

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Campus Innenstadt
der Ludwig Maximilians Universität München

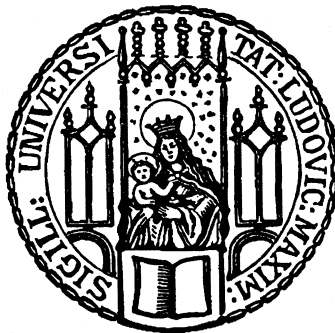
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Die Akuttoxizität der Intraoperativen Bestrahlung mittels des INTRABEAM® beim frühen Mammakarzinom

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Vallbracht
aus
Pforzheim

2018



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatlerin: PD Dr. Brigitte Rack

Mitberichterstatler: Prof. Dr. Christian Schindlbeck

Dekan: Prof. Dr. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1. DAS MAMMAKARZINOM.....	6
1.2. RATIONALE FÜR DEN EINSATZ VON TEILBRUSTBESTRAHLUNG (APBI, ACCELERATED PARTIAL BREAST RADIATION).....	7
1.3. VERSCHIEDENE TECHNIKEN DER TEIL-BRUST-BESTRAHLUNG	8
1.3.1. MULTI-KATHETER-BRACHYTHERAPIE.....	9
1.3.2. BALLON-BRACHYTHERAPIE.....	11
1.3.3. HYBRID-BRACHYTHERAPIE-SYSTEME	17
1.3.4. EXTERNE TEIL-BRUSTBESTRAHLUNG (EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY)	20
1.3.5. INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPIETECHNIKEN (IORT)	23
2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	32
3. MATERIAL UND METHODEN	34
3.1. PATIENTINNEN	34
3.1.1. EINTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVES	35
3.1.2. PRÄ-PATHOLOGIE STUDIENEINTRITT	35
3.2. DIE TARGIT-TECHNIK (TARGETED INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY).....	36
3.2.1. TECHNISCHE DATEN	37
3.2.2. STRAHLENPHYSIKALISCHE UND RADIOBIOLOGISCHE ASPEKTE.....	37
3.3. OPERATION	39
3.4. RADIOTHEAPIE	40
3.4.1. DURCHFÜHRUNG DER IORT	41
3.4.2. IORT DOSIS- BERECHNUNG UND VERABREICHUNG	42
3.4.3. KONVENTIONELLE RADIOTHERAPIE.....	43
3.5. KLINISCHE AUSWERTUNG.....	43
3.5.1. TUMORGRÖßE	43
3.5.2. NODALSTATUS.....	44
3.6. TUMORHISTOPATHOLOGIE	44
3.6.1. HISTOLOGISCHER TYP (NACH WHO).....	44
3.6.2. HISTOPATHOLOGISCHES GRADING.....	44
3.6.3. HORMONREZEPTORSTATUS (ER/PR)	45
3.6.4. HER-2-NEU – STATUS	46
3.7. ADJUVANTE THERAPIEMODALITÄTEN.....	46
3.7.1. PATIENTINNEN MIT NICHT TUMORFREIEN RESEKTIONSRÄNDERN IN ABSCHLIEßENDER HISTOPATHOLOGIE	46
3.7.2. PATIENTINNEN MIT UNGÜNSTIGEN PROGNOSEMARKERN	47
3.7.3. ADJUVANTE SYSTEMISCHE THERAPIE.....	47
3.8. FOLLOW-UP	47
3.8.1. ERFASSUNG VON REZIDIVEN.....	48
3.9. RETROSPEKTIVE DATENANALYSE	48
3.9.1. PATIENTENCHARAKTERISTIK	49
3.9.2. TUMORCHARAKTERISTIKA	49
3.9.3. AKUTTOXIZITÄT	49
3.10. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	51

4. ERGEBNISSE	52
4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	52
4.1.1. ALTER DER PATIENTINNEN	53
4.1.2. BMI (BODY-MASS-INDEX)	54
4.2. TUMORCHARAKTERISTIKA	55
4.2.1. TUMORGRÖßE	56
4.2.2. GRADING	58
4.2.3. GESAMTPRÄPARATGRÖßE	60
4.2.4. REZEPTORSTATUS	61
4.2.5. NODALSTATUS	63
4.3. AKUTTOXIZITÄT/ THERAPIEBEOBACHTUNGEN	65
4.3.1. SEROMMENGE	65
4.3.2. DAUER DER DRAINAGE (IN TAGEN)	66
4.3.3. NOTWENDIGKEIT EINER PUNKTION EINES SEROMS	67
4.3.4. DAUER DES STATIONÄREN AUFENTHALTES (IN TAGEN)	69
4.3.5. REVISION	70
4.3.6. NEKROSE	71
4.3.7. DEHISZENZ	71
4.3.8. ÜBELKEIT/ERBRECHEN	71
4.3.9. LOKALE INFLAMMATION / SYST. INFLAMMATION	71
4.3.10. SCHMERZEN	73
4.4. NACHBEHANDLUNG	74
4.4.1. NACHRESEKTION	74
4.4.2. NACHBESTRAHLUNG	76
4.5. ERGEBNISSE DER MULTIVARIATEN ANALYSEN	77
4.5.1. SEROMMENGE	78
4.5.2. NOTWENDIGKEIT EINER PUNKTION	78
4.5.3. DRAINAGEDAUER	79
4.5.4. DAUER DES STATIONÄREN AUFENTHALTES	80
4.5.5. NACHRESEKTION	80
4.5.6. TUMORGRÖßE	81
4.5.7. GRADING	81
4.5.8. CHEMOTHERAPIE	82
4.5.9. NACHBESTRAHLUNG	83
5. DISKUSSION	84
5.1. AUFFÄLLIGKEITEN IM PATIENTENKOLLEKTIV	86
5.2. BEOBACHTUNGEN ZUR AKUTTOXIZITÄT	87
5.2.1. SEROMMENGE	87
5.2.2. NOTWENDIGKEIT EINER PUNKTION	88
5.2.3. DRAINAGEDAUER (IN TAGEN)	90
5.2.4. DAUER DES STATIONÄREN AUFENTHALTES	90
5.2.5. WUNDREVISION	91
5.2.6. NEKROSE	92
5.2.7. WUNDDEHISZENZ	95
5.2.8. ÜBELKEIT/ ERBRECHEN	96
5.2.9. INFLAMMATION	96
5.2.10. SCHMERZEN	99
5.3. ÜBERBLICK ÜBER DIE NACHBEHANDLUNG	101
5.3.1. NACHRESEKTION	101
5.3.2. NACHBESTRAHLUNG	102

5.3.3. CHEMOTHERAPIE	102
5.4. LIMITATIONEN DIESER ARBEIT	103
5.5. SCHLUBFOLGERUNG/AUSSICHT	103
5.6. PERSÖNLICHES FAZIT	105
6. ZUSAMMENFASSUNG	106
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	108
8. TABELLENVERZEICHNIS	109
9. LITERATURVERZEICHNIS	110
10. ANHANG	118
10.1. PTNM KLASSIFIKATION DER MAMMAKARZINOME.....	118
10.2. GRADING NACH ELSTON / ELLIS	121
10.3. PATHOMORPHOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER MAMMAKARZINOME (WHO 2003) 121	
11. DANKSAGUNG	123
12. LEBENSLAUF	125

1. Einleitung

1.1. Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. Jährlich beträgt die Zahl der Neuerkrankungen weltweit ca. 1,1 Millionen, in Deutschland erkrankten laut dem Robert-Koch-Institut 2010 70.340 Frauen neu an Brustkrebs (ca. 140/100.000).

In Industrieländern ist die Inzidenz deutlich höher als in Entwicklungsländern (ca. 20-25/100.000) Das Lebenszeitrisiko einer Frau, an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 8-10%.

[1, 2] Für die Inzidenz des Brustkrebs ist in Deutschland seit 1980 bis etwa in das Jahr 2000 ein stetiger Anstieg der Zahlen zu verzeichnen. Durch die Einführung von bundesweit flächendeckenden Früherkennungsprogrammen ist mit einem weiteren Anstieg der Neuerkrankungsraten zu rechnen, zumindest vorübergehend [3].

Die Mortalität des Mammakarzinoms ist hingegen seit der Mitte der 1990er Jahre rückläufig. Dies kann sowohl auf die einem ständigen wissenschaftlichen Wandel unterliegenden und sich immer mehr individualisierenden Therapiekonzepte, als auch auf die Screening-bedingte, immer frühere Diagnosestellung und damit frühere Intervention zurückgeführt werden [4].

Auch das immer größer werdende öffentliche Bewußtsein für diese Erkrankung spielt sicherlich eine wesentliche Rolle.

Die Therapiekonzepte für die Behandlung des Mammakarzinoms sind multimodal und komplex. Die Früherkennung ermöglicht in den meisten Fällen eine brusterhaltende Therapie. Radiotherapie ist obligater Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes für das brusterhaltend operierte Mammakarzinom. Zusammen stellen sie das Konzept der Brusterhaltenden Therapie dar (BET), dem heute am häufigsten durchgeführten Therapieverfahren beim frühen Mammakarzinom.

Die BET mit nachfolgender Bestrahlung hat sich in vielen Studien als gleichwertig im Bezug auf Gesamtüberleben und Lokalrezidivrate gegenüber der Mastektomie erwiesen [5-7].

Der Mehrwert der adjuvanten Radiotherapie konnte über Studien herausgefunden werden, die die alleinige Tumorektomie mit einer Tumorektomie und anschließender Radiotherapie

verglichen. Diese Studien detektierten eine dreifache Reduktion des Rezidivrisikos mit der anschließenden Radiotherapie [5, 8, 9]

Das Ziel der adjuvanten Radiotherapie ist die Destruktion potentiell residuierender Tumorzellen. Die Lokalrezidivrate wird durch die Hilfe adjuvanter Radiotherapie verringert [8, 10-14].

Da Lokalrezidive ihrerseits wieder Ausgangspunkt einer Fernmetastasierung sein können, wird durch die Reduktion der Lokalrezidivrate ebenfalls das Gesamtüberleben verbessert [15]. Die BET wird aufgrund nur geringer Spät komplikationen, überlegenem kosmetischen Ergebnis und auch des reduzierten psychischen Traumas gut akzeptiert [5, 7].

Als Weiterentwicklung der Strahlentherapie werden seit einiger Zeit verschiedene Arten der Teil-Brustbestrahlung untersucht. Grundsätzliche Rationale für diese neue Art der Bestrahlung ist eine effizientere Bestrahlung des tatsächlich rezidivgefährdeten Gewebes im Indexquadranten bei gleichzeitig besserer Schonung des gesunden Gewebes in der Umgebung.

1.2. Rationale für den Einsatz von Teilbrustbestrahlung (APBI, accelerated partial breast radiation)

Trotz der Vorteile, die die BET inkl. adjuvanter Nachbestrahlung bietet, ist ihre Anwendung nicht unproblematisch, wenn man bedenkt, dass die Patientinnen ca. 5-6 Wochen zur adjuvanten Nachbestrahlung gehen und dafür ggf. eine weite Anfahrt in Kauf nehmen müssen. Zudem sind die Patientinnen evtl. in einem reduzierten Allgemeinzustand. Auch Ängste vor den Folgeschäden einer Bestrahlung, wie z.B. Dermatitis, Wundheilungsstörungen, Fibrosierungen führen zu Nicht-In-Anspruchnahme der Nachbestrahlung [16].

Ca. 15 bis 30 % der Patientinnen, die eine Brusterhaltende Operation erhalten, bekommen danach keine adäquate anschließende Nachbestrahlung [17, 18].

Ein weiterer Kritikpunkt an der adjuvanten Nachbestrahlung ist der enorme Aufwand für das Gesundheitssystem, die Ressourcen für eine flächendeckende Gewährleistung einer adäquaten adjuvanten Nachbestrahlung zu offerieren. Zumal in vielen Ländern außerhalb der westlichen Industriestaaten ein großer Mangel an Infrastruktur für Bestrahlung herrscht [19].

Daraus ergibt sich die Frage, ob gleichwertige Lokalrezidivraten durch alleinige Bestrahlung des Tumorbetts, dem Gewebe mit dem höchsten Rezidivrisiko, erreicht werden könnten. Falls

ja, könnte die Bestrahlung in einer signifikant kürzeren Zeit durchgeführt werden und somit für eine größere Anzahl an Patientinnen attraktiv werden. Dies ist das Konzept der Teil-Brustbestrahlung [20-22].

Ein weiterer Pluspunkt für die Teil-Brustbestrahlung ergibt sich daraus, dass 44-86% der Lokalrezidive nahe dem ehemaligen Tumorbett auftreten [8, 23, 24].

Wohingegen nur 3-4 % der Lokalrezidive in anderen Gebieten der ipsilateralen Brust auftreten [22]. Aus diesem Wissen heraus wurde die konventionelle BET mit adjuvanter externer Nachbestrahlung der gesamten Brust als „Über-Therapie“ kritisiert.

Bei der konventionellen Bestrahlung werden die Brust samt Tumorbett, die darüber liegende Haut, die Axilla, sowie Teile von Herz und Lunge mit in das Bestrahlungsfeld einbezogen. Da die Teilbrustbestrahlung weniger gesundes Gewebe mit bestrahlt, ergeben sich hieraus ggf. vermeidbare Toxizitäten [25, 26]. Bestrahlungsassoziierte Lungenschäden nach BET wie Pneumonitis, Lungenfibrose und Veränderungen in Lungen-Funktionstests sind in der Literatur gut dokumentiert [26, 27]. Ein Anstieg von Lungenkrebsinzidenz und –mortalität wurden ebenfalls in großen Studien dokumentiert [28-31].

Die Rezidivrate unter konventioneller Bestrahlung der Brust liegt bei ca. 1% im ersten Jahr und zwischen 4 und 7 Prozent nach fünf Jahren [12, 32].

Das Problem, das allen Spätschäden nach Konventioneller Bestrahlung der Brust gemein ist, ist die sehr lange Nachbeobachtungszeit bis zum Auftritt der Schäden an den jeweiligen Organen.

1.3. Verschiedene Techniken der Teil-Brust-Bestrahlung

Die Teil-Brustbestrahlung ist eine Methode, die das Tumorbett plus einen Rand darum von 1-2 cm behandelt. Durch Vergrößern der einzelnen Bestrahlungsrate und gleichzeitige Verkleinerung des Zielvolumens, macht es diese Technik möglich, die Zielrate an Bestrahlung in kürzerer Zeit zu erreichen.

Im Allgemeinen wird eine Teil-Brustbestrahlung als Bestrahlungstherapie definiert, die Bestrahlungsraten mit mehr als 2 Gy in weniger als insgesamt 5 Wochen vorsieht. Es gibt mittlerweile einige verschiedene Methoden der Teil-Brustbestrahlung, Multi-Katheter-Brachytherapie, Ballon-Katheter-Brachytherapie, 3D-CRT (conformal radiation therapy) und die Intraoperative Radiotherapie (IORT). Die Methoden unterscheiden sich immens bezüglich Invasivität, Strahlenabgabe und Dauer der Behandlung.

Im Folgenden soll ein Überblick über die verschiedenen vorhandenen Techniken der Teil-Brustbestrahlung gegeben werden, bevor auf die IORT-Technik, die Gegenstand der Fragestellung der hier vorliegenden Studie ist, eingegangen wird.

Ich halte es für wichtig, an dieser Stelle die anderen verfügbaren Methoden gut zu erläutern, um die IORT-Technik einordnen zu können.

1.3.1. Multi-Katheter-Brachytherapie

Die Multi-Katheter-Brachytherapie ist die Teil-Brustbestrahlungstechnik, die am längsten verwendet wird und demnach die meisten Follow-Up-Daten aufweisen kann [18, 21, 33].

Diese Technik wurde initial dafür entwickelt, Boost-Bestrahlungen nach Gesamt-Brustbestrahlungen durchführen zu können. Hierbei werden flexible, dünne Plastikkatheter in das clipmarkierte Brustgewebe um das ehemalige Tumorbett eingeführt. Die Plastikkatheter werden in Abständen von 1 bis 1,5 cm in verschiedenen Ebenen platziert, um erstens die Tumorköhle und Schnittträger adäquat bestrahlen zu können und zweitens um heiße und kalte Stellen zu vermeiden. Normalerweise werden für eine Behandlung ca. 14-20 Plastikkatheter benötigt, um eine adäquate Dosis im zu bestrahlenden Gebiet zu erreichen. Die genaue Anzahl an benötigten Kathetern wird über Größe und Form des Zielgebiets anhand etablierter Brachytherapie- Leitlinien berechnet [34, 35].



Abbildung 1: Ansicht einer Brust nach Implantation von Kathetern der Multi-Katheter-Brachytherapie

[36]

Nach CT-gesteuerter Bestrahlungsplanung werden im Anschluss definierte Positionen innerhalb dieser Katheter-Sonden von einer radioaktiven Iridiumquelle punktgenau angefahren und bestrahlt. Man kann nun die Bestrahlung entweder als low-dose-rate (LDR) oder high-dose-rate (HDR) verabreichen. Die LDR wird zweimal täglich im stationären Setting für 2-5 Tage durchgeführt. Die HDR ist auch ambulant möglich, Behandlungszeitraum dann ca. 1 Woche, die Bestrahlungsdosen liegen bei 34 GY (LDR) und äquivalent bei 45 GY (HDR) [37].

Die Mehrheit der teilbrustbestrahlten Patientinnen mit dem längsten follow-up erhielten die Multi-Katheter-Brachytherapie. Ein systematischer Überblick konnte daher durch die Arbeiten von Offersen et al. [33], Polgar et al. [38] und Antonucci et al. [39] gewonnen werden. 12 – bzw. 10- Jahres-follow-up zeigten mit einer Lokalrezidivrate von 5 % bei der Gruppe der teilbrustbestrahlten Patientinnen gegenüber 4% bei der konventionell nachbestrahlten Patientinnengruppe keinen signifikanten Unterschied ($p=0,72$).

Die aktuellste Arbeit, ein 5-Jahres-follow-up von Strnad V. et al., ist eine Studie (Phase III) zur Multi-Katheter-Brachytherapie beim frühen Mammakarzinom, hier wurden 1184 Patientinnen zwischen 04/2004 und 07/2009 mittels der Multi-Katheter-Brachytherapie (551 Pat.) oder konventioneller Ganz-Brustbestrahlung (633 Pat.) therapiert. Der primäre Endpunkt war die Lokalrezidivrate, welche mit 5 Patientinnen (0,92%) in der Gruppe der konventionell bestrahlten Patientinnen vs. 9 Patientinnen (1,44%) in der Gruppe der mit Multi-Katheter-Brachytherapie versorgten Patientinnen angegeben wurde ($p=0,42$), hierin war also keine Signifikanz zu sehen.

Ebenfalls in dieser 2016 im LANCET veröffentlichten Arbeit wurde die Rate der Grad 2-3 late toxicities to the skin mit 5,7% in der Ganzbrustbestrahlungs-Gruppe vs. 3,2% mit Multi-Katheter-Brachytherapie ($p=0,08$) angegeben. Nähere Angaben zur Akuttoxizität wurden nicht gemacht.

Diese große Phase-III-Studie bestätigte die Nicht-Unterlegenheit der Multi-Katheter-Brachytherapie gegenüber der konventionellen Ganz-Brustbestrahlung im Bezug auf Lokalrezidivrate und Toxizität.

1.3.2. Ballon-Brachytherapie

Ballon-basierende Brachytherapie nutzen die Geräte **Mammosite®**, **Axxent®** electronic brachytherapy und **Contura®**. Im Folgenden werden diesen einzelnen Systeme kurz vorgestellt.

1.3.2.1. Mammosite®

Obwohl die Multi-Katheter-Brachytherapie gute Ergebnisse liefert, limitieren sie ihre technischen Herausforderungen bezüglich eines flächendeckenden Einsatzes. Das Mammosite® Brachytherapie-Applikatoren-System (Hologic, Marlborough, USA) wurde entwickelt, um besser reproduzierbar und vor allem einfacher zu platzieren zu sein. Der Mammosite®-Katheter besteht aus einem zusammengefalteten Silikonballon, der an einen 15 cm messenden doppelumigen Katheter (6 mm Durchmesser) befestigt ist. Das erste Lumen des Katheters ermöglicht das Entfalten des Ballons in der Tumorhöhle, das zweite das Einführen einer Iridium 192-Strahlenquelle, ähnlich dem Multi-Katheter-Brachytherapie-System. Der Ballon wird mit NaCl (gemischt mit etwas Kontrastmittel, um ihn sichtbar machen zu können) aufgefüllt, bis er das Tumorbett optimal ausfüllt. Anschließend wird über das zweite Lumen die Strahlenquelle in den Ballon eingeführt. Diese ist mit einer ferngesteuerten After-Load-Einheit verbunden, welche die vorgegebene Strahlung computergesteuert abgibt [40, 41].

Aufbau und Varianten des Katheters

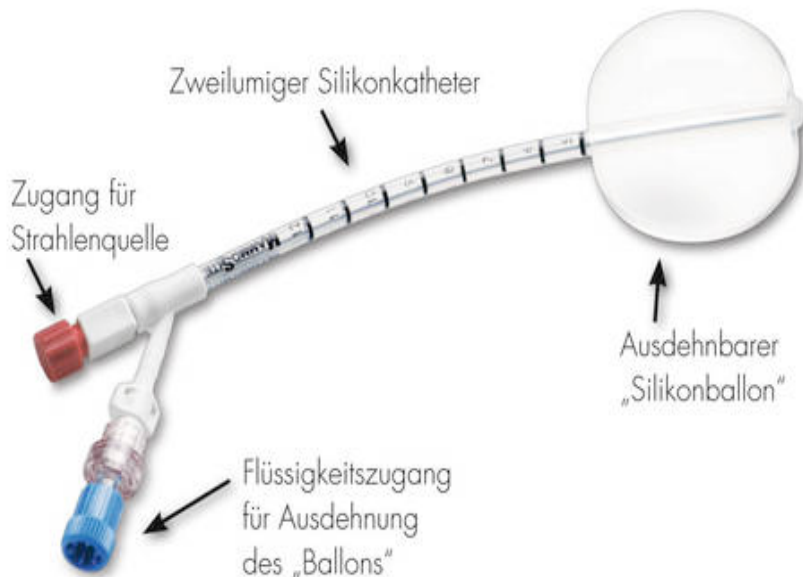


Abbildung 2: Mammosite- Katheter

[19]

Der Mammosite®-Applikator kann während der Primär-Operation oder in einer separaten Sitzung platziert werden, hierbei dann ultraschallgesteuert durch die Operationsnarbe oder über eine kleine, separate Inzision. Im Anschluss an die Platzierung wird über ein CT-Bild die Passgenauigkeit kontrolliert sowie die Bestrahlung geplant. Die Qualität der Ballon-Platzierung wird anhand der Genauigkeit, mit welcher der Ballon die Tumorphöhle ausfüllt, der Distanz zwischen Ballonoberfläche und darüber liegender Haut sowie der Symmetrie des Ballons zum Zentral-Katheter bemessen. Die Parameter für die Planung der Bestrahlung beinhalten den Durchmesser des aufgeblasenen Ballons, das Zielvolumen und die Dosisverteilung [40-42]. Ein Minimal-Abstand von 5mm von Haut zu Ballon wird verlangt, jedoch ein Wert von 7mm Minimum empfohlen [43, 44].

Luft und ggf. entstandenes Serom können die Anpassungsgenauigkeit und damit die Dosisverteilung beeinträchtigen. Die Gesamtstrahlendosis beträgt 34 Gy, verteilt auf 10 Sitzungen, zwei Sitzungen pro Tag, Mindestabstand 6 Stunden.

Die FDA-Zulassung für die Behandlung von Brustkrebs durch das Mammosite-System erfolgte im Mai 2002.

Auch bei dieser Methode muss die Patientin das Bestrahlungs-device einige Tage in der Brust liegend ertragen. Das am häufigsten angewandte Therapieregime mit dem Mammosite beinhaltet eine Gesamtdosis von 34 Gy, die in 10 Sitzungen, zwei Mal täglich innerhalb von fünf Tagen appliziert wird.

Die umfangreichste Überblicksarbeit zum Mammosite-Ballonkatheter lieferte der „TheMammoSite® Breast Brachytherapy Registry Trial“, veröffentlicht 2013 von Shah et al. [45]. Hierin wurden 1248 Patientinnen mit invasivem frühen Mammakarzinom untersucht mit einem median-follow-up von 63,1 Monaten. Die Lokalrezidivrate lag bei 2,8%.

Im Bezug auf das kosmetische outcome wurden die Daten von 484 Patientinnen nach 60 Monaten untersucht und ein exzellentes/gutes Ergebnis in >90 % erzielt. Die Rate an Infektionen in der therapierten Brust werden von den Autoren leider nicht ausgiebig beschrieben, aber zu einem nicht näher beschriebenen Zeitpunkt lag diese Infektionsrate bei 9,6% (139 Pat.). 36 Patientinnen erlitten eine Fettnekrose (2,5%), worunter 50 % der Fettnekrosen erst nach mehr als 18 Monaten nach der Therapie auftraten. Teleangiektasien wurden bei 13% der Patientinnen dokumentiert, auch hier gaben die Autoren keinen genauen Zeitpunkt der Beobachtung an. Serome (nicht näher bezeichnet von den Autoren) traten in 28,9% auf, hiervon 13,4% symptomatisch.

Abschließend wird die Methode von den Autoren als gleichwertig zu den anderen verfügbaren Methoden der Teil-Brustbestrahlung gewertet in Beziehung auf Kosmetik, Toxizität und Therapieeffektivität.

1.3.2.2. Axxent® Electronic Brachytherapie

Da die Bestrahlung mit dem Mammosite®-System vielversprechend zu sein schien, sind weitere Formen der Ballon-Brachytherapie entwickelt worden. Eines dieser neueren Systeme ist das Axxent® electronic brachytherapy-System der Firma XOFT (Fremont, USA). Es ist dem Mammosite®-System sehr ähnlich, besteht ebenfalls aus einem Ballon, der perkutan in die Tumorphöhle eingebracht wird, sowie wird auch bei diesem System die Strahlenquelle über einen zentral im Katheter gelegenen Zugang eingeführt. Ein zweiter Zugang ermöglicht die Auffüllung des Ballons mit NaCl. Über einen weiteren dritten Zugang kann ggf. Serom oder Luft um den Ballon herum abgelassen werden. Die Ballon-Hülle besteht aus strahlungsdurchgängigem Material, das über ein Röntgenbild oder per CT gesehen werden

kann, weshalb kein Kontrastmittel mehr nötig ist, wie beim Mammosite®-System. Die gravierendste Neuerung beim Axxent®-System besteht jedoch darin, dass es eine elektronische 50kv Röntgenstrahlenquelle benutzt und kein Iridium 192. Die Röntgenstrahlenquelle besteht aus einer Miniatur-Röntgenstrahlröhre, die in den Ballonkatheter eingeführt wird und Strahlung an die Patientin abgibt. Gesteuert wird das Gerät über eine tragbare Kontrolleinheit.

Daher werden weder ein speziell geschützter Bestrahlungsraum, noch eine Afterload-Einheit benötigt, im Gegensatz zu einer Brachytherapie mit Iridium 192. Das ermöglicht einem größeren Patientinnenkollektiv den Zugang zu dieser Methode, vor allem denen, die nicht in der Nähe eines Strahlentherapiezentrum leben.

Ebenso kann diese Form der Brachytherapie auch intraoperativ erfolgen [46, 47].

Eine FDA – Zulassung für die Therapie von Brustkrebs für dieses System erfolgte im Januar 2006.

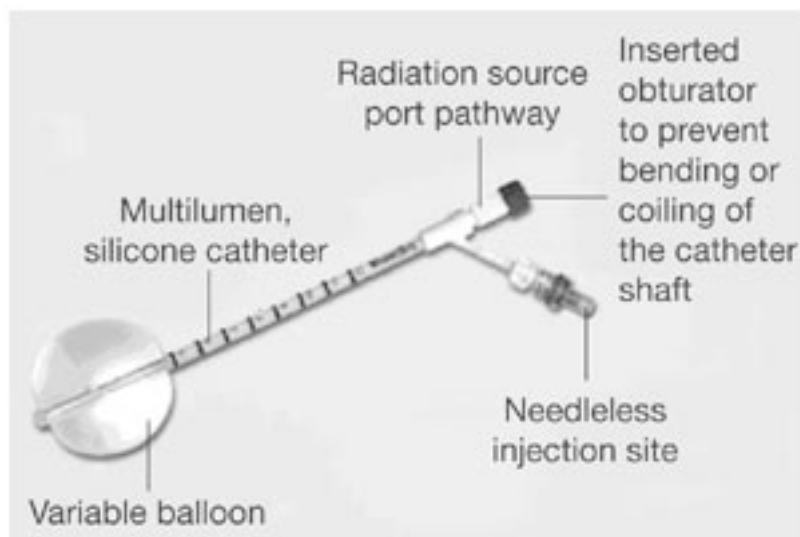


Abbildung 3: Xofig Axxent Brachytherapie-Ballon [48]

Zur Therapie mit dem Xofig Axxent System ist aktuell im Oktober 2016 von Epstein et al. [49] eine monozentrische Studie veröffentlicht worden, die insgesamt 702 Patientinnen auf Toxizität und Lokalrezidiv untersucht, welche zwischen 06/2010 und 02/2016 bei Brustkrebs eine IORT mittels des Xofig Axxent erhalten haben. Die IORT hatte hier 20 Gy, die an der Oberfläche des Brachytherapie-Ballons appliziert wurde. Die Daten zur Untersuchung wurden eine Woche, einen Monat, drei Monate, sechs Monate und ein Jahr postoperativ erhoben. Als Akute Komplikationen wurden solche bezeichnet, die im ersten Monat post Therapie auftraten, als chronische Komplikationen galten diese, die mehr als sechs Monate

anhielten.

Akute Komplikationen traten bei 21% der Patientinnen auf und beinhalteten Hämatome, die eine Punktion notwendig machten, Serome, die mehr als drei Mal punktiert werden mussten, Infektionen, die antibiotisch oder chirurgisch behandelt wurden, Nekrosen und Erytheme. Chronische Komplikationen traten bei 13% der Patientinnen auf und umfassten Serome, Fibrose und Hyperpigmentierung.

Die Mehrheit der akuten und chronischen Toxizitäten der IORT waren nicht schwerwiegend. Wenn man von Erythemen Grad I, Fibrose und Hyperpigmentierung absah, blieben 4,6% (32 Pat.) mit signifikanten Problemen von 702 Patientinnen gesamt. Somit war die Komplikations-/Toxizitätsrate vergleichbar mit denen der TARGIT-Studie (siehe unten).

Die am häufigsten auftretende akute Toxizität war eine Erythementwicklung, welche bei ca. 21% der Patientinnen auftrat, 84% dieser Erytheme jedoch Grad I und selbstlimitierend. Schwerwiegende Akute Toxizitäten wie Hämatome, die drainiert werden mussten (1,4%), Serome, die mehr als drei Mal punktiert werden mussten (0,3%), Infektionen (1,1%, antibiotisch oder chirurgisch behandelt) oder Nekroseentwicklungen (0,1%) traten in weniger als 1,5% der Patientinnen auf.

Bezüglich der Lokalrezidivrate gibt die Studie für die vergleichsweise bis zum jetzigen Zeitpunkt sehr kurze Nachbeobachtungszeit 12 Lokalrezidive an, entsprechend 1,7% der Patientinnen.

Die Autoren sahen die IORT mit dem Xofig Axxent insgesamt als sichere Methode der IORT mit relativ wenigen Komplikationen an.

1.3.2.3. Contura®

Der Ballonkatheter des Contura®-Systems (SenoRx Inc., USA) unterscheidet sich vom Mammosite®- und Axxent®-System dahingehend, dass er mehrere Lumen besitzt, die als Passage für die Iridium-Quelle dienen können. Diese Kanäle bieten daher zusätzliche Positionen für die Strahlenquelle und erhöhen somit die Dosisflexibilität im Vergleich zu einem Katheter, der nur ein Lumen besitzt. Außerdem können so eventuelle Ungenauigkeiten der Ballonpassform in der Tumorphöhle ausgeglichen werden. Wie die beiden anderen Systeme besitzt auch das Contura®-System einen Zugang, über den Flüssigkeit oder Luft aus

der Tumorhöhle abgelassen werden können (FDA-Zulassung Mai 2007).

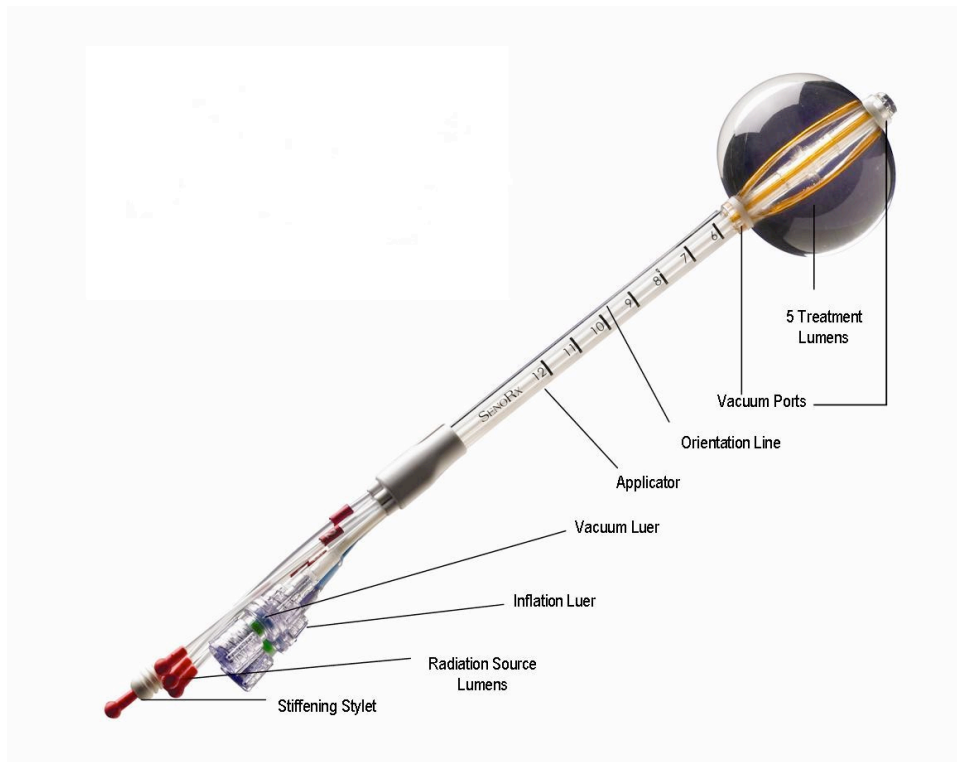


Abbildung 4: Ballonkatheter des Contura-Systems [19]

Cuttino et al. veröffentlichten 2014 [50] eine multizentrische Phase-IV-Studie zur Therapie mit dem Contura-Ballon-System für die IORT, in welcher 342 Patientinnen zwischen 01/2008 und 02/2011 untersucht wurden. Alle Patientinnen erhielten als Bestrahlungsdosis 34 Gy in 10 Fraktionen, 2 pro Tag. Die mediane follow-up Zeit waren 36 Monate (1-54 Monate). Insgesamt kam es zu 10 Lokalrezidiven (2,9%), das lokalrezidivfreie Überleben wurde mit 97,8% nach 3 Jahren angegeben. Für 88% der Patientinnen wurde ein gutes bis sehr gutes kosmetisches outcome detektiert. 8,5% Infektionsrate (Infektionen zu jedem Zeitpunkt), 4,4% hatten ein symptomatisches Serum, 2,1% eine symptomatische Fettnekrose .

Eine separate Analyse innerhalb der Studie sah bessere Zahlen in diesem Zusammenhang für Zentren mit hohem Durchsatz an Patientinnen: 95% gutes bis sehr gutes kosmetisches outcome, 2,9% Infektionsrate, symptomatische Serombildung in 1,9%.

Der auch seitens der Autoren genannte Schwachpunkt dieser Studie war die uneinheitliche Dokumentationsweise der einzelnen Toxizitäten, die jedem Zentrum individuell überlassen waren, z.B. wurden keine Fotos gemacht bzgl. des kosmetischen outcome, ebenso waren symptomatische Serome und Infektionen stets ausschließlich klinisch bewertet worden durch die behandelnden Ärzte.

1.3.3. Hybrid-Brachytherapie-Systeme

Hybrid-Systeme wurden entwickelt, um die Vorteile der Vielseitigkeit und Dosiskonformität der Multi-Katheter-Brachytherapie mit der Annehmlichkeit und dem besseren kosmetischen Ergebnis eines Einzel-Zugang -Systems zu verbinden. Momentan gibt es derart zwei Systeme: das strut adjusted volume implant (SAVI®) und das ClearPath®.

1.3.3.1. Strut Adjusted Volume Implant (SAVI®)

Das SAVI®-System (Cianna Medical, Aliso Viejo, USA) besteht aus einer zentralen Strebe, die von 6, 8 oder 10 (je nach gewählter Größe) weiteren peripheren Streben umgeben wird. Diese sind sphärisch um die zentrale Strebe angeordnet. Die peripheren Streben können unterschiedlich mit Strahlenquellen versehen werden [41, 51]. Das SAVI®-System wird in zusammengefalteter Form über eine kleine Inzision in die Tumorböhle eingeführt. Sobald es platziert ist, werden per Drehung an einem kleinen Knopf am proximalen Ende des Expanders die peripheren Streben ausgefaltet bis das Tumorbett ausgefüllt wird [52]. Der von den ausgefalteten Streben ausgehende Druck nach außen drückt die Streben optimal gegen die Wände des Tumorbetts. Drei der peripheren Streben sind mit strahlenundurchlässigen Markierungen versehen, um die Behandlungs- und Bestrahlungsplanung durchführen zu können.

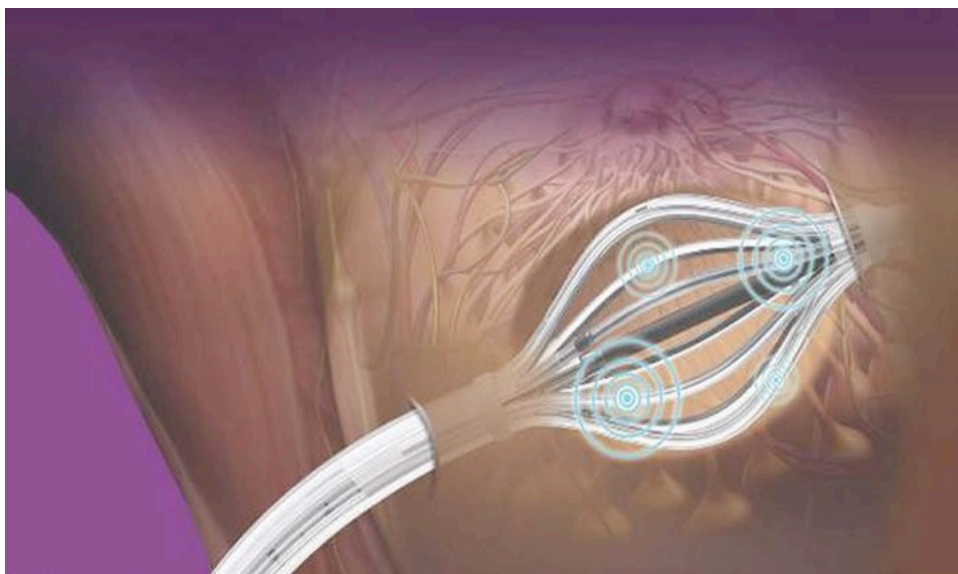


Abbildung 5: SAVI-Bestrahlungsballon, in der Brust platziert [19]

Das SAVI®-System wird Ultraschall-gesteuert implantiert, in Lokalanästhesie. Eine Computertomographie ist erforderlich und wird direkt nach Implantation zur Verifizierung der Lage und zur Bestrahlungsplanung durchgeführt. Um einen festen Halt des Systems gegenüber der beweglichen Brust zu ermöglichen, wird ein Brett, ähnlich wie bei einer Mammographie, verwendet.

Yashar et al. veröffentlichten 2011 [53] die bis dato umfassendste follow-up-Arbeit bezüglich des Einsatzes des SAVI-Systems. Sie untersuchten 102 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, die mit dem SAVI-System intraoperativ bestrahlt wurden. Median follow-up waren 21 Monate, während derer es zu einem Lokalrezidiv (1%) kam. Das kosmetische Ergebnis wurde als sehr gut bewertet, eine Teleangiektasieentwicklung wurde bei 2 Patientinnen (1,9%) gesehen. Hyperpigmentierungen Grad 1 wurden bei 10 Patientinnen (9,8%) sowie Fibrosen bei 16 Patientinnen (15,5%) detektiert, wobei nur bei zweien (1,9%) eine Grad 2 Fibrosierung detektiert wurde. 2 Patientinnen hatten beim 1-Jahres-follow-up eine asymptomatische Fettnekrose (1,9%), die mammographisch diagnostiziert werden konnte. Es kam zu 2 symptomatischen Serombildungen (1,9%). Inwiefern sie symptomatisch wurden, beschreiben die Autoren leider nicht.

Insgesamt wird die Methode von den Autoren als gut durchführbar und sicher im Bezug auf Kosmetik und Akuttoxizität bewertet, und im Vergleich mit den anderen verfügbaren Methoden der IORT als gleichwertig, Akuttoxizität und Lokalrezidivrate betreffend.

1.3.3.2. ClearPath® (CP)

Das ClearPath® (CP, North American Scientific, USA) stellt ein weiteres Hybrid-System dar. Es wurde mit dem Hintergrund entwickelt, die Vorteile der Ballon-Brachytherapie mit denen der Multi-Katheter-Brachytherapie zu kombinieren. Das CP besteht sowohl aus äußeren als auch inneren Kathetern, die, ähnlich wie beim SAVI® über einen Drehknopf am Ende des Systems expandiert werden [7, 41, 54]. Sechs äußere entfaltbare Plastikkatheter können expandiert werden und so eine ähnlich gute Passform wie ein Ballon erzielen. Im Zentrum der sechs äußeren Katheter ist ein Zentralkatheter, der wiederum von sechs weiteren, inneren

Kathetern umgeben wird. Diese können mit Iridium-192 bestückt werden. Im Gegensatz zum SAVI®-System ist beim ClearPath® die Strahlenquelle nicht in direktem Kontakt mit dem Brustgewebe. Zusätzlich wird nach Platzierung des Systems eine Gummihülse mit Nähten an der Haut der Patientin fixiert, sodass nur die Katheterenden von außen sichtbar bleiben [55]. Dann wird eine Gummikappe darüber gestülpt. Dies soll den Tragekomfort für die Patientinnen verbessern.



Abbildung 6: ClearPath [19]

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es in der Literatur keine Studien, welche die Verwendung des Clearpath bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom untersucht hätten.

1.3.4. Externe Teil-Brustbestrahlung (external beam radiation therapy)

Viele verschiedene Techniken können als „externe Teil-Brustbestrahlung“ klassifiziert werden. Die gebräuchlichste Methode ist die **3D-CRT (3D-conformal radiation therapy)**. Sie wurde initial von Baglan et al. beschrieben [56].

Diese Technik benutzt vier bis fünf tangential angeordnete nicht-koplanare Strahlen.

Das Tumorbett wird über die im CT sichtbare Seromhöhle, postoperative Veränderungen zu Vor-Aufnahmen oder chirurgische Clipmarkierungen definiert. Das Zielvolumen der Bestrahlung wird als das Tumorbett plus Sicherheitssaum von 1,5 cm definiert, wobei ein Sicherheitsabstand zur Haut und zur Thoraxwand von 0.5cm einzuhalten ist. Die vorgeschriebene Strahlendosis beträgt 3,85 Gy zweimal täglich (Mindestabstand 6 Stunden zwischen den Sitzungen) bis zu einer Gesamtdosis von 38,5 Gy innerhalb einer Woche [57].

Vorteile der Externen Teilbrustbestrahlung gegenüber den vorher genannten [58]:

1. Die Technik ist nicht-invasiv, die Patientin muss sich nicht einem zweiten chirurgischen Eingriff, bzw. einer Anästhesie unterziehen, was das Risiko von potentiellen Komplikationen vermindert.
2. Die Behandlung kann nach dem endgültigen histopathologischen Ergebnis inkl. der Schnittträger bzgl. Tumorfreiheit geschehen.
3. Die Technik kann flächendeckend eingesetzt werden, da die meisten Strahlencentren bereits mit 3D-CRT arbeiten bei anderen Karzinomerkrankungen.
4. Die Technik stellt weniger hohe Ansprüche an Radioonkologen als die Brachytherapie-Techniken.
5. Die Bestrahlungsergebnisse könnten uniformer sein, da das outcome weniger von der Erfahrung und den operativen Fähigkeiten des Radioonkologen abhängt.
6. Möglicherweise sind Abbrüche der Bestrahlung aufgrund von technischen Problemen seltener notwendig als bei der Brachytherapie.
7. Evtl. bessere Dosishomogenität, daraus folgend evtl. besseres kosmetisches outcome als bei Brachytherapie-Techniken.

Trotz dieser Vorteile, bleiben einige Aspekte, die überdacht werden müssen.

So bewegt sich das Bestrahlungsziel während den Atembewegungen des Patienten, ebenso gut kann es passieren, dass sich die Patientin bei den verschiedenen Sitzungen verschieden

positioniert. Um zu vermeiden, dass das Bestrahlungsziel verfehlt wird, wird ein großes Behandlungsvolumen gewählt. Um Bewegungen des Zielgewebes zu verringern, wird z.B. ein bäuchlings liegendes Verfahren empfohlen [58]. Dies erfordert jedoch eine spezielle Liege und ist für manche Patienten sehr unangenehm.

Der Einsatz von multiplen Bestrahlungsfeldern in der 3D-CRT kann das Volumen an gesundem Gewebe vergrößern, das mit geringer oder mittlerer Dosis mit bestrahlt wird. Ebenfalls führt das erhöhte PTV (planend target volume), um Bestrahlungsungenauigkeiten durch Atembewegungen des Patienten, bzw. durch abweichende Patientenpositionen bei verschiedenen Sitzungen entgegen zu wirken, zu erhöhten Dosen an Bestrahlung für gesundes Gewebe um das Tumorbett herum [59].

Die Identifikation der Tumorphöhle bzw. des Tumorbetts ist ein weiterer kritischer Punkt der externen Teilbrustbestrahlung. Die Bestimmung des Tumorbetts ist aufgrund der gegenüber der Primäroperation verzögerten Bestrahlungsplanung schwierig. Das klinische Zielvolumen wird hierbei als die Kontur des Seroms in der Tumorphöhle plus einen ca. 1 cm messenden Rand angegeben [56]. Diese Bestimmung des Seroms kann sehr stark individuell variieren [60]. Es wird daher zum Teil empfohlen, chirurgische Clipmarkierungen zu benutzen [61]. Über die geeignete Gesamt-Bestrahlungsdosis herrscht auch noch Uneinigkeit [62-65].

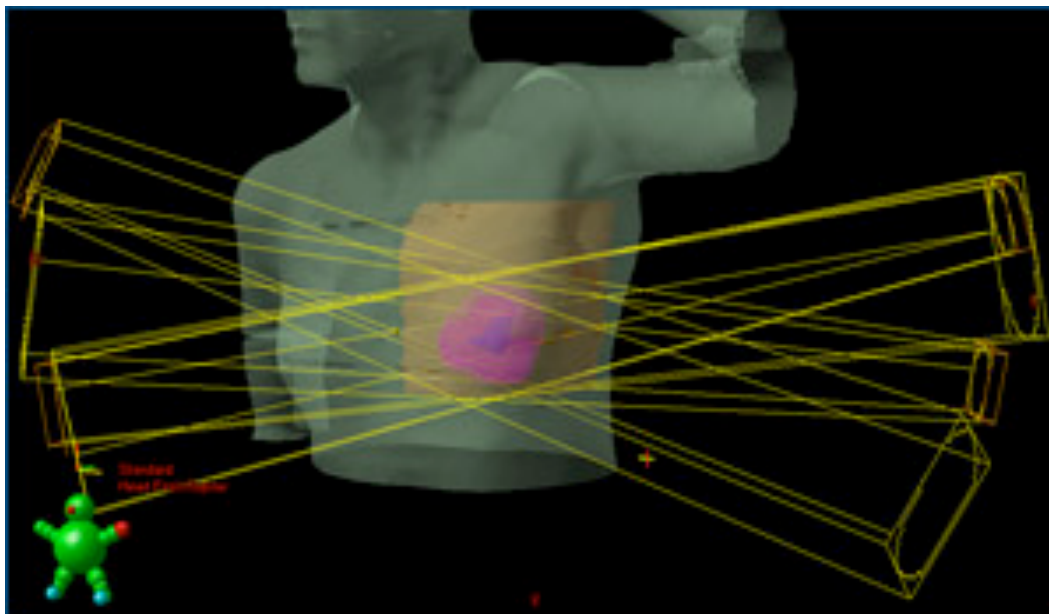


Abbildung 7: Schematische Darstellung der 3D-CRT

(Columbia University Medical Center, Department of Surgery, New York, NY.)

Einen guten Überblick zum outcome der 3D-CRT haben Horst et al. im Oktober 2016 veröffentlicht [66]. In ihrer Studie geben sie die 5-Jahres-Ergebnisse wider von 141 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, die 34-38.5 Gy in 10 Fraktionen über 5 Tage erhielten. Das mediane Alter wird mit 60 Jahren angegeben, die mediane Tumorgroße mit 1,1 cm. Nach einem medianen follow-up von 60 Monaten stellte sich eine Lokalrezidivrate von 0,9 % heraus. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 100%. Bei 95% der Patientinnen wurde ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis angegeben, wobei dies nicht näher bezeichnet wird. Zudem wird in dieser Studie nicht über die Akuttoxizität der Methode berichtet. Die Autoren sahen die Methode als sehr gut im Bezug auf Kosmetik und Lokale Kontrolle, forderten gleichzeitig aber eine längere Nachbeobachtungszeit und Fallzahl, um die Ergebnisse zu verifizieren. Zur Akuttoxizität äußerte sich diese Studie nicht.

Gatti et al. gaben einen Überblick zur Akuttoxizität 2013 [67]. In ihrer Studie wurden 84 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom mit 3D-CRT behandelt (34-38,5 Gy in 10 Fraktionen über 5 Tage). Insgesamt wurden 46,4% mit akuten Haut-Toxizitäten Grad 1, 1% mit Grad 2 beschrieben. Auf weitere Akuttoxizitäten geht auch diese Arbeit leider nicht ein. Einen Hinweis auf schlechtere Kosmetische Ergebnisse mit der 3D-CRT gegenüber der konventionellen Ganzbrustbestrahlung gaben Olivotto et al. 10/2013 [68].

Sie haben als untergeordnete Fragestellung innerhalb einer multizentrischen Studie, die die 3D-CRT (34-38.5 Gy in 10 Fraktionen in 5 Tagen) mit der konventionellen Ganzbrustbestrahlung (50 Gy an 25 täglichen Fraktionen) vergleicht, kosmetisches outcome und Toxizität der Methoden verglichen bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Zwischen 2006 und 2011 wurden 2135 Patientinnen randomisiert, medianes follow-up waren 36 Monate. Nach 3 Jahren ergaben sich schlechtere kosmetische Ergebnisse bei den Patientinnen mit 3D-CRT-Bestrahlung. Dieses outcome wurde unabhängig voneinander durch geschulte breast-care-nurses, Patientinnen und durch Ärzte bestätigt.

Die aktuell noch laufende multizentrische Phase-III-Studie (NSABP B39/ RTOG 0413) ist die größte Studie, die Teilbrustbestrahlung mit der konventionellen Ganz-Brustbestrahlung vergleicht. Als Teil-Brustbestrahlungsmethoden werden hierbei die Multikatheter-Brachytherapie, Mammosite und 3D-CRT untersucht.

1.3.5. Intraoperative Radiotherapietechniken (IORT)

Nun möchte ich auf die Intraoperativen Radiotherapietechniken eingehen, von denen die IORT mittels des INTRABEAM® von Carl Zeiss, Deutschland, Gegenstand der hier vorliegenden Studie ist.

Intraoperative Strahlentherapie bedeutet Applikation einer Strahlendosis direkt in das Tumorbett während der Operation [69, 70]. Früher bedeutete intraoperative Bestrahlung, dass der Patient während der Operation in die Strahleneinheit gebracht werden musste oder speziell dafür vorgesehene Operationssäle zur Verfügung gestellt werden mussten [69]. Diese technischen und auch finanziellen Hürden haben dazu geführt, dass sich diese Methode zunächst nicht etablieren und flächendeckend benutzt werden konnte. Doch Fortschritte in der Miniaturisierung von Strahleneinheiten haben die Entwicklung von mobilen intraoperativen Strahlengeräten ermöglicht. 1998 wurde die erste intraoperative Strahlentherapie mit einem Gerät namens INTRABEAM® durchgeführt. Seitdem wurden noch zwei weitere mobile Linearbeschleuniger entwickelt: das MOBETRON®- und das NOVAC-7®- System. Diese Systeme generieren entweder Megavolt-Elektronen (Mobetron®, Novac-7®) oder Kilovolt-Photonen (INTRABEAM®).

Potentielle Vorteile der intraoperativen Bestrahlung (IORT) beinhalten die Bestrahlung der potentiellen Tumor-Zellen bevor sie proliferieren können. Hier zeigt sich ein tumorbiologischer Vorteil. Denn der frühestmögliche Zeitpunkt der Bestrahlung und damit die Zerstörung potentiell residuierender Tumorzellen ist ein großer Vorteil der IORT im Vergleich zu bis zu 7 Monaten Zeitspanne bei konventioneller Operation, gefolgt von Wundheilungszeit und ggf. Chemotherapie, bis dann die konventionelle Bestrahlung stattfindet.

Zudem weist Gewebe unter chirurgischer Intervention eine stärkere Durchblutung auf, mit aerobem Stoffwechsel, was es empfindlicher gegenüber der Bestrahlung macht.

Ein weiterer Vorteil ist die Applikation der Bestrahlung unter direkter Visualisierung durch den Operateur und der damit exakten Lokalisation des Tumorbettes. Andere Methoden der Teilbrustbestrahlung und auch die konventionelle Bestrahlung der gesamten Brust haben sicherlich einen größeren bias bzgl. der genauen Lokalisation des ehemaligen Tumorbettes. Diese Ungenauigkeit bei anderen Arten der Bestrahlung kommt, wie bereits beschrieben, durch Bewegungen des Patienten (z.B. Atemexkursionen), ungenaues Berechnen des Tumorbettes postoperativ oder durch ungenaue Bestrahlung zustande. Diese Ungenauigkeiten

in der Bestrahlung werden bei bis zu 70% der konventionell nachbestrahlten Patientinnen beobachtet [71].

Unerwünschte Nebenwirkungen an Haut und Subkutangewebe können dadurch verringert werden, dass das Gewebe von der direkten Bestrahlung durch Evertieren und dem möglichen Einsatz von Silikon-Schutzkappen geschützt und somit geringeren Dosen ausgesetzt wird. Mitbestrahlung von Herz und Lunge werden signifikant verringert [72]. Die IORT eliminiert das Risiko, dass Patientinnen ihre vorgeschriebenen Fraktionen an Gesamtbestrahlung nicht komplettieren, ein bekanntes Problem der Nachbestrahlung. Finanziell betrachtet, steht eine Strahlenfraktion bei der IORT ca. 25-30 Strahlenfraktionen bei der konventionellen Nachbestrahlung entgegen.

Einer der größten Kritikpunkte hingegen an der IORT besteht darin, dass die abschließende Histopathologie des Tumors inklusive der Schnittländer bzgl. der Tumorfreiheit erst mehrere Tage nach der Bestrahlung eintrifft; eine ggf. notwendige Nachresektion also erst nach der Bestrahlung durchgeführt werden kann. Außerdem gibt es noch keine Langzeitdaten, die ggf. ein Ausreichen der IORT als Bestrahlungsmethode gegenüber der konventionellen Bestrahlung verifizieren würden.

Im Folgenden werden im Einzelnen die verschiedenen IORT-Techniken vorgestellt.

Als erstes wird das INTRABEAM® Röntgenstrahlensystem von Carl Zeiss vorgestellt, welches Gegenstand dieser hier vorliegenden Studie ist. In meiner Studie soll die Frage nach Akuttoxizität der Intraoperativen Therapie mittels des INTRABEAM® im Unterschied zu konventionell (ohne intraoperative Bestrahlung) operierten Patientinnen untersucht werden. Hierzu wurden die Daten von 105 Patientinnen, die in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU, Campus Innenstadt, im Rahmen der TARGIT-A-Studie (siehe oben) operiert /therapiert wurden, untersucht.

1.3.5.1. INTRABEAM® (Röntgenstrahlen)

Das mobile Röntgenstrahlensystem INTRABEAM®, Carl Zeiss, Deutschland, besteht aus einer leichten (1,6kg) Röntgenstrahlenquelle (PRS-400), montiert auf einem Ständer mit

Schwenkarm (siehe Abbildung). Die technischen Daten und Funktionsweise des INTRABEAM® werden im Detail im Material & Methoden-Teil dieser Arbeit behandelt. Das Röntgenstrahlen-System produziert niederenergetische, weiche Photonen (30-50 kv) mit steilem Dosisabfall in weichem Gewebe. Daher ist kein spezieller Schutz des Personals im Operationssaal notwendig [73], ebenso keine besonderen Schutzräume. Die Dauer der Bestrahlung variiert je nach Größe des sphärischen Applikators, die von der Größe des Tumorbetts abhängt und von der vorgeschriebenen Dosis. Für gewöhnlich dauert eine Behandlung ca. 20-45 Minuten. Der rasche Dosisabfall garantiert ebenfalls sehr geringe Dosen an Bestrahlung des benachbarten Gewebes wie Lunge und Herz. Ein weiterer potentieller Vorteil des INTRABEAM® besteht darin, dass gesundes Gewebe seine zerstörte DNA innerhalb von Minuten reparieren kann, Karzinomzellen mit schlechteren Reparaturmechanismen für ihre DNA hingegen dafür deutlich länger brauchen könnten. Daher könnten Behandlungen von längerer Applikationsdauer (INTRABEAM 20-45 Minuten) einen größeren therapeutischen Effekt erzielen als einzelne Dosen über 2-3 Minuten [70].



Abbildung 8: Röntgenstrahleneinheit Intrabeam im Einsatz im OP-Saal der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU, Campus Innenstadt (Maistrasse)



Abbildung 9: Shärische Applikatoren verschiedener Größe für das Intrabeam-System

(117)

Durch die internationale, multizentrische TARGIT-A-Studie gibt es für die intraoperative Bestrahlung mit dem INTRABEAM eine deutlich bessere Datenlage als für die meisten anderen Arten der Teil-Brustbestrahlung.

Aktuell wurden 2014 die 5-Jahres-follow-up Daten von Vaidya et al. im Lancet veröffentlicht [74, 75].

Die TARGIT-A- Studie randomisierte zwischen März 2000 und Juni 2012 3451 Patientinnen ≥ 45 Jahren, mit einer Tumorgröße ≤ 3.5 cm, N0-1, M0 mit unifokalem invasiv-duktalem Karzinom entweder in eine Gruppe, die eine konventionelle Ganz-Brustbestrahlung erhielt oder eine IORT (20 Gy) mittels des INTRABEAM von Zeiss. Patientinnen mit höheren Risikofaktoren nach abschließender Histologie wurden konventionell perkutan nachbestrahlt (21%).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Lokalrezidivrate zwischen den beiden Methoden: So lag die Lokalrezidivrate für Patientinnen in der IORT-Gruppe bei 3,3%

vs. 1,3% in der konventionell bestrahlten Gruppe ($p = 0,04$). Das lokalrezidivfreie Überleben lag bei 93,9% (IORT) vs. 92,5% (konventionelle Bestrahlung), $p = 0,35$.

Die Rate an Wundkomplikationen wurde in beiden Gruppen als sehr ähnlich betrachtet. Hauttoxizität Grad 3-4 waren in der IORT-Gruppe signifikant weniger als in der Kontrollgruppe ($P = 0.029$).

Patientinnen nur mit IORT hatten eine dreifach höhere Lokalrezidivrate als Patientinnen, die zusätzlich eine perkutane Nachbestrahlung erhielten (2,7% vs. 0,9%).

Die Brustkrebsmortalität war ähnlich in beiden Gruppen, jedoch war die Anzahl von Todesfällen, die nicht Brustkrebs-assoziiert waren niedriger in der IORT-Gruppe (1,4% vs. 3,5%, $p = 0,0086$), was weniger Todesfällen aus kardiovaskulären Gründen und anderen Krebserkrankungen zugeschrieben wird.

Zusammenfassend wird die IORT mittels des INTRABEAM während der Tumorexzision für Patientinnen mit frühem Mammakarzinom (≥ 45 Jahre, hormonrezeptor-positives invasiv-duktales Karzinom von bis zu 3,5cm) in dieser risikoadaptierten Kohorte als genauso effektiv wie, und zudem sicherer und kostengünstiger als die konventionelle perkutane Ganz-Brustbestrahlung erachtet.

Dies stellt allerdings aktuell aus strahlentherapeutischer Sicht eine zu kurze Nachbeobachtungszeit dar.

1.3.5.2. MOBETRON® (Elektronen)

Das MOBETRON® (IntraOP Medical Inc., Sunnyvale, USA) ist ein mobiles Gerät mit Elektronenstrahl-System. Das System besteht aus drei separaten Einheiten: Kontroll-, Modulator- und Therapieeinheit. Die Kontrollkonsole, mit welcher der Beschleuniger gesteuert wird, befindet sich außerhalb des Operationssaals, die Bestrahlung wird also fern gesteuert. In der Modulator-Einheit sitzen die Elektroniksysteme des Beschleunigers. Die Therapie-Einheit beinhaltet Führung und Kontrolle des Beschleunigers, der die Strahlung generiert und abgibt [76, 77]. Das MOBETRON-System produziert uniforme Dosen von 10 bis 25 Gy pro einzelner Fraktion in einer Rate von 10 Gy pro Minute.

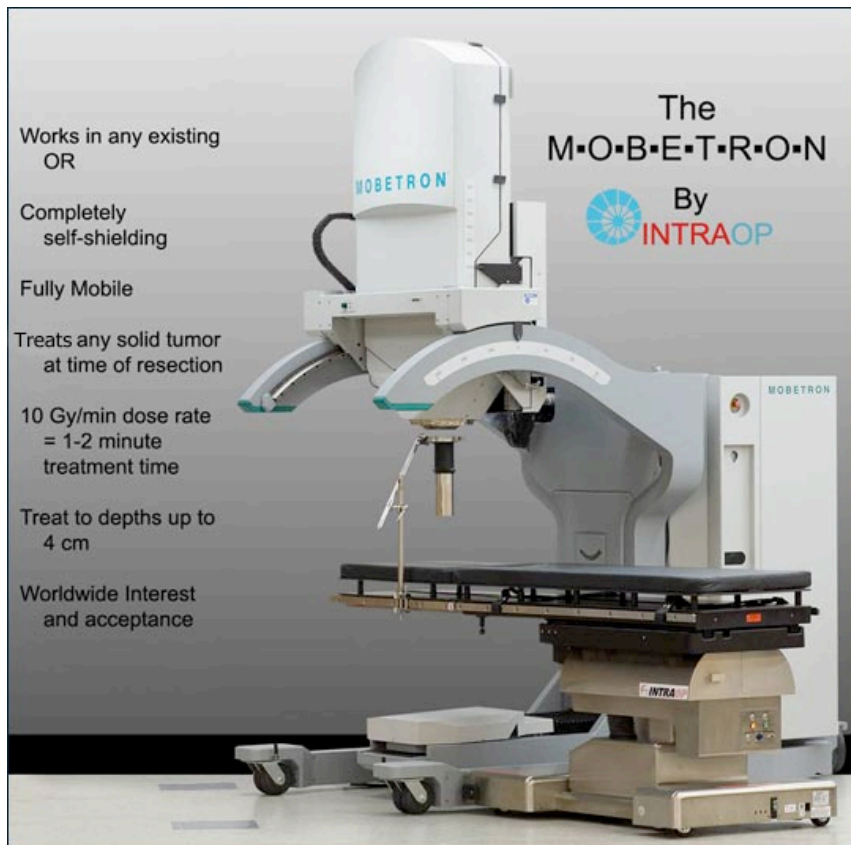


Abbildung 10: Mobetron Bestrahlungseinheit [78]

In der aktuellen Literatur gibt es eine publizierte Phase I/II Studie aus Japan [78], die die intraoperative Radiotherapie von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom mit dem MOBETRON untersucht hat. Die Patientinnen waren über 50 Jahre alt, die Tumoren kleiner als 2,5cm, keine vorher stattgefundene Brustbestrahlung, sowie sollten tumorfreie Resektionsränder durch intraoperative Pathologie gewährleistet sein. Das Bestrahlungsvolumen sah die Tumorphöhle plus umgebenden Rand von 2cm vor, 21 Gy wurden appliziert. Die Toxizität wurde mit den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, siehe Anhang) evaluiert.

Insgesamt ist diese Studie bzgl. der Fallzahl und damit auch in ihrer Aussagekraft sehr limitiert.

Neun Patientinnen wurden in der Phase I-Studie eingeschlossen, alle tolerierten die Therapie gut mit 21 Gy. Die folgenden 23 Patientinnen wurden in die Phase-II-Studie eingeschlossen, nach medianem follow-up von 26 Monaten wurden nach 3 Monaten postoperativ/post

Radiatio bei 9 von 31 Patientinnen Hämatombildungen Grad 1 beobachtet, bei 4 Patientinnen Infektionen und bei 3 Patientinnen Fettnekrosen. Lokalrezidive wurden nicht diagnostiziert.

1.3.5.3. NOVAC 7®

Das NOVAC-7-System (Hitesys Inc., Italien) produziert Elektronen über einen mobilen Linearbeschleuniger. Der Bestrahlungskopf sitzt am Ende eines Schwenkarms. Das System kann in jedem Operationssaal eingesetzt werden. Der Beschleuniger gibt Strahlen in vier verschiedenen Energiestufen ab (3, 5, 7, 9 MeV) [69]. Sie werden mit Hilfe einer Andockstation gebündelt, welche aus zylindrischen Plexiglas-Applikatoren besteht. Diese sind in verschiedenen Durchmessern (4 bis 10 cm) und Winkeln des Kopfes (senkrecht oder schräg in 15 bis 45 Grad Neigung zu ihrer Achse) vorhanden.

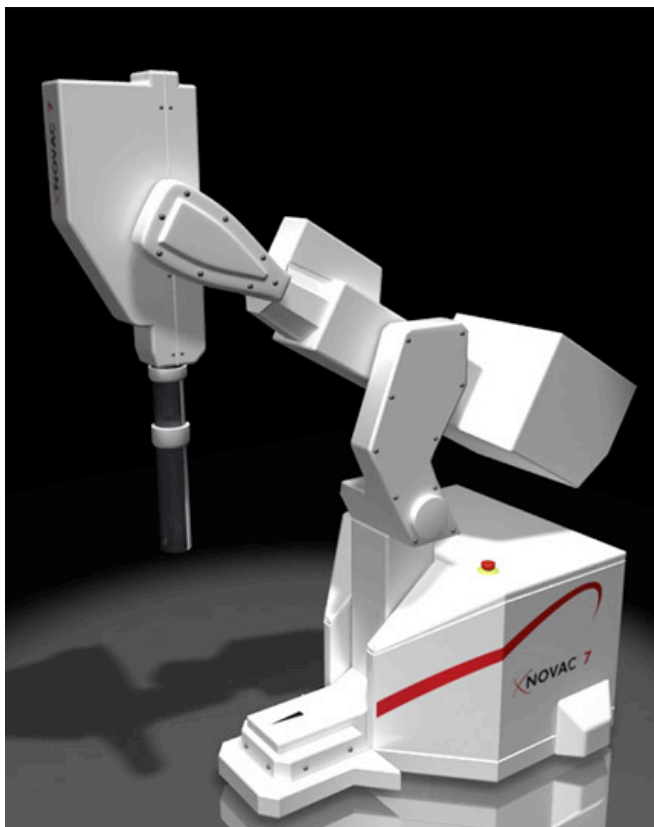


Abbildung 11: NOVAC 7 Bestrahlungseinheit [19]

Die Phase III Studie ELIOT (electron intraoperative therapy) startete 2000 in Italien. Eine Einzeldosis von 21 Gy, biologisch äquivalent zu 58-60 Gy bei Standardtherapie, wurde in das

Tumorbett appliziert. Dies dauerte 15-20 Minuten. Eine unerwünschte Bestrahlung des umliegenden Gewebes konnte durch Bleischilder verhindert werden.

Das Ziel der Phase III Studie ELIOT war es, die etwaige Gleichwertigkeit einer intraoperativen Teil-Brust-Bestrahlung mittels Elektronen nach Brust-erhaltender Operation eines frühen invasiven Mammakarzinoms und einer konventionellen externen Ganz-Brust-Bestrahlung prospektiv zu untersuchen. Veröffentlicht wurden die Ergebnisse von Veronesi et al. 2013 [79]. Eingeschlossen in die Studie wurden insgesamt 1305 Patientinnen. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 48 und 75 Jahren und eine maximale Tumorgröße von 25mm. Im Zeitraum von November 2000 bis Dezember 2007 wurden 654 Patientinnen für die Standard-Therapie und 651 für die ELIOT-Therapie-Gruppe randomisiert. Als Beweis einer etwaigen Gleichwertigkeit des experimentellen Bestrahlungsverfahrens zur Standard-Bestrahlung in der Kontrollgruppe wurde eine 5-Jahres-Rezidivrate von maximal 7,5 % angenommen. In der Gruppe der experimentellen Elektronen-Bestrahlung wurde intraoperativ nach chirurgischer Entfernung des Tumors mit einer Elektronen-Dosis von 21 Gy am Tumorbett (IOERT) bestrahlt.

Patientinnen der Standard Bestrahlungs-Gruppe erhielten postoperativ eine tangenziale Ganz-Brust-Bestrahlung mit 50 Gy in 25 Fraktionen, gefolgt von einem Tumorbett-Boost von 10 Gy mit Elektronen von extern in 5 Einzelfraktionen zu je 2 Gy. Im Falle eines positiven Sentinel-Lymphknotens wurde eine Axilladissektion durchgeführt. Patientinnen, die vier oder mehr befallene axilläre Lymphknoten aufwiesen, wurden an den Lymph-Abflusswegen mit 50 Gy bestrahlt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Rezidives innerhalb der betroffenen Brust, unterschieden wurde noch zwischen echten Lokalrezidiven (innerhalb des sog. Indexquadranten, ergo dem Quadranten der Brust des Primärtumors) und Zweit-Karzinomen (außerhalb des vormaligen Indexquadranten). Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Nach 5,8 Jahren wurden in der experimentellen, mit Elektronen bestrahlten Gruppe 35 und in der konventionell bestrahlten Gruppe 4 Rezidive innerhalb der Brust festgestellt, entsprechend einer Lokal-Rezidivrate von 4,4% bzw. 0,4 % ($p < 0,0001$).

In der separat angefertigten Analyse der echten Lokalrezidive gegenüber denen außerhalb des Indexquadranten ergaben sich mit 2,5 % vs. 0,4 % ($p = 0,0003$) sowie 1,9 % vs. 0 % ($p = 0,0001$) ebenfalls statistisch signifikante Nachteile des ELIOT-Bestrahlungs-Schemas gegenüber dem konventionellen. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen (96,8 % ELIOT vs. 96,9 % Konventionell).

Die Bestrahlungsmethode nach dem ELIOT-Schema wurde hinsichtlich akuter Hauttoxizität (Erythembildung, Hyperpigmentierung, Pruritus) untersucht und als signifikant weniger toxisch beschrieben bei identischen Raten an Spät-Reaktionen (Fibrosen, Einziehungen), allerdings höheren Raten von Fettgewebsnekrosen. (22 Patientinnen mit ELIOT vs. 10 Patientinnen mit Ganz-Brust-Bestrahlung).

Zusammenfassend war die Lokalrezidivrate signifikant erhöht mit der ELIOT-Bestrahlung im Vergleich zur konventionellen, das Gesamtüberleben differierte nicht. Die Autoren folgerten, dass eine gezieltere Selektion der Patientinnen das Lokalrezidiv-Risiko bei Behandlung im Sinne der ELIOT-Studie verringern könnte.

Zusammenfassung der Einleitung

Aus der Idee der Teil-Brustbestrahlung heraus haben sich viele verschiedene Techniken entwickelt. In der Recherche zur vorliegenden Studie ist aufgefallen, dass alle Studien zu den verschiedenen Techniken mit sehr unterschiedlichen Methoden zur Detektierung der Akuttoxizität arbeiten, darüber hinaus spielt sie in fast allen erhältlichen Arbeiten nur eine sehr untergeordnete Rolle. Daraus ergibt sich ein relativ schlecht vergleichbares Bild, erst recht für die Patientinnen selbst.

Daher wollte ich in der vorliegenden Studie die Akuttoxizität der Intraoperativen Bestrahlung mit dem INTRABEAM untersuchen, schließlich ist diese sowohl für den Therapeuten als auch für den Patienten sehr wichtig. Beide sollten abschätzen können, ob und inwiefern sich die Methode von der herkömmlichen perkutanen Bestrahlung unterscheidet, um eine fundierte und aufgeklärte Entscheidung treffen zu können, ob eine Patientin dafür geeignet ist.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen der heutigen Standardtherapie des frühen Mammakarzinoms wird die Brust nach operativer Entfernung des Karzinoms bestrahlt, um einzelne, ggf. noch vorhandene Rest-Tumorzellen zu eliminieren und damit das Rezidivrisiko deutlich zu senken.

Dies bedeutet für die Patientin, dass sie nach der Operation und einer Pause für die Heilung der Wunde, ca. 4 Wochen, mit der adjuvanten Bestrahlung beginnen kann, die ebenfalls ca. 5-6 Wochen beansprucht.

In dieser Zeit gehen die Patientinnen standardmäßig 5 Mal wöchentlich zur Bestrahlung, bis die Strahlen-Gesamtdosis (56 Gy) in Einzeldosen zu 1,8 bis 2 Gy erreicht wird. Dies kann für viele der Patientinnen, je nach vorhandenen Komorbiditäten, sowie auch aus psychologischen Gründen sehr belastend sein.

Hinreichend bekannt sind die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen der Perkutanen Nachbestrahlung, die durch Mitbestrahlung von Lunge und Herz entstehen können.

Um Patientinnen die langwierige Nachbestrahlung zu ersparen, bzw. die Häufigkeit der einzelnen Bestrahlungen zu verringern und damit die Dauer der Nachbestrahlung zu verkürzen, und um das Zielgewebe möglichst genau und zielsicher bestrahlen zu können, wurde das Verfahren der Intraoperativen Bestrahlung eingeführt, bei der innerhalb der Primäroperation des Karzinoms das Tumorbett mithilfe einer Applikationssonde direkt bestrahlt wird.

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie sollte untersucht werden, ob die intraoperative Bestrahlung mit dem Intrabeam Röntgenstrahlsystem im Hinblick auf die akute Phase der Wundbehandlung und -heilung (Dauer des stationären Aufenthaltes) einen signifikanten Unterschied zur konventionellen Operation ohne intraoperative Bestrahlung aufweist im Hinblick auf die Akuttoxizität.

Folgende Aspekte wurden hierzu untersucht:

- Menge an Serom (ml), die per Drainage gefördert wird
- Dauer der Wunddrainage in Tagen
- eventuell notwendige Punktion eines Seroms
- Auftreten einer lokalen Inflammation mit ggf. notwendiger antibiotischer Therapie
- Auftreten von Wunddehiszenzen

- Notwendigkeit einer Wundrevision
- Notwendigkeit einer Nachresektion
- Notwendigkeit einer Nachbestrahlung
- Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen
- Notwendigkeit von Symptomatischer Behandlung (Schmerz; Übelkeit/Erbrechen)

Falls die intraoperative Bestrahlung keinen signifikanten Nachteil gegenüber der konventionellen Nachbestrahlung aufweisen sollte, könnte in Betracht gezogen werden, die intraoperative Bestrahlung als Standardtherapie der jetzigen Nachbestrahlung vorzuziehen, da sie für die Patientinnen deutlich weniger belastend wäre, sofern sie sich als onkologisch genauso sicher erweisen sollte.

Meine persönliche Motivation, mich mit dieser Fragestellung zu beschäftigen, entstand dadurch, dass ich selbst bei einigen Operationen mit IORT assistiert habe und ich mir die Frage zur Akuttoxizität stellte. In der hierzu vorhandenen Literatur fand ich tatsächlich m.E. erstaunlich wenige Antworten.

3. Material und Methoden

3.1. Patientinnen

In der hier vorliegenden Arbeit werden die Daten von 105 Brustkrebs-Patientinnen erfasst und ausgewertet. Diese Patientinnen wurden an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt, im Zeitraum von 2000 bis 2012 behandelt.

Die Patientinnen hatten alle ein frühes Mammakarzinom und erhielten als Therapie eine Tumorektomie entweder mit oder ohne intraoperative Bestrahlung. Dies geschah im Rahmen der TARGIT-A-Studie. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Intraoperativen Bestrahlung bei der brusterhaltenden Therapie beim frühen Mammakarzinom mit dem Bestrahlungsgerät INTRABEAM® von Carl Zeiss.

Studiengerecht wurden Patientinnen in unsere Untersuchungen eingeschlossen, die mindestens 45 Jahre alt waren, mit operablem, invasivem Mamma-karzinom (T1, T2, N0-1, M0), welches histologisch gesichert wurde. Zudem sollten sie für ein brusterhaltendes Verfahren (BET) geeignet sein.

Ausschlusskriterien für Patientinnen:

- mehr als ein offensichtliches Karzinom in der ipsilateralen Brust
- bilaterales Karzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- vorangegangenes Karzinom in der zu behandelnden Brust, bzw. vorangegangene Bestrahlung
- bekannte BRCA 2 – Mutation (ein Gen-Test im Vorfeld war nicht erforderlich)
- lobuläres Karzinom
- Patientinnen mit neoadjuvanter Behandlung
- Komorbiditäten, welche die Lebenserwartung per se verminderten

3.1.1. Einteilung des Patientenkollektives

Nach ausführlicher Aufklärung über die beiden Optionen (entweder intraoperative Bestrahlung des Tumorbetts oder konventionelle postoperative perkutane Bestrahlung) wurden die Patientinnen in die beiden Therapiearme randomisiert.

3.1.2. Prä-Pathologie Studieneintritt

Der Tumor sollte früh erkannt sein und nicht mehr als 3,5cm im Durchmesser messen, da zum Einen die größte Applikationskugel für die IORT 5cm im Durchmesser misst, zudem zeigen größere Tumoren ein höheres Rezidivrisiko.

Präoperativ fanden ausführliche Aufklärung sowie die Randomisierung in die Studie statt. Aufgrund a priori festgelegter Kriterien der finalen Pathologie war in bestimmten Fällen eine die IORT ergänzende perkutane Radiatio vorgesehen, um eine adäquate Therapie der Patientinnen zu gewährleisten:

- nicht tumorfreie Schnittländer nach der Primär-Exzision
- lymphovaskuläre Invasion
- G3-Tumoren
- befallene axilläre Lymphknoten

In diesen Fällen wurde den Patientinnen eine vollständige externe Nachbestrahlung empfohlen, die IORT fungierte hierbei als BOOST. Die Strahlendosis der IORT wurde dann von der Gesamtstrahlendosis subtrahiert.

Es war den Studienorganisatoren bewusst, dass es möglicherweise zu Verfälschungen der Ergebnisse kommen könnte, dahingehend, dass der ausführende Operateur, im Wissen, dass die Patientin im IORT-Arm randomisiert worden war, evtl. bewusst oder unbewusst einen größeren Exzisionssaum gesunden Gewebes entfernen würde, oder umgekehrt, den Exzisionsrändern weniger Beachtung schenken könnte.

Von einer "Placebo-IORT" wurde bewusst abgesehen, aus ethischen, praktischen und auch aus Kosten-Gründen.

3.2. Die TARGIT-Technik (Targeted Intraoperative Radiotherapy)

Die Entwicklung einer neuen Methode hat es möglich gemacht, Strahlung direkt in das dem Primärtumor umliegende Gewebe zu bringen.

Das INTRABEAM ist ein einfaches, aber wirkungsvolles Instrument, im Wesentlichen eine elektronenstrahl-gesteuerte Strahlenquelle, die am Ende einer im Durchmesser 3,2mm messenden Röhre eine niedrig-potente, weiche (50 kv Maximum) Röntgenstrahlung produziert. Diese Strahlenquelle kann direkt intraoperativ nach Exzision des Tumors in das Tumorbett eingebracht werden, um so eine gezielte (targeted) Bestrahlung des umliegenden Gewebes zu gewährleisten, welches das höchste Risiko für lokale residuierende Tumorzellen aufweist.

Die Eigenschaften sowie die Dosisfindung und frühe klinische Erprobungen dieses niedrig potenten, weichen Strahlen-Applikators wurden gut getestet und bereits zur Behandlung von Gehirntumoren verwendet [80, 81].

Die ersten Behandlungen von Brustkrebs hat das University College London durchgeführt [82, 83]. Mittlerweile hat die Strahlenquelle eine FDA-Zulassung für alle Körperregionen.

Für die Bestrahlung in der Brust wird die Strahlenquelle von einem kugelförmigen Applikator umgeben. Diese Applikations-Kugel wurde speziell dafür entwickelt, eine gleichmäßige Strahlung über ihre gesamte Oberfläche abzugeben, um eine vorkalkulierte Strahlendosis in einer bestimmten Tiefe applizieren zu können.

Die Strahlenquelle wird in das Tumorbett eingebracht und mit chirurgischen Nähten fixiert, die Haut darüber mit Klammern verschlossen.

Da es sich um weiche Röntgenstrahlen handelt, reduziert sich ihre Dosis rasch mit der Eindringtiefe. Die notwendige Kalibrierung hierfür wurde in Wasser und in Materialien gewonnen, die in ihrer Strahlen-Absorbierung dem Brustgewebe entsprechen.

Entsprechend der Größe der Tumorphöhle gibt es verschieden große Applikator-Kugeln zur Auswahl. Die Strahlung wird in ihrer Dosis proportional zur Bestrahlungszeit abgegeben.

Die exakte Strahlendosis hängt vom Durchmesser des Applikators sowie von der Kraft der Strahlung ab. Beides kann variiert werden, um die optimale Behandlung zu gewährleisten.

Nach Beendigung der Bestrahlung wird das Gerät ausgeschaltet, der Applikator aus der Tumorphöhle entfernt und die Wunde anschließend konventionell verschlossen.

3.2.1. Technische Daten

Die Strahlenquelle ist klein und wiegt nur ca. 1,8 kg.

Abmessungen:

Strahlengeneratoreinheit: 7 x 11 x 14 cm;

Strahlen-Applikator: 16 cm langer zylindrischer Stab mit einer 2,0 bis 5,0 cm im Durchmesser messenden Kugel am Ende.

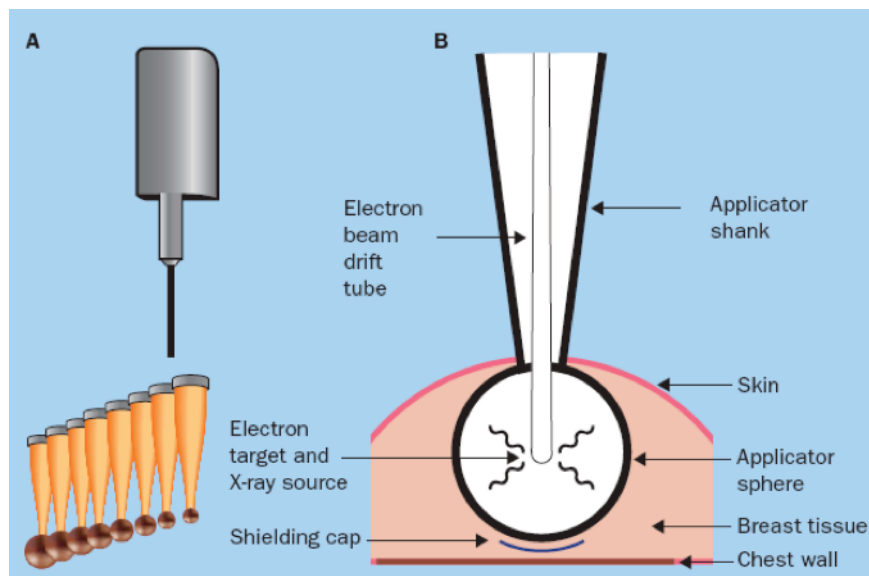


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Applikationskugel des INTRABEAM (aus Vaidya et al, Ann Oncol.2001) [82]

3.2.2. Strahlenphysikalische und radiobiologische Aspekte

Die INTRABEAM® -Strahlenquelle beschleunigt Elektronen mit einer Spannung von 50kV auf ein Target aus Gold. Hier entsteht die nieder-energetische Röntgenstrahlung, die ca. 1-2 Zentimeter in das Gewebe eindringt. Durch die Verwendung von nieder-energetischer Strahlung entfallen die bei konventionellen strahlentherapeutischen Geräten notwendig werdenden Schutzräume sowie persönliche Schutzmaßnahmen werden reduziert.

Die nieder-energetischen Röntgenstrahlen des INTRABEAM®-Gerätes besitzen im Vergleich zur Strahlenqualität konventioneller Bestrahlungsgeräte einen strahlenbiologischen Vorteil: Durch höhere Ionisierungsdichte der Strahlen im Gewebe ist die relative biologische Wirksamkeit auf Tumorzellen deutlich höher [84].

Gleichzeitig sorgt die Bestrahlung „von innen“ für eine präzise und hochdosierte Bestrahlung. Sie setzt dort an, wo das größte Risiko für ein Tumor-Rezidiv herrscht. Aufgrund des steilen Dosisabfalls, einer besonderen Eigenschaft der nieder-energetischen Strahlung, wird nur das betroffene Gewebe bestrahlt und das umliegende gesunde Gewebe nur sehr wenig belastet.

Somit erlaubt die Bestrahlung mit dem INTRABEAM® eine präzise, hoch wirksame und dennoch schonende Behandlung, welche die konventionelle Strahlentherapie verkürzen oder sogar ersetzen könnte. Gegebenenfalls können Brustkorb sowie die Haut mithilfe von röntgendichten Silikonschilden, welche direkt am Operationstisch zugeschnitten und in die Tumorkhöhle eingelegt werden können, geschützt werden.

Die simple und effektive Technik der IORT vermeidet zum Einen die schwierige Implantation von radioaktiven Drähten in das Tumorbett, um hohe Radiotherapiedosen in den Tumor zu bringen sowie zum Anderen die sogar noch komplexeren Techniken der konventionellen Radiotherapie mit externer Bestrahlung über einen Linearbeschleuniger.

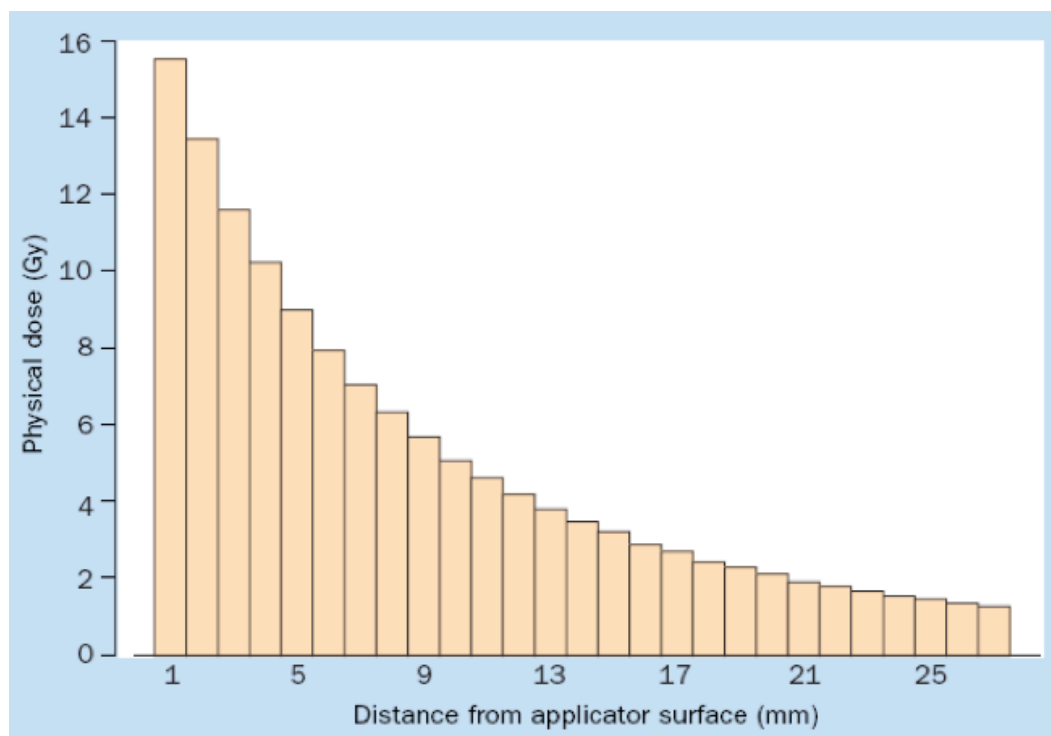


Abbildung 13: Abfall der Strahlendosis mit der Eindringtiefe/ Abstand von der Applikationsoberfläche

3.3. Operation

Eine lokale Primärtumorexzision war für alle Patientinnen vorgesehen.

Im Vorfeld der Randomisierung waren keine speziellen Untersuchungen notwendig. Die Operation geschah leitliniengerecht, komplette makroskopische Entfernung des Tumors war gefordert. Das Ziel der lokalen Exzision war es, den Tumor bei möglichst weitreichenden tumorfreien Schnitträndern zu entfernen, und dennoch ein kosmetisch günstiges Ergebnis zu erreichen.

Der abschließende histopathologisch tumorfreie minimale Resektionsrand sollte $> 1\text{mm}$ sein.

Die Operation fand in unserem Hause, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Innenstadt, wie folgt statt:

Konventionelle Intubationsnarkose, Rückenlagerung, Desinfektion des Operationsgebietes nach hausüblichem Standard und Abdecken mit sterilen Tüchern.

Zunächst Aufsuchen des Sentinel-Lymphknotens.

Die Identifizierung des bzw. der Wächterlymphknoten erfolgte im Rahmen einer Lymphabstrom-Szintigraphie (Sentinel-Lymphknoten-Szintigraphie).

Ein mit radioaktivem Technetium markierter Eiweißstoff wird intra- oder peritumoral in die betroffene erkrankte Brust eingespritzt. Man kann das Technetium ebenso intrakutan, periareolär oder subdermal injizieren.

Da sich der Marker über den gleichen Lymphabflussweg wie das vermeintliche Tumorgewebe verbreitet, reichert er sich in dem entsprechenden (bzw. den entsprechenden) in der Lymphabstrombahn am nächsten gelegenen „so genannten „Wächter“ (engl. Sentinel) – Lymphknoten, an. Dieser eine oder in manchen Fällen auch mehrere Lymphknoten können dann per Szintigraphie dargestellt werden. Intraoperativ können sie mit einer Mess-Sonde aufgesucht, gezielt entfernt und somit die übrigen Lymphknoten dadurch geschont werden. Gegebenenfalls kann das Auffinden der Wächter-Lymphknoten durch eine zusätzliche Kombination mit einer weiteren Injektion mit dem Farbstoff Patentblau, ebenfalls intra- oder peritumoral, erleichtert werden.

Der oder ggf. die entfernten Sentinel-Lymphknoten wurden zum Schnellschnitt in das Pathologische Institut der LMU gegeben. Während des Abwartens des Ergebnisses (ca. 20-30 Minuten) wurde mit der eigentlichen Tumorexzision fortgefahren.

Falls der Tumorbefund nicht eindeutig palpabel war, wurde dieser am Morgen der Operation mammographisch, bzw. mamma-sonographisch gesteuert perkutan mit Hilfe eines flexiblen Drahtes lokalisiert.

Nach Exzision des Tumors wurde das Exzisionspräparat zur Orientierung mit Markierungsnähten versehen und nach Exzisionsrichtung in der Tumorbett (kraniale und laterale Markierung, nach Hausstandard 2 Fäden kranial, 1 Faden lateral) benannt, um ggf. Nachresektate in einer zweiten Operation bei nicht tumorfreien Schnittträgern gezielt vornehmen zu können.

Leitliniengerecht, nach damaligem Stand, wurde bei Tumorbefall eines der entfernten Sentinel-Lymphknoten eine Axilladisektion durchgeführt (in unserem Kollektiv 19/105 Patientinnen).

Nach Sicherstellen, bzw. Herstellen von Bluttrockenheit im Tumorbett konnte vom Operateur die am besten passende Applikationskugel für die IORT gewählt und in die Tumorbett eingebracht werden. Ziel war ein komplettes Ausfüllen der Tumorbett durch den Bestrahlungsapplikator mit anliegenden Resektionsflächen.

Im Anschluß erfolgte ein Evertieren der Haut sowie anschließend der Verschluß der Tumorbett mit der darin befindlichen Applikationskugel durch Klemmen oder Nähte im Sinne einer Tabaksbeutelnaht.

Unerlässlich für die jetzt erfolgende Applikation der zuvor berechneten Radiatio, ist zweifelsohne eine enge Kooperation zwischen Gynäkologen, den Strahlentherapeuten und auch den Strahlenphysikern. Ohne diese Zusammenarbeit dieser drei Professionen wäre diese Methode unmöglich durchführbar.

Die Applikation der Radiatio erfolgte in der zuvor berechneten Zeit unter Aufsicht eines Strahlentherapeuten und eines Strahlenphysikers. Der Operateur, seine Assistenten und das OP-Pflegepersonal konnten den OP-Saal verlassen, der Anästhesist blieb hinter einer Schutzscheibe im OP-Saal.

Nach Abschluss der Radiatio in der vorgegebenen Zeit wurde die Applikationskugel aus dem Tumorbett entfernt. Nach Kontrolle und Herstellen von Bluttrockenheit erfolgte das Einlegen einer Redon-Drainage und schließlich der Wundverschluß in hausüblicher Weise, mit adaptierenden Subkutannähten in Einzelknopftechnik und Hautverschluß dann mit intrakutan fortlaufender Naht.

3.4. Radiotheapie

3.4.1. Durchführung der IORT

Das INTRABEAM und der Teleskoparm werden in sterile Platikhüllen verpackt.

Die Applikationskugeln werden im Vorfeld der Operation sterilisiert. Die Auswahl der Kugelgröße erfolgt während der Operation. Sie sollte in das Tumorbett eingepasst werden können, ohne Spannung im umgebenden Gewebe zu erzeugen, sodass Haut und Subcutis mit Hilfe einer Haltenaht oder einer Klemme über der Kugel zusammengebracht werden können. Es ist essentiell, dass Bluttrockenheit herrscht, bevor die Applikationskugel eingebracht wird, da schon kleine Blutmengen den Hohlraum um die Kugel verfälschen und somit die Zieldosis signifikant verändern können.

Die Applikations-Kugel wird im Tumorbett platziert und eine Tabaksbeutelnaht wird in das Brustgewebe eingebracht, sodass das Zielgewebe bestmöglich der Kugel anliegt unter der Bestrahlung. Die Haut sollte nicht in direkten Kontakt mit der Applikationskugel kommen, ggf. muss sie dafür evertiert werden.

Bei einer Patientin in der Pilotstudie [82] wurde eine Hautnekrose beobachtet. Es wird deshalb ein Mindestabstand von Haut zu Applikator von mindestens 1 cm empfohlen. Falls notwendig, können vom Operateur wolframlegierte Gummikappen zugeschnitten werden, um tiefliegende oder oberflächliche Strukturen zu schützen, was in unserem Hause so nicht gehandhabt wurde.

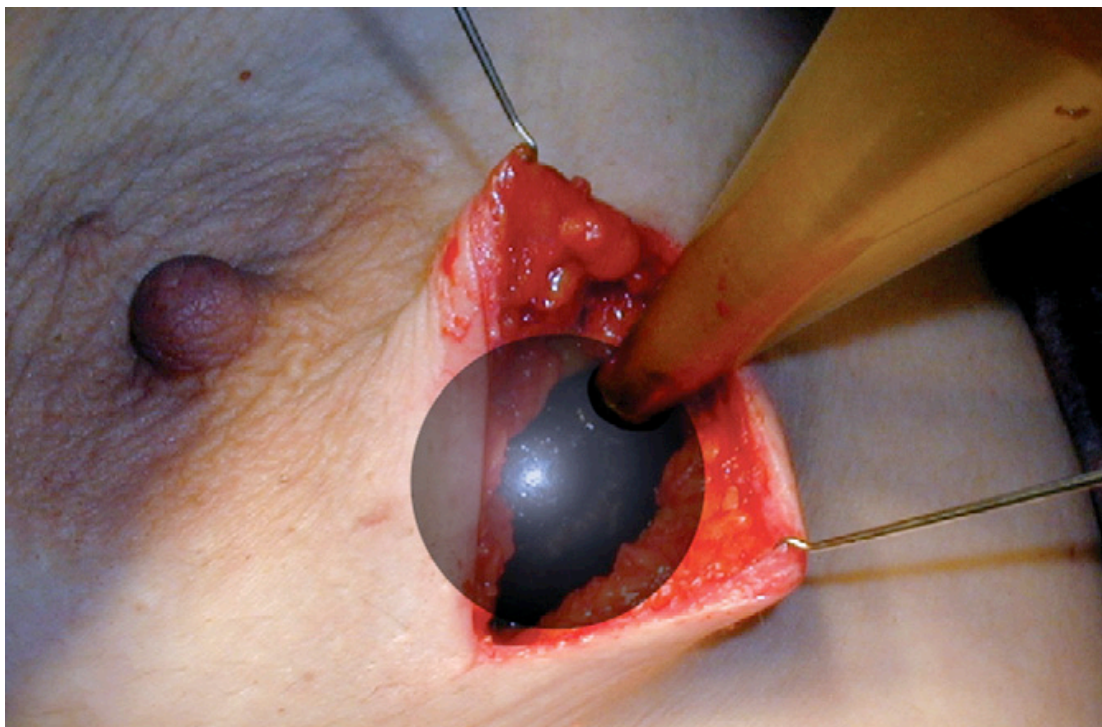


Abbildung 14: Applikationskugel des INTRABEAM im Tumorbett platziert [85]



Abbildung 15: INTRABEAM®-System mit Strahlenquelle, Applikationskugel im Tumorbett [86]

3.4.2. IORT Dosis- Berechnung und Verabreichung

Der Operateur und der Strahlenphysiker sollten die größtmögliche Applikationskugel wählen, um gewährleisten zu können, dass die höchste Dosis im Gewebe des Tumorbetts wirken kann. Das Studienprotokoll erlaubte zwei verschiedene Dosis-Berechnungen.

Für die Patientinnen meiner Studie wurde die Dosis folgendermaßen berechnet:

Eine Dosis von 20 Gy auf der Oberfläche des Applikators (in Wasser) wird vom Strahlenphysiker berechnet und in das Tumorbett appliziert, was je nach Größe des Applikators ca. 30 Minuten dauert.

In früheren Protokollen von TARGIT wurde eine Dosisberechnung von 6 Gy auf 1 cm Wasser vorgesehen. Mit der Publikation weiterer Forschungsergebnisse [84, 87] wurde jedoch eine einheitliche Dosisberechnung von **20 Gy an der Applikatorenoberfläche** empfohlen.

Diese Dosis zeigte überlegene radiobiologische Vorteile. Diese Berechnung wurde bei den Patientinnen unserer Studie angewendet.

Während der Bestrahlung durften der Anästhesist, der Strahlenphysiker und der Operateur im Raum bleiben, geschützt durch Bleischürzen oder hinter einem Bleischild. Um nicht unnötig Personen der Strahlung auszusetzen, wurde empfohlen, dass alle anderen, nicht unmittelbar beteiligten Personen, den Raum verlassen sollten.

Nach Beendigung der Bestrahlung wurde die Applikationskugel aus dem Tumorbett entfernt, die Wunde in hausüblicher Weise verschlossen.

3.4.3. Konventionelle Radiotherapie

Die Adjuvante Perkutane Radiatio nach brusterhaltender Operation erfolgte leitliniengerecht in arbeitstäglichen Einzelfractionen von 1,8–2,0 Gy bis zu einer vorher kalkulierten Gesamtdosis von 50-56 Gy. Die gesamte Bestrahlung dauerte ca. 5-6 Wochen an. Sie wurde mit einem Linearbeschleuniger durchgeführt.

Die Patientinnen konnten frei wählen, in welcher Klinik/Praxis die Radiatio durchgeführt werden sollte.

3.5. Klinische Auswertung

Die Klinische Auswertung der hier vorliegenden Arbeit erfolgte retrospektiv anhand der Akten der Patientinnen.

Aus den Akten wurden die Histopathologischen Befunde, einschließlich der Primärtumorcharakteristika wie Tumorgröße, Nodalstatus, TNM-Klassifikation, Rezeptorstatus recherchiert sowie alle Beobachtungen zur Akuttoxizität, welche im Folgenden eingehend beschrieben werden.

3.5.1. Tumorgröße

Die Bestimmung der anatomischen Ausdehnung des malignen Gewebes erfolgte durch makroskopische und histologische Beurteilung des Operations-Präparates. Die Größenangaben, welche in die vorliegenden Auswertungen mit eingebracht wurden, beziehen sich dabei auf die histologische Tumorgröße der invasiven Komponente des

Mammakarzinoms. Zudem wurde hierüber auch die Präparatgröße ermittelt, wie im weiteren Verlauf noch genauer erläutert wird.

3.5.2. Nodalstatus

Die Lymphknotenentnahme zur Bestimmung des Status erfolgte intraoperativ. Die exakte und aussagekräftige pN-Klassifikation erfordert bei der klassischen Axilladissektion eine Entnahme von mindestens 10 Lymphknoten [88]. Zunächst wird intraoperativ der Status des Sentinellymphknotens bestimmt, bevor sich – im Falle eines Nachweises von Lymphknotenmetastasen – eine Axilladissektion anschließt.

Die Karzinome wurden nach den zum Zeitpunkt der Untersuchung geltenden TNM-Klassifikationen der UICC (union internationale contre le cancer, siehe Anhang) eingeteilt, Tumorgöße und Nodalstatus nach dieser Klassifikation wie unten dargestellt, beziffert.

3.6. Tumorhistopathologie

Die Operationspräparate dieser vorliegenden Studie wurden allesamt durch das Pathologische Institut der LMU München, unter Leitung von Prof. Dr. med. T. Kirchner, untersucht.

3.6.1. Histologischer Typ (nach WHO)

Die Tumore wurden nach aktuell gültigen Vorgaben der WHO nach ihrem Histologischen Typ durch das Pathologische Institut der LMU München klassifiziert (siehe Anhang).

3.6.2. Histopathologisches Grading

Die histologische Graduierung erfolgte nach Elston und Ellis und wurde ebenfalls durch das Pathologische Institut der LMU München vorgenommen.

Im Folgenden sind die Kriterien des Grading für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis tabellarisch aufgeführt [89]:

Abbildung 16: Grading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
-----------------	------------------	-------------------

Tubulusausbildung	>75%	1	
	10-75%	2	
	<10%	3	
Kernpleomorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	12/10 HPF	3	
Summenscore		3-9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	Gering	G1	gut differenziert
6, 7	Mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	Hoch	G3	schlecht differenziert
		GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

3.6.3. Hormonrezeptorstatus (ER/PR)

Anhand der Operationspräparate wurden ebenfalls durch das Pathologische Institut der LMU München der Östrogen- (ER) und der Progesteronrezeptorstatus (PR) der Karzinome analysiert.

Der Hormonrezeptorstatus gilt als „hormonrezeptorpositiv“, wenn der ER, bzw. PR auf immunhistochemischem Weg positiv nachgewiesen wurde.

Als Hormonrezeptor-positiv wurden all jene Patientinnen zusammengefasst, deren Tumore sich entweder als doppelt (ER+/PR+) oder einfach positiv erwiesen (ER+/PR-, ER-/PR+, ER+/PR?, ER?/PR+). Lag hingegen kein positiver ER, bzw. PR vor, aber ein Negativbefund im Hinblick auf den ER und PR so galt die Bezeichnung „hormonrezeptornegativ“.

Seit 1989 wird der Hormonrezeptor-Status immunhistochemisch am Paraffinschnitt erfasst. Als Ergebnis der immunhistologischen Untersuchung wurde die Farbintensität und der Prozentsatz der positiven Tumorzellkerne getrennt für den ER und den PR bestimmt. Beide

Kriterien, die Farbintensität und der Prozentsatz positiver Zellkerne, sind Faktoren einer semiquantitativen Bewertung nach Remmele und Stegner, die einen immunreaktiven Score (IRS) mit 0-12 Punkten ergibt und angegeben werden kann [90].

Der Schwellenwert für die Unterscheidung rezeptorpositiver und rezeptornegativer Karzinome lag dabei bei 0-2 Punkten.

In der hier vorliegenden Studie wurden die Tumore nur qualitativ als Hormonrezeptor-positiv oder Hormonrezeptor-negativ bewertet. Eine Unterscheidung in Östrogen- bzw. Progesteronpositivität, bzw. -negativität fand keine Verwendung in unserer Studie.

3.6.4. Her-2-neu – Status

Zusätzlich zum Hormonrezeptorstatus wurde der Her-2-neu-Rezeptorstatus routinemäßig an allen Operationspräparaten durch das Pathologische Institut der LMU München bestimmt.

Die Bestimmung des Her-2-neu-Status ist Voraussetzung für eine Anti-Her-2-gerichtete Therapie und wurde nach aktuellem leitliniengerechten Standard durchgeführt und ausgewertet: Immunhistochemische Bestimmung der Her-2-neu-Überexpression - bei Negativität (0, 1+) oder starker Positivität (3+) erfolgte keine weitere Untersuchung -bei schwacher Positivität (2+) wurde eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum sicheren Nachweis bzw. Ausschluss einer Her-2-neu-Genamplifikation durchgeführt.

Der Her-2-neu-Rezeptorstatus wurde in der hier vorliegenden Studie dokumentiert, sowie zur Klassifikation der einzelnen Tumoren mit einbezogen, war aber nicht Gegenstand der Fragestellung bzgl. der Akuttoxizität der IORT.

3.7. Adjuvante Therapiemodalitäten

3.7.1. Patientinnen mit nicht tumorfreien Resektionsrändern in abschließender Histopathologie

Patientinnen mit nicht tumorfreien Resektionsrändern, bzw. RR < 1mm, nach abgeschlossener Histopathologie sollten eine Nachresektion erhalten, was in manchen Fällen eine Mastektomie erforderlich machen konnte (in unserem Kollektiv 3/105 Patientinnen).

Zudem sollte, falls die Patientinnen eine IORT erhalten hatten, dennoch eine konventionelle

adjuvante Nachbestrahlung stattfinden, die IORT sollte als BOOST gewertet und von der Gesamt-Strahlendosis abgezogen werden.

3.7.2. Patientinnen mit ungünstigen Prognosemarkern

Patientinnen mit ungünstigen Prognosemarkern nach abschließender Histopathologie (lobuläres Karzinom, G3, nodalpositiv, Schnittträger <10mm in-sano) wurde empfohlen, in jedem Fall adjuvant perkutan nachbestrahlt zu werden, da sie ein höheres Rezidivrisiko haben.

3.7.3. Adjuvante Systemische Therapie

Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren wurde postoperativ zu einer leitliniengerechten adjuvanten systemischen Chemotherapie geraten. Diese zur Indikation einer leitliniengerechten Chemotherapie führenden Prognosefaktoren beinhalteten G3-Karzinome, nodalpositive Befunde, Her-2-positive sowie triple-negative (Hormonrezeptor- und Her-2-neu-Rezeptor-Negativität) Karzinome.

Bei Indikation für eine adjuvante Chemotherapie erfolgte diese leitliniengerecht nach Standard mit einer Anthrazyklin-/Taxan –Kombination.

In unserem Kollektiv erhielten 22 der 105 Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie, eine Patientin hiervon lehnte die empfohlene Chemotherapie ab.

Weiterführende Adjuvante Systemische Therapiemodalitäten wie Antiendokrine Therapien bzw. Zielgerichtete Therapien erfolgten leitliniengerecht nach aktuellen Guidelines der AGO.

3.8. FOLLOW-UP

Die Nachsorgeuntersuchungen der Patientinnen sollten leitliniengerecht nach der Deutschen S3-Leitlinie in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.

Bei jedem Besuch sollte der Patientin eine körperliche Untersuchung angeboten werden sowie

sollte nach unerwünschten Nebenwirkungen gefragt werden.

Jährliche Mammographien der ipsilateralen sowie zumindest alle drei Jahre der kontralateralen Brust wurden empfohlen.

3.8.1. Erfassung von Rezidiven

Als Rezidiv galt jedes erneute Auftreten von Brustkrebs, außer einer kontralateralen Neuerkrankung. Das Behandlungs-Management von Rezidiven wurde leitliniengerecht durchgeführt.

3.9. Retrospektive Datenanalyse

Anhand der in unserem Archiv gelagerten Akten der Patientinnen der Studie wurden die Einträge gesichtet.

Im Patientenkartex wurde der stationäre Aufenthalt Tag für Tag beschrieben; das Pflegepersonal schrieb täglich zu den Schichtwechselln ein kurzes Protokoll über den aktuellen Zustand der Patientin, ob Wohlbefinden bestand, Schmerzen angegeben wurden oder Übelkeit/Erbrechen vorlagen. Ebenso wurden besondere Ereignisse genannt, wie z.B. eine Serompunktion oder eine Hämatomentwicklung. Zudem konnte über diese Akteneinträge ermittelt werden, ob und in welcher Dosierung Medikationen gegeben wurden, z.B. Schmerzmittel, Antibiotika oder Antiemetika.

In jeder Akte wurde ein Verlauf geführt, in dem der behandelnde Arzt alle Besuche der Patientin, z.B. zur stat. Nachbehandlung, zur Nachsorge, zum Besuch für eine etwaige Chemotherapie-Gabe oder zur Bestrahlung mit Datum eingetragen hat. Besondere Ereignisse/ Nebenwirkungen wurden hier auch dokumentiert.

Anhand dieser Erfassungen wurden Listen in Excel TM (Microsoft TM Corporation, Redmond, Seattle, USA) erstellt zu den einzelnen Beobachtungsparametern unserer Studie:

- Tumorgröße
- Nodalstatus
- Rezeptorstatus
- Maximale Präparatsgröße
- Serommenge (im mm)
- Notwendigkeit einer Serompunktion

- Dauer der Drainage (in Tagen)
- Dauer des stationären Aufenthaltes (in Tagen)
- Entwicklung von Wunddehiszenzen
- Nekrose
- Revision
- Nachresektion
- Übelkeit/Erbrechen
- Inflammation
- Symptomatische Therapie (Antiemetika, Analgetika)
- Antibiose

3.9.1. Patientencharakteristika

Zu den Patientinnencharakteristika zählten Alter und Body-Maß-Index (Körpermasse in Kilogramm/ Körpergröße in Metern zum Quadrat).

3.9.2. Tumorcharakteristika

Anhand der Histopathologischen Befunde wurden die Tumorcharakteristika Grading, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus, Her-2-neu-Status sowie der Nodalstatus ermittelt.

3.9.3. Akuttoxizität

Die Fragestellung unserer Studie, die Detektion der Akuttoxizität der Intraoperativen Bestrahlung (IORT) mit dem INTRABEAM von Zeiss beim frühen Mammakarzinom habe ich anhand folgender Parameter behandelt, die ich den Akten der Patientinnen entnahm.

Es wurde die Serommenge ermittelt. Serom wurde über eine intraoperativ gelegte Redon-Drainage drainiert, die Menge (in ml) wurde täglich in den Patientenakten dokumentiert. Diese Werte wurden addiert, bis zum Zeitpunkt der Entfernung der Drainage. Dies geschah nach Hausstandard bei einer Serommenge unter 30ml innerhalb von 24 Stunden. Ebenfalls wurde die Dauer (in Tagen) der liegenden Drainage ermittelt sowie ob ggf. eine Serom-Punktion notwendig war.

Die stationäre Verweildauer (in Tagen) war ebenfalls Gegenstand dieser Studie.

Als schwerwiegende Komplikationen wurden gegebenenfalls auftretende Wund-Dehiszenzen, Nekrosen sowie auch eventuelle Wundrevisionen ermittelt.

Lokale Inflammation und ggf. darauf zurückzuführende systemische Inflammation

(Leukozytose und CRP- Erhöhung) konnte den Akteneinträgen/Laborbefunden des Hauses entnommen werden; in diesem Zusammenhang auch, ob und in welchem Maße eine Antibiose verabreicht wurde.

Als mögliche systemische Akutreaktionen galten Übelkeit und Erbrechen. Dies wurde anhand der Einträge des Pflegepersonals zum Zustand der Patientin sowie anhand der verabreichten Medikation (Antiemetika) ermittelt.

Postoperative Schmerzen wurden zum Einen über die Medikationsliste (Analgetika) sowie zum Anderen über die Übergabeprotokolle des Pflegepersonals ermittelt.

Schließlich wurde noch die Maximale Größe des Resektionspräparates (inkl. ggf. notwendiger Nachresektate) anhand der Histologischen Berichte berechnet.

Die Histopathologischen Befunde, die neben der exakten Tumorgröße (in mm) auch das den Tumor umgebende gesunde Gewebe (in mm) angeben, wurden zur Berechnung verwendet. Addiert wurden zur Tumorgröße (in mm) die ggf. durchgeführten Nachresektate (ebenfalls in mm).

Folgende Parameter wurden per ja/nein-Abfrage (1/0) aus den Akten der Patientinnen ermittelt:

- Nachresektion
- Revision
- Dehiszenz
- Nekrose
- Übelkeit/Erbrechen
- Lokale Inflammation
- Syst. Inflammation (Leukozytose, CRP-Anstieg)
- Antibiose
- Sympt. Therapie (Schmerzmedikation, Antiemetika)
- Adjuvante Nachbestrahlung
- Adjuvante Chemotherapie

Aus den histopathologischen Berichten entnahm ich folgende Befunde:

- Grading nach Elston und Ellis Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in

breast cancer.

The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology*; 19: 403-410

-Nodalstatus

-Tumor- und maximale Präparatgröße

(Exzisionspräparat in mm + ggf. Nachresektate in mm)

-Rezeptorstatus (Östrogen-, Progesteronrezeptor, Her-2-neu-Status)

3.10. Statistische Auswertung

Für die Betrachtung der Daten im Allgemeinen wurden diese anhand der deskriptiven Statistik dargestellt. Diese sollte Aufschluss über die Verteilung der Daten liefern.

Quantitative Variablen wurden anhand des Mittelwertes, des 95%-Konfidenzintervall sowie dem Minimum und Maximum der Ausprägungen dargestellt.

Für Qualitative Variablen wird nur die absolute als auch die relative Fallzahl aller Probanden betrachtet, die bei der die Abfrage mit ja beantwortet wurden. Als weiterer Aspekt der zusätzlichen Betrachtung werden die Probanden danach unterschieden, ob sie eine intraoperative Strahlentherapie erhalten haben (IORT). Anhand dieser Unterscheidung können die Mittelwerte der Variablen über die Gruppen verglichen werden. Dieser Vergleich wurde mit Hilfe eines Welch-Test durchgeführt. Der Welch-Test gehört zu den T-Tests. Der einzige Unterschied ist, dass die Teststatistik der Nullhypothese nicht t-Verteilt ist. Diese Verteilung wird durch Approximation erreicht. Anhand des Tests kann betrachtet werden, ob bei den Mittelwerten der Gruppe ein signifikanter Unterschied besteht.

Zur weiteren Betrachtung wurden die Variablen Serommenge, Punktion, Drainagedauer, Dauer des stationären Aufenthaltes, Nachresektion, Tumorgröße, Grading, Adjuvante Chemotherapie und Nachbestrahlung jeweils einzeln als abhängige Variable in einem multiplen Regressionsmodell betrachtet. Dabei sollten hier jeweils der Effekt der unabhängigen Variablen Alter, BMI, die maximale Präparatsgröße und das Grading sowie ob ein Patient mit intraoperativer Strahlentherapie behandelt wurde, untersucht werden. Auch bei der Berechnung des Modells musste zwischen Quantitativ und Qualitativ unterschieden werden. Die Qualitativen Variablen liegen in dieser Erhebung als dichotome Variablen vor. Sie nehmen somit nur die Ausprägungen 0 = nein und 1 = ja an. Aufgrund dessen können Schätzer nicht als Lineare-Regression berechnet werden. Hier wird anstatt dessen ein Logistische-Regression gerechnet. Als unabhängige Variablen wurden die gleichen wie bei

der Linearen-Regression betrachtet. Die Interpretation des Ergebnisses erfolgt über Wahrscheinlichkeiten, die für eine verständlichere Interpretation durch Exponieren des Schätzers in Chancen (Odds ratio) umgerechnet werden. Die Qualitativen Merkmale können wie gewohnt als abhängige Variable der Regression verwendet werden.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm R Cran (R Core Team (2015 R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) sowie SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt, die Diagramme mit Hilfe des Editor RStudio Version 0.98.1103 erstellt.

4. Ergebnisse

Im beobachteten Patientenkollektiv wurden Charakteristika der Patientinnen, der Tumoren und der Komplikationen der Therapie erhoben, die im Folgenden beschrieben werden sollen. Insgesamt wurden 105 Patientinnen beobachtet, von denen 56 eine intraoperative Bestrahlung erhielten, 49 erhielten diese nicht, sondern eine konventionelle Nachbestrahlung.

4.1. Patientencharakteristika

Um das Kollektiv der Patientinnen zu beschreiben, und um angeben zu können, ob sich die beiden randomisierten Gruppen unterscheiden würden, wurden diese Daten erhoben. Im Bezug auf die Charakteristika der Patientinnen wurden das Alter sowie der body-mass-index,

BMI = (Gewicht in kg)/(Körpergröße in m²), der Patientinnen mithilfe der Angaben in den Akten der Patientinnen ermittelt.

4.1.1. Alter der Patientinnen

Die Patientinnen im von mir beobachteten Kollektiv waren zwischen 48 und 85 Jahren alt, gemittelt ergibt sich ein Durchschnittsalter von 64,43 Jahren über das Gesamtkollektiv. (Mittelwert: 64,43 Jahre, Standardabweichung: 12,42 Jahre).

In der Aufschlüsselung für die Patientinnen mit oder ohne IORT-Behandlung war das Durchschnittsalter im IORT-Arm 63,84 Jahre vs. 64,92 Jahre im Nicht-IORT-Arm.

Somit ergab sich im Bezug auf das Alter kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, $p = 0,54$.

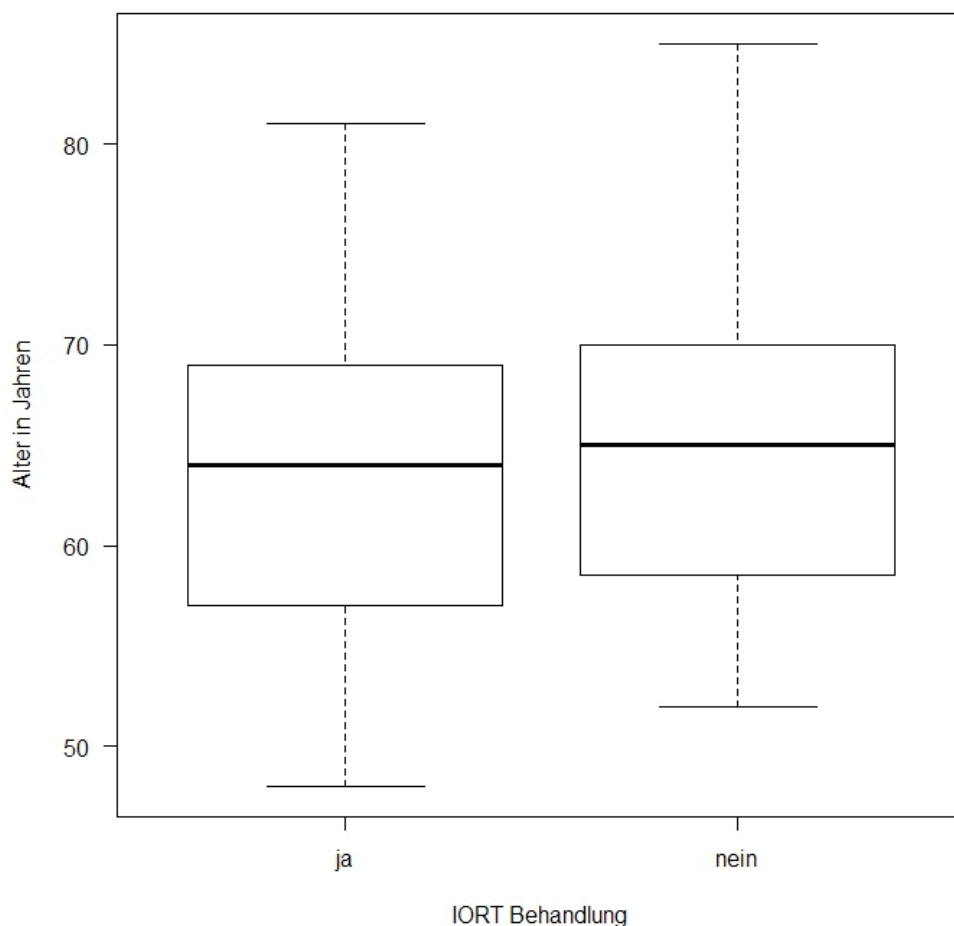


Abbildung 17: Alter der Patientinnen der Studie mit/ohne IORT

4.1.2. BMI (body-mass-index)

Der body-mass-index ($BMI = (\text{Gewicht in kg}) / (\text{Körpergröße in m})^2$) rangierte zwischen 17,1 und 51,4 und betrug für das Gesamtkollektiv im Mittel 25,7. (Mittelwert = 25,7, Standardabweichung: 4,92).

Für das Kollektiv der Patientinnen, die eine IORT erhielten, lag der gemittelte BMI bei 25,86, für die Patientinnen ohne IORT bei 24,5.

Somit lag auch für das Patientencharakteristikum BMI kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen vor, $p = 0,69$.

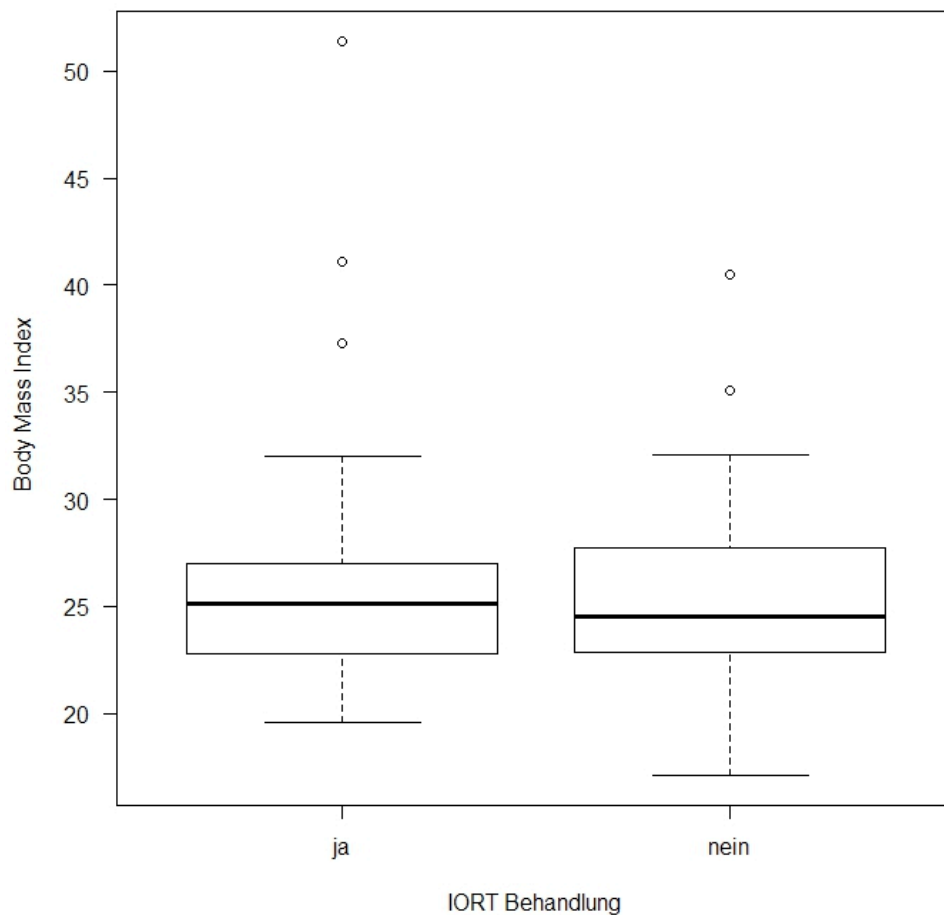


Abbildung 18: Body-mass-index der Patientinnen mit/ohne IORT

4.2. Tumorcharakteristika

Um die Vergleichbarkeit der beiden untersuchten Gruppen zu demonstrieren und verifizieren, werden im Folgenden die Charakteristika der Karzinome dargestellt. Hierzu zählen die Tumorgöße, welche anhand der abschließenden Histopathologischen Befunde ermittelt, in mm angegeben, und nach UICC (union internationale contre le cancer) in TNM-Stadien klassifiziert, angegeben wurde.

Daneben wurden die Tumore nach ihrem Grading (nach Elston und Ellis) beurteilt, welches ebenfalls den Histopathologischen Befunden entnommen wurde.

Ein weiteres Tumorkriterium war der Rezeptorstatus (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, Her-2-neu-Status), welcher anhand der Operationspräparate bestimmt wurde und in den Histopathologischen Befunden angegeben war.

Ebenfalls den abschließenden Histopathologischen Befunden wurde der Nodalstatus entnommen.

Zusätzliches Tumorcharakteristikum war die Präparatsgröße, welche sich aus der Tumorgöße, dem darum liegenden gesunden Gewebe und den ggf. durchgeführten Nachresektaten errechnete.

Nachfolgend eine tabellarische Übersicht über die erhobenen Tumorcharakteristika, welche dann noch im Einzelnen erläutert werden.

Tabelle 1: Übersicht der Tumorcharakteristika für das gesamte Studienkollektiv

Parameter	IORT-Gruppe		Kontrollgruppe	
Tumorgöße				
T1	39	69,6 %	35	71,4 %
T2	17	30,4 %	14	28,6 %
Grading				
G1	3	5,4 %	11	22,4 %
G2	39	69,6 %	30	61,2 %
G3	14	25,0 %	8	16,3 %
Nodalstatus				

pNx	1	1,8 %	0	0,0 %
pN0	41	73,2 %	43	87,8 %
pN1mi	1	1,8 %	0	0,0 %
pN1	11	19,6 %	4	8,2 %
pN2	0	0,0 %	1	2,0 %
pN3	2	3,6 %	1	2,0 %
Rezeptorstatus				
HR+/HER2-	42	75,0 %	42	85,7 %
HR+/HER2+	7	12,5 %	3	6,1 %
HR-/HER2+	3	5,4 %	1	2,0 %
HR-/HER2-	4	7,1 %	3	6,1 %

4.2.1. Tumorgröße

Die Größe der Tumore im beobachteten Kollektiv bewegte sich zwischen 5 und 48mm, im Mittel lag die Tumorgröße bei 15,89 mm. (Standardabweichung: 7,27 mm)

Für die IORT-Gruppe lag die mittlere Tumorgröße bei 16,84 mm vs. 14,60 mm in der Nicht-IORT-Gruppe.

Somit lag im Bezug auf die Tumorgröße im Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen vor, $p = 0,17$.

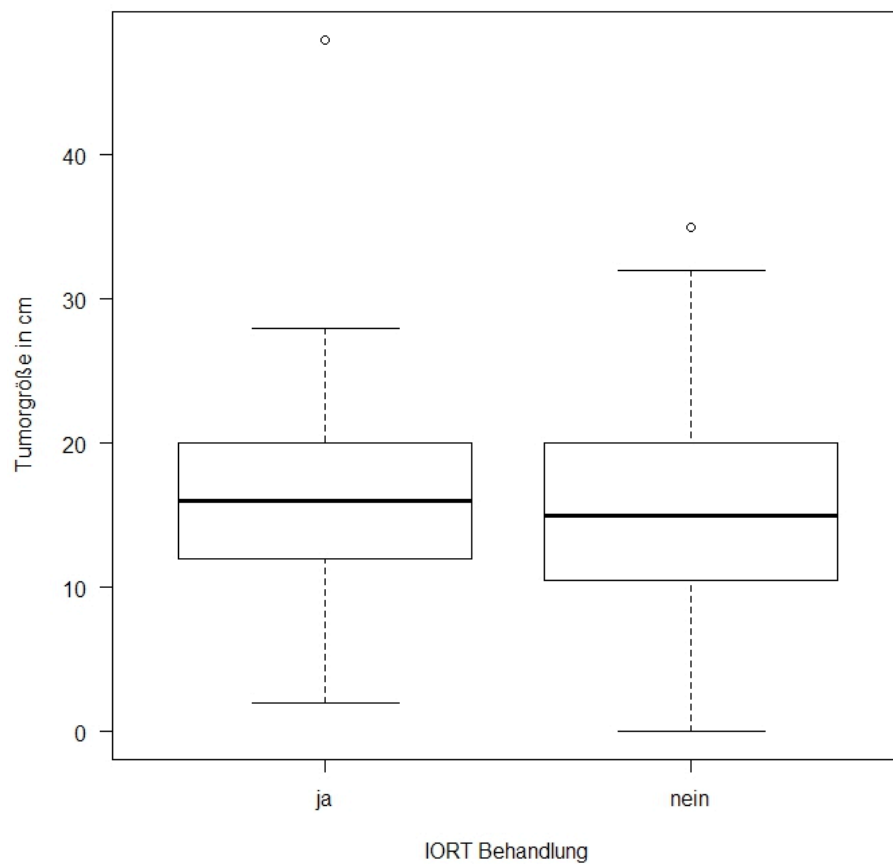


Abbildung 19: TumorgroÙe in mm für die IORT- und Nicht-IORT-Gruppe

Setzt man die TumorgroÙe in die TNM-Klassifikationen um, ergab sich folgende Konstellation, ausgehend von der aktuellen T-Klassifikation für das Mammakarzinom (T1 bis 2 cm, T2 bis 5 cm, T3 über 5 cm, T4 mit Hautbeteiligung.)

Tabelle 2: TumorgroÙen für das Studienkollektiv

	IORT		keine IORT		Gesamt	
T1	39	69,6 %	35	71,4 %	74	70,5 %
T2	17	30,4 %	14	28,6 %	31	29,5 %
T3	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
T4	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Gesamt	56	53,3 %	49	46,7 %	105	100,0 %
--------	----	--------	----	--------	-----	---------

4.2.2. Grading

Das Grading der Karzinome aus dem Studienkollektiv wurde ebenfalls den abschließenden Histopathologischen Befunden entnommen und verteilte sich wie folgt auf die Stadien G1-G3 nach Elston/Ellis.

Die Verteilung der Grading-Stadien über die untersuchten Gruppen zeigt, dass die Patientinnen in der IORT ein im Vergleich zur Nicht-IORT-Gruppe schlechteres Grading aufwiesen. So ist zwar die Verteilung im Grading Stadium 2 ähnlich verteilt mit 69,6% zu 61,2%. Jedoch haben signifikant mehr Patientinnen aus der IORT-Gruppe ein Grading G3, nämlich 14 (entsprechend 25% der IORT-Patientinnen), gegenüber nur 8 Patientinnen in der Nicht-IORT-Gruppe, entsprechend 16,3% der Nicht-IORT-Patientinnen.

Dieser Unterschied zeigt sich auch im Stadium 1 des Grading: Die IORT-Gruppe hat hier signifikant weniger Patientinnen, 3, entsprechend 5,4%, denen 11 aus der Nicht-IORT-Gruppe entgegen stehen, entsprechend 22,4 %.

Tabelle 3: Verteilung des Grading über das Studienkollektiv

	IORT		keine IORT		Gesamt	
G1	3	5,4 %	11	22,4 %	14	13,3 %
G2	39	69,6 %	30	61,2 %	69	65,7 %
G3	14	25,0 %	8	16,3 %	22	21,0 %
Gesamt	56	53,3 %	49	46,7 %	105	100,0 %

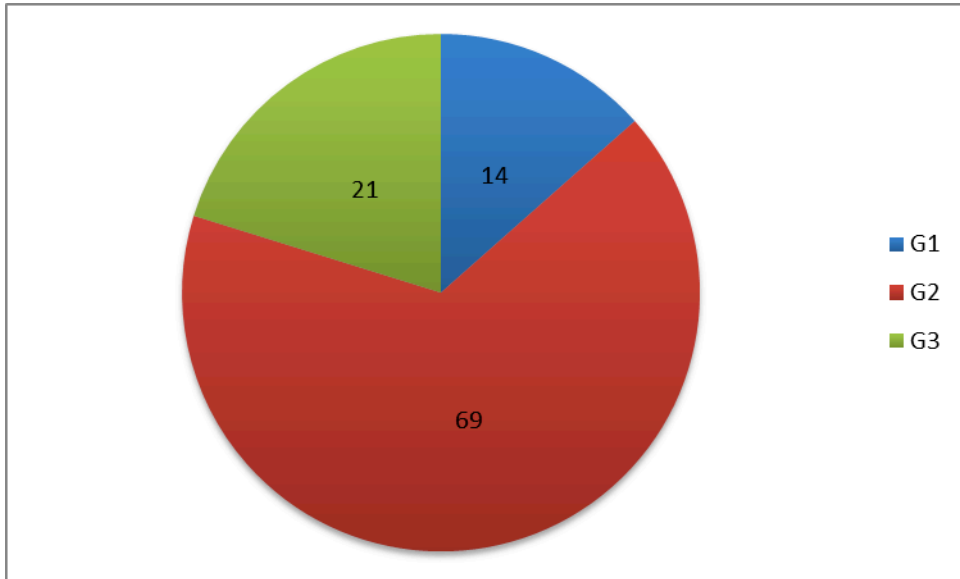


Abbildung 20: Verteilung des Grading über das Gesamtkollektiv, in Fallzahlen (gesamt n = 105)

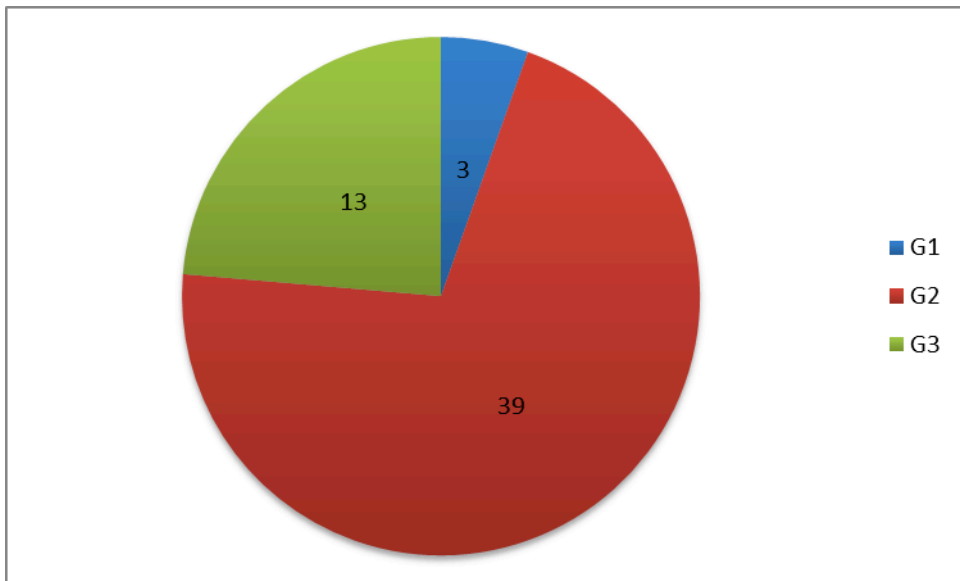


Abbildung 21: Verteilung des Grading für die IORT-Gruppe, in Fallzahlen (gesamt n = 56)
(gesamt n = 56)

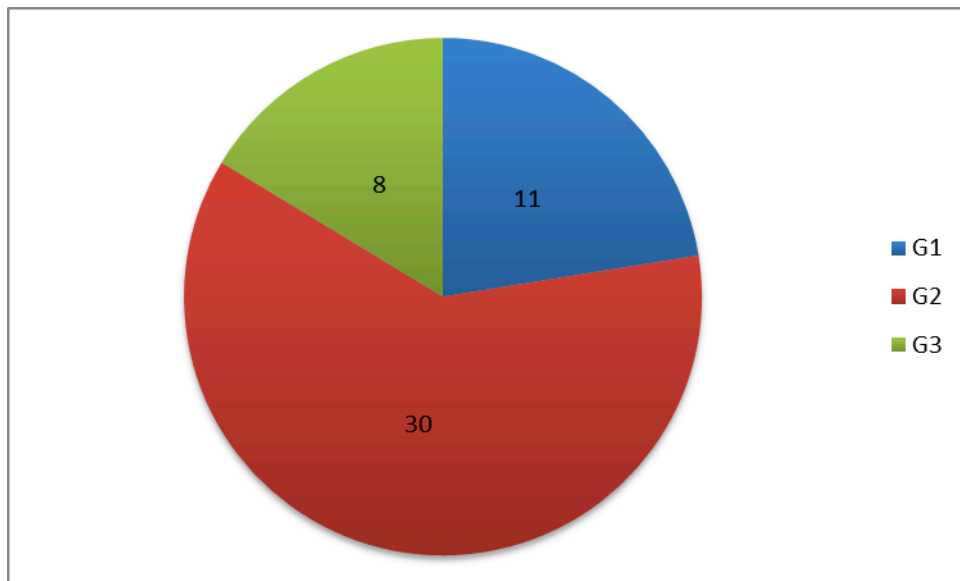


Abbildung 22: Verteilung des Grading für die Nicht-IORT-Gruppe, in Fallzahlen (gesamt n = 49)

4.2.3. Gesamtpräparatgröße

Die Gesamtpräparatgröße beschreibt (in mm) die insgesamt entfernte Masse an Gewebe inklusiv des Karzinoms, des Gewebes um das Karzinom und addiert ggf. stattgefundenene Nachresektate. Diese Information errechnete ich aus den Angaben in den Histopathologischen Befunden, die allesamt durch das Pathologische Institut der LMU München erstellt wurden. Die mittlere Präparatgröße für das gesamte Studienkollektiv bemaß 80,90 mm, die Standardabweichung betrug 25,32mm. In der IORT-Gruppe betrug die mittlere Präparatsgröße 81,56 mm vs. 80,19 mm in der Nicht-IORT-Gruppe.

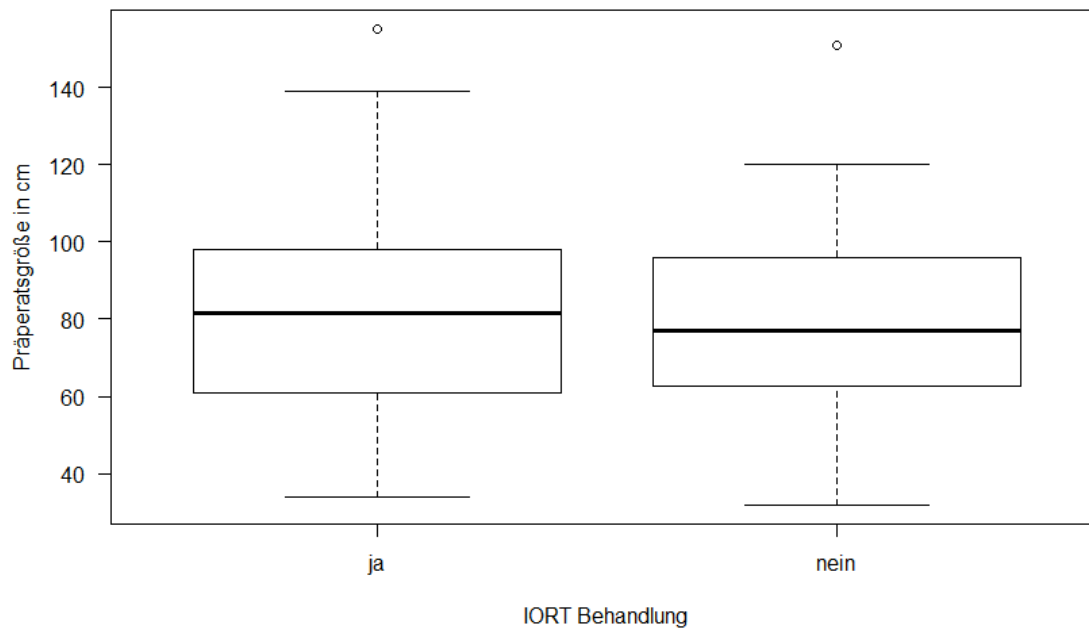


Abbildung 23: Max. Präparatsgröße in mm für die Patientinnen mit/ohne IORT

4.2.4. Rezeptorstatus

Der Rezeptorstatus des Patientenkollektivs wurde über die Histopathologischen Befunde ermittelt und stellt sich wie folgt tabellarisch dar:

Tabelle 4: Rezeptorstatus der Karzinome für das gesamte Studienkollektiv in Fallzahlen/Prozentangaben

Hormonrezeptor (Östrogen-/Progesteronrezeptor)	HER2	Anzahl	Prozent %
+	-	84	80,0
+	+	10	8,7
-	+	5	4,8
-	-	6	5,7
Gesamt		105	100,0

Die meiste Anzahl der Patientinnen in unserer Studie waren hormonrezeptor-positiv, Her-2-neu-negativ, insgesamt 84 Patientinnen, entsprechend 80,0 % des Gesamtkollektivs.

Ihnen folgten die Patientinnen mit sowohl hormonrezeptor-, als auch Her-2-neu-positiven Befunden, insgesamt 10 Patientinnen (8,7%). Dann gab es 6 Patientinnen mit negativen Befunden für Hormon- und Her-2-neu-Rezeptoren (5,7%). Schließlich 5 Patientinnen die nur für die Her-2-neu-Rezeptoren eine Positivität zeigten (4,8%).

Diese Verteilung wurde auch für die beiden untersuchten Gruppen IORT und Nicht-IORT untersucht und ebenfalls dargestellt:

Die Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven und Her-2-neu-negativen Karzinomen waren in beiden Gruppen die mit den jeweilig meisten Patientinnen (42 Patientinnen = 75% in der IORT-Gruppe vs. 42 Patientinnen = 85,7% in der Nicht-IORT-Gruppe).

Die zweithäufigste Rezeptorstatuskonstellation stellten in beiden Gruppen Patientinnen mit sowohl hormonrezeptor-positiven, als auch Her-2-neu-positiven Befunden dar (7 Patientinnen = 12,5% in der IORT-Gruppe vs. 3 Patientinnen = 6,1% in der Nicht-IORT-Gruppe).

Die Patientinnen mit rezeptornegativen Befunden für Hormone und Her-2-neu stellten die dritthäufigste Gruppe dar, in beiden Vergleichsgruppen: 4 Patientinnen = 7,1% in der IORT-Gruppe vs. 3 Patientinnen = 6,1% in der Nicht-IORT-Gruppe. Die am wenigsten vertretene Rezeptorstatuskonstellation war in beiden Gruppen die hormonrezeptor-negative, Her-2-neu-positiv (3 Patientinnen = 5,4% in der IORT-Gruppe vs. 1 Patientin in der Nicht-IORT-Gruppe).

Tabelle 5: Verteilung der Rezeptorstatuskonstellationen in der IORT-/und Nicht-IORT-Gruppe in Fallzahlen und Prozentangaben

	IORT		keine IORT	
HR+/HER2-	42	75,0 %	42	85,7 %
HR+/HER2+	7	12,5 %	3	6,1 %
HR-/HER2+	3	5,4 %	1	2,0 %
HR-/HER2-	4	7,1 %	3	6,1 %
Gesamt	56	53,3 %	49	46,7 %

Der Rezeptorstatus stellte demnach keinen signifikanten Unterschied zwischen den zu untersuchenden Gruppen dar.

4.2.5. Nodalstatus

Der Nodalstatus des Patientenkollektivs wurde den abschließenden Histopathologischen Befunden der Patientinnen entnommen. Diese wurden einheitlich für das gesamte Patientenkollektiv durch das Pathologische Institut der LMU München erstellt. Der Nodalstatus wird nach der aktuell geltenden TNM-Klassifikation angegeben, welche im Teil Material & Methoden erläutert ist.

Tabelle 6: Nodalstatus für Gesamtkollektiv, IORT-, Nicht-IORT-Gruppe, jeweils in Fallzahlen und Prozenten

	IORT		Nicht-IORT		Gesamt	
pNx	0	0,0 %	0	0,0 %	1	1,0 %
pN0	42	75,0 %	43	87,8 %	84	80,0 %
pN1mi	1	1,8 %	0	0,0 %	1	1,0 %
pN1	11	19,6 %	4	8,2 %	15	14,3 %
pN2	0	0,0 %	1	2,0 %	1	1,0 %
pN3	2	3,6 %	1	2,0 %	3	2,9 %
Gesamt	56	53,3 %	49	46,7 %	105	100,0 %

In der Verteilung des Nodalstatus über das Gesamtkollektiv, wie auch in beiden Vergleichsgruppen, ist der Anteil der nodalnegativen Patientinnen am häufigsten vertreten (85 = 80% aller Patientinnen, 42 = 75% der IORT-Gruppe, 43 = 87,8% der Nicht-IORT-Gruppe). Dies spiegelt natürlich auch die Randomisierung der Patientinnen in diese Studie wider, mit Einschluß von frühen Mammakarzinomen in die Studie, T1-2, klinisch nodalnegativ.

Eine Patientin aus der IORT-Gruppe hatte eine Mikrometastase im Sentinel-Lymphknoten. Der Nodalstatus pN1 war insgesamt bei 15 (= 14,3%) Patientinnen zu finden, wobei hier 11 der IORT-Gruppe angehörten (19,6%) und nur 4 der Nicht-IORT-Gruppe (8,2%).

Eine Patientin hatte einen pN2-Nodalstatus, sie entstammte der Nicht-IORT-Gruppe (2%). Insgesamt hatten 3 Patientinnen eine Nodalstatus pN3 (2,9%). Zwei dieser Patientinnen erhielten eine IORT (3,6%), eine Patientin nicht (2,0%).

Auffällig, aber für die Fragestellung der vorliegenden Studie nicht relevant, ist, dass der Nodalstatus pN1 in der IORT-Gruppe signifikant höher ausfällt (19,6% vs. 8,2%) als in der Nicht-IORT-Gruppe.

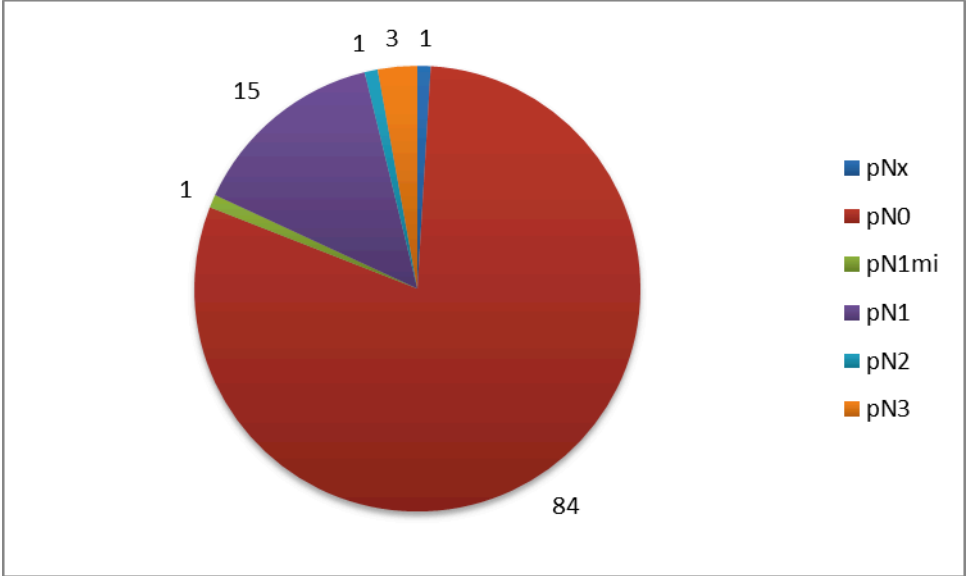


Abbildung 24: Nodalstatus für das gesamte Studienkollektiv

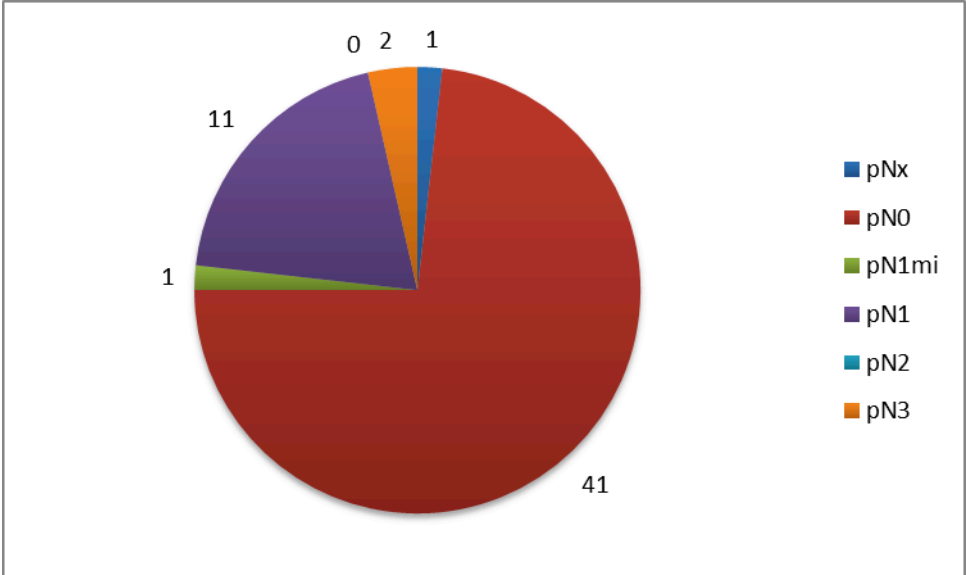


Abbildung 25: Nodalstatus für die IORT-Gruppe

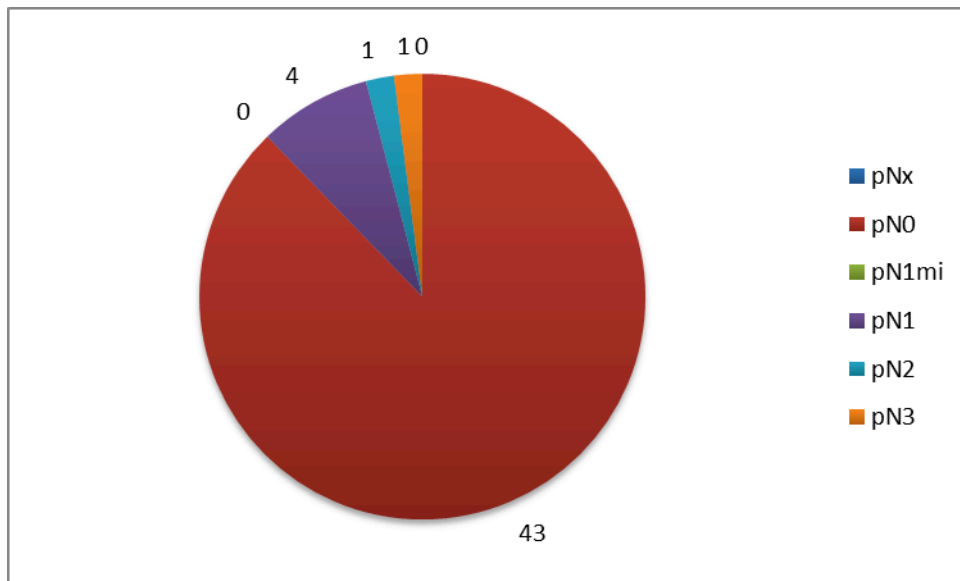


Abbildung 26: Nodalstatus für die Nicht-IORT-Gruppe

4.3. Akuttoxizität/ Therapiebeobachtungen

4.3.1. Serommenge

Die Serommenge wurde aus den durch das Pflegepersonal täglich in den Patientenakten dokumentierten Werten für die Serommenge addiert. Bei einer Serommenge unter 30ml/24h wurde nach Hausstandard die Drainage entfernt. Also wurden die Werte der einzelnen Tage, an denen die jeweilige Patientin eine Drainage hatte, addiert und ergaben damit den Summenwert der Serommenge.

Für das gesamte Kollektiv ergab sich eine mittlere Serommenge von 39,93 ml (Standardabweichung = 45,04). Die Patientinnen, die eine IORT erhielten, hatten 41,84 ml vs. 37,86 ml im Mittel bei den Patientinnen, die keine IORT erhielten.

Es konnte somit kein signifikanter Unterschied bzgl. der Serommengen zwischen den beiden Vergleichsgruppen gefunden werden, $p = 0,62$.

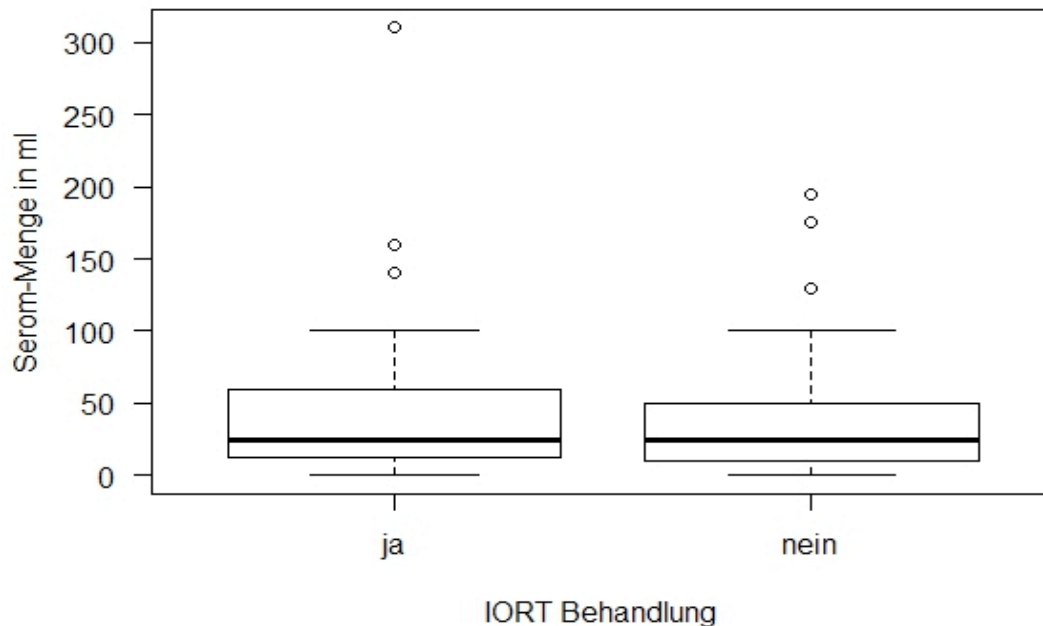


Abbildung 27: Serommenge in ml in der IORT-/Nicht-IORT-Gruppe

4.3.2. Dauer der Drainage (in Tagen)

Die Serommenge, die sich über 24 Stunden in der Drainage gesammelt hatte, wurde täglich bei der Morgensvisite dokumentiert. Nach Hausstandard wurde bei einer Serommenge von mehr als 30ml in 24 Stunden der Drainageschlauch noch einen weiteren Tag belassen, bei weniger als 30ml in 24 Stunden wurde die Drainage entfernt.

Die durchschnittliche Dauer der Seromdrainage betrug über das Gesamtkollektiv 1,59 Tage (Standardabweichung 0,82 Tage).

In der Gruppe der Patientinnen mit IORT betrug die mittlere Drainagedauer 1,66 Tage, in der Gruppe ohne IORT 1,55 Tage.

Somit ergab sich auch bezüglich dieser Beobachtung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen, $p = 0,55$.

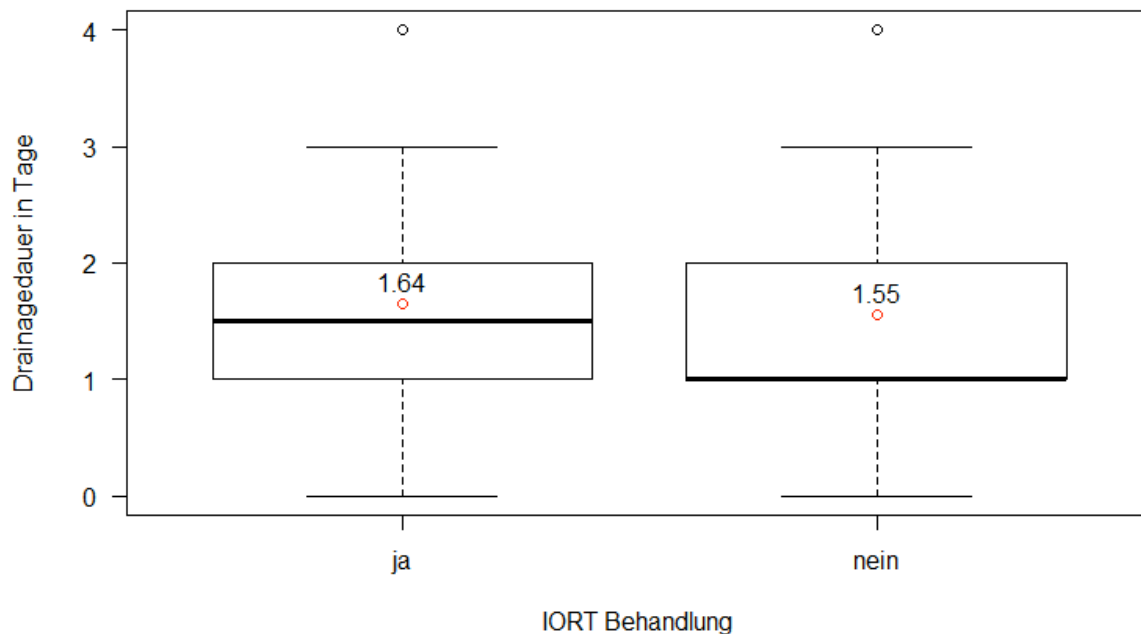


Abbildung 28: Drainagedauer in Tagen für die IORT-/Nicht-IORT-Gruppe

4.3.3. Notwendigkeit einer Punktion eines Seroms

Zusätzlich zur Drainagemenge postoperativ, wurde beobachtet, ob es nach Entfernen der Drainage (nach Hausstandard bei einer Serommenge unter 30ml in 24Stunden) bei noch weiterer Serombildung zur Notwendigkeit einer Punktion dieses Seroms führte.

In unserem beobachteten Patientinnenkollektiv kam es zu insgesamt 2 Fällen, in denen eine Serompunktion notwendig wurde, entsprechend 1,87 % des Gesamtkollektivs (Standardabweichung 0,16).

Eine Patientin hatte eine IORT erhalten, die andere nicht, also jeweils eine Patientin aus den beiden Vergleichsgruppen, bei der eine Punktion notwendig war (IORT 1/56 = 1,78%, vs. Nicht-IORT 1/49 = 2,04 %).

Hiermit liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beobachteten Vergleichsgruppen vor, $p = 0,61$.

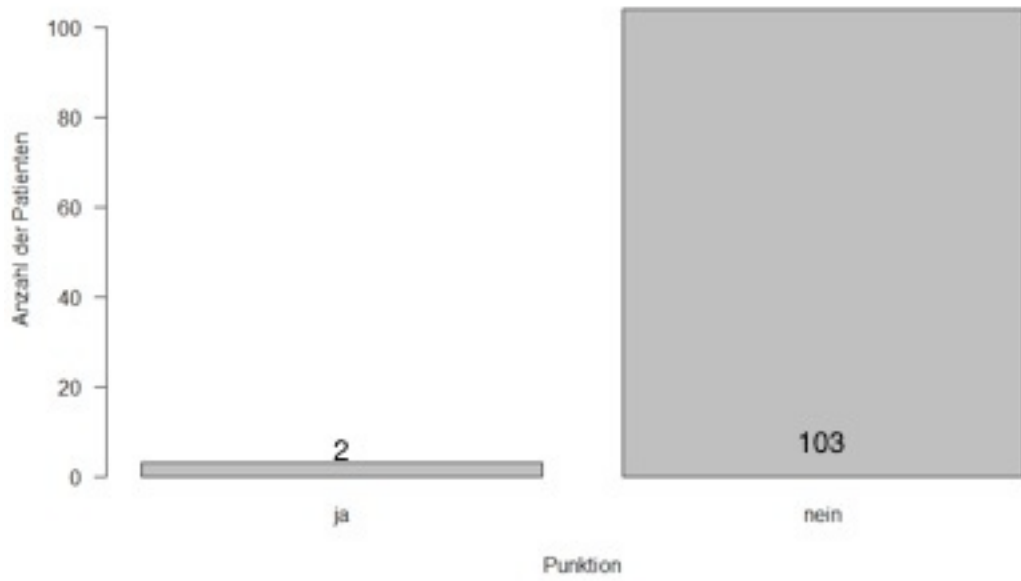


Abbildung 29: Notwendigkeit einer Punktion über das gesamte Kollektiv, in Fallzahlen

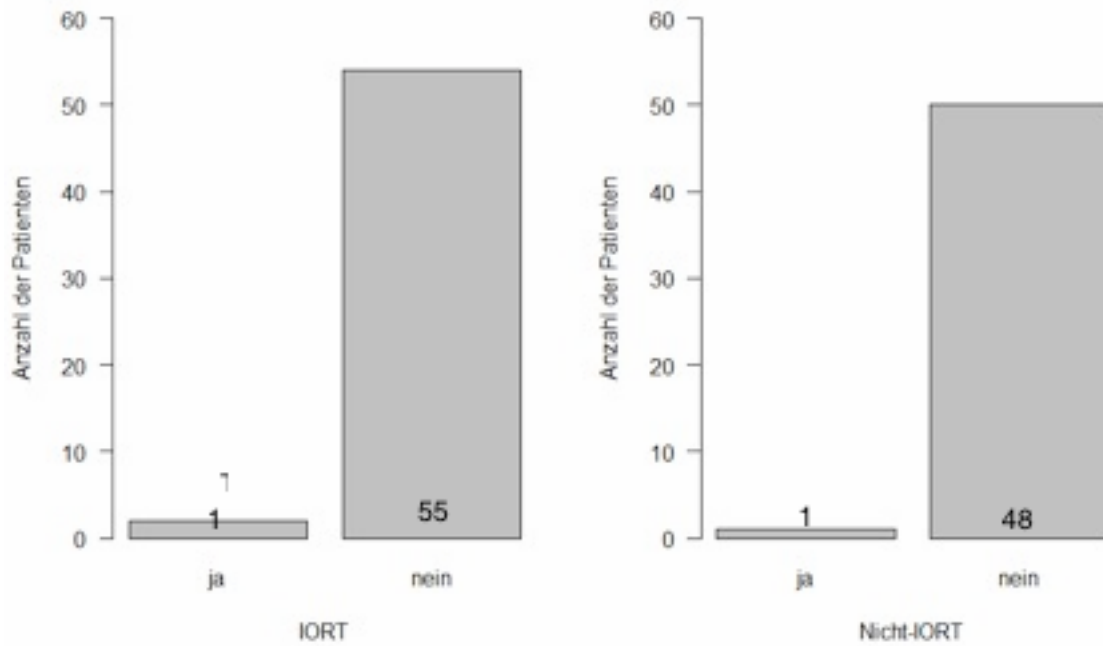


Abbildung 30: Anzahl der notwendigen Serompunktionen für die IORT-/Nicht-IORT-Gruppe

4.3.4. Dauer des stationären Aufenthaltes (in Tagen)

Die Dauer des stationären Aufenthaltes der Patientinnen wurde dokumentiert und gibt indirekt Aufschluss über möglicherweise auftretende Komplikationen unter der IORT-Behandlung, die zu einem verlängerten stationären Aufenthalt der Patientinnen führen könnten.

Im Mittel betrug der stationäre Aufenthalt des Gesamtkollektivs 4,36 Tage (Standardabweichung: 1,96 Tage).

Für die Patientinnen in der IORT-Gruppe ergab sich ein mittlerer stationärer Aufenthalt von 4,34 Tagen, in der Nicht-IORT-Gruppe blieben die Patientinnen im Mittel 4,12 Tage stationär. Hiermit lag auch in dieser Beziehung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen vor, $p = 0,88$.

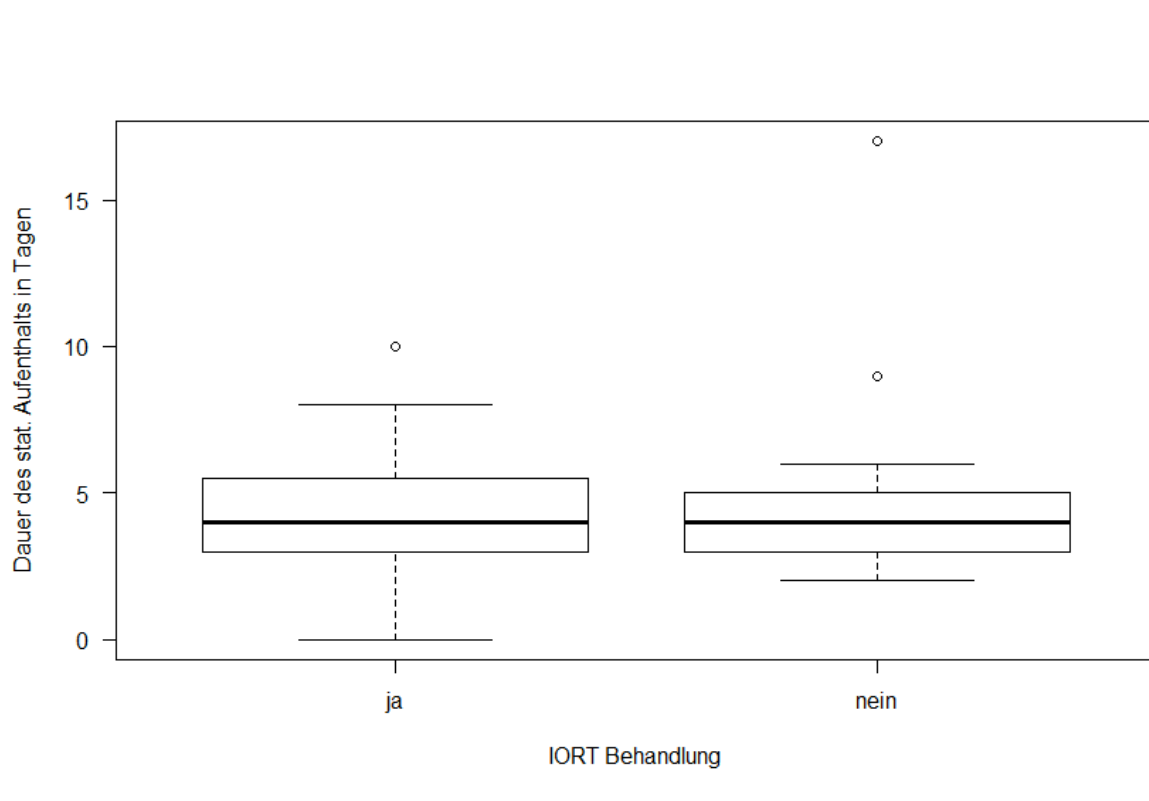


Abbildung 31: Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen für die IORT-/Nicht-IORT-Gruppe

Im Einzelnen sollten noch einige besonders lange stationäre Aufenthalte von Patientinnen erläutert werden.

Vier Patientinnen waren 6 Tage stationär, bei ihnen wurde eine Axilladissektion aufgrund positiver Sentinel-Lymphknoten durchgeführt. Aus demselben Grunde blieben zwei weitere Patientinnen 7 respektive 8 Tage stationär. Die längeren stationären Aufenthalte ergaben sich bei diesen Patientinnen stets aus der deutlich umfangreicheren axillären Operation, verbunden mit dementsprechend umfangreicherer Wundheilung und Nachbeobachtung. Bei diesen 6 Patientinnen betrug das Verhältnis IORT ja/nein 3:3.

Eine Patientin blieb 10 Tage stationär, bei ihr kam es komplizierend zu einer Pneumonie mit Fieber, welche antibiotisch behandelt wurde, sie erhielt in der Operation eine IORT.

Eine weitere Patientin verblieb 17 Tage auf Station, was zum Einen aus einer nach Sentinel-positiv-Detektion notwendigen Axilladissektion resultierte. Zum Anderen bekam die Patientin nach Abschluss der Histologischen Untersuchung des Primär-Operation-Präparates bei Schnitträndern, die non-in-sano waren, eine sekundäre Mastektomie. Diese fand im gleichen stationären Aufenthalt statt, da das Histologische Ergebnis der Primär-Operation bekannt wurde, bevor die Patientin entlassen wurde und die Zweit-Operation gleich im Anschluss durchgeführt werden konnte. Diese Patientin erhielt in der Primär-OP keine IORT.

4.3.5. Revision

Als weitere Möglichkeit einer Akutkomplikation der untersuchten IORT wurde beobachtet, ob es die Notwendigkeit einer operativen Revision gegeben hatte.

Bei zwei Patientinnen war dies der Fall, entsprechend 1,87% des Gesamtkollektivs.

Bei beiden Fällen war es postoperativ (am Abend nach der OP) zu einer Hämatombildung gekommen, die jeweils einer operativen Sanierung bedurfte. Über die genaue Menge an Blutverlust konnte anhand der mir vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden.

Aus den OP-Berichten ging hervor, dass in beiden Fällen eine Sickerblutung aus dem Tumorbett der Grund für die Hämatombildung gewesen war, welche dann gestillt werden konnte. Eine der Patientinnen mit Revision hatte eine IORT, die andere nicht (1,78 % vs. 2,04%). Somit ergibt sich im Bezug auf die Notwendigkeit einer Revision kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen, $p = 0,61$.

4.3.6. Nekrose

Im von uns nachbeobachteten Gesamtkollektiv kam es zu keiner Nekrose als Akutkomplikation. Die Patientinnen wurden regelmäßig (mind. alle 6 Monate) auch weiterhin nachkontrolliert, auch hier gab es keinerlei Hinweise auf nekrotische Geschehen, welche ggf. hätten auftreten können als Komplikation der Intraoperativen Bestrahlung.

4.3.7. Dehiszenz

Eine weitere Akutkomplikation, die untersucht wurde, waren Dehiszenzen, welche als Wundheilungsstörung gewertet werden. Im Gesamtkollektiv kam es zu keiner Entwicklung einer solchen Dehiszenz.

4.3.8. Übelkeit/Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen könnten ebenso eine Akuttoxizität abbilden.

Anhand der Einträge in den Akten der Patientinnen konnte ersehen werden, ob es zu diesen Symptomen gekommen war, und ob sie einer medikamentösen Behandlung bedurften.

In einem Fall kam es zu Erbrechen einer Patientin, welches auch medikamentös (Metoclopramid) behandelt wurde. Aus den Aufzeichnungen der Kollegen der Anästhesie geht allerdings hervor, dass dieses Erbrechen am ehesten als PONV (postoperative nausea and vomiting) zu werten war denn als Akuttoxizität der IORT, welche die Patientin erhalten hatte. Die Patientin hatte im Fragebogen der Anästhesisten bereits einmal eine solche Episode eines PONV bei einer vorhergehenden Narkose angegeben.

4.3.9. Lokale Inflammation / syst. Inflammation

Als weitere mögliche Akuttoxizität wurde eine lokale Inflammation gewertet, welche sich als Rötung und/oder Überwärmung der Haut der operierten Brust darstellen könnte. Zudem

wurden bei Auftreten einer lokalen Inflammationsreaktion die systemischen Entzündungsparameter im Blut getestet (Leukozytose, CRP-Erhöhung) .

Insgesamt kam es bei drei Patientinnen zu einer lokalen Rötung und Überwärmung, dokumentiert durch Pflegepersonal sowie ärztlicherseits im Visiteneintrag, entsprechend 3,8% des Gesamtkollektivs. Diese Reaktionen traten jeweils am ersten postoperativen Tag auf.

In der Gruppe der Patientinnen mit IORT waren es zwei Patientinnen (= 3,57%).

Eine zeigte nur eine lokale Rötung der intraoperativ bestrahlten Brust, welche am nächsten Tag selbstlimitierend war. Eine weitere zeigte zusätzlich auch eine leichte Leukozytose. Auch hier war die Rötung selbstlimitierend, eine Antibiose wurde in beiden Fällen nicht verabreicht. Auch bei den Patientinnen ohne IORT kam es bei einer Patientin zu einer lokalen Rötung und Überwärmung (= 2,04%), welche ebenfalls eine leichte Leukozytose im Blut zeigte, auch hier war der Befund selbstlimitierend nach einem Tag, eine Antibiose wurde nicht verabreicht. Somit liegt auch in diesem Bezug kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen vor, $p = 0,95$.

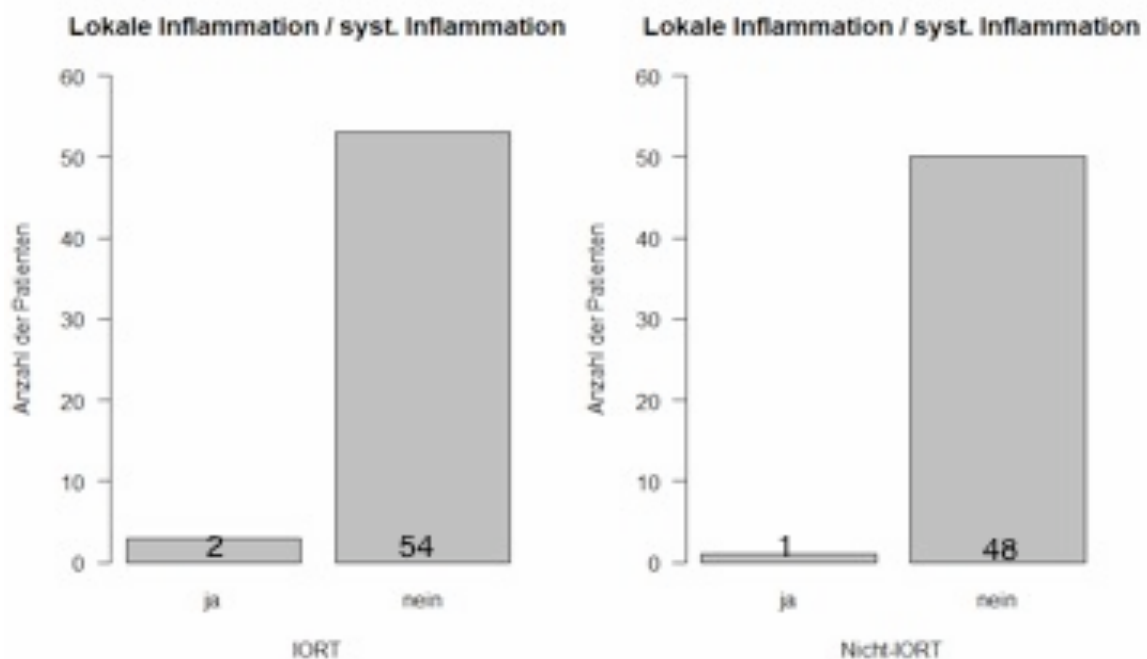


Abbildung 32: Auftreten von Inflammation in der IORT/-Nicht-IORT-Gruppe

Ausgenommen aus dieser Beobachtung wurde die bereits erwähnte Patientin mit Pneumonie, welche verständlicherweise sowohl erhöhte Entzündungsparameter aufwies und eine antibiotische Therapie erhielt, jedoch keinerlei Reaktion an der operierten Brust zeigte.

4.3.10. Schmerzen

Um detektieren zu können, ob und in welchem Ausmaß postoperativ Schmerzen bei den Patientinnen aufgetreten sind, wurden die Akteneinträge bezüglich Schmerzmedikationsgaben durchgesehen. Schließlich wurde die Schmerzmedikation in einer ja/nein-Abfrage für die Tage d1-d3 postoperativ versehen. Anhand der Einträge des Pflegepersonals konnte ersehen werden, dass es im beobachteten Kollektiv zu keinem größeren Schmerzempfinden kam, Schmerzmedikamente wurden nach Ermessen des Pflegepersonals nur bis Stufe 1 WHO verabreicht. Ausnahme bildeten die beiden schon erwähnten Patientinnen mit Nachblutung und anschließender Hämatomausräumung via operativer Revision. Hier wurden Opioide (Dipidolor = Piritramid) i.v. gegeben.

Insgesamt hatten 62 Patientinnen in den Tagen 1-3 postoperativ Schmerzmittelbedarf, entsprechend 57,41 %.

Auf die beiden Beobachtungsgruppen verteilt, ergaben sich 33 Patientinnen aus der IORT-Gruppe und 29 Patientinnen aus der Nicht-IORT-Gruppe mit angegebenem Schmerzmittelbedarf. Entsprechend 57,89 vs. 56,86 %, $p=0,76$.

Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied der beiden Behandlungsmethoden.

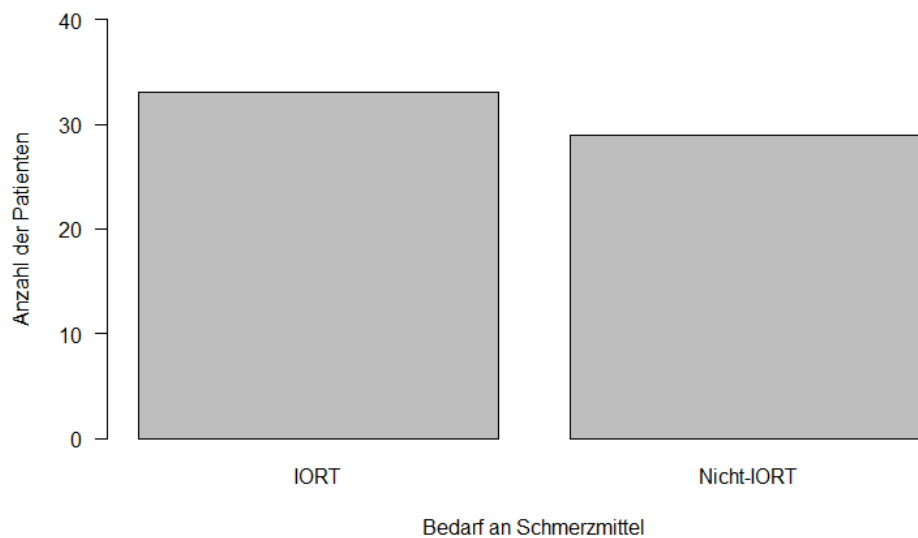


Abbildung 33: Anzahl der Patientinnen mit Schmerzmittelbedarf in der IORT-/Nicht-IORT-Gruppe

4.4. Nachbehandlung

4.4.1. Nachresektion

Nach Abschluss der Histopathologischen Untersuchungen im Pathologischen Institut, welche üblicherweise ca. 1 Woche beanspruchten, mussten bei einigen Patientinnen wegen R-1-Resektionen des Karzinoms Nachresektionen indiziert werden.

Das Karzinom galt als in-sano entfernt, sobald allseits ein minimaler Sicherheitsabstand von 1mm vom Karzinom zu gesundem Gewebe gegeben war. Sofern dies nicht der Fall war, somit eine non-in-sano-Resektion vorlag, bestand die Indikation zur Nachresektion.

In der Primäroperation wurde der Tumor mit Markierungsnähten nach hausüblicher Weise (2 Fäden nach kranial, 1 Faden nach lateral) vom Operateur versehen, sodass die Nachresektion in die Richtung/Richtungen geschehen konnte, in der/die eine non-in-sano-Situation vorlag. Sollte das Volumen des restlichen Brustgewebe nicht ausreichen, um einen Brusterhalt zu gewährleisten, wurde eine Mastektomie indiziert und durchgeführt.

Insgesamt wurden 31 Nachresektionen (29,52 % des Gesamtkollektivs) durchgeführt, davon 3 (2,8 % des Gesamtkollektivs, 9,68% aller Nachresektionen) als Mastektomie.

Verteilung auf die beiden Gruppen IORT/Nicht-IORT:

In der IORT-Gruppe kam es zu 14 Nachresektionen, entsprechend 25,0 %, in der Nicht-IORT-Gruppe 17 Nachresektionen, entsprechend 33 %.

Fazit: In der Fragestellung der Nachresektionsrate hat sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ergeben, $p = 0,35$.



Abbildung 34: Anzahl der Patientinnen mit Nachresektion im Gesamtkollektiv

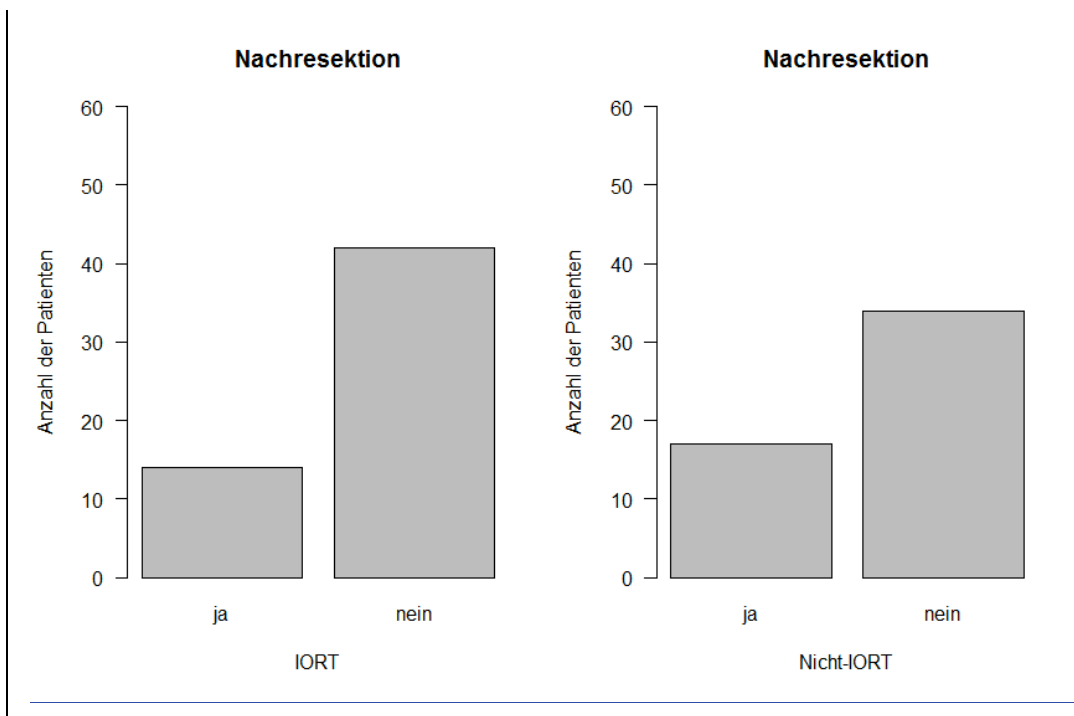


Abbildung 35: Anzahl der Patientinnen mit Nachresektion in der IORT-/Nicht-IORT-Gruppe

4.4.2. Nachbestrahlung

Im Teil Material und Methoden dieser Arbeit werden die Indikationen für eine Nachbestrahlung erläutert.

Im gesamten Studienkollektiv erhielten 81 aller Patientinnen eine Adjuvante Radiatio, entsprechend 75,7 %.

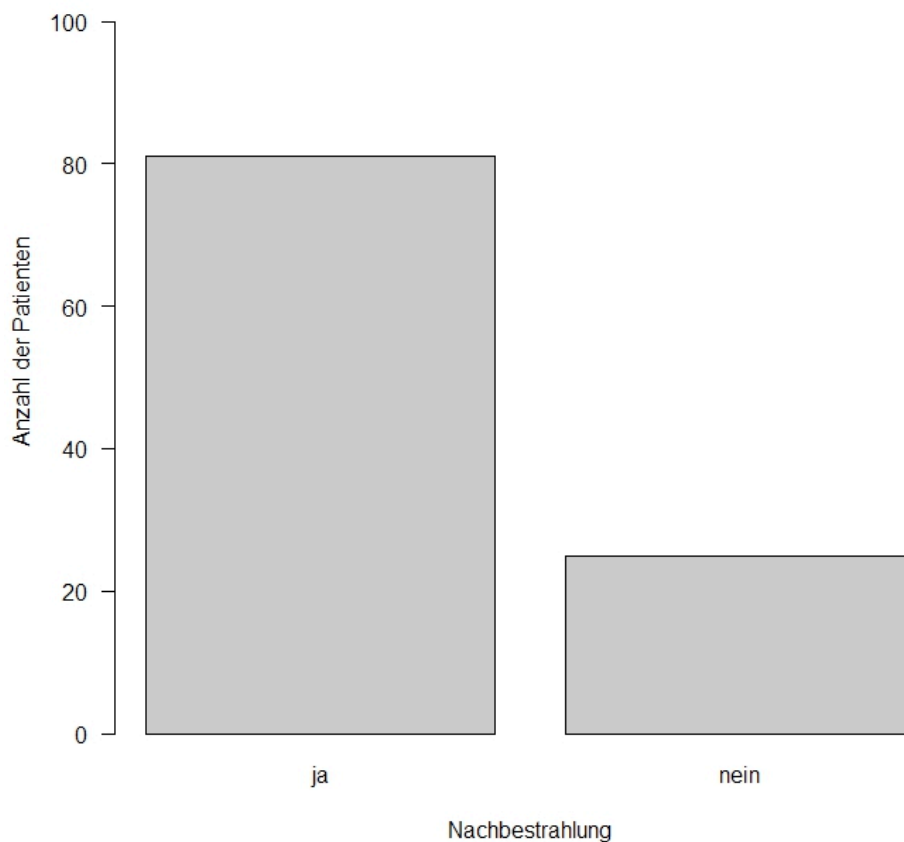


Abbildung 36: Anzahl der Patientinnen mit Nachbestrahlung im Gesamtkollektiv

Unter den Patientinnen ohne IORT (49 insgesamt) haben 48 Patientinnen (98%) die leitliniengerecht indizierte konventionelle Bestrahlung erhalten. Eine übrige Patientin (2%) hat eine Mastektomie erhalten und benötigte demnach keine adjuvante Bestrahlung.

Die Zahl der insgesamt 56 IORT-Patientinnen, die eine Nachbestrahlung zusätzlich zu ihrer IORT erhielten, betrug 35 (62,5%). Die Indikationen für eine Nachbestrahlung in dieser Gruppe werden im Teil Material und Methoden erläutert.

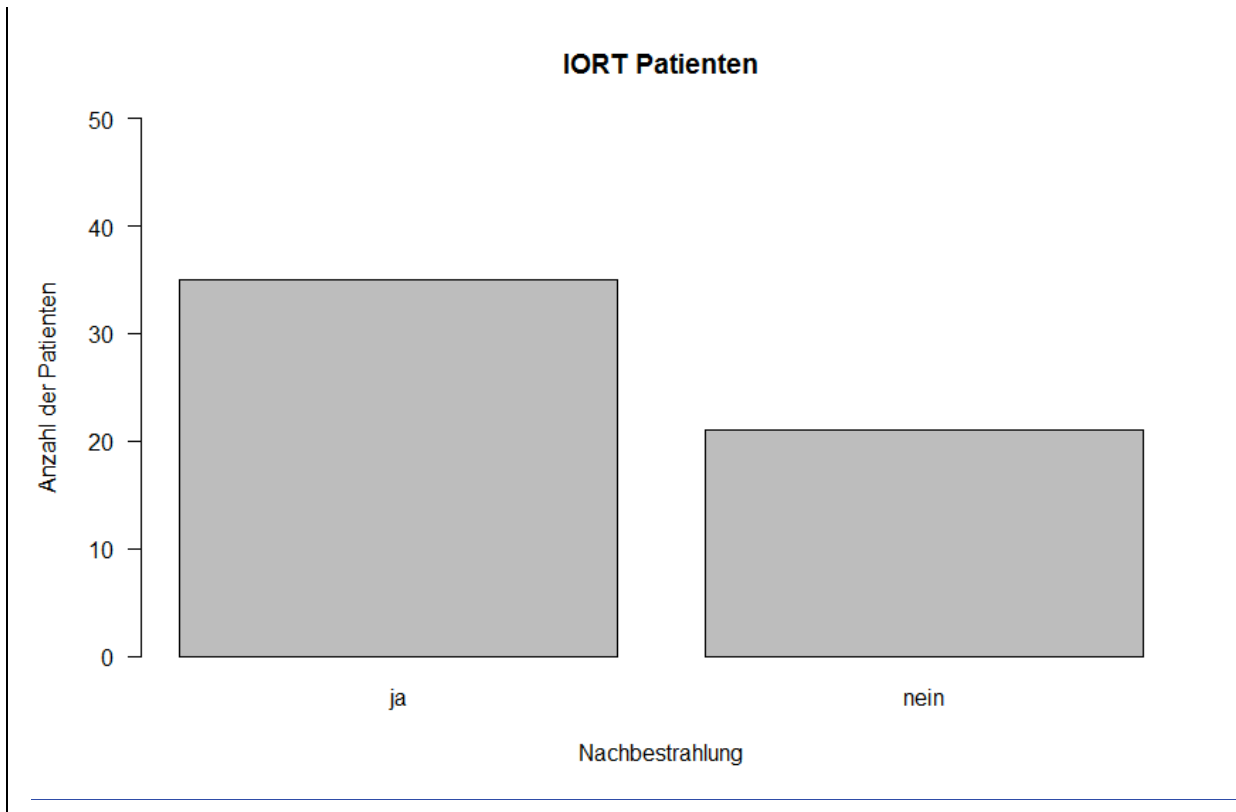


Abbildung 37: Anzahl der Patientinnen der IORT-Gruppe, die eine Nachbestrahlung erhielten

4.5. Ergebnisse der Multivariaten Analysen

Für die Multivariaten Analysen unserer Studie setzten wir die Beobachtungen der Akuttoxizitäten in Bezug zu den Patientinnen-Charakteristika Alter und BMI sowie zu den Tumorcharakteristika der max. Präparatsgröße sowie des Grading und natürlich, ob die Patientin eine IORT erhalten hatte oder nicht, um sehen zu können, ob diese Charakteristika Einfluss haben könnten auf unsere beobachteten Akuttoxizitäten.

Wir wählten explizit das Grading, da es in diesem Bezug schon im Ergebnisteil zu Unregelmäßigkeiten gekommen war.

4.5.1. Serommenge

Anhand der linearen Regression für die Variable der Serommenge wird deutlich, dass alle in Bezug gestellten Faktoren, wie das Alter der Patientinnen, der BMI, das Grading, die IORT oder Nicht-IORT, als auch die maximale Präparatsgröße keinen signifikanten Einfluss auf die Serommenge bedeuteten.

Tabelle 7: Serommenge - lineare Regression

	Schätzer	SD	P-Wert	Signifikanz
Alter	0,072	0,566	0,898	
BMI	0,023	0,952	0,981	
Max. Präparatsgröße	0,185	0,182	0,314	
IORT	5,341	9,199	0,563	
Grading	4,230	7,228	0,560	
Konstante	18,22			

R²: 0,01
 F-Statistik: 0,30 bei 3 und 102 Freiheitsgraden p-Wert: 0,90

Signifikanzniveau: >0,001 *** 0,001 ** 0,05* 0,1 .

4.5.2. Notwendigkeit einer Punktion

Im Bezug auf die Notwendigkeit einer Punktion eines Seroms sieht man einen signifikanten Unterschied im Bezug auf den BMI der Patientinnen. Ergo hatten Patientinnen bei erhöhtem BMI ein signifikant höheres Risiko, eine Serom-Punktion zu benötigen. Auch im Bezug auf die Maximale Präparatsgröße sieht man bei einer Signifikanzschwelle von $p > 0,05$ hier zumindest eine Tendenz, wenngleich die Signifikanzschwelle nicht erreicht wird. Also steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Serom-Punktion zu benötigen mit der Größe (Masse) des entfernten Gewebes. Die Parameter Alter und IORT ja/nein zeigten keinen signifikanten Unterschied.

4.5.4. Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes wurde ebenfalls auf Signifikanzen der angegebenen Parameter untersucht. Auch hier fand sich keine relevante Signifikanz.

Tabelle 10: Dauer stationärer Aufenthalt - lineare Regression

	Schätzer	SD	P-Wert	Signifikanz
Alter	-0,011	0,025	0,652	
BMI	-0,031	0,041	0,449	
Max. Präparatsgröße	0,001	0,008	0,959	
IORT	-0,146	0,389	0,659	
Grading	0,365	0,313	0,246	
Konstante	5,219			

R²: 0,009

F-Statistik: 0,24 bei 4 und 101 Freiheitsgraden p-Wert: 0,80

Signifikanzniveau: >0,001 *** 0,001 ** 0,05* 0,1 .

4.5.5. Nachresektion

Für die multivariate Analyse der Notwendigkeit einer Nachresektion ergab sich unter den untersuchten Variablen ebenfalls keine Signifikanz. Jedoch ist zumindest ein Trend zu erkennen in Bezug auf die Max. Präparatsgröße. Dies lässt sich dadurch erklären, dass je größer das endgültige Präparat war, desto höher war auch die Wahrscheinlichkeit, eine Nachresektion erhalten zu haben.

Tabelle 11: Nachresektion - logistische Regression

	Schätzer (Exp(B))	SD	P-Wert	Signifikanz
Alter	0,993	0,005	0,261	
BMI	0,985	0,009	0,121	
Max. Präparatsgröße	1,003	0,001	0,096	(Tendenz)
IORT	0,901	0,090	0,235	
Grading	1,041	0,071	0,576	

Konstante 2,567

AIC: 136,66

Signifikanzniveau: >0,001 *** 0,001 ** 0,05* 0,1 .

4.5.6. Tumorgröße

Bezüglich der Tumorgröße erbrachte die Multivariate Analyse eine Signifikanz für das Grading, was bedeutet, dass mit Steigen des Grading auch das Risiko für einen größeren Tumor vorhanden ist.

Tabelle 12: Tumorgröße - lineare Regression

	Schätzer	SD	P-Wert	Signifikanz
Alter	0,024	0,090	0,941	
BMI	-0,108	0,151	0,270	
Max. Präparatsgröße	0,040	0,029	0,173	
IORT	1,945	1,422	0,174	
Grading	4,492	1,061	<0,001	*
Konstante	15,467			

R²: 0,04
F-Statistik: 1,095 bei 4 und 101 Freiheitsgraden p-Wert: 0,36

Signifikanzniveau: >0,001 *** 0,001 ** 0,05* 0,1 .

4.5.7. Grading

Für das Grading ergab sich im Bezug auf die Durchführung einer IORT ja/nein eine Signifikanz, was bereits im Teil der Ergebnisse auffiel und auch erläutert wird.

Hier bildet die Signifikanz die bereits dokumentierte prozentual höhere „Belastung“ der IORT-Gruppe mit Tumoren schlechteren Gradings ab (25% der IORT-Gruppe hatten ein Grading G3, vs. lediglich 16,3% aus der Nicht-IORT-Gruppe). Hinzu kommt, dass die IORT-Gruppe auch deutlich weniger Tumore des Grading G1 aufweist als die Nicht-IORT-Gruppe (5,4% vs. 22%).

4.5.9. Nachbestrahlung

Bezüglich der Indikation zu einer Nachbestrahlung zeigte sich eine Signifikanz für den vorherigen Erhalt einer IORT ja/nein. Das war zu erwarten, denn die Nicht-IORT-Gruppe hatte natürlich zu 100% eine Nachbestrahlungsindikation, falls nicht (wie in einem Fall) eine Mastektomie durchgeführt worden war. Die Rate der Nachbestrahlungsindikationen in der IORT-Gruppe lag bei 62,5%.

Hier zeigte sich allerdings auch für die Maximale Präparatsgröße eine Signifikanz, was darauf schließen lassen könnte, dass je größer das Karzinom war, desto größer war auch die Maximale Präparatsgröße, desto häufiger wurde eine Nachbestrahlung indiziert.

Tabelle 15: Nachresektion - logistische Regression

	Schätzer (Exp(B))	SD	P-Wert	Signifikanz
Alter	0,994	0,004	0,315	
BMI	0,987	0,008	0,114	
Max. Präparatsgröße	1,003	0,001	0,011	*
IORT	0,741	0,081	<0,001	***
Grading	1,039	0,063	0,603	
Konstante	3,404			

AIC: 111,76

Signifikanzniveau: >0,001 *** 0,001 ** 0,05* 0,1 .

5. Diskussion

Die Therapie des Mammakarzinoms unterliegt einem stetigen Wandel.

Aktuell geht der Trend in allen Bereichen der Therapie in Richtung De-Radikalisierung und Individualisierung.

Bezüglich der operativen Therapie ist die De-Radikalisierung bereits Standard geworden und die BET ist operative Therapie der Wahl, da sie keinen Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens und der Lokalrezidivrate im Vergleich zur früher standardmäßig durchgeführten radikalen Mastektomie gezeigt hat [5-7].

Ebenso ist nicht mehr die Radikale Axilläre Lymphknotendisektion, sondern die Sentinel-Lymphknotenexzision Standard. Aktuell wird nur noch bei 3 oder mehr befallenen Sentinel-Lymphknoten eine Axilladisektion durchgeführt (Aktuelle Leitlinie Mammakarzinom AGO, letzte Aktualisierung 02/2016). Auch hier hatte sich keine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Radikaler LK-Exzision gezeigt [91, 92]

Letztendlich gibt es auch im Bereich der Radiotherapie, obligater Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes für das brusterhaltend operierte Mammakarzinom, neue Ansätze zur De-Radikalisierung der Methode und Verbesserung der Patientensicherheit sowie –compliance.

Der Mehrwert der adjuvanten Radiotherapie konnte über Studien herausgefunden werden, die die alleinige Tumorektomie mit einer Tumorektomie und anschließender Radiotherapie verglichen. Diese Studien detektierten eine dreifache Reduktion des Rezidivrisikos mit der anschließenden Radiotherapie [5, 8, 9].

Das Ziel der adjuvanten Radiotherapie ist die Destruktion potentiell residuierender Tumorzellen. Die Lokalrezidivrate wird durch die Hilfe adjuvanter Radiotherapie verringert. (Brinkmann [8, 10-14]. Da Lokalrezidive ihrerseits wieder Ausgangspunkt einer Fernmetastasierung sein können, wird durch die Reduktion der Lokalrezidivrate ebenfalls das Gesamtüberleben verbessert [15].

Als Weiterentwicklung der Strahlentherapie werden seit einiger Zeit nun verschiedene Arten der Teil-Brustbestrahlung angeboten. Grundsätzliche Rationale für diese neue Art der Bestrahlung ist eine effizientere Bestrahlung des tatsächlich rezidivgefährdeten Gewebes bei gleichzeitig besserer Schonung des gesunden Gewebe.

Eine Variante dieser Teil-Brustbestrahlung besteht in der Intraoperativen Bestrahlung der Tumorkhöhle mit Röntgenstrahlen mittels des INTRABEAM® von Carl Zeiss.

Diese war Ziel meiner hier vorliegenden, monozentrischen retrospektiven Studie.

Vaidya et al und Sperk et al. konnten in den ersten 5-Jahres-follow-up-Daten zeigen, dass die IORT mittels des INTRABEAM® von Zeiss keinen Nachteil bezüglich lokaler Sicherheit gegenüber der Konventionellen Nachbestrahlung bietet [74, 93].

Auch die Langzeittoxizität wurde bereits von einigen Autoren untersucht und für nicht signifikant unterschiedlich ggü. der Konventionellen Bestrahlung gesehen.

Im Besonderen wollte ich nun den bisher in der vorhandenen Literatur sehr wenig beleuchteten Aspekt der Akuttoxizität der Methode darstellen, im Vergleich mit Patientinnen, die eine Konventionelle Nachbestrahlung erhalten sollten und nicht intraoperativ bestrahlt wurden. Gerade für den Klinischen Alltag, beispielsweise für die Aufklärung von Patientinnen oder die Betreuung auf Station, halte ich diesen Aspekt für besonders wichtig.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wählte ich Patientinnen, die an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München, Campus Innenstadt, im Rahmen der TARGIT-A-Studie behandelt wurden. Insgesamt wurden 105 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Sie wurden randomisiert in eine Gruppe mit Intraoperativer Bestrahlung mittels des INTRABEAM® von Zeiss und in eine Gruppe ohne diese Bestrahlung in der Primäroperation. Diese Gruppe sollte eine konventionelle Adjuvante Nachbestrahlung erhalten.

Die Akuttoxizität wurde anhand folgender Parameter bemessen:

Serommenge der Wundhöhle, Dauer der Wunddrainage, Dauer des stationären Aufenthaltes, Notwendigkeit einer Serom-/Hämatompunktion, Nekrose, Wunddehiszenz, Notwendigkeit einer Revision, sowie Lokale Inflammationsreaktion und Schmerzmittelbedarf.

Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientinnenakten ermittelt und wurden nicht bereits während der Therapie/des stationären Aufenthaltes in dafür vorgesehenen Fragebögen ermittelt oder nach Speziellen allgemein gültigen Scores (wie z.B. LENT SOMA score) erhoben. Dies stellt sicherlich einen Schwachpunkt meiner Studie dar. Auch die Zahl der untersuchten Patientinnen (105) ist relativ niedrig.

Dennoch erhielt ich Ergebnisse, die sich in der aktuellen Literatur widerspiegeln, wie sich im Folgenden zeigen wird.

5.1. Auffälligkeiten im Patientenkollektiv

Die bemerkenswerteste Auffälligkeit im Kollektiv unserer Studie stellt sicherlich die Imbalance der verglichenen Gruppen im Bezug auf die Verteilung des Grading der Karzinome dar.

Die Verteilung der Grading-Stadien zeigt, dass die Patientinnen in der IORT-Gruppe ein im Vergleich zur Nicht-IORT-Gruppe deutlich schlechteres Grading aufwiesen.

So ist zwar die Verteilung im Grading G2 ähnlich verteilt mit 69,6% zu 61,2%. Jedoch haben signifikant mehr Patientinnen aus der IORT-Gruppe ein Grading G3, nämlich 14 (entsprechend 25% der IORT-Patientinnen), gegenüber nur 8 Patientinnen in der Nicht-IORT-Gruppe, entsprechend 16,3% der Nicht-IORT-Patientinnen.

Dieser Unterschied zeigt sich auch im Stadium G 1 des Grading: Die IORT-Gruppe hat hier signifikant weniger Patientinnen, 3, entsprechend 5,4%, denen 11 aus der Nicht-IORT-Gruppe entgegen stehen, entsprechend 22,4 %.

Diese Imbalance kam zufällig mit der Randomisierung in die beiden Vergleichsgruppen zustande. Die Multivariaten Analysen haben jedoch gezeigt, dass das Grading keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Akuttoxizität (siehe dort) hatte. Dies zeigt, dass diese Imbalance keine Schwäche dieser Studie darstellen sollte und keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Eine sicherlich mit dieser Imbalance einhergehende weitere Imbalance zeigte sich im Nodalstatus des Patientinnenkollektivs. Zwar waren die nodalnegativen Patientinnen in beiden Gruppen gleich stark vertreten, jedoch hatten signifikant mehr Patientinnen aus der IORT-Gruppe einen Nodalstatus pN1: insgesamt bei 15 (= 14,3% des Gesamtkollektivs) Patientinnen, wobei hier 11 der IORT-Gruppe angehörten (19,6% der IORT-Patientinnen) und nur 4 der Nicht-IORT-Gruppe (8,2% der Nicht-IORT-Patientinnen).

Diese Imbalance hatte jedoch ebenso keinen Einfluß auf die Akuttoxizität der verglichenen Methoden.

5.2. Beobachtungen zur Akuttoxizität

5.2.1. Serommenge

Die Serommenge (errechnet aus den in den Patientenakten dokumentierten Angaben zur Drainagemenge innerhalb von 24h, über die Anzahl der Tage der Drainage) unterschied sich in den untersuchten Patientengruppen nicht signifikant (41,84 ml vs. 37,86ml , $p = 0,62$).

Hieraus kann man schließen, dass die IORT nicht zu einer vermehrten Produktion von Serom führt, was man hätte vermuten können.

Kritisch bemerken muss man hierbei, dass hier nur die Tage beobachtet wurden, in denen die Patientinnen stationär aufgenommen waren[94].

Kraus-Tiefenbacher et al. [94] haben Serommengen nach 1 Woche, 1 Monat sowie nach 2 und 4-6 Monaten bemessen und haben für die Messungen nach 1 Monat eine Tendenz zur etwas höheren Serommenge in der IORT-Gruppe gesehen, die jedoch in den darauffolgenden Messungen wieder mit denen der Nicht-IORT-Gruppe vergleichbar waren. Sie bemaßen diese Serome mittels Computertomographien.

Vaidya et al. [85] haben in ihrer Kohorte ebenso keinen Unterschied bezüglich der akuten Serombildung gesehen, jedoch wird hier kein genaues Zeitfenster angegeben, auf welches sich die Angaben beziehen.

Im Vergleich mit anderen Methoden der Intraoperativen Bestrahlung wird leider nur sehr wenig über die Akuttoxizität in Form der Serombildung berichtet.

Für die **Multi-Katheter-Brachytherapie** finden sich keine Angaben bzgl. Der Seromentwicklung. Für die in der Literatur gut untersuchte Ballon-basierte Therapie mit dem **Mammosite** berichten Shah et al. 2013 im „TheMammoSite® Breast Brachytherapy Registry Trial“ [45] zwar von Serombildung, die in 28,9% auftrat, hiervon 13,4% symptomatisch. Angaben zur Menge und dem genauen Auftreten der Serome werden jedoch nicht geliefert.

Zur Serombildung bei der IORT mit dem **Xoft Axxent** haben Epstein et al. 2016 [49] angegeben, dass Serome, die mehr als drei Mal punktiert werden mussten, in 0,3% der Fälle auftraten (2 von 702 Pat.). Wiederum wurden keine genauen Angaben zum Zeitpunkt des Auftretens dieser Serome, noch zur Menge an Serom gemacht.

Cuttino et al. veröffentlichten 2014 eine multizentrische Phase-IV-Studie zur Therapie mit dem **Contura**-Ballon-System für die IORT, in welcher 342 Patientinnen zwischen 01/2008 und 02/2011 untersucht wurden [50].

Sie detektierten bei 20,5% der Patientinnen Serombildung, wovon 4,4% der Patientinnen ein symptomatisches (nicht näher bezeichnet) Serom hatten. Sie maßen die Serome mammographisch nach 3, 6, 9, 12 Monaten. Auch sie gaben keine Mengenangaben zur Serombildung an. Da die ersten Beobachtungen nach 3 Monaten postoperativ stattfanden, kann man die Akuttoxizität hier eigentlich nicht vergleichen.

Für das **SAVI** – System geben Yashar et al. [53] 2 symptomatische Serombildungen (1,9%) in ihrem untersuchten Kollektiv an. Inwiefern sie symptomatisch wurden, beschreiben die Autoren leider nicht, ebenso wenig Zeitpunkt oder Menge dieser Serombildungen.

Für die anderen, in der Einleitung aufgezählten Techniken der Teil-Brustbestrahlung fanden sich keine Daten zur Serombildung als Akuttoxizität.

Zur Serombildung nach **Perkutaner Radiatio** gibt es sehr unterschiedliche Aussagen, ähnlich wie bei der Teil-Brustbestrahlung. Auch hier wird nach keinem einheitlichen Schema/score gearbeitet. In einer großen Überblicksarbeit haben Jinhai et al. im November 2015 [95] die Daten von insges. 64112 Patientinnen (4522 mit Brachytherapie vs. 59590 mit Ganz-Brustbestrahlung) verglichen. Sie haben eine Seromentwicklung als nicht-infektiöse Akuttoxizität bei 69% der Patientinnen mit Ganz-Brustbestrahlung detektiert, hingegen 83,5% bei den Patientinnen mit Brachytherapie.

Auch in ihrer Arbeit gibt es keine Hinweise zum Zeitpunkt der Diagnose dieses Seroms, sowie ob es symptomatisch war, oder wie viel Serom sich gebildet hatte.

5.2.2. Notwendigkeit einer Punktion

Im von uns untersuchten Patientenkollektiv kam es zu insgesamt 2 Punktionen, die notwendig wurden. Bei beiden Patientinnen hatte zuvor eine Drainage via Redon-Drainage stattgefunden, jeweils über drei aufeinander folgende Tage. Danach wurde die Drainage bei Serommengen unter 30ml/24h entfernt. Nach einem, respektive 2 Tagen, hatte sich bei den Patientinnen ein palpables Serom gebildet, welches abpunktiert werden musste.

Hiervon war eine Patientin aus der IORT-Gruppe (1/56), eine aus der Nicht-IORT-Gruppe (1/49), 1,79vs. 2,04 %.

Ergo lag auch hier, wenngleich die Fallzahl natürlich sehr gering zu erachten ist, kein signifikanter Unterschied vor.

Diese niedrige Rate an punktionsnotwendigen Serombildungen nach Drainageentfernung konnten auch Tuschy *et al.* (2013) [96] nachweisen. Im von ihnen untersuchten Kollektiv von 54 Patientinnen mit IORT-Behandlung kam es zu einer notwendigen Punktion, entsprechend 1,85% der untersuchten Patientinnen.

Die Daten bezüglich Serompunktionen anderer Methoden der Teil-Brust-Bestrahlung sind sehr dürftig.

Zur Ballon-Brachytherapie mit dem **Mammosite** gab der „TheMammoSite® Breast Brachytherapy Registry Trial“, veröffentlicht 2013 von Shah *et al.* [45] eine nicht weiter erläuterte Seromrate von 28,9% an, hiervon waren 13,4% symptomatisch. Ob und wann diese Serome punktiert wurden, wird nicht angegeben.

Für die Ballon-Brachytherapie mit dem **Xoft Axxent** geben Epstein *et al.* [49] 0,3 % Serome an, die mehr als drei Mal punktiert werden mussten. Weitere Informationen werden hierzu nicht angegeben.

Für die anderen Methoden der Teil-Brustbestrahlung lagen keine Daten zu Serompunktionen vor.

Zur **Perkutanen Ganz-Brustbestrahlung** liegen viele und durchaus unterschiedliche Angaben zur Serombildung nach Radiatio vor (siehe dort). Über Punktionen dieser Serome gibt es in der aktuellen Literatur sehr wenige Angaben. Ajkay *et al.* [97] haben 417 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom untersucht, von denen 271 eine Brachytherapie erhielten und 146 eine Perkutane Radiatio. Sie sahen bei 18,5% der Patientinnen mit Perkutaner Radiatio eine 5-Jahres-Inzidenz für eine Seromentwicklung, wobei es bei 3 dieser insgesamt 27 Patientinnen zu Serompunktionen kam (11%). Genauere Angaben zum Zeitpunkt der Serome oder der Punktion wurden nicht gemacht.

5.2.3. Drainagedauer (in Tagen)

Die Drainagedauer wurde in Tagen bemessen. Jeden Morgen bei der Frühvisite wurde die Drainagemenge über die letzten 24 Stunden dokumentiert und nach Hausstandard bei weniger als 30ml/24h wurde die Redon-Drainage entfernt.

Die Drainage erfolgte im untersuchten Kollektiv über 1-4 Tage, die mittlere Dauer betrug 1,6 Tage, für die IORT-Gruppe 1,66, für die Nicht-IORT-Gruppe 1,55 Tage. Dies ist wiederum kein signifikanter Unterschied ($p = 0,55$) und spiegelt hierüber auch die nicht signifikant unterschiedliche Serommenge wider, wie in 5.4.1. behandelt.

Bezüglich der Drainagedauer findet sich in der Literatur sehr wenig, lediglich Tuschy et al. beschrieben 2013 ebenfalls die Drainagedauer in Tagen mit der IORT mittels des **INTRABEAM** [96]. Im von ihnen untersuchten Kollektiv einer weiteren Studie (insgesamt 208 Patientinnen, mittleres Alter von 63 Jahren) [98] wurde allerdings die Drainage deutlich länger belassen als in unserer Studie. 72,6 % der Patienten hatten für 3-5 Tage eine Drainage, 22,6% < 3 Tage, 3,4% > 5 Tage. Aus den Daten ging nicht hervor, nach welchen Kriterien über die Drainagedauer entschieden wurde. Deshalb lässt sich nur spekulieren, dass es womöglich an einer anderen Hauspolitik bezüglich des Belassens einer Drainage gelegen haben kann.

Für die anderen Methoden der Teil-Brustbestrahlung fand ich in der aktuellen Literatur keine Daten bezüglich der Dauer einer etwaig angelegten Drainage.

Für die **Perkutane Radiatio** entfällt dieser Beobachtungsparameter, da hierbei keine Drainagen angelegt werden.

5.2.4. Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes wurde ermittelt, um hierüber auch Aussagen zu eventuellen akuten Toxizitäten und damit verbundenen Komplikationen, die sich aus der Behandlung mit IORT ergaben, machen zu können. Diese hätten ggf. zu einem verlängerten stationären Aufenthalt führen können. Die mittlere stationäre Verweildauer lag im

untersuchten Gesamtkollektiv bei 4,36 Tagen. 4,34 Tage für die IORT-Gruppe, 4,12 Tage für die Gruppe ohne IORT-Behandlung. Also wurde auch hier kein signifikanter Unterschied gesehen ($p = 0,88$).

In der Literatur finden sich wenige Angaben zur Dauer des stationären Aufenthaltes nach IORT mit dem **INTRABEAM**. Wiederum sind es Tuschy et al., die diese Fragestellung in ihren beiden Studien (s.o.) untersucht haben [96, 98].

In der Gruppe der älteren Patientinnen mit IORT-Behandlung (über 70 Jahre), 54 Patientinnen, waren 66,7 % der Patientinnen für 3-5 Tage stationär aufgenommen, 7,4 % unter 3 Tagen, und 25,9% blieben über 5 Tage. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe, welche aus 134 Patientinnen unter 70 Jahren bestand: 58,2% verblieben 3-5 Tage, 4,5 % unter 3 Tagen, 37,3% über 5 Tage.

Diese Beobachtungen decken sich mit denen, die ich in meiner Studie machen konnte.

In der zweiten, von Tuschy et al. veröffentlichten Studie [98] werden 208 Patientinnen mit IORT-Behandlung auf Akuttoxizität untersucht. Hier wird die stationäre Verweildauer jedoch mit deutlich längerer Zeit angegeben. Nur 5,8% der Patientinnen blieben unter 7 Tagen stationär, 60,5% 7-10 Tage, 33,7% länger als 10 Tage.

Ein Grund für diese deutlich längere mittlere Verweildauer der Patientinnen auf Station wird nicht angegeben.

Bezüglich der anderen Methoden der Teil-Brustbestrahlung konnten keine Daten zur stationären Verweildauer gefunden werden.

Für die **Perkutane Radiatio** erübrigt sich diese Fragestellung, da es eine ambulante Behandlungsmethode ist.

5.2.5. Wundrevision

Eine operative Wundrevision mit erneuter Allgemeinanästhesie war im von mir beobachteten Kollektiv bei zwei Patientinnen notwendig, entsprechend 1,87% des Gesamtkollektivs.

In beiden Fällen war es postoperativ (am Abend nach der Operation) zu einer Nachblutung gekommen, die jeweils revidiert werden musste.

Über die genaue Menge an Blutverlust konnte anhand der mir vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden.

Aus den OP-Berichten ging allerdings hervor, dass in beiden Fällen eine Sickerblutung aus dem Tumorbett der Grund für die Hämatombildung gewesen war, welche gestillt werden konnte. Eine der Patientinnen hatte eine IORT-Behandlung (1/56, 1,79%), die andere nicht (1/49, 2,04%), kein signifikanter Unterschied.

In der aktuellen Literatur finden Tuschy et al. in der Studie zu 54 Patientinnen über 70 Jahren mit IORT mittels **INTRABEAM** [96] eine Rate an chirurgischer Revision von 1%, ebenso in ihrer zweiten Studie zur Akuttoxizität mit 208 Patientinnen mit IORT [98] eine Rate von 1% Notwendigkeit einer chirurgischen Revision bei Nachblutung.

Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Vaidya et al., die 2010 im LANCET veröffentlicht wurden [85], bei denen die Daten der TARGIT-A Studie von 28 Zentren untersucht wurden. In dieser Überblicksarbeit wurden 1113 Patientinnen mit IORT-Behandlung (im Rahmen der Targit-A-Studie behandelt) mit 1119 Patientinnen aus einer Kontrollgruppe ohne IORT verglichen. In diesem Gesamtkollektiv sahen Vaidya et al. eine chirurgische Revisionsrate von 11 Patientinnen insgesamt in der IORT-Gruppe (1.0%) gegenüber 7 Patientinnen ohne IORT (0.6%), $p = 0.338$.

Hiermit scheint belegt, dass die IORT mittels INTRABEAM nicht zu einer höheren Rate an Komplikationen führt, die eine chirurgische Revision benötigen.

Die aktuelle Literatur gibt für die anderen Methoden der Teil-Brustbestrahlung keine Rate an Wundrevisionen an. Es wurde über Punktionen von Seromen berichtet, dies ist in 5.2.1 dargestellt.

5.2.6. Nekrose

Als womöglich maximalste Ausprägung einer Akuttoxizität wurde ein nekrotisches Geschehen gewertet. Ein solches konnte in unserer Studie nicht detektiert werden.

Man sollte hierbei jedoch erwähnen, dass sich unsere Studie lediglich akut auftretende Nekrosen detektiert hat, die durch etwaige Strahlenschädigung der Haut/Unterhaut zustande

Fettgewebnekrosen werden meist deutlich später erst manifest, gemeint sind Zeiträume deutlich über 1 Jahr hinaus.

Diese Fettgewebnekrosen können asymptomatisch verlaufen und werden oft nur in der Bildgebung diagnostiziert. In unserer Nachbeobachtung haben sie keinen Einfluss.

Diese Unterscheidung ist auch von anderen Autoren gemacht worden, was sich im Folgenden zeigen wird.

In der großen Überblickstudie von Vaidya et al. zur TARGIT-A-Studie kam es ebenfalls bei den 1113 beobachteten Patientinnen in 28 Zentren mit IORT-Behandlung zu keinem akuten nekrotischen Geschehen.

Tuschy et al. sahen in ihren beiden Studien [96, 98] mit IORT mittels des **INTRABEAM** ebenfalls keinerlei akute nekrotische Geschehen.

Eine neue monozentrische Studie aus Haifa, Israel, von Zur et al. [99] liefert einen Überblick über 395 Patientinnen, über 60 Jahre alt, die dort mit IORT mittels des INTRABEAM behandelt wurden. Ihr Beobachtungsziel waren Toxizitäten der IORT im Beobachtungszeitraum eines Jahres. Sie sahen tatsächlich zwei Patientinnen (0,5%), bei denen es zu kleinen, jedoch selbstlimitierenden Hautnekrosen kam. Operative Versorgungen waren nicht nötig.

Bezüglich der anderen verfügbaren Methoden zur Teil-Brustbestrahlung ist die Datenlage zur Nekroseentwicklung wie auch zu anderen Akuttoxizitäten dünn.

Zur Therapie mit dem **Mammosite**-Ballonkatheter lieferte der „TheMammoSite® Breast Brachytherapy Registry Trial“, veröffentlicht 2013 [45], der 1248 Patientinnen mit invasivem frühen Mammakarzinom untersuchte mit einem median-follow-up von 63,1 Monaten eine Fettgewebnekroseeraterate von 2,5 %, entsprechend 36 Patientinnen. 50% dieser berichteten Fettnekrosen traten allerdings erst 18 Monate post Therapie auf und können somit nicht als Akuttoxizität gewertet werden. Zu welchem Zeitpunkt die anderen Fettnekrosen auftraten, und inwiefern sie therapiert werden mussten, wird nicht angegeben.

Zur Therapie mit dem **Xoft Axxent** System ist aktuell im Oktober 2016 von Epstein et al. [49], eine monozentrische Studie veröffentlicht worden, die insgesamt 702 Patientinnen auf Toxizität und Lokalrezidiv untersuchte, welche bei frühem Brustkrebs eine IORT mittels des Xoft axxent erhalten haben. Die IORT hatte hier 20 Gy, die an der Oberfläche des Brachytherapie-Ballons appliziert wurde. Die Daten zur Untersuchung wurden eine Woche, einen Monat, drei Monate, sechs Monate und ein Jahr postoperativ erhoben.

Bei einer Patientin (0,1%) trat eine Nekroseentwicklung auf, die laut der Autoren einer chirurgischen Intervention bedurfte. Der Zeitpunkt und das Ausmaß der Nekrose werden nicht näher erläutert.

Zur Therapie mit dem **Contura**-Ballonsystem geben Cuttino et al. 2014 [50] in ihrer multizentrischen Phase-IV-Studie zur Therapie mit dem Contura-Ballon-System für die IORT, in welcher 342 Patientinnen zwischen 01/2008 und 02/2011 untersucht wurden, bei 2,1% der Patientinnen eine symptomatische Fettgewebsnekrose an. Zeitpunkt und Ausmaß wurden nicht dokumentiert.

Yashar et al. veröffentlichten 2011 die bis dato umfassendste follow-up-Arbeit bezüglich des Einsatzes des **SAVI**-Systems [53]. Sie untersuchten 102 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, die mit dem SAVI-System intraoperativ bestrahlt wurden. 2 Patientinnen hatten beim 1-Jahres-follow-up eine asymptomatische Fettnekrose (1,9%), die mammographisch diagnostiziert werden konnte. Ob und inwiefern diese Nekrosen therapiebedürftig waren, wird nicht angegeben.

Für die IORT mit dem **Mobetron** gibt es eine publizierte Phase I/II Studie aus Japan [78] die die intraoperative Radiotherapie von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom untersucht hat. Insgesamt ist diese Studie bzgl. der Fallzahl (32 Patientinnen) und damit auch zur Aussagekraft sehr limitiert. Nach medianem follow-up von 26,0 Monaten wurden nach 3 Monaten postoperativ bei 3 Patientinnen Fettgewebsnekrosen dokumentiert. Ausmaß und Therapie werden nicht beschrieben.

Veronesi et al. [79] veröffentlichten 2013 im Lancet die Daten von 1305 Patientinnen, die mit dem **NOVAC 7** intraoperativ bestrahlt wurden (ELIOT-Studie).

Hier wurde eine höhere Raten von Fettgewebsnekrosen gesehen als im Kontrollarm. (22 Patientinnen mit ELIOT vs. 10 Patientinnen mit Ganzbrust-Bestrahlung).

Die umfassendsten Daten zu posttherapeutischen Fettgewebsnekrosen nach **Perkutaner Ganz-Brustbestrahlung** lieferte die 2016 veröffentlichte Arbeit von Huo et al. [95] , die die Daten von insgesamt 59590 Patientinnen, die eine Ganz-Brustbestrahlung erhielten, aufarbeiteten. Sie sahen eine 5-Jahres-Inzidenz für eine Fettgewebsnekrose von 8,1% unter den von Ihnen untersuchten Patientinnen mit Perkutaner Ganz-Brustbestrahlung. Leider werden keine weiteren Angaben darüber gemacht, wie diese Fettgewebsnekrosen diagnostiziert wurden und ob sie symptomatisch waren.

Insgesamt ist die Detektion von Nekrosen für alle Methoden sehr spärlich dokumentiert und nicht mit ausreichend Zusatzinformationen zum Zeitpunkt des Auftretens oder der Therapie versehen. Dies erlaubt nur eine sehr vage Aussagekraft bezüglich dieser Toxizität.

5.2.7. Wunddehiszenz

Wunddehiszenzen können ein weiterer Ausdruck von Akuttoxizität sein.

Im von uns untersuchten Kollektiv ist keine Wunddehiszenz aufgetreten.

Vaidya et al. [75] sahen in ihrer Übersichtsarbeit zur IORT mit dem **Intrabeam** eine Toxizität vor, welche mit „skin breakdown or delayed wound healing“ bezeichnet, allerdings nicht näher klassifiziert wurde, auch nicht im Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens.

Im Kollektiv der 1131 Patientinnen mit IORT trat dies in 31 Fällen auf (2.8%) vs. 21 Fälle (1.9%) bei den Kontrollpatientinnen ohne IORT, $p=0.155$, also kein signifikanter Unterschied.

Tuschy et al. konnten in ihren beiden Studien zur IORT mit dem Intrabeam (xxx) in den Kollektiven ebenfalls keine Wunddehiszenzen detektieren.

Im Vergleich mit den anderen Methoden der Teil-Brustbestrahlung wurde eine Dehiszenz als Akuttoxizität nicht dokumentiert.

Dehiszenzentwicklungen nach **Perkutaner Radiatio** fand ich in der aktuellen Literatur nicht dokumentiert.

5.2.8. Übelkeit/ Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen können eine Akuttoxizität abbilden.

In unserer Studie kam es in einem Fall zu Erbrechen einer Patientin aus der IORT-Gruppe, welches auch einmalig medikamentös (MCP p.o.) behandelt wurde. (1 von 56 = 1,79%). Danach trat es nicht mehr auf. In der Gruppe der Patientinnen ohne IORT-Behandlung kam es zu keiner dokumentierten Übelkeit/ Erbrechen.

Tuschy et al. sahen in ihrer Studie zur IORT mit dem Intrabeam [98] eine Rate von 1,4% (entsprechend 3 Patientinnen) an Auftreten von Übelkeit und Erbrechen postoperativ unter den von ihnen untersuchten 208 Patientinnen, die zwischen 2002 und 2007 in ihrem Zentrum eine IORT erhielten. Eine genauere Erläuterung bzgl. dessen, wann und wie oft diese Übelkeit auftrat, ist nicht angegeben.

In der Literatur-Recherche zur Übelkeit/Erbrechen als Akuttoxizität der anderen verfügbaren Methoden zur Teil-Brustbestrahlung wurden diese zu keiner der Methoden angegeben.

Auch als mögliche Akuttoxizität der **Perkutanen Radiatio** fand sich diesbezüglich nichts.

5.2.9. Inflammation

Eine lokale Entzündung als akute Reaktion auf die IORT wurde ebenso als Akuttoxizität gewertet. Beim Überblick über die derzeit vorhandene Literatur wurde schnell deutlich, dass es keine einheitliche Weise der Darstellung dieser Entzündungsreaktion und demnach auch kein wirklich gut vergleichbares Bild gibt.

Bei Tuschy et al., dessen Daten sich immer auf die Akutreaktion beziehen (1 Woche postoperativ), wurden Erytheme der Brust in Graden dokumentiert, dies geschah nach den CTC/EORTC Criteria (Comon toxicity criteria (CTC) 4.0, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Version 4.0,published 05/2009.)

Es traten nur Grad I-II Erytheme auf, in der Studie zu den älteren Patientinnen mit IORT vs. Jüngere mit IORT [96] traten in 13% vs. 12,7% aller Patientinnen Erytheme Grad I-II auf, in der monozentrischen Überblicksstudie [98] zeigten 13 % der Patientinnen ein Erythem Grad I-II. Zusätzlich zeigten 5,6% vs. 9,7% in der erst genannten Studie Fieber (> 38,3 Grad

Celsius, Ohrmessung), in der zweitgenannten insgesamt 10,6%.

Wenn man dazu den therapeutischen Einsatz von Antibiotika in den Gesamtkollektiven betrachtet (31,5% vs. 38,8% , sowie 36,1%) , steht dieser m.E. in keinem Zusammenhang mit einer dementsprechenden systemischen Antibiose, wobei hier auch nicht angegeben wurde, unter welchen Kriterien diese Antibiotikagabe ordiniert wurde.

Alle von Tuschy et al. untersuchten Patientinnen erhielten nach Standard eine perioperative single-shot-Antibiose mit Cefuroxim i.v., respektive Clindamycin bei Penicillinallergie.

In der monozentrischen Überblicksstudie von Zur et al. [99] wird von 10,8% (43 Patientinnen) mit einer Wundinfektion nach Operation berichtet, die mittlere Dauer bis zum Auftreten dieser Wundinfektion wird mit 28 Tagen angegeben. Hierbei muss kritisch bemerkt werden, dass die Patientinnen hier wohl nicht einheitlich perioperativ mit Antibiose versorgt worden sind.

Vaidya et al. detektierten in ihrer großen Übersichtsarbeit zur Targit-A-Studie [85] unter den 1113 mit IORT behandelten Patientinnen „ Infektionen, die eine i.-v.-Antibiose oder eine chirurgische Intervention benötigten“ bei 20 Patientinnen gesehen, entsprechend 1,8%, gegenüber 14 Patientinnen aus der Kontrollgruppe, entsprechend 1,3%.

Von möglicherweise zusätzlich auftretenden Infektionen, die selbstlimitierend oder per oralisierter Antibiose behandelt wurden, wird nicht berichtet.

Im von uns untersuchten Kollektiv kam es bei drei Patientinnen zu einer lokalen Rötung und Überwärmung, dokumentiert durch das Pflegepersonal sowie ärztlicherseits im Visiteneintrag, entsprechend 3,8 % des Gesamtkollektivs.

In der Gruppe der Patientinnen mit IORT waren es zwei Patientinnen (3,57%), eine zeigte nur eine lokale Rötung der intraoperative bestrahlten Brust, welche am nächsten Tag selbstlimitierend war. Eine weitere zeigte zusätzlich auch eine leichte Leukozytose. Auch hier war die Rötung selbstlimitierend, eine Antibiose wurde in beiden Fällen nicht verabreicht.

Auch bei den Patientinnen ohne IORT kam es bei einer zu einer lokalen Rötung (2,04 %) und Überwärmung, welche ebenfalls eine leichte Leukozytose im Blut zeigte, auch hier war der Befund selbstlimitierend nach einem Tag, Antibiose wurde nicht verabreicht.

Für die anderen verfügbaren Methoden der Teil-Brustbestrahlung fanden sich, wenngleich nicht einheitlich nach scores dokumentiert, folgende Informationen bzgl. auftretender Entzündungsreaktionen.

Zur Therapie mit dem **Mammosite**-Ballonkatheter lieferte der „TheMammoSite® Breast Brachytherapy Registry Trial“, veröffentlicht 2013 [45] sahen die Autoren bei 1248 untersuchten Patientinnen mit invasivem frühen Mammakarzinom mit einem median-follow-up von 63,1 Monaten eine Rate an Infektionen in der therapierten Brust zu einem nicht näher beschriebenen Zeitpunkt von 9,6% (139 Pat.). Zur Therapie dieser Infektionen äußern sich die Autoren nicht.

Epstein et al. [49] sahen bei 702 Patientinnen, die mit dem **Xoft Axxent** System bestrahlt wurden, als am häufigsten auftretende akute Inflammationsreaktion eine Erythementwicklung, welche bei ca. 21% der Patientinnen auftrat, 84% dieser Erytheme jedoch Grad I und selbstlimitierend. Schwerwiegende Akute Infektionen traten in 1,1% der Patientinnen auf, welche dann antibiotisch oder chirurgisch behandelt wurden.

Für die Therapie mit dem **Contura**-Ballon-System sahen Cuttino et al. [50] bei den 342 von ihnen untersuchten Patientinnen nach einer medianen follow-up Zeit von 36 Monaten eine Infektionsrate von 8,5% Infektionsrate (Infektionen zu jedem Zeitpunkt).

Der auch seitens der Autoren genannte Schwachpunkt dieser Studie war die uneinheitliche Dokumentationsweise der einzelnen Toxizitäten, die jedem der Zentren überlassen waren. Infektionen wurden stets nur klinisch bewertet durch die behandelnden Ärzte.

Zur sehr geringen Datenlage zur intraoperativen Therapie mit dem **Mobetron** geben Sawaki et al. [78] für ihre Phase II-Studie (23 Patientinnen) bei 4 von diesen Patientinnen eine Infektion an. Wann und in welchem Ausmaß diese Infektion stattfand, ist nicht dokumentiert. Die Toxizität wurde mit den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, siehe Anhang) evaluiert.

Deutlich besser sieht die Datenlage für die intraoperative Bestrahlung mit **NOVAC7** (ELIOT-Studie) aus. Veröffentlicht wurden die Ergebnisse von Veronesi et al. 2013 [79].

Die Studie inkludierte 1305 Patientinnen, 654 Patientinnen für die Standardtherapie und 651 für die ELIOT-Gruppe randomisiert.

Das ELIOT-Schema wurde hinsichtlich akuter Hauttoxizität (Erythembildung, Hyperpigmentierung, Pruritus) als signifikant verträglicher beschrieben bei gleich hohen Raten an Spätreaktionen (Fibrose, Einziehungen), allerdings höheren Raten von Fettgewebsnekrosen. (22 Patientinnen mit ELIOT vs. 10 Patientinnen mit Ganzbrust-Bestrahlung).

Die umfassendsten Daten zu posttherapeutischen Infektionen nach **Perkutaner Ganz-Brustbestrahlung** lieferte die im März 2016 veröffentlichte Arbeit von Huo et al. [95] , die die Daten von insgesamt 59590 Patientinnen, die eine Ganz-Brustbestrahlung erhielten, aufarbeiteten. Sie sahen eine Infektionsrate von 9,7% unter diesen Patientinnen, wobei weder Angaben zum genauen Zeitpunkt des Auftretens der Infektionen, noch zum Ausmaß oder der Therapie gemacht wurden.

Insgesamt kann man sagen, dass die IORT wohl keine erhöhte Rate an postoperativer Infektionsreaktion zeigt, wobei dies hier nur sehr uneinheitlich im Bezug auf die Dokumentation und nicht an einheitlich geltenden Kriterien gezeigt wurde.

5.2.10. Schmerzen

Im Bezug auf Schmerzen als Akuttoxizität der IORT mittels des Intrabeam findet sich in der derzeit verfügbaren Literatur besonders wenig.

Wiederum sind es lediglich Tuschy et al., die sich auch dieser Fragestellung angenommen haben.

In der Übersichtsstudie [98] gaben sie an, dass 13,5% der Patientinnen Schmerzmedikamente bei Bedarf postoperativ erhalten haben. Wie oft oder in welchem Ausmaß dieser Schmerzmittelbedarf auftrat, wird nicht erläutert, ebenso wenig, wie sich Schmerz definierte. Zudem wird angegeben, dass 38 % der Patientinnen eine „reguläre“ postoperative Schmerzmedikation erhalten haben, auch hierauf wird nicht näher eingegangen. So bleibt zu vermuten, dass in dem untersuchten Kollektiv ein festgelegter postoperativer Schmerzmittel-Standard verabreicht wurde, und eben 13,5% der Patientinnen darüber hinaus noch Schmerzmittel verlangten.

Dieselbe Darstellungsform wird in der zweiten Studie von Tuschy et al. [96] gewählt. In der Gruppe der älteren Patientinnen mit IORT mittels Intrabeam werden hier bei 16,7% der Patientinnen Schmerzmittel nach Bedarf postoperativ verabreicht, hingegen bei 14,2% in der Gruppe der jüngeren.

Die „reguläre“ Schmerzmittelverabreichung wird mit 33,3% vs. 40,3% angegeben.

In unserer Studie wurde die Akuttoxizität Schmerz folgendermaßen untersucht:

Um detektieren zu können, ob und in welchem Ausmaß postoperativ Schmerzen bei den Patientinnen aufgetreten sind, wurden die Akteneinträge bezüglich Schmerzmedikationsgaben durchgesehen. Schließlich wurde die Schmerzmedikation in einer ja/nein-Abfrage d1-d3 postoperativ gesehen.

Anhand der Einträge des Pflegepersonals konnte ersehen werden, dass es im beobachteten Kollektiv zu keinem Schmerzempfinden VAS größer 4 kam, Schmerzmedikamente wurden nach Ermessen des Pflegepersonals nur bis Stufe 1 WHO gegeben.

Insgesamt hatten 62 Patientinnen in den Tagen 1-3 postoperativ Schmerzmittelbedarf, entsprechend 57,41 %. Auf die beiden Beobachtungsgruppen verteilt, ergaben sich 33 IORT und 29 Nicht-IORT-Patientinnen mit angegebenem Schmerzmittelbedarf. Entsprechend 57,89 vs. 56,86 %.

Hierbei ist zu erwähnen, dass es für die Patientinnen nach Brust-Tumor-Entfernung im Hause kein fest zu gebendes Schmerzmittelschema gibt, sondern tatsächlich Schmerzmittel nach Bedarf verabreicht werden.

Insgesamt scheint die IORT mittels Intrabeam nicht zu einem erhöhten Schmerzmittelbedarf zu führen, also auch nicht zu mehr Schmerz als ohne IORT.

Nicht als Akuttoxizität, aber als Kriterium für Lebensqualität detektierten Welzel et al. [100] Schmerzen.

Sie bemaßen die Lebensqualität nach IORT mit Intrabeam, bzw. Konventioneller Adjuvanter Radiatio und fanden mithilfe von Fragebögen nach den Kriterien der EORTC (the Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30, version 3) sowie Breast Cancer Module (QLQ-BR23), welche die Patientinnen über einen Zeitraum von 48 Monaten hinweg beantworteten, heraus, dass Schmerzen in der Gruppe der mit IORT therapierten Patientinnen generell weniger waren als in der Gruppe der konventionell adjuvant radiotherapierten Patientinnen.

Für alle anderen Methoden der Teil-Brustbestrahlung sind keine Daten zum Schmerzempfinden in der aktuellen Literatur dokumentiert. Dies verwundert, da dies eine Frage ist, die sich sicherlich alle Patientinnen, die für eine solche Behandlung in Frage kommen, stellen werden. Für unser Kollektiv war zumindest kein Unterschied im Schmerzempfinden unter den beiden Vergleichsgruppen zu eruieren.

Natürlich implizieren verschiedene dokumentierte Akuttoxizitäten wie Serome oder Erytheme, dass diese auch mit Schmerzen einhergehen, dies wurde so jedoch nicht deklariert.

Für das Schmerzempfinden nach **Perkutaner Ganz-Brustbestrahlung** gibt es sehr verschiedene Formen und Zeitpunkte der Dokumentation. Die für mich schlüssigste Dokumentation fand ich wiederum in der im März 2016 veröffentlichten Arbeit von Huo et al. [95] ,die die Daten von insgesamt 59590 Patientinnen, die eine Ganz-Brustbestrahlung erhielten, aufarbeiteten. Sie dokumentierten eine Rate von 5,99% unter den Patientinnen, die Schmerzen nach 1 Jahr nach Radiatio angaben. Dies kann man jedoch nicht richtig zum Vergleich als Akuttoxizität verwenden.

5.3. Überblick über die Nachbehandlung

5.3.1. Nachresektion

Eine interessante Frage, die sich stellte, war, ob es im Kollektiv der IORT-Patientinnen Unterschiede in der Nachresektionsrate geben würde.

Man könnte mutmaßen, dass hier, um eine etwaig nötiges Nachresektionsrisiko niedrig zu halten, der Operateur ggf. ein größeres Präparat als bei einer konventionell operierten Patientin entfernen würde und somit die Nachresektionsrate ggf. geringer wäre.

Nach Abschluss der Histologischen Untersuchungen mussten bei einigen Patientinnen Nachresektionen stattfinden.

Insgesamt wurden 31 Nachresektionen (28,97 % des Gesamtkollektivs) durchgeführt, davon 3 (2,8 % des Gesamtkollektivs, 9,68% aller Nachresektionen) als Mastektomie. In der IORT-Gruppe gab es 14 Nachresektionen (25%), in der Nicht-IORT-Gruppe 17 Nachresektionen (33%).

In der Literatur wird eine Nachresektionsrate für konventionell operierte Patientinnen mit Mammakarzinom von ca. 20-30 % angegeben [101].

Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie, es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patientinnen mit IORT und der konventionell operierten Gruppe ohne IORT.

Zu den anderen verfügbaren Teil-Brustbestrahlungsmethoden fanden sich keine Nachresektionsraten in der aktuellen Literatur.

5.3.2. Nachbestrahlung

Im gesamten von uns beobachteten Kollektiv erhielten 35 (62,5%) Patientinnen mit IORT-Behandlung noch eine konventionelle Nachbestrahlung (siehe Indikationen hierzu im Teil Material&Methoden). Dies scheint eine relativ hohe Anzahl zu sein.

Vaidya et al. [85] sahen bei den von ihnen untersuchten 1113 Patientinnen mit IORT-Behandlung eine Nachbestrahlungsrate von lediglich 15,2% (239 Pat.). Die einzelnen Indikationen zur Nachbestrahlung wurden nicht angegeben.

5.3.3. Chemotherapie

Eine Adjuvante Chemotherapie wurde leitliniengerecht nach Abschluß der Histologischen Untersuchungen und einer Vorstellung in einem Interdisziplinären Onkologischen Konsil postoperativ indiziert.

In unserem beobachteten Kollektiv wurden 22 Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie-Indikation dokumentiert. Die Indikationen hierzu ergaben sich aus Nodalpositivität, G3-, sowie triple-negativen Tumoren.

5.4. Limitationen dieser Arbeit

Die Fragestellung dieser hier vorliegenden Arbeit weist bis dato eine sehr geringe Datenlage auf. Wir verglichen 2 gut vergleichbare Patientinnengruppen über einen klar definierten Behandlungszeitraum. Alle Patientinnen erhielten ihre Therapien im gleichen Zentrum.

Dennoch hat unsere Untersuchung einige Schwächen.

Die sicherlich größte Schwäche dieser Untersuchung ist die mit 105 Patientinnen geringe Fallzahl. Eine weitere Schwäche stellt sich durch die retrospektive Perspektive dar, da viele Beobachtungsparameter in einem prospektiven setting besser hätten dokumentiert und damit auch analysiert werden können. Als Beispiel sei hier die Beobachtung der Schmerzen genannt, die lediglich durch Akteneinträge des Pflegepersonals und daraus resultierender Schmerzmittelverabreichung dokumentiert, und nicht in einem international anerkannten score, wie z.B. der VAS (Visuellen Analogskala) dokumentiert wurde.

Ebenso wurde eine lokale Inflammation nicht nach internationalen scores wie den Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) dokumentiert, sondern auch nur durch Akteneinträge des Pflegepersonals/Ärzteteams nach subjektivem Empfinden.

5.5. Schlußfolgerung/Aussicht

Abschließend kann man sagen, dass die intraoperative Bestrahlung mittels des INTRABEAM bezüglich der Akuttoxizität keinen signifikanten Nachteil gegenüber der konventionellen Operationsmethode ohne intraoperative Bestrahlung bietet.

In allen untersuchten Modalitäten zur Akuttoxizität, nämlich der Serommenge, der Drainagedauer in Tagen, der Notwendigkeit einer Serompunktion, der Dauer des stationären Aufenthaltes, der Notwendigkeit einer operativen Revision und dem Auftreten von lokaler Inflammation zeigte die IORT-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zur Nicht-IORT-Gruppe.

Schwerwiegende Akuttoxizitäten wie Dehissenzen oder gar Nekrosen wurden gar nicht beobachtet.

Diese Beobachtungen decken sich mit den Beobachtungen anderer Autoren, die ebenfalls die Akuttoxizität der IORT mit dem Intrabeam untersucht haben. (Tuschy et al., ...).

Vaidya et al. [74] haben die ersten Daten der TARGIT-A bezüglich des 5-Jahres-follow-up für lokale Kontrolle und Überlebensrate veröffentlicht und im Vergleich zur konventionellen Radiatio für das randomisierte Patientenkollektiv eine Nichtunterlegenheit bezüglich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben detektiert. Zudem wurde auch über 5 Jahre hinweg kein Nachteil der IORT für die Wundkontrolle respektive Kosmetik und Lebensqualität [100] gefunden.

Aktuell findet die Methode Verwendung für verschiedene Indikationen:

- als Boost-Bestrahlung bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil, der Anteil der Bestrahlung wird dann von der Gesamtbestrahlung subtrahiert
- als alleinige Bestrahlungsoption für ausgewählte Patientinnen im Rahmen der TARGIT-E (elderly), Einschlusskriterien: ≥ 70 Jahre, monozentrisches invasiv-duktales Karzinom, $cT \leq 2,0$ cm (national), keine ausgeprägte DCIS-Komponente cN0 und cM0
- im Rahmen der TARGIT-C(onsolidation)-Studie :Einschlusskriterien sind hier: ≥ 50 Jahre, invasiv-duktales Histologie, $cT \leq 2,0$ cm (national), positive Hormonrezeptoren, cN0 und cM0
- bei Brustkrebsrezidiven oder nach Bestrahlung des Thorax aufgrund einer anderen Primärerkrankung in der Anamnese kann eine IORT als Teilbrustbestrahlung erfolgen

Neben der IORT als Option für die Tumorbettbestrahlung haben die Ergebnisse der TARGIT-A-Studie gezeigt, dass bei einem ausgewählten Patientinnenkollektiv eine alleinige IORT im Rahmen der primären Operation eine ebenso effektive, sichere und gut verträgliche Alternative zur postoperativen Radiatio darstellt. Des Weiteren kann bei Brustkrebsrezidiven, nach Bestrahlung des Thorax aufgrund einer anderen Primärerkrankung und auch nach abgeschlossener primär systemischer Chemotherapie eine IORT als Therapieoption in Erwägung gezogen werden.

Sicherlich gilt es weiterhin die Methode nur in speziellen Fällen als alleinige Strahlentherapie zu verwenden, oder im Rahmen von Studien, wie oben bereits erläutert, denn aktuell gibt es wie oben erwähnt bis jetzt nur ein 5-Jahres-follow-up, welches die Nichtunterlegenheit zur konventionellen Strahlentherapie erbracht hat.

5.6. Persönliches Fazit

Ich habe selbst einige Patientinnen in der Position des Assistenten mit operiert und Patientinnen auf der Station nachbetreut, die eine IORT erhalten haben, bzw. erhalten. Ich habe die IORT bisher als eine sichere Methode erlebt, die den Patientinnen viel Benefit bringen kann: Die älteren Patientinnen, die die IORT als alleinige Bestrahlungsmethode erhalten, ersparen sich die zeitaufwändige und z.T. für sie sehr mühsame Nachbestrahlung, die ca. 6 Wochen dauert und einen täglichen Weg zu einer Strahlentherapie-Einheit beinhaltet.

Die jüngeren Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko bekommen eine optimale Bestrahlung des Tumorbetts, dem Gebiet mit dem höchsten Rezidivrisiko, und sparen zumindest etwas der noch folgenden Nachbestrahlungszeit. Bezüglich der Wundheilung habe ich bis jetzt keine Patientin erlebt, die einen Nachteil durch die zusätzliche IORT hatte.

Kritisch anmerken muss man sicherlich, dass die intraoperative Bestrahlung vom Personalmanagement gesehen einen großen Aufwand bedeutet, da sowohl Gynäkologen als auch Strahlentherapeuten und Strahlenphysiker während der Operation, bzw. während der Bestrahlungszeit anwesend sein müssen. Dies erfordert eine gute Zusammenarbeit und eben ein gutes Zeitmanagement der involvierten Fachrichtungen.

Aus der Sicht des Operierenden ist die Methode gut in die Operation zu integrieren und bedeutet einen zeitlichen Mehraufwand inkl. Bestrahlung und Einsetzen des Applikators von ca. 30 Minuten, was ich für absolut vertretbar halte.

6. Zusammenfassung

Die Therapie des Mammakarzinoms unterliegt einem ständigen Wandel, der den Fortschritt von Forschung und Technik widerspiegelt. Sowohl die Operationstechniken wurden verfeinert und individualisiert, als auch die Bestrahlung und die systemische Therapie mit Chemo-, endokriner und zielgerichteter Therapie.

Hinreichend evident ist die deutliche Senkung sowohl des Lokalrezidivrisikos in der betroffenen Brust, als auch der gesamten Brustkrebsmortalität nach brusterhaltender Tumorentfernung durch Einsatz der fraktionierten Strahlentherapie der gesamten Brust. Diese Bestrahlung findet leitliniengerecht standardmäßig perkutan statt, wird in Einzeldosen zu 1,8-2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50-56 Gy verabreicht, was insgesamt ca. 6 Wochen dauert und unter dem Tumorbett gelegenes Gewebe wie Lunge und Herz schädigen kann.

Eine Alternative zu den konventionellen Bestrahlungstechniken stellt die intraoperative Radiotherapie (IORT) dar, bei der während der Operation direkt das Tumorbett bestrahlt wird. Für die Durchführung einer IORT stehen neben auf Elektronenstrahlen basierenden Systemen (Mobetron, Novac 7 ,konventionelle Linearbeschleuniger) das INTRABEAM®-System (Carl Zeiss) zur Verfügung, das mit niederenergetischen Röntgenstrahlen arbeitet.

Das Indikationsspektrum für eine IORT umfasst die intraoperative Tumorbettaufsättigung (Boost) mit postoperativer perkutaner Ganzbrustbestrahlung als derzeit häufigste Anwendungsform sowie die IORT als Form der akzelerierten Teil-Brustbestrahlung (APBI) ohne ergänzende perkutane Radiatio.

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde die IORT mit Röntgenstrahlen mittels des INTRABEAM® auf ihre Akuttoxizität (im Vergleich zu konventionell operierten Patientinnen ohne IORT) hin untersucht. Die Beobachtung der Akuttoxizität bezog sich auf die Dauer des stationären Aufenthaltes der Primäroperation der Patientinnen.

Die Daten von 105 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom wurden untersucht, welche im Zeitraum von 2000 bis 2012 an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München, Campus Innenstadt, im Rahmen der TARGIT-A-Studie behandelt wurden.

Diese multizentrische Studie randomisierte Patientinnen mit frühem, histologisch gesicherten Mammakarzinom (> 45 Jahre, T1-2, N0-1, M0, für ein brusterhaltendes Verfahren geeignet) in einen Arm mit intraoperativer Bestrahlung und einen Arm ohne intraoperative Bestrahlung. In unserem Beobachtungskollektiv waren insgesamt 56 Patientinnen mit intraoperativer Bestrahlung gegenüber 49 Patientinnen ohne diese, dafür mit konventioneller Nachbestrahlung.

Die Erfassung der Parameter erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten. Neben Patientinnen- und Tumorcharakteristika wurden als Parameter der Akuttoxizität folgende Daten aus den Akteneinträgen erhoben: Serommenge, Notwendigkeit einer Serompunktion, Dauer der Drainage, Dauer des stationären Aufenthaltes, lokale Inflammation, Notwendigkeit der Gabe einer Antibiose, Auftreten von Dehiszenzen und Nekrose, Übelkeit/Erbrechen, notwendige Revisionen, sowie Schmerzen.

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich bezüglich der Akuttoxizität kein signifikanter Nachteil für die Patientinnen mit IORT gegenüber den Patientinnen mit konventioneller Operation ohne IORT. Die IORT zeigte sich in dieser Studie als sichere und nicht zu höherer Akuttoxizität führende Methode.

Abschließend kann man die IORT für viele Patientinnen und verschiedene Indikationen als sicher zu erachtende Methode der Radiatio betrachten, ob als Ergänzung der perkutanen Therapie als Boost oder als alleinige Strahlentherapie für die ältere Patientin mit niedrigem Risikoprofil. Man muss jedoch sicherlich hierbei bedenken, dass die Daten der follow-up-Ergebnisse noch keine 10-Jahres-Daten sind und hier noch ein großer Bedarf an weiterer Forschung besteht.

Die IORT könnte in Zukunft ggf. flächendeckender und routinemäßiger zum Einsatz kommen und so einigen Patientinnen die aufwändigen Nachbestrahlungen ersparen.

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ansicht einer Brust nach Implantation von Kathetern der Multi-Katheter-Brachytherapie	9
Abbildung 2: Mammosite- Katheter	12
Abbildung 3: Xofig Axxent Brachytherapie-Ballon [48]	14
Abbildung 4: Ballonkatheter des Contura-Systems [19].....	16
Abbildung 5: SAVI-Bestrahlungsballon, in der Brust platziert [19]	18
Abbildung 6: ClearPath [19]	19
Abbildung 7: Schematische Darstellung der 3D-CRT	21
Abbildung 8: Röntgenstrahleneinheit Intrabeam im Einsatz im OP-Saal der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU, Campus Innenstadt (Maistrasse).....	25
Abbildung 9: Shärische Applikatoren verschiedener Größe für das Intrabeam-System	26
Abbildung 10: Mobetron Bestrahlungseinheit [78]	28
Abbildung 11: NOVAC 7 Bestrahlungseinheit [19].....	29
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Applikationskugel des INTRABEAM	37
Abbildung 13: Abfall der Strahlendosis mit der Eindringtiefe/ Abstand von der Applikationsoberfläche	38
Abbildung 14: Applikationskugel des INTRABEAM im Tumorbett platziert [85].....	41
Abbildung 15: INTRABEAM®-System mit Strahlenquelle, Applikationskugel im Tumorbett	42
Abbildung 16: Grading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis	44
Abbildung 17: Alter der Patientinnen der Studie mit/ohne IORT	54
Abbildung 18: Body-mass-index der Patientinnen mit/ohne IORT.....	54
Abbildung 19: Tumorgöße in mm für die IORT- und Nicht-IORT-Gruppe	57
Abbildung 20: Verteilung des Grading über das Gesamtkollektiv, in Fallzahlen (gesamt n = 105).....	59
Abbildung 21: Verteilung des Grading für die IORT-Gruppe, in Fallzahlen (gesamt n = 56)	59
Abbildung 22: Verteilung des Grading für die Nicht-IORT-Gruppe, in Fallzahlen (gesamt n = 49).....	60
Abbildung 23: Max. Präparatsgröße in mm für die Patientinnen mit/ohne IORT	61
Abbildung 24: Nodalsatus für das gesamte Studienkollektiv	64
Abbildung 25: Nodalstatus für die IORT-Gruppe.....	64

Abbildung 26: Nodalstatus für die Nicht-IORT-Gruppe	65
Abbildung 27: Serommenge in ml in der IORT-/Nicht-IORT-Gruppe	66
Abbildung 28: Drainagedauer in Tagen für die IORT-/Nicht-IORT-Gruppe.....	67
Abbildung 29: Notwendigkeit einer Punktion über das gesamte Kollektiv, in Fallzahlen	68
Abbildung 30: Anzahl der notwendigen Serompunktionen für die IORT-/Nicht-IORT-Gruppe	68
Abbildung 31: Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen für die IORT-/Nicht-IORT-Gruppe.....	69
Abbildung 32: Auftreten von Inflammation in der IORT-/Nicht-IORT-Gruppe.....	72
Abbildung 33: Anzahl der Patientinnen mit Schmerzmittelbedarf in der IORT-/Nicht-IORT-Gruppe.....	74
Abbildung 34: Anzahl der Patientinnen mit Nachresektion im Gesamtkollektiv	75
Abbildung 35: Anzahl der Patientinnen mit Nachresektion in der IORT-/Nicht-IORT-Gruppe	75
Abbildung 36: Anzahl der Patientinnen mit Nachbestrahlung im Gesamtkollektiv	76
Abbildung 37: Anzahl der Patientinnen der IORT-Gruppe, die eine Nachbestrahlung erhielten	77

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Tumorcharakteristika für das gesamte Studienkollektiv	55
Tabelle 2: Tumorgrößen für das Studienkollektiv	57
Tabelle 3: Verteilung des Grading über das Studienkollektiv	58
Tabelle 4: Rezeptorstatus der Karzinome für das gesamte Studienkollektiv in Fallzahlen/Prozentangaben.....	61
Tabelle 5: Verteilung der Rezeptorstatuskonstellationen in der IORT-/und Nicht-IORT-Gruppe in Fallzahlen und Prozentangaben.....	62
Tabelle 6: Nodalstatus für Gesamtkollektiv, IORT-, Nicht-IORT-Gruppe, jeweils in Fallzahlen und Prozenten	63
Tabelle 7: Serommenge - lineare Regression.....	78
Tabelle 8: Punktion - logistische Regression	79
Tabelle 9: Drainagedauer - lineare Regression	79
Tabelle 10: Dauer stationärer Aufenthalt - lineare Regression	80

Tabelle 11: Nachresektion - logistische Regression	80
Tabelle 12: Tumorgröße - lineare Regression.....	81
Tabelle 13: Grading - lineare Regression.....	82
Tabelle 14: Chemotherapie - logistische Regression	82
Tabelle 15: Nachresektion - logistische Regression	83

9. Literaturverzeichnis

1. Harbeck, N. and M. Gnant, *Breast cancer*. Lancet, 2016.
2. Ly, D., et al., *An international comparison of male and female breast cancer incidence rates*. Int J Cancer, 2013. **132**(8): p. 1918-26.
3. Weigel, S., et al., *First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening*. Rofo, 2009. **181**(12): p. 1144-50.
4. C., T., *Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität in den letzten 25 Jahren*. Der Gynäkologe, 2002. **35**: p. 8.
5. Fisher, B., 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*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1233-41.
6. Poggi, M.M., et al., *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial*. Cancer, 2003. **98**(4): p. 697-702.
7. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
8. Veronesi, U., et al., *Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial*. Ann Oncol, 2001. **12**(7): p. 997-1003.
9. Fisher, B., et al., *Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17*. J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 441-52.

10. Clark, R.M., et al., *Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group.* J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(22): p. 1659-64.
11. *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Lancet, 2000. **355**(9217): p. 1757-70.
12. Fisher, B., et al., *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.* N Engl J Med, 1995. **333**(22): p. 1456-61.
13. Liljegren, G., et al., *Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group.* J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(9): p. 717-22.
14. Liljegren, G., et al., *10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial.* J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2326-33.
15. Cowen, D., et al., *Local and distant recurrence after conservative management of "very low-risk" breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(4): p. 801-7.
16. Ballard-Barbash, R., et al., *Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women.* J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(11): p. 716-26.
17. Lazovich, D.A., et al., *Underutilization of breast-conserving surgery and radiation therapy among women with stage I or II breast cancer.* JAMA, 1991. **266**(24): p. 3433-8.
18. Arthur, D.W. and F.A. Vicini, *Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy.* J Clin Oncol, 2005. **23**(8): p. 1726-35.
19. Njeh, C.F., M.W. Saunders, and C.M. Langton, *Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques.* Radiat Oncol, 2010. **5**: p. 90.
20. Swanson, T.A. and F.A. Vicini, *Overview of accelerated partial breast irradiation.* Curr Oncol Rep, 2008. **10**(1): p. 54-60.
21. Goyal, S., T. Kearney, and B.G. Haffty, *Current application and research directions for partial-breast irradiation.* Oncology (Williston Park), 2007. **21**(4): p. 449-61; discussion 461-2, 464, 470.
22. Sanders, M.E., et al., *Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(8): p. 996-1002.

23. Fisher, B. and S. Anderson, *Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.* World J Surg, 1994. **18**(1): p. 63-9.
24. Malmstrom, P., et al., *Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening.* Eur J Cancer, 2003. **39**(12): p. 1690-7.
25. Vallis, K.A., et al., *Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer.* J Clin Oncol, 2002. **20**(4): p. 1036-42.
26. Kahan, Z., et al., *The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(3): p. 673-81.
27. Kwa, S.L., et al., *Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(1): p. 1-9.
28. Darby, S.C., et al., *Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries.* Lancet Oncol, 2005. **6**(8): p. 557-65.
29. Kirova, Y.M., et al., *Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(2): p. 359-63.
30. Schaapveld, M., et al., *Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study.* J Clin Oncol, 2008. **26**(8): p. 1239-46.
31. Schaapveld, M., et al., *The impact of adjuvant therapy on contralateral breast cancer risk and the prognostic significance of contralateral breast cancer: a population based study in the Netherlands.* Breast Cancer Res Treat, 2008. **110**(1): p. 189-97.
32. Huston, T.L. and R.M. Simmons, *Locally recurrent breast cancer after conservation therapy.* Am J Surg, 2005. **189**(2): p. 229-35.
33. Offersen, B.V., et al., *Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review.* Radiother Oncol, 2009. **90**(1): p. 1-13.
34. Zwicker, R.D., et al., *Optimization of planar high-dose-rate implants.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(5): p. 1171-7.
35. Zwicker, R.D. and R. Schmidt-Ullrich, *Dose uniformity in a planar interstitial implant system.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(1): p. 149-55.

36. Erlangen, U.-S. 2010; Available from: http://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de/e138/e922/e937/e968/e2249/index_ger.html.
37. Arthur, D.W., et al., *Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(3): p. 681-9.
38. Polgar, C., et al., *Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study*. Radiother Oncol, 2010. **94**(3): p. 274-9.
39. Antonucci, J.V., et al., *Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(2): p. 447-52.
40. Edmundson, G.K., et al., *Dosimetric characteristics of the MammoSite RTS, a new breast brachytherapy applicator*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(4): p. 1132-9.
41. Dickler, A., R.R. Patel, and D. Wazer, *Breast brachytherapy devices*. Expert Rev Med Devices, 2009. **6**(3): p. 325-33.
42. Bensaleh, S., E. Bezak, and M. Borg, *Review of MammoSite brachytherapy: advantages, disadvantages and clinical outcomes*. Acta Oncol, 2009. **48**(4): p. 487-94.
43. Niehoff, P., et al., *Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: results from an international phase II trial*. Radiother Oncol, 2006. **79**(3): p. 316-20.
44. Dragun, A.E., et al., *Predictors of cosmetic outcome following MammoSite breast brachytherapy: a single-institution experience of 100 patients with two years of follow-up*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(2): p. 354-8.
45. Shah, C., et al., *Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite((R)) breast brachytherapy registry trial*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(10): p. 3279-85.
46. Dickler, A., O. Ivanov, and D. Francescatti, *Intraoperative radiation therapy in the treatment of early-stage breast cancer utilizing xoft axxent electronic brachytherapy*. World J Surg Oncol, 2009. **7**: p. 24.
47. Ivanov, O., et al., *Twelve-month follow-up results of a trial utilizing Axxent electronic brachytherapy to deliver intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 453-8.
48. Dickler, A., *Xoft Axxent electronic brachytherapy: a new device for delivering brachytherapy to the breast*. Nat Clin Pract Oncol, 2009. **6**(3): p. 138-42.

49. Epstein, M., et al., *Acute and Chronic Complications in Breast Cancer Patients Treated with Intraoperative Radiation Therapy*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(10): p. 3304-9.
50. Cuttino, L.W., et al., *Long-term results from the Contura multilumen balloon breast brachytherapy catheter phase 4 registry trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **90**(5): p. 1025-9.
51. Scanderbeg, D., et al., *Evaluation of three APBI techniques under NSABP B-39 guidelines*. *J Appl Clin Med Phys*, 2009. **11**(1): p. 3021.
52. Scanderbeg, D.J., et al., *Clinical implementation of a new HDR brachytherapy device for partial breast irradiation*. *Radiother Oncol*, 2009. **90**(1): p. 36-42.
53. Yashar, C.M., et al., *Initial clinical experience with the Strut-Adjusted Volume Implant (SAVI) breast brachytherapy device for accelerated partial-breast irradiation (APBI): first 100 patients with more than 1 year of follow-up*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(3): p. 765-70.
54. Beriwal, S., et al., *Multicatheter hybrid breast brachytherapy: a potential alternative for patients with inadequate skin distance*. *Brachytherapy*, 2008. **7**(4): p. 301-4.
55. Dickler, A., et al., *A dosimetric comparison of MammoSite and ClearPath high-dose-rate breast brachytherapy devices*. *Brachytherapy*, 2009. **8**(1): p. 14-8.
56. Baglan, K.L., et al., *Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(2): p. 302-11.
57. Hepel, J.T., et al., *Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **75**(5): p. 1290-6.
58. Formenti, S.C., *External-beam partial-breast irradiation*. *Semin Radiat Oncol*, 2005. **15**(2): p. 92-9.
59. Cox, B.W., et al., *Impact of increasing margin around the lumpectomy cavity to define the planning target volume for 3D conformal external beam accelerated partial breast irradiation*. *Med Dosim*, 2007. **32**(4): p. 254-62.
60. Landis, D.M., et al., *Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **67**(5): p. 1299-308.
61. Dzhugashvili, M., et al., *3D-conformal accelerated partial breast irradiation treatment planning: the value of surgical clips in the delineation of the lumpectomy cavity*. *Radiat Oncol*, 2009. **4**: p. 70.

62. Rosenstein, B.S., S.C. Lymberis, and S.C. Formenti, *Biologic comparison of partial breast irradiation protocols*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(5): p. 1393-404.
63. Taghian, A.G., et al., *Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 1092-9.
64. Livi, L., et al., *Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(2): p. 509-15.
65. Cuttino, L.W., et al., *Three-dimensional conformal external beam radiotherapy (3D-CRT) for accelerated partial breast irradiation (APBI): what is the correct prescription dose?* Am J Clin Oncol, 2006. **29**(5): p. 474-8.
66. Horst, K.C., et al., *Five-year results of a prospective clinical trial investigating accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy after lumpectomy for early stage breast cancer*. Breast, 2016. **28**: p. 178-83.
67. Gatti, M., et al., *Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy: toxicity and cosmetic outcome*. Breast, 2013. **22**(6): p. 1136-41.
68. Olivotto, I.A., et al., *Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy*. J Clin Oncol, 2013. **31**(32): p. 4038-45.
69. Vaidya, J.S., et al., *Intraoperative radiotherapy for breast cancer*. Lancet Oncol, 2004. **5**(3): p. 165-73.
70. Vaidya, J.S., et al., *TARGETed Intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation*. Semin Radiat Oncol, 2005. **15**(2): p. 84-91.
71. Benda, R.K., et al., *Breast boost: are we missing the target?* Cancer, 2003. **97**(4): p. 905-9.
72. Orecchia, R., et al., *Electron intraoperative treatment in patients with early-stage breast cancer: data update*. Expert Rev Anticancer Ther, 2006. **6**(4): p. 605-11.
73. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system*. Tumori, 2005. **91**(4): p. 339-45.
74. Vaidya, J.S., 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*. Lancet, 2014. **383**(9917): p. 603-13.
75. Vaidya, J.S., et al., *An international randomised controlled trial to compare TARGETed Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative*

- radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial)*. Health Technol Assess, 2016. **20**(73): p. 1-188.
76. Beddar, A.S. and S. Krishnan, *Intraoperative radiotherapy using a mobile electron LINAC: a retroperitoneal sarcoma case*. J Appl Clin Med Phys, 2005. **6**(3): p. 95-107.
77. Beddar, A.S., et al., *A new approach to intraoperative radiation therapy*. AORN J, 2001. **74**(4): p. 500-5.
78. Sawaki, M., et al., *Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan*. Breast Cancer, 2012. **19**(4): p. 353-9.
79. Veronesi, U., et al., *Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(13): p. 1269-77.
80. Cosgrove, G.R., et al., *Interstitial irradiation of brain tumors, using a miniature radiosurgery device: initial experience*. Neurosurgery, 1997. **40**(3): p. 518-23; discussion 523-5.
81. Douglas, R.M., et al., *Dosimetric results from a feasibility study of a novel radiosurgical source for irradiation of intracranial metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(2): p. 443-50.
82. Vaidya, J.S., et al., *Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer*. Ann Oncol, 2001. **12**(8): p. 1075-80.
83. Vaidya, J.S., et al., *The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 2002. **28**(4): p. 447-54.
84. Herskind, C., et al., *Radiobiological aspects of intraoperative radiotherapy (IORT) with isotropic low-energy X rays for early-stage breast cancer*. Radiat Res, 2005. **163**(2): p. 208-15.
85. Vaidya, J.S., et al., *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial*. Lancet, 2010. **376**(9735): p. 91-102.
86. Esposito, E., et al., *Intraoperative radiotherapy in early breast cancer*. Br J Surg, 2015. **102**(6): p. 599-610.
87. Herskind, C., et al., *Influence of different dose rates on cell recovery and RBE at different spatial positions during protracted conformal radiotherapy*. Radiat Prot Dosimetry, 2006. **122**(1-4): p. 498-505.

88. Funke I, A.C., Ataseven B., *Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren*, in *MANUAL Mammakarzinome*, I. Baurenfeind, Editor. 2009, Zuckschwerdt Verlag: München. p. 119-129.
89. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 1991. **19**(5): p. 403-10.
90. Remmele, W. and H.E. Stegner, [*Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue*]. *Pathologe*, 1987. **8**(3): p. 138-40.
91. Zavagno, G., et al., *A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial*. *Ann Surg*, 2008. **247**(2): p. 207-13.
92. Harlow, S.P., et al., *Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer*. *Ann Surg*, 2005. **241**(1): p. 48-54.
93. Sperk, E., et al., *Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A*. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. **135**(1): p. 253-60.
94. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer -- acute toxicity*. *Onkologie*, 2006. **29**(3): p. 77-82.
95. Huo, J., et al., *Contemporary Toxicity Profile of Breast Brachytherapy Versus External Beam Radiation After Lumpectomy for Breast Cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **94**(4): p. 709-18.
96. Tuschy, B., et al., *Influence of age on short-term complications after intraoperative radiotherapy in women after breast-conserving surgery*. *Anticancer Res*, 2013. **33**(9): p. 3995-9.
97. Ajkay, N., et al., *A comparison of complication rates in early-stage breast cancer patients treated with brachytherapy versus whole-breast irradiation*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(4): p. 1140-5.
98. Tuschy, B., et al., *Clinical aspects of intraoperative radiotherapy in early breast cancer: short-term complications after IORT in women treated with low energy x-rays*. *Radiat Oncol*, 2013. **8**: p. 95.

99. Zur, M., et al., *Short-term complications of intra-operative radiotherapy for early breast cancer*. J Surg Oncol, 2016. **113**(4): p. 370-3.
100. Welzel, G., et al., *Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A*. Radiat Oncol, 2013. **8**: p. 9.
101. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-106.

10. Anhang

10.1. pTNM Klassifikation der Mammakarzinome

pT - Primärtumor

pTx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT0 kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) duktales Carcinoma in situ

Tis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ

Tis Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor (Paget)

Anmerkung:

Die Paget-Erkrankung kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.

pT1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1mic Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1a 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1b mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung

pT 1c mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung

pT2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größer Ausdehnung

pT3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

Anmerkung:

Die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralis-Muskulatur.

pT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand

pT4b mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust

pT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam

pT4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

pN – Regionäre Lymphknoten

pNx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)

pN0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen^a

Anmerkung:

^a Fälle, bei denen nur isolierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden, werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind einzelne Tumorzellen oder kleine Ansammlungen von Zellen, die in ihrer größten Ausdehnung 0,2 mm nicht überschreiten und gewöhnlich mittels Immunhistochemie oder molekularer Methoden entdeckt werden. Allerdings können sie gegebenenfalls mittels H&E-Färbung verifiziert werden. Isolierte Tumorzellen zeigen typischerweise keine Hinweise auf eine metastatische Aktivität, d.h. Proliferation oder Stromareaktion.

pN1mi Mikrometastasen (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm in max. Ausdehnung)

pN1 Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig^b waren.

pN 1a Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.

pN 1b Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.

pN 1c Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.

pN2 Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch auffälligen^c ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen.

pN 2a Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.

pN 2b Metastasen in klinisch auffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen.

pN3 Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder in mehr als 3 axillären Lymphknoten mit klinisch negativen, mikroskopischen Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.

pN 3a Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.

pN 3b Metastasen in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die durch Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.

pN 3c Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Anmerkungen:

^b Nicht klinisch auffällig = nicht entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie).

^c Klinisch auffällig = entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie) oder makroskopisch pathologisch-anatomisch sichtbar.

pM – Fernmetastasen

pMx Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

pM0 keine Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen

Wittekind C, M.H., Bootz F,. Mammatumoren. in *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, Vol. 6 (ed. (UICC), I.U.a.C.) (Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2003).

Sinn H, H.A., von Fournier D, Bastert G, Schneeweis A. Änderungen der Stadiengruppierung und Überlebensraten bei Anwendung der neuen TNM Klassifikation. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* **64**, 962-967 (2004).

10.2. Grading nach Elston / Ellis

Merkmale		Kriterien		Scorewerte
Tubulusausbildung		>75%		1
		10-75%		2
		<10%		3
Kernpleomorphie		gering		1
		mittelgradig		2
		stark		3
Mitoserate		0-5/10 HPF		1
		6-11/10 HPF		2
		12/10 HPF		3
Summenscore				3-9
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition	
3, 4, 5	Gering	G1	gut differenziert	
6, 7	Mäßig	G2	mäßig differenziert	
8, 9	Hoch	G3	schlecht differenziert	
		GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden	

10.3. Pathomorphologische Klassifikation der Mammakarzinome (WHO 2003)

I. Duktale Karzinome

A. Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom

1. Solides, szirrhöses und medulläres Karzinom
2. Adenomatöses (adenoides) Karzinom

B. Intraduktales Karzinom

1. Nicht-invasives Karzinom
2. Komedokarzinom
3. Solides und kribriiformes Karzinom
4. Papilläres und intrazystisches Karzinom

5. Morbus Paget
- C. Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung
1. Muzinöses (gelatinöses) Karzinom
 2. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
 3. Adenoid-zystisches Karzinom
 4. Tubuläres Karzinom
 5. Apokrines Karzinom
 6. Plattenepithelkarzinom
 7. Karzinosarkom
- II. Lobuläre Karzinome
- A. Carcinoma lobulare in situ
 - B. Infiltrierendes lobuläres Karzinom
- III. Sarkome

(Tavasoli FA, D.P. (ed.) *WHO: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, (IARC Press Lyon, 2003).

11. Danksagung

Ganz besonderer Dank gebührt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Brigitte Rack, ohne die es diese Arbeit nicht gäbe. Immer und immer wieder hat sie mich ermutigt, stand mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite. Zudem hat sie mich auch in den ersten Jahren meiner klinischen Tätigkeit, erst als PJ-Student, dann als Assistenzarzt begleitet. So habe ich auch klinisch sehr viel von ihr lernen dürfen. So bekommt der Begriff der Doktormutter gleich noch eine zweite Bedeutung, was ich besonders schön finde.

Liebe Brigitte- vielen, vielen Dank!

Als nächstes möchte ich allen meinen lieben Kolleginnen und Kollegen aus der Maistrasse danken, die mir jeder auf seine Weise sehr geholfen haben, diese Arbeit zu bewältigen. Sie seien im Folgenden einzeln genannt.

Herr PD Dr. med. Tobias Weissenbacher hat mir nicht nur den entscheidenden Anschritt verpasst, die Arbeit fertig zu stellen, er hat mich auch stets wirklich rührend motiviert und hat manche für mich schwierige Situation so gerettet.

Herr Julian Koch stand mir stets bei Computerfragen zur Seite, selbst an einem freien Sonntag.

Frau Dr. med. Aurelia Vattai hat mir immens geholfen, indem sie mir perfekt die Benutzung von word und endnote beigebracht hat.

Herr Dr. med. Alexander König hat mich in der heißen Phase dieser Arbeit mehrmals in der Staatsbibliothek München besucht und mich zum Kaffee entführt, was psychologisch immer sehr geholfen hat.

Herr PD Dr. med. Stefan Hutter hat mich sehr unterstützt, als es um die Dienstenteilung ging und mir so den Rücken frei gehalten.

Auch all meinen anderen Kolleginnen und Kollegen sei an dieser Stelle noch einmal für ihre Unterstützung und Motivation gedankt.

Zu guter Letzt danke ich natürlich auch meinen Eltern, Christian und Christiane Vallbracht, meinem Bruder Matthias und meiner Freundin Janina von ganzem Herzen für ihre jeweilige Unterstützung in allen Lebenslagen.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand