



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

**TARGIT B(oost) Q(uality) R(egistry) – Prospektive Registerstudie  
für Patientinnen mit einem intraoperativen Boost (IORT) und  
externer Ganzbrustbestrahlung**

Autor: Janina Pömsl  
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das Mammakarzinom ist der häufigste vorkommende maligne Tumor der Frau und stellt noch immer die häufigste Krebsodesursache der Frau dar. Bei dennoch guten Langzeitüberlebensraten spielen neben dem onkologischen Behandlungserfolg auch die Lebensqualität, Toxizitätsprofile und das kosmetische Ergebnis zunehmend eine Rolle in der Auswahl der optimalen individuellen Behandlungsmethode.

Aktuell besteht die Standardtherapie eines primären, nicht metastasierten Mammakarzinoms in der brusterhaltenen Therapie. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wird ergänzend zur Bestrahlung der gesamten Brust noch eine Aufsättigung des Tumorbettes mit einer additiven Dosis durchgeführt, der sogenannte Boost. Hierbei kommen verschiedenen Techniken zum Einsatz. Eine wichtige Alternative zur standardmäßigen Boostapplikation mittels Linearbeschleuniger stellt die IORT dar. Dabei wird direkt nach der Entfernung des Tumors das ehemalige Tumorbett bestrahlt und die Wunde anschließend vernäht. Großangelegte Studien zur Boost-Bestrahlung haben gezeigt, dass ein höherer (perkutane) Boost mit vermehrten Spättoxizitäten und schlechterer Kosmetik einhergeht. Da bei der IORT die Haut geschont wird, erhofft man sich eine gute Kosmetik und weniger Spättoxizitäten bei gleicher lokaler Tumorkontrolle im Vergleich zu einem perkutanen Boost. Die TARGIT BQR Studie ist eine prospektive Registerstudie zur Qualitätssicherung der IORT Boost Methode. Hier wurden aus zehn Zentren mehr als 1100 Patientinnen eingeschlossen und nachgesorgt um Effektivität, Toxizitäten und teilweise auch das kosmetische Ergebnis nach IORT als Boost mit niederenergetischen Röntgenstrahlen und anschließender Ganzbrustbestrahlung (WBRT) zu erfassen. Die vorliegende Arbeit zeigt eine Zwischenauswertung der TARGIT BQR Studie von 1003 Patientinnen zwischen 18 und 85 Jahren aus neun der zehn teilnehmenden Studienzentren, welche von September 2011 bis Mitte August 2017 in die Studie eingeschlossen wurden. Voraussetzungen waren ein Tumordurchmesser kleiner als 3,5 cm, zudem mussten die Kriterien für eine Boostbehandlung erfüllt sein. Die Patientinnen erhielten eine gezielte intraoperative Bestrahlung auf das Tumorbett mit niederenergetischen Röntgenstrahlen in einer Dosis von 12-20 Gy als Boost und anschließend eine WBRT mit 40-50 Gy. Die Lokalrezidivrate nach fünf Jahren stellt den primären Endpunkt dar, sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben über fünf Jahre und die regelmäßige Erfassung der Toxizitäten mit Hilfe der LENT SOMA Kriterien. Zu 644 Patientinnen lagen zum Auswertungszeitpunkt eine ausreichende Follow-Up-Dokumentation vor. Das mediane Alter betrug 61 Jahre. Die Mehrheit hatte ein invasiv-duktales Mammakarzinom, T1-2, N0-N1, M0, Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiv, HER2neu negativ. Die mediane Dosis an der Applikator-Oberfläche lag bei 20 Gy. Die WBRT erfolgte mit einer medianen Dosis von 50,4 Gy. Die Patientinnen wurden jeweils vor der WBRT, 6 Wochen nach IORT, 6 Monate nach IORT und dann in einem jährlichen Abstand nachgesorgt. Die mediane Follow-Up Zeit zum Zeitpunkt der Auswertung betrug 15 Monate.

Die kumulative Gesamtüberlebensrate lag bei 94,7 %, die Lokalrezidivrate bei 1,7 % und die Fernmetastasenrate bei 3,1 %. Des Weiteren traten ein Lymphknotenrezidiv und ein kontralaterales Rezidiv auf, mit jeweils einer entsprechenden Rezidiv-freien Rate von 99,8 %. Auch die Auswertung der Toxizitäten ergab gute Ergebnisse. Bis auf die Fibrose zeigten sich über den gesamten zeitlichen Verlauf bei der Mehrzahl der Patientinnen Toxizitäten  $^{\circ}$ . Es traten nur wenige höhergradige Spättoxizitäten auf (Maximalwert 24,6 % nach 48 Monaten für eine höhergradige Fibrose). Im zeitlichen Verlauf blieben höhergradige Hyperpigmentierungen, Lymphödeme und Retraktionen deutlich unter 5 % der Fälle, höhergradige Teleangiektasien und Schmerzen traten in maximal 12,9 % bzw. 18,0 % je nach 48 Monaten auf. Ulzerationen traten zu diesem Zeitpunkt nicht auf.

In einer Subanalyse bei 125 Patientinnen aus dem Mannheimer Studienzentrum mit einem medianen Nachsorgezeitraum von 32 Monaten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Zum Auswertungszeitpunkt lag die nach Kaplan Meier berechnete lokalrezidiv-freie Rate bei 96,3 %, das Gesamtüberleben bei 95,2 % und die Fernmetastasenrate lag bei 4,6 %. Zwei Patientinnen entwickelten ein kontralaterales Rezidiv, sonstige Rezidive traten nicht auf. Die Mehrheit zeigte Toxizitäten °0 nach LENT SOMA Kriterien (Ausnahme Fibrose °0 nach 24 Monaten in 50 %). Höhergradige Spättoxizitäten betrafen vor allem Fibrose und Schmerzen mit einem Höchstwert von jeweils 26,3 % nach 48 Monaten. Insgesamt blieben die höhergradigen Spättoxizitäten für die restlichen Kategorien bei unter 16 %.

Zusätzlich wurde die Kosmetik von 73 Patientinnen des Mannheimer Studienzentrums im Zeitraum von September 2011 bis Oktober 2016 mit einer verwertbaren, prospektiven Fotodokumentation von mindestens zwei Jahren erfasst und analysiert. Die standardisierten Fotos wurden präoperativ sowie im Rahmen der Nachsorgen angefertigt, jeweils mit einer Ansicht mit Armen oben, Armen unten und von der Seite. Bewertet wurde die Kosmetik von drei Personen (Laie, Strahlentherapeutin, Gynäkologin) anhand des Harvard Scores. Bei einem Teil der Patientinnen war zusätzlich ein Vergleich der Fotos zum präoperativen Bild möglich. Postoperativ zeigte sich eine signifikante Reduzierung im Vergleich zur Gegenseite von im Median „exzellent“ auf „gut“ für alle Positionen. Die Mehrheit der Patientinnen wurde zu jedem Zeitpunkt mit einem „exzellenten“ oder „guten“ Ergebnis bewertet. Ein „schlechtes“ kosmetisches Ergebnis zeigte sich bis auf einen einzelnen Maximalwert von 12,5 % nach vier Jahren in der Ansicht von der Seite immer in unter 10 % der Fälle. Im Vergleich zum präoperativen Bild wiesen rund 30 % der Patientinnen ein gleichbleibendes oder besseres kosmetisches Ergebnis auf, davon fiel ein Großteil auf eine gleichbleibende Bewertung.

Die IORT als Boost in Kombination mit einer WBRT zeigte in dieser ersten Auswertung der TARGIT BQR eine exzellente lokale und systemische Kontrolle, kombiniert mit einem sehr guten Gesamtüberleben in einem Patientinnenkollektiv mit höherem Rezidivrisiko. Wir konnten akzeptable Ergebnisse bezüglich der Toxizitäten nachweisen, welche etwa im Rahmen der Ergebnisse anderer Studien mit verschiedenen Arten der Boostbestrahlung liegen. Zudem zeigte sich ein im Median gutes kosmetisches Ergebnis, auch dieses ist vergleichbar mit dem Ergebnis bei Verwendung anderer Techniken der Boostbestrahlung. Zusammengefasst ist die IORT als Boost in Kombination mit einer WBRT eine sichere und durchführbare Methode für Patientinnen, die für eine Boost-Therapie in Frage kommen. Sie ist eine valide und effektive Behandlungsmaßnahme, sowohl vom onkologischen, als auch vom kosmetischen Standpunkt her betrachtet und sollte somit gerade bei Hochrisikopatientinnen eine Behandlungsalternative im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung darstellen. Dennoch müssen insbesondere bezüglich der Spättoxizitäten noch weitere Langzeitdaten abgewartet werden. Die Rekrutierung der TARGIT BQR wurde im Dezember 2020 beendet, sodass weitere Analysen auch über einen längeren Beobachtungszeitraum folgen werden. Zudem werden die Ergebnisse der aktuell laufenden TARGIT B Studie (NCT01792726) weitere Informationen bezüglich prospektiver Daten für die Anwendung einer IORT als Boost in einer großen Kohorte liefern.