Architekturstörung der Drüse. Seltener zeigt sich eine Knotenbildung.<sup>38</sup>

Das tubuläre Karzinom ist mit einer sehr guten Prognose assoziiert. Definitionsgemäß müssen 90% des Tumors die charakteristischen, morphologischen Veränderungen für das tubuläre Karzinom aufweisen. Vor Einführung des Mammographiescreenings war die Häufigkeit bei ca. 2%. Seit dessen Einführung wird es häufiger gefunden und beträgt in der Screeningpopulation 8-27%. Mammographisch präsentiert es sich in der Regel als spikulierter Herdbefund mit oder ohne Kalzifikationen. Das kribriforme Karzinom zeigt eine ähnlich gute Prognose und ein ähnlich reines und stark ausgeprägtes zytologisches Erscheinungsbild. Charakteristisch ist ein gut definiertes, siebförmiges Muster. Auch mammographisch bestehen Ähnlichkeiten zum tubulären Karzinom. Auch hier zeigt sich ein spikulierter Herdbefund, der Kalzifikationen vorweisen kann. Karzinome mit medullären Eigenschaften sind äußerst selten (<1%). Sie imponieren meist durch ihre glatte Berandung, sodass sie in der Bildgebung als benigne beschrieben werden können. Patientinnen mit einem Karzinom mit medullären Eigenschaften sollten auf das Vorliegen eines familiären Hintergrunds untersucht werden, da immunhistochemisch häufig ein triplenegatives invasives G3 Karzinom vorliegt.<sup>37</sup>

Eine Sonderform des duktal-invasiven Mammakarzinoms ist der mammäre Morbus Paget. Charakteristisch für dieses Karzinom ist die Ausbreitung über die Milchgänge in die kutane Region der Mamillen. Essenziell für die Diagnose des mammären Morbus Paget ist die genaue Angabe der Lokalisation. Läsionen, die nicht direkt im Mamillen-Bereich lokalisiert sind, sind vom kutanen Morbus Paget abzugrenzen, welcher mit einer anderen Therapie und einer besseren Prognose einhergeht.<sup>39</sup>

Neben den invasiven Karzinomen stehen zusätzlich Vorläuferläsionen invasiver Karzinome. Hierunter fallen die lobuläre und die duktale Neoplasie. Eine Progression in ein invasives Karzinom ist bei diesen Vorläuferläsionen möglich. Ein Subtyp der duktafen Neoplasien ist das Duktale Carcinoma in situ (DCIS). Hierbei handelt es sich um eine klinisch okkulte Veränderung, die im Rahmen der klinischen Früherkennung oder dem Mammographie-Screening entdeckt wurde. Durch die Einführung des Vorsorgescreenings erhöhte sich die Inzidenz von DCIS bei Frauen aus der Vorsorgegruppe um über 500% von 2,4 auf 15,8 pro 100.000 Frauen.<sup>36</sup>

Unter die lobuläre Neoplasie fallen die atypische lobuläre Neoplasie, und das Carcinoma lobulare in situ (LCIS). Meist werden diese Vorläuferläsionen zufällig bei etwa 0,5-5% der Fälle zusätzlich zum histologisch benignen Brustbefunden entdeckt. Die Wahrscheinlichkeit für den Übergang dieser lobulären Vorläuferläsionen in ein invasives Karzinom liegt bei etwa 20% in 10 Jahren.<sup>36</sup>

<b>Invasive Mammakarzinome</b>	<b>Häufigkeit</b>
No special type	50-80%
Invasiv lobuläre Karzinome	5-15%
Tubuläre Karzinome	8-27%
Kribriforme Karzinome	0,3-0,8%
Karzinome mit medullären	< 1%
Eigenschaften	

*Tabelle 5: Häufigkeiten der invasiven Karzinome modifiziert nach Lebeau und Funke<sup>37</sup>.*

38

#### 2.4.3. Immunhistochemie

Mammakarzinome können unterschiedliche Tumorbilgien (Tumormarker) vorweisen. Diese Tumorbilgien sind Charakteristiken der Tumore, die durch molekularbiologische Untersuchungen von Biopsien bzw. komplettes operativ entferntes Tumorgewebe aufgedeckt werden. Es gibt eine Vielzahl von Tumormarkern. Die wichtigsten beim Mammakarzinom sind der Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus, HER-2/neu-Rezeptorstatus, das Grading sowie der Proliferationsmarker Ki-67.

Beim invasiven Mammakarzinom soll ein Test der Hormonrezeptoren, des Wachstumsfaktor-Rezeptor HER-2/neu, des Gradings und gegebenenfalls des Proliferationsmarkers Ki-67, vorzugsweise bereits in der Stanzbiopsie, erfolgen. Die Bewertung als „positiv“ bei Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor erfolgt bei mindestens 1% hormonrezeptorpositiven Tumorzellkernen (Östrogen oder Progesteron). Die HER-2/neu-Positivität ist bei einer nachgewiesenen Protein-Überexpression bei einem Score von 3+ definiert. Der immunhistochemische Status des Mammakarzinoms hat Auswirkungen auf die Prognose der Patientin.<sup>4</sup> Anhand der Tumormarker Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor und HER-2/neu-Rezeptor

können unterschiedliche Tumordefinitionen erfolgen, die unterschiedliche Prognosen haben.

Triple-negative Karzinome sind biologisch aggressive Karzinome, die eine schlechte Prognose mit sich bringen. Sie sind häufig bei Patientinnen mit einer BRCA1 Mutation. In der Bildgebung können triple-negative Karzinome ein benignes Erscheinungsbild mit glatten Rändern, ohne Verkalkungen oder Spikulationen, zeigen. Oft befinden sie sich im posterioren Bereich der Brust. Hormonrezeptor-positive Patientinnen haben dagegen ein längeres krankheitsfreies Überleben und somit eine deutlich bessere Prognose.<sup>20</sup> Karzinome mit HER-2/neu-Rezeptor-Positivität, dessen Expression mit einer aggressiveren Biologie des Brusttumors einher geht<sup>40</sup>, werden mit einer schlechteren Prognose als alleinig Hormonrezeptor-positive Karzinome assoziiert. Lokalrezidive können die gleichen immunhistochemischen Eigenschaften wie ihr Primärtumor aufweisen. Häufig kann es jedoch zu einem Wechsel des Hormonrezeptorstatus bei Rezidiven kommen. Demnach können zuvor Hormonrezeptor-positive Karzinome im Lokalrezidiv Hormonrezeptor-negative Karzinome sein, was folglich mit einem schlechten oder keinem Ansprechen auf eine endokrine Therapie assoziiert ist. Eine immunhistochemische Untersuchung ist daher sowohl zum Zeitpunkt der Ersterkrankung als auch zum Zeitpunkt des Rezidivfalls indiziert, um so die Expression der therapierelevanten Rezeptoren zu überprüfen.<sup>41</sup>

#### 2.4.4. Metastasierung

Das Mammakarzinom beginnt als lokale Erkrankung, kann aber lymphatisch und hämatogen metastasieren. Bei Mammakarzinompatientinnen ist meist nicht der Primärtumor, sondern die Fernmetastasierung die Haupttodesursache. In den letzten Jahren sind die Metastasierungs- und Sterblichkeitsraten bei Mammakarzinompatientinnen infolge der Frühdiagnose durch das mammographische Screening und die Durchführung der systemischen adjuvanten Chemotherapie zurückgegangen.<sup>42</sup>

Das Mammakarzinom metastasiert sowohl hämatogen als auch lymphogen. Lymphogen sind zunächst die axillären Lymphknoten betroffen. Diese werden in unterschiedliche Level eingeteilt. Level I ist unterhalb und lateral vom M. pectoralis minor lokalisiert, Level II unter dem M. pectoralis minor und Level III oberhalb und medial vom M. pectoralis minor. Die häufigsten Fernmetastasen treten in den Knochen, in der Lunge, der Leber und dem Gehirn auf.<sup>43</sup> Risikofaktoren für eine



Metastasierung sind Alter, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus, Tumorgröße aber auch die Lokalisation des Tumors. In Studien hat sich gezeigt, dass die Lokalisation im inneren unteren Quadranten ein deutlich niedrigeres Metastasierungsrisiko mit sich bringt als eine Lokalisation im oberen äußeren Quadranten.<sup>44</sup>

## 2.5. Diagnostik

Das Mammakarzinom kann, wie andere Malignome auch, bis in ein hohes Stadium symptomfrei verlaufen. Ebenfalls, wie bei anderen Malignomen auch, kann der Verdacht auf ein malignes Geschehen durch das Vorhandensein einer B-Symptomatik auffallen. Es besteht die Empfehlung zu einer komplementären Mammadiagnostik. Hierunter versteht man die klinische, sonographisch, mammographisch und kernspintomografische Untersuchung der Brust. Auffällige Befunde werden durch interventionelle Methoden abgeklärt.<sup>4</sup>

### 2.5.1. Inspektion klinischer Auffälligkeiten

Typische klinische Auffälligkeiten während der Inspektion der Brust bei Mammakarzinomen sind Retraktionen der Mamillen oder Einziehungen im Bereich des Tumors, Größen- und Formveränderungen der Brust, seröse oder blutige Sekretion aus den Mamillen sowie Hautveränderungen. Unter diese Hautveränderungen fallen beispielsweise peau d'orange (Orangenhaut), Ekzeme, Ulzerationen und Erytheme. Im Falle eines inflammatorischen Mammakarzinoms kann zunächst der diagnostische Verdacht einer akuten Mastitis gestellt werden, vor allem wenn schwangere oder stillende Frauen davon betroffen sind. Spätestens nach einer nicht erfolglosen antibiotischen Therapie sollte die Verdachtsdiagnose inflammatorisches Mammakarzinom gestellt und eine Biopsie durchgeführt werden.<sup>45</sup>

### 2.5.2. Gynäkologische Basisuntersuchung

Ab dem 30. Lebensjahr haben alle krankenversicherten Frauen die Möglichkeit jährliche beim Gynäkologen vorstellig zu werden, um eine Untersuchung der Brust durchführen zu lassen. Teil der Untersuchung ist eine Anleitung zur monatlichen, systematischen Selbstuntersuchung der Brust, eine Inspektion sowie eine Palpation der Brust.<sup>46</sup>

Durch die Methoden der Inspektion und Palpation durch den behandelnden Facharzt und der Patientin in der Selbstuntersuchung, fallen in der Regel palpable Mammakarzinome mit einer Größe  $\geq 2\text{cm}$  auf (Stadium T2 oder höher). Mammakarzinome dieser Größe haben das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung von ca. 50%. Karzinome die durch die klinische Brustuntersuchung detektiert werden zeigen häufig aggressivere Merkmale auf.<sup>47</sup> In seltenen Fällen decken diese Methoden kleinere Karzinome auf. Eine alleinige Brustuntersuchung ist demnach nicht ausreichend. Frauen im Alter von 50 bis 69 sowie Frauen mit einem erhöhten Risiko wird daher ein zusätzliches Früherkennungsprogramm empfohlen.<sup>48</sup>

### 2.5.3. Mammographie, Mammasonographie und Magnetresonanztomographie

Wie oben bereits erwähnt, umfasst das Mammographie-Screening in Deutschland 50- bis 69-jährige Frauen, die alle 2 Jahre eingeladen werden, eine Mammographie durchzuführen. Durch das Mammographie-Screening werden vor allem kleinste Mammakarzinome entdeckt. 70% der Karzinome  $< 1\text{cm}$  werden bei diesem Screening entdeckt. Seit dem Einsatz der Mammographie steigt der Anteil der DCIS auf bis zu 25% pathologischen Befunde der Brust.

Indikation für die Mammasonographie sind unter anderem die Abklärung auffälliger Tastbefunde, ein unklarer mammographischer Befund, eine dichte Brustdrüse (Mastopathie), die sichere Diagnose einer Zyste, ergänzende Differentialdiagnosen mammographischer Befunde und zur Unterstützung bei interventionellen Eingriffen, beispielsweise einer Stanzbiopsie. Die Mammographie hat eine falsch-positive Rate von bis zu 50%. Aus diesem Grund ist die Einbeziehung einer sonographischen Kontrolle von besonderer Bedeutung.<sup>48</sup>

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird nicht routinemäßig durchgeführt. Es soll bei Patientinnen angewendet werden, bei denen die konventionelle Diagnostik (Mammographie und Sonographie) sowie die perkutane Biopsie nicht ausreichen.<sup>4</sup> Es hat sich jedoch gezeigt, dass durch die Einbeziehung des MRTs die diagnostische Genauigkeit dieser Modalitäten bei gemeinsamer Anwendung erhöht wird. Die MRT kann bei Patienten mit großen Läsionen zur Planung einer chirurgischen Exzision oder bei Patienten mit vermuteter Multizentrität eingesetzt werden. Bei Patientinnen mit dichten Brüsten oder mit Läsionen, die durch die Mammographie schwer zu beurteilen sind, wie z.B. invasive lobuläre Karzinome, kann das MRT helfen, das Ausmaß der

erforderlichen Operation zu bestimmen, falls sonographisch noch Unklarheiten bestehen.<sup>49</sup>

#### 2.5.4. Biopsie

Eine histologische Abklärung gehört zur Standarddiagnostik beim Mammakarzinom. Die Tumorbiologie ist entscheidend für das weitere Vorgehen der Behandlung. Die histologische Sicherung kann entweder durch eine Stanzbiopsie oder eine Vakuumbiopsie erfolgen. In seltenen Fällen kann hier auch eine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden. Die Biopsie Entnahme verläuft mit Hilfe bildgebender Verfahren (Sonographie, Mammographie, MRT). Bei durch Bildgebung auffällig gewordenen Lymphknoten soll ebenfalls eine Biopsie erfolgen.<sup>4</sup>

#### 2.5.5. Ganzkörper - Staging

Mit einem Ganzkörper-Staging beim Mammakarzinom ist die Durchführung eines CT-Thorax/Abdomen sowie eine Skelettszintigraphie gemeint. Die Empfehlung für ein Ganzkörper-Staging besteht aktuell für Frauen mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko, welches bei positiven Lymphknotenbefund und/oder einer Tumorgröße > T2 besteht. Desweiteren wird es Frauen mit einer aggressiven Tumorbiologie (HER-2/neu-Rezeptor positiv, triple-negativ) und klinischen Anzeichen für eine Metastasierung empfohlen.

Um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden besteht im frühen Stadium des Mammakarzinoms aktuell keine Empfehlung für ein Ganzkörper-Staging.<sup>4</sup>

#### 2.5.6. Diagnostisches Verfahren beim Mammakarzinomrezidiv

Im Rahmen der Nachsorge erfolgen im Idealfall bei allen Mammakarzinompatientinnen regelmäßige manuelle Brustuntersuchungen, Mammasonographien und Mammographien.<sup>50</sup> Anhand dieser Kontrollen soll gewährleistet werden ein Rezidiv schnellstmöglich zu diagnostizieren. Die Kombination aus beiden Diagnoseverfahren ist für das Mammakarzinomrezidiv von Bedeutung. Bei dem Verdacht eines Rezidivs sollte eine minimal-invasive Biopsie entnommen werden. Nachdem eine histologische Sicherung erfolgt ist, soll eine mammographische und sonographische Untersuchung der kontralateralen Brust sowie eine Staginguntersuchung erfolgen. Diese beinhaltet, genauso wie beim Primärtumor, ein CT (Abdomen, Thorax, Becken) mit Kontrastmittel

sowie eine Knochenszintigraphie. Zusätzlich kann ein PET-CT erfolgen. Im Fall des Vorliegens von Fernmetastasen ist ein kuratives Behandlungsschema nicht mehr möglich.<sup>4</sup>

## 2.6. Klassifikation und Risikoeinstufung

### 2.6.1. TNM-Klassifikation

Das gebräuchlichste Staging-System ist das TNM System, welches durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die Union for International Cancer Control (UICC) in regelmäßigen Abständen veröffentlicht wird. Das Mammakarzinom wird, wie alle anderen malignen Tumore auch, anhand der Größe des Primärtumors (T), des regionalen Lymphknotenbefalls (N) und der Metastasierung (M) eingeteilt (Tab. 6). Das Ausmaß einer Krebserkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose ist ein Schlüsselfaktor, der zur Behandlung und Beurteilung der Chancen auf einen erfolgreichen Behandlungserfolg herangezogen wird.<sup>51</sup> Klarheit und Präzision über das anatomische Ausmaß der Krankheit bei Krebs ist für die Prognose, Forschung und Krebsbekämpfung von wesentlicher Bedeutung.<sup>52</sup>

T-Klassifikation	
<b>Tx</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>Tis (DCIS)</b>	Duktales Carcinoma in situ
<b>Tis (LCIS)</b>	Lobuläres Carcinoma in situ
<b>Tis (Paget)</b>	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
<b>T1</b>	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
<b>T1mi</b>	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im Durchmesser
<b>T1a</b>	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
<b>T1b</b>	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
<b>T1c</b>	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
<b>T2</b>	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
<b>T3</b>	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut, soweit unter T4a-T4d beschrieben
<b>T4a</b>	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, Vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
<b>T4b</b>	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzerationen der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
<b>T4c</b>	Kriterien 4a und 4b
<b>T4d</b>	Entzündliches (inflammatorisches) Mammakarzinom
N-Klassifikation	
<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
<b>N2</b>	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der

	A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
<b>N2a</b>	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an mehrere Strukturen fixiert
<b>N2b</b>	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
<b>N3</b>	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
<b>N3a</b>	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
<b>N3b</b>	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
<b>N3c</b>	Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten
M-Klassifikation	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

*Tabelle 6: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms modifiziert nach der S3-Leitlinie Mammakarzinom <sup>4</sup>*

### 2.6.2. UICC-Stadien

Zusammengefasst wird die TNM-Klassifikation in der aktuellen UICC/AJCC-Klassifikation. Es resultiert eine Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (Tab. 7). Nach dieser Klassifikation richten sich auch Therapieempfehlungen.

<b>Stadium</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T0, T1	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>IIIC</b>	Alle T	N3	M0
<b>IV</b>	Alle T	Alle N	M1

*Tabelle 7: UICC-Stadien (Version 8) Einteilung des Mammakarzinoms anhand der TNM-Klassifikation modifiziert nach der S3-Leitlinie Mammakarzinom <sup>4</sup>*

### 2.6.3. Immunhistochemische Klassifikation

Das Mammakarzinom wird nicht mehr als genetisch einheitliches Krankheitsbild gesehen. Vielmehr ist es eine heterogene Erkrankung, die sich aus klinischem Erscheinungsbild und molekularbiologischen Erkenntnissen definiert.<sup>17</sup>

Karzinome lassen sich anhand der tumorbiologischen Eigenschaften unterteilen. Diese Eigenschaften oder Charakteristiken hängen eng mit der Prognose des jeweiligen Karzinoms zusammen. Anhand dieser Erkenntnisse können verschiedene Subgruppen definiert werden. Darunter fallen Luminal A, Luminal B/ HER-2/neu-negativ, Luminal B/ HER-2/neu-positiv, HER-2/neu-positiv, und triple-negativ. Diese Subtypen unterscheiden sich deutlich im klinischen Verlauf und im Ansprechen der Therapie. Hieraus haben sich therapeutische Maßnahmen entwickelt.<sup>4</sup>

Auch in Hinsicht auf das Metastasierungsmuster sind diese Subtypen von Bedeutung. So kommen Hirn-Metastasen vor allem in HER-2/neu-positiven Tumoren vor, wohingegen Knochenmetastasen einen engen Zusammenhang mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren haben (Tab. 8).

Tumore mit niedriger Östrogen-Positivität (1-9%) müssen gesondert betrachtet werden, da verschiedene Studien gezeigt haben, dass sie eher den Hormonrezeptor-negativen bzw. triple negativen Mammakarzinomen ähneln, als den Östrogenrezeptor

positiven Mammakarzinomen (>10%).<sup>4</sup> Aus diesem Grund wird von den Leitlinien folgende Unterteilung empfohlen:

- Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor positiv: >10%
- Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor gering positiv: 1-9%
- Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor negativ: <1%

<b>Subtyp</b>	<b>Hirn (%)</b>	<b>Leber (%)</b>	<b>Lunge (%)</b>	<b>Knochen (%)</b>	<b>Distante Lymphknoten (%)</b>	<b>Pleural bzw. peritoneal (%)</b>
<b>Luminal A</b>	7,6	28,6	23,8	66,6	15,9	28,2
<b>Luminal B - HER-2/neu - negativ</b>	10,8	32,0	30,4	71,4	23,3	35,2
<b>Luminal B - HER-2/neu - positiv</b>	15,4	44,4	36,8	65,0	22,2	34,2
<b>HER-2/neu - Positiv</b>	28,7	45,6	47,1	59,6	25,0	31,6
<b>Triple-negativ</b>	22,0	32,1	35,8	43,1	35,8	28,4

*Tabelle 8: Metastasierungsmuster der Mammakarzinom-Subtypen, modifiziert nach Heinemann et al. und Kennecke et al.<sup>17, 53</sup>*

#### 2.6.4. BI-RADS-Klassifikation

Die BI-RADS-Klassifikation steht für Breast Imaging Reporting and Data System und ist ein System zur Standardisierung und Vereinheitlichung der Befundung von Mammographien (Tab. 9).<sup>20</sup> Charakteristisch ist das BI-RADS-Lexikon mit Deskriptoren für spezifische bildgebende Merkmale, beispielsweise von Mikroverkalkungen und Spikes, wodurch sich die Qualitätssicherung, Kommunikation, Forschung und Patientenversorgung verbessert haben.<sup>54</sup> Seit seiner Einführung stieg der positive prädiktive Wert in Hinsicht auf Mikroverkalkungen an, wodurch bewiesen wurde, dass die BI-RADS-Unterteilung eine verbesserte Beurteilung verdächtiger Mikroverkalkungen hinsichtlich einer Bösartigkeit ermöglicht hat.<sup>55</sup>



Kategorie	Beschreibung
<b>BI-RADS-0</b>	Unvollständig: Zusätzliche Bildgebung von Nöten
<b>BI-RADS-1</b>	Negativ: Normaler Brustbefund
<b>BI-RADS-2</b>	Benigne: Keine zusätzliche Abklärung/Follow-up nötig
<b>BI-RADS-3</b>	Wahrscheinlich benigner Befund: Engmaschige Kontrolle
<b>BI-RADS-4</b>	Verdächtiger Befund: Biopsie empfohlen
<b>BI-RADS-5</b>	Hochgradiger Verdacht auf Malignität: Biopsie oder sofortiges operatives Verfahren empfohlen
<b>BI-RADS-6</b>	Histologisch gesichertes Karzinom

*Tabelle 9: BI-RADS-Klassifikation modifiziert nach Mandell<sup>20</sup>*

## 2.7. Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht aus drei Säulen: der operativen Entfernung des Karzinoms, der systemischen Therapie und der Strahlentherapie. Je nach Tumorbiologie können sich die Reihenfolge der drei Säulen und die Zusammensetzung der systemischen Therapie unterscheiden und individuell auf die Patientin bzw. auf den Patienten angepasst werden.<sup>56, 57</sup>

### 2.7.1. Operation

Bei allen nicht metastasierten invasiven Mammakarzinomen, ist das Ziel die Tumorsektion im Gesunden, und somit eine R0-Resektion zu erreichen. Die Prognose des Krankheitsverlaufs ist abhängig vom Resektionsstatus (R0 oder R1). Freie Probenränder sollten unabhängig davon, ob eine Mastektomie oder eine BET durchgeführt wird, gewährleistet sein. Die Angemessenheit der Exzision wird vom Pathologen beurteilt und als kürzester Abstand zwischen dem nächstgelegenen Probenrand und einem eventuellen tumorbehafteten Bereich festgehalten. Die R0 Resektion ist erreicht sobald, kein Tumorgewebe am Tuscherrand darstellbar ist. Der histologische Lymphknotenstatus sollte bei allen primär operablen invasiven Tumoren erhoben werden.<sup>4</sup> Diese erfolgt durch die intraoperative histologische Untersuchung (Schnellschnittuntersuchung) des Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten), der vor der Operation markiert wird und ein guter Prädiktor für die axilläre Metastasierung ist.<sup>58</sup> Dieses Verfahren ermöglicht die einzeitige Operation der Axilla. Bei präoperativ auffälligen Lymphknoten sollen präoperative Biopsien entnommen werden. Bei

histologisch nachgewiesenen positiven Lymphknotenbefall wird auf eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie verzichtet und es erfolgt eine Axilladisektion. Alternativ zur Axilladisektion, kann bei wenigen befallenen Lymphknoten eine alleinige Bestrahlung der Axilla durchgeführt werden.<sup>4</sup> Es bestehen unterschiedliche Methoden zur Markierung des Sentinel-Lymphknoten. Ein radioaktiver Tracer (99mTc-Nanocoll) und/oder ein blauer Farbstoff (Patentblau V®) werden präoperativ peritumoral und periareolär injiziert und breiten sich von dort aus lymphatisch in Richtung des Wächterlymphknotens aus.<sup>59</sup> Intraoperativ werden dann die Lymphknoten entweder anhand der blauen Farbe erkannt, oder durch Gammasonden, die intraoperativ helfen die radioaktiv markierten Lymphknoten zu lokalisieren.<sup>60</sup> Die Auswahl der Operationsmethode ist abhängig von dem jeweiligen Befund der Patientin. Es gibt unterschiedliche Operationsverfahren: die Mastektomie und die BET. Die BET mit anschließender Radiotherapie ist gleichwertig zur Mastektomie.<sup>58, 61</sup> Die Indikationen und Kontraindikationen einer BET werden in den Tabellen 10 und 11 nochmals aufgezählt.

---

#### **Indikationen für eine brusterhaltende Operation**

---

- Lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust (DCIS, LCIS)
  - Invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße und Brustvolumen
  - Invasive Karzinome mit intraduktaler Komponente
- 

*Tabelle 10: Indikationen für BET und Mastektomie<sup>4</sup>*

#### *Brusterhaltende Therapie*

Die BET ist die aktuelle Standardtherapie bei Mammakarzinomen. Nach Ausschluss der Kontraindikationen für eine BET, bzw. Prüfung der Indikationen für eine Mastektomie (Tab. 11), kann bei der Patientin diese Therapie durchgeführt werden. Bei diesem Eingriff wird der Tumor selbst und der/die Lymphknoten der Axilla entfernt. Ein zusätzlicher Schnitt in der Axilla ist bei diesem Verfahren Standard. Je nach Größe und Ausmaß des Tumors wird eine Tumorektomie, eine Segmentresektion oder eine Quadrantenresektion durchgeführt. Präoperativ sollte sichergestellt werden, dass die genaue Tumorlokalisierung bekannt ist. Sollte der Tumor nicht sichtbar und tastbar sein ist eine präoperative sonographische oder mammographische Markierung durchzuführen. Zusätzlich kann eine intraoperative Ultraschalldarstellung erfolgen.<sup>62</sup>

<sup>63</sup> Eine ergänzende mammographische oder sonographische Kontrolluntersuchung auf Vollständigkeit des entnommenen Gewebes soll standardmäßig erfolgen. <sup>4</sup>

---

### **Indikationen für eine Mastektomie**

---

- inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion
  - inflammatorisches Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission)
  - bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Bestrahlung
  - Wunsch der aufgeklärten Patientin
  - Multizentrität (variabel)
- 

*Tabelle 11: Indikationen für eine Mastektomie* <sup>4</sup>

#### *Mastektomie*

Es gibt verschiedene Arten der Mastektomie. Die hautsparende Mastektomie (skin-sparing mastectomy SSM), mit und ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK), bezeichnet die Entfernung der Brustdrüse ohne Haut sowie die Entfernung der axillären Lymphknoten. Diese wird vor allem bei geplanten primären onkoplastischen Rekonstruktionen durchgeführt.<sup>64</sup> Die einfache Mastektomie (Ablatio simplex) beschreibt die Entfernung der Brustdrüse. Die Brustmuskeln und die axillären Lymphknoten werden hierbei belassen.<sup>65</sup> Die modifiziert radikale Mastektomie ist die Erweiterung der Operationstechnik der Ablatio simplex um die Entfernung der axillären Lymphknoten.<sup>64</sup> Diese Methode und die hautsparende Mastektomie werden derzeit überwiegend bei Mammakarzinomen, die eine Mastektomie benötigen, angewandt, wobei es derzeit noch keine prospektiven randomisierten Studien gibt, die diese beiden Methoden miteinander vergleichen. Langzeitstudien und Metaanalysen zeigen jedoch eine vergleichbare Rezidivrate.<sup>4</sup> Die radikale Mastektomie beinhaltet zusätzlich noch die Entfernung des M. pectoralis major und wird heute in der Regel nicht mehr angewandt.<sup>64</sup>

#### *Operatives Verfahren bei Mammakarzinomrezidiven*

Bei der Therapie des Mammakarzinomrezidivs wird in der Regel vorgegangen wie beim Primärtumor. Fortschritte in der Behandlung des Mammakarzinoms haben die

Rate isolierter lokoregionaler Rezidive mit der Zeit verringert.<sup>66</sup> Im Falle von Fernmetastasen ist keine kurative Therapie mehr möglich. Bei den potenziell kurativen Rezidiven wird eine operative Intervention mit dem Ziel der R0-Resektion angestrebt. Bei Patientinnen mit lokal rezidivierendem Mammakarzinom ist die Mastektomie nach wie vor das chirurgische Standardverfahren, falls diese in der Primärbehandlung noch nicht zum Einsatz gekommen ist.<sup>67</sup> Die Mastektomie im Rahmen eines Rezidivs führt zu einer zweiten lokalen Rezidivrate von 2-31%.<sup>68, 69</sup> Bei Patientinnen mit einem Tumorrezidiv (IBTR) in der Brust liegen die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten nach Mastektomie in verschiedenen Studien zwischen 52 und 84%.<sup>70</sup> Bei günstigen Ausgangspositionen kann bei Patientinnen, die in der Primärtherapie eine BET erhalten haben, eine erneute BET in Betracht gezogen werden. Günstige Ausgangspositionen in diesem Fall sind ein invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall, ein DCIS, fehlender Hautbefall und großer Abstand zum Tumorbett des Primärtumors.<sup>4</sup> Bei Patientinnen, die in der Primärtherapie eine Mastektomie erhalten haben, wird ebenfalls die vollständige Resektion (R0) des Thoraxwandrezidivs empfohlen. Hierbei sollte auf durch Tumorgewebe, infiltrierte Rippen und Interkostalmuskulatur geachtet werden und gegebenenfalls interdisziplinär behandelt werden.<sup>4</sup> Im Fall von Fernmetastasen kann eine Operation zur Schmerzlinderung, Volumenreduktion, Ulzerabehandlung sowie aus psychosozialen Gründen durchgeführt werden. Beim Befall der Axilla sollte eine erneute axilläre Intervention erfolgen.<sup>4</sup>

### 2.7.2. Systemische Therapie

Die Systemische Therapie beim Mammakarzinom lässt sich ebenfalls in drei Gruppen einteilen. Die Chemotherapie, endokrine Therapie und Antikörpertherapie. Je nach Tumoreigenschaften ergeben sich unterschiedliche Therapieformen.

#### *Chemotherapie*

Die Chemotherapie beim Mammakarzinom kann, je nach Tumoreigenschaften adjuvant oder neoadjuvant erfolgen. Die neoadjuvante Chemotherapie wird zunehmend bei Patientinnen mit großem ( $\geq 3\text{cm}$ ), lokal fortgeschrittenem (T3, T4 oder N2) inflammatorischem oder HER-2/neu positiven Mammakarzinom angewendet. Diese Therapie wird mit dem Ziel einer Reduktion der Tumorgöße angewandt. Die Wahrscheinlichkeit auf eine BET wird durch dieses Verfahren erhöht. Okkulte

systemische Metastasen können dadurch frühzeitig behandelt werden, um so das Überleben zu verbessern.<sup>71, 72</sup> Die höchste Erfolgsrate in Hinsicht auf die neoadjuvante Chemotherapie haben Hormonrezeptor-negative (triple-negative) Karzinome.<sup>14, 73</sup> Eine adjuvante Chemotherapie kann dazu beitragen Tumorzellen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose möglicherweise bereits an entfernte Stellen ausgebreitet haben, zu beseitigen.<sup>74</sup> Bei Frauen mit Mammakarzinom, die jünger als 50 Jahre sind, wird ihre 15-Jahres-Überlebensrate durch den Erhalt der Chemotherapie um 10% erhöht. Ältere Frauen profitieren in der 15-Jahres Überlebensrate mit einem Anstieg um 3%.<sup>75</sup> Allerdings hat die Chemotherapie eine Vielzahl von möglichen akuten und langfristigen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität der Patientin erheblich beeinträchtigen können.<sup>76</sup> Die Chemotherapie des Lokalrezidivs erfolgt meist anhand von Studien. Die systemische Therapie ist vor allem auf das krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben ausgelegt. Bei großen Rezidiven der Thoraxwand, inoperablen Tumoren und Fernmetastasen kann die Chemotherapie in Kombination mit einer palliativen Strahlentherapie das Wachstum des Tumors kontrollieren und so das rasante Fortschreiten der Krankheit verlangsamen.<sup>4</sup>

#### *Antikörpertherapie*

Die Antikörpertherapie kommt bei Patientinnen mit HER-2/neu positiven Karzinomen zum Einsatz. Das HER-2-Gen, das für den Wachstumsfaktor-Rezeptor HER-2 kodiert, wird bei mindestens 15 Prozent der Mammakarzinomfälle überexprimiert und erhöht die Aggressivität des Tumors.<sup>77</sup> Studien haben gezeigt, dass durch eine adjuvante Antikörpertherapie (Trastuzumab/Herceptin) in Kombination mit einer Standard Chemotherapie bei Patientinnen mit HER-2-Überexpression die Rezidivrate um 45-50% und die Mortalität um 30% gesenkt werden kann. In der Regel wird diese Therapie für ein Jahr durchgeführt.<sup>4</sup>

#### *Endokrine Therapie*

Bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor) -positiven Mammakarzinom wird die endokrine, antihormonelle Therapie eingesetzt. Sie reduziert signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um ca. 40% und die Mortalität um ca. 30%. Sie erfolgt entweder im Anschluss an die Chemotherapie oder, falls keine Chemotherapie erforderlich ist, direkt im Anschluss an die operative Therapie für weitere 5 Jahre. Entscheidend ist hier die Unterscheidung zwischen prä-

und postmenopausaler Frau. Prämenopausale Frauen sollen 5 Jahre lang mit einem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator behandelt werden. Die Therapie kann von 5 auf 10 Jahre, je nach Rezidivrisiko und Verträglichkeit, verlängert werden, um das Risiko für ipsi- und kontralaterale Rezidive zu reduzieren. Je nach Patientenwunsch kann eine Erweiterung auf einen Aromatasehemmer mit zusätzlicher obligater Ovarialsuppression in Betracht gezogen werden. Im Gegensatz zum selektiven Östrogenrezeptor-Modulator hemmt der Aromatasehemmer die Ovarialfunktion irreversibel und soll daher restriktiv bei der prämenopausalen Frau eingesetzt werden. Postmenopausale Frauen werden direkt oder sequentiell mit einem Aromatasehemmer behandelt.<sup>4</sup> Im Rezidivfall ist eine systemische endokrine Therapie bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Rezidiven indiziert, nachdem eine erneute Überprüfung des Hormonrezeptorstatus erfolgt ist. Davon abhängig ist auch die Prognose der Patientin.<sup>78</sup>

### 2.7.3. Strahlentherapie

Aktuell bestehen zwei Therapieansätze für die Strahlentherapie beim Mammakarzinom. Ein Therapieansatz erfolgt im Zusammenhang mit der BET, um nach Erhaltung der Brust eventuell noch vorhandene Krebszellen zu zerstören. Dadurch wird ein zur Mastektomie vergleichbares Ergebnis im Hinblick auf Tumorkontroll- und Überlebensrate erhalten. Beim metastasierten Mammakarzinom besteht der Therapieansatz der Strahlentherapie in der lokalen Tumorkontrolle.<sup>79</sup> Durch die zusätzliche Bestrahlung auffälliger Lymphknoten kann das krankheitsfreie Überleben verbessert werden. Eine zusätzliche lokale Boost-Bestrahlung des Tumorbettes sollte bei allen Frauen, die jünger als 50 Jahre sind sowie bei Frauen, die älter als 50 Jahre sind und ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, erfolgen. Diese Boost-Bestrahlung senkt die lokale Rezidivrate in der betroffenen Brust.<sup>4</sup> Bei Frauen mit niedrigem Rezidivrisiko kann eine alleinige Teilbrustbestrahlung (partial breast irradiation = PBI oder accelerated partial breast irradiation APBI) erfolgen. Eine Therapieform der PBI ist die IORT, wobei eine direkte intraoperative Bestrahlung des Tumorbetts direkt nach der Tumorresektion erfolgt.<sup>4</sup> Die Durchführung einer Strahlentherapie im Rezidivfall ist deutlich abhängig von dem Vorgehen im Primärfall. Sollte bei der Ersterkrankung keine Bestrahlung erfolgt sein, kann diese bei der Lokalrezidivtherapie durchgeführt werden. Die individuellen Möglichkeiten zur Behandlung mittels einer (zweiten) BET bei Patientinnen mit lokal rezidivierendem

Mammakarzinom oder von Patientinnen mit vorheriger Bestrahlung aufgrund anderer Erkrankungen, z.B. Morbus Hodgkin, sind dadurch begrenzt. Die BET wird in der Regel vermieden, da eine zweite vollflächige externe Strahlentherapie des Brustgewebes potenziell mit Spättoxizität wie Rippenfrakturen, Fibrosen und unerwünschtem kosmetischen Ergebnis einhergehen können. Aktuelle alternative Optionen sind die BET mit erneuter Teilbestrahlung der Brust mittels IORT, bei der nur eine kleine, aber relevante Menge an Brustgewebe einer hohen Einzeldosis ausgesetzt wird (APBI), oder die BET mit externer partieller Brustbestrahlung, oder ohne jegliche Bestrahlung. Die Ergebnisse bezüglich der lokalen Exzision des lokal rezidivierenden Mammakarzinoms sind inkonsistent: Eine breite lokale Exzision (wide excision) ohne Bestrahlung bei isoliertem Lokalrezidiv ist mit einer 5-Jahres- Lokalkontrolle und einem Überleben von 79% verbunden, was mit den von Kurtz et al. berichteten Ergebnissen nach Mastektomie vergleichbar ist.<sup>69, 80</sup> Im Gegensatz dazu berichteten Salvadori et al., dass das Risiko eines sekundären Lokalrezidivs bei Patientinnen mit einer lokalen Resektion mit 19% gegenüber 4% bei Patientinnen mit totaler Mastektomie signifikant erhöht war.<sup>69, 81</sup> Eine BET mit einer erneuten Bestrahlung der gesamten Brust ist mit erhöhten Raten von Toxizität und Fibrose assoziiert und wird daher nicht häufig verwendet.<sup>82</sup> Die BET in Kombination mit IORT ist eine Option, um nach der Resektion des Tumors hohe Dosen in einem begrenzten Risikobereich zu verabreichen. Die IORT kann mit speziellen Linearbeschleunigern im Operationssaal oder mit neuartigen mobilen Geräten, die Elektronen oder niederenergetische Röntgenstrahlen verwenden, verabreicht werden.<sup>83, 84</sup> IORT in Kombination mit BET verlängert die Operationszeit geringfügig, abhängig von der in verschiedenen Serien verwendeten Technik.<sup>85</sup>

## 2.8. Nachsorge

Die Nachsorge beim Mammakarzinom beginnt nach Abschluss der Primärbehandlung. Ziel ist es den Behandlungserfolg zu kontrollieren, zu erhalten und im Falle eines Rezidivs eine frühzeitige Diagnose zu stellen. Zusätzlich dient sie der Feststellung, Behandlung und Dokumentation therapiebedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen. In die Nachsorge fallen zunächst vierteljährliche klinische Kontrollen für 3 Jahre und darauffolgend halbjährlich für 2 Jahre. Ab dem 6. Jahr nach Beendigung der Primärtherapie erfolgt wieder eine jährliche klinische Kontrolle, wie von den Krankenkassen empfohlen. Zusätzlich fallen jährliche Mammographien und

gynäkologische Kontrollen an, welche sowohl die manuelle Brustuntersuchung als auch die Mammasonographie beinhalten, in die Nachsorge. Eine Knochendichtemessung ist bei der Therapie mit Aromatasehemmern zu Beginn der Therapie sowie nach 36 Monaten indiziert (Tab.12).<sup>86</sup>

<b>Jahr nach chirurg. Therapie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Monat nach chirurg. Therapie</b>	3 6 9 12	1 1 2 2 5 8 1 4	2 3 3 3 7 0 3 6	4 4 2 8	5 6 4 0	7 2
<b>Klinische Kontrolle</b>	x x x x	x x x x	x x x x	x x	x x	x
<b>Mammographie</b>	x x		x	x	x	x
<b>Gynäkologische Kontrolle</b>	x x		x	x	x	x
<b>Knochendichtemessung</b>	x			x		

*Tabelle 12: Nachsorgeschema bei Mammakarzinom modifiziert nach Zuber et al.<sup>86</sup>*



### 3. MATERIAL UND METHODEN

Seit 2002 besteht an der Universitätsmedizin Mannheim für Patientinnen mit Mammakarzinomrezidiv, bzw. für Patientinnen mit einem Morbus Hodgkin in der Vorgeschichte, die Möglichkeit der IORT im Rahmen einer BET nach Vorbelastung durch eine Strahlentherapie im thorakalen Bereich.

#### 3.1. Operatives Verfahren

Nach Ausschluss der Kontraindikationen für eine BET und eine IORT, wird die Patientin über allgemeine und typische Risiken der Operation sowie das Operationsverfahren und über Ablauf und Nebenwirkungen der IORT aufgeklärt. Bei der IORT erfolgt eine interdisziplinäre Therapie mit Anwesenheit des Operateurs, eines Anästhesisten, eines Strahlentherapeuten und eines Strahlenphysikers. Der Eingriff wird unter Vollnarkose durchgeführt. Bei der Durchführung der IORT wird der Tumor zunächst operativ entfernt. Unmittelbar nach der Entfernung des Tumors, wird dieser mit Hilfe eines Schnellschnitts der Pathologie untersucht. Ziel ist eine R0-Resektion. Wird diese nicht erreicht, erfolgt nach Möglichkeit eine erneute Resektion. Nach Erreichen der R0-Resektion wird das Tumorbett vermessen und ein geeigneter sphärischer Applikator eingefügt. Wichtig ist ein exaktes Anliegen des Weichgewebes an den Applikator. Gegebenenfalls wird das Gewebe des Tumorbetts an den Applikator durch eine Tabaksbeutelnaht adaptiert. Die Dauer der Bestrahlung ist, je nach Applikatorgröße (1,5 – 5,0 cm) und vorher festgelegter Bestrahlungsdosis, variabel und beträgt in der Regel in etwa 20-40 Minuten. Anschließend wird eine Drainage eingelegt und das Tumorbett verschlossen.

#### 3.2. Patientenpool der Universitätsklinik Mannheim

Der Patientenpool aus der Universitätsklinik Mannheim, die eine IORT im Rahmen einer erneuten BET im Rezidivfall erhielten, beträgt 32 Patientinnen. Diese erhielten im Zeitraum von 2002 bis 2014 in Mannheim intraoperativ ihre Re-Bestrahlung. Von den 32 Patientinnen wurden 29 Patientinnen aufgrund eines Mammakarzinom-Rezidivs strahlentherapeutisch behandelt. 3 Patientinnen der 32 Patientinnen hatten eine Vorbelastung aufgrund eines Morbus Hodgkin in der Vorgeschichte, bei dem die gesamte Brust bereits bestrahlt wurde. Es wurde mit dem INTRABEAM™ System

(Zeiss, Meditec AG, Oberkochen, Deutschland) bestrahlt. Das aktuell operierte Mammakarzinom(-rezidiv) wurde in der Pathologie histologisch hinsichtlich der Tumoreigenschaften untersucht und klassifiziert. Der Hormonrezeptorstatus wurde bestimmt. Im Patientinnenkollektiv erfolgte anschließend keine EBRT, da aufgrund der Strahlenvorbelastung der Patientinnen eine erneute EBRT nicht durchgeführt werden sollte.<sup>87</sup> Bei 22 Patientinnen war eine antihormonelle Therapie indiziert, welche bei 19 Patientinnen im Anschluss erfolgte. Eine Patientin erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie. 4 Patientinnen wurden eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, von denen eine die Therapie abgeschlossen hat. Generell wurden alle Patientinnen im Tumorboard des interdisziplinären Tumorboards an der Universitätsmedizin Mannheim besprochen und die Therapieempfehlung zur Durchführung der operativen Maßnahme, der Bestrahlung und der systemischen Therapie mit der Patientin besprochen. Die Empfehlungen zur Therapie stützen sich immer auf die zum relevanten Zeitpunkt geltende Fassung der S3-Leitlinie.

Bei den Patientinnen wurde eine Nachsorge in regelmäßigen Abständen (zunächst halbjährig und nach zwei Jahren jährlich) für 10 Jahre durchgeführt. In der Nachsorge wurden die Patientinnen auf Spätfolgen, anhand der „Late Effects (on) Normal Tissue – Subjective, Objective, Management, Analytic“ (LENT-SOMA) Skalen, untersucht. Hierbei wird bei den Patientinnen eine Untersuchung auf Fibrosen, Teleangiektasien, Ödeme, Einziehungen bzw. Verziehungen, Ulzerationen, Lymphödeme und Hyperpigmentierungen durchgeführt. Bestehende Schmerzen wurden ebenfalls dokumentiert. Regelmäßige Mammographien wurden durchgeführt, um Lokalrezidive und Zweitkarzinome zu erkennen. Bei symptomatischen Patientinnen erfolgte eine Diagnostik zur Metastasensuche.

Der Patientenpool wurde gezielt aus einer Datenbank, die alle stattgefundenen IORTs am Universitätsklinikum Mannheim dokumentiert, erschlossen. In dieser Datenbank wurden allgemeine Informationen über Patientinnen, Operation, IORT-Ablauf sowie dessen radiologische Daten, Tumoreigenschaften, Nachsorge, Rezidive, Metastasen und Todesfälle sowie die systemische Therapie festgehalten. Anhand von Patientenakten und der bereits dokumentierten Daten auf Basis der bereits vorhandenen Daten aus der Tabelle von Dr. Elena Sperk, Mitarbeiterin der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Mannheim, wurde die Langzeitnachsorge vervollständigt. Durch Telefonate mit den Patientinnen, den behandelnden Gynäkologen, Internisten und Angehörigen von Verstorbenen wurden, nach

eingeholtem Einverständnis, fehlende Ergebnisse und Informationen ergänzt. Die Hauttoxizitäten wurden in einer Untergruppe von 15 repräsentativen Patienten durch das LENT-SOMA Schema dokumentiert und analysiert.

Anschließend erfolgte eine Auswertung durch Excel Version 16.12 und SPSS Version 20.

### 3.3. Patientenpool der Universitätsklinik Köln

Das Patientenkollektiv der Universitätsklinik Köln beträgt 10 Patientinnen. Diese erhielten im Zeitraum zwischen 2010 und 2013 intraoperativ eine Re-Bestrahlung. Alle 10 Patientinnen wurden aufgrund eines Mammakarzinomrezidivs behandelt. Es wurde ebenfalls mit dem INTRABEAM™ System (Zeiss, Meditec, Oberkochen, Deutschland) bestrahlt. Der Tumor wurde in der Pathologie histologisch untersucht und klassifiziert. Die Patientinnen hatten eine regelmäßige jährliche Nachsorgeuntersuchung. Diese beinhaltete die klinische Untersuchung, Mammographie, Ultraschall und die Auswertung des kosmetischen Ergebnisses. In der Erhebung der Daten wurden alle verfügbaren Patienten- und Tumormerkmale erhoben. Die Entwicklung von Lokalrezidiven, Fernmetastasen, sekundären Karzinomen und die Überlebensrate wurden dokumentiert. Akute und späte Toxizitäten wurden festgehalten. Hauttoxizitäten wurden anhand des LENT-SOMA Kriterien dokumentiert. Detaillierte Angaben zur empfohlenen und/oder durchgeführten systemischen Therapie lagen im Datensatz der Patientinnen aus der Universitätsklinik Köln nicht vor. Nach Angaben der kooperierenden ärztlichen Kollegin aus Köln wurde die systemische Therapie bei den Patientinnen gemäß Empfehlungen aus dem Tumorboard in der Rezidivsituation durchgeführt. Da die IORT als Maßnahme keinen Einfluss auf die Empfehlungen zur systemischen Therapie bei beiden Patientinnenkollektiven hat, wurde in dieser Arbeit nicht weiter darauf eingegangen.

### 3.4. Fusion des Patientenpools der Universitätsklinik Mannheim mit dem der Universitätsklinik Köln

Die beiden oben beschriebenen Patientinnenkollektive der Universitätsklinik Mannheim und der Universitätsklinik Köln wurden zusammengelegt. Die IORT wurde mit dem INTRABEAM™-Gerät (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Deutschland) unter Verwendung von 50 kV-Röntgenstrahlen durchgeführt. Die Dosis an der

Applikatoroberfläche betrug bei den meisten Patienten 20,0 Gy (n=39). Bei 2 Patienten wurde (aus technischen Gründen) eine Dosis von 14,7 Gy appliziert.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 20) durchgeführt. Das krankheitsfreie Überleben zwischen Primärdiagnose und Lokalrezidiv des Mammakarzinoms, das krankheitsfreie Überleben zwischen dem Auftreten des Mammakarzinomrezidivs und dem Zeitpunkt der Analyse sowie das Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

### 3.5. Lebensqualität-Erhebung des Patientenpools der Universitätsklinik Mannheim

Den zum Zeitpunkt der Erhebung noch lebenden Patientinnen des Patientenkollektivs wurden, nach telefonischer Rücksprache, zweierlei Fragebögen, der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und der EORTC QLQ-BR23, zugeschickt. Beide Fragebögen stammen von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), welches eine gemeinnützige Organisation im Bereich der Krebsforschung ist. Seit 1986 fördert sie ein Forschungsprogramm zur Entwicklung eines integrierten, reproduzierbaren Ansatzes zur Bewertung der Lebensqualität von Patienten, die an internationalen Studien teilnehmen.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) (Core Quality of Life Questionnaire), beinhaltet 30 Fragen (Items) und wird bei krebserkrankten Patienten eingesetzt. Das Krankheitsstadium wird hierbei nicht berücksichtigt. Ein umfassendes Selbstbeurteilungsverfahren hilft hier bei der Erfassung der Lebensqualität des Patienten. Der EORTC QLQ-C30 kann durch weitere Fragebögen für spezielle Krebserkrankungen erweitert werden, wie beispielsweise hier um den EORTC QLQ-BR23, wodurch man eine spezifischere Erfassung der Lebensqualität für das jeweilige Patientenkollektiv erlangt. Der Fragebogen beginnt mit der Erfassung der Initialen, des Geburtsdatums sowie des Datums des Tages, an dem der Fragebogen ausgefüllt wird. Auf eine ausdrückliche vertrauliche Handhabe der angegebenen Daten wird im Erklärungstext hingewiesen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst verschiedene Skalen. Fünf funktionelle Skalen (physische Funktion (Fragen 1-5), Rollenfunktion (Fragen 6 und 7), kognitive Funktion (Fragen 20 und 25), emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) und soziale Funktion (Fragen 26 und 27)), drei Symptomskalen (Müdigkeit (Fragen 10, 12 und 18), Schmerz (Fragen 9 und 19), Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14 und 15)), eine globale Gesundheits- und Lebensqualität-Skala (Fragen 29 und 30), sowie sechs Einzelfragen/Items (Kurzatmigkeit (Frage 8), Schlafstörungen (Frage 11),

Appetitlosigkeit (Frage 13), Durchfall (Frage 17), Obstipation (Frage 16) und finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28)).<sup>88, 89</sup> Welche Items zu welchen Untersuchungseinheiten gehören wird in Tabelle 13 im Überblick dargestellt. Der Fragebogen ist ohne fremde Hilfe von der Patientin ausfüllbar. Durchschnittlich benötigt man zum Ausfüllen des Fragebogens ca. 10 Minuten. Die ersten 28 Fragen werden numerisch in einem Zahlenbereich von 1 - 4 beantwortet. Es können angekreuzt werden: Überhaupt nicht (=1), Wenig (=2), Mäßig (=3) und Sehr (=4). Die Fragen 29 und 30 behandeln den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der letzten Woche und werden auf einer Skala von 1-7 beantwortet (Abb. 1).

Für eine krankheitsspezifische Betrachtung wurde zusätzlich der Fragebogen EORTC QLQ-BR23 (Breast cancer-specific Quality of Life Questionnaire), welcher spezifisch auf Patienten/Patientinnen mit Mammakarzinom ausgerichtet ist, hinzugezogen. Er wurde zur Ergänzung des EORTC QLQ-C30 entwickelt, um so eine spezifischere Erhebung der Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen zu erlangen. Dieser Fragebogen besteht aus 23 Items, welche die Lebensqualität, die Krankheitssymptome, die Nebenwirkungen durch unterschiedliche Therapien des Mammakarzinoms, das Körperbild, die Sexualität, sowie die Zukunftsperspektive der betroffenen Patientin abdecken (Abb.2).<sup>90</sup> Welche Items zu welchen Untersuchungseinheiten gehören wird in Tabelle 14 genauer dargestellt. Auch hier werden die Antworten der Patientinnen numerisch in einem Zahlenbereich von 1 - 4 erfasst. Auch hier können folgende Möglichkeiten angekreuzt werden: Überhaupt nicht (=1), Wenig (=2), Mäßig (=3) und Sehr (=4). Anschließend an die Datenerhebung erfolgt die Auswertung durch Excel Version 16.12 und SPSS Version 20. Für die Auswertungen werden die numerischen Äquivalente der Aussagen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ summiert und daraus der Mittelwert errechnet. Um die Interpretation der Daten zu erleichtern, werden diese linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert.<sup>91</sup> Dies erfolgt anhand des EORTC Scoring Manuals. Zunächst wird hierfür der Raw Score ermittelt. Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert der Items der jeweiligen Skalen. Um Messwerte zwischen 0 und 100 zu erlangen, muss eine lineare Transformation des Raw Scores durchgeführt werden, dessen Ergebnis als Score (S) bezeichnet wird. Zu dieser Berechnung ist zusätzlich die Variable „Range“ notwendig. Diese berechnet sich aus der Differenz zwischen maximal und minimal möglichem Raw Score. Die Range für die Fragen 1 bis 28 des QLQ-C30 und 1 bis 23 des QLQ-BR23 liegt bei 3 (4-1). Die Range für die Fragen 29 und 30 des QLQ-C30 liegt bei 6

(7-1). Für die Ermittlung der Funktionsskala wird der Score mit folgender Formel ermittelt:<sup>91, 92</sup>

$$S = \left(1 - \frac{(RS - 1)}{range}\right) \times 100$$

Ausgenommen sind hier die Ermittlung der sexuellen Freude und sexuellen Funktion des QLQ-BR23. Diese werden anhand der untenstehenden Formel ermittelt.

Für die Ermittlung der Symptomskala, der sexuellen Funktion und Freude, sowie des Gesundheitszustands und der Lebensqualität wird der Score mit folgender Formel ermittelt:<sup>91</sup>

$$S = \left(\frac{RS - 1}{range}\right) \times 100$$

Ein hoher Wert in der Funktionsskala bedeutet ein hohes Maß an Funktion, ein hoher Wert in der Lebensqualitätsskala ein hohes Maß an Lebensqualität und ein hoher Wert in der Symptomskala ein hohes Maß an Symptomen.

	<b>Anzahl der Items</b>	<b>Item Range</b>	<b>Version 3.0 Item Nummer</b>
<b>FUNKTIONSSKALA</b>			
<b>Physische Funktion</b>	5	3	1 bis 5
<b>Rollenfunktion</b>	2	3	6, 7
<b>Kognitive Funktoion</b>	2	3	20, 25
<b>Emotionale Funktion</b>	4	3	21 bis 24
<b>Soziale Funktion</b>	2	3	26, 27
<b>SYMPTOMSKALA</b>			
<b>Fatigue</b>	3	3	10, 12, 18
<b>Schmerz</b>	2	3	9, 19
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	2	3	14, 15
<b>Dyspnoe</b>	1	3	8
<b>Schlafstörungen</b>	1	3	11
<b>Appetitlosigkeit</b>	1	3	13
<b>Obstipation</b>	1	3	16
<b>Diarrhoe</b>	1	3	17
<b>Finanzielle Probleme</b>	1	3	28
<b>GLOBALER GESUNDHEITSSTATUS</b>			
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>	2	6	29, 30

*Tabelle 13: Darstellung der Zusammensetzung der Untersuchungseinheiten durch Items des Fragebogens EORTC-QLQ-C30.*

	<b>Anzahl der Items</b>	<b>Item Range</b>	<b>Version 3.0 Item Nummer</b>
<b>FUNKTIONSSKALA</b>			
<b>Körperbild</b>	4	3	9 bis 12
<b>Sexuelle Funktion</b>	2	3	14, 15
<b>Sexuelle Freude</b>	1	3	16
<b>Zukunftsperspektive</b>	1	3	13
<b>SYMPTOMSKALA</b>			
<b>Nebenwirkungen</b>	7	3	1 bis 4, 6 bis 8
<b>Brustsymptome</b>	4	3	20 bis 23
<b>Armsymptome</b>	3	3	17 bis 19
<b>Haarverlust</b>	1	3	5

*Tabelle 14: Darstellung der Zusammensetzung der Untersuchungseinheiten durch Items des Fragebogens EORTC-QLQ-BR23*

Um die Zuverlässigkeit (Reliabilität) der Analyse zu überprüfen, wird anschließend das Cronbach's  $\alpha$  berechnet. Eine hohe Zuverlässigkeit bedeutet, dass bei einer Wiederholung des Fragebogens unter gleichen Bedingungen ähnliche Ergebnisse erzielt werden würden. Das Cronbach's  $\alpha$  wird bei den Scores errechnet, die durch zwei oder mehr Items gebildet werden. Für single-Item Fragen ist es hingegen nicht sinnvoll das Cronbach's  $\alpha$  zu berechnen.<sup>93</sup> Im EORTC-QLQ-C30 wird das Cronbach's  $\alpha$  für physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen berechnet. Da die Lebensqualität und der Gesundheitszustand einzelne Items sind und diese beiden Fragen daher eine geringe Reliabilität haben, wird zur Berechnung des Cronbach's  $\alpha$  aus den beiden Items ein Score gebildet. Im EORTC-QLQ-BR23 wird die Zuverlässigkeit der Fragen zu Körperbild, sexueller Funktion, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptomen und Armsymptomen anhand des Cronbach's  $\alpha$  überprüft. Werte von  $>0,7$  werden als akzeptabel gesehen. Werte von  $>0,8$  gelten als gut und Werte von  $>0,9$  als exzellent. Werte  $<0,7$  gelten als fragwürdig ( $>0,6$ ), schlecht ( $>0,5$ ) bzw. als nicht akzeptabel ( $<0,5$ ).<sup>93</sup> Die Ermittlung des Cronbach's  $\alpha$  erfolgt über Excel Version 16.34 und SPSS Version 20.





## EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

### Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammensein</u> oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

**Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1            2            3            4            5            6            7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1            2            3            4            5            6            7

sehr schlecht

ausgezeichnet



## EORTC QLO - BR23

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder tränten sie?	1	2	3	4
34. Haben Sie Haarausfall?	1	2	3	4
35. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen?	1	2	3	4
42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4

<b>Während der letzten <u>vier</u> Wochen:</b>	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
44. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
45. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv? (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
46. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude an Sex?	1	2	3	4

Bitte wenden

<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
47. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter?	1	2	3	4
48. War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen?	1	2	3	4
49. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?	1	2	3	4
50. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?	1	2	3	4
51. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen?	1	2	3	4
52. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene oder schuppige Haut)?	1	2	3	4

## 4. ERGEBNISSE

Für die Auswertung wurde die Patientencharakteristik, die onkologische Sicherheit und die Toxizität in den jeweiligen Patientinnenkollektiven betrachtet und im Anschluss verglichen. Die Lebensqualität des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Mannheim wurde ausgewertet und mit der Lebensqualität von mastektomierten Patientinnen verglichen.

### 4.1. Ergebnisse des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Mannheim

#### 4.1.1. Patientencharakteristik der Universitätsklinik Mannheim

Im Zeitraum von 2002 – 2014 wurde bei 32 Patientinnen in Mannheim eine IORT aufgrund eines Mammakarzinomrezidivs oder DCIS-Rezidivs (n=29 = 90,6%) bzw. in Folge eines Morbus Hodgkin (n=3 = 9,4%) mit anschließendem Mammakarzinom, durchgeführt. Die Patientinnen sind zwischen 1921 und 1971 geboren. Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation war 63 Jahre (43-87). Die systemische Therapie wurde im Rahmen der Tumorkonferenz des interdisziplinären Tumorboards nach den jeweils aktuellen Empfehlungen aus der S3-Leitlinie und internationalen Empfehlungen festgelegt. In dem vorliegenden Patientenpool liegt die Bestrahlungsdauer zwischen 12 und 52 Minuten. Die mittlere Bestrahlungszeit betrug 26,0 Minuten. Bei den meisten Patientinnen (n=30) betrug die Dosis der Bestrahlung 20 Gy. 2 Patientinnen (6,3%) erhielten 14,7 Gy. Die Applikatorgröße variierte zwischen 2,5 cm und 5,0 cm. In 31,7% aller Fälle wurde ein Applikatordurchmesser von 4 cm gewählt.

Eine Patientin (3,1%) erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie. 4 Patientinnen (9,4%) hatten die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie, eine Patientin davon schloss diese Therapie ab (3,1%). Eine Patientin lehnte die Therapie direkt ab. 2 Patientinnen haben die Chemotherapie nach einem Zyklus, aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, abgebrochen. 9 Patientinnen hatten bereits eine Chemotherapie im Rahmen ihrer Erstdiagnose. 8 Patientinnen im Rahmen der ersten Mammakarzinomerkrankung. Eine Patientin aufgrund der Morbus Hodgkin-Erkrankung.

68,8% der Patientinnen (n=22) waren Östrogenrezeptor positiv, 21,9% (n=7) waren Östrogenrezeptor negativ. 62,5% (n=20) der Patientinnen waren Progesteronrezeptor positiv und 28,1% (n=9) waren Progesteronrezeptor negativ. Von 3 Patientinnen gibt

es keine Angabe zum Rezeptorstatus (9,3%). 19 Patientinnen (59,4%) erhielten eine antihormonelle Therapie mit einem Aromataseinhibitor (n=5, 15,6%) oder einem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator (n=13, 40,6%). Eine Patientin erhielt sowohl einen Aromataseinhibitor als auch einen selektiven Östrogenrezeptor-Modulator (3,1%).

9,4% (n=3) hatten einen HER-2/neu-Rezeptor positiven Status, 65,6% (n=21) zeigten einen negativen Status. Bei 8 Patientinnen gibt es keine Angaben zum HER-2/neu-Rezeptor. Bei 3 HER-2/neu-Rezeptor positiven Patientinnen (9,4%) war eine Antikörpertherapie indiziert, 2 Patientinnen (6,3%) lehnten diese ab, über die dritte Patientin gibt es keine Angaben über die Durchführung der Therapie. Tabelle 15 bis Tabelle 19 zeigen die Tumoreigenschaften im Kollektiv nach erfolgter IORT.

<b>T-Stadium</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>
<b>pTis</b>	3,1	1
<b>pT1 a-c</b>	93,8	30
<b>pT2</b>	3,1	1

*Tabelle 15: pT-Stadium des Rezidivs im Kollektiv Mannheim*

<b>N-Stadium</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>
<b>pN0</b>	53,1	17
<b>pN1</b>	6,3	2
<b>Nx</b>	34,4	11
<b>Keine Angabe</b>	6,3	2

*Tabelle 16: N-Stadium des Rezidivs im Kollektiv Mannheim*

<b>M-Stadium</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>
<b>cM0</b>	78,1	25
<b>cM1</b>	6,3	2
<b>Mx</b>	9,4	3
<b>Keine Angaben</b>	6,3	2

*Tabelle 17: M-Stadium bei Rezidivdiagnose im Kollektiv Mannheim*

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>
<b>Rechte Brust</b>	37,5	12
<b>Linke Brust</b>	56,3	18
<b>Keine Angabe</b>	6,3	2
<b>Quadranteneinteilung</b>		
<b>3 Uhr</b>	0	0
<b>6 Uhr</b>	3,1	1
<b>9 Uhr</b>	0	0
<b>12 Uhr</b>	3,1	1
<b>Oben außen</b>	37,5	12
<b>Oben innen</b>	15,6	5
<b>Unten außen</b>	9,4	3
<b>Unten innen</b>	12,5	4
<b>Zentral</b>	12,5	4

*Tabelle 18: Lokalisation des Tumors im Kollektiv Mannheim*

<b>Histologische Einteilung</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>
<b>Invasiv-duktral</b>	68,8	22
<b>Invasiv/tubulo-lobulär</b>	18,8	6
<b>Mucinös</b>	3,1	1
<b>Adenoid-zystisch</b>	3,1	1
<b>DCIS</b>	3,1	1
<b>Keine Angabe</b>	3,1	1

*Tabelle 19: Histologische Einteilung im Kollektiv Mannheim*

#### 4.1.2. Onkologische Sicherheit des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Mannheim

Aus dem Patientenkollektiv von 32 Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der Analyse 20 Patientinnen (62,5%) tumorfrei. 9 Patientinnen (28,1%) waren verstorben. Von den 32 Patientinnen bekamen 6 Patientinnen (18,8%) Metastasen, von denen 5 Patientinnen (15,6%) starben. 3 Patientinnen (9,4%) hatten ein Lokalrezidiv, von denen 2 Patientinnen (6,3%) starben. Ebenfalls 3 Patientinnen (9,4%) erkrankten an einem Zweitkarzinom, von denen 2 Patientinnen (6,3%) starben. Insgesamt wurde bei 4

Patientinnen (12,5%) eine sekundäre Ablatio durchgeführt (Tab. 20). Das Gesamtüberleben lag bei 71,9% (n=23).

	<b>Tumorfrees Überleben</b>	<b>Zweit- karzinome</b>	<b>Lokal- rezidive</b>	<b>Metastasen</b>
<b>Anzahl (n / %)</b>	20 / 62,5	3 / 9,4	3 / 9,4	6 / 18,8
<b>Ablatio</b>	3	0	1	0
<b>Dosis IORT (Gy)</b>	20	20	20	20
<b>Durchschnittliche Bestrahlungs-zeit in Minuten (Minimum- Maximum)</b>	25,2 (12,3-52,2)	31,0 (18,6-49,5)	31,5 (18,6- 49,5)	25,2 (18,6-26,8)
<b>Durchschnittliche Applikations- größe in cm (Minimum- Maximum)</b>	3,6 (2,0-5,0)	3,8 (3,0-5,0)	3,8 (3,0-5,0)	3,8 (3,0-4,0)
<b>Verstorben</b>	0	2	2	5

*Tabelle 20: Onkologische Sicherheit nach IORT bei vorbestrahlten Patientinnen mit Mammakarzinomrezidiv des Universitätsklinikums Mannheim*

#### 4.1.3. Toxizität des Patientinnenkollektivs der Universitätsklinik Mannheim

Für die Auswertung wurde das Auftreten bzw. Vorhandensein von Toxizitäten nach 5 Jahren bei 15 Patientinnen betrachtet (Abb. 3).



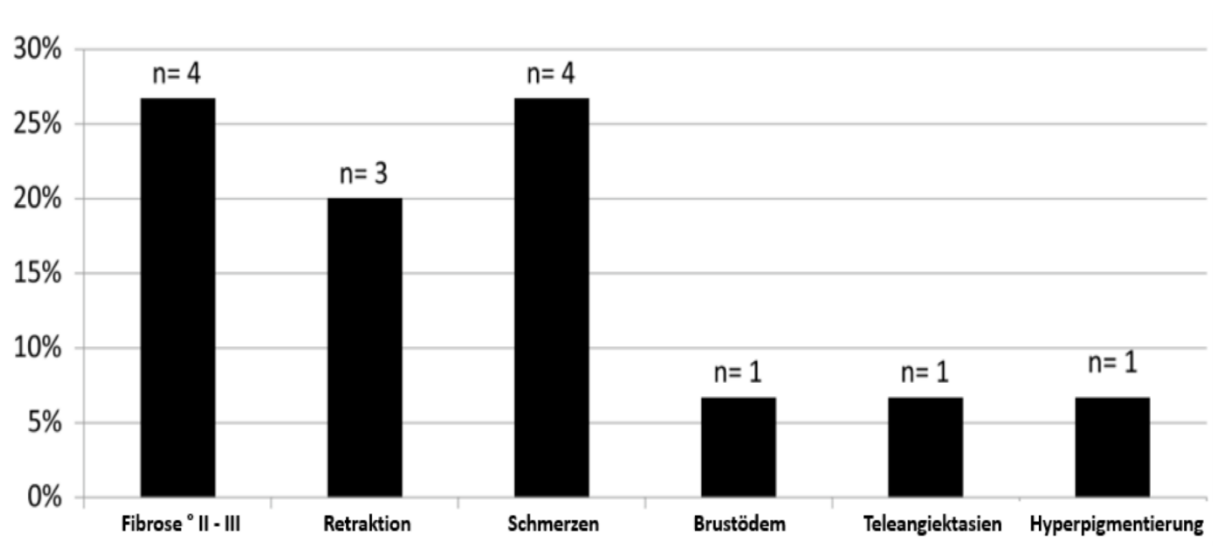


Abbildung 3: Kumulative Inzidenz später Nebenwirkungen nach 5 Jahren bezogen auf 15 Patientinnen

4 Patientinnen (26,7%) weisen nach 5 Jahren eine Fibrose Grad 2 oder höher auf. 3 Patientinnen (20%) haben im Bereich der Narbe Ein- bzw. Verziehungen und 4 Patientinnen (26,7%) haben Schmerzen im Bereich des mit IORT bestrahlten Gebiets. 1 Patientin (6,7%) weist Ödeme auf, ebenfalls 1 Patientin (6,7%) hat im Bereich des Re-Bestrahlten Gebiets Teleangiektasien und 1 Patientin (6,7%) hat Pigmentstörungen entwickelt. Bei den Patientinnen sind keine Hinweise auf Ulzerationen und Lymphödeme. In dem Patientinnenkollektiv treten nach 5 Jahren keine Toxizitäten über Grad 3 auf.

#### 4.2. Ergebnisse des Patientinnenkollektivs der Universitätsklinik Köln

##### 4.2.1. Patientinnencharakteristik der Universitätsklinik Köln

Im Zeitraum von 2010 – 2013 wurde bei 10 Patientinnen in Köln eine IORT aufgrund eines Mammakarzinomrezidivs (n=10; 100%) durchgeführt. Die Patientinnen sind zwischen 1938 und 1968 geboren. Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation war 53 Jahre (Bereich: 41-75 Jahre).

Geplant war, wie bei dem Patientinnenpool der Universitätsklinik Mannheim, für alle Patientinnen nach Vorbelastung eine alleinige IORT.

In dem Patientinnenpool der Universitätsklinik Köln liegt die Bestrahlungsdauer zwischen 18 und 28 Minuten. Bei allen Patientinnen betrug die Dosis der Bestrahlung 20 Gy. Die Applikatorgröße variierte zwischen 2,5 cm und 4,0 cm.

Ob eine systemische Therapie erfolgte, wurde in diesem Patientinnenpool nicht erhoben. Die Patientinnen wurden allerdings nach Rücksprache mit den kooperierenden Ärztinnen aus der Universitätsklinik Köln alle im dortigen Tumorboard des Brustzentrums in Köln besprochen und die Therapieempfehlungen mit den Patientinnen besprochen. Alle Empfehlungen zu Therapiemaßnahmen basieren auf der zum damaligen Zeitpunkt gültigen S3-Leitlinie.

Tabelle 21 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Stufen im T-Stadium im Kollektiv. Ein Großteil der Patientinnen (60%) wies ein T1-Stadium auf. 2 Patientinnen zeigten ein DCIS.

<b>T-Stadium</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>
<b>rpTis</b>	20	2
<b>rpT1 a-c</b>	60	6
<b>rpT2</b>	20	2

*Tabelle 21: T-Stadium im Kollektiv Köln*

70% der Patientinnen (n=7) waren Östrogenrezeptor positiv, 50% (n=5) waren Progesteron Rezeptor positiv und 30% (n=3) hatten einen HER-2/neu-Rezeptor positiven Status.

Tabelle 22 zeigt die Lokalisation des Tumors. Die linke Brust war häufiger betroffen als die rechte Brust. Bei 30% der Patientinnen lag ein Befall der rechten Brust vor, die linke Brust war bei 70% befallen. Am häufigsten war der Tumor im oberen äußeren Quadranten lokalisiert (40%).

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>
<b>Rechte Brust</b>	30	3
<b>Linke Brust</b>	70	7
<b>Quadranteneinteilung</b>		
<b>3 Uhr</b>	10	1
<b>6 Uhr</b>	10	1
<b>9 Uhr</b>	10	1
<b>12 Uhr</b>	0	0
<b>Oben außen</b>	40	4
<b>Oben innen</b>	20	2
<b>Unten außen</b>	0	0
<b>Unten innen</b>	10	1
<b>Zentral</b>	0	0

*Tabelle 22: Lokalisation des Tumors im Kollektiv Köln*

Im histologischen Befund (Tab. 23) waren invasiv-duktales Karzinome die häufigsten mit 80% (n=8).

<b>Histologische Einteilung</b>	<b>Prozent</b>	<b>N</b>
<b>Invasiv-duktales</b>	80	8
<b>DCIS</b>	20	2

*Tabelle 23: Histologische Einteilung im Kollektiv Köln*

4.2.2. Onkologische Sicherheit des Patientinnenkollektivs der Universitätsklinik Köln  
 Aus dem Patientinnenkollektiv von 10 Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der Analyse 8 Patientinnen (80%) tumorfrei. 1 Patientin (10%) war verstorben. Von den 10 Patientinnen bekamen 2 Patientinnen (20%) Metastasen, von denen 1 Patientin, die bereits oben genannte, gestorben ist. Keine Patientin erkrankte an einem Lokalrezidiv, Axillarezidiv oder Zweitkarzinom. Das Gesamtüberleben dieses Kollektivs liegt bei 90% (n=9). Dies ist in Tabelle 24 nochmals dargestellt.

	<b>Tumorfrees Überleben</b>	<b>Zweit- karzinome</b>	<b>Lokal- rezidive</b>	<b>Metastasen</b>
<b>Anzahl (n / %)</b>	8 / 80	0 / 0	0 / 0	2 / 20
<b>Dosis IORT (Gy)</b>	20	20	20	20
<b>Durchschnittliche Bestrahlungszeit in Minuten (Minimum- Maximum)</b>	22,3 (18-28)		23 (20 - 26)	
<b>Durchschnittliche Applikatorgröße in cm (Minimum- Maximum)</b>	3,3 (2,5-4,0)		3,3 (3,0-3,5)	
<b>Verstorben</b>	0		1	

*Tabelle 24: Onkologische Sicherheit nach IORT bei vorbestrahlten Patientinnen mit Mammakarzinomrezidiv des Universitätsklinikums Köln*

#### 4.3. Ergebnisse der gemeinsamen Analyse der Patientinnenkollektive der Universitätskliniken Mannheim und Köln

Insgesamt wurden 41 Patientinnen in diese Analyse einbezogen. Eine Patientin wurde von der Analyse ausgeschlossen.

##### 4.3.1. Patientinnencharakteristiken der Patientinnenkollektive der Universitätskliniken Mannheim und Köln

Die Charakteristiken der Patientinnen sowie Einzelheiten des histologischen Subtyps oder der Therapie bezüglich des aktuellen Mammakarzinoms sind in den Tabellen 14-22 dargestellt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 60 Jahre (Bereich: 41-86 Jahre). In diese Kohorte wurden 39 Patientinnen aufgrund eines Tumorrezidivs in der Brust (IBTR) und 3 Patientinnen mit Morbus Hodgkin in der Vorgeschichte mit vorheriger externer Strahlentherapie des Mediastinums aufgenommen. Von diesen Patientinnen hatten 3 Patientinnen ein DCIS-Rezidiv nach primärem Mammakarzinom. Das mediane Intervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv betrug 9,3 Jahre (Bereich 1,9-22,4 Jahre)

#### 4.3.2. Onkologische Sicherheit der Patientinnenkollektive der Universitätskliniken Mannheim und Köln

Für 38 Patientinnen konnten in der Nachsorgezeit Daten erhoben werden, 3 Patientinnen gingen während der Nachsorgezeit verloren. 3 Patientinnen mit zeitgleich diagnostizierten Metastasen zum Zeitpunkt der BET und IORT wurden für die Berechnung des metastasenfremen Überlebens ausgeschlossen. Bei 3 Patientinnen traten lokale Rezidive auf (7,9%, durchschnittlich nach 52,5 Monaten (Bereich: 4-170 Monate)). Metastasen traten bei 7 Patientinnen (20,0%, durchschnittlich nach 58,0 Monaten (Bereich: 2-170 Monate)) und 9 Patientinnen starben (23,7%, durchschnittlich nach 58,0 Monate (Bereich: 4-170 Monaten)). Das lokale rezidivfreie Überleben betrug 89,7% nach 5 Jahren (Abb. 4). Das metastasenfremie Überleben betrug 79,7% nach 5 Jahren (Abb. 5) und das Gesamtüberleben 82,7% nach 5 Jahren (Abb. 6).

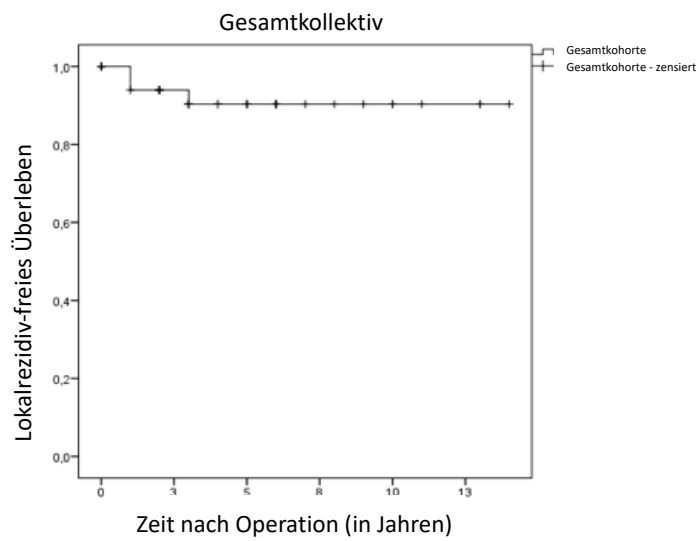


Abbildung 4: Lokalrezidiv-freies Überleben des Patientinnenkollektivs aus Mannheim und Köln

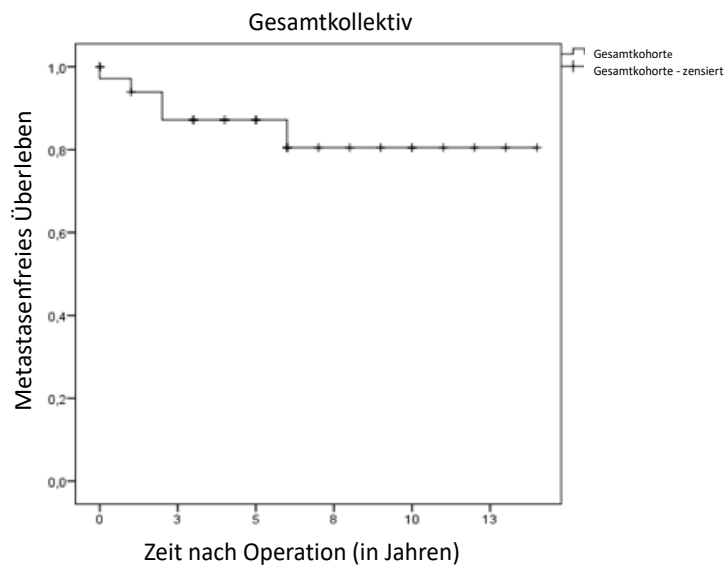


Abbildung 5: Metastasenfreies Überleben des Patientinnenkollektivs aus Mannheim und Köln

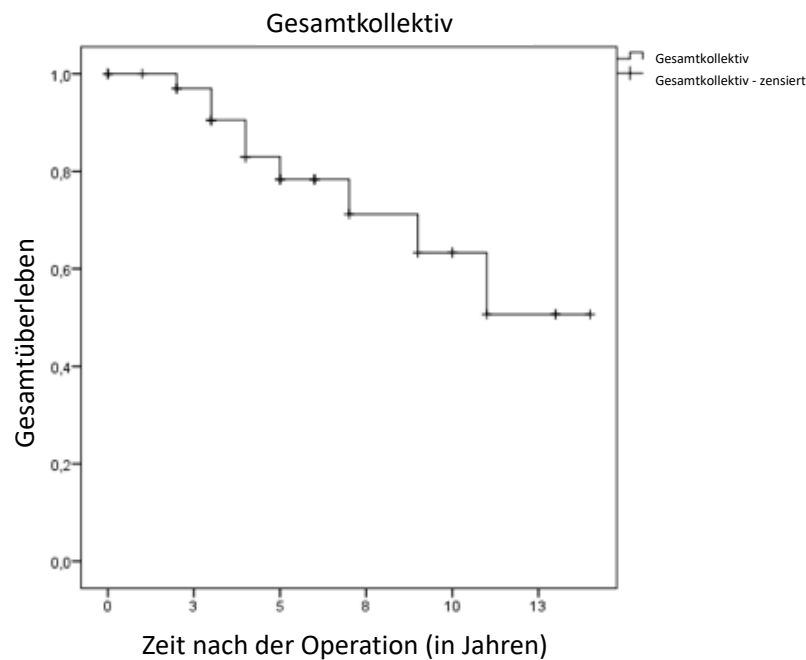


Abbildung 6: Gesamtüberleben des Patientinnenkollektivs aus Mannheim und Köln

#### 4.4. Ergebnisse der Lebensqualitäts-Erhebung der Universitätsklinik Mannheim

Zum Zeitpunkt der Erhebung der Lebensqualität waren 9 Patientinnen (28,1%) verstorben. 18 Patientinnen (56,3%) wurden telefonisch erreicht und 5 Patientinnen (15,6%) waren telefonisch nicht zu erreichen (verzogen/kein Interesse/falsche Telefonnummer). Eine der 18 erreichbaren Patientinnen lehnte die Befragung durch den Fragebogen direkt ab. 17 Patientinnen (53,1%) erhielten einen Fragebogen. 12 Fragebögen waren rückläufig, was einer Rücklaufquote von 70,5% entspricht. Von den 12 rückläufigen Fragebögen hatten 2 Patientinnen im späteren Verlauf eine Ablatio erhalten. Diese Patientinnen wurden nicht ausgeschlossen, da die Lebensqualität in der Querschnittsanalyse dieses Kollektivs Im Gesamtkontext aller erfolgten Therapie bis zum Abfragezeitpunkt bewertet werden sollte. Bei einem solch kleinen Patientinnenkollektiv waren jegliche Subgruppen-Analysen zu spezifischen Therapien wie beispielsweise einer Ablatio im weiteren Verlauf der Erkrankung nach der IORT nicht sinnvoll und nicht beabsichtigt. Für die Auswertung wurde der Mittelwert der beantworteten Fragen der 12 Fragebögen berechnet. Ein höherer Mittelwert, bzw. eine höhere Bewertung stellt ein höheres ("besseres") Niveau des Gesundheitszustands,

der Lebensqualität und der Funktionsfähigkeit sowie ein höheres ("schlechteres") Niveau der Symptome dar.

#### 4.4.1. Ergebnisse des EORTC QLQ-C30

Für die Auswertung wurde der EORTC-QLQ-C30 nach erfolgter IORT bei 12 Patientinnen betrachtet (Tab. 25). Zum Zeitpunkt der Verteilung des Fragebogens waren die Patientinnen im Alter von 59 bis 86 Jahren. In Abbildung 7 ist ersichtlich, dass im Durchschnitt die Lebensqualität überhaupt nicht (1) bis wenig (2) beeinträchtigt ist. Bei der Ermittlung des Scores liegt die Lebensqualität bei 71,2 von 100 Punkten. Bei den Fragen zur Funktionsskala und Symptomskala liegt der Mittelwert des Patientinnenkollektivs zwischen 1 und 2 und ist bei der Ermittlung des Scores in allen Funktionen  $> 75,0$  von 100 Punkten. Mittelwerte im Bereich einer mäßigen bzw. schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität sind nicht erreicht. Ein Score  $< 50$  wird weder bei den Funktionsskalen noch beim globalen Gesundheitsstatus, bei denen höhere Werte für ein hohes Maß an Funktion und Lebensqualität stehen, erreicht. Hier ist der Minimalwert 68,2 (Gesundheitszustand der letzten Woche). Bei den Symptomskalen, bei denen höhere Werte für ein höheres Maß an Symptomen stehen, sind wiederum keine Werte  $> 50$  von 100 Punkten erhoben worden. Hier ist der Maximalwert 39,0 (Schlafstörungen). Am häufigsten geben die Patientinnen Beschwerden im Hinblick auf Schlafstörungen und Fatigue, gefolgt von Schmerzen an. Am wenigsten leiden die Patientinnen unter Übelkeit und Erbrechen sowie finanziellen Problemen. Auch Dyspnoe und Diarrhoe liegen mit 8,3 von 100 Punkten in einem niedrigen Niveau. Bei den Fragen 29 und 30, zum Thema Gesundheitszustand und Lebensqualität, liegen die Mittelwerte bei 5,09 bzw. 5,27, was in der grafischen Darstellung in Abbildung 8 dargestellt wird.



	Item	Score	Mittelwert	SD
<b>Funktionsskala*</b>				
Physische Funktion	1-5	82,7	1,52*	0,91
Rollenfunktion	6,7	75,0	1,75*	0,89
Kognitive Funktion	20,25	83,3	1,50*	0,66
Emotionale Funktion	21-24	80,0	1,60*	0,64
Soziale Funktion	26,27	80,0	1,60*	0,84
<b>Symptomskala*</b>				
Fatigue	10,12,18	32,3	1,97*	0,97
Schmerz	9,19	29,3	1,88*	0,99
Übelkeit und Erbrechen	14,15	2,7	1,08*	0,28
Dyspnoe	8	22,3	1,67*	0,98
Schlafstörungen	11	39,0	2,17*	1,11
Appetitlosigkeit	13	8,3	1,25*	0,62
Obstipation	16	14,0	1,42*	0,90
Diarrhoe	17	8,3	1,25*	0,62
Finanzielle Probleme	28	5,7	1,17*	0,39
<b>Gesundheitszustand der letzten Woche**</b>	29	68,2	5,09**	1,45
<b>Lebensqualität der letzten Woche**</b>	30	71,2	5,27**	1,35

\*Je höher die Zahlen, desto weniger Funktion bzw. mehr Symptom  
Überhaupt nicht = 1, Wenig = 2, Mäßig = 3, Sehr = 4

\*\* Je höher die Zahlen, desto besser die Lebensqualität/Gesundheitszustand  
Sehr schlecht = 1, ausgezeichnet = 7

*Tabelle 25: Ergebnisse des EORTC QLQ-C30*

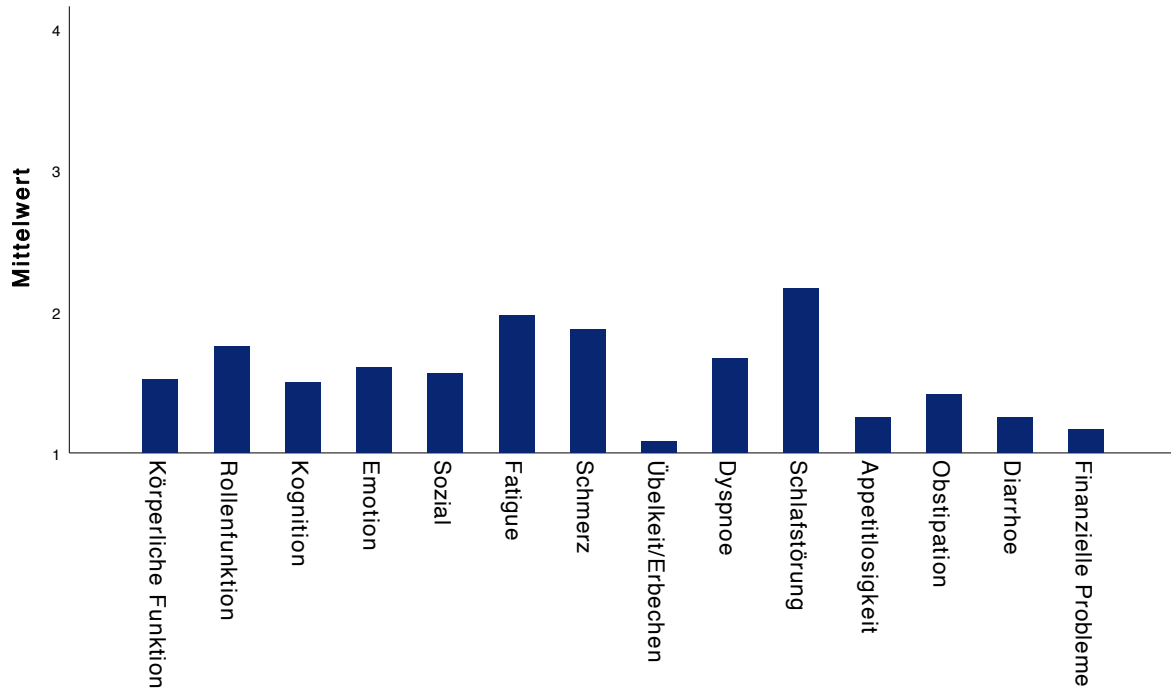


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Funktionsskala sowie der Symptomskala des EORTC-QLQ-C30

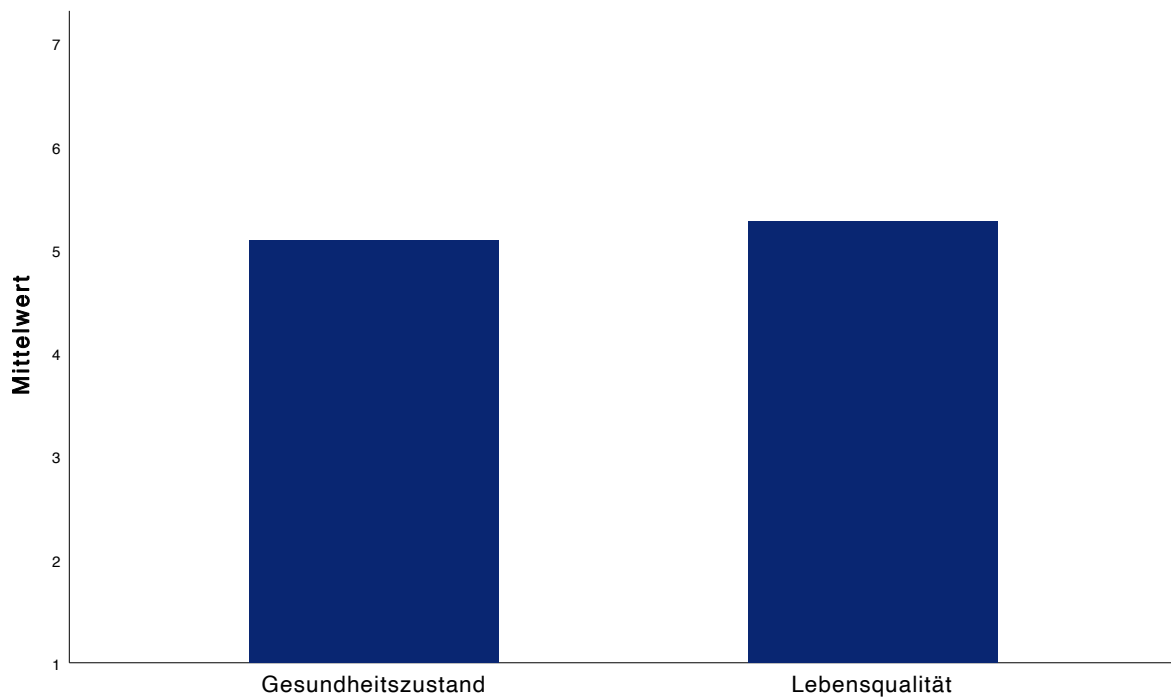


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30

Drei der Skalen (Rollenfunktion, Fatigue, Globaler Gesundheitszustand und Lebensqualität) zeigen eine exzellente Reliabilität. Emotionale Funktion, soziale Funktion und Schmerzen zeigen anhand des Cronbach's  $\alpha$  eine gute Zuverlässigkeit. Das Cronbach's  $\alpha$  für physische Funktion liegt mit 0,726 in einem akzeptablen Bereich (Tab. 26). Die Berechnung der kognitiven Funktion ergibt leider einen nicht akzeptablen Wert von 0,333. Dies kann in Zusammenhang mit der niedrigen Anzahl ( $n=12$ ) der Patientinnenkohorte gebracht werden. Jedoch decken die Fragen der Skala kognitive Funktion unterschiedliche Kognitionen ab (Frage 20: Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen? Frage 25: Hatten Sie Schwierigkeiten sich an Dinge zu erinnern?), die in der Beantwortung der Fragen starke Unterschiede (Erinnerungsvermögen /Konzentrationsvermögen) hervorrufen können. Für die Skala Übelkeit und Erbrechen ist das Cronbach's  $\alpha$  nicht verwertbar, da bei der KomponentenvARIABLE Übelkeit und Erbrechen alle Werte identisch sind und somit eine Nullvarianz vorliegt, woraufhin ein negatives Cronbach's  $\alpha$  erhoben wurde.

	Item	Cronbach's $\alpha$
<b>Funktionsskala*</b>		
Physische Funktion	1-5	0,726
Rollenfunktion	6,7	0,943
Kognitive Funktion	20,25	0,333
Emotionale Funktion	21-24	0,859
Soziale Funktion	26,27	0,818
<b>Symptomskala*</b>		
Fatigue	10,12,18	0,930
Schmerz	9,19	0,878
Übelkeit und Erbrechen	14,15	n. a.*
<b>Globaler Gesundheitszustand und Lebensqualität</b>		
	29,30	0,980

\* Cronbachs alpha nicht verwertbar, da bei der KomponentenvARIABLE Übelkeit und Erbrechen alle Werte identisch sind und somit eine Nullvarianz vorliegt.

*Tabelle 26: Cronbach's  $\alpha$  der Skalen bestehend aus mehreren Items des Fragebogens EORTC-QLQ-C30*

#### 4.4.2. Ergebnisse des EORTC QLQ-BR23

Für die Auswertung wurde der EORTC-QLQ-BR23 nach erfolgter IORT bei 12 Patientinnen betrachtet (Tab. 27). In Abbildung 9 wird ersichtlich, dass sich die Mittelwerte bei  $\leq 3,00$  einpendeln. Mittelwerte im Bereich einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität sind nicht erreicht. Bei der Frage zur sexuellen Freude haben nur 3 Patientinnen eine Antwort abgegeben. Abgesehen von der Frage, sind die übrigen Fragen mit Mittelwerten zwischen 1,45 und 2,33 beantwortet worden. Sexuelle Funktion ist bei der Mehrzahl der Patientinnen (Frage 14: n=6, Frage 15: n=7) mit „überhaupt nicht“ beantwortet worden, der Mittelwert liegt hier bei 1,45. 2 Patientinnen machten zu dieser Frage keine Angaben. Bei der Frage zur sexuellen Freude enthielten sich 9 Patientinnen einer Antwort. Die restlichen 3 Patientinnen hatten bei der Frage einen Mittelwert von 3,0 (mäßig). Bei der Symptomskala zeigte sich, dass die meisten Patientinnen am ehesten unter Haarausfall leiden, der Mittelwert liegt hier bei 2,00 und es wird ein Score von 33,3 von 100 Punkten erreicht. Bei den Nebenwirkungen der systemischen Therapie wurde ein Score von 31,3 ermittelt. Am Wenigsten leiden die Patientinnen unter Brustsymptomen. Hier wurde ein Score von 18,7 von 100 Punkten erreicht.

	Item	Score	Mittelwert	SD
<b>Funktionsskala</b>				
Körperbild	9-12	60,3	2,19**	1,20
Sexuelle Funktion	14,15	15,0	1,45***	0,69
Sexuelle Freude	16	66,7	3,00*/***	0,00
Zukunftsperspektive	13	55,7	2,33**	1,15
<b>Symptom Skala</b>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1-4, 6, 7, 8	31,3	1,94**	1,06
Brustsymptome	20-23	18,7	1,56**	0,94
Armsymptome	17-19	22,3	1,67**	0,93
Haarverlust	5	33,3	2,00**	1,07

\* n=3

\*\* Je höher die Zahlen, desto weniger Funktion/Symptom

Überhaupt nicht = 1, Wenig = 2, Mäßig = 3, Sehr = 4

\*\*\* Je höher die Zahlen, desto besser

*Tabelle 27: Ergebnisse des EORTC-QLQ-BR23*

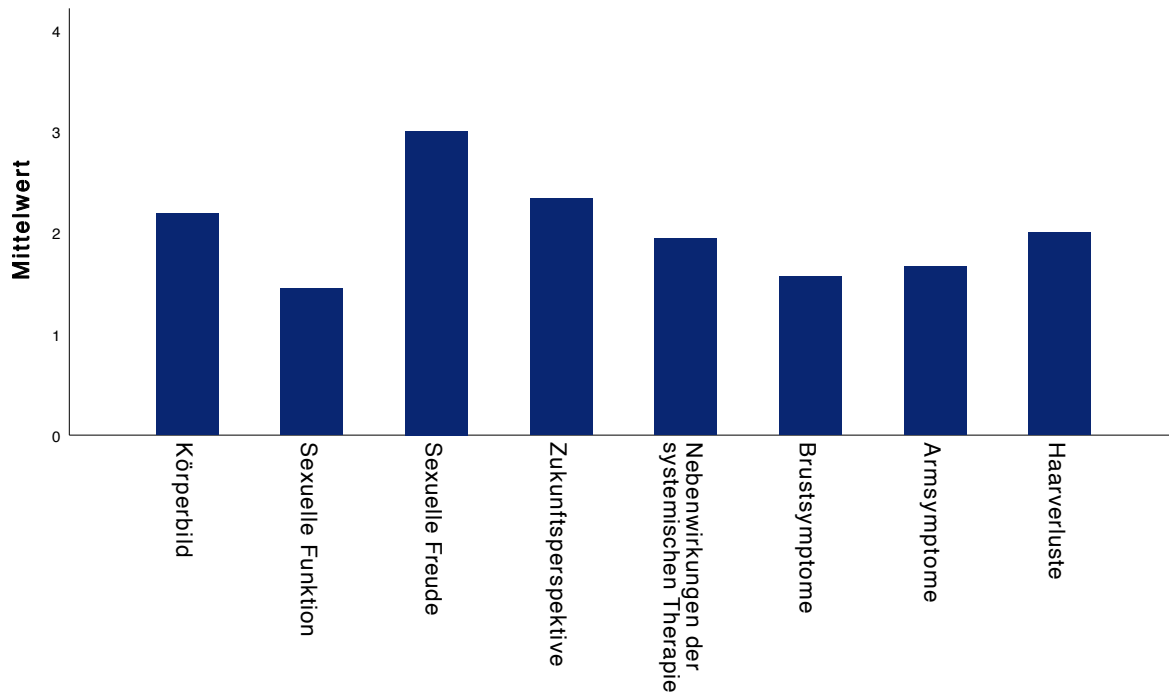


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Ergebnisse des EORTC-QLQ-BR23

Die Skalen Körperbild und sexuelle Funktion haben mit ihren Werten  $>0,9$  eine exzellente, Brustsymptome haben eine gute Reliabilität. Die Zuverlässigkeit der Skala Nebenwirkungen der Systemischen Therapie liegt in einem akzeptablen Bereich. Die Skala Armsymptome liegt mit dem Wert von 0,517 in einem schlechten Bereich. Hier könnte, wie bereits oben erwähnt, ein Zusammenhang mit der niedrigen Patientinnenanzahl ( $n=12$ ) der hier durchgeführten Analyse zusammenhängen (Tab. 28).

	Item	Cronbach`s alpha
<b>Funktionsskala</b>		
Körperbild	9-12	0,944
Sexuelle Funktion	14,15	0,947
<b>Symptom Skala</b>		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1-4, 6-8	0,786
Brustsymptome	20-23	0,852
Armsymptome	17-19	0,517

*Tabelle 28: Cronbach`s  $\alpha$  der Skalen bestehend aus mehreren Items des Fragebogens EORTC-QLQ-BR23*

## 5. DISKUSSION

Seit über zwei Jahrzehnten wird über die optimale Behandlung von Mammakarzinomrezidiven geforscht und publiziert.<sup>94-96</sup> 10-20% der Patientinnen, die eine BET im Rahmen der Behandlung des Primärtumors erhalten haben, entwickeln ein Lokalrezidiv.<sup>97-99</sup>

Die Überlebensrate bei Patienten mit Rezidiven ist signifikant reduziert. Zusätzlich haben sie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Metastasen.<sup>16</sup> Die IORT und somit die BET ist bei Patientinnen mit einem Mammakarzinomrezidiv bzw. bei Patientinnen mit einer Strahlenvorbelastung eine mögliche Alternative zur Mastektomie.<sup>84, 100</sup>

### *Überleben und Rezidivraten nach Rezidivtherapie mittels Mastektomie*

Die Mastektomie ist das Standardverfahren beim Mammakarzinomrezidiv. Die höchste Tumorkontrolle bei der Therapie von intramammären Lokalrezidiven wird durch die Mastektomie erreicht.<sup>87</sup> Die Mastektomie ist trotz des radikalen Vorgehens keine sichere Heilung. Es kann dennoch zu einer Metastasierung oder einem erneuten Lokalrezidiv kommen.<sup>81, 87, 101</sup> Die Inzidenz für ein Rezidiv nach Mastektomie liegt bei 9-20% und ist abhängig von der Tumorbiologie.<sup>4</sup> Im vorliegenden Patientinnenkollektiv aus Mannheim kam es bei 9,4% (n=3) zu einem lokalen bzw. lokoregionalen Rezidiv, weitere 9,4% (n=3) erkrankten an einem Zweitkarzinom. Zudem wurden bei 6 Patientinnen in Mannheim Metastasen diagnostiziert (18,8%). Im Gesamtkollektiv aus Mannheim und Köln lag die Rezidivrate bei 7,9% (n=3). Metastasen traten im Gesamtkollektiv bei 20% (n=7) der Patientinnen auf. Somit liegen die bisherigen Ergebnisse nicht über den Raten nach Mastektomie. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach vollständiger Entfernung des Rezidivs (R0-Resektion) liegt bei 40-60%. Zum Zeitpunkt der Analyse lebten im Patientinnenkollektiv von Mannheim 20 Patientinnen (62,5%) tumorfrei. Im Gesamtkollektiv der Universitäten Mannheim und Köln liegt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 82,7%. Die Zahlen zeigen, dass bei sorgfältiger Evaluation der Patientinnen, sowie adäquater Durchführung der Therapie (R0-Resektion, systemische Therapie), die Rezidiv- und Überlebensraten, mit denen der Standardtherapie Mastektomie vergleichbar sind. Im Gesamtkollektiv ist die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren sogar durchschnittlich besser.

### *Überleben und Rezidivraten nach Rezidivtherapie mit brusterhaltender Therapie ohne erneute Radiotherapie*

Studien zeigen, dass eine alleinige operative Exzision bei einem Mammakarzinomrezidiv ein hohes Rezidivrisiko aufweist.<sup>81, 102</sup>

Makoto et al. zieht einen Vergleich für das Risiko ein erneutes Rezidiv zu bekommen zwischen Patientinnen, die eine Radiotherapie nach der initialen Operation erhalten haben, Patientinnen, die nach der Rezidiv Behandlung bestrahlt wurden und Patientinnen, die zu keinem Zeitpunkt eine Radiotherapie erhalten haben. Insgesamt haben in der Studie, 20,3% ein Rezidiv bekommen. Die Ergebnisse zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zugunsten der Radiotherapie besteht. Im 5-Jahres-Zweitrezidiv-freien Überleben sind in der Studie von Makoto et al. 78% der Gruppe der initial bestrahlten, 93,5% der Gruppe, die nach der Rezidivbehandlung radiotherapiert wurden und 52,7% derjenigen die keine Bestrahlung erhalten haben, rezidivfrei am Leben.<sup>103</sup> Dies zeigt, dass ohne Radiotherapie ein erhöhtes Risiko für Zweitrezidive bzw. Metastasen besteht. Der hier behandelte Patientinnenpool der Universitätsklinik Mannheim, der eine BET in Kombination mit IORT erhalten hat, hat ein 10-Jahre tumorfreies Überleben von 62,5%. 12 Patientinnen (37,5%) von 32 Patientinnen hatten ein erneutes tumoröses Ereignis in Form eines Zweikarzinoms, Lokalrezidivs oder Metastasen. 9 Patientinnen waren verstorben (28,1%). Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv der Universitätskliniken Mannheim und Köln, in dem alle Patientinnen eine BET in Kombination mit IORT erhalten haben, liegt bei 82,7%.

### *Überleben und Rezidivraten nach Rezidivtherapie mit brusterhaltender Therapie und akzelerierten partiellen Radiotherapie der Mamma*

Die akzelerierte partielle Radiotherapie (accelerated partial breast irradiation = APBI) ist ein Verfahren, das durch eine höhere Strahlendosis die erneute Bestrahlung eines Teils des Brustgewebes ermöglicht. Hierunter fallen die IORT mit INTRABEAM™, aber auch IORT mit Elektronen und die Brachytherapie sowie die APBI mit 3D-konformaler Strahlentherapie (3D-CRT). Tabelle 30 zeigt einen Vergleich der Ergebnisse der BET mit APBI nach vorheriger Ganzbrustbestrahlung. In der Studie von Chin et al. wurde ebenfalls die kV IORT angewandt. Das Patientenkollektiv war hier deutlich kleiner mit



12 Patientinnen. Die Lokalrezidivrate liegt hier bei 0%, die Mortalitätsrate bei 8,4%.<sup>97</sup> Pisano et al. hat ein Patientenkollektiv von 13 Patienten untersucht. Die Lokalrezidivrate liegt hier bei 8%, die Mortalitätsrate bei 0%. Auch in diesem Kollektiv wurde die kV IORT angewandt. 67% der Patientinnen beschreiben hier das kosmetische Ergebnis als exzellent.<sup>104</sup> Im Vergleich liegt in dem Gesamtkollektiv der Universitätskliniken Mannheim und Köln bei 41 Patienten die Lokalrezidivrate bei 7,9%, die Mortalitätsrate bei 17,3%. Die Studie von Kraus-Tiefenbacher et al. wurde ebenfalls mit der kV IORT durchgeführt. Hier lag die Lokalrezidivrate wie bei Chin et al. und Pisano et al. bei 0%, die Mortalitätsrate bei 5,9%.<sup>84</sup> Chin et al. und Kraus-Tiefenbacher et al. hatten allerdings eine nicht sehr lange Nachbeobachtungszeit (Tabelle 29). Mit dem Verfahren der IORT mit Elektronen verliefen die Analysen von Intra et al. und Blandino et al.. Die Analyse von Intra et al. hat eine Lokalrezidivrate von 9% erhoben. Die Mortalitätsrate liegt hier niedriger und beträgt 9,2% bei einem Patientenkollektiv von 43 Patienten.<sup>105</sup> Blandino et al. hat seine Studie mit einem Patientenkollektiv von 30 Patienten durchgeführt. Die Lokalrezidivrate liegt hier bei 3,4%, die Mortalitätsrate bei 10,3%.<sup>106</sup> Das Ergebnis der onkologischen Sicherheit der IORT ist zufriedenstellend.

Autor	Patientenzahl	APBI Verfahren	Durchschnittliche Nachsorge (Monate)	Lokalrezidiv	Mortalität	Anmerkungen
Kraus-Tiefenbacher et al. <sup>84</sup>	21	kV IORT	26	0%	5,9%	Keine Grad 3 und 4 Toxizitäten, 35,3% zeigen Einziehungen am Tumorbett, 17,6% der Fälle mit moderater oder schwerer Einziehung sind im Bereich des mit IORT bestrahlten Gebiet
Intra et al. <sup>105</sup>	43	IORT mit Elektronen	52	9%	9,2%	4,7% entwickelten leichte Einziehungen/Fibrose

						in dem bestrahlten Gebiet, 4,7% hatten moderate Verziehungen
Blandino et al. <sup>106</sup>	30	IORT mit Elektronen	47	3,4%	10,3%	62,0% hatten Grad 2 und 3 Toxizitäten (Fibrose) beim letzten follow-up laut RTOG/EORTC
Chin et al. <sup>97</sup>	12	kV IORT	14	0%	8,4%	Keine Grad 3 und 4 Frühtoxizität, 33% mit symptomatischen Serom (Drainage)
Arthur et al. 2020	58	kV IORT	Keine Angabe	5,2%	5%	4 Patientinnen mit Grad 3 Toxizität. Keine Grad 4 Toxizitäten.
Pisano et al. 2022	13	kV IORT	93	8%	0%	Häufigstes Auftreten von Hautatrophie und Hyperpigmentierung, am geringsten Erytheme und Teleangiektasien
Aktuelle Analyse		kV IORT	60			Keine Grad 3 und 4 Frühtoxizität, hochgradigere Fibrose in 27%, chronische Haut Toxizitäten <7%
Mannheim	32			9,4%	28,1%	
Köln	10			10%	10%	
Gesamt	41			7,9%	17,3%	

Tabelle 29: Literaturvergleich der Effizienz der BET mit APBI nach vorheriger Ganzbrustbestrahlung

In der Studie von Douglas Arthur et al. wurde aufgezeigt, dass bei Patientinnen, bei denen ein Wiederauftreten eines Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust nach Lumpektomie und Bestrahlung der ganzen Brust auftrat, in 90% der Fälle eine zweite Brustkonservierung möglich war. Das Risiko eines Wiederauftretens des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust unter adjuvanter partieller Bestrahlung der Brust war in der Studie von Douglas et al. mit 5% gering. Das Gesamtüberleben und Metastasen-freie Überleben lag in der Studie bei 95%. Dieser Befund legt nahe, dass dieser Behandlungsansatz eine wirksame Alternative zur Mastektomie darstellt.<sup>107</sup>

In der hier behandelten retrospektiven Analyse wurden keine Toxizitäten höher als Grad 3 diagnostiziert. Dies stimmt auch mit anderen Studien über BET in Kombination mit IORT überein (Tab. 30). Chin et al. dokumentiert keine Frühtoxizitäten von Grad 3 und 4. Auch die Spättoxizitäten sind nicht höher als Grad 3.<sup>97</sup> Kraus-Tiefenbacher beschreibt ebenfalls keine Grad 3 und Grad 4 Toxizitäten.<sup>84</sup> Diese Daten korrelieren mit dem hier untersuchten Patientenpool überein. Blandino et al. berichtet von 62,0% Grad 2 und Grad 3 Toxizitäten.<sup>106</sup> Intra et al. berichtet von 4,7% der Patientinnen mit leichteren Einziehungen und Fibrose und weiteren 4,7% mit moderaten Verziehungen. In der hier erhobenen Analyse liegt bei 27% eine höhergradige Fibrose vor. Grund dafür kann die unterschiedliche Durchführung der IORT in diese beiden Analysen sein. Arthur et al. berichtet von Erfahrungen mit dem 3D-CRT, in dem Grad 3 Toxizitäten in 6,9% der Fälle vorkommen. Das fernmetastasenfreie Überleben (distant metastasis free survival = DMFS) und das Gesamtüberleben in dieser Studie liegt bei 94,8% in einer Kohorte von 58 Patientinnen in einem Zeitraum von 3 Jahren.<sup>108</sup> Dies weicht vom Gesamtüberleben der hier durchgeführten retrospektiven Analyse (62,5%) ab. Grund dafür kann das größere Volumen von Brustgewebe sein, welches bei der 3D-CRT bestrahlt wird, da hier fast schon eine Bestrahlung der ganzen Brust vorliegt. Dies spiegeln auch die häufiger vorkommenden Grad 3 Toxizitäten in der Studie von Arthur et al. wider, die in dem hier behandelten Patientenkollektiv nicht vorkommen. Ein weiteres APBI Verfahren auch im Rezidivfall ist die BET in Kombination mit Brachytherapie. Hannoun-Levi et al. berichtet bei BET in Kombination mit Brachytherapie von Grad 3 und höheren Spättoxizitäten in 11% der Fälle. In seiner Auswertung des kosmetischen Ergebnisses wurden von 109 Frauen 48% als exzellentes, 37% als gutes, 13% als befriedigendes und 2% als schlechtes Ergebnis eingestuft.<sup>109</sup>

Efgen et al. verglich in der behandelten Studie das onkologische Ergebnis von Patientinnen mit BET und IORT, von Patientinnen mit Mastektomie sowie von Patientinnen mit Mastektomie und dem direkten Wiederaufbau der Brust. Das krankheitsfreie Überleben aller Gruppen unterschied sich statistisch nicht, und die Gesamtmortalität war sehr niedrig (0,9%). Die post-interventionelle Komplikationsrate war nach BET niedriger (19,2% gegenüber 34,3% nach Mastektomie und 30,8% nach Mastektomie mit Rekonstruktion).<sup>110</sup>

Anhand der Ergebnisse der oben genannten Studien sowie der hier behandelten retrospektiven Analyse ergibt sich, dass für Patienten mit vorangegangener BET und Bestrahlung, die in der rezidivierenden Situation eine zweite Intervention benötigen, die erneute BET in Kombination mit IORT angeboten, und eine Mastektomie vermieden werden kann. Die Langzeitergebnisse zeigen eine gute onkologische Sicherheit.

#### *Lebensqualität von Patientinnen in der Normalbevölkerung im Vergleich mit Patientinnen nach IORT-Behandlung nach Rezidiv*

In der Studie von Schwarz et al. wird die Lebensqualität der deutschen Normalbevölkerung anhand einer Patientenkohorte von 2028 Studienteilnehmern (Männer und Frauen) im Alter von 16 Jahren bis 92 Jahren anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens untersucht.<sup>111</sup> Im Hinblick auf die Funktionsskalen, den Gesundheitszustand und der Lebensqualität war hier eine abfallende Tendenz bei steigendem Alter zu beobachten. Im Hinblick auf die Symptomskala wurden zunehmend mehr Symptome, vor allem Fatigue, Schmerz, Dyspnoe und Schlaflosigkeit, mit steigendem Alter beobachtet. Die physische Funktion der Normalbevölkerung liegt laut der Studie von Schwarz et al. bei 90,1 von 100 Punkten. Die hier behandelte Patientenkohorte weist eine physische Funktion von 82,7 von 100 Punkten auf, und ist somit 7,4 Einheiten unter der Normalbevölkerung. In den Funktionsskalen „Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“ zeigt die Normalbevölkerung durchweg höhere Werte (Tab. 30). Auffällig ist, dass im Funktionsbereich „Emotionale Funktion“ die Patientenkohorte der hiesigen Analyse mit 80,0 von 100 Punkten besser abschneidet als die Normalbevölkerung, welche einen

Score von 78,7 von 100 Punkten erreicht hat. Gesundheitszustand und Lebensqualität werden in der Studie von Schwarz et al. zusammengefasst und kommen auf einen Score von 70,8 von 100 Punkten. In der Rezidiv-Kohorte erreicht die Lebensqualität einen Score von 71,2 und der Gesundheitszustand 68,2. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist dies ein nahezu identischer Wert und somit ein zufriedenstellendes Ergebnis. Die Symptomskala zeigt in der Normalbevölkerung im Hinblick auf Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe durchweg niedrigere Werte als in der Rezidiv-Kohorte (Tab. 30). Auffällig sind die Scores von Übelkeit und Erbrechen sowie finanzielle Probleme. Diese sind in der Rezidiv-Kohorte (Übelkeit und Erbrechen: 2,7 von 100 Punkten, Finanzielle Probleme: 5,7 von 100 Punkten) ein klein wenig niedriger als in der Normalbevölkerung (Übelkeit und Erbrechen: 2,8 von 100 Punkten, Finanzielle Probleme: 6,0 von 100 Punkten).<sup>111</sup> In der Studie von Hinz wird ebenfalls die Lebensqualität der deutschen Bevölkerung untersucht.<sup>112</sup> Für die Studie kam ebenfalls der EORTC-QLQ-C30 zum Einsatz. Die Kohorte der deutschen Normalbevölkerung umfasste in dieser Studie 2448 Probanden im Alter von 18 bis 92 Jahren. In den fünf Funktionsbereichen schnitt die Studie von Hinz et al. im Vergleich zur Studie von Schwarz et al. mit je mindestens 2 Punkten besser ab. Im Vergleich zur Rezidiv-Kohorte dieser Arbeit hatte die Studie von Hinz et al. in vier von fünf Funktionsbereichen mindestens 10 Punkte mehr (Tab. 30). Der globale Gesundheitszustand erzielte in der Studie von Hinz et al. ein höheres Ergebnis als in der Rezidiv-Kohorte und in der Studie von Schwarz et al. Die Symptomskalen erzielten in der Studie von Hinz et al. mit Ausnahme von Schmerz durchgängig niedrigere Werte, das heißt weniger Symptome in der Kohorte (Tab. 30).

Skala/Item	Rezidiv-Kohorte	Schwarz et al.	Hinz et al.
<b>FUNKTIONSSKALA</b>			
Physische Funktion	82,7	90,5	92,7
Rollenfunktion	75,0	88,5	90,8
Kognitive Funktion	83,3	91,5	93,8
Emotionale Funktion	80,0	79,2	83,7
Soziale Funktion	80,0	91,5	93,6
<b>SYMPTOMSKALA</b>			
Fatigue	32,3	16,6	15,0
Schmerz	29,3	14,6	15,8
Übelkeit und Erbrechen	2,7	2,7	2,1
Dyspnoe	22,3	7,8	6,9
Schlafstörung	39,0	15,5	11,7
Appetitlosigkeit	8,3	5,2	3,6
Obstipation	14,0	3,4	2,1
Diarrhoe	8,3	2,9	2,5
Finanzielle Probleme	5,7	5,6	4,7
<b>GLOBALER</b>			
<b>GESUNDHEITSTATUS</b>		71,5	75,9
Gesundheitszustand	68,2		
Lebensqualität	71,2		

*Tab. 30: Literaturvergleich der Lebensqualität der Normalbevölkerung Deutschlands mit der Rezidiv-Kohorte*

Die höhergradigen Funktionseinschränkungen, die vermehrt auftretenden Symptome sowie die eingeschränkte Lebensqualität der Rezidiv-Kohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung kann in Zusammenhang mit der zweifachen Krebserkrankungen der Patientinnen der Rezidiv-Kohorte gebracht werden. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Altersspanne der Rezidiv-Kohorte zwischen 59 und 86 Jahren liegt, wohingegen die Altersspanne der Studie von Schwarz et al. zwischen 16 und 92 Jahren, und die Altersspanne der Studie von Hinz et al. zwischen 18 und 92 Jahren liegt. In der Studie von Schwarz et al. wird eine abfallende Tendenz der Lebensqualität mit steigendem Alter beschrieben. Berücksichtigt man dies und nimmt aus der Kohorte von Schwarz et al. nur die Frauen zwischen 50 und 90 Jahren, so liegt die

Lebensqualität in der Kohorte zwischen 71,4 und 61,5 von 100 Punkten. Das Ergebnis der Rezidiv-Kohorte, die eine Lebensqualität von 71,2 von 100 Punkten erzielt hat, ist somit zufriedenstellend.

In der Studie von Schmidt et al. wurde die Lebensqualität der Allgemeinbevölkerung mit der Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen 5 Jahre nach der Diagnose anhand der EORTC QLQ-C30/-BR23 - Fragebögen verglichen. Auch hier zeigte sich, dass die Lebensqualität bei krankheitsfreien Überlebenden 5 Jahre nach der Diagnose im Durchschnitt weitgehend mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar war.<sup>113</sup>

### *Lebensqualität von Patientinnen nach IORT im Vergleich mit Patientinnen nach IORT-Behandlung nach Rezidiv*

Die Studie von Blank et al. untersucht die Lebensqualität nach IORT und EBRT als Boost beim Mammakarzinom.<sup>114</sup> Es werden ebenfalls der EORTC-QLQ-C30 sowie der EORTC-QLQ-BR23 verwendet. Die Ergebnisse werden hier ebenfalls auf einer Skala zwischen 0 und 100 eingeteilt. Die Ergebnisse beim QLQ-C30 fallen für die 5 Funktionsskalen in der Studie von Blank et al. gut aus (>50% haben Mittelwerte >75 von 100 Punkten). Im Vergleich schnitt die hier aufgeführte Patientenkohorte besser ab. Es lagen alle 5 Funktionsskalen der Patientenkohorte der hier aufgeführten Arbeit >75 von 100 Punkten. Auffällig in der Studie von Blank et al. waren die Scores für Rollenfunktion, mit 58,28 von 100 Punkten, und Gedächtnisfunktion, mit 64,38 von 100 Punkten, die deutlich niedriger ausfielen als die anderen 3 Funktionsskalen. Im Vergleich dazu lagen die Werte der Rezidiv-Kohorte im Hinblick auf die Rollenfunktion bei 75,0, und für die Gedächtnisfunktion bei 83,3, was wenig Einschränkungen auf diesen Gebieten bedeutet. Im Hinblick auf die brustspezifische Funktions- und Symptomskalen des QLQ-BR23 waren ähnliche Ergebnisse zu sehen. Die Symptomskalen der Patientenkohorte von Blank et al. erhob ebenfalls am häufigsten das Symptom Haarausfall mit 50,83 von 100 Punkten. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit war Haarausfall mit einem Score von 33,3 das häufigste Symptom. Armsymptome, Brustsymptome und Nebenwirkungen der systemischen Therapie waren in beiden Studien erwartungsgemäß niedrig, da unter anderem in beiden Studien die systemische Therapie nicht im direkten zeitlichen Zusammenhang verabreicht wurde. In der Studie von Blank et. al ist das Körperbild mit 74,68 von 100 Punkten wenig beeinträchtigt. In der Analyse dieser Arbeit liegt der Score bei 60,3 und

schnitt damit deutlich schlechter ab als die Patientenkohorte der Studie von Blank et al.. Dies könnte daran liegen, dass die Patientinnen dieser Kohorte bereits ihre zweite BET hinter sich haben, und im Verlauf der Erkrankung das Körperbild in Mitleidenschaft gezogen wird. In beiden Studien sind die sexuelle Funktion sowie der sexuelle Genuss eingeschränkt. Auch die Zukunftsperspektive ist in beiden Studien eingeschränkt (Blank et al.: 44,44, hiesige Analyse: 55,7).<sup>114</sup> Die Studie von Welzel et al. untersucht Langzeitergebnisse zu Lebensqualität und Patientenzufriedenheit nach IORT des frühen Mammakarzinoms während BET, und zieht hier einen Vergleich zwischen EBRT-Patientinnen, IORT+EBRT-Patientinnen und IORT-Patientinnen.<sup>115</sup> Patientinnen mit alleiniger IORT in der Studie von Welzel et al. haben im Vergleich weniger Brustsymptome, Scherzen und Körperbildprobleme, als die anderen beiden untersuchten Gruppen.<sup>115</sup> Das geringe Maß an Brustsymptomen und Schmerzen spiegelt sich auch in der hier ausgewerteten Analyse wieder. Auch in der Studie von A. Handel wird von einem geringen Maß an Schmerzen, Brustsymptomen und Armsymptomen berichtet.<sup>116</sup>

#### *Lebensqualität von Patientinnen nach Mastektomie im Vergleich mit Patientinnen nach IORT-Behandlung nach Rezidiv*

In der Studie von Jendrian et al. wurde die Lebensqualität von Patientinnen miteinander verglichen, die an einem Lokalrezidiv erkrankt sind und entweder mittels einer erneuten BET oder Mastektomie behandelt wurden. Zur Anwendung kamen hier ebenfalls die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23. Hierbei zeigten sich Unterschiede in den klinischen Bereichen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich darin, dass Patientinnen nach erneuter BET im Vergleich zu Patientinnen nach Mastektomie über ein besseres Körperbild und über eine höhere soziale Funktionsfähigkeit berichteten.<sup>117</sup> Dies spiegelt auch die Rezidiv-Gruppe der hier behandelten Analyse wider. Die soziale Funktion liegt bei einem Score von 80,0 von 100 Punkten in einem guten Bereich. Das Körperbild dieser Kohorte hat einen Score von 60,3 von 100 Punkten und ist somit merkbar bereits beeinträchtigt. In der Studie von Härtl et al. konnten keine Unterschiede in der Langzeitlebensqualität zwischen Patientinnen mit BET und Patientinnen mit Mastektomie erhoben werden.<sup>118</sup> Auch in der Studie von Thomas et al. wird hinsichtlich der Operationstechnik kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität detektiert.<sup>119</sup> J. Salmen untersuchte die



Lebensqualität, anhand der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23, an Patientinnen mit BET, Patientinnen mit Mastektomie und Patientinnen mit Mastektomie mit nachfolgender Rekonstruktion. Die BET schnitt hier ebenfalls mit einem besseren Körperbild als die anderen beiden Gruppen ab. Die Rollenfunktion schnitt in den Gruppen der BET und der Gruppe der Mastektomie mit Wiederaufbau besser ab, als in der Gruppe der alleinigen Mastektomie.<sup>120</sup> Die Rollenfunktion der hier behandelten Rezidiv-Gruppe war hier in einem überhaupt nicht bis wenig beeinträchtigten Bereich (Mittelwert 1,75 (Maximum:4), Score 75,0 (Maximum: 100)) und somit kaum belastet. Im Hinblick auf das Körperbild hat die Rezidiv-Gruppe jedoch ein merkbar beeinträchtigteres Ergebnis (Score: 60,3) erzielt, was in einen Zusammenhang mit der wiederholten BET und dem darunter in Mitleidenschaft genommen kosmetischen Ergebnis der Brust gezogen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Hinblick auf das onkologische Ergebnis die beiden Therapieformen Mastektomie und BET in Kombination mit IORT zur Rezidivbehandlung beim Mammakarzinom vergleichbar sind. Im Hinblick auf die Lebensqualität sind ebenfalls vergleichbare Ergebnisse aufgetreten. Die Entscheidung ob brusterhaltend oder nicht brusterhaltend therapiert werden soll, ist eine individuelle patientenabhängige Entscheidung, bei der der Patientenwunsch eine wichtige Rolle einnimmt.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Mammakarzinomrezidiven sowie primär auftretendem Mammakarzinom bei Patientinnen mit einer Strahlenvorbelastung, ist die Mastektomie das Standardverfahren. In einigen Fällen ist eine Brusterhaltende Therapie (BET) in Kombination mit intraoperativer Radiotherapie (IORT) möglich.

In dieser retrospektiven Analyse wurden Mammakarzinompatientinnen, welche im Verlauf ein Rezidiv entwickelten, aufgenommen. Ebenfalls mit eingeschlossen wurden Patientinnen, bei denen eine Vorbestrahlung aufgrund eines Morbus Hodgkin stattgefunden hatte. Bei den Patientinnen wurde eine IORT mit einem INTRABEAM™ - Gerät von Zeiss Meditec, durchgeführt. Hierfür wurden niederenergetische Röntgenstrahlen eingesetzt, durch die hochdosierte Strahlung direkt an das Tumorbett gelangt. Es erfolgte zum einen eine Analyse der zentrumseigenen Daten aus Mannheim (n=32) und zum anderen eine gemeinsame Auswertung von Daten zur gleichen Indikation aus den Universitätskliniken Köln und Mannheim (n=42). In beiden Analysen wurden die onkologischen Parameter zum Behandlungserfolg ausgewertet. Für das Mannheimer Kollektiv erfolgte zusätzliche eine Auswertung der Toxizitäten und Lebensqualität. Die Toxizität wird anhand einer 10-jährigen Nachsorge auf Grundlage der LENT-SOMA Kriterien untersucht. Eine repräsentative Kohorte von 15 Patientinnen wurde für die Spättoxizität nach 5 Jahren ausgewertet. Diese Auswertungen zeigen, dass Schmerzen im Bereich des bestrahlten Gebiets und Fibrose Grad 2 und Grad 3 die häufigsten Nebenwirkungen, mit je 26,7%, sind. Ulzerationen und Lymphödeme sind in diesem Patientenpool hingegen nicht aufgetreten. Die Toxizitäten wurden in der gemeinsamen Analyse aus den Daten der Universitätsklinik Mannheim übernommen. Die Universitätsklinik Köln hatte zum Zeitpunkt der Analyse keinen entsprechenden Nachsorge-Datensatz.

Die Rate des tumorfreien Überlebens nach 5 Jahren liegt im Mannheimer Kollektiv bei 62,5%. 28,1% der Patientinnen sind verstorben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei 71,9%. 6 Patientinnen entwickelten Fernmetastasen. In der gemeinsamen Analyse zeigt sich eine tumorfreie Überlebensrate von 89,7% nach 5 Jahren. Das metastasenfremie Überleben liegt bei 79,7% nach 5 Jahren. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegt bei 82,7%. 23,7% der Patienten sind verstorben.

Bei insgesamt 12 Patientinnen erfolgte eine Analyse der Lebensqualität. Hierfür wurden der allgemeinere EORTC-QLQ-C30 Fragebogen und der brustspezifischere EORTC-QLQ-BR23 Fragebogen zur Lebensqualität den Patientinnen zugesendet. Die

Ergebnisse wurden anhand des EORTC Scoring Manuals ausgewertet. Die Lebensqualität des Patientenkollektivs der Studie lag bei 71,2 von 100 Punkten. Die häufigsten Symptome waren Schlafstörungen (39,0), Fatigue (32,3) und Schmerzen (29,3). Im brustspezifischeren EORTC-QLQ-BR23 Fragebogen wurde bei dem Körperbild der Patientinnen ein Score von 60,3 von 100 Punkten erhoben. Das häufigste brustspezifische Symptom war Haarausfall mit 33,3 von 100 Punkten. Am wenigsten litten die Patientinnen unter Brustsymptomen (18,7 von 100 Punkten). Die Reliabilität der einzelnen Skalen war in 11 von 14 akzeptabel bis exzellent.

Das Ergebnis der BET in Kombination mit IORT, als Rezidivbehandlung, ist mit dem der Mastektomie vergleichbar und versteht sich als Alternative im multimodalen Therapiekonzept unter Einschluss der systemischen Therapie. Die Lebensqualität nach erneuter BET mit IORT ist ebenfalls mit der Lebensqualität nach Mastektomie vergleichbar. Die IORT im Rahmen einer (zweiten) BET ist bei Patientinnen mit einem Mammakarzinomrezidiv bzw. bei Patientinnen mit einer Strahlenvorbelastung, eine mögliche Alternative zur Mastektomie.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
2. Seifert H, Siebenhüner A. CME: Früherkennung Brustkrebs–Stellenwert der Screening-Mammografie anhand eines Fallbeispiels. Praxis. 2017.
3. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Adv Exp Med Biol. 2019;1152:9-29.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. 2021.
5. Carl Zeiss AG. Intraoperative Strahlentherapie (IORT) für Brustkrebs Available: <https://www.zeiss.de/meditec/produkte/intraoperative-strahlentherapie.html>. Accessed 13.03.2018.
6. Gordic M, Ugur C, Graubner K, et al. Die intraoperative Radiotherapie (IORT) bei der brusterhaltenden Behandlung des Mammakarzinoms: Auswertung von 120 konsekutiven Fällen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2014;74(S 01):PO\_Onko03\_04.
7. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. The Lancet.383(9917):603-613.
8. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. Breast cancer research and treatment. 2012;135(1):253-260.
9. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer. 2019;144(8):1941-1953.
10. Schneeberger N. Prädiktive Faktoren des lokoregionären Rezidivs beim operablen Mammakarzinom: Eine retrospektive Studie an 582 konsekutiven Patientinnen. University of Zurich 2008.
11. Kunze U. Mammakarzinom: Epidemiologie und Risikofaktoren. Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen. 2011;9(2):38-40.
12. Schmidt J. Weltweit häufigste Todesursache: Überholt Krebs kardiovaskuläre Erkrankungen? CardioVasc. 2019;19(5):11-11.
13. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, et al. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2015;24(10):1495-1506.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion. 4.1 Available: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/). Accessed 13.02.2020.
15. Dunst J, Eiermann W, Rauschecker HF, et al. Das lokale Rezidiv beim Mammakarzinom. Der Onkologe. 2002;8(8):867-873.
16. Kantelhardt EJ, Vetter M. Mammakarzinomrezidiv und metastasiertes Mammakarzinom. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe: Springer 2013:367-379.
17. Heinemann V, Kahlert S, Stemmler H-J. Multimodale Therapiekonzepte beim metastasierten Mammakarzinom. Der Internist. 2010;51(11):1358-1365.

18. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397.
19. Rhiem K, Schmutzler RK. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Der Onkologe.* 2015;21(3):202-210.
20. Mandel J. *Core Radiology - A Visual Approach to Diagnostic Imaging.* United Kingdom: Cambridge University Press 2018.
21. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High Risk of Subsequent Neoplasms Continues With Extended Follow-Up of Childhood Hodgkin's Disease: Report From the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2003;21(23):4386-4394.
22. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, et al. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence: An observational study with up to 33-year follow-up. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2014;111(1-2):3.
23. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, et al. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(5):41.
24. Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, et al. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2018;38(6):3209-3222.
25. Abou-Dakn M, Scheele M, Strecker J. Stillen als Brustkrebsprävention-eine Übersicht. *Zentralblatt für Gynäkologie.* 2003;125(02):48-52.
26. Kuhl H. Epidemiologie, Mammakarzinom und Hormonersatztherapie. *Journal für Menopause.* 2003;10(4):5-9.
27. Heitmann C, Greiser E, Dören M. The impact of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany. *Menopause.* 2005;12(4):405-411.
28. Merino T, Ip T, Domínguez F, et al. Risk factors for loco-regional recurrence in breast cancer patients: a retrospective study. *Oncotarget.* 2018;9(54):30355.
29. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *Journal of clinical oncology.* 2011;29(33):4365.
30. Wolters R, Wöckel A, Janni W, et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast cancer research and treatment.* 2013;142(3):579-590.
31. Korzets Y, Fyles A, Shepshelovich D, et al. Toxicity and clinical outcomes of partial breast irradiation compared to whole breast irradiation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment.* 2019;175(3):531-545.
32. McBride A, Allen P, Woodward W, et al. Locoregional recurrence risk for patients with T1, 2 breast cancer with 1-3 positive lymph nodes treated with mastectomy and systemic treatment. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics.* 2014;89(2):392-398.
33. Rhiem K, Schmutzler R. Risikofaktoren und prävention des mammakarzinoms. *Der Onkologe.* 2015;21(3):202-210.
34. Wöckel A, Varga D, Kurzeder C, et al. Leitlinienkonformität bei der Therapie des Mammakarzinoms. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie.* 2010;7(03):207-212.
35. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, et al. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *The Breast.* 2011;20(3):259-263.

36. Fischer U, Baum F. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: Georg Thieme Verlag 2014.
37. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, et al. Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. *Der Pathologe*. 2014;35(1):7-17.
38. Funke M. Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms. *Der Radiologe*. 2016;56(10):921-938.
39. Winzer K, Darb-Esfahani S, Mentzel T, et al. Extramammärer Morbus Paget der Mamma. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*. 2011;7(01):36-37.
40. Elledge RM, Green S, Ciocca D, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clinical Cancer Research*. 1998;4(1):7-12.
41. Zattarin E, Leporati R, Ligorio F, et al. Hormone Receptor Loss in Breast Cancer: Molecular Mechanisms, Clinical Settings, and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020;9(12):2644.
42. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(8):591-602.
43. Xiao W, Zheng S, Yang A, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer management and research*. 2018;10:5329.
44. Yang J, Tang S, Zhou Y, et al. Prognostic implication of the primary tumor location in early-stage breast cancer: focus on lower inner zone. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2018;25(1):100-107.
45. Aigner KR, Stephens FO, Allen-Mersh T, et al. Brustkrebs (Mammakarzinom). In Aigner KR, Stephens FO, (Eds). *Onkologie Basiswissen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2016:133-147.
46. Engel J, Baumert J, Dirschedl P, et al. Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2000;60(03):155-164.
47. Provencher L, Hogue J, Desbiens C, et al. Is clinical breast examination important for breast cancer detection? *Current Oncology*. 2016;23(4):332-339.
48. Schulz-Wendtland R. Mammakarzinom 2008—State of the Art, Trends, Kontroversen: Aus der Sicht des Diagnostikers. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2008;68(07):708-716.
49. Preibsch H. MRT der Mamma: Befundung nach BI-RADS. *Radiologie up2date*. 2020;20(04):327-338.
50. Schütz F, Sohn C. Nachsorgeuntersuchungen. *Erste Hilfe bei Brustkrebs*: Springer 2018:95-97.
51. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1471-1474.
52. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):849-851.
53. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-3277.
54. Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, et al. The ACR BI-RADS® experience: learning from history. *Journal of the American College of Radiology*. 2009;6(12):851-860.

55. Bent CK, Bassett LW, D'Orsi CJ, et al. The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final assessment categories. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(5):1378-1383.
56. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(1):3-23.
57. Low SK, Zembutsu H, Nakamura Y. Breast cancer: The translation of big genomic data to cancer precision medicine. *Cancer Sci*. 2018;109(3):497-506.
58. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(4):454-458.
59. Wallwiener D, Röhm C, Fersis N. Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim primären Mammakarzinom oder selektive axilläre Lymphonodektomie nach Sentinel-Markierung: Ist die Zeit für einen Paradigmenwechsel gekommen? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2003;63(11):1107-1109.
60. Wengenmair H, Kopp J, Vogt H, et al. Gammasonden zur intraoperativen Lokalisierung von radioaktiv markierten Wächterlymphknoten, Tumoren und Metastasen. *Der Nuklearmediziner*. 2006;29(02):76-83.
61. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-1241.
62. Marx M, Handstein S, Fritsch M, et al. Onkologie-Ultraschallassistierte intraoperative Resektion von unifokalen Mammakarzinomen (T1). *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*. 2009;6(04):224-226.
63. Nia AH, Dohmen B, Scherer K, et al. Sonografisch assistierte Operationen beim nicht palpablen invasiven Mammakarzinom ohne Drahtmarkierung. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2010;31(S 01):V26\_06.
64. Dubsy P, Kandioler D. Die Mastektomie—Indikationen und Operative Technik aus Heutiger Sicht. *Mammakarzinom: Springer* 2007:81-91.
65. Pauthner S. 6 Operationen der Mamma. *Perioperatives Management in der Viszeral- und Thoraxchirurgie*. 2003:81.
66. Wapnir IL, Khan A. Current Strategies for the Management of Locoregional Breast Cancer Recurrence. *Oncology (Williston Park)*. 2019;33(1):19-25.
67. Committee AB. Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. *Guidelines Breast*. 2017;20101.
68. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;100(11):2269-2280.
69. Siglin J, Champ CE, Vakhnenko Y, et al. Radiation therapy for locally recurrent breast cancer. *International journal of breast cancer*. 2012;2012.
70. Thangarajah F, Heilmann J, Malter W, et al. Breast conserving surgery in combination with intraoperative radiotherapy after previous external beam therapy: an option to avoid mastectomy. *Breast cancer research and treatment*. 2018;168(3):739-744.
71. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, et al. Multimodality imaging for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(2):290-299.

72. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *Journal of oncology*. 2013;2013.
73. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):247-269.
74. Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):27-44.
75. Group EBCTC. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717.
76. Panel NIOHCD. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *JNCI Monographs*. 2001;2001(30):5-15.
77. Leicher L, Torres-de la Roche LA, De Wilde RL. Brustkrebs. Wiederherstellungsoperationen nach Brustkrebs: Springer 2020:9-22.
78. Rom J. Immunhistologischer und histologischer Vergleich primärer Mammakarzinome und deren loko-regionärer Rezidive. 2005.
79. Hehr T, Weinmann M, Claßen J, et al. Strahlentherapie des Mammakarzinoms. *Der Onkologe*. 2002;8(8):853-866.
80. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer*. 1989;63(8):1630-1635.
81. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *The British journal of surgery*. 1999;86(1):84-87.
82. Merino T, Tran WT, Czarnota GJ. Re-irradiation for locally recurrent refractory breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(33):35051.
83. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Seminars in radiation oncology: Elsevier* 2005:84-91.
84. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007;7(1):178.
85. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation oncology*. 2017;12(1):23.
86. Zuber M, Viehl CT, Güller U, et al. Nachsorge-Empfehlungen für Patientinnen mit kurativ therapiertem, invasivem Mammakarzinom. *Therapeutische Umschau*. 2008;65(6):319-321.
87. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion. 4.0 Available: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf). Accessed 13.03.2018.
88. Fayers P, Bottomley A, Group EQoL. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*. 2002;38:125-133.
89. Weiling M. Analyse der Lebensqualität krebserkrankter Patienten mittels EORTC QLQ-30 unter simultaner Radiochemotherapie. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) 2015.



90. Sprangers M, Groenvold M, Arraras JI, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *Journal of clinical oncology*. 1996;14(10):2756-2768.
91. Fayers P, AN, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring manual. Edition European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
92. Kilickap S, Hayran M, Cakir B, et al. Effect of endocrine therapy on quality of life and cognitive functions in patients with breast cancer. *Breast care*. 2013;8(2):128-132.
93. Gliem JA, Gliem RR. Calculating, interpreting, and reporting Cronbach's alpha reliability coefficient for Likert-type scales. *Midwest Research-to-Practice Conference in Adult, Continuing, and Community ...* 2003.
94. Clemons M, Hamilton T, Mansi J, et al. Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologist survey. *The Breast*. 2003;12(5):328-337.
95. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: Outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2005;63(3):845-851.
96. Peart O. Breast intervention and breast cancer treatment options. *Radiol Technol*. 2015;86(5):535M-558M; quiz 559-562.
97. Chin C, Jadeja P, Taback B, et al. Evaluation of Partial Breast Reirradiation with Intraoperative Radiotherapy after Prior Thoracic Radiation: A Single-Institution Report of Outcomes and Toxicity. *Frontiers in oncology*. 2017;7:175.
98. Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, et al. Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Ann Surg*. 2017;266(1):165-172.
99. Abubakar M, Sung H, Bcr D, et al. Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):1-14.
100. Thangarajah F, Heilmann J, Malter W, et al. Breast conserving surgery in combination with intraoperative radiotherapy after previous external beam therapy: an option to avoid mastectomy. *Breast cancer research and treatment*. 2018:1-6.
101. McBain CA, Young EA, Swindell R, et al. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2003;15(1):25-31.
102. Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;49(1):69-78.
103. Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, et al. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2014;21(6):754-760.
104. Pisano CE, Kharouta MZ, Harris EE, et al. Partial Breast Re-Irradiation for Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Initial Treatment with Breast Conservation for Early Stage Breast Cancer. *Practical Radiation Oncology*. 2022.
105. Intra M, Mattar D, Sangalli C, et al. Local therapy for breast cancer in malignant lymphoma survivors. *The Breast*. 2011;20:S99-S103.
106. Blandino G, Guenzi M, Belgioia L, et al. Adjuvant intraoperative radiotherapy for selected breast cancers in previously irradiated women: Evidence for excellent feasibility and favorable outcomes. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2017;22(4):277-283.

107. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020;6(1):75-82.
108. Arthur DW, Moughan J, Kuerer HM, et al. NRG Oncology/RTOG 1014: 3 Year Efficacy Report From a Phase II Study of Repeat Breast Preserving Surgery and 3D Conformal Partial Breast Re-Irradiation (PBri) for In-Breast Recurrence. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2016;96(5):941.
109. Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: Multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;108(2):226-231.
110. Elfgen C, Güth U, Gruber G, et al. Breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy in recurrent breast cancer: the patient's perspective. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2020.
111. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(11):1345-1351.
112. Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncologica*. 2014;53(7):958-965.
113. Schmidt ME, Wiskemann J, Steindorf K. Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Qual Life Res*. 2018;27(8):2077-2086.
114. Blank E, Welzel G, Sütterlin M, et al. Lebensqualität nach intraoperativer Radiotherapie (IORT) als Boost beim Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2010;70(10):803-811.
115. Welzel G, Blank E, Hofmann F, et al. Langzeitergebnisse zu Lebensqualität und Patientenzufriedenheit nach Intraoperativer Radiotherapie (IORT) des frühen Mammakarzinoms während brusterhaltender Operation. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*. 2010;7(02):A189.
116. Handel A. Intraoperative Radiotherapie beim kleinen Mammakarzinom: Ergebnisse zur Lebensqualität des Mannheimer Patientenkollektives der TARGIT-A-Studie. 2016.
117. Jendrian S, Steffens K, Schmalfeldt B, et al. Vergleich der Lebensqualität zwischen brusterhaltender Operation und Mastektomie bei Patientinnen mit intramammärem Rezidiv eines Mammakarzinoms. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*. 2016;13(02):A64.
118. Härtl K, Janni W, Kästner R, et al. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Körpererleben und Angst bei Brustkrebspatientinnen im Langzeitverlauf. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2003;63(05):446-452.
119. Thomas A, Mallmann P, Harbeck N, et al. Postoperatives Wohlbefinden und Lebensqualität bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist nicht abhängig vom primären Operationsmodus. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*. 2006;3(03):P73.
120. Salmen J. Lebensqualität und Körperbild bei Frauen mit Mammakarzinom. *Karger Kompass Onkologie*. 2016;3(2):86-87.



## 8. DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, Prof. Frederik Wenz, bedanken, dass er es mir ermöglicht hat diese Arbeit zu schreiben. Ein weiterer großer Dank gilt meiner Betreuerin, Dr. Elena Sperk, die mich die Feinheiten des wissenschaftlichen Arbeitens gelehrt hat und mich allzeit tatkräftig unterstützt hat.

Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren Unterstützung es nie zu dieser Arbeit gekommen wäre.