

# **Intraoperative Strahlentherapie (IORT) beim Mammakarzinom – Analyse der geplanten, aber nicht durchgeführten IORT zur Qualitätssicherung**

Autor: Katharina Leoni Lorenz  
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Analyse eines *Drop-Out*-Kollektivs zu Qualitätssicherungszwecken mit der Fragestellung, ob und inwiefern die Patientinnen nach nicht erfolgter intraoperativer Radiotherapie ausreichend gut versorgt waren und ob sich daraus Vor- oder Nachteile für sie ergaben.

Den Patientinnen wurde mit geplanter intraoperativer Radiotherapie präoperativ eine weniger aufwändige, onkologisch gleichwertige Therapie mit zum Teil geringerem Nebenwirkungsprofil und einer besseren Lebensqualität posttherapeutisch in Aussicht gestellt. Im klinischen Alltag ist es eine Herausforderung, die „vereinbarte Therapie“ zu revidieren und die Patientin, wenn auch aus medizinischer Indikation, ihres Mitentscheidungsrechts zu berauben.

Eine noch größere Herausforderung kann es darstellen, die Patientin im Nachhinein von einer Alternativtherapie zu überzeugen und entsprechend gut weiter zu versorgen, da bei den Patientinnen häufig das Gefühl entsteht, nicht die bestmögliche Therapie erhalten zu haben.

Zwischen 2008 und 2018 wurden in Mannheim insgesamt 664 intraoperative Bestrahlungen geplant. Über 40 % dieser geplanten Therapien wurden nicht durchgeführt. Diese 40 % bzw. 268 Fälle wiederum stellen das vorliegende Studienkollektiv dar. Dieses Studienkollektiv zeigt ein heterogenes Risikoprofil, sodass bei einigen Patientinnen initial eine alleinige intraoperative Radiotherapie als Teilbrustbestrahlung oder eine intraoperative Radiotherapie als vorgezogener Boost indiziert war. Die Therapieabsage wurde vorrangig, bei über 75 %, mit anatomisch-bedingten Umständen begründet, vor allem mit einem zu geringen Hautabstand (38,4 %).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass nach Absage der intraoperativen Radiotherapie bei 91,8 % der Patientinnen postoperativ eine alternative Therapie durchgeführt wurde. Insgesamt erhielten über 86 % der Patientinnen eine perkutane Radiotherapie nach der Tumorresektion. Diese Therapie entsprach größtenteils der Standardtherapie des Mammakarzinoms gemäß S3-Leitlinie und bestand aus einer brusterhaltenden Therapie inklusive einer perkutanen Ganzbrustbestrahlung. Folglich wurde der Versorgungsauftrag auch nach Therapieausfall erfüllt.

Die Gesamtüberlebensrate des vorliegenden Kollektivs lag nach 9,8 Jahren bei 87,2 %, die rezidivfreien Raten nach 9,8 Jahren lagen für das Lokalrezidiv bei 98,9 % und für das Regionalrezidiv bei 97,7 %. Die Analyse der onkologischen Endpunkte (Gesamtüberleben, metastasenfreie und lokalrezidivfreie Rate, Entstehung eines kontralateralen Zweitkarzinoms) ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu einem Kollektiv mit erfolgter intraoperativer Radiotherapie als Boost und additiver Ganzbrustbestrahlung (n = 400), welcher mit Hilfe des *Propensity Score Matchings* durchgeführt wurde. Somit zeigen sich diesbezüglich keine Vor- oder Nachteile.

Ein ausführlicher Vergleich der relevantesten Publikationen zur Bestrahlung des Mammakarzinoms wurde durchgeführt, um zu analysieren, wie sich das Nebenwirkungsspektrum der geplanten intraoperativen Radiotherapie (als Teilbrustbestrahlung oder als Boost) im Vergleich zur durchgeführten Standardtherapie (Ganzbrustbestrahlung) verhält. Hierbei stellte sich heraus, dass die alleinige intraoperative Radiotherapie das geringste Nebenwirkungsprofil aufweist. Der intraoperative Boost mit anschließender Ganzbrustbestrahlung und die alleinige Ganzbrustbestrahlung (mit zum Teil perkutanem Boost) weisen jeweils spezifische Nachteile in Bezug auf die Spättoxizitäten auf. Die reinen Hauttoxizitäten (Hyperpigmentierung, Teleangiektasie und Ödeme) treten vermehrt bei der äußeren Anwendung der Bestrahlung (perkutane Ganzbrustbestrahlung) auf, wohingegen die Retraktion und Fibrose vermehrt bei der intraoperativen Anwendung auffallen. Das Schmerzempfinden stellt sich als außerordentlich heterogen heraus, sodass in Bezug darauf keine valide Aussage getroffen werden kann. Aufgrund der Abhängigkeit der Spättoxizitäten von der Strahlenart, der Dosis und dem Bestrahlungsvolumen ist eine differenzierte Schlussfolgerung notwendig.

Die Patientinnen des vorliegenden Kollektivs, bei denen eine alleinige intraoperative Radiotherapie geplant war, hatten ein niedriges Risikoprofil und hätten bei der intraoperativen Bestrahlung eine einmalige Bestrahlungsdosis in ein kleines Volumen, das Tumorbett, erhalten. Nach nicht erfolgter intraoperativer Radiotherapie wurde bei diesen knapp 30 % des Kollektivs eine perkutane Ganzbrustbestrahlung und damit möglicherweise eine Übertherapie durchgeführt, welche mit dem

Nachteil vermehrter Nebenwirkungen bzw. Spättoxizitäten einherging und -geht. Hiervon ausgenommen sind die Patientinnen, die intra- oder postoperativ ein höheres Risikoprofil aufwiesen und sich damit ohnehin für eine Ganzbrustbestrahlung qualifiziert haben.

In der vorliegenden Arbeit erhielten über 53 % der nach Therapieabsage bestrahlten Patientinnen, bei überwiegend initial geplante intraoperativen Boost, den perkutanen Boost zusätzlich zur Ganzbrustbestrahlung. Die Auswertung deutet darauf hin, dass die reinen Hauttoxizitäten nach perkutanem Boost häufiger waren als im Vergleichskollektiv (z.B. für die Hyperpigmentierung 22,2 % vs. 0,5 %, kumulative Inzidenz zum Zeitpunkt nach drei Jahren).

Die höhergradige Fibrose rate bei der perkutanen Ganzbrustbestrahlung fiel jedoch signifikant geringer aus als bei der intraoperativen Radiotherapie kombiniert mit der perkutanen Ganzbrustbestrahlung (47,7 % vs. 14,4 %, p-Wert <0,0001,  $\alpha = 0,05$ ). Folglich zeigte sich im direkten Vergleich in dieser Arbeit, dass die Patientinnen durch den Ausfall der intraoperativen Radiotherapie vermutlich eine geringere Rate an höhergradigen Fibrosen hatten.

Zusammenfassend sind sowohl in Bezug auf die onkologischen Endpunkte als auch im Vergleich der Spättoxizitäten keine wesentlichen Unterschiede aufgefallen. Es gibt minimale Vor- und Nachteile bei der Anwendung einer intraoperativen Radiotherapie oder einer perkutanen Bestrahlung bezüglich der Ausbildung von Langzeittoxizitäten. Da diese allerdings auf den Techniken selbst beruhen und auch vom vorliegenden Risikoprofil abhängen, sollten die Patientinnen entsprechend über die Risiken bereits in der Planungsphase der intraoperativen Radiotherapie ausführlich informiert werden, um möglichst früh Präferenzen berücksichtigen zu können. Weiterhin sollten die Patientinnen über die mögliche Nichtdurchführbarkeit der intraoperativen Radiotherapie aufgeklärt werden, damit sie nicht von einer diesbezüglichen Absage überrascht werden.

Diese Arbeit schafft neue Evidenz für eine ganz besondere Patientinnengruppe und kann im klinischen Alltag behilflich sein, die Versorgungsqualität – auch bei einer Abweichung der initialen Therapiemodalität – zu demonstrieren.