

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

(Komm. Direktorin: PD Dr. med. G. Hänsgen)



**Kosmetisches Ergebnis, Spätnebenwirkungen und Lebensqualität  
nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie des  
Mammakarzinoms**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sophia Barbara Rohrberg  
geboren am 20.10.1976 in Halle/Saale

Gutachter: Prof. Dr. med. R.-E. Silber  
Prof. Dr. med. A. Stang  
Prof. Dr. W. Slesina

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 25.09.2007

Tag der Verteidigung: 28.04.2008

**urn:nbn:de:gbv:3-000013814**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000013814>]

**Meinen Kindern  
Paul Leopold und Helene Margarete**

## Kurzreferat

Behandlungsergebnisse beim Mammakarzinom werden heute nicht nur nach onkologischen Zielkriterien wie Tumorkontrolle und Überlebenszeit, sondern zunehmend auch in Bezug auf Spätfolgen der Therapie und Lebensqualität bewertet. Für die brusterhaltende Therapie spielt darüber hinaus das kosmetische Ergebnis eine wichtige Rolle. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen kosmetischem Ergebnis, Nebenwirkungen der Therapie und Lebensqualität sowie den Einfluss patienten-, tumor- und behandlungsabhängiger Faktoren zu untersuchen. An der Studie nahmen 67 Brustkrebspatientinnen ohne lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasierung teil, die zwischen 1985 und 1993 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nach brusterhaltender Operation bestrahlt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,3 Jahre.

Das kosmetische Ergebnis wurde von den Patientinnen in 83,0% als ausgezeichnet oder gut bewertet, vom Arzt hingegen nur in 40,3%. Die Patientenbeurteilung des kosmetischen Ergebnisses war unabhängig von den Nebenwirkungen und den untersuchten patienten-, tumor- und behandlungsabhängigen Faktoren. Die ärztliche Bewertung dagegen korrelierte mit Tumorstadium, Operationsart, Nachresektion sowie akuten Hautveränderungen.

Zu den häufigsten Spätnebenwirkungen zählten Brustverziehung, Brustvolumendifferenz und lokoregionäre Dysästhesie. Nach akuten Hautveränderungen wurden häufiger Teleangiektasien, Brustödeme und Volumendifferenzen beobachtet. Größere Volumenunterschiede zeigten sich bei T2-Tumoren (vs. T1-Tumore) und nach einer Quadrantenresektion (vs. Tumorektomie). Letztere führte ebenfalls verstärkt zu Brustverziehungen. Bei Patientinnen mit höherem BMI traten mehr Teleangiektasien und Hyperpigmentierungen auf. Postmenopausal therapierte Frauen sowie Betroffene nach Hormontherapie entwickelten häufiger eine Brustfibrose. Chemotherapie und strahlentherapeutische Faktoren hatten auf das kosmetische Ergebnis und die Spätnebenwirkungen keinen Einfluss.

Sowohl von den Patientinnen als auch vom Arzt wurde die durchschnittliche Lebensqualität zufriedenstellend bewertet. Die größten Defizite betrafen die Zukunftsperspektive und die Sexualfunktion. Eine Einschränkung der Lebensqualität wurde vor allem bei lokoregionären Dysästhesien und eingeschränktem Allgemeinzustand beobachtet. Das kosmetische Ergebnis hatte keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

**Rohrberg, Sophia B.: Kosmetisches Ergebnis, Spätnebenwirkungen und Lebensqualität nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie des Mammakarzinoms. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2007**

## Inhaltsverzeichnis

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>1</b>    | <b>Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b>    | <b>Patienten und Methode</b>  | <b>3</b>  |
| <b>2.1</b>  | <b>Studienart und Erfassungsbogendesign</b>                           | <b>3</b>  |
| <b>2.2</b>  | <b>Patientencharakteristika</b>                                       | <b>5</b>  |
| 2.2.1       | Altersverteilung  | 5         |
| 2.2.2       | Body Mass Index (BMI)   | 6         |
| 2.2.3       | Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose                           | 6         |
| 2.2.4       | Brustgröße  | 6         |
| <b>2.3</b>  | <b>Tumorcharakteristika</b>   | <b>7</b>  |
| 2.3.1       | TNM - Kategorien  | 7         |
| 2.3.2       | Grading   | 8         |
| 2.3.3       | Histologie  | 8         |
| 2.3.4       | Hormonrezeptorstatus  | 9         |
| 2.3.5       | Lokalisation  | 9         |
| <b>2.4</b>  | <b>Therapieverfahren</b>  | <b>9</b>  |
| 2.4.1       | Chirurgische Therapie   | 9         |
| 2.4.2       | Strahlentherapie  | 10        |
| 2.4.3       | Hormon- und Chemotherapie   | 10        |
| <b>2.5</b>  | <b>Untersucher</b>  | <b>10</b> |
| <b>2.6</b>  | <b>Statistische Methoden</b>  | <b>10</b> |
| <b>2.7</b>  | <b>Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses</b>                       | <b>11</b> |
| 2.7.1       | Subjektive Beurteilung durch die Patientin                            | 11        |
| 2.7.2       | Objektive Beurteilung durch den Arzt                                  | 11        |
| 2.7.3       | Vergleich: subjektive und objektive Beurteilung des kosm. Ergebnisses | 12        |
| <b>2.8</b>  | <b>Beurteilung von Nebenwirkungen</b>                                 | <b>12</b> |
| 2.8.1       | Beurteilung von akuten Nebenwirkungen                                 | 12        |
| 2.8.2       | Beurteilung von chronischen Nebenwirkungen                            | 12        |
| <b>2.9</b>  | <b>Univariate Analyse der Nebenwirkungen und kosm. Ergebnisse</b>     | <b>13</b> |
| <b>2.10</b> | <b>Beurteilung der Lebensqualität</b>                                 | <b>13</b> |
| 2.10.1      | Subjektive Beurteilung der Lebensqualität (EORTC)                     | 13        |
| 2.10.2      | Objektive Beurteilung der Lebensqualität (Spitzer-Index)              | 15        |
| 2.10.3      | Univariate Analyse der subjektiven und objektiven Lebensqualität      | 15        |

|            |   |    |
|------------|---|----|
| <b>3</b>   | <b>Ergebnisse</b>   | 16 |
| <b>3.1</b> | <b>Kosmetisches Ergebnis</b>  | 16 |
| 3.1.1      | Subjektive Beurteilung durch die Patientin                            | 16 |
| 3.1.2      | Objektive Beurteilung durch den Arzt                                  | 16 |
| 3.1.3      | Vergleich: subjektive und objektive Beurteilung des kosm. Ergebnisses | 17 |
| <b>3.2</b> | <b>Nebenwirkungen</b>   | 18 |
| 3.2.1      | Akute Nebenwirkungen  | 18 |
| 3.2.2      | Chronische Nebenwirkungen   | 18 |
| <b>3.3</b> | <b>Univariate Analyse der Nebenwirkungen und kosm. Ergebnisse</b>     | 19 |
| 3.3.1      | Vergleich: Ausgangsdaten und Nebenwirkungen / kosm. Ergebnisse        | 19 |
| 3.3.2      | Vergleich: akute Nebenwirkungen und kosm. Ergebnisse / Spätfolgen     | 26 |
| 3.3.3      | Vergleich: chronische Nebenwirkungen und kosm. Ergebnisse             | 27 |
| <b>3.4</b> | <b>Lebensqualität</b>   | 28 |
| 3.4.1      | Subjektive Beurteilung der Lebensqualität (EORTC)                     | 28 |
| 3.4.2      | Objektive Beurteilung der Lebensqualität (Spitzer-Index)              | 30 |
| 3.4.3      | Univariate Analyse der subjektiven und objektiven Lebensqualität      | 31 |
| <b>4</b>   | <b>Diskussion</b>   | 33 |
| <b>4.1</b> | <b>Kosmetisches Ergebnis</b>  | 33 |
| <b>4.2</b> | <b>Akute Nebenwirkungen</b>   | 47 |
| <b>4.3</b> | <b>Chronische Nebenwirkungen</b>                                      | 47 |
| <b>4.4</b> | <b>Lebensqualität</b>   | 53 |
| <b>4.5</b> | <b>Fehlerbetrachtung</b>  | 57 |
| <b>5</b>   | <b>Zusammenfassung</b>  | 60 |
| <b>6</b>   | <b>Literaturverzeichnis</b>   | 63 |
| <b>7</b>   | <b>Thesen zur Dissertation</b>  | 72 |
| <b>8</b>   | <b>Anhang</b>   | 74 |

## Abkürzungsverzeichnis

|              |  |
|--------------|--|
| Abb.         | Abbildung  |
| AD           | Axilladissektion   |
| AJCC         | American Joint Committee on Cancer                         |
| BET          | brusterhaltende Therapie                                   |
| BMI          | Body Mass Index  |
| bzw.         | beziehungsweise  |
| CAF          | Cyclophosphamid - Doxorubicin - 5-Flurouracil              |
| CMF          | Cyclophosphamid - Methotrexat - 5-Flurouracil              |
| CTC          | Common Toxicity Criteria                                   |
| Cup          | Körbchengröße beim Büstenhalter                            |
| ECOG         | Eastern Cooperative Oncology Group                         |
| ED           | Einzelosis   |
| EORTC        | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| GD           | Gesamtdosis  |
| Gy           | Gray   |
| KI           | Karnofski-Index  |
| kosm.        | kosmetisch   |
| LQ           | Lebensqualität   |
| MW           | Mittelwert   |
| n            | Anzahl   |
| o.A.         | ohne Angabe  |
| OP           | Operation  |
| postop.      | postoperativ   |
| QLQ          | Quality of Life Questionnaire                              |
| QR           | Quadrantenresektion  |
| Rö.          | Röntgenaufnahme  |
| RTOG         | Radiation Therapy Oncology Group                           |
| sign.        | signifikant  |
| SPSS         | Statistical Package for the Social Science                 |
| Tab.         | Tabelle  |
| TE           | Tumorektomie   |
| TGF- $\beta$ | Transforming growth factor $\beta$                         |
| vs.          | versus   |

# 1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jährlich werden in Deutschland ca. 47 500 Neuerkrankungen registriert. Etwa jede zehnte Frau entwickelt im Verlauf ihres Lebens ein Malignom der Brustdrüse. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 76%. 18 000 Betroffene sterben pro Jahr. Das sind 18% aller krebstoten Frauen (53, 54).

**„An der weiblichen Brust treffen sich Liebe und Hunger.“ (S. Freud)**

Die Brust ist nicht nur ein Körperteil der Frau, sie prägt ihr äußeres Erscheinungsbild und ist das Ursymbol für Weiblichkeit, Sexualität und Mütterlichkeit. Die Diagnose Brustkrebs ist somit für jede Betroffene ein massiver Einschnitt in ihr Leben. Nicht nur das eigene Körperbild als Frau leidet, sondern oft auch die Partnerschaft, die Sexualität und die Mutter-Kind-Beziehung. Entscheidend für die Erkrankte sind die seelische Bewältigung der Diagnose sowie das Ausmaß und das Ergebnis der Therapie. Die brusterhaltende Operation mit anschließender Strahlentherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten gegenüber der Mastektomie als gleichwertige Therapie in Bezug auf Tumorkontrolle, Überlebens- und Rezidivrate durchgesetzt. Die Vorteile sind zufriedenstellendere kosmetische Ergebnisse und eine bessere Lebensqualität (4, 18, 21, 34, 54, 67, 70, 91, 109).

Das Interesse an alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur radikalen Operation in Kombination mit der Strahlentherapie begann in den 20er und 30er Jahren. Der Berliner Chirurg Hirsch und der britische Chirurg Keynes berichteten 1917 und 1929 erstmals über interstitielle Radiumtherapie des Mammakarzinoms (69, 92). Eine der ersten Publikationen mit Behandlungsergebnissen nach Tumorektomie und Strahlenbehandlung stammte von *Baclesse et al* aus dem Jahre 1960. In der ersten prospektiven randomisierten Studie des Guy's Hospital (Guy's Trial) erhielten zwischen 1961 und 1971 insgesamt 370 Patientinnen im Stadium I-II entweder eine Tumorektomie oder eine radikale Mastektomie nach Halsted und wurden anschließend nachbestrahlt (92). Die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms war erstmals 1972 in Straßburg Gegenstand eines internationalen Symposiums. Im Mittelpunkt der Diskussion stand die einfache Tumorektomie mit Bestrahlung. *Veronesi und Mitarbeiter* veröffentlichten 1981 die Ergebnisse einer prospektiven Studie an 701 Patientinnen und zeigten, dass es im Vergleich von Quadrantektomie und anschließender Radiotherapie gegenüber einer radikalen Mastektomie keine Unterschiede in Rezidiv- und Überlebensraten gibt. Diese Tatsache wurde 2002 durch

die Langzeitergebnisse der Mailänder Arbeitsgruppe um *U. Veronesi* sowie der Studie der NSABP um *B. Fisher* nach 20 Jahren Nachbeobachtungszeit bestätigt (6).

Entscheidend für die grundlegende Änderung der Primärtherapie war außerdem die Erkenntnis, dass die Prognose der Brustkrebserkrankung nicht durch die lokoregionäre Tumorkontrolle, sondern vor allem durch die frühzeitige systemische Ausbreitung bestimmt wird. Dies führte zum additiven Einsatz systemischer Therapiemaßnahmen (Chemotherapie/Hormontherapie). Es wurde außerdem versucht, den operativen Eingriff auf die reine Tumorentfernung einzuschränken und durch zusätzliche lokale Therapiekonzepte wie eine suffiziente Strahlentherapie zu ergänzen. Dadurch entstand über Jahrzehnte ein Konzept, das heute die Grundlage der brusterhaltenden Mammakarzinombehandlung darstellt (55).

Um die Gesundheitsversorgung von Patientinnen mit Brustkrebs weiter zu optimieren, wurden die S3-Leitlinien entwickelt. Mit deren Hilfe ist eine individuell angemessene Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms unter Berücksichtigung individueller Aspekte und des Erkrankungsstadiums auf der Grundlage evidenzbasierter Konzepte möglich. Ein weiterer Fortschritt ist die Etablierung von Brustzentren, in denen Patientinnen mit Brusterkrankungen durch spezialisierte interdisziplinäre Kooperation bestmöglichst und qualitätskontrolliert versorgt werden (54).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Mammakarzinompatientinnen nach brusterhaltender Operation und anschließender Strahlentherapie zu untersuchen, deren Behandlung länger als 5 Jahre zurücklag. Das Augenmerk richtete sich dabei auf das kosmetische Ergebnis, die Spätnebenwirkungen der Therapie und die Lebensqualität der Betroffenen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Behandlung der in dieser Studie untersuchten Frauen in den Jahren von 1985 bis 1993 erfolgte, also zu einer Zeit, in der sich die brusterhaltende Therapie in der DDR und den neuen Bundesländern erst durchzusetzen begann.



## **2 Patienten und Methode**

Im Zeitraum von 1985 bis 1993 wurden in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg insgesamt 1760 Frauen wegen eines Mammakarzinoms unterschiedlichen Stadiums bestrahlt.

Das Auswahlkriterium für diese Studie waren Brustkebspatientinnen, die brusterhaltend operiert wurden und anschließend eine adjuvante Hochvoltstrahlentherapie in kurativer Intention erhielten. Dies betraf 203 der insgesamt 1760 Patientinnen (11,5%). Das Ziel der Analyse bestand darin, durch Nachuntersuchung dieser Frauen einerseits das kosmetische Ergebnis, die Spätnebenwirkungen der Therapie sowie die Lebensqualität zu erfassen und andererseits den Einfluss patienten-, tumor- und behandlungsabhängiger Faktoren zu eruieren.

Um den Kontakt zu den Frauen aufnehmen zu können, wurden den archivierten Krankenunterlagen sowohl Informationen über den damaligen Wohnsitz als auch über Angehörige, die behandelnden Ärzte und besuchte medizinische Einrichtungen entnommen. Mit Hilfe dieser Daten wurde versucht, Auskunft über den Verbleib der Patientinnen zu erhalten.

Von den 203 Patientinnen waren 48 (23,6%) nicht auffindbar, 30 (14,8%) verstorben und 32 (15,8%) lehnten eine weitere Untersuchung ab. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren Patientinnen mit Rezidiv oder Metastasen. Dies waren insgesamt 26 Frauen (12,8%), von denen acht eine Kontrolluntersuchung wünschten. An der Studie nahmen somit 75 Patientinnen teil, wobei nur die 67 Patientinnen ohne lokoregionäres Rezidiv und ohne Fernmetastasen (33,0% vom Ausgangskollektiv) in die Auswertung einbezogen wurden.

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von Januar 2000 bis März 2001 durchgeführt. Das entsprach einer Nachbeobachtungszeit von 6,4 bis 13,4 Jahren nach Bestrahlungsende (Median 8,3 Jahre). Alle Befunde wurden vom selben Untersucher erhoben.

### **2.1 Studienart und Erfassungsbogendesign**

Bei dieser Untersuchung handelte es sich um eine klinische Querschnittsstudie. Dabei wurden den Krankenunterlagen zuerst die Ausgangsdaten entnommen. Dazu zählten zum einen der Bestrahlungsplan und die Messprotokolle, zum anderen Fakten aus Epikrisen, Verlaufsbeobachtungen und Kontrolluntersuchungen. Gemeinsam mit der Patientin wurden

im Gespräch diese Daten ergänzt und in einen Fragebogen eingetragen. Zwei weitere standardisierte Fragebögen dienten der Erfassung der subjektiven (EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23) und der objektiven (Spitzer-Index) Lebensqualität. Außerdem wurden Röntgenaufnahmen vom Thorax in zwei Ebenen und vom Hemithorax der betroffenen Seite angefertigt. Abschließend erfolgten die klinische Untersuchung der Patientin und ein ausführliches Gespräch. Alle Daten wurden mit Hilfe eines festgelegten Schemas erhoben. Eine detaillierte Übersicht über den Inhalt der Erfassungsbögen gibt Tabelle 1.

**Tab. 1: Übersicht über den Inhalt der Erfassungsbögen**

| <b>Art</b>   | <b>Inhalt</b>  |
|--|--|
| Anamnese   | persönliche Daten<br>Familienanamnese<br>Eigenanamnese<br>gynäkologische Anamnese<br>aktuelle Anamnese<br>Fragen zur Bestrahlungsverträglichkeit<br>Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses |
| Diagnose   | TNM-Klassifikation<br>Lokalisation<br>Tumorgroße<br>Histologie<br>Grading<br>Rezeptorstatus<br>axillärer Lymphknotenstatus   |
| Therapie   | Operation<br>Bestrahlung<br>Chemotherapie<br>Hormontherapie  |
| CTC (Common Toxicity Criteria)<br>Klassifikation von akuten Nebenwirkungen                       | Lunge/Atmungsorgane<br>Haut/Allergie<br>Allgemeinzustand   |
| Aktuelle Untersuchung  | Thorax<br>Haut im Bestrahlungsgebiet<br>Mammae<br>Narbe<br>Lymphknoten (axillär/supraclaviculär)<br>Arme<br>Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses   |
| Röntgendiagnostik  | Thoraxaufnahme in 2 Ebenen<br>knöcherner Hemithorax der betroffenen Seite  |
| RTOG/EORTC – Toxicity Criteria<br>Bewertung von chronischen Nebenwirkungen<br>nach Radiotherapie | Allgemeinzustand<br>Haut<br>Unterhaut<br>Lunge<br>Knochen  |
| EORTC – Lebensqualitätsfragebogen<br>(vom Patienten auszufüllen)                                 | QLQ-C30 (version 3.0)<br>QLQ-BR23  |
| Spitzer-Index zur Erfassung der Lebensqualität<br>(vom Arzt auszufüllen)                         | Aktivität<br>Alltagsleben<br>Gesundheit<br>Umweltbeziehung<br>Zukunft  |

## 2.2 Patientencharakteristika

Zum Patientenkollektiv der Studie zählten 67 Frauen mit Zustand nach brusterhaltend operiertem Mammakarzinom ohne lokoregionäres Rezidiv und ohne Metastasen, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in dem Zeitraum von 1985 - 1993 bestrahlt wurden und die bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Der Abstand zur Bestrahlung betrug minimal 6,4 bis maximal 13,4 Jahre (Mittelwert:  $8,6 \pm 1,5$  Jahre).

### 2.2.1 Altersverteilung

#### Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose

Bei Diagnosestellung lag das Alter der Patientinnen zwischen 34 und 69 Jahren (Mittelwert 49,9 Jahre). Der größte Teil der Frauen erkrankte zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

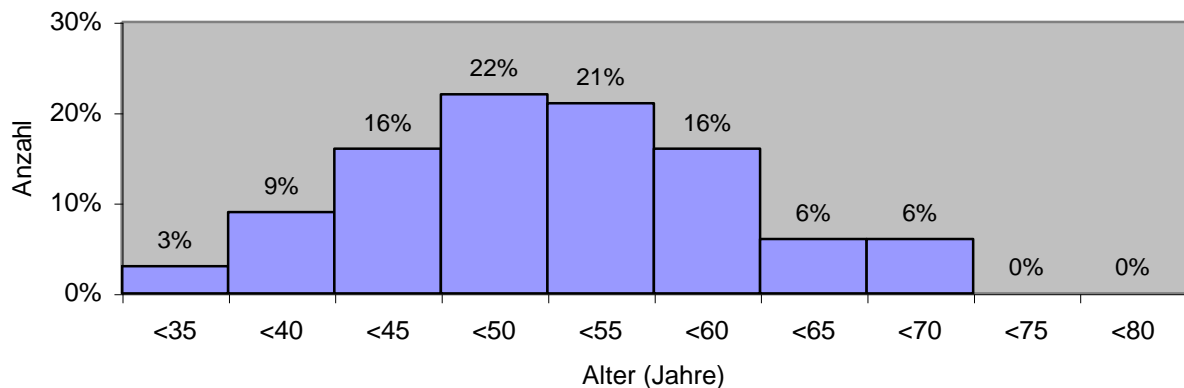


Abb. 1: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose

#### Altersverteilung zum Zeitpunkt der Studie

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Studie betrug 58,9 Jahre. Dabei war die jüngste Patientin 44 Jahre und die älteste 77 Jahre.

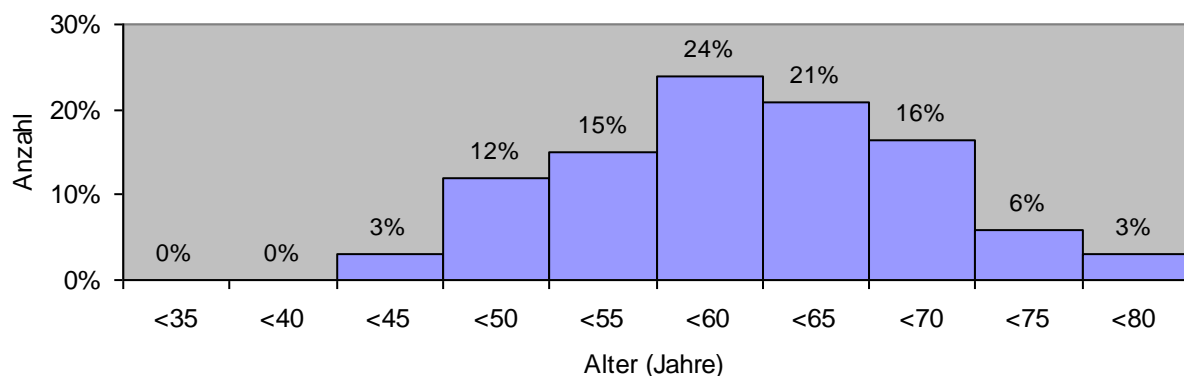


Abb. 2: Alter zum Zeitpunkt der Studie

### 2.2.2 Body Mass Index (BMI)

Mit Hilfe der Körpergröße und des Gewichtes der Patientinnen wurden der Body Mass Index (BMI) ermittelt und das Patientenkollektiv in Gruppen eingeteilt, die der internationalen Einteilung der Adipositas entsprechen. Einen Überblick geben Tabelle 2 und Abbildung 3.

Tab. 2: Einteilung nach dem Body Mass Index (BMI)

| Einteilung          | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Anzahl der Patientinnen | %    |
|---------------------|--------------------------|-------------------------|------|
| Untergewicht        | < 18,5                   | 1                       | 1,5  |
| Normalgewicht       | 18,5 – 24,9              | 19                      | 28,4 |
| Übergewicht         | 25,0 – 29,9              | 27                      | 40,3 |
| Adipositas Grad I   | 30,0 – 34,9              | 11                      | 16,4 |
| Adipositas Grad II  | 35,0 – 39,9              | 7                       | 10,4 |
| Adipositas Grad III | ≥ 40,0                   | 2                       | 3,0  |

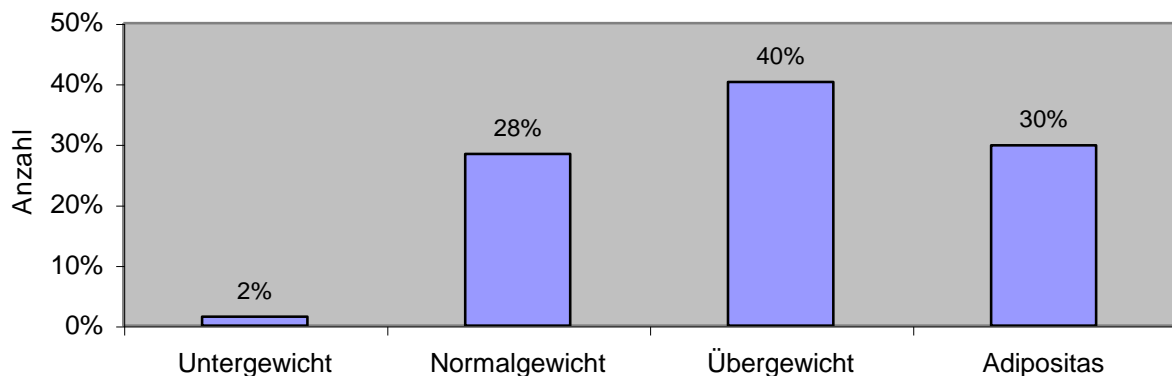


Abb. 3: Verteilung der Gewichtsklassen

Es wird ersichtlich, dass mehr als 2/3 der Patientinnen (n=47; 70,1%) Übergewicht bzw. Adipositas und nur 20 Frauen (29,9%) Normal- bzw. leichtes Untergewicht hatten.

### 2.2.3 Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 32 Patientinnen (47,8%) bereits postmenopausal, 24 (35,8%) waren prämenopausal und 11 (16,4%) befanden sich im Übergang zur Menopause.

### 2.2.4 Brustgröße

Die Einteilung der Brustgröße erfolgte in zwei Gruppen, dabei zählten zur Gruppe 1 die Körbchengrößen A und B, zur Gruppe 2 Körbchengrößen C und größer. Bei 14 Patientinnen fehlten die Angaben zur Brustgröße. In die Auswertung gehen somit nur 53 Frauen ein. Davon wurden 30 Erkrankte (56,6%) der Gruppe 1 und 23 (43,4%) der Gruppe 2 zugeordnet.

## 2.3 Tumorcharakteristika

### 2.3.1 TNM - Kategorien

Aufgrund der Einschlusskriterien (brusterhaltende Therapie, kein Rezidiv, keine Metastasen) lag bei allen Patientinnen ein früheres Stadium der Erkrankung vor. Dadurch weicht auch die prozentuale Zusammensetzung von der allgemeinen Verteilung ab.

#### Tumorgroße

55 Patientinnen (82,1%) hatten ein Mammakarzinom mit einem Tumordurchmesser bis zu 2 cm (T1-Kategorie). T2-Karzinome mit einer Größe zwischen 2 und 5 cm wurden bei 11 Frauen (16,4%) gefunden. Ein Carcinoma in situ (Tis) trat bei einer Patientin auf (1,5%).

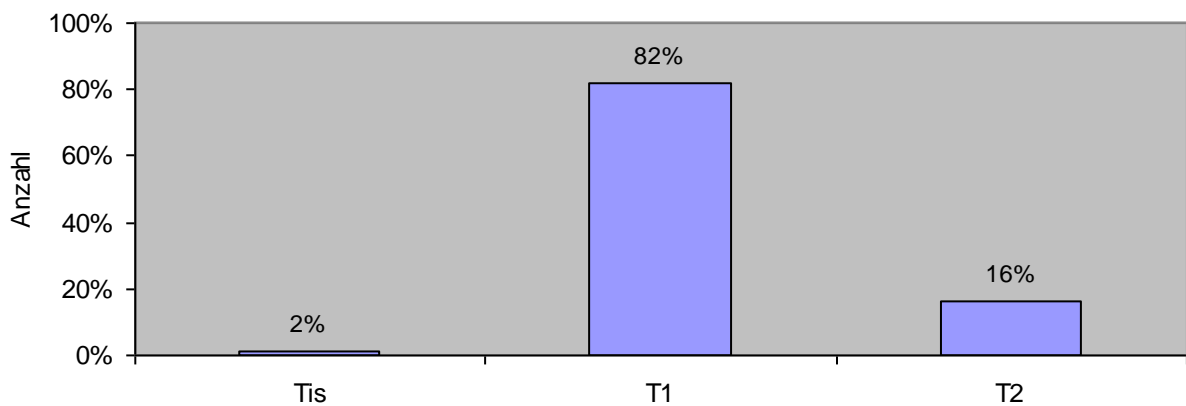


Abb. 4: Verteilung der T-Kategorie

#### Nodalstatus

Bei 56 Patientinnen (83,6%) fand man keine befallenen Lymphknoten (N0). Mikro- oder Makrometastasen in den axillären Lymphknoten (N1) traten bei 11 Frauen (16,4%) auf.

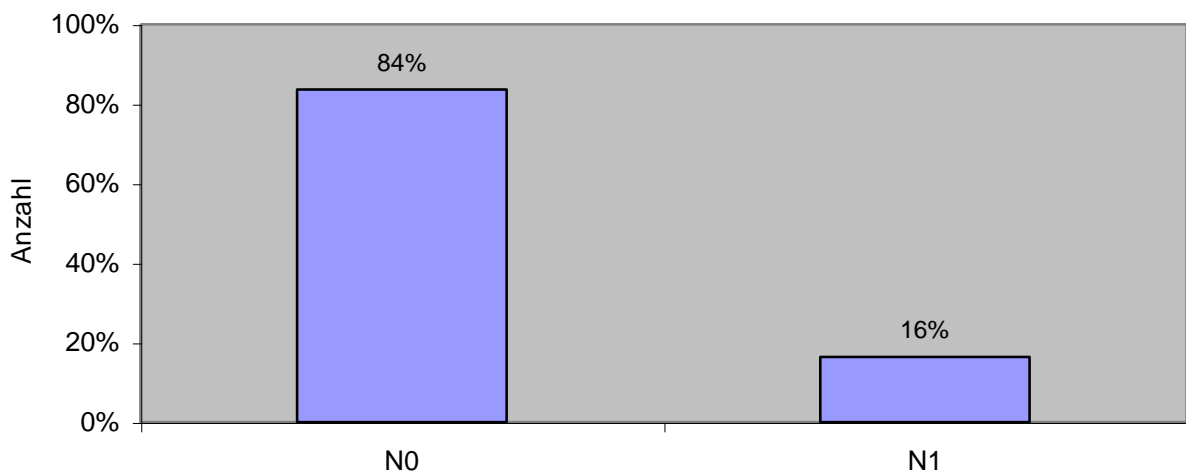


Abb. 5: Verteilung der N-Kategorie

### Primäre Metastasierung

Keine der 67 Patientinnen wies sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch zum Untersuchungszeitpunkt eine Metastasierung auf, da das M0-Stadium Voraussetzung zur Studienteilnahme war.

### Verteilung der TNM-Klassifikation

Das Stadium T1 N0 M0 war mit 47 Fällen (70,1%) am häufigsten vertreten. Acht Frauen wiesen das Stadium T2 N0 M0 auf. Bei einer Patientin lag ein ductales Carcinoma in situ (Stadium Tis) vor. Nodalpositiv waren acht Patientinnen im Stadium T1 N1 M0 und drei Patientinnen im Stadium T2 N1 M0.

Tab. 3: Verteilung der TNM-Klassifikation

| T-Stadium  | N0     |      | N1     |      |
|------------|--------|------|--------|------|
|            | Anzahl | %    | Anzahl | %    |
| <b>Tis</b> | 1      | 1,5  | 0      | 0,0  |
| <b>T1</b>  | 47     | 70,1 | 8      | 11,9 |
| <b>T2</b>  | 8      | 11,9 | 3      | 4,5  |

### 2.3.2 Grading

Bei 34 Patientinnen (50,7%) konnten keine Angaben zum Grading eruiert werden. Bei den übrigen 33 Frauen ergab die histologische Untersuchung: 3 Tumore (9,1%) im Stadium G1, 22 Tumore (66,7%) im Stadium G2, 3 Tumore (9,1%) im Stadium G2-3 und 5 Tumore (15,1%) im Stadium G3.

### 2.3.3 Histologie

Bei der histologischen Aufarbeitung des Operationsgutes wurde in 56 Fällen (83,5%) ein invasives Karzinom der Milchgänge diagnostiziert. Dem gegenüber fand man derartige Veränderungen in der Läppchenstruktur in nur einem Tumormaterial. Ein DCIS wurde in einem und ein medulläres Karzinom in 4 Geschwülsten nachgewiesen.

Tab. 4: Histologie der Tumore

| Histologie                 | Anzahl (n) | Prozent (%)  |
|----------------------------|------------|--------------|
| DCIS                       | 1          | 1,5          |
| invasiv duktales Karzinom  | 56         | 83,5         |
| invasiv lobuläres Karzinom | 1          | 1,5          |
| medulläres Karzinom        | 4          | 6,0          |
| andere                     | 4          | 6,0          |
| unbekannt                  | 1          | 1,5          |
| <i>gesamt</i>              | <i>67</i>  | <i>100,0</i> |

### 2.3.4 Hormonrezeptorstatus

Angaben zum Rezeptorstatus lagen nur bei 10 der 67 Patientinnen (14,9%) vor. Dabei waren sieben Progesteron- und Östrogen-positiv und drei Progesteron- und Östrogen-negativ.

### 2.3.5 Lokalisation

Beide Seiten der Brust waren annähernd gleich häufig betroffen. Am häufigsten (49,3%) waren die Tumoren im oberen äußeren Quadranten lokalisiert, gefolgt von 16,4% mit Sitz im oberen inneren Quadranten. Von einem Befall der unteren Quadranten waren jeweils 3% der Patientinnen betroffen. Perimamillär platzierten sich 4,5% der Tumoren. Ein multizentrischer Sitz konnte in 22,4% der Fälle nachgewiesen werden. Bei einer Patientin konnte die Lokalisation nicht in Erfahrung gebracht werden. Eine genaue Auskunft über die Lokalisation gibt Tabelle 5.

Tab. 5: Lokalisation der Tumore

| Lokalisation             | rechts    | %           | links     | %           | zusammen  | %            |
|--------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| oberer äußerer Quadrant  | 13        | 19,4        | 20        | 29,9        | 33        | 49,3         |
| oberer innerer Quadrant  | 3         | 4,5         | 8         | 11,9        | 11        | 16,4         |
| unterer äußerer Quadrant | 1         | 1,5         | 1         | 1,5         | 2         | 3,0          |
| unterer innerer Quadrant | 0         | 0,0         | 2         | 3,0         | 2         | 3,0          |
| perimamillärer Sitz      | 2         | 3,0         | 1         | 1,5         | 3         | 4,5          |
| multilokulärer Sitz      | 12        | 17,9        | 3         | 4,5         | 15        | 22,4         |
| unbekannt                | 1         | 1,5         | 0         | 0,0         | 1         | 1,5          |
| <i>gesamt</i>            | <i>32</i> | <i>47,8</i> | <i>35</i> | <i>52,2</i> | <i>67</i> | <i>100,0</i> |

## 2.4 Therapieverfahren

### 2.4.1 Chirurgische Therapie

Alle 67 Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Es wurde entweder eine Tumorexstirpation (n=15; 22,4%) oder eine Quadrantenresektion (n=52; 77,6%) durchgeführt. 65 Frauen (97%) erhielten zusätzlich eine Axilladisektion. Es wurden zwischen 2 und 21 Lymphknoten entfernt (MW:  $9,5 \pm 4,87$ ). Bei 11 Patientinnen fehlten die Angaben zur Anzahl der entfernten Lymphknoten.

Postoperative Komplikationen traten bei 11 Erkrankten (16,4%) auf. Dazu zählten Serom-, Hämatom- und Nekrosebildung, Wundinfektion bis hin zur Abszessbildung und sekundärer Wundheilung. In 28 Fällen (41,8%) erfolgten mehr als eine Operation im Tumorgebiet. Ursächlich hierfür waren vor allem die Nachresektion des Tumors und die Axilladisektion nach Probeentnahme, aber auch die Behandlung postoperativer Komplikationen.

### **2.4.2 Strahlentherapie**

Alle Patientinnen erhielten eine postoperative Strahlenbehandlung. Dabei wurde der Restdrüsenkörper aus zwei Tangentialfeldern mit der sogenannten „Zangenteknik“ unter Hochvoltbedingungen bestraht. Die Gesamtdosis variierte von minimal 48 bis maximal 56 Gray. In den meisten Fällen (n=46; 68,7%) wurden 50 Gy appliziert. Die wöchentliche Dosis betrug 5 mal 2 Gray. Bis auf zwei Ausnahmen (eine Telekobalt- und eine Elektronentherapie) wurde die Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen durchgeführt. Dabei wurden 9 MeV-Photonen (n=36; 53,7%), 10 MeV-Photonen (n=22; 32,8%) oder 15 MeV-Photonen (n=7; 10,4%) verwendet. In 23 Fällen (34,3%) wurde das Tumorbett anschließend mit einem Boost aufgesättigt. Dies erfolgte mit 8 MeV-Elektronen und einer Tagesdosis von 2 Gray bis zu einer Gesamtdosis von 6 bis 10 Gray. 44 Patientinnen (65,7%) erhielten keinen Boost.

### **2.4.3 Hormon- und Chemotherapie**

Als adjuvante Therapie erhielten 32 Patientinnen (47,8%) eine Hormontherapie, fünf Patientinnen (7,4%) eine Chemotherapie und bei zwei 2 Frauen (3,0%) kamen beide Therapieformen zur Anwendung. In 28 Fällen (41,8%) wurde keine zusätzliche systemische Behandlung durchgeführt.

## **2.5 Untersucher**

Die Untersucher der Studie waren Prof. Dr. med. J. Dunst, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie sowie cand. med. Sophia Rohrberg, Medizinstudentin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dipl.-Ök. B. Peters vom Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

## **2.6 Statistische Methoden**

Die erfassten Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel (Version 9) in kodierter Form erfasst und mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Science, Version 11) ausgewertet. Einerseits wurden die Häufigkeiten der einzelnen Variablen bestimmt, andererseits wurden ausgewählte Variablen mit Hilfe einer univariaten Analyse auf signifikante Unterschiede untersucht. Beim Vergleich von gruppierten Variablen wurden bei der Auswertung Kreuztabellen erstellt und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Waren die Voraussetzungen dafür nicht gegeben, wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Bei der Analyse von metrischen Variablen wurde die Korrelation bestimmt. Wurden die Abhängigkeit metrischer von gruppierten Variablen untersucht, kam als Mittelwertsvergleich entweder der zweiseitige t-Test oder die



einfaktorielle Varianzanalyse (ONEWAY ANOVA) zur Anwendung. Der t-Test wurde verwendet, wenn die gruppierte Variable zwei Gruppen beinhaltete. Wenn mehr als zwei Gruppen vorkamen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse angewandt. Bei Signifikanz wurde dann der POSTHOC-Test (BONFERRONI) verwendet, um mit Hilfe dieses Mehrfachvergleichs herauszufinden, zwischen welchen Gruppen es signifikante Unterschiede gab. Ein signifikanter Unterschied bzw. signifikanter Zusammenhang wurden bei einem p-Wert von < 0,05 angenommen. Der Kappa-Wert wurde ermittelt, um das Maß der Übereinstimmung zwischen zwei Variablen zu bestimmen (Tab. 7).

## 2.7 Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses

### 2.7.1 Subjektive Beurteilung durch die Patientin

Die Patientin hatte hierbei die Aufgabe, das kosmetische Ergebnis der Behandlung ihrer Brust selbst zu beurteilen. Dabei konnte sie unter den vier Antwortmöglichkeiten „ausgezeichnet“ - „gut“ - „mäßig“ - „schlecht“ wählen. Bei 14 Patientinnen (20,9%) fehlte die persönliche Beurteilung. In die Patientenbewertung des kosmetischen Ergebnisses wurden daher nur 53 Fälle (79,1%) einbezogen.

### 2.7.2 Objektive Beurteilung durch den Arzt

Die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses durch den Arzt erfolgte im Anschluss an die klinische Untersuchung anhand der „Cosmetic scoring criteria“ aus der Veröffentlichung von *Taylor et al (104)*. Die Einteilung zeigt die Tabelle 6.

Tab. 6: Cosmetic scoring criteria (104)

|               |  |
|---------------|--|
| ausgezeichnet | Bei der Palpation geringer oder kein Unterschied in Größe, Form oder Konsistenz der behandelten Brust verglichen mit der unbehandelten Brust. Leichte Verdickung oder Narbengewebe innerhalb der Brust oder der Haut, aber ohne das Aussehen der Brust zu verändern. |
| gut           | Leichte Asymmetrie zwischen den Brüsten (geringer Unterschied in Größe und Form). Leichte Rötung oder Pigmentierung der Brust. Die Verdickung oder das Narbengewebe verursacht nur eine leichte Veränderung der Form.  |
| mäßig         | Mäßige Deformität mit sichtbarem Unterschied in Größe und Form. Diese Veränderungen umfassen $\frac{1}{4}$ der Brust oder weniger. Mäßige Verdickung oder Narbengewebe der Haut und der Brust und sichtbare Hautverfärbungen.  |
| schlecht      | Deutliche Veränderungen im Aussehen in mehr als $\frac{1}{4}$ des Brustgewebes. Die Hautveränderungen sind deutlich bzw. sehr sichtbar. Schwere Vernarbung und Verdickung der Brust. Rückblickend wäre die Mastektomie die bessere Wahl gewesen.                     |

### 2.7.3 Vergleich: subjektive und objektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses

Um ein Maß der Übereinstimmung zwischen der subjektiven Bewertung der Patientin und der objektiven Einschätzung durch den Arzt zu erhalten, wurde der Kappa-Wert bestimmt.

Tab. 7: Grad der Übereinstimmung nach Kappa-Wert (89)

| Kappa-Wert | Grad der Übereinstimmung          |
|------------|-----------------------------------|
| < 0,1      | keine Übereinstimmung             |
| 0,1 - 0,4  | schwache Übereinstimmung          |
| 0,41 - 0,6 | deutliche Übereinstimmung         |
| 0,61 - 0,8 | starke Übereinstimmung            |
| 0,81 - 1,0 | fast vollständige Übereinstimmung |

## 2.8 Beurteilung von Nebenwirkungen

### 2.8.1 Beurteilung von akuten Nebenwirkungen

Die akuten Nebenwirkungen umfassten den Zeitraum  $\leq 90$  Tage nach Therapiebeendigung. Die Klassifikation der akuten Nebenwirkungen erfolgte mit Hilfe einer modifizierten Ausgabe (5/97) der Common Toxicity Criteria (CTC) für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Dabei handelt es sich um ein standardisiertes Schema mit insgesamt 12 Hauptkriterien und verschiedenen organspezifischen Einzelkriterien. Jedes Einzelkriterium wird im Grad der Einschränkung beurteilt (Grad 0 ohne Befund - Grad 4 lebensbedrohlich). In dieser Studie wurden die 3 Hauptkriterien Lunge/Atmungsorgane, Haut/Allergie, Allgemeinzustand und davon insgesamt 8 Einzelkriterien einbezogen. Einen Überblick über die genaue Einteilung zeigen die Tabellen 34 und 35 im Anhang. Die Daten dafür wurden retrospektiv den Patientenakten entnommen.

### 2.8.2 Beurteilung von chronischen Nebenwirkungen

Als chronische Nebenwirkungen wurden Veränderungen bezeichnet, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung beobachtet und mit der Therapie in kausalen Zusammenhang gebracht werden konnten. Zur Beurteilung der chronischen Nebenwirkungen erfolgte eine klinische Untersuchung. Hierbei richtete sich das Augenmerk vor allem auf Atmung, Veränderungen der Haut im Bestrahlungsgebiet, Unterschiede zwischen behandelter und unbehandelter Brust, Narbenverhältnisse, Lymphknotenstatus und Bewertung von Umfang, Beweglichkeit und Sensibilität der oberen Extremitäten. Außerdem wurden Röntgenaufnahmen vom Thorax in zwei Ebenen und vom Hemithorax der betroffenen Seite angefertigt, um radiogene Lungenveränderungen und asymptotische Rippenfrakturen zu erkennen. Die Beurteilung

erfolgte zum einen durch die genaue Dokumentation der chronischen Nebenwirkungen, zum anderen durch eine Klassifizierung mit Hilfe eines modifizierten standardisierten Schemas der RTOG/EORTC-Toxicity Criteria zur Bewertung von chronischen Nebenwirkungen nach Radiotherapie (1993). Von den dort vorhandenen 20 Kriterien wurden folgende beurteilt: AJCC-/ECOG-Skala/Karnofsky-Index, Haut, Unterhaut, Lunge und Knochen, wobei nur der Allgemeinzustand in die Auswertung einbezogen wurde. Der genaue Inhalt der einzelnen Kategorien wurde in der Tabelle 36 (Anhang) aufgeführt. Die Einteilung in die verschiedenen Kategorien erfolgte im Anschluss an die Untersuchung.

## 2.9 Univariate Analyse der Nebenwirkungen und kosmetischen Ergebnisse

Es wurde der Zusammenhang zwischen den akuten und den chronischen Nebenwirkungen, die Abhängigkeit des kosmetischen Resultates von den Therapiefolgen und auch der Einfluss der Ausgangsdaten auf die akuten und die chronischen Nebenwirkungen sowie auf das kosmetische Ergebnis untersucht. Die Einteilung der Ausgangsdaten erfolgte hierbei nach ihrer Abhängigkeit (siehe Tab. 8).

**Tab. 8: Einteilung der Ausgangsdaten (24)**

|  |  |
|--|--|
| Patienten-abhängige Faktoren           | Operationsalter<br>Body Mass Index (BMI)<br>Menopausenstatus zur Therapie<br>BH-Körbchen-Größe (Cup)                       |
| Tumor-abhängige Faktoren               | T-Stadium<br>N-Stadium<br>Lokalisation   |
| Operations-abhängige Faktoren          | Operationsart (QR/TE)<br>Axilladisektion<br>Anzahl entfernter Lymphknoten<br>Postoperative Komplikationen<br>Nachresektion |
| Strahlentherapie-abhängige Faktoren    | Bestrahlungsdosis<br>Bestrahlungsenergie (Photonen)<br>Boost   |
| adjuvante Therapie- abhängige Faktoren | Hormontherapie<br>Chemotherapie  |

## 2.10 Beurteilung der Lebensqualität

### 2.10.1 Subjektive Beurteilung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23)

Die Selbstbeurteilung der Lebensqualität durch die Patientin erfolgte mit Hilfe der Fragebögen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Es wurde das Basismodul QLQ-C30 Version 3.0 mit 30 Fragen sowie das Brustkrebsmodul QLQ-BR23 mit 23 Fragen verwendet. Dabei gab es vier Antwortkategorien: „überhaupt nicht“

- „wenig“ - „mäßig“ - „sehr“ (Ordinalskala). Bei den beiden Fragen zur Einschätzung des Gesundheitszustandes sowie der Lebensqualität war eine lineare analoge Antwortskala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) (Nominalskala) vorgegeben. Die Antworten zu den einzelnen Fragen flossen in Formeln ein, mit deren Hilfe sich der Punktwert einer Subskala berechnen ließ (33). Eine Übersicht über die 23 Einzelscores der Fragebögen gibt Tabelle 9.

Tab. 9: Beurteilung der Lebensqualität mittels Fragebögen EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23

| Subskalen                         | Fragebogen | Anzahl der Fragen |
|-----------------------------------|------------|-------------------|
| <b>Globaleinschätzung</b>         |            |                   |
| Gesundheit / Lebensqualität       | QLQ-C30    | 2                 |
| <b>Funktionsskalen</b>            |            |                   |
| Körperliche Funktion              | QLQ-C30    | 5                 |
| Rollenfunktion / Arbeitsfähigkeit | QLQ-C30    | 2                 |
| emotionale Funktion               | QLQ-C30    | 4                 |
| kognitive Funktion                | QLQ-C30    | 2                 |
| soziale Funktion                  | QLQ-C30    | 2                 |
| Körpergefühl                      | QLQ-BR23   | 4                 |
| Sexualfunktion                    | QLQ-BR23   | 2                 |
| Sexualfreude                      | QLQ-BR23   | 1                 |
| Zukunftsperspektive               | QLQ-BR23   | 1                 |
| <b>Symptomskalen</b>              |            |                   |
| Müdigkeit/Erschöpfung             | QLQ-C30    | 3                 |
| Übelkeit/Erbrechen                | QLQ-C30    | 2                 |
| Schmerzen                         | QLQ-C30    | 2                 |
| Kurzatmigkeit                     | QLQ-C30    | 1                 |
| Schlafstörung                     | QLQ-C30    | 1                 |
| Appetitmangel                     | QLQ-C30    | 1                 |
| Verstopfung                       | QLQ-C30    | 1                 |
| Durchfall                         | QLQ-C30    | 1                 |
| finanzielle Belastung             | QLQ-C30    | 1                 |
| NW der system. Therapie           | QLQ-BR23   | 7                 |
| Brustsymptome                     | QLQ-BR23   | 4                 |
| Armsymptome                       | QLQ-BR23   | 3                 |
| Haarverlust                       | QLQ-BR23   | 1                 |

### Berechnung der Sores (33):

Funktionsskalen:

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

Symptomskalen/  
Globaleinschätzung:

$$\text{Score} = \frac{\text{RS}-1}{\text{range}} \times 100$$

Rohwerte (RS):

$$\text{RS} = (I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n) : n$$

I = Einzelitem

Reichweite (range):

$$\text{Imax} - \text{Imin} = 3 \text{ bzw. } 6$$

n = Anzahl der Fragen

Für die Skalen ergibt sich somit ein Wert zwischen 0 und 100. Dabei bedeuten hohe Werte bei der Globaleinschätzung und bei den Funktionsskalen eine gute Lebensqualität. Bei den Symptomskalen hingegen bedeuten hohe Werte viele Symptome und somit eine schlechte Lebensqualität. Die genaue Einteilung zeigt Tabelle 10.

**Tab. 10: Bewertung der EORTC-Scores**

| <b>Bewertung</b> | <b>Globaleinschätzung / Funktionsskalen</b> | <b>Symptomskalen</b> |
|------------------|---|----------------------|
| 0-25             | schlecht                                    | ausgezeichnet        |
| 26-50            | mäßig                                       | gut                  |
| 51-75            | gut   | mäßig                |
| 76-100           | ausgezeichnet                               | schlecht             |

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von Mittelwerten. Dabei wurden einerseits die Einzelscores betrachtet, andererseits wurden Summenscores gebildet. Aus dem allgemeinen Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde jeweils ein Funktions- und ein Symptomsummenscore „allgemein“, aus dem krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-BR23 jeweils ein Funktions- und ein Symptomsummenscore „Brust“ gebildet. Die Nebenwirkungen der systemischen Therapie und der Haarverlust gingen in die Analyse nicht mit ein, da sie aufgrund des großen Zeitraums zwischen Therapie und der Kontrolluntersuchung mit der Behandlung der Erkrankung nicht in kausalen Zusammenhang gebracht werden konnten.

### **2.10.2 Objektive Beurteilung der Lebensqualität (Spitzer-Index)**

Die Fremdeinschätzung der Lebensqualität erfolgte durch den Untersucher. Bei der Beurteilung wurde der Spitzer-Index verwendet, ein standardisierter Fragebogen, der jeweils eine Frage zu den Themen Aktivität, Alltagsleben, Gesundheit, Umweltbeziehung und Zukunft enthielt. Dabei gab es jeweils drei mögliche Antwortkategorien, abgestuft nach der Schwere der Einschränkung. Die Antwort mit wenig Einschränkung erhielt 2 Punkte, die mit mäßiger Einschränkung 1 Punkt und die mit großer Einschränkung 0 Punkte. Die Punkte von allen 5 Fragen wurden addiert, die Summe ergab den Spitzer-Index. Ein Index von 10 bedeutete somit eine ausgezeichnete, ein Index von 0 eine schlechte Lebensqualität.

### **2.10.3 Univariate Analyse der subjektiven und objektiven Lebensqualität**

Zuerst wurden die subjektive und objektive Lebensqualität mittels Korrelation verglichen. Im Anschluss daran erfolgte die Untersuchung auf signifikante Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den patienten-, tumor- und behandlungsabhängigen Faktoren, den akuten und chronischen Nebenwirkungen sowie dem kosmetischen Ergebnis.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Kosmetisches Ergebnis

##### 3.1.1 Subjektive Beurteilung durch die Patientin

Die subjektive Bewertung der Kosmetik lag bei 53 Patientinnen (79,1%) vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgeführt. Bei 14 Patientinnen fehlte die persönliche Beurteilung.

Tab. 11: Subjektive Bewertung des kosmetischen Ergebnisses

| Kategorie     | Anzahl der Patientinnen | %    |
|---------------|-------------------------|------|
| ausgezeichnet | 15                      | 28,3 |
| gut           | 29                      | 54,7 |
| mäßig         | 6                       | 11,3 |
| schlecht      | 3                       | 5,7  |

Die Kategorien „ausgezeichnet“ und „gut“ wurden zur Gruppe 1 und die Kategorien „mäßig“ und „schlecht“ zur Gruppe 2 zusammengefasst. Dabei zeigte sich, dass 83,0% der Frauen mit dem kosmetische Ergebnis zufrieden waren (Gruppe 1: n=44). Nur 9 Patientinnen (17,0%) gehörten zur Gruppe 2.

##### 3.1.2 Objektive Beurteilung durch den Arzt

Die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses durch den Arzt erfolgte bei allen 67 Patientinnen. Einen detaillierten Überblick gibt Tabelle 12.

Tab. 12: Objektive Bewertung des kosmetischen Ergebnisses

| Kategorie     | Anzahl der Patientinnen | %    |
|---------------|-------------------------|------|
| ausgezeichnet | 12                      | 17,9 |
| gut           | 15                      | 22,4 |
| mäßig         | 22                      | 32,8 |
| schlecht      | 18                      | 26,9 |

Auch hier wurden die vier Kategorien in zwei Gruppen zusammengefasst. Es zeigte sich, dass die Beurteilung durch den Arzt insgesamt schlechter ausfiel. Zur Gruppe 1 zählten hier nur 40,3% der Frauen (n=27). Über die Hälfte der Patientinnen (n=40; 59,7%) mussten der Gruppe 2 zugeordnet werden.

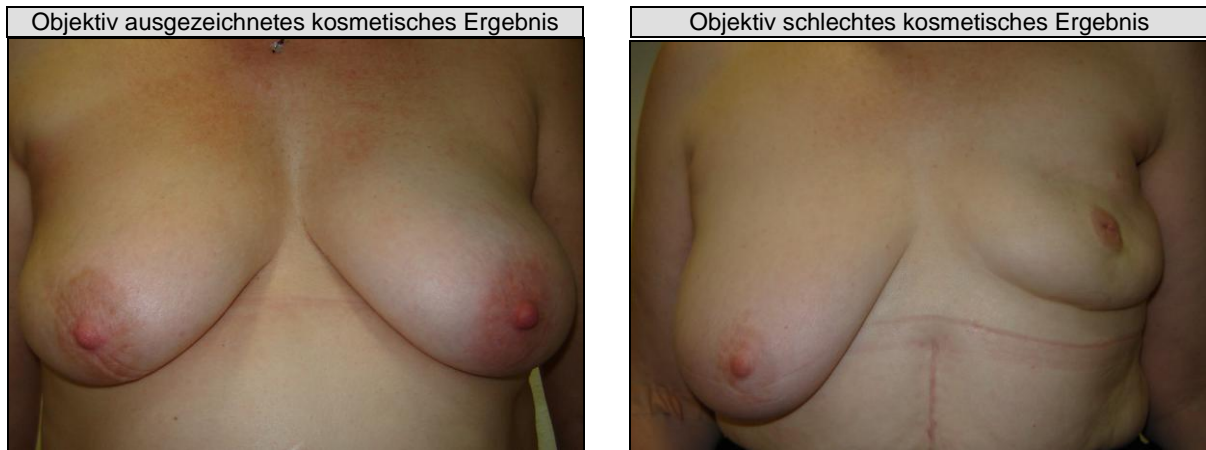


Abb. 6: Beispiele für die objektive Bewertung des kosmetischen Ergebnisses

### 3.1.3 Vergleich: subjektive und objektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses

In den Vergleich wurden nur die 53 Patientinnen aufgenommen, von denen beide Bewertungen vorlagen.

Tab. 13: subjektive und objektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses

| Kosmetisches Ergebnis     |               | Arzt-Beurteilung |     |       |          |
|---------------------------|---------------|------------------|-----|-------|----------|
|                           |               | ausgezeichnet    | gut | mäßig | schlecht |
| Patienten-<br>Beurteilung | ausgezeichnet | 3                | 4   | 3     | 5        |
|                           | gut           | 4                | 4   | 14    | 7        |
|                           | mäßig         | 1                | 2   | 0     | 3        |
|                           | schlecht      | 1                | 1   | 1     | 0        |

Anhand der Kreuztabelle (Tab.13) wird nochmals deutlich, wie unterschiedlich bewertet wurde. Auf der farblich hervorgehobenen Diagonale befinden sich nur 7 Fälle, d.h. nur 13,2% der Beurteilungen von Arzt und Patient stimmen überein. In 86,8% kam es zu Unterschieden in der subjektiven und objektiven Bewertung. Die Bewertung des Arztes war in 67,9% schlechter und in 18,9% besser als die der Patientin. Auch die Berechnung des Kappa-Wertes bestätigte diesen Unterschied. Es wurde ein Wert von  $\kappa = -0,107$  ermittelt. Dieser bedeutet, dass es keine Übereinstimmung bei der Beurteilung gibt (89).

## 3.2 Nebenwirkungen

### 3.2.1 Akute Nebenwirkungen

Als akute Nebenwirkungen traten bei 51 der untersuchten Patientinnen Hautveränderungen auf (76,1%). Beschwerden im Bereich der Atmungsorgane hatten insgesamt 4 Frauen (6,0%). Eine Einschränkung des Allgemeinzustandes wurde bei 24 Patientinnen (35,8%) festgestellt. Detaillierte Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tab. 14: Akute Nebenwirkungen nach CTC-Klassifikation

| Art der Veränderung        |               | Anzahl der Patientinnen | %    |
|----------------------------|---------------|-------------------------|------|
| <b>Lunge/Atmungsorgane</b> |               |                         |      |
| Dyspnoe                    | Grad 0 (o.B.) | 63                      | 94,0 |
|                            | Grad 1        | 4                       | 6,0  |
| Husten                     | Grad 0 (o.B.) | 66                      | 98,5 |
|                            | Grad 1        | 1                       | 1,5  |
| Fibrose                    | Grad 0 (o.B.) | 67                      | 100  |
| Pneumonie                  | Grad 0 (o.B.) | 67                      | 100  |
| <b>Haut/Allergie</b>       |               |                         |      |
| Epidermis                  | Grad 0 (o.B.) | 63                      | 94,0 |
|                            | Grad 1        | 3                       | 4,5  |
|                            | Grad 2        | 1                       | 1,5  |
| Haut/Unterhaut             | Grad 0 (o.B.) | 16                      | 23,9 |
|                            | Grad 1        | 31                      | 46,3 |
|                            | Grad 2        | 20                      | 29,9 |
| Allergie                   | Grad 0 (o.B.) | 67                      | 100  |
| <b>Allgemeinzustand</b>    |               |                         |      |
| (KI 90-100%)               | Grad 0 (o.B.) | 43                      | 64,2 |
| (KI 70-80%)                | Grad 1        | 21                      | 31,3 |
| (KI 50-60%)                | Grad 2        | 3                       | 4,5  |

In die Analysen wurden hiervon die Kategorien CTC-Haut/Unterhaut und CTC-Allgemeinzustand einbezogen.

### 3.2.2 Chronische Nebenwirkungen

Chronische Hautveränderungen wiesen insgesamt 17,9% der Frauen auf (n=12). Unterschiede zwischen behandelter und unbehandelter Brust wurde hingegen bei fast allen



Patientinnen (n=63; 94,0%) festgestellt. Die genauen Ergebnisse der Kontrolluntersuchung auf chronische Nebenwirkungen zeigt Tabelle 15.

Tab. 15: Chronische Nebenwirkungen

| Art der Veränderung  | Anzahl der Patientinnen | %    |
|--|-------------------------|------|
| <b>Hautveränderung</b>   |                         |      |
| Teleangiektasie  | 10                      | 14,9 |
| verstärkte Pigmentierung   | 3                       | 4,5  |
| <b>Brustveränderungen</b>  |                         |      |
| Verziehung   | 41                      | 61,2 |
| Fibrose  | 9                       | 13,4 |
| Ödem   | 4                       | 6,0  |
| Volumendifferenz   |                         |      |
| 0 – 10%  | 27                      | 40,3 |
| > 10 – 30%   | 27                      | 40,3 |
| > 30%  | 10                      | 14,9 |
| fehlend  | 3                       | 4,5  |
| <b>sonstige lokoregionäre Veränderungen</b>  |                         |      |
| Armödem  | 9                       | 13,4 |
| Dysästhesie  | 36                      | 53,7 |
| <b>Veränderungen in Röntgenaufnahme</b>  |                         |      |
| Lungenveränderungen (Rö.-Thorax in 2 Ebenen)   | 0                       | 0    |
| Rippenfraktur (Rö.-Hemithorax)   | 1                       | 1,5  |
| <b>Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes</b><br><i>nach RTOG / EORTC – Toxicity Criteria</i> |                         |      |
| Grad 0 (o.B.)  | 63                      | 94,0 |
| Grad 1   | 4                       | 6,0  |

Bis auf die Veränderungen in den Röntgenbefunden gehen alle Ergebnisse in die spätere Analyse ein.

### 3.3 Univariate Analyse der Nebenwirkungen und kosmetischen Ergebnisse

#### 3.3.1 Vergleich: Ausgangsdaten und Nebenwirkungen / kosmetische Ergebnisse

Beim Vergleich der Ausgangsdaten mit den Nebenwirkungen sowie den kosmetischen Ergebnissen wurden diese nach ihrer Abhängigkeit gruppiert. Einen Überblick über das Ergebnis der Vergleichsanalyse gibt Tabelle 16.

Tab. 16: Vergleich: Ausgangsdaten und Nebenwirkungen bzw. kosmetische Ergebnisse

| Ausgangsdaten                                | Akute NW (CTC) |    | Chronische NW |       |       |       |       |       |               |          |       |   | Kosm. Ergebnis |         |   |
|--|----------------|----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|----------|-------|---|----------------|---------|---|
|  | Haut           | AZ | Haut          |       | Verz. | Brust |       |       | Ilokoregional |          | RTOG  |   | Arzt           | Patient |   |
|  |                |    | Tele.         | Pigm. |       | Fibr. | Ödem  | VDG   | Armöd.        | Dysästh. | AZ    |   |                |         |   |
| <b>Patienten-abhängige Faktoren</b>          |                |    |               |       |       |       |       |       |               |          |       |   |                |         |   |
| OP-Alter                                     | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Body Mass Index (BMI)                        | -              | -  | sign.         | sign. | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Menopausenstatus                             | -              | -  | -             | -     | -     | sign. | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Brustgröße                                   | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| <b>Tumor-abhängige Faktoren</b>              |                |    |               |       |       |       |       |       |               |          |       |   |                |         |   |
| T-Stadium                                    | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | sign.    | -     | - | -              | sign.   | - |
| N-Stadium                                    | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Lokalisation                                 | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | sign. | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| <b>Operations-abhängige Faktoren</b>         |                |    |               |       |       |       |       |       |               |          |       |   |                |         |   |
| TE/QR  | -              | -  | -             | -     | sign. | -     | -     | -     | -             | sign.    | -     | - | -              | sign.   | - |
| Axilladissektion                             | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| entfernte Lymphknoten                        | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | sign. | - | sign.          | -       | - |
| postoperative Komplikation                   | -              | -  | -             | -     | -     | -     | sign. | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Nachresektion                                | -              | -  | -             | -     | sign. | -     | -     | -     | -             | sign.    | -     | - | sign.          | -       | - |
| <b>Strahlentherapie-abhängige Faktoren</b>   |                |    |               |       |       |       |       |       |               |          |       |   |                |         |   |
| Gesamtdosis                                  | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Photonen                                     | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Boost  | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| <b>Adjuvante Therapie-abhängige Faktoren</b> |                |    |               |       |       |       |       |       |               |          |       |   |                |         |   |
| Hormontherapie                               | -              | -  | -             | -     | -     | sign. | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |
| Chemotherapie                                | -              | -  | -             | -     | -     | -     | -     | -     | -             | -        | -     | - | -              | -       | - |

### Patienten-abhängige Faktoren

Bei der Untersuchung von Patienten-abhängigen Faktoren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen *Body Mass Index (BMI)* und dem Auftreten von Teleangiektasien und Hyperpigmentierungen (Tab.17).

Tab. 17: Body Mass Index

| Veränderung               |             | n  | Body Mass Index (BMI) |                    |
|---------------------------|-------------|----|-----------------------|--------------------|
|                           |             |    | Mittelwert            | Standardabweichung |
| <b>Teleangiektasien</b>   | <i>nein</i> | 57 | 27,4947               | ± 4,90655          |
|                           | <i>ja</i>   | 10 | 31,3889               | ± 6,18976          |
| <b>Hyperpigmentierung</b> | <i>nein</i> | 64 | 27,6270               | ± 4,71520          |
|                           | <i>ja</i>   | 3  | 37,6519               | ± 8,16422          |

Signifikant höhere BMI-Mittelwerte wurden bei Patientinnen mit Teleangiektasien ( $p=0,030$ ) bzw. mit verstärkter Pigmentierung ( $p=0,010$ ) gefunden.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem *Menopausenstatus* und der Ausbildung einer Fibrose in der behandelten Brust nachgewiesen werden (Tab.18).

Tab. 18: Menopausenstatus

| Veränderung         |             | Menopausenstatus |      |                |       |                |      |
|---------------------|-------------|------------------|------|----------------|-------|----------------|------|
|                     |             | prämenopausal    |      | perimenopausal |       | postmenopausal |      |
|                     |             | n                | %    | n              | %     | n              | %    |
| <b>Brustfibrose</b> | <i>nein</i> | 23               | 95,8 | 11             | 100,0 | 24             | 75,0 |
|                     | <i>ja</i>   | 1                | 4,2  | 0              | 0,0   | 8              | 25,0 |

Es gab signifikant mehr Frauen mit einer Brustfibrose als Spätnebenwirkung, die postmenopausal (25%) therapiert wurden und signifikant weniger, die prä- (4,2%) bzw. perimenopausal (0%) therapiert wurden. Eine Fibrose entwickelte sich somit häufiger bei Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Therapie postmenopausal waren ( $p=0,045$ ).

Bei den Faktoren *OP-Alter* und *Brustgröße* zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zu den akuten und chronischen Nebenwirkungen bzw. zu den kosmetischen Ergebnissen.

## Tumor-abhängige Faktoren

Bei der Analyse der Tumor-abhängigen Faktoren fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *Tumorstadium* und dem Ausmaß der Volumendifferenz beider Brüste, sowie der Arztbeurteilung des kosmetischen Ergebnisses (Tab.19).

Tab. 19: Tumorstadium

| Veränderung / Kosmetisches Ergebnis               |                      | Tumorstadium |      |    |      |
|---|----------------------|--------------|------|----|------|
|   |                      | T1           |      | T2 |      |
|   |                      | n            | %    | n  | %    |
| <b>Volumendifferenz der Mammae</b>                | 0-10%                | 23           | 44,2 | 4  | 36,4 |
|   | >10-30%              | 25           | 48,1 | 2  | 18,2 |
|   | >30%                 | 4            | 7,7  | 5  | 45,5 |
| <b>Kosmetisches Ergebnis<br/>Arzt-Beurteilung</b> | <i>ausgezeichnet</i> | 10           | 18,2 | 2  | 18,2 |
|   | <i>gut</i>           | 13           | 23,6 | 2  | 18,2 |
|   | <i>mäßig</i>         | 22           | 40,0 | 0  | 0,0  |
|   | <i>schlecht</i>      | 10           | 18,2 | 7  | 63,6 |

Patientinnen mit größeren T2-Tumoren zeigten dabei häufiger eine Volumendifferenz > 30% zwischen beiden Brüsten (45,5%), im Vergleich zu Frauen mit kleineren T1-Tumoren (7,7%) ( $p=0,004$ ).

Schlechte kosmetische Ergebnisse gab es signifikant häufiger bei größeren T2-Tumoren (63,6% vs. 18,2% bei T1 Tumoren). Außerdem fiel auf, dass bei den T2-Patientinnen keine mäßigen kosmetischen Ergebnisse zu verzeichnen waren. Alle Frauen mit weniger gutem kosmetischen Ergebnis mussten der Kategorie „schlecht“ zugeordnet werden ( $p=0,004$ ).

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang war zwischen *Tumorlokalisation* und Ausbildung eines Brustödems zu sehen (Tab.20).

Tab. 20: Tumorlokalisation

| Veränderung      |             | Tumorlokalisation |      |       |       |           |      |
|------------------|-------------|-------------------|------|-------|-------|-----------|------|
|                  |             | innen             |      | außen |       | sonstiges |      |
|                  |             | n                 | %    | n     | %     | n         | %    |
| <b>Brustödem</b> | <i>nein</i> | 10                | 76,9 | 35    | 100,0 | 18        | 94,7 |
|                  | <i>ja</i>   | 3                 | 23,1 | 0     | 0,0   | 1         | 5,3  |

Es gab signifikant mehr Patientinnen mit Brustödem, bei denen sich der Tumor in einem inneren Quadranten befand (23,1%). Bei einem Vorkommen des Tumors in einem äußeren Quadranten bildete sich hingegen nie ein Brustödem aus. Bei allen anderen Lokalisationen kam es nur in 5,3% der Fälle zu einer Ödembildung ( $p=0,013$ ).

Der *Nodalstatus* zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zu den untersuchten Daten.

### Operations-abhängige Faktoren

Bei den Operations-abhängigen Faktoren zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen der *Operationsart* und der Brustverziehung, der Volumendifferenz zwischen den Brüsten sowie der Arztbeurteilung des kosmetischen Ergebnisses (Tab.21).

Tab. 21: Operationsart

| Veränderung / Kosmetisches Ergebnis    |                          | Operationsart |      |                     |      |
|--|--------------------------|---------------|------|---------------------|------|
|  |                          | Tumorektomie  |      | Quadrantenresektion |      |
|  |                          | n             | %    | n                   | %    |
| <b>Brustverziehung</b>                 | <i>nein</i>              | 10            | 66,7 | 16                  | 30,8 |
|  | <i>ja</i>                | 5             | 33,3 | 36                  | 69,2 |
| <b>Volumendifferenz der Mammae</b>     | <i>0-10%</i>             | 10            | 71,4 | 17                  | 34,0 |
|  | <i>&gt;10-30%</i>        | 4             | 28,6 | 23                  | 46,0 |
|  | <i>&gt;30%</i>           | 0             | 0,0  | 10                  | 20,0 |
| <b>Kosm. Ergebnis Arzt-Beurteilung</b> | <i>ausgezeichnet/gut</i> | 10            | 66,7 | 17                  | 32,7 |
|  | <i>mäßig/schlecht</i>    | 5             | 33,3 | 35                  | 67,3 |

Brustverziehungen kamen nach Tumorektomie signifikant weniger häufig vor. Während bei den tumorektomierten Frauen bei 1/3 Brustverziehungen auftraten, waren es nach Quadrantenresektion in über 2/3 der Fall ( $p=0,012$ ).

Außerdem war nach Tumorektomie die Volumendifferenz zwischen beiden Brüsten signifikant geringer als nach Quadrantenresektion. Einen sichtbaren Größenunterschied von über 10% hatten bei den Tumorektomierten nur 28,6% der Frauen, bei den Quadrantenresezierten waren es hingegen 66%. Eine Differenz von über 30% trat nach Tumorektomie überhaupt nicht, nach Quadrantenresektion bei 1/5 der Frauen auf ( $p=0,012$ ).

Auch das kosmetische Ergebnis fiel nach Tumorektomie signifikant besser aus. Bei 2/3 der Frauen war die Bewertung „ausgezeichnet“ oder „gut“. Nach Quadrantenresektion war das hingegen nur bei 1/3 der Patientinnen der Fall ( $p=0,018$ ).

Ein weiterer Zusammenhang zeigte sich zwischen der *Anzahl entfernter Lymphknoten* und der Ausbildung einer lokoregionären Dysästhesie, sowie der Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (Tab.22).

**Tab. 22: Anzahl entfernter Lymphknoten**

| Veränderung                         |             | n  | Anzahl entfernter Lymphknoten |                    |
|-------------------------------------|-------------|----|-------------------------------|--------------------|
|                                     |             |    | Mittelwert                    | Standardabweichung |
| <b>Dysästhesie</b>                  | <i>nein</i> | 27 | 7,48                          | ± 5,003            |
|                                     | <i>ja</i>   | 28 | 10,43                         | ± 5,080            |
| <b>reduzierter Allgemeinzustand</b> | <i>nein</i> | 51 | 8,51                          | ± 4,785            |
|                                     | <i>ja</i>   | 4  | 15,00                         | ± 7,439            |

Hierbei gab es signifikante Mittelwertunterschiede.

Bei Patientinnen mit einer Dysästhesie im lokoregionären Bereich ( $p= 0,035$ ), sowie bei Patientinnen mit einem eingeschränktem Allgemeinzustand ( $p= 0,015$ ) wurden signifikant mehr Lymphknoten entfernt, als bei Frauen ohne diese Nebenwirkungen.

Das Vorkommen *postoperativer Komplikationen* stand in einem signifikantem Zusammenhang zum Auftreten eines Brustödems (Tab.23).

**Tab. 23: postoperative Komplikationen**

| Veränderung      |             | postoperative Komplikationen |      |    |      |
|------------------|-------------|------------------------------|------|----|------|
|                  |             | nein                         |      | ja |      |
|                  |             | n                            | %    | n  | %    |
| <b>Brustödem</b> | <i>nein</i> | 55                           | 98,2 | 8  | 72,7 |
|                  | <i>ja</i>   | 1                            | 1,8  | 3  | 27,3 |

Ein Ödem der behandelten Brust entwickelte sich signifikant häufiger nach postoperativen Komplikationen. In über einem Viertel dieser Fälle zeigte sich ein Brustödem als Nebenwirkung. Bei Patientinnen ohne postoperative Komplikationen kam dies in nur 1,8% vor ( $p= 0,012$ ).

Auch die *Nachresektion* im Tumorgebiet hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Brustverziehung, das Ausmaß der Volumendifferenz bzw. auf das kosmetische Ergebnis (Tab. 24).

Tab. 24: Nachresektion

| Veränderung /<br>Kosmetisches Ergebnis     |                          | Nachresektion |      |    |      |
|--|--------------------------|---------------|------|----|------|
|  |                          | nein          |      | ja |      |
|  |                          | n             | %    | n  | %    |
| <b>Verziehung<br/>der Mammae</b>           | <i>nein</i>              | 16            | 51,6 | 10 | 27,8 |
|  | <i>ja</i>                | 15            | 48,4 | 26 | 72,2 |
| <b>Volumendifferenz<br/>der Mammae</b>     | <i>0-10%</i>             | 19            | 63,3 | 8  | 23,5 |
|  | <i>&gt;10-30%</i>        | 7             | 23,3 | 20 | 58,8 |
|  | <i>&gt;30%</i>           | 4             | 13,3 | 6  | 17,6 |
| <b>Kosm. Ergebnis<br/>Arzt-Beurteilung</b> | <i>ausgezeichnet/gut</i> | 19            | 61,3 | 8  | 22,2 |
|  | <i>mäßig / schlecht</i>  | 12            | 38,7 | 28 | 77,8 |

Nach einer Nachresektion traten signifikant häufiger Verziehungen an der Brust auf. Fast  $\frac{3}{4}$  der nachresezierten Frauen hatten diese Nebenwirkung. Bei Patientinnen ohne Nachresektion hatten weniger als die Hälfte Verziehungen der behandelten Brust ( $p= 0,046$ ).

Des Weiteren hatten Patientinnen mit Nachresektion signifikant häufiger einen Volumenunterschied zwischen beiden Brüsten (76,5%). Im Gegensatz dazu war das bei Patientinnen ohne Nachresektion in nur 36,7% der Fall ( $p= 0,001$ ).

Auch die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses fiel bei Patientinnen mit Nachresektion signifikant schlechter aus als bei Frauen ohne Nachresektion (22,2% vs. 61,3% ausgezeichnet/gut) ( $p= 0,001$ ).

Die Durchführung einer *Axilladisektion* stand in keinem signifikanten Zusammenhang zur Ausbildung von Nebenwirkungen oder zum kosmetischen Ergebnis.

### **Strahlentherapie-abhängige Faktoren**

Bei der Untersuchung der Strahlentherapie-abhängigen Faktoren *Bestrahlungsdosis*, *Strahlenenergie* (Photonen) und der Erhalt eines *Boostes* fand sich kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von Nebenwirkungen bzw. zum kosmetischen Ergebnis.

### **Adjuvante Therapie- abhängige Faktoren**

In der Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen *Hormontherapie* und der Ausbildung einer Brustfibrose (Tab.25).

Tab. 25: Hormontherapie

| Veränderung         |             | Hormontherapie |      |    |      |
|---------------------|-------------|----------------|------|----|------|
|                     |             | nein           |      | ja |      |
|                     |             | n              | %    | n  | %    |
| <b>Brustfibrose</b> | <i>nein</i> | 32             | 97,0 | 26 | 76,5 |
|                     | <i>ja</i>   | 1              | 3,0  | 8  | 23,5 |

Patientinnen, die eine Hormontherapie erhielten, entwickelten in fast ¼ der Fälle eine Brustfibrose und damit häufiger als Patientinnen ohne Hormontherapie (3,0%) ( $p=0,027$ ).

Die Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis und die Therapienebenwirkungen.

Die subjektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses durch die Patientin war unabhängig von den untersuchten Ausgangsdaten.

### 3.3.2 Vergleich: akute Nebenwirkungen und kosmetische Ergebnisse / Spätfolgen

#### Vergleich: akute Nebenwirkungen und kosmetische Ergebnisse

Beim Vergleich von akuten Therapienebenwirkungen (CTC-Haut-/Allgemeinzustand) und der objektiven Beurteilung der Kosmetik durch den Arzt zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Ausbildung akuter Hautveränderungen (Tab.26).

Tab. 26: Akute Hautveränderung und objektives kosmetisches Ergebnis

| Kosmetisches Ergebnis<br>Arzt-Beurteilung | Akute Hautveränderung |      |                          |      |
|---|-----------------------|------|--------------------------|------|
|   | nein (CTC-Haut = 0)   |      | ja (CTC-Haut = 1 oder 2) |      |
|   | n                     | %    | n                        | %    |
| <i>ausgezeichnet / gut</i>                | 10                    | 62,5 | 17                       | 33,3 |
| <i>mäßig / schlecht</i>                   | 6                     | 37,5 | 34                       | 66,7 |

Das kosmetische Ergebnis wurde bei Frauen, die keine akute Hautveränderung hatten, vom Arzt signifikant häufiger als ausgezeichnet oder gut (62,5%) eingeschätzt. Patientinnen mit akuten Hautveränderungen erhielten hingegen nur in 33,3% diese Beurteilung ( $p=0,046$ ).

Die subjektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnis durch die Patientin war unabhängig von den akuten Nebenwirkungen.



### Vergleich: akute Nebenwirkungen und chronische Nebenwirkungen

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen *akuten Hautveränderungen* (Erythem, Desquamation, Epitheliolyse, Ödem) und chronischen Spätnebenwirkungen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem späteren Auftreten von Teleangiektasien, einem Brustödem sowie einer Volumendifferenz der Mammae (Tab.27).

Tab. 27: Akute Hautveränderung und chronische Nebenwirkungen

| <b>akute<br/>Hautveränderungen<br/>(CTC-Haut)</b> | <b>chronische Veränderungen</b>      |      |           |      |                  |      |           |       |  |      |                |      |
|---|--------------------------------------|------|-----------|------|------------------|------|-----------|-------|--|------|----------------|------|
|   | <b>Teleangiektasien<br/>der Haut</b> |      |           |      | <b>Brustödem</b> |      |           |       | <b>Volumendifferenz<br/>der Mammae</b> |      |                |      |
|   | <b>nein</b>                          |      | <b>ja</b> |      | <b>nein</b>      |      | <b>ja</b> |       | <b>0-10%</b>                           |      | <b>&gt;10%</b> |      |
|   | n                                    | %    | n         | %    | n                | %    | n         | %     | n                                      | %    | n              | %    |
| <i>Grad 0</i>                                     | 16                                   | 85,1 | 0         | 0,0  | 16               | 25,4 | 0         | 0,0   | 10                                     | 37,0 | 5              | 13,5 |
| <i>Grad 1</i>                                     | 27                                   | 47,4 | 4         | 40,0 | 31               | 49,2 | 0         | 0,0   | 8                                      | 29,6 | 22             | 59,5 |
| <i>Grad 2</i>                                     | 14                                   | 24,5 | 6         | 60,0 | 16               | 25,4 | 4         | 100,0 | 9                                      | 33,3 | 10             | 27,0 |

Die 16 Frauen, bei denen während der Therapie keine Hautveränderung (CTC-Haut Grad 0) auftraten, wiesen auch bei der Kontrolluntersuchung keine Teleangiektasien und kein Brustödem auf. Patientinnen mit Teleangiektasien als Spätnebenwirkung hatten geringe (Grad 1) bis mäßige (Grad 2) Akutveränderungen der Haut. Der Anteil an stärkeren Hautveränderungen war dabei signifikant größer (60%) ( $p=0,039$ ). Bei den Frauen mit Brustödem hatten sogar alle Grad 2-Hautveränderungen als akute Nebenwirkung ( $p=0,009$ ).

Bei 2/3 der Patientinnen mit einer akuten Hautveränderung war zur Kontrolle eine Volumendifferenz zwischen beiden Brüsten von über 10% sichtbar. Betrachtet man nur die Frauen mit einem deutlichen Brustunterschied, hatten während der Behandlung insgesamt 86,5% der Erkrankten akute Hautveränderungen ( $p=0,032$ ).

Bei allen anderen untersuchten Variablen gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von akuten und chronischen Nebenwirkungen.

### 3.3.3 Vergleich: chronische Nebenwirkungen und kosmetisches Ergebnis

Die subjektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses durch die Patientin war unabhängig von den chronischen Nebenwirkungen.

Da das Auftreten chronischer Nebenwirkungen die Grundlage für die Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses durch den Arzt darstellte, war ein Vergleich nicht sinnvoll.

### 3.4 Lebensqualität

#### 3.4.1 Subjektive Beurteilung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23)

Bei der Auswertung der Selbsteinschätzung der Lebensqualität der Patientinnen wurden die Mittelwerte der Einzel- und Summenscores betrachtet. Die Ergebnisse spiegelten eine gute bis sehr gute Lebensqualität des gesamten untersuchten Patientenkollektivs wider (Tab.28).

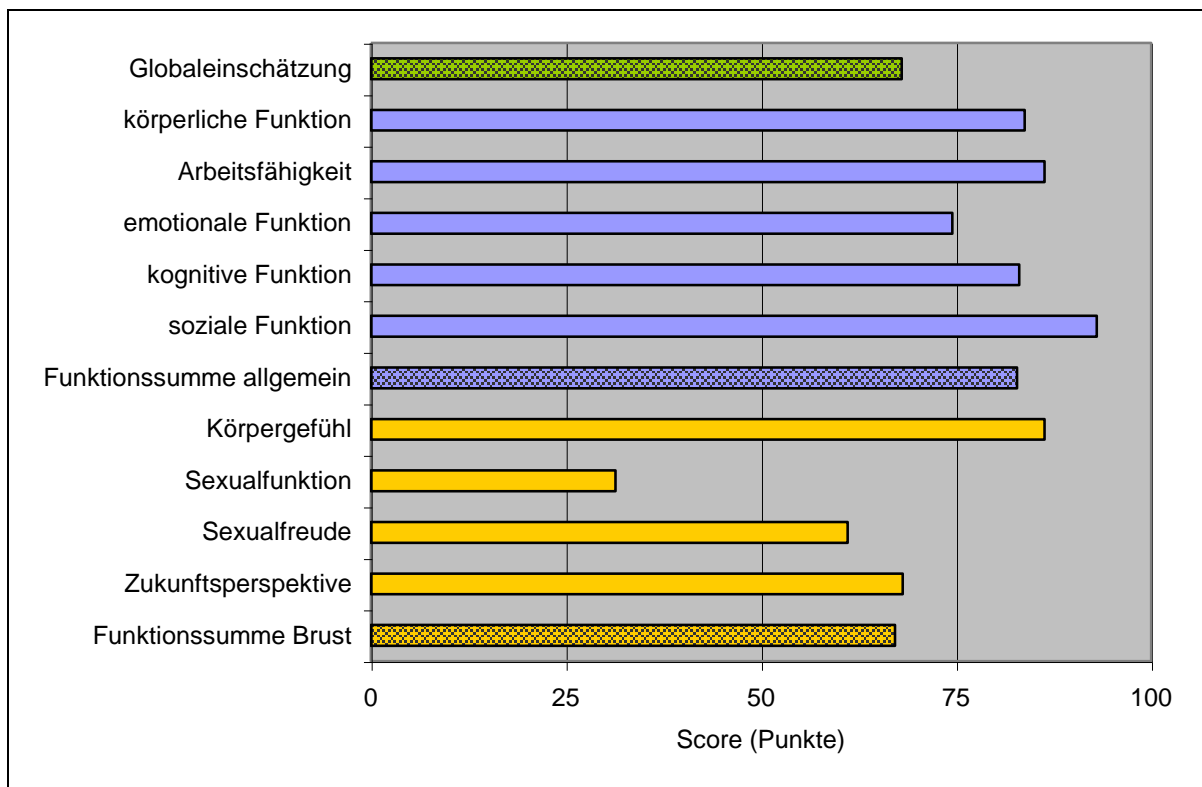
Tab. 28: subjektive Beurteilung der Lebensqualität (EORTC)

| Kategorien                        |       | n  | Mittelwert   | Standardabw. |
|-----------------------------------|-------|----|--------------|--------------|
| <b>Globaleinschätzung</b>         |       |    |              |              |
| Gesundheit / Lebensqualität       | QL2   | 67 | 68,03        | 21,55        |
| <b>Funktionsskalen</b>            |       |    |              |              |
| Körperliche Funktion              | PF2   | 67 | 83,78        | 14,74        |
| Rollenfunktion / Arbeitsfähigkeit | RF2   | 67 | 86,32        | 28,27        |
| emotionale Funktion               | EF    | 67 | 74,50        | 25,58        |
| kognitive Funktion                | CF    | 67 | 83,08        | 23,30        |
| soziale Funktion                  | SF    | 67 | 93,03        | 19,28        |
| <b>Funktionssumme allgemein</b>   |       | 67 | <b>82,79</b> | <b>15,87</b> |
| Körpergefühl                      | BRBI  | 67 | 86,32        | 20,91        |
| Sexualfunktion                    | BRSEF | 67 | 31,34        | 29,09        |
| Sexualfreude                      | BRSEE | 36 | 61,11        | 24,56        |
| Zukunftsperspektive               | BRFU  | 67 | 68,16        | 39,11        |
| <b>Funktionssumme Brust</b>       |       | 67 | <b>67,16</b> | <b>16,27</b> |
| <b>Symptomskalen</b>              |       |    |              |              |
| Müdigkeit/Erschöpfung             | FA    | 67 | 25,37        | 28,28        |
| Übelkeit/Erbrechen                | NV    | 67 | 4,48         | 12,17        |
| Schmerzen                         | PA    | 67 | 29,60        | 35,03        |
| Atemprobleme                      | DY    | 67 | 11,94        | 22,99        |
| Schlafstörung                     | SL    | 67 | 40,30        | 36,94        |
| Appetitmangel                     | AP    | 67 | 4,98         | 16,67        |
| Verstopfung                       | CO    | 67 | 3,98         | 14,82        |
| Durchfall                         | DI    | 67 | 3,48         | 17,54        |
| finanzielle Belastung             | FI    | 67 | 4,98         | 18,58        |
| <b>Symptomsumme allgemein</b>     |       | 67 | <b>16,46</b> | <b>14,71</b> |
| Brustsymptome                     | BRBS  | 67 | 9,95         | 17,78        |
| Armsymptome                       | BRAS  | 67 | 31,01        | 29,87        |
| <b>Symptomsumme Brust</b>         |       | 67 | <b>16,71</b> | <b>13,91</b> |

Die *Globaleinschätzung* der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes fiel mit einem Mittelwert von 68,03 ± 21,55 durchschnittlich gut aus. Die Einzelbewertung zeigte folgendes Ergebnis: 34,3% „ausgezeichnet“ (>75-100), 41,8% „gut“ (>50-75), 19,4% „mäßig“ (>25-50) und 4,5% „schlecht“ (0-25).

Bei der Betrachtung der *Funktionsskalen* (Abb. 7) wurden bei den allgemeinen Funktionskriterien höhere Mittelwerte erreicht als bei den brustspezifischen. Das bedeutet, dass die brustabhängigen Funktionen stärker eingeschränkt waren, als die allgemeinen. Gleiches Ergebnis spiegelte sich auch in den Funktionssummen wider (MW: 82,79±15,87 vs.

67,16±16,27). Bei den allgemeinen Funktionsskalen wurden fast nur ausgezeichnete Ergebnisse erreicht. Die soziale Funktion hatte dabei den höchsten Mittelwert (93,03±19,28), gefolgt von der Arbeitsfähigkeit (86,32±28,27), der körperlichen Funktion (83,78±14,74) und der kognitiven Funktion (83,08±23,30). Die emotionale Funktion wies den niedrigsten Mittelwert (74,50±25,58) auf und erreichte somit durchschnittlich nur gute Ergebnisse. Bei den brustspezifischen Funktionsskalen reichte die Spanne der Mittelwerte von einem ausgezeichneten Körpergefühl (86,32±20,91), über eine gute Zukunftsperspektive (68,16±39,11) bis hin zu einer mäßigen Sexualfunktion (31,34±29,09). Diejenigen, die sexuell aktiv waren, hatten hingegen im Mittel eine gute Sexualfreude (61,11±24,56). Bei der Betrachtung aller Funktionsskalen hatte die Sexualfunktion mit Abstand das größte Defizit.



**Abb. 7: Mittelwertverteilung der Globaleinschätzung und der Funktionsskalen**

Bei der Analyse der *Symptomskalen* (Abb. 7) wies sowohl die allgemeine als auch die brustspezifische Symptomsumme ausgezeichnete Mittelwerte (16,46±14,71 vs. 16,71±13,91) vor. Zu den häufigeren allgemeinen Symptomen zählten Schlafstörung (MW: 40,30±36,94), Schmerzen (MW: 29,60±35,03) und Müdigkeit/Erschöpfung (MW: 25,37±28,28). Bei den krankheitsspezifischen Symptomen wurde im Mittel mehr über Armsymptome (MW: 31,01±29,87) als über Brustsymptome (MW: 9,95±17,78) geklagt.

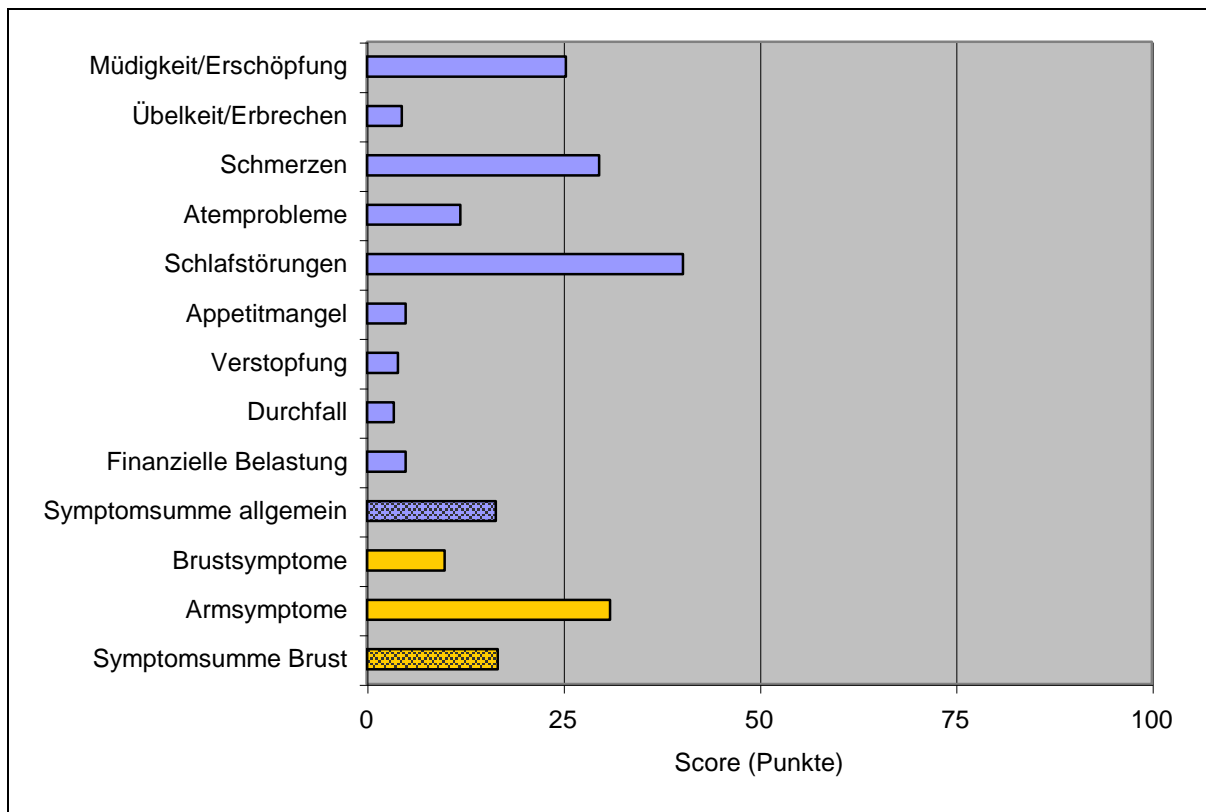


Abb. 8 : Mittelwertverteilung der Symptomskalen

### 3.4.2 Objektive Beurteilung der Lebensqualität (Spitzer-Index)

Das Ergebnis des Spitzer-Index zeigte, dass das untersuchte Patientenkollektiv eine hohe Lebensqualität vorwies (Tab.29). Die meisten Frauen (79,1%) erhielten die höchste Punktzahl und hatten somit keine für den Arzt sichtbare Einschränkung. Der niedrigste vergebene Punktwert betrug 7. Der Mittelwert des Spitzer-Index lag bei  $9,69 \pm 0,7$ .

Tab. 29: objektive Lebensqualität (Spitzer-Index)

| Gesamtpunktzahl | (Spitzer-Index) | Anzahl der Patientinnen | %    |
|-----------------|-----------------|-------------------------|------|
| 10 Punkte       | (10)            | 53                      | 79,1 |
| 9 Punkte        | (9)             | 9                       | 13,4 |
| 8 Punkte        | (8)             | 3                       | 4,5  |
| 7 Punkte        | (7)             | 2                       | 3,0  |

Bei der Betrachtung der fünf Einzelkategorien gab es keine Patientin, die null Punkte erhielt. Eine Beeinträchtigung der Aktivität wurde bei 6% (n=4), des Alltags bei 3% (n=2), der Gesundheit bei 7,5% (n=5) und der Zukunft bei 14,9% (n=10) der Frauen beobachtet. Diese erhielten in der Einzelbewertung einen Punkt. Probleme mit der Umwelt waren bei keiner Patientin zu sehen.

### 3.4.3 Univariate Analyse der subjektiven und objektiven Lebensqualität

#### Vergleich: subjektive und objektive Lebensqualität

Der Vergleich der subjektiven (EORTC) mit der objektiven (Spitzer-Index) Lebensqualität zeigte eine hoch signifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ). Diese waren bei der Globaleinschätzung und den Funktionsscores gleich- und bei den Symptomscores entgegengesetzt gerichtet. Sie stimmten somit in der Beurteilung der Lebensqualität überein.

#### Univariate Analyse der subjektiven Lebensqualität (EORTC- QL2)

Es wurde die subjektive Globaleinschätzung der Lebensqualität (EORTC-QL2) mit den Ausgangsdaten, den akuten und chronischen Nebenwirkungen sowie mit dem subjektiven und objektiven kosmetischen Ergebnis verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zum Menopausenstatus und Allgemeinzustand zur Therapie sowie zur lokoregionären Dysästhesie als Spätnebenwirkung (Tab.30).

Tab. 30: Analyse der subjektiven Lebensqualität (EORTC-QL2)

| Veränderung                 |                       | n  | EORTC-QL2  |                    |
|-----------------------------|-----------------------|----|------------|--------------------|
|                             |                       |    | Mittelwert | Standardabweichung |
| <b>CTC-Allgemeinzustand</b> | 0                     | 43 | 72,29      | ± 17,98            |
|                             | 1                     | 21 | 63,89      | ± 21,78            |
|                             | 2                     | 3  | 36,11      | ± 41,11            |
| <b>Menopausenstatus</b>     | <i>prämenopausal</i>  | 24 | 61,11      | ± 24,29            |
|                             | <i>perimenopausal</i> | 11 | 62,12      | ± 22,47            |
|                             | <i>postmenopausal</i> | 32 | 75,26      | ± 16,87            |
| <b>Dysästhesie</b>          | <i>nein</i>           | 31 | 73,92      | ± 17,71            |
|                             | <i>ja</i>             | 36 | 62,96      | ± 23,44            |

Der Allgemeinzustand während der Therapie stand in signifikantem Zusammenhang zur Globaleinschätzung. Je größer die Einschränkung des Allgemeinzustandes um so schlechter war auch die Beurteilung der Lebensqualität bei der Kontrolluntersuchung ( $p=0,009$ ).

Hinsichtlich des Menopausenstatus der Patientin konnten auch signifikante Mittelwertunterschiede nachgewiesen werden. Eine bessere subjektive Einschätzung der Lebensqualität hatten Frauen, die bei Diagnosestellung die Menopause erreicht hatten ( $p=0,029$ ).

Eine weitere signifikante Abhängigkeit wurde zwischen einer lokoregionären Dysästhesie und der Globaleinschätzung gefunden. Betroffene mit Sensibilitätsstörungen bewerteten ihre Lebensqualität schlechter als Patientinnen ohne diese Nebenwirkung ( $p=0,037$ ).

### Univariate Analyse der objektiven Lebensqualität (Spitzer-Index)

Auch die objektive Lebensqualität wurde mit den Ausgangsdaten, den akuten und chronischen Nebenwirkungen sowie dem subjektiven und objektiven kosmetischen Ergebnis verglichen. Als abhängige Faktoren wurden der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Therapie und der Kontrolluntersuchung sowie die Nebenwirkungen lokoregionäre Dysästhesie und Volumendifferenz der Brüste nachgewiesen (Tab.31).

Tab. 31: Analyse der objektiven Lebensqualität (Spitzer-Index)

| Veränderung                   |      | n  | Spitzer-Index |                    |
|-------------------------------|------|----|---------------|--------------------|
|                               |      |    | Mittelwert    | Standardabweichung |
| <b>CTC-Allgemeinzustand</b>   | 0    | 43 | 9,79          | ± 0,51             |
|                               | 1    | 21 | 9,67          | ± 0,73             |
|                               | 2    | 3  | 8,33          | ± 1,53             |
| <b>RTOG-Allgemeinzustand</b>  | 0    | 63 | 9,81          | ± 0,47             |
|                               | 1    | 4  | 7,75          | ± 0,96             |
| <b>Dysästhesie</b>            | nein | 31 | 9,87          | ± 0,34             |
|                               | ja   | 36 | 9,53          | ± 0,88             |
| <b>Mamma Volumendifferenz</b> | nein | 4  | 10,00         | ±0,00              |
|                               | ja   | 60 | 9,65          | ±0,73              |

Wie die Beurteilung der Lebensqualität durch den Patienten stand auch die des Arztes in signifikantem Zusammenhang zum CTC-Allgemeinzustand unter der Therapie. Je schlechter der Ausgangszustand war, umso niedriger fiel auch der Spitzer-Index aus, das heißt, umso schlechter war die Einschätzung der Lebensqualität durch den Arzt ( $p=0,01$ ).

Der RTOG-Allgemeinzustand zum Untersuchungszeitpunkt war Grundlage für die Bewertung des Spitzer-Index. Dies erklärte auch den hoch signifikanten Zusammenhang ( $p<0,001$ ).

Auch zwischen dem Spitzer-Index und dem Auftreten einer lokoregionären Dysästhesie, sowie einer Volumendifferenz der Brüste bestanden signifikante Mittelwert-Unterschiede. Höhere Mittelwerte und somit eine bessere Lebensqualität wurde bei Patientinnen ohne Sensibilitätsstörungen ( $p=0,036$ ) bzw. ohne Volumendifferenz ( $p<0,001$ ) verzeichnet. Bei den Patientinnen ohne Seitenunterschied erhielten sogar alle den höchsten Punktwert.

Tumor- und Behandlungsabhängige Faktoren sowie die subjektive und objektive Bewertung des kosmetischen Ergebnis hatten keinen Einfluss auf die Beurteilung der Lebensqualität.

## 4 Diskussion

### 4.1 Kosmetisches Ergebnis

Ein gutes kosmetisches Ergebnis ist neben der Tumorkontrolle ein weiteres wichtiges Ziel bei der Behandlung des Mammakarzinoms. In der vorliegenden Untersuchung war der größte Teil der Patientinnen (83,0%) mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden. Auch eine Vielzahl publizierter Studien zeigte eine ähnliche subjektive Bewertung (Tab.34). Die prozentuale Verteilung der ausgezeichneten und guten kosmetischen Ergebnisse lag hierbei zwischen 75,0 % und 95,8%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Patientenbeurteilung nicht nur auf ästhetischen Ergebnissen basierte. Sie stellte eher ein komplexes Element dar, in das Körpergefühl, Alter, Umweltfaktoren und psychosoziale Probleme, wie die Angst vor einem Rezidiv, einbezogen wurden (87). Dies spiegelte sich auch in den Untersuchungen von *Patterson et al* (74) wider. Dort beurteilten 94% der Patientinnen das Erscheinungsbild der behandelten Brust mit ausgezeichnet oder gut, obwohl 50% von ihnen von mäßigen bis großen Unterschieden zwischen beiden Seiten berichteten. Der Arzt hingegen bewertete fachlich neutral das sichtbare Resultat der Therapie. Unter seinem kritischen Blick fiel das Ergebnisse schlechter aus. In der Literatur lag dabei die Bewertung „ausgezeichnet bis gut“ zwischen 44,7% und 88,7% (Tab.32). In der vorliegenden Studie waren es sogar nur 40,3%. Ursächlich hierfür waren vor allem die Asymmetrie zwischen beiden Brüsten aufgrund von Verziehungen und Volumenunterschieden.

**Tabelle 32: Studienvergleich von Patienten- und Arztbeurteilung des kosmetischen Ergebnisses**

| Studie                             |        | n    | Median (Jahre) | Patientenbeurteilung  |                    | Arztbeurteilung       |                    |
|------------------------------------|--------|------|----------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| Autor                              | (Jahr) |      |                | ausgezeichnet bis gut | mäßig bis schlecht | ausgezeichnet bis gut | mäßig bis schlecht |
| <i>Rohrberg</i>                    | (2007) | 67   | 8,3            | 83,0                  | 17,0               | 40,3                  | 59,7               |
| <i>Al-Ghazal</i> <sup>(2)</sup>    | (1999) | 254  | 3,1            | 90,5                  | 9,5                | 79,0                  | 11,0               |
| <i>Bader</i> <sup>(5)</sup>        | (1987) | 79   | o.A.           | 88,0                  | 12,0               | 68,0                  | 32,0               |
| <i>Bayerl</i> <sup>(7)</sup>       | (2001) | 270  | 4,0            | 81,0                  | 19,0               | 73,0                  | 27,0               |
| <i>Borger</i> <sup>(13)</sup>      | (1987) | 58   | 2,8            | 88,0                  | 12,0               | 64,0                  | 36,0               |
| <i>Boyages</i> <sup>(15)</sup>     | (1988) | 105  | 2,2            | 75,0                  | 25,0               | 55,0                  | 45,0               |
| <i>Christie</i> <sup>(20)</sup>    | (1996) | 47   | 3,3            | 89,4                  | 10,6               | 44,7                  | 55,3               |
| <i>Harris</i> <sup>(47)</sup>      | (1978) | 29   | 3,4            | 81,0                  | 19,0               | 66,0                  | 34,0               |
| <i>Kaija</i> <sup>(52)</sup>       | (1997) | 144  | >4,0           | 89,0                  | 11,0               | 75,0                  | 25,0               |
| <i>Krishnan</i> <sup>(57)</sup>    | (2001) | 54   | 6,0            | 82,0                  | 18,0               | 70,3                  | 29,7               |
| <i>Matory</i> <sup>(66)</sup>      | (1990) | 57   | 3,0            | 80,0                  | 20,0               | 50,0                  | 50,0               |
| <i>Olivotto</i> <sup>(73)</sup>    | (1996) | 183  | 6,7            | 95,8                  | 4,2                | 88,7                  | 11,3               |
| <i>Roelstraete</i> <sup>(83)</sup> | (1993) | 115  | 4,0            | 94,0                  | 6,0                | 61,0                  | 39,0               |
| <i>Romestaing</i> <sup>(84)</sup>  | (1997) | 1024 | 3,3            | 90,0                  | 10,0               | 85,0                  | 15,0               |
| <i>Taylor</i> <sup>(104)</sup>     | (1985) | 458  | 4,4            | 87,0                  | 13,0               | 81,0                  | 29,0               |

Der Vergleich der subjektiven und objektiven Bewertung des kosmetischen Resultates ergab mit einem Kappa-Wert von  $-0,107$  keine Übereinstimmung (89). Diesen deutlichen

Unterschied konnte auch die Arbeitsgruppen um *Kaija* (52) mit einem Kappa-Wert von 0,07 und um *Sneeuw* (100) mit  $\kappa < 0,10$  in ihren Untersuchungen nachweisen.

Um möglichst gute kosmetische Resultate zu erzielen, ist es wichtig zu wissen, welche Faktoren das Ergebnis am meisten beeinflussen. Diese Frage war und ist Gegenstand zahlreicher klinischer Untersuchungen. Einige Autoren sind der Meinung, dass das kosmetische Ergebnis am meisten durch das Ausmaß der Operation beeinflusst wird (21, 47, 48, 72, 77, 81). Andere Autoren beschreiben die Strahlentherapie als wichtigsten Einflussfaktor auf das kosmetische Ergebnis (34, 79, 81). Ein signifikanter Zusammenhang von beiden, sowohl der Operationstechnik als auch dem strahlentherapeutischen Vorgehen zeigte sich in den Untersuchungen der Arbeitsgruppen um *Dewar* (29), *Sauer* (92) und *Wazer* (113), wobei die Strahlenfolgen erst später sichtbare Veränderungen hervorriefen. Zu den Operationsfolgen zählten der Volumenunterschied zwischen den Brüsten und die Verziehung der Mamille in Abhängigkeit vom Ausmaß der Tumorsektion und der Schnittführung. Als radiogene Spätnebenwirkungen wurden Fibrosen, Hautveränderungen, Brustbeschwerden und Rippenfrakturen genannt. In den Untersuchungen von *Sacchini et al* (87) zeigte sich bei der Verwendung von einer Standarddosis von 50 Gy, verabreicht über zwei gegenüberliegende Tangentialfelder in Kombination mit einem Boost von 10 Gy, keine Verschlechterung von Brustsymmetrie und kosmetischem Ergebnis im Vergleich zu Patientinnen mit brusterhaltender Operation ohne Strahlentherapie. Als Strahlennebenwirkungen traten Teleangiektasien und Pigmentveränderungen auf. Andere Behandlungsfolgen wie Arm- oder Brustödem waren in beiden Gruppen gleich häufig. Eine zusätzliche Strahlentherapie ermöglichte jedoch eine bessere lokale Tumorkontrolle (54, 109). Die Verbesserung strahlentherapeutischer Verfahren nach BET führte zu einer deutlichen Reduktion von akuten und chronischen Nebenwirkungen sowie einer Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses. In Bezug auf die Kosmetik traten nun andere Faktoren in den Vordergrund. Dazu zählten der Sitz des Tumors, Brustgröße, postoperative Infektion oder Hämatom und die begleitende adjuvante Chemotherapie (1, 43, 113). *Fagundes et al* (32) fanden in einer multivariaten Analyse heraus, dass die schlechtesten kosmetischen Ergebnisse nach Quadrantenresektion, Strahlenbehandlung des Tumorbettes mit zusätzlichem Boost und adjuvanter Chemotherapie erzielt wurden. Auch *Moody et al* (68) sahen als wichtigste Einflussfaktoren Resektionsvolumen, Narbe, Strahlendosis, Fraktionierungsschema und adjuvante Chemotherapie.

In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des kosmetischen Ergebnisses mit Tumorstadium, Operationsart und Nachresektion. Das Tumorstadium war abhängig von der Tumorgöße. Mit zunehmender Größe des Tumors musste mehr Brustgewebe entfernt



werden. Dadurch wurde der Unterschied zur Gegenseite größer und das kosmetische Ergebnis schlechter. Ähnlich war es bei der Operationsart. Im Vergleich zur Tumorektomie wurde nach Quadrantenresektion ebenfalls eine schlechtere Bewertung beobachtet. Auch bei der Nachresektion war das entfernte Gesamtbrustvolumen größer als bei der Primäroperation. Außerdem führte dieser Eingriff in schon vorgeschädigtes Gewebe häufig zu einer gestörten Wundheilung. Die Strahlentherapie hatte hingegen keinen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis. Dies ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass eine für damalige Verhältnisse sehr moderne Bestrahlungstechnik eingesetzt wurde. Anstelle der in den 80er Jahren vielerorts noch üblichen Kobalt-Bestrahlung verwendete man grundsätzlich hochenergetische Photonenbestrahlung eines Beschleunigers.

Die subjektive Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses stand bei dem untersuchten Patientenkollektiv in keinem signifikanten Zusammenhang zu den untersuchten patienten-, tumor- und behandlungsabhängigen Faktoren sowie den akuten und chronischen Nebenwirkungen. In der Literatur fanden sich nur wenige Angaben über Einflussfaktoren auf die Selbsteinschätzung. Sie stellt eine sehr komplexe Bewertung dar, in die nicht nur das sichtbare Ergebnis sondern auch vielfältige emotionale Faktoren einfließen. Die positive Beurteilung durch die Patientin spiegelte sich in der Studie von *Bayerl et al (7)* auch in einer hohen Therapieakzeptanz wider. *Patterson et al (74)* fanden heraus, dass die subjektive Einschätzung der Kosmetik sowie die Allgemeinzufriedenheit abhängig waren von der Narbenlänge. Gründe für eine Unzufriedenheit waren außerdem Seitenunterschiede aufgrund des reduzierten Volumens sowie Verhärtungen und Verziehungen der behandelten Brust, chronische Brustschmerzen und ein Brust- oder Armödem. Einen Einfluss von Tumorgröße, Strahlentherapie und Chemotherapie konnten sie ebenfalls nicht beobachten. *Hamilton et al (46)* fanden schlechtere kosmetische Ergebnisse und mehr subjektive Nebenwirkungen, wenn die Operation umfangreicher war als eine Tumorexstirpation.

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen möglichen Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis separat betrachtet.

### **Patienten-abhängige Faktoren**

Wie in vielen anderen klinischen Studien (*5, 9, 44, 45, 56, 69, 72, 85, 90, 100, 101, 108, 113*) konnte hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem kosmetischen Ergebnis und dem **Alter** der Patientin gefunden werden. *Sneeuw et al (100, 101)* fanden heraus, dass nicht nur das kosmetische sondern auch das funktionelle Ergebnis vom Alter unabhängig ist. Andere wenige Autoren hingegen beschrieben bessere kosmetische Ergebnisse bei jüngeren Patientinnen und schlechtere vor allem bei den über 60-jährigen (*78, 103, 104,*

105). Dabei ist aber anzumerken, dass in einer Studie bei den über 60-Jährigen auch ein größeres Gewebevolumen entfernt wurde (104), in einer anderen war der Zusammenhang nur eine Tendenz ohne Nachweis einer Signifikanz (103). *Pezner et al* (78) sahen die Ursache für schlechtere kosmetische Ergebnisse bei älteren Frauen in einer mit dem Alter zunehmenden Brustretraktion.

Der **Menopausenstatus** zeigte in dieser wie auch in anderen Untersuchungen (5, 45, 108) keinen signifikanten Zusammenhang zum kosmetischen Resultat. Bei den postmenopausalen Patientinnen entwickelte sich jedoch häufiger eine Brustfibrose als bei den prä- oder perimenopausalen Frauen. *Taylor et al* (104) beschrieben hingegen deutlich schlechtere kosmetische Ergebnisse bei Patientinnen in der Menopause und sahen als Ursache den anatomisch höheren Anteil des Fettgewebes im Vergleich zum Drüsengewebe.

Das **Gewicht** bzw. der **Body Mass Index (BMI)** der untersuchten Patientinnen hatte wie in einer Studie von *Bader et al* (5) keinen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis. In den Untersuchungen von *Clarke et al* (22) hingegen wurden überwiegend (90%) ausgezeichnete Ergebnisse bei einem Körpergewicht unter 60 kg nachgewiesen. Eine deutliche Verschlechterung der Kosmetik wurde bei einem Gewicht über 80 kg beobachtet (ausgezeichnete Ergebnisse in nur 16%). Als mögliche Ursachen sahen sie bei den übergewichtigen Patientinnen den höheren Fettgehalt, eine Dosisinhomogenität innerhalb der Brust und Schwierigkeiten bei der genauen lokalen Dosisapplikation. Auch *Gray et al* (43) fanden signifikant schlechtere kosmetische Ergebnisse bei schweren Frauen. Welche Veränderungen der Brust dabei auftraten, wurde jedoch nicht beschrieben. In der vorliegenden Studie traten mit zunehmenden BMI verstärkt Teleangiektasien und Hyperpigmentierungen der Haut als Therapienebenwirkungen auf. Ursache hierfür könnte ein höherer Östrogenspiegel aufgrund des größeren Fettgewebsanteils sein.

Eine Abhängigkeit des kosmetischen Resultates von der **Brustgröße** wurde in vielen Publikationen beschrieben. Mit zunehmender Brustgröße fiel das Ergebnis dabei schlechter aus (7, 16, 22, 28, 29, 43, 44, 46, 48, 68, 72, 81). In der Untersuchung von *Clarke et al* (22) zeigte sich bei allen Patientinnen mit der Brustkörbchengröße Cup A ein ausgezeichnetes Ergebnis, bei Frauen mit Cup D waren es nur 50%. Bei *Ray et al* (82) traten exzellente Ergebnisse bei Cup A/B in 92%, bei Cup C und größer in nur 64% der Fälle auf. Die Ursache wurde darin gesehen, dass große, hängende Brüste die Strahlentherapie schlechter tolerieren als kleinere (28). Häufigkeit und Ausprägung von tastbaren Verhärtungen in der behandelten Brust nahmen mit der Brustgröße signifikant zu (7, 16, 22, 48). *Brierley et al* (16) wiesen eine palpable Fibrose bei kleinen Brüsten (Cup A) in 9%, bei großen Brüsten

(Cup C/D) hingegen in 36% nach. Als Ursache wurde einerseits eine vermehrte Strahlenempfindlichkeit des höheren Fettgehaltes von großen Brüsten diskutiert (22). Andererseits waren das Ausmaß und das Volumen der Dosisinhomogenitäten bei großen Brüsten ausgeprägter (7, 68). Mit Hilfe einer computertomographischen Untersuchung erbrachten *Moody et al* (68) den Nachweis verstärkter Inhomogenitäten, die aufgrund von größerer Feldverteilung, stärkerer Veränderung in der äußeren Kontur über und unter der zentralen Ebene und potentiell häufigeren Schwierigkeiten bei der Erstellung stabiler Behandlungsschemata bei Frauen mit großen Brüsten auftraten. Die daraus resultierende Dosiserhöhung bei der postoperativen Strahlentherapie führte zu einer Fibrosierung des Fett- und Drüsengewebes der behandelten Brust mit nachfolgender Retraktion und Asymmetrie (7). Neben der Fibrose traten auch andere Spätnebenwirkungen signifikant häufiger bei großem Brustumfang und großer Körbchengröße auf (16, 22, 29, 48, 68). In der Studie von *Moody et al* (68) zeigten 6% der kleinen, 22% der mittelgroßen und 39% der großen Brüste Spätveränderungen. *Ray et al* (82) verzeichneten ausgeprägtere Brustödeme, *Harris et al* (48) häufiger Einziehungen und *Olivotto et al* (73) beschrieben häufiger Teleangiektasien vor allem im unteren Brustfeld bei großen Brüsten. Untersuchungen von *Gray et al* (43) zeigten eine Zunahme der Asymmetrie und eine verstärkte Retraktion bei großen Brüsten. Teleangiektasien nahmen zwischen 3. und 5. Jahr nach Therapiebeendigung bei den großen Brüsten zu. In Bezug auf Brustödem, Fibrose, Hautdicke und Einziehungen konnten sie jedoch keinen Unterschied nachweisen. Das kosmetische Ergebnis war nur im ersten Jahr bei großen Brüsten schlechter, später, nach über 3 Jahren, zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr. In weiteren Studien konnte wie in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen Brustgröße und dem kosmetischen Ergebnis bzw. den Nebenwirkungen festgestellt werden (17, 45, 69, 77).

### **Tumor-abhängige Faktoren**

In dieser Studie wurde in Übereinstimmung mit anderen Autoren (22, 26, 29, 44, 85, 90, 104, 113) ein Zusammenhang zwischen dem kosmetischen Ergebnis und der **Tumorgröße** bzw. dem **Tumorstadium** gefunden. Bei Patientinnen mit T1-Tumoren (maximal 2 cm) wurden schlechte Resultate in nur 18,2 % verzeichnet, im Gegensatz dazu waren es bei den T2-Tumoren 63,6%. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Untersuchung von *Pierquin et al* (79) mit schlechten Ergebnissen in 10% bei T1-, 34% bei T2- und 50% bei T3-Tumoren. In einer multivariaten Analyse von *Dewar et al* (29) stellte die Tumorgröße neben den chirurgischen und strahlentherapeutischen Verfahren den stärksten Einflussfaktor dar. *Clarke et al* (22) beschrieben Tumoren über 4 cm als bedeutendsten Faktor für ungünstige kosmetische Ergebnisse. Ausgezeichnete Resultate hingegen fanden *Rose et al* (85) in 73% bei T1- und in 55% bei T2-, *Taylor et al* (104) in 41% bei T1- und in 30% bei T2-Tumoren.

Wazer *et al* (113) beschrieben schlechtere Ergebnisse bei palpablen im Vergleich zu mammographisch entdeckten Tumoren. Eine Erklärung dafür war, dass bei größeren Tumoren die Entfernung in toto auch ein größeres Resektionsvolumen und damit einen größeren Volumenverlust der betroffenen Seite bedeutete, was zu einer größeren Seitendifferenz zwischen beiden Brüsten führte. Dies bestätigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Mit zunehmender Tumorgöße nahm auch die Volumendifferenz signifikant zu. Im Gegensatz hierzu stellte sich in anderen Studien heraus, dass das kosmetische Resultat von der Tumorgöße unabhängig war (5, 9, 45, 56, 105). Taylor *et al* (104) sahen die Ursache dafür im Verhältnis des entnommenen Brustvolumens zur Brustgröße und zur Bestrahlungsdosis.

Die **Lokalisation** des Tumors spielte in einigen Studien bezüglich des kosmetischen Ergebnisses und der Spätnebenwirkungen keine Rolle (9, 45, 56, 69, 72, 85, 104, 113). Andere Publikationen wiesen ein schlechteres Resultat bei einem Tumorsitz in den unteren Quadranten (44, 88) bzw. im unteren äußeren Quadranten nach (90). Krishnan *et al* (56) fanden dagegen die meisten ungünstigen Ergebnisse bei einer Tumorlokalisierung im unteren inneren Quadranten. Die beste Kosmetik wurde in dieser Studie bei zentralgelegenen Tumoren mit 72% ausgezeichneten bis guten Ergebnissen erreicht. Im unteren inneren Quadranten waren es hingegen nur 27%, im unteren äußeren 38% und in den oberen 48%. Auch in den Untersuchungen von Steeves *et al* (103) zeigten sich schlechtere Ergebnisse im inneren als im äußeren Quadranten. In der hier vorgestellten Studie bestand zwar keine Abhängigkeit des kosmetischen Ergebnisses von der Tumorlokalisierung, es wurden jedoch bei einem Tumorsitz in den inneren Quadranten häufiger ein Brustödem beobachtet, wohingegen es bei Tumoren in den äußeren Quadranten nie auftrat. Eine Erklärung dafür konnte jedoch nicht gefunden werden. Sacchini *et al* (88) fanden weniger zufriedenstellende Resultate bei einem oberen äußeren Tumorsitz. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass bei dieser Lokalisation die Quadrantenresektion mit der Axilladissektion „en bloc“ durchgeführt wurde und es dadurch zu einer verstärkten Verziehung kam. Van Limbergen *et al* (108) beschrieben eine häufigere Brustretraktion bei einem Tumor in den unteren Quadranten und eine verstärkte Mamillenverziehung nach oben bei einem oberen bzw. nach medial bei einem medialen Tumorsitz.

### **Operations-abhängige Faktoren**

Voraussetzungen für die Entscheidung zur brusterhaltenden Therapie sind die Entfernbarkeit des Primärtumors im Gesunden ohne entstellende kosmetische Deformierung der Brust und die Vermeidung eines Tumorrezidivs. Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle: Größe des Primärtumors, Brustvolumen, Brust-Tumor-Relation, Tumorage, Ausmaß der

chirurgischen Gewebeentnahme, Vorkommen von Mikrokalzifikationen, Wuchsform des Tumors, seine histologische Differenzierung und der Zustand der axillären Lymphknoten (4, 28, 93). Während in den 90er Jahren die brusterhaltende Operation bevorzugt bei einem Tumordurchmesser bis zu 3 cm (in Sonderfällen auch 4 cm) angewandt wurde (94), spielt heute eher das Größenverhältnis von Tumor und Brust eine Rolle. Kontraindikationen für eine BET stellen das inflammatorische und das multizentrische Mammakarzinom sowie intramammäre Rezidive und Zweitmalignome dar (4, 6, 54).

Die brusterhaltende Therapie sollte immer zu einem kosmetisch zufriedenstellenden Ergebnis führen. Das **Ausmaß** und die **Technik** der Operation spielen dabei eine entscheidende Rolle (22, 26, 45, 48, 61, 89, 104, 113). Beste Ergebnisse verzeichneten *Clarke et al* (22) bei kleinen Tumoren und einer guten OP-Technik. Die Schnittführung und die Narbenlänge hatten ebenfalls einen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis (15, 17, 45, 48, 66, 74, 104, 108). Negativ beeinflusst wurde das Ergebnis außerdem vom Resektionsvolumen bei *Olivotto et al* (72)  $\geq 70\text{cm}^3$ , bei *de la Rochefordiere et al* (26) über  $86\text{cm}^3$  und bei *Taylor et al* (104) über  $100\text{cm}^3$ . *Matory et al* (66) stellten fest, dass der Einfluss des resezierten Volumens auf das kosmetische Ergebnis von der Brustgröße abhängig ist. Auch das Ausmaß der Hautentfernung beeinträchtigte das Resultat (66, 104).

Einige Autoren beschrieben deutlich bessere kosmetische Ergebnisse nach **Tumorexzision** als nach **Quadrantenresektion** (32, 46, 88, 104, 108). Dies bestätigte sich auch in dieser Untersuchung. Hier fand man eine ausgezeichnete oder gute Bewertung in 66,7% der Fälle mit Tumorexzision und nur bei 32,7% nach Quadrantenresektion. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Arbeitsgruppen um *Fagundes* (32) mit 77% vs. 53% und um *van Limbergen* (108) mit 56% vs. 37%. Als Ursache hierfür zeigten sich beim untersuchten Patientenkollektiv häufiger Verziehungen und größere Volumendifferenzen nach Resektion des gesamten Quadranten. Mittels objektiver Messungen bestätigten auch *Sacchini et al* (88) und *van Limbergen et al* (108) eine Zunahme der Verziehung der Brustwarze v.a. vertikal bzw. einen größeren Unterschied des Mamillenabstandes zum unteren Brustrand im Seitenvergleich. Nebenwirkungen wie lokale Fibrose, Armödem oder Teleangiektasien traten in den Untersuchungen von *Fagundes et al* (32) häufiger nach Quadrantenresektion auf. Auch die Studie von *Hamilton et al* (46) zeigte mehr Nebenwirkungen, wenn die Operation ausgedehnter war als eine Tumorexzision.

Die **Axilladisektion** ist Voraussetzung für ein exaktes pathohistologisches Staging und dient somit auch der Einschätzung der Prognose und der Entscheidung über eine adjuvante Therapie. Da in dieser Studie nur zwei Patientinnen keine Axilladisektion erhielten, war ein

valider Vergleich nicht möglich. In der Literatur wurde der Einfluss der axillären Lymphknotenausräumung auf die Therapiefolgen und das kosmetische Ergebnis unterschiedlich bewertet. In einigen Untersuchungen wurde kein Zusammenhang zu den Spätnebenwirkungen (46, 90) und dem kosmetischen Resultat (9, 104) festgestellt. *Rose et al* (85) berichteten zwar von ungünstigeren Ergebnissen nach Axilladisektion innerhalb der ersten 18 Monate (61% vs. 75% ausgezeichnet), nach zwei Jahren konnten sie jedoch kaum noch einen Unterschied feststellen, nach fünf Jahren waren die Ergebnisse nicht mehr different (65% ausgezeichnet). *Roelstraete et al* (83) fanden hingegen auch nach vier Jahren Nachbeobachtungszeit deutlich schlechtere Resultate nach Axilladisektion. Sie berichteten von mäßigen bis schlechten kosmetischen Ergebnissen bei 49% der Frauen mit und bei 19% der Frauen ohne axillärer Lymphknotenausräumung. Ähnliche Ergebnisse beobachteten *Touboul et al* (105) mit 30% vs. 11%. Die häufigsten Komplikationen nach axillären Lymphknotenentfernung waren Armödeme (9, 27, 61, 93), Brustödeme (9, 15, 93) und Teleangiektasien (83). In den Untersuchungen von *Wazer et al* (113) wurden Spätnebenwirkungen nur nach Axilladisektion beobachtet (8% vs. 0%). Diese waren abhängig vom Ausmaß sowie der Anzahl der entfernten Lymphknoten. Bei Patientinnen mit Spätfolgen waren zahlenmäßig mehr Lymphknoten entfernt worden (MW:  $16,6 \pm 7,3$  vs.  $13,0 \pm 7,6$ ). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch *Beadle et al* (9). Sie fanden bei der Entfernung von 11 und mehr Lymphknoten häufiger Brustödeme. Auch in dem hier untersuchten Kollektiv bestätigte sich der Einfluss. Bei Patientinnen mit reduziertem Allgemeinzustand (MW:  $15,0 \pm 7,4$  vs.  $8,5 \pm 4,8$ ) und bei Frauen mit lokoregionärer Dysästhesie (MW:  $10,4 \pm 5,1$  vs.  $7,5 \pm 5,0$ ) wurden mehr Lymphknoten entfernt. Einen weiteren Einfluss hatte das Ausmaß der Axilladisektion (Level I-III). Bei einer Nachbeobachtungszeit von über sechs Jahren traten Armödeme nach Ausräumung aller drei Ebenen in 36%, hingegen bei Entfernung der Level I/II in nur 6% der Fälle auf (93). Wurde postoperativ eine Bestrahlung der Achselhöhle durchgeführt, war dies für die Folgestörungen ebenfalls bedeutsam. In der Literatur wurde eine höhere Inzidenz an Armödemem nach Axilladisektion mit anschließender lokaler Radiotherapie beobachtet (22, 62, 63). *Sauer et al* (93) beschrieben in Anlehnung an die Untersuchungen der NSABP-Gruppe (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) und der britischen Cancer Research Campaign, dass die Behandlung der Achselhöhle, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Frauen mit Brustkrebs hatte. Die Risiken einer Disektion und einer Bestrahlung der Axilla sollten sorgfältig gegenüber dem zu erwartenden therapeutischen Zweck abgewogen werden. Deshalb gibt es keine pauschale therapeutische Indikation für eine postoperative Radiotherapie nach partieller oder vollständiger Ausräumung der Achselhöhle (4, 54).

In der vorliegenden Untersuchung ließen sich Brustödeme häufiger nach **postoperativen Komplikationen** nachweisen. Bei *Dewar et al (29)* zeigte sich sogar eine Verschlechterung des kosmetischen Gesamtergebnisses nach einem postoperativen Defekt.

Auch ein erneuter chirurgischer Eingriff im Operationsgebiet, sowohl im Rahmen der **Nachresektion** von Tumorgewebe als auch eine **Zweitoperation** anderer Ursache, wirkten sich negativ auf das kosmetische Ergebnis aus. Dies bestätigte sich auch in anderen Publikationen (66, 104, 113).

### **Strahlentherapie-abhängige Faktoren**

Um eine Verbesserung der lokoregionären Kontrollraten und möglicherweise auch des Gesamtüberlebens zu erzielen, ist nach einer brusterhaltenden Operation die adjuvante Radiotherapie grundsätzlich indiziert. Die Notwendigkeit einer Strahlentherapie der gesamten Restbrust basiert auf dem Risiko von mikroskopischen Tumorresten sowohl im Tumorgebiet als auch im benachbarten Drüsengewebe. Außerdem wird häufig eine lokale Dosiserhöhung (Boost) in der Region des ursprünglichen Tumorbettes durchgeführt, da intramammäre Rezidive bis zu 70% in diesem Bereich auftreten. Die Strahlentherapie der lokoregionären Lymphabflussgebiete mit axillären, supraklavikulären und parasternalen Lymphknoten wird kontrovers diskutiert und ist bei nodalnegativen Patientinnen aktuell nicht nötig (4, 54, 118).

Die Beeinflussung der Kosmetik durch die postoperative Strahlenbehandlung ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Dabei zeigte sich unter anderem eine Abhängigkeit von der **Gesamtdosis** (61, 86, 104, 108). In einer Publikation von *van Limbergen et al (108)* war das kosmetische Ergebnis bei allen Patientinnen ausgezeichnet bis gut, wenn diese zwischen 40 Gray in 20 Fraktionen und 50 Gray in 25 Fraktionen lag. Eine Zunahme der Dosis führte zu einer deutlichen Verschlechterung der Resultate. Bei einer Gesamtdosis von über 75 Gray fiel die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses in über 30%, bei über 80 Gray sogar in 56% schlecht aus. Dabei zeigte sich vor allem eine Zunahme der Brustretraktion mit ansteigender Dosis. In den Untersuchungen von *Delouche et al (27)* wurden Dosen zwischen 40 und 70 Gray appliziert. Hier konnten ebenfalls ausgeprägte Bestrahlungsfolgen in Abhängigkeit von der Gesamtdosis festgestellt werden. Im Gegensatz dazu variierte in der vorliegenden Untersuchung die Gesamtdosis nur zwischen 48 und 56 Gray, wobei in 68,7% 50 Gray appliziert wurden. Aufgrund der geringen Dosisvarianz im mittleren Bereich waren daher, ähnlich wie bei *Sarin et al (90)* (GD: 40-50Gy) keine Strahlennebenwirkungen an der Brust in Abhängigkeit von der applizierten Strahlendosis festzustellen. Auch *Bayerl et al (7)* fanden eine gute Verträglichkeit der

Strahlenbehandlung der gesamten Brust bis zu einer Gesamtdosis von 56 Gy, was durch eine niedrige Inzidenz und Schwere von akuten und späten Therapiefolgen sowie gute kosmetische Ergebnisse belegt wurde. In zwei anderen Studien mit kürzerer Behandlungsdauer und geringere Strahlendosen (42,5 bzw. 44 Gray in 16 Fraktionen) zeigten sich im Vergleich zur konventionellen Bestrahlungsform (50 Gray in 25 Fraktionen) gleich gute kosmetische Ergebnisse ohne Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle (73, 116). Bezüglich der Strahlentoxizität wurde von einigen Autoren eine Korrelation der Gesamtdosis mit der Ausbildung von Armödemen, Verziehungen, Fibrose, Teleangiektasien und Brustschmerzen beobachtet (15, 27, 59, 61, 86, 113). Die Arbeitsgruppe um *Habibollahi* (44) konnte zwar eine späte Zunahme der Teleangiektasien bei über 50 Gray Gesamtdosis feststellen, befand aber Ödeme, Fibrose und Hyperpigmentierung als dosisunabhängig. Als seltene, jedoch besonders schwere radiogene Spätnebenwirkung fanden *Kurtz et al* (59) das Brustwandsarkom bei einer Gesamtdosis von über 60 Gray. Für den Behandlungserfolg erscheint es daher wichtig, nicht eine maximale, sondern eine optimale Therapie durchzuführen.

Auch die applizierte **Tagesdosis** wurde in einigen Veröffentlichungen mit dem Auftreten von Nebenwirkungen und dem kosmetischen Resultat in Verbindung gebracht (22, 29, 42, 90, 108, 113). Fraktionen von 4 - 6 Gy verursachten bei *van Limbergen et al* (108) eine deutliche Fibrose und schlechte kosmetische Ergebnisse. Bei *Dewar et al* (29) war das bereits bei über 3,5 Gy, bei den Gruppen um *Clarke* (22) und *Sarin* (90) schon bei 2,5 Gy Tagesdosis der Fall. Bei letzteren stellte sich die Einzeldosis sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse sogar als bedeutendster Faktor für das kosmetische Ergebnis und die Nebenwirkungen dar. Objektive Messungen mittels VESA (viscoelasticity skin analyser) bestätigten, dass eine Erhöhung der Tagesdosis häufiger zu einer Zunahme der Gewebefestigkeit führte als eine Erhöhung der Gesamtdosis (42). Des Weiteren standen hohe Einzeldosen sowohl im Zusammenhang mit akuter Erythembildung der Haut als auch mit späten Gewebereaktionen wie Teleangiektasien (29, 113). *Olivotto et al* (73) und *Whelan et al* (116) fanden bei der verkürzten Behandlung mit Einzelfraktionen von über 2,5 Gy kein Unterschied zu den konventionellen 2 Gy Gaben. *Taylor et al* (104) kamen zu gleichen Ergebnissen beim Vergleich von 1,8 vs. 2 Gy. Die Patientinnen in der vorliegenden Studie erhielten einheitlich eine konventionell fraktionierte Bestrahlung mit 5 mal wöchentlich 2 Gy. Eine Abhängigkeit der Kosmetik bzw. der Nebenwirkungen von der Tagesdosis konnte daher nicht untersucht werden.

Eine zusätzliche **Bestrahlung der Axilla** wirkte sich ebenfalls negativ auf das kosmetische Ergebnis aus (46). *Kurtz et al* (61) wiesen in der Überlappungszone von Brust- und



Axillabestrahlungsgebiet einen sogenannten Matchline-Effekt mit parasternaler Fibrose und Hautveränderungen nach. Andere Autoren berichteten von einer Zunahme an Armödemen (46, 94) und Teleangiektasien (83). *Sarin et al* (90) hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen der axillären Radiotherapie und dem Auftreten von Arm- bzw. Brustödemen feststellen. Aktuell ist eine zusätzliche Bestrahlung der Axilla routinemäßig nicht erforderlich. Diese Region sollte jedoch bestrahlt werden, wenn die Resektionsränder nicht tumorfrei waren oder eine Axilladisektion abgelehnt wurde. Eine relative Indikation besteht bei Lymphknotenmetastasierung, Lymphangiosis carcinomatosa, Einbruch von Tumorzellen in Blutgefäße und bei Infiltration in das perinodale Fettgewebe. Nach Sentinellymphknotendisektion und fehlendem Nachweis einer lymphogenen Metastasierung besteht keine Indikation (4, 54, 118).

Der lokale **Boost** wurde in der Literatur als weiterer Einflussfaktor betrachtet. Mit lokaler Aufsättigung des Tumorbettes kam es häufiger und ausgeprägter zu einer kosmetischen Beeinträchtigung (78, 90, 111, 113). Als Nebenwirkungen traten verstärkt Fibrosen, Indurationen, Brustretraktionen und Teleangiektasien auf (9, 13, 14, 61, 75, 78, 84). Dabei waren auch hier einerseits die Gesamt- und Einzeldosis (deutliche Verschlechterung: GD>16Gy, ED>2Gy), andererseits auch der Boosttyp von Bedeutung. Nach einem Elektronenboost konnten in einigen Untersuchungen bessere kosmetische Ergebnisse erzielt werden als nach einem Iridium-Implantat (81, 72, 105). Als Ursache hierfür wurden eine geringere Hautbelastung, fehlende Einstichstellen, eine geringere Dosisbelastung der Rippen, sowie eine fehlende Infektionsgefahr gesehen. Als weitere Vorteile erwiesen sich der Verzicht auf Lokal- oder Allgemeinanästhesie, die einfachere, weniger personalintensive und kosteneffektivere Handhabung, fehlende Einweisung und Kosten durch Hospitalisation sowie der geringere Einfluss auf die Lebensqualität (81, 93). In anderen Studien fand man hingegen keinen Unterschied des kosmetischen Ergebnisses beim Vergleich von Elektronenboost vs. Iridium-Implantat (17, 22, 26, 104). Die Studie von *Clarke et al* (22) wies etwas mehr Teleangiektasien nach Elektronenboost und eine leichte Zunahme der Fibrose nach Iridium-Implantat nach. In den Publikationen von *Wazer et al* (113) und *Sarin et al* (90) konnten beim Vergleich sogar bessere kosmetische Resultate nach Iridium-Implantation verzeichnet werden. Außerdem war damit eine flexiblere individuelle Dosimetrie möglich. Auch die Boostdosis und das Implantatvolumen stellten in einigen Studien Einflussfaktoren auf das kosmetische Ergebnis sowie das Aussehen und die Schwere der Fibrose dar (72, 75, 90). In anderen Untersuchungen konnte dieser Zusammenhang wiederum nicht nachgewiesen werden (22, 113). Hinsichtlich der Tumorkontrolle beobachteten *Romesting et al* (84) nach Boosterung eine signifikante Reduktion des Lokalrezidivs, während *Pezner et al* (78) keine Unterschiede feststellen konnten. Sowohl in der hier vorgestellten Analyse als

auch in den Untersuchungen von *Romesting et al (84)* und *Taylor et al (104)* ließ sich kein Zusammenhang zwischen Boost und kosmetischen Ergebnis bzw. Therapienebenwirkungen nachweisen. Laut aktueller Leitlinie kann eine lokale Dosisaufsättigung des Tumorbettes mit ca. 10 Gy die lokale Rezidivrate senken und wird daher vor allem bei jüngeren Patientinnen empfohlen (54).

Die **Bestrahlungstechnik** stellte sich in einigen Veröffentlichungen ebenfalls als abhängige Größe dar. Die Verwendung multipler Bestrahlungsfelder verursachte eine relative Inhomogenität der Strahlendosis in der Brust mit einem ungünstigen Effekt auf das kosmetische Ergebnis. Dieses verschlechterte sich dabei mit zunehmender Felderanzahl (72, 104, 113). In der Studie von *de la Rochefordiere et al (26)* konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden. Eine weitere Verschlechterung der Resultate wurde beobachtet, wenn ohne Kompensationsfilter (104) und ohne Keil (90, 113) bestrahlt wurde, da dies ebenfalls eine höhere Dosisinhomogenität zur Folge hatte.

### **Adjuvante Therapie-abhängige Faktoren**

Die adjuvante Systemtherapie in Form einer zytotoxischen Chemotherapie und/oder einer endokrinen Therapie ist ein Bestandteil des multimodalen Therapiekonzeptes beim Mammakarzinom. Laut Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group (EBCTCG) kann die adjuvante systemische Therapie sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen unabhängig vom Nodalstatus verbessern. Im Vergleich zu den Anfängen hat sich bis heute das Indikationsspektrum ausgeweitet. Dabei lässt sich eine deutliche Zunahme sowohl der zytostatisch, als auch der endokrin therapierten Frauen beobachten. Nach den aktuellen Leitlinien sollte bei allen Frauen mit einem invasiven Mammakarzinom eine adjuvante systemische Therapie in Abhängigkeit von der Risikoeinstufung und vom Rezeptorstatus in Betracht gezogen werden (51, 54).

Der Einfluss der **Chemotherapie** wurde sehr unterschiedlich bewertet. In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die adjuvant durchgeführte Chemotherapie das kosmetische Ergebnis verschlechtert (1, 8, 9, 26, 61, 63, 72, 81, 82, 85). *Beadle et al (8)* beobachteten ausgezeichnete Resultate mit Chemotherapie in nur 24%, ohne diese waren es hingegen 64%. Als Ursache vermuteten sie eine Verstärkung der Brustretraktion mit Zytostatika-Behandlung. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von *Rose et al (85)* mit 40% vs. 71%. Bei *Ray et al (82)* war der Unterschied mit 73% vs. 88% nicht ganz so groß. Auch eine Zunahme an Therapienebenwirkungen wurde mit Chemotherapie beobachtet (63, 82, 113). *Ray et al (82)* fanden Behandlungsfolgen in 41% mit und in 10% ohne Zytostatikatherapie, *Wazer et al (113)* in 19% vs. 8%. Unter der adjuvanten

Chemotherapie stieg die Inzidenz an Hautveränderungen, Fibrosen, Verziehungen, Retraktionen und Teleangiektasien, ebenso aber auch die Gefahr von Arm- und Brustödemen, Pneumonitiden und spontanen Rippenfrakturen (1, 25, 82, 93). *Markiewicz et al* (65) beobachteten ebenfalls vermehrt Armödeme, aber einen Zusammenhang mit Pneumonitiden und Rippenfrakturen konnten sie nicht feststellen. *Borger et al* (14) fanden unter Zytostatika schwere akute Hautveränderungen, konnten aber außer einer leichten Zunahme der Teleangiektasien, keinen Einfluss auf Spätveränderungen wie Brustfibrose, Hautveränderungen und Lymphödem feststellen. In anderen Publikationen wurde, wie in der vorliegenden Untersuchung, kein Zusammenhang zwischen der Chemotherapie und dem kosmetischen Ergebnis (5, 7, 25, 45, 46, 56, 65, 103, 105, 108, 113) bzw. den Therapienebenwirkungen (46, 103) beobachtet. Bei *van Limbergen et al* (108) zeigten sich zufriedenstellende kosmetische Ergebnisse in 46% mit und in 47% ohne CMF-Therapie.

Ein weiteres Thema der Diskussion ist bis heute die optimale **Sequenz** von Operation, Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie. Simultane Konzepte haben den theoretischen Vorteil, dass sowohl die lokoregionäre als auch die systemische Therapie ohne Verzögerung begonnen werden kann. Allerdings wurde dabei von ungünstigeren kosmetischen Ergebnissen und mehr Akut- und Spätkomplikationen berichtet (1, 85, 103, 104). Bei sequenzieller Vorgehensweise wurde wiederum festgestellt, dass eine zu spät begonnene Chemotherapie das Fernmetastasenrisiko, eine zu spät begonnene Radiotherapie die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs erhöht. *Sauer et al* (94) empfehlen aus diesem Grund eine intermittierende Behandlungsweise, die sogenannte „Sandwich-Technik“. Dabei wird mit 2-3 Zyklen Chemotherapie begonnen, danach erfolgt die Radiotherapie und im Anschluss wird die Chemotherapie beendet. Die Untersuchungen von *Markiewicz et al* (65) konnten keinen Zusammenhang zwischen Therapienebenwirkungen bzw. dem kosmetischen Ergebnis und der zeitlichen Applikation der Chemotherapie feststellen.

Unter der **Hormontherapie** mit Tamoxifen wurde in einigen Studien ebenfalls eine Verschlechterung der kosmetischen Ergebnisse beobachtet (23, 113). Ursächlich hierfür war vor allem eine retraktive Fibrose. Man fand bei in-vitro-Untersuchungen heraus, dass Tamoxifen in humanen Fibroblasten die Freisetzung von Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) stimulierte (23). Dieser Wachstumsfaktor hat eine mitogene Wirkung und führt auch zur Vermehrung von Fibroblasten. Mit Hilfe von Biopsien konnte in bestrahlten tumorfreien Geweben auch eine erhöhte TGF- $\beta$ -Produktion nachgewiesen werden, ohne Bestrahlung war das Gewebe dagegen TGF- $\beta$ -frei (19). Das bedeutet, dass Tamoxifen die postradiogene TGF- $\beta$ -Produktion und somit die Fibrosebildung zusätzlich verstärkt (113). Auch in dieser Studie wurden nach Hormontherapie signifikant mehr Fibrosen (23,5% vs. 3,0% ohne)

beobachtet. Einen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. *Wazer et al (113)* fanden unter der endokrinen Therapie außerdem eine Zunahme von Teleangiektasien und eine persistierende Hyperpigmentierung. In anderen Veröffentlichungen hatte die Hormontherapie keinen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis und die Nebenwirkungen (65, 104). *Sarin et al (90)* fanden sogar eine erhöhte Komplikationsrate bei Patientinnen ohne systemische Therapie (CMF bzw. CAF und/oder Tamoxifen).

### **Nachbeobachtungszeit**

Die Nachbeobachtungszeit hatte einen entscheidenden Einfluss auf das kosmetische Ergebnis und die Nebenwirkungen. Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, dass die meisten Veränderungen des kosmetischen Resultats in den ersten drei Jahren nach brusterhaltender Therapie auftraten. Nach einer Verschlechterung innerhalb von 36 Monaten wurde eine Stabilisierung beobachtet. Die Ursache hierfür schien in der späteren Manifestation von Strahlenspätfolgen wie Brustödem, Brustfibrose, Brustretraktion und Teleangiektasien zu liegen. Postoperative Veränderungen zeigten sich hingegen bereits innerhalb der ersten Wochen (1, 9, 10, 72, 79, 81, 85, 106, 113). Es wurde beobachtet, dass das Brustödem häufig schon in den ersten Monaten, längstens aber innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Bestrahlung abnimmt, während Teleangiektasien und Verziehungen innerhalb von drei Jahren zunehmen (9, 10, 22, 106). *Danoff et al (25)* bestätigten zwar auch eine Stabilisierung zwei bis drei Jahren nach brusterhaltender Therapie mit anschließender Bestrahlung, bemerkten jedoch, dass nach einer zusätzlichen Chemotherapie längere Nachbeobachtungszeiten nötig sind. In der Langzeitstudie von Marseille (11) entwickelte sich der größte Teil der Schäden ebenfalls in den ersten drei Jahren. Es wurden aber auch noch später Veränderungen beobachtet. 31% der Patientinnen, die nach fünf Jahren ein einwandfreies kosmetisches Ergebnis hatten, entwickelten bis zum 10. Jahr eine Verschlechterung, allerdings meist geringen Ausmaßes. Sogar von den Patientinnen, die nach 10 Jahren ein perfektes Ergebnis aufwiesen, entwickelten noch 22% bis zum 15. Jahr Spätveränderungen. 15 Jahre nach Therapie wurden keine Verschlechterungen mehr gesehen. Schwere Komplikationen entwickelten sich jedoch nur innerhalb der ersten fünf Jahre. Im zeitlichen Verlauf wurden bei dieser Studie aber nicht nur Verschlechterungen der Ergebnisse beobachtet. Auch nach fünf Jahren traten noch sichtliche Verbesserungen schlechter kosmetischer Resultate auf. *Taylor et al (104)* konnten eine Verschlechterung der Kosmetik über mindestens fünf Jahre beobachten. *Sauer et al (94)* machten ebenfalls die Erfahrung, dass sich Strahlenfolgen am gesunden Gewebe unter Umständen erst nach fünf und mehr Jahren einstellten. Die Langzeituntersuchungen von *Dewar et al (29)* zeigten auch nach einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren eine Verschlechterung der kosmetischen

Ergebnisse mit einer Abnahme der ausgezeichneten Resultate auf ca. 1/3 sowie einer Zunahme von Teleangiectasien, Fibrose und Brustasymmetrie.

#### **4.2 Akute Nebenwirkungen**

In der vorliegenden Studie wurden die Akutveränderungen im Therapiezeitraum retrospektiv den Krankenakten entnommen. Der Allgemeinzustand und die Hautveränderungen gingen in die Vergleichsanalyse ein. Patientinnen mit akuten Veränderungen der Haut (Erythem, Desquamation, Ödem, Epitheliolyse) wiesen in der Untersuchung schlechtere kosmetische Resultate vor. Bei ihnen wurden häufiger Teleangiectasien, Brustödeme sowie größere Volumendifferenzen gefunden. Frauen ohne akute Hautveränderungen hatten hingegen weder Teleangiectasien noch Brustödeme. Brustödeme entwickelten sich außerdem häufiger nach postoperativen Komplikationen. *Olivotto et al (73)* fanden heraus, dass ein postoperatives Brustödem, ein großes Hämatom oder eine Wundinfektion assoziiert waren mit der Ausbildung einer persistierenden Induration. In den Untersuchungen von *Wazer et al (113)* wurden nach postoperativen Hämatomen ebenfalls schlechtere kosmetische Ergebnisse beobachtet. Die Arbeitsgruppen um *Hallahan (45)* und *Moro (69)* konnten keinen Einfluss der akuten Nebenwirkungen auf die Kosmetik nachweisen.

#### **4.3 Chronische Nebenwirkungen**

Betrachtet man die Spätnebenwirkungen separat, zeigen sich im Studienvergleich große Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens (Tabelle 33).

Tabelle 33: Literaturvergleich chronischer Nebenwirkungen

| Studie                   | n   | Median (Jahre) | Teleangiectasien | Hyperpigmentierung | Brustverziehung | Brustfibrose | Brustödem | VD>10% | Armödem | Dysästhesie | Bewegungsstörung | Rippenfraktur |
|--------------------------|-----|----------------|------------------|--------------------|-----------------|--------------|-----------|--------|---------|-------------|------------------|---------------|
| Rohrberg (2007)          | 67  | 8,3            | 14,9             | 4,5                | 61,2            | 13,4         | 6,0       | 57,8   | 13,4    | 53,7        | 20,9             | 1,5           |
| Abner <sup>(1)</sup>     | 340 | 5              | --               | --                 | 60,0            | --           | 27,0      | --     | --      | --          | --               | --            |
| Al-Ghazal <sup>(2)</sup> | 254 | 3,1            | --               | --                 | --              | --           | --        | 28,0   | --      | --          | --               | --            |
| Bayerl <sup>(7)</sup>    | 270 | 4,0            | 37,0             | 36,0               | 38,0            | 48,0         | 25,0      | --     | 21,0    | 85,0        | --               | 0,4           |
| Beadle <sup>(9)</sup>    | 239 | 2,8            | 36,0             | --                 | --              | --           | 23,0      | --     | 0,0     | --          | --               | --            |
| Borger <sup>(13)</sup>   | 58  | 2,8            | 12,0             | 12,1               | --              | 24,0         | 8,6       | --     | 5,0     | --          | --               | 0,0           |
| Boyages <sup>(15)</sup>  | 105 | 2,2            | 30,0             | --                 | 67,0            | --           | 7,0       | --     | 33,0    | 70,0        | --               | 5,0           |
| Bulman <sup>(17)</sup>   | 47  | 1,0            | 70,2             | --                 | --              | 27,7         | --        | --     | --      | 42,6        | 10,6             | --            |
| Clarke <sup>(22)</sup>   | 76  | 3,5            | 5,1              | --                 | --              | 23,0         | 51,0      | --     | 14,0    | --          | --               | 2,6           |
| Delouche <sup>(27)</sup> | 410 | >2,0           | --               | --                 | --              | --           | --        | --     | 9,4     | --          | --               | --            |
| Fagundes <sup>(32)</sup> | 425 | >3,5           | 2,6              | --                 | --              | 5,2          | --        | --     | 4,9     | --          | --               | --            |
| Hoeller <sup>(49)</sup>  | 259 | 8,0            | 20,5             | 21,6               | --              | 37,1         | --        | --     | --      | --          | --               | --            |
| Krishnan <sup>(57)</sup> | 54  | 6,0            | 33,3             | --                 | 44,4            | 66,7         | --        | 79,6   | 18,6    | --          | --               | --            |
| Olivotto <sup>(73)</sup> | 183 | 6,7            | 15,0             | --                 | --              | --           | 3,0       | --     | --      | --          | --               | 0,0           |
| Pierquin <sup>(79)</sup> | 245 | >15,0          | --               | --                 | --              | 1,5          | --        | --     | 6,5     | --          | 6,0              | 1,5           |
| Rose <sup>(85)</sup>     | 593 | 5,0            | 38,0             | --                 | 57,0            | --           | 15,0      | --     | --      | --          | --               | --            |
| Sarin <sup>(90)</sup>    | 289 | 3,6            | 0,7              | --                 | --              | 2,8          | 2,4       | --     | 4,8     | --          | --               | --            |
| Wazer <sup>(113)</sup>   | 234 | 4,2            | --               | --                 | --              | --           | --        | --     | 5,1     | --          | --               | --            |

**Teleangiectasien** entwickelten sich als therapeutischer Späteneffekt innerhalb der ersten 12 bis 18 Monate, nahmen aber auch später noch zu (10, 85). Sie traten zwischen 0,7% und 70,2% auf. Dabei wurden in der Veröffentlichung mit 0,7% Vorkommen nur ausgeprägte, in der mit 70,2% hingegen alle vorhandenen Teleangiectasien einbezogen, wobei diese nur eine leichte bis mäßige Ausprägung hatten. Als Ursache der beobachteten Teleangiectasien wurde am häufigsten die Strahlentherapie gesehen. Es konnte eine Korrelation zur Strahlendosis (15, 29, 30, 44, 86), zum Boost (9, 22, 61, 75, 84) und zur axillären Bestrahlung (83) nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich eine Zunahme der radiogenen Teleangiectasien bei zusätzlicher Chemotherapie (13, 93) und Hormontherapie (113). Roelstraete et al (83) fanden vermehrt Teleangiectasien nach Axilladissektion. In der vorliegenden Untersuchung wurden ebenfalls alle Teleangiectasien im Behandlungsbereich gewertet, sie traten aber mit 14,9% deutlich weniger häufig auf. Hier wurde eine Zunahme in Abhängigkeit vom BMI beobachtet. Bei adipösen Frauen traten dabei häufiger Teleangiectasien auf. Gleiches haben auch Gray et al (43) in ihrer Studie beschrieben, in welcher der Einfluss von Gewicht, Brustumfang und Brustgröße untersucht wurde.

**Hyperpigmentierungen** fanden sich in der Literatur mit einer Häufigkeit zwischen 12,1% und 36%. *Clarke et al (22)* fanden sogar vorübergehende Hyperpigmentierungen bei allen Patientinnen im Bestrahlungsfeld, vor allem im Boostbereich. Diese bildeten sich aber innerhalb einiger Monate wieder zurück. Ein Einfluss der Hautdosis konnte nicht nachgewiesen werden (44). Es wurde aber eine höhere Inzidenz nach adjuvanter Chemotherapie (93) und Hormontherapie (113) beschrieben. Die eigenen Untersuchungen ergaben eine verstärkte Hautpigmentierungen bei 4,5% der untersuchten Frauen sowie eine Zunahme mit ansteigendem BMI.

**Brustverziehungen** entwickelten sich vor allem innerhalb der ersten drei Jahre (85). Sie traten zwischen 38% und 67% auf. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde bei 61,2% der Frauen eine Verziehung der Brust gesehen. Bei der Analyse zeigte sich ein Zusammenhang zum operativen Vorgehen. Die Symmetrieunterschiede waren dabei häufiger und ausgeprägter sowohl nach einer Quadrantenresektion im Vergleich zur Tumorexstirpation als auch nach einer Nachresektion. Diesen Zusammenhang beobachteten auch die Arbeitsgruppen um *van Limbergen (108)* und *Pezner (78)*. *Sacchini und Mitarbeiter (88)* beschrieben ausgeprägte Brustverziehungen bei Tumoren im oberen äußeren Quadranten, wenn die Quadrantenresektion und die Axilladisektion „en bloc“ durchgeführt wurde. Nach Radiotherapie zeigten außerdem hohe Gesamtdosen (15, 108) sowie die Boosterung des Tumorbettes (9) eine Zunahme der Brustretraktion. Auch eine zusätzliche Chemotherapie führte in einigen Studien zu größeren Symmetrieunterschieden (8, 82). In der multivariaten Analyse von *Pezner et al (78)* zeigte sich ein Zusammenhang zum Alter (>60 Jahre) und zum Gewicht (>75 kg) der Patientin. Letzteres bestätigte sich auch in den Untersuchungen von *Gray et al (43)*. *Bayerl et al (7)* beobachteten außerdem eine stärkere Asymmetrie in großen Brüsten aufgrund verstärkter postradiogener Fibrosierung.

Eine **Brustfibrose** fand sich in der Literatur mit einer Häufigkeit zwischen 1,5% und 66,7%. In dieser Studie wurde eine Fibrose bei 13,4% der untersuchten Frauen in Abhängigkeit zum Menopausenstatus und zur Hormontherapie gesehen. Letzterer Zusammenhang bestätigte sich auch in den Untersuchungen von *Coletta et al (23)* und *Wazer et al (113)*. Sie fanden heraus, dass Tamoxifen die postradiogene TGF- $\beta$ -Produktion und somit die Fibrosebildung verstärkt. Der Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie wurde hingegen unterschiedlich gewertet. Während *Ray et al (82)* und *Sauer et al (93)* eine höhere Inzidenz nach Zytostatikagabe beobachteten, sahen *Borger et al (13)* keinen Zusammenhang. Im Gegensatz dazu wurde der Radiotherapie in den meisten Untersuchungen eine Bedeutung für die Entstehung und den Schweregrad der Fibrose beigemessen. Als Einflussfaktoren stellten sich die Bestrahlungsdosis (29, 61, 86) und die Aufsättigung des Tumorbettes mittels

Boost (13, 14, 22, 61, 75) heraus. Ausgeprägte Fibrosen konnten v.a. in den Überlappungszonen nachwiesen werden (13, 61). In den Untersuchungen von *Harris et al* (48) und *Bayerl et al* (7) zeigte sich eine deutliche Korrelation zur Brustgröße. Als Grund dafür wurde die Dosisinhomogenität gesehen, die in großen Brüsten ausgeprägter war. Die resultierende Dosiserhöhung führte dann zu einer Fibrosierung des Fett- und Drüsengewebes der behandelten Brust. *Gray et al* (43) fanden keinen Zusammenhang zwischen Fibrose und Brustgröße. Nach *Bentzen et al* (10) kann die Fibrose auch noch Jahre nach Therapieabschluss deutlich zunehmen.

**Brustödeme** wurden in den Publikationen bei 2,4% bis 51% der Patientinnen beobachtet und zählten nicht zu den Langzeitkomplikationen. Am häufigsten traten sie im ersten Jahr auf. Danach bildeten sie sich langsam wieder zurück (9, 22, 61, 85). Vorkommen und Ausprägung waren dabei vor allem abhängig von der Axilladisektion (9, 15, 22, 61, 85, 93). In der Untersuchung von *Rose et al* (85) wurden Brustödeme in 24% mit und in 11% ohne axillärer Ausräumung beobachtet. *Clarke et al* (22) sahen bei insgesamt 51% der Patientinnen ein Lymphödem der Brust in Abhängigkeit vom Ausmaß der axillären Stagingprozedur. Nach Axilladisektion betraf es 87%, nach Probeentnahme 25% und ohne chirurgischen Eingriff an der Achselhöhle nur 7% der Frauen. Auch *Beadle et al* (9) fanden einen Zusammenhang zum axillären Operationsumfang. Bei der Entfernung von ein bis zehn Lymphknoten war das Auftreten eines Brustödems seltener als bei der Ausräumung von 11 und mehr. *Sarin et al* (90) konnten in ihren Untersuchungen den Einfluss der Axilladisektion auf das Brustödem nicht bestätigen. Auch bezüglich der Brustgröße waren die Ergebnisse unterschiedlich. Einerseits wurde das Brustödem in großen Brüsten häufiger gefunden (78, 81), andererseits zeigte sich kein Zusammenhang (43). In der Veröffentlichung von *Abner et al* (1) wurden Brustödeme häufiger nach Chemotherapie beschrieben. In der hier vorgestellten Untersuchung konnten diese Einflussfaktoren nicht bestätigt werden. Es fand sich aber eine Abhängigkeit zur Tumorlokalisation und zum Auftreten postoperativer Komplikationen. Bei Tumoren in einem inneren Quadranten entwickelte fast ein Viertel der untersuchten Frauen ein Brustödem, bei einem Sitz in einem äußeren Quadranten war das hingegen bei keiner Patientin der Fall. Auch nach postoperativen Komplikationen lag die Inzidenz eines Brustödems deutlich höher (27,3% vs. 1,8%). Eine kausale Erklärung dafür konnte jedoch nicht gefunden werden.

Zur **Volumendifferenz** zwischen den Brüsten fanden sich in der Literatur nur wenige Berichte. *Al-Ghazal et al* (2) beschrieben bei 28% der untersuchten Frauen eine Seitendifferenz. Diese Angaben beruhten auf einer Selbsteinschätzung der Patientin, wobei nur die mäßigen und ausgeprägten Größenunterschiede einbezogen wurden. *Krishnan et al*



(57) berechneten den Volumenunterschied durch Abmessung des Mamillenabstandes zur Brustkontur bzw. zum Sternum. Hieraus ergab sich in 79,6% eine Volumendifferenz über 10%. In der vorliegenden Studie waren es 57,8%, wobei der Größenunterschied durch den Arzt abgeschätzt wurde. Dabei fand sich ein signifikanter Zusammenhang zur Tumorgroße, zur Operationsart sowie zur Nachresektion. Ursächlich hierfür war der größere Volumenverlust sowohl bei großen Tumoren (T2 vs. T1), bei der Quadrantenresektion (vs. Tumorexstirpation) als auch bei der Nachresektion (vs. Primäroperation).

Das **Armödem** als Hauptkomplikation bei der Behandlung des Mammakarzinoms war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bei einer berichteten Häufigkeit zwischen 0% und 33% lag das Vorkommen bei den hier untersuchten Patientinnen mit 13,4% im mittleren Bereich. Während in dieser Untersuchung kein abhängiger Faktor eruiert werden konnte, wurde von anderen Autoren der Axilladisektion der größte Einfluss auf die Entwicklung eines Armödems zugemessen (9, 15, 27, 61, 62, 93, 113). *Delouche et al (27)* beschrieben ein Lymphödem des Armes bei 25% der Patientinnen mit und bei 3,4% ohne Ausräumung der Axilla. *Boyages et al (15)* sahen außer der Axilladisektion einen Einfluss der Kombination dieser mit einer axillärer Radiotherapie. Mäßige und schwere Ödeme traten bei der Kombinationstherapie in 36% auf verglichen mit ca. 8%, wenn nur Operation oder Bestrahlung angewendet wurden. Andere Autoren beschrieben ähnliche Ergebnisse. Hierbei spielte auch das Ausmaß der axillären Ausräumung eine Rolle (59, 93). Bei den Untersuchungen von *Sauer et al (93)* lag die Inzidenz der Armödeme 6-8 Jahre nach Lymphknotenentfernung in allen drei Ebenen und zusätzlicher Strahlentherapie bei 36%, ohne Bestrahlung waren nur 12% der Frauen betroffen. Wurden nur die Level I und II ausgeräumt, traten auch nach Radiotherapie Armödeme in nur 6% der Fälle auf. Während *Delouche et al (27)* ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Operation und der Gesamtdosis der Strahlentherapie beobachten konnten, gab es auch Untersuchungen, bei denen das Armödem in keinem Zusammenhang zum operativen Eingriff (25, 46, 90) bzw. zur Bestrahlung (46) stand. Als weiteren Einflussfaktor auf das Armödem wurde in einer Vielzahl von Studien die Chemotherapie aufgeführt (25, 65, 82, 93, 113). *Danoff et al (25)* fanden Armödeme sogar nur bei Patientinnen, die zytostatisch behandelt wurden. Die Untersuchungen von *Borger et al (13)* und *Larson et al (62)* konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Andere Publikationen gehen von einer Unabhängigkeit des Armödems von der Tumorgroße aus (25, 62). Bezüglich des Alters der Patientin wurde sowohl kein Einfluss (62) als auch eine Zunahme bei den über 60 Jährigen (78) beobachtet.

**Lokoregionäre Dysästhesien** traten zwischen 42,6% und 85% auf. Auch hierzu fanden sich nur wenige Literaturangaben. Bei *Bulman et al (17)* hatten 42,6% der Patientinnen leichte Dysästhesien mit stechendem Charakter im Bereich von Brust, Axilla und Arm. *Bayerl et al (7)* berichteten sogar von insgesamt 84% der Patientinnen mit geringen und mäßigen Sensibilitätsveränderungen im Bereich von Brust, Thoraxwand oder Axilla. Starke Beschwerden fanden sich hingegen nur bei 1% der Frauen. Bei der vorliegenden Studie wurden Dysästhesien in 53,7% beobachtet. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zur Anzahl entfernter Lymphknoten. Bei Patientinnen mit Dysästhesien wurden durchschnittlich mehr Lymphknoten entfernt (Mittelwerte:  $10,4 \pm 5,1$  vs.  $7,5 \pm 5,0$ ). In der Untersuchung von *Hamilton et al (46)* konnten hingegen keine Einflussfaktoren nachgewiesen werden.

**Rippenfrakturen** zählen auch zu den möglichen Nebenwirkungen der Behandlung und kamen in der Literatur bei 0% bis 5% der untersuchten Patientinnen vor. Kausal wurde hier vor allem die strahleninduzierte Radionekrose aufgeführt. Rippenfrakturen oder -nekrosen waren meist asymptomatisch (61) und heilten folgenlos ab (79). *Ray et al (81)* konnten bei 4,6% der untersuchten Frauen Rippenfrakturen nachweisen. Alle diese Patientinnen erhielten eine interstitielle Brachytherapie mit Iridium-Implantat im parasternalen Bereich. Als ursächlich sahen die Autoren die exzessive Bestrahlung der Rippen, da dort aufgrund des geringen Brustgewebeanteils nur eine geringe Abschwächung der Strahlendosis bestand. Nach Elektronenboost bei gleichem Tumorsitz wurden hingegen keine Frakturen beobachtet. *Sauer et al (94)* beschrieben ebenfalls eine geringere Dosisbelastung der Rippen nach Elektronenbestrahlung. *Clarke et al (22)* konnten den Einfluss der Radiotherapie nicht bestätigen. In ihrer Untersuchung von 76 Patientinnen wurde bei zwei Frauen eine Rippenfraktur nachgewiesen. Bei einer Patientin bestand jedoch bereits vor der Bestrahlung ein ausgeprägter Axillaabszess, bei der anderen Patientin war die Fraktur außerhalb des Bestrahlungsfeldes lokalisiert. Auch der Einfluss der adjuvanten Therapie wurde unterschiedlich gesehen. Während *Ray et al (82)* und *Sauer et al (93)* nach einer Chemotherapie ein erhöhtes Risiko von Rippenfrakturen fanden, zeigte sich in der Untersuchung von *Markiewicz et al (65)* kein Einfluss der Chemo- und Hormontherapie. Da in der vorliegenden Arbeit nur bei einer Patientin (1,5%) eine Rippenfraktur gesehen wurde, war eine valide Vergleichsanalyse nicht möglich.

Mit modernen Bestrahlungstechniken sind **Lungenveränderungen** sehr seltene Komplikationen. In der Publikation von *Fowble et al (35)* wurden bei fünf von 697 Patientinnen (<1%) eine symptomatische Pneumonitis gefunden. In der eigenen, wie auch den Untersuchungen von *Delouche et al (27)* zeigten sich gar keine Nebenwirkungen an der Lunge. *Kurtz et al (59)* fanden zwar in ihrer Langzeitstudie bei einigen Frauen den

röntgenologischen Nachweis radiogener Lungenveränderungen, diese waren jedoch selten symptomatisch und führten nie zu Langzeitkomplikationen.

#### **4.4 Lebensqualität**

Die Lebensqualität tritt als grundlegender Patientenwunsch zunehmend in den Vordergrund. Ziel der Lebensqualitätsforschung ist es, sie als psychologisches Konstrukt zu erfassen und metrisch zu evaluieren. Da sie jedoch ein qualitativer Wert ist und definitionsgemäß nicht quantifiziert werden kann, werden Faktoren gemessen, die mit der Lebensqualität verbunden sind. Dieses multidimensionale Konzept wird im Wesentlichen durch drei Dimensionen bestimmt: die physische, die psychische und die soziale (Konsensuskonferenz Heidelberg 1990). Die physische Dimension beinhaltet den funktionellen Status, sowie allgemeine und spezifische Beschwerden. Zur psychischen Dimension zählen das subjektive Wohlbefinden, auch Angst oder Depressionen und die kognitive Funktion. In die soziale Dimension gehören die Familie, die soziale Unterstützung, die Arzt-Patient-Beziehung, die finanzielle Belastung, die Freizeitaktivitäten und die Arbeitsfähigkeit. Die Bedeutung der Lebensqualität für die Gesundheit des Menschen spiegelt sich auch in der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wider, die besagt: „Die Gesundheit ist nicht nur die Abwesenheit von Krankheiten und Schwäche, sondern der Zustand vollständigen physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens“ (117).

Bei der Beurteilung der Lebensqualität ist zu beachten, dass sie in ihrem inhaltlichen Verständnis der zeitlichen Entwicklung des Individuums und der Gesellschaft unterworfen ist. Zu dieser Erkenntnis gelangte bereits vor über 2000 Jahren der griechische Philosoph und Mathematiker Aristoteles, mit den Worten: „Die Definition des menschlichen Wohlbefindens ist etwas Wandelbares. Sind die Leute krank und gebrechlich, sagen sie, es sei die Gesundheit, wenn sie dann wieder gesund sind, sagen sie, es sei das Geld.“ Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass subjektive und objektive Bewertung oft unterschiedlich ausfallen. Dabei spielen Umweltfaktoren ebenso eine Rolle wie die Erwartungshaltung und die Phase der Krankheitsbewältigung (Coping), in der sich der Patient befindet. Die Lebensqualität unterliegt einer Dynamik, durch die es zu unterschiedlichen inter- und auch intrapersonellen Ergebnissen kommen kann. Daher werden zur Bewertung der Lebensqualität objektivierbare, meist funktionelle Parameter verwendet (64, 95, 96, 99). Um diese zu erfassen, stehen verschiedene Verfahren zu Verfügung. Zum einen ist eine Selbsteinschätzung des Patienten, zum anderen eine Fremdbewertung, meist durch den behandelnden Arzt, möglich. Die Dokumentation erfolgt dabei am häufigsten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, seltener wird das aufwendigere Interviewverfahren

verwendet. Die Bewertung der Lebensqualität findet beim Vergleich von Patientengruppen mit der gesunden Bevölkerung Anwendung und wird auch bei prospektiven Therapiestudien (Chirurgie, Radiotherapie, Onkologie) eingesetzt. Dabei wird neben den klassischen Parametern zur Beschreibung der Toxizität und des Ansprechens auch die prä- und posttherapeutischen Lebensqualität zur Bewertung der Therapie herangezogen. In aktuellen Untersuchungen zeigte sich, dass die Lebensqualität auch ein geeigneter Outcome-Parameter für bestimmte Therapieregime ist. Die prognostische Wertigkeit muss jedoch noch weiter untersucht werden (99).

In der Onkologie wurde die Lebensqualität der Patienten frühzeitig als wesentliches Zielkriterium klinischer Studien erkannt. Der Versuch der Lebensverlängerung, nicht jedoch um jeden Preis, und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität etablierten sich als entscheidende Ziele in der Therapie maligner Erkrankungen (64). Bezogen auf die Brustkrebserkrankung hat sich die operative Therapie des Mammakarzinoms in den letzten 30 Jahren erheblich gewandelt. Durch die Integration der brusterhaltenden Therapie und der rekonstruktiv ästhetischen Techniken in der chirurgischen Brustbehandlung hat sich im Grunde eine völlig neue komplexe brustchirurgische Operationslehre etabliert, die sowohl das kosmetische Ergebnis, als auch die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen deutlich verbessern konnte (96).

Die Patientinnen des hier untersuchten Kollektivs wurden zwischen 1985 und 1993 behandelt. Alle Frauen wurden brusterhaltend operiert und anschließend bestrahlt. Eine Rekonstruktion der betroffenen Brust wurde nicht vorgenommen. Die Fremdeinschätzung der Lebensqualität erfolgte durch den Arzt mit Hilfe des Spitzer-Index. Mit durchschnittlich  $9,69 \pm 0,7$  von maximal 10 erreichbaren Punkten wurde die Lebensqualität des Gesamtkollektivs als sehr gut bewertet. 79,1% erreichten dabei den höchsten Punktwert. Betrachtet man die Einzelkategorien, zeigten sich nur selten Einschränkungen des Alltags, der Aktivität und der Gesundheit der Patientinnen. Die Beziehung zur Umwelt wurde sogar bei allen Frauen als sehr gut bewertet. Das häufigste Defizit betraf die Zukunftsperspektive. Für die Selbsteinschätzung der Lebensqualität wurde der Fragebogen der EORTC QLQ-C30 mit dem krankheitsspezifischen Modul QLQ-BR23 verwendet. Die Ergebnisse belegen eine gute bis sehr gute Lebensqualität der untersuchten Frauen. Beim Vergleich der einzelnen Scores wird auch subjektiv häufig von eingeschränkten Zukunftsaussichten berichtet. Die Sexualfunktion, die mit dem Spitzer-Index nicht erfasst wurde, stellte aber bei den Patientinnen mit Abstand das größte Problem dar. Sexuelle Probleme treten bei Brustkrebspatientinnen häufig und auch noch lange nach Therapiebeendigung auf. Die Ätiologie dieser sexuellen Dysfunktion ist nicht gut untersucht. Einerseits könnte es sich um

bereits bestehende oder altersabhängige sexuelle Probleme oder Veränderungen handeln, andererseits treten durch Chemo- und/oder Hormontherapie physiologische Veränderungen auf. Zu nennen ist die vorzeitige durch Östrogen-Mangel bedingte Menopause mit Schweißausbrüchen, trockener Vagina und Harnwegsytomen. Auch die Operationsart hatte einen Einfluss. Nach einer Tumorexstirpation wurden weniger sexuelle Dysfunktionen beobachtet als nach einer Mastektomie. Außerdem wurde eine Abnahme des sexuellen Interesses und der sexuellen Aktivität mit zunehmendem Abstand zur Therapie gefunden (36, 40, 101).

Die Lebensqualität onkologischer Patienten weist in ihrer Bewertung eine deutliche Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit auf (3). In der Phase der Primärtherapie wird sie durch die Diagnose selbst, aber auch durch den Klinikaufenthalt und die Behandlungsnebenwirkungen reduziert (7). In der Rehabilitationsphase zeigt sich meist eine deutliche Verbesserung. Betrachtet man die Einzeldimensionen, ist festzustellen, dass die körperliche Beeinträchtigung im Wesentlichen durch die Behandlung, deren Folgen und den medizinischen Status der Erkrankung bestimmt wird und sich meist nach Beendigung der Behandlung allmählich verbessert. Die seelische Beeinträchtigung bleibt hingegen oft länger bestehen. Hier spielt vor allem die Krankheitsverarbeitung (Coping) eine entscheidende Rolle. An den sozialen Aktivitäten (z.B. Beruf, Sport, Sexualität) sind die meisten Patienten während der Therapie ebenfalls gehindert. Die häufig folgende Verbesserung ist neben der physischen und psychischen Verfassung der Patienten auch abhängig von ihren Mitmenschen. Dazu zählen vor allem Familie und Freunde, die Menschen aus dem beruflichen und alltäglichen Umfeld, aber auch die behandelnden Ärzte. Die meisten Patientinnen haben einen großen Bedarf an mehr Sachinformationen und Arztgesprächen, die wiederum einen Einfluss auf die Therapiewahl (körperliche Veränderung) und auf die Krankheitsverarbeitung (seelisches Befinden) haben (96, 98). In den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wird neben der grundsätzlichen medizinischen Versorgung auch auf die Patientenaufklärung, psychoonkologische Betreuung und Rehabilitation im somatischen, psychischen und sozialen Bereich eingegangen. Außerdem wird auf die Berücksichtigung der Lebensqualität für die Beurteilung und Planung von Diagnostik und Therapiemaßnahmen sowie zur Ermittlung des psychoonkologischen Betreuungsbedarfs hingewiesen (54).

In der hier vorgestellten Untersuchung zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen der subjektiven und objektiven Bewertung der Lebensqualität, womit auch die Reliabilität der Fremdeinschätzung mittels Spitzer-Index bestätigt werden konnte. Bei der Analyse der Lebensqualität fand sich kein Zusammenhang zum kosmetischen Ergebnis. Im

Gegensatz dazu beobachteten einige Autoren, dass ein schlechtes kosmetisches Ergebnis die Lebensqualität reduzierte und dass die subjektive und objektive Bewertung des Behandlungsergebnisses hilfreich bei der Einschätzung der Lebensqualität waren (7, 15, 57, 102). Von den Therapienebenwirkungen hatten Schmerzen in der Brust den größten Einfluss auf die Lebensqualität. Dieser war in einigen Studien sogar entscheidender als das kosmetische Ergebnis und konnte auch noch Jahre nach Therapiebeendigung nachgewiesen werden (7, 57, 102). Auch in der eigenen Untersuchung zeigte sich dieser Zusammenhang. Sowohl bei der subjektiven als auch bei der Fremdeinschätzung der Lebensqualität zeigte sich eine Korrelation zur lokoregionären Dysästhesie. Als weitere Einflussfaktoren erwiesen sich der Allgemeinzustand und die Volumendifferenz zwischen den Brüsten. Die Seitendifferenz spielte nur bei der Bewertung durch den Arzt eine Rolle, während die Selbstbeurteilung der Patientin vom sichtbaren Ergebnis unabhängig war. Andere Studien fanden heraus, dass bei Vorhandensein eines Armödems eine schlechtere Lebensqualität resultierte (57, 102). In der Literatur fand sich auch eine Abhängigkeit zum Alter der betroffenen Frauen. Jüngere Brustkrebspatientinnen hatten eine schlechtere Lebensqualität als ältere. Ursache hierfür waren psychische und soziale Beeinträchtigungen. Sie hatten einerseits ein schlechteres Körpergefühl auch durch die behandlungsbedingte Menopause, andererseits mehr Schwierigkeiten bei der Krankheitsverarbeitung mit größerer Furcht vor einem Rezidiv, mehr Depressionen und Krankheitsgedanken sowie Probleme in der Partnerschaft. Dabei ist anzumerken, dass der Brustkrebs bei den jüngeren Frauen oft die einzige Erkrankung darstellte. Bei den älteren Patientinnen traten häufiger Begleiterkrankungen auf, die zur Verschlechterung der körperlichen Funktion beitrugen (12, 37, 38, 40, 80, 102, 114). Ein weiterer Zusammenhang bestand zwischen der Lebensqualität und dem Menopausenzustand der Patientinnen. Sowohl in dieser Studie als auch in der von *Bernhard et al* (12) zeigte sich, dass Patientinnen, die sich zur Behandlung in der Prämenopause befanden, eine schlechtere Lebensqualität vorwiesen. Als Ursache wurde hier die therapiebedingte Menopause gesehen. Während in der eigenen Analyse die Lebensqualität von den tumor- und behandlungsabhängigen Faktoren unabhängig war, wurde das Tumorstadium in einigen Publikationen ebenfalls als Einflussfaktor angesehen. Dabei fiel die Bewertung bei Frauen mit kleineren Tumoren positiver aus (3, 80). Eine bessere Lebensqualität wurde auch nach rekonstruktiven Verfahren im Anschluss an die brusterhaltende Operation, sowie nach Sentinellymphknotenbiopsie im Vergleich zur Axilladissektion gefunden (80). Die Strahlentherapie hatte hingegen nur einen geringen Effekt. Kürzere Bestrahlungsschemata wirkten sich aber positiv auf die Lebensqualität aus (112, 115, 116). Die adjuvante Chemotherapie wurde unterschiedlich gewertet. Während einige Autoren keinen Einfluss nachweisen konnten (7, 102), fanden *Bernhard et al* (12) eine vorübergehende Verschlechterung der Lebensqualität während der Therapie. Andere

Publikationen beschrieben hingegen eine deutliche Abhängigkeit (3, 36, 39, 64, 80). Die Hormontherapie mit Tamoxifen schien jedoch keinen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben (3).

#### **4.5 Fehlerbetrachtung**

Der Studienvergleich von kosmetischem Ergebnis, Spätnebenwirkungen und der Lebensqualität gestaltete sich schwierig, da den verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche Bewertungskriterien und Messinstrumente zugrunde lagen. Ein weiteres Problem war die Tatsache, dass es sich hierbei um Qualitäten handelte, die meist beurteilt und nicht gemessen wurden. Die Therapiefolgen waren zwar durch ihre An- bzw. Abwesenheit objektiv bestimmbar, jedoch wurden in einigen Publikationen nur die stärkeren Ausprägungen gewertet. Dadurch wurden die Ergebnisse wieder abhängig von der subjektiven Einschätzung, andererseits war die Bewertung uneinheitlich zu anderen Untersuchungen. Bei der Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses wurden am häufigsten die Dreifach- (ausgezeichnet-zufriedenstellend-schlecht) oder die Vierfach-Abstufung (ausgezeichnet-gut-mäßig-schlecht) verwendet. Jedoch waren auch hier die Zuteilungen zu den einzelnen Gruppen zum Teil unterschiedlich. Obwohl die meisten erwähnten Publikationen ebenfalls die Bewertungskriterien nach *Harris et al (48)* verwendeten, handelte es sich auch hier um eine qualitative Beurteilung und keine quantitative Messung, wodurch ein Studienvergleich erschwert wurde. Einige Autoren unternahmen den Versuch der objektiven Quantifizierung. *Pezner et al (77)* und *Vrieling et al (111)* maßen beispielsweise die Brustretraktion mittels „Breast Retraction Assessment Factor (BRA)“, *Borger et al (13)* entwickelten eine quantitative Messung der Brustverziehung mittels Lichtprojektion, *van Limbergen et al (107)* beurteilten die Verziehung der Mamille und der Brustkontur mit Hilfe von Fotos und zweidimensionalen Rastern, *Sacchini et al (88)* entwickelten eine computertechnische Brustsymmetriemessung und *Gorodetsky et al (42)* beurteilten die Elastizität der Haut mittels „Viscoelasticity Skin Analyzer (VESA)“. Diese Instrumente waren zwar vom Untersucher unabhängig, aber geringe Deformitäten und die sichtbaren Hautveränderungen (Teleangiektasien, Hyperpigmentierung, Nekrosen, störende Narben) blieben meist unentdeckt. Der große Vorteil war letztendlich eine genaue Quantifizierung bestimmter Therapienebenwirkungen. Die subjektive Bewertung des kosmetischen Ergebnisses wurde parallel dazu weiterhin empfohlen (77, 107, 108, 111). Hierbei gab es jedoch entscheidende Differenzen. In den meisten Studien fiel die rein subjektive Patientenbewertung besser aus, da sie eher die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis widerspiegelte. Außerdem spielten Emotionen, die körperliche Gestalt, das Aussehen der Brust, Alter und Umweltfaktoren eine Rolle. Im Gegensatz dazu basierte die Fremdeinschätzung durch den Arzt sowohl auf subjektiven Informationen, als auch auf objektiven standardisierten

Schemata (Vorhandensein von Pigmentveränderung, Teleangiektasien, Volumendifferenz, Grad der Verziehung) (88, 100). Aufgrund der subjektiven Komponente variierte sowohl die Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses als auch von Therapienebenwirkungen intra- und interpersonell (76, 81, 88, 100, 110). *Pezner et al* (76) untersuchten das kosmetische Ergebnis anhand von 14 Fotos, dabei wurden zwei verschiedene Skalen und 44 Untersucher einbezogen. Es stellte sich heraus, dass die Resultate beider Skalen (Reliabilität), die Bewertungen der verschiedenen Untersucher (interpersonelle Varianz), als auch die Beurteilung des gleichen Untersuchers bei Wiederholung der gleichen Fotobewertung (intrapersonelle Varianz) unterschiedlich ausfielen. Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch die Fotobewertungen durch 3 Ärzte bei *Sacchini et al* (91) mit 148 Patientinnen und durch 5 Ärzte bei *Vrieling et al* (110) mit 731 Patientinnen. Letztere beschrieben dabei die Intraobserver-Variabilität mit einem Kappa-Wert von  $\kappa=0,42$  (mäßige Übereinstimmung) und die Interobserver-Variabilität sogar mit  $\kappa=0,27$  (schlechte Übereinstimmung). Aus diesem Grund sollte nicht das komplette Ergebnis bewertet, sondern jede kosmetische Veränderung separat untersucht und objektiv gemessen werden (76). Bei der Lebensqualitätsanalyse wurden ähnliche Probleme beobachtet. Auch hier handelte es sich um eine subjektive Beurteilung einer Qualität. Um diese quantifizieren zu können, wurde eine Vielzahl an Messinstrumenten entwickelt. Diese untersuchen verschiedene messbare Faktoren, die mit der Lebensqualität zusammenhängen. Die Vergleichbarkeit der einzelnen durchgeführten Studien ist aber aufgrund der unterschiedlich angewendeten Definitionen und Verwendungen der einzelnen Instrumente sowie der Weiterentwicklung dieser innerhalb der 30-jährigen Lebensqualitätsforschung deutlich eingeschränkt. Außerdem unterliegt die Lebensqualität einer Dynamik, wodurch auch hier inter- und intrapersonellen Unterschiede resultierten.

Die Schwierigkeiten beim Messen von Therapieergebnissen und Lebensqualität besteht darin, dass es dafür keine einheitliche Verwendung validierter standardisierter und durchgängig angewandter Bewertungsschemata gibt. Bei einem optimalen Messinstrument muss das Ergebnis bestimmte Testgütekriterien erfüllen. Die Objektivität ist dabei die Unabhängigkeit von dem Untersuchenden (intra- und interpersonell). Die Reliabilität bedeutet die Zuverlässigkeit und Stabilität, z.B. nach Testwiederholungen oder im Vergleich zu Messungen mit anderen Instrumenten. Die Validität ist die Gültigkeit, das heißt die Übereinstimmung des Ergebnisses mit dem tatsächlichen Sachverhalt. Ob diese optimale Messung jedoch beim Individuum Mensch jemals möglich sein wird, bleibt der weiteren Forschung überlassen.



*Als weitere unberücksichtigte Einflussfaktoren sind zu nennen:*

Das Patientengut der verschiedenen Studien wurde unterschiedlich ausgewählt und ist daher nicht ohne weiteres zu vergleichen.

Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs (n=67) erlaubten die geringen Fallzahlen in einigen Subgruppen keinen validen Vergleich der Daten.

Die akuten Nebenwirkungen wurden retrospektiv den Krankenakten entnommen und konnten nicht auf Vollständigkeit überprüft werden.

Der Lymphknotenstatus wurde oft nicht erhoben, histopathologische Prognosekriterien und der Rezeptorstatus nicht berücksichtigt.

Alle Patientinnen erhielten zwar eine brusterhaltende Operation, das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs war aber uneinheitlich: Inzisionsbiopsie, Exzisionsbiopsie, wide excision, Lumpektomie, Quadrantenresektion.

Bei der Radiotherapie wurden unterschiedliche Bestrahlungsgeräte, Dosierungen und Dosisverteilungen, Fraktionierungsmuster und Boost-Techniken (Co-60, Ir-192, Elektronen, Orthovolt) verwendet.

Bezüglich der Chemotherapie wurde sowohl die Art als auch die Applikationsform nicht berücksichtigt.

Da die Beurteilung der Ergebnisse einerseits durch eine Kontrolluntersuchung, andererseits durch eine Bewertung von Fotos der Patientin erfolgte, wurden unterschiedliche Messinstrumente verwendet, was einen Vergleich wiederum erschwerte.

Die Begleiterkrankungen gingen nicht mit in die Auswertung ein, obwohl sie ebenfalls bestimmte Symptome verursachen und auch die Lebensqualität beeinträchtigen können.

Auch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten wurden nicht berücksichtigt, obwohl es eine Abhängigkeit des Ergebnisses zu geben scheint.

Die Methoden der Datenaufarbeitung und -präsentation lassen sich häufig nicht miteinander vergleichen.

## 5 Zusammenfassung

### Problemstellung

In der vorliegenden Langzeitstudie wurden bei Mammakarzinompatientinnen mit BET, das kosmetische Ergebnis, die Therapienebenwirkungen und die Lebensqualität, der Zusammenhang zwischen diesen sowie der Einfluss patienten-, tumor- und behandlungsabhängiger Faktoren untersucht.

### Patienten und Methode

Von 203 Patientinnen, die zwischen 1985 und 1993 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine Bestrahlung nach brusterhaltender Operation eines Mammakarzinoms erhielten, nahmen an der Studie 67 Frauen ohne Rezidiv und Metastasen teil. Die Untersuchungen wurden in dem Zeitraum von Januar 2000 bis März 2001 durchgeführt. Das entsprach einer Nachbeobachtungszeit von 6,4 bis 13,4 Jahren nach Bestrahlungsende (Median 8,3 Jahre). Das Durchschnittsalter betrug 58,9 Jahre. 55 Patientinnen hatten einen T1-, 11 einen T2-Tumor und eine ein ductales Carcinoma in situ. Die Therapie schloss eine Tumorexstirpation (n=15) oder eine Quadrantenresektion (n=52) mit Axilladisektion (n=65), eine hochenergetische Photonenbestrahlung (n=64) mit Boost (n=23) sowie die adjuvante Therapie (n=39) ein.

Die Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses erfolgte durch Selbsteinschätzung der Patientinnen und durch Fremdeinschätzung des Arztes mittels Vierfach-Abstufung (ausgezeichnet-gut-mäßig-schlecht). Die akuten Therapiefolgen wurden retrospektiv den Krankenakten entnommen, die Spätnebenwirkungen wurden während der Untersuchung dokumentiert. Die Lebensqualität bewerteten die Patientin mittels der EORTC-Fragebögen QLC-C30 und QLQ-BR23 und der Arzt mittels Spitzer-Index. Der Datenvergleich erfolgte mit Hilfe univariater Analysen.

### Ergebnisse

Während 83,0% der Patientinnen ihr kosmetisches Ergebnis mit ausgezeichnet oder gut bewerteten, fiel die Arztbeurteilung mit 40,3% deutlich schlechter aus. Zwischen beiden Einschätzungen bestand keine Übereinstimmung ( $\kappa = -0,107$ ).

Die subjektive Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses durch die Patientin war unabhängig von den Therapienebenwirkungen und den untersuchten patienten-, tumor- und behandlungsabhängigen Faktoren. Die Arztbewertung, die sich nach dem Ausmaß der Therapiespätfolgen richtete, wurde beeinflusst durch akute Hautveränderungen ( $p=0,046$ ), Tumorstadium ( $p=0,004$ ), Operationsart ( $p=0,018$ ) und Nachresektion ( $p=0,001$ ).

Patientenabhängige Faktoren (Alter, BMI, Menopausenstatus, Brustgröße), Tumorklassifikation, entfernte Lymphknotenzahl, postoperative Komplikationen, Strahlenbehandlung und adjuvante Systemtherapie standen in keinem Zusammenhang zum objektiven kosmetischen Ergebnis.

Als Therapienebenwirkungen der Haut traten Teleangiektasien (14,9%) und Hyperpigmentierungen (4,5%) auf. Zu den Brustveränderungen zählten Verziehung (61,2%), Fibrose (13,4%), Ödem (6,0%) und Volumendifferenz über 10% (57,8%). Des Weiteren wurden Armödeme (13,4%), lokoregionäre Dysästhesien (53,7%) und ein reduzierter Allgemeinzustand (6,0%) beobachtet. Röntgenologisch wurde eine Rippenfraktur gefunden. Radiogene Lungenveränderungen kamen nicht vor.

Nach akuten Hautveränderungen wurden häufiger Teleangiektasien ( $p=0,039$ ), Brustödeme ( $p=0,009$ ) und Volumendifferenzen ( $p=0,032$ ) beobachtet. Bei Patientinnen mit einem höheren BMI traten mehr Teleangiektasien ( $p=0,030$ ) und Hyperpigmentierungen ( $p=0,010$ ) auf. Postmenopausal therapierte Frauen entwickelten häufiger eine Brustfibrose ( $p=0,045$ ). Bei größeren Tumoren (T2) fiel auch die Volumendifferenz größer aus ( $p=0,004$ ). Brustödeme traten verstärkt bei Tumoren in den inneren Quadranten auf, in den äußeren wurden hingegen keine beobachtet ( $p=0,013$ ). Von der Operationsart (Tumorektomie vs. Quadrantenresektion) waren die Brustverziehung ( $p=0,012$ ) und die Volumendifferenz ( $p=0,012$ ) abhängig. Die Anzahl entfernter Lymphknoten stand im Zusammenhang mit dem Allgemeinzustand der untersuchten Frauen ( $p=0,015$ ) und einer lokalen Dysästhesie ( $p=0,035$ ). Nach postoperativen Komplikationen wurde eine Zunahme an Brustödemem gesehen ( $p=0,012$ ). Eine Nachresektion verursachte verstärkt Brustverziehungen ( $p=0,046$ ) und Volumendifferenzen ( $p=0,001$ ). Nach Hormontherapie entwickelte sich häufiger eine Brustfibrose ( $p=0,027$ ). Alter, Brustgröße, Strahlentherapie und zytostatische Behandlung hatten keinen Einfluss auf die Therapienebenwirkungen.

Die allgemeine Lebensqualität wurde von den Patientinnen durchschnittlich gut bewertet. Die größte Einschränkung zeigte sich bei der Sexualfunktion. Die übrigen Funktions- und Symptomskalen wurden im Gesamtkollektiv mit ausgezeichnet oder gut bewertet. Die Fremdeinschätzung der Lebensqualität durch den Arzt fiel sehr gut aus. In 79,1% wurden keine Einschränkungen beobachtet. Der Vergleich beider Bewertungen zeigte eine hoch signifikante Korrelation ( $p<0,001$ ). Nach der Sexualfunktion war in beiden Beurteilungen die Zukunftsperspektive am meisten beeinträchtigt.

Eine ungünstigere subjektive Einschätzung der Lebensqualität zeigte sich bei Patientinnen, die zur Therapie einen eingeschränkten Allgemeinzustand hatten ( $p=0,009$ ) bzw. sich in der Prämenopause befanden ( $p=0,029$ ) und beim späteren Auftreten von Dysästhesien ( $p=0,037$ ). Die Fremdeinschätzung durch den Arzt fiel bei einer Einschränkung des Allgemeinzustandes zur Zeit der Behandlung ( $p=0,01$ ) und der Kontrolluntersuchung ( $p<0,001$ ), sowie bei lokoregionärer Dysästhesie ( $p=0,036$ ) und Volumendifferenz über 10 % ( $p<0,001$ ) weniger gut aus. Alter, BMI, Brustgröße, tumor- und behandlungsabhängige Faktoren sowie das kosmetische Ergebnis hatten keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

### **Schlussfolgerung**

Das kosmetische Ergebnis wurde von Patientin und Arzt unterschiedlich bewertet. Die Selbstbeurteilung stand in keinem Zusammenhang zu den untersuchten Daten (patienten-, tumor- und behandlungsabhängige Faktoren sowie Therapienebenwirkungen) und wird mehr durch Emotionen, Umweltfaktoren und psychosoziale Probleme beeinflusst. Die Einschätzung des Arztes, sowie die Therapienebenwirkungen wurden vor allem vom Ausmaß der Operation bestimmt. In der Literatur zeigten sich als weitere wichtige Einflussfaktoren die Radiotherapie, die Chemotherapie und die Brustgröße. Daher sollte eine sorgfältige patienten- und tumorabhängige Auswahl der chirurgischen, bestrahlungstechnischen und systemischen Therapieverfahren nach den aktuellen Leitlinien angestrebt werden. Die Bewertung der Lebensqualität von Patientin (EORTC QL2) und Arzt (Spitzer-Index) wiesen eine hohe Korrelation auf. Die Ergebnisse waren dabei größtenteils zufriedenstellend. Trotzdem sollte die Lebensqualität stärker bei der Patientenbetreuung berücksichtigt werden. Um einen besseren Vergleich verschiedener Untersuchungen vornehmen zu können, müssen sowohl für die Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses, der Therapienebenwirkungen und der Lebensqualität optimale, einheitlich standardisierte und durchgängig angewandte Bewertungsschemata entwickelt und durchgesetzt werden.

## 6 Literatur

- 1 Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, Harris JR: Cosmetic results after surgery, chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 331-338
- 2 Al-Ghazal SK, Fallowsfield L, Blamey RW: Patient evaluation of cosmetic outcome after breast conserving surgery for treatment of primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 25 (1999) 344-346
- 3 Andrykowski MA, Curran SL, Studts JL, Cunningham L, Carpenter JS, McGrath PC, Sloan DA, Kenady DE: Psychosocial adjustment and quality of life in women with breast cancer and benign breast problems: a controlled comparison. *J Clin Epidemiol* 49 (1996) 827-834
- 4 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. AGO-Leitlinien (2007) [www.ago-online.org](http://www.ago-online.org)
- 5 Bader JL, Lippman ME, Swain S, D'Angelo T, Denforth DN, McDonald H, Gerber NL, Stein S: Cosmetic evaluation (CE) following lumpectomy and radiation (XRT) for early breast cancer (BC) is similar with or without adriamycin/cytosan (AC). (Abstr.) *Proc Am Soc Clin Oncol* 6 (1987) 62
- 6 Bauerfeind I: Operative Therapie des Mammakarzinoms: Brusterhaltung. In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp Hv (Hrg): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. 4. Auflage, W. Zuckerschwerdt Verlag München-Wien-New York (2004) S. 241-248
- 7 Bayerl A, Frank D, Lenz A, Höß C, Lukas P, Feldmann HJ, Molls M: Lokale Tumorkontrolle und kosmetisches Ergebnis nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie bis 56 Gy Gesamtdosis ohne Boost der Mamma. *Strahlenther Onkol* 177 (2001) 25-32
- 8 Beadle GF, Come S, Henderson C, Silver B, Hellmann S, Harris JR: The effect of adjuvant chemotherapy on the cosmetic results after primary radiation treatment for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10 (1984) 2131-2137
- 9 Beadle GF, Silver B, Botnick L, Hellmann S, Harris JR: Cosmetic results following primary radiation therapy for early breast cancer. *Cancer* 54 (1984) 2911-2918
- 10 Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M: Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up study. *Radiother Oncol* 15 (1989) 267-274
- 11 Bericht über das 2. Symposium „Early Stage Breast Cancer“ (13./14. Juni 1988, New York), 1. Tag: Thema Kosmetik (1988)
- 12 Bernhard J, Hürny C, Coates AS, Peterson HF, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Goldhirsch A: Quality of life assessment in patients receiving adjuvant therapy for breast cancer: The IBCSG approach. *Ann Oncol* 8 (1997) 825-835
- 13 Borger JH, Keijser AH: Conservative breast cancer treatment: Analysis of cosmetic results and role of concomitant adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (1987) 1173-1177

- 14 Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, Hart A, van Dongen J, Lebesque J, Bartelink H: Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 (1994) 1073-81
- 15 Boyages J, Barraclough B, Middledorp J, Gorman D, Langlands AO: Early breast cancer: Cosmetic and functional results after treatment by conservative techniques. *Aust N Z J Surg* 58 (1988) 111-121
- 16 Brierly JD, Paterson ICM, Lallemand RC, Rostom AY: The influence of breast size on the radiation reaction following excision and radiotherapy for early breast cancer. *Clin Oncol* 3 (1991) 6-9
- 17 Bulman AS, Cassoni AM, Ellis H: The functional results following primary treatment of breast cancer with breast conservation. *Eur J Surg Oncol* 11 (1985) 247-249
- 18 Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR : Conservative management of operable breast cancer. Ten years experience at the foundation Curie. *Cancer* 42 (1978) 2045-2053
- 19 Canney PA, Dean S: Transforming growth factor beta: A promotor of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br J Radiol* 63 (1990) 620-623
- 20 Christie DRH, O'Brien MY, Christie JA, Kron T, Ferguson SA, Hamilton CS, Denham JW: A comparison of methods of cosmetic assessment in breast conservation treatment. *Breast* 5 (1996) 358-367
- 21 Clark RM, Wilkinson RH, Mohoney LJ, Reid JC, McDonalds WD : Breast cancer: A 21-year experience with conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 8 (1982) 967-975
- 22 Clarke D, Martinez A, Cox RS: Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (1983) 1807-1183
- 23 Coletta AA, Wakefield LM, Howell FV, van Roozendaal KEP, Danielpour D, Ebbs SR, Sporn MB, Baum M: Antioestrogens induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *Br J Cancer* 62 (1990) 405-409
- 24 Cristie DR, O'Brien MY, Christie JA, et al: A comparison of methods of cosmetic assessment in breast conservation treatment. *Breast* 5 (1996) 358-367
- 25 Danoff BF, Goodman RL, Glick JH, Haller DG, Pajak TF: The effect of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in patients with breast cancer treated by definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (1983) 1625-1630
- 26 de la Rochefordiere A, Abner AL, Silver B, Vicini F, Recht A, Harris JR: Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (1992) 925-931
- 27 Delouche G, Bachelot F, Premont M, Kurtz M: Conservation treatment of early breast cancer: long term results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (1987) 29-34
- 28 Dershaw DD: Evaluation of the breast undergoing lumpectomy and radiation therapy. *Radiologic Clinics North America* 33 (1995) 1147-1160

- 29 Dewar JA, Benhamou S, Arriagada R, Petit Y, Fontaine F, Sarrazin D : Cosmetic results following lumpectomy, axillary dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol* 12 (1988) 273-280
- 30 Dodwell DJ, Povall J, Gerrad G, Eastwood A, Langlands A: Skin teleangiectasia: the influence of radiation dose delivery parameters in the conservative management of early breast cancer. *Clin Oncol* 7 (1995) 248-250
- 31 Dunst J: Adjuvante Strahlentherapie beim operablen Mammakarzinom. *Onkologie* 1 (1995) 205-213
- 32 Fagundes MA, Fagundes HM, Brito CS, Fagundes MH, Daudt A, Bruno LA, Azzevedo SJ, Fagundes LA: Breast-conserving surgery and definitive radiation: a comparison between quadrantectomy and local excision with special focus on localregional control and cosmesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27 (1993) 553-560
- 33 Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Curran D, Groenvold M: EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2<sup>nd</sup> Edition (1999) 1-77
- 34 Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, Soffer E, Wickerham E, Lerner H, Glass A, Shibata H, Deckers P, Ketcham A, Oishi R, Russell I: Five year result of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 312 (1985) 665-673
- 35 Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL: Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 269-277
- 36 Ganz PA, Desmond K, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR: Quality of Life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 94 (2002) 39-49
- 37 Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE: Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clinic Oncol* 21 (2003) 4184-4193
- 38 Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, Lash TL, Rakowski W, Silliman RA: Breast cancer in older women: Quality of Life and psychosocial adjustment in the 15 Months after diagnosis. *J Clinic Oncol* 21 (2003) 4027-4033
- 39 Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, Bower JE, Belin TR: Quality of Life at the end of primary treatment of breast cancer: First results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 96 (2004) 376-387
- 40 Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE: Life after breast cancer: understanding women´s health-related Quality of Life and sexual functioning. *J Clinic Oncol* 16 (1998) 501-514
- 41 Girling AC, Hanby AM, Millis RR: Radiation and other pathologic changes in breast tissue after conservation treatment for carcinoma. *J Clin Pathol* 43 (1990) 152-156
- 42 Gorodetsky R, Lotan C, Piggot K, Pierce LJ, Polyansky I, Dische S, Saunders MI, Lichter AS, Vexler A: Late effects of dose fractionation on the mechanical properties of breast skin following post-lumpectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 893-900

- 43 Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J: Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 347-354
- 44 Habibollahi F, Phil M, Mayles HMO, Mayles WPM, Winter PJ, Tong D, Fentiman IS, Chaudary MA, Hayward JL: Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (1988) 291-296
- 45 Hallahan DE, Michel AG, Halpern HJ, Awan AM, Desser R, Bitran J, Recant W, Wyman B, Spelbring DR, Weichselbaum RR: Breast conserving surgery and definitive irradiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989) 1211-1216
- 46 Hamilton CS, Nield JM, Adler GF, Clingan PR: Breast appearance and function after breast conserving surgery and radiotherapy. *Acta Oncol* 29 (1990) 291-295
- 47 Harris JR, Levine MB, Hellmann S: Results of treating Stages I and II carcinoma of the breast with primary radiation therapy. *Cancer Treatment Reports* 62 (1978) 985-991
- 48 Harris JR, Levine MB, Svensson MB, Hellman S: Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5 (1979) 257-261
- 49 Hoeller U, Tribus S, Kuhlmeiy A, Grader K, Fehlauer F, Alberti W: Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003) 1013-1018
- 50 Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svoboda V, Alberti W, Herrmann T: Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 61 (2001) 233-246
- 51 Kahlert S, Jackisch C, Untch M: Adjuvante Systemtherapie des Mammakarzinoms. In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H (Hrg): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, 4. Auflage, W. Zuckerschwerdt Verlag München-Wien-New York (2004) S. 415-447
- 52 Kaija H, Rauni S, Jorma I, Matti H: Consistency of patients- and doctor-assessed cosmetic outcome after conservative treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 45 (1997) 225-228
- 53 Kreienberg R, Alt D: Brustkrebs – Krankheitsbild und Therapie. In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D (Hrsg): Management des Mammakarzinoms. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1998) S. 1-6
- 54 Kreienberg R, Kopp I, Lorenz L, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück HJ, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Eine nationale S3-Leitlinie. [www.senologie.org/leitlinien.htm](http://www.senologie.org/leitlinien.htm) (2004) 5-171
- 55 Kreienberg R, Runnebaum IB, Beck T: Präoperative Diagnostik und operative Therapie des Mammakarzinoms. In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D (Hrsg): Management des Mammakarzinoms. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1998) S. 134-150



- 56 Krishnan L, Jewell WR, Mansfield CM, Reddy EK, Thomas JH, Krishnan EC, Gerald K: Cosmetic results in early breast cancer treated with lumpectomy, perioperative interstitial irradiation, and external beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (1988) 205-211
- 57 Krishnan L, Stanton AL, Collins C, Liston VE, Jewell WR: Form or function? Part 2. Objective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. *Cancer* 91 (2001) 2282-2287
- 58 Kuni CC, Weisensee AM, Lee CK: Mammographic changes following conservation surgery and radiation therapy for breast cancer. *Breast Dis* 5 (1992) 169-181
- 59 Kurtz JM, Almaric R, Delouche G, Pierquin B, Roth J, Spitalier JM : The second ten years: Long time risk of breast conservation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (1987) 1327-1332
- 60 Kurtz JM, Almaric R, Santamaria F, Robert F, Altschuler C, Spitalier JM, Brandone H, Ayme Y, Pollet JF: Radiation therapy after breast-conserving surgery for Stage I and II mammary carcinoma. *Strahlentherapie* 160 (1984) 239-243
- 61 Kurtz JM, Miralbell R: Radiation therapy and breast conservation: cosmetic results and complications. *Semin Radiat Oncol* 2 (1992) 125-131
- 62 Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Silver B, Recht A, Cady B, Silen W, Harris JR: Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1986) 1575-1582
- 63 Levitt S: Primary treatment of early breast cancer with conservation surgery and radiation therapy: the effect of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 55 (1985) 2140-2148
- 64 Lüftner D, Possinger K: Lebensqualität bei Mammakarzinom-Patientinnen. *Zeitschrift für Onkologie* 32 (2000) 50-55
- 65 Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, Harris EER, Fox KR, Glick JH, Solin LJ: The effects of sequences and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 (1996) 661-668
- 66 Matory WE Jr, Wertheimer M, Fitzgerald TJ, Walton RL, Love S, Matory WE: Aesthetic results following partial mastectomy and radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 85 (1990) 739-746
- 67 Montague ED, Ames FC, Schell SR, Romsdahl MM: Conservative surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. *Cancer* 54 (1984) 2668-2672
- 68 Moody AM, Mayles WPM, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, Broad B, Yarnold JR: The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1994) 106-112
- 69 Moro G, Ciambellotti E: Evaluation of esthetic results of conservative treatment of breast cancer. *Tumori* 79 (1993) 258-261

- 70 Müller RP: Strahlentherapie des Mammakarzinoms. In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D (Hrsg.): Management des Mammakarzinoms. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1998) S. 169-194
- 71 Neiser M, Nebe T, Schiller A, Ditz S, Wischnik A, Melchert F: Krankheitsbewältigung/ Lebensqualität und immunologische Parameter bei Patientinnen mit Mammakarzinom und benignen Tumoren. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 35 (1995) 166-71
- 72 Olivotto IA, Rose MA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B, Recht A, Harris JR: Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: Analysis of causes of cosmetic failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17 (1989) 747-753
- 73 Olivotto IA, Weir LA, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM, Lam WY, Basco VE, Jackson SM: Late cosmetic results of short fraction for breast conservation. Radiother Oncol 41 (1996) 7-13
- 74 Patterson MP, Pezner RD, Hill LR, Vora NL, Desai KR, Lipsett JA: Patient self-evaluation of cosmetic outcome of breast-preserving cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11 (1985) 1849-1852
- 75 Pezner RD: Cosmetic breast fibrosis: It's the local boost! Int J Radiat Oncol Biol Phys 30 (1994) 1251-1252
- 76 Pezner RD, Lipsett JA, Vora NL, Desai KR: Limited usefulness of observer-based cosmesis scales employed to evaluate patients treated conservatively for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11 (1985) 1117-1119
- 77 Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, Vora NL, Desai KR, Archambeau JO, Lipsett JA: Breast retraction assessment: An objective evaluation of cosmetic results of patients treated conservatively for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11 (1985) 575-578
- 78 Pezner RD, Patterson MP, Lipsett JA, Odom-Maryon T, Vora NL, Wong JYC, Luk KH: Factors affecting cosmetic outcome in breast-conserving cancer treatment – objective quantitative assessment. Breast Cancer Res Treatm 20 (1991) 85-92
- 79 Pierquin B, Huart J, Raynal M, Otmegzguine Y, Calitchi E, Mazon JJ, Ganem G, Le Bourgeois JP, Marinello G, Julien M, Brun B, Feuilhade F: Conservative treatment for breast cancer: Long term results (15 years). Radiother Oncol 20 (1991) 16-23
- 80 Poster: Lebensqualität. Onkologie 26 (2003) 87-90
- 81 Ray GR, Fish VJ: Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the female breast: Analysis of cosmesis and role of electron beam supplementation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9 (1983) 813-818
- 82 Ray GR, Fish VJ, Marmor JB, Rogoway W, Kushlan P, Arnold C, Lee RH, Marzoni F: Impact of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in stages I and II carcinoma of the breast treated by biopsy and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10 (1984) 837-841
- 83 Roelstraete A, van Lancker M, de Schryver A, Storme G: Adjuvant radiation after conservative surgery for early breast cancer. Am J Clin Oncol 16 (1993) 284-290

- 84 Romesting P, Lebingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mabelle N, Gérard JP: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer. Results of a randomised trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15 (1997) 963-968
- 85 Rose MA, Olivotto I, Koufman C, Osteen R, Silver B, Recht A, Harris JR: Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer – Long term cosmetic results. *Arch Surg* 124 (1989) 153-157
- 86 Roy MC, Wilkinson RH, Mahoney LJ, Reid JG, MacDonald WD: Breast cancer: a 21 year experience with conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8 (1982) 967-975
- 87 Sacchini V, Luini A, Agresti R, Greco M, Manzari A, Mariani L, Zucali R, McCormick B: The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995) 59-64
- 88 Sacchini V, Luini A, Tana S, Lozza L, Galimberti V, Merson M, Agresti R, Veronesi P, Greco M: Quantitative and qualitative cosmetic evaluation after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Cancer* 27 (1991) 1395-1400
- 89 Sachs L: *Angewandte Statistik*, 7.Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1991) S. 472-473
- 90 Sarin R, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Sharma V, Deore SM: Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27 (1993) 285-292
- 91 Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso G, Pitit JY, Lacour J, Viguier J, Hill C: Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. *Cancer* 53 (1984) 1209-1213
- 92 Sauer R: Die primäre Radiotherapie des Mammakarzinoms. *Strahlentherapie* 157 (1981) 71-80
- 93 Sauer R, Dunst J: Risikoadaptierte Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms. In: Schmidt-Matthiesen H (Hrsg): *Spezielle gynäkologische Onkologie II*. 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg-Verlag München (1989) S. 230-256
- 94 Sauer R, Strnad V: Die Radiotherapie im kurativ intendierten Therapiekonzept des Mammakarzinoms. *Acta Chir Aust* 168 (1995) 191-202
- 95 Schnürch HG, Molinski H, Bender HG: Lebensqualität in der gynäkologischen Onkologie. *Gynäkologe* 21 (1988) 323-327
- 96 Schröer H, Biel P, Schmidt-Rhode P: Mammakarzinom. Operative Therapie und Lebensqualität. *Zentralbl Gynäkol* 125 (2003) 97-101
- 97 Seegenschmidt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer H: Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Deutsches Ärzteblatt* 96 (1999) 489-495
- 98 Sehlen S, Hollenhorst H, Schymura B, Song R, Aydemir U, v.Steinbüchel N, Dühmke E: Radiotherapy: Impact of Quality of Life and need for psychological care: results of a longitudinal study. *Onkologie* 23 (2000) 565-570

- 99 Sehouli J, Könsgen D, Klapp C, Walle U, Katsares I, Oskay G, Mustea A, Bühling K, Lichtenegger W: Lebensqualität in der gynäkologische Onkologie – ein Bericht mit den Ergebnissen des ASCO-Meetings 2002. *Geburtsh Frauenheilk* 63 (2003) 752-757
- 100 Sneeuw KC, Aaronson NK, Yarnold JR, Broderick M, Regan J, Ross G, Goddard A: Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer. 1. Comparison of patients' ratings, observers' ratings and objective assessments. *Radiother Oncol* 25 (1992) 153-159
- 101 Sneeuw KC, Aaronson NK, Yarnold JR, Broderick M, Regan J, Ross G, Goddard A: Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer. 2. Relationship with psychosocial functioning. *Radiother Oncol* 25 (1992) 160-166
- 102 Stanton AL, Krishnan L, Collins CA: Form or function? Part 1. Subjective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. *Cancer* 91 (2001) 2273-2281
- 103 Steeves RA, Phromratanapongse P, Wolberg WH, Tormey DC: Cosmesis and local control after irradiation in women treated conservatively for breast cancer. *Arch Surg* 149 (1989) 1369-1373
- 104 Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Pilpott GW, Garcia DM, Mortimer JE, Myerson RJ, Radford D, Rush C: Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995) 753-764
- 105 Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Ozsahin M, Korbas D, Buffat L, Balosso J, Pene F, Blondon J, Schlienger M, Laugier A: Early breast cancer: Influence of type of boost (electrons vs iridium-192) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 34 (1995) 105-113
- 106 Triedman SA, Osteen R, Harris JR: Factors influencing cosmetic outcome of conservative surgery and radiotherapy for breast cancer. *Surg Clin North Am* 70 (1990) 901-916
- 107 Van Limbergen E, Rijnders A, Van der Schueren E, Van Tongelen K: Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 1. Proposal of a quantitative scoring system. *Radiother Oncol* 16 (1989) 159-167
- 108 Van Limbergen E, Rijnders A, Van der Schueren E, Lerut T, Christiaens R: Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results. *Radiother Oncol* 16 (1989) 253-267
- 109 Veronesi U; Saccozzi R, Del Vecchio M: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 305 (1981) 6-11
- 110 Vrieling C, Collette L, Bartelink E, Borger JH, Brenninkmeyer SJ, Horiot JC, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, van der Schueren E, van Dongen JA, van Limbergen E, Bartelink H: Validation of the methods of cosmetic assessment after breast-conserving therapy in the EORTC "boost versus no boost" trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 667-676

- 111 Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Van der Hulst M, Van der Schueren E, Bartelink H: The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC „boost vs. no boost” trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 677-685
- 112 Wallace LM, Priestman SG, Dunn JA, Priestmann TJ: The quality of life of early breast cancer patients treated by two different radiotherapy regimens. *Clin Oncol* 5 (1993) 228-233
- 113 Wazer DE, DiPetrillo T, Schmidt-Ulrich R, Weld L, Smith TJ, Marchant DJ, Robert NJ: Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 10 (1992) 356-363
- 114 Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ, Cella D, Garrett KM, Kluhsman BC, Crane LA, Marcus AC: Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. *Cancer* 86 (1999) 1768-1774
- 115 Whelan TJ, Levine C, Julian J, Kirkbride P, Skingley P (Ontario Clinical Oncology Group): The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma. *Cancer* 88 (2000) 2260-2266
- 116 Whelan TJ, Mackenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, Lada B, Lukka H, Perera F, Fyles A, Laukkanen E, Gulavita S, Benk V, Szechtman B: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94 (2002) 1143-1150
- 117 WHO Definition of Health. <http://www.who.int/aboutwho/en/definition.html>
- 118 Würschmidt F, Schaffer P, Dühmke E, Molls M: Postoperative adjuvante Strahlentherapie des DCIS, des invasiven Mammakarzinoms nach brusterhaltender Operation bzw. Mastektomie und rekonstruktiven Verfahren. In: Untch M, Sitttek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp Hv (Hrg): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*, 4. Auflage, W. Zuckerschwerdt Verlag München-Wien-New York, (2004) S. 291-306

## 7. Thesen zur Dissertation

1. Bei Patientinnen mit brusterhaltend therapiertem Mammakarzinom wurden in der vorliegenden Langzeitstudie das kosmetische Ergebnis, die Therapienebenwirkungen und die Lebensqualität, der Zusammenhang zwischen diesen sowie der Einfluss patienten-, tumor- und behandlungsabhängiger Faktoren untersucht. Die Daten wurde mit Hilfe univariater Analysen verglichen.
2. An der Studie nahmen 67 Patientinnen teil, die zwischen 1985 und 1993 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine Bestrahlung nach brusterhaltender Operation eines Mammakarzinoms erhielten. Die Nachbeobachtungszeit betrug 6,4 bis 13,4 Jahren (Median 8,3 Jahre).
3. Die Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses erfolgte durch Selbsteinschätzung der Patientin und durch Fremdeinschätzung des Arztes mittels Vierfach-Abstufung (ausgezeichnet-gut-mäßig-schlecht). Dabei bewerteten 83,0% der Patientinnen das Ergebnis mit ausgezeichnet oder gut. Die Bewertung durch den Arzt fiel mit 40,3% zufriedenen Ergebnissen deutlich schlechter aus. Beim Vergleich beider Einschätzungen bestand keine Übereinstimmung.
4. Die subjektive Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses war unabhängig von den Therapienebenwirkungen und den untersuchten patienten-, tumor- und behandlungsabhängigen Faktoren. Die Arztbewertung der Kosmetik entsprach dem Ausmaß der Spätnebenwirkungen und wurde beeinflusst durch Tumorstadium, Operationsart, Nachresektion und akute Hautveränderungen. Patientenabhängige Faktoren (Alter, BMI, Menopausenstatus, Brustgröße), Tumorlokalisation, entfernte Lymphknotenzahl, postoperative Komplikationen, Strahlenbehandlung und adjuvante Systemtherapie standen in keinem Zusammenhang zum objektiven kosmetischen Ergebnis.
5. Die Spätnebenwirkungen wurden während der Kontrolluntersuchung erhoben. Als Therapiefolgen der Haut traten Teleangiektasien (14,9%) und Hyperpigmentierungen (4,5%) auf. Zu den Brustveränderungen zählten Verziehung (61,2%), Fibrose (13,4%), Ödem (6,0%) und Volumendifferenz über 10% (57,8%). Des Weiteren wurden Armödeme (13,4%), lokoregionäre Dysästhesien (53,7%) und ein reduzierter Allgemeinzustand (6,0%) beobachtet. Röntgenologisch wurden eine Rippenfraktur und keine radiogenen Lungenveränderungen gefunden.

6. Spätnebenwirkungen der Therapie wurden häufiger beobachtet nach akuten Hautveränderungen, bei Patientinnen mit höherem BMI oder Therapie in der Postmenopause, bei größeren T2-Tumoren oder Tumoren in einem inneren Quadranten, nach Quadrantenresektion (vs. Tumorektomie), ausgedehnter Lymphknotenexstirpation, postoperativen Komplikationen und Nachresektion im Tumorgebiet sowie nach Hormontherapie. Alter, Brustgröße, Strahlentherapie und zytostatische Behandlung hatten keinen Einfluss auf die Therapiefolgen.
7. Die Lebensqualität der Patientinnen wurde in der Selbsteinschätzung mittels EORTC-Fragebögen QLC-C30/QLQ-BR23 als gut und vom Arzt mittels Spitzer-Index als sehr gut bewertet. Der Vergleich beider Einschätzungen zeigte eine hoch signifikante Korrelation. Die größten Probleme wurden in der Zukunftsperspektive und subjektiv vor allem in der Sexualfunktion gesehen.
8. Eine Reduktion der Lebensqualität in der Selbsteinschätzung zeigte sich bei Patientinnen, die zur Therapie einen eingeschränkten Allgemeinzustand hatten oder sich in der Prämenopause befanden sowie bei Frauen mit lokoregionärer Dysästhesie. Eine schlechtere Fremdeinschätzung konnte bei einer Einschränkung des Allgemeinzustandes während der Behandlung oder zur Kontrolle sowie bei lokoregionärer Dysästhesie und Volumendifferenz zwischen beiden Brüsten beobachtet werden. Alter, BMI, Brustgröße, tumor- und behandlungsabhängige Faktoren sowie das kosmetische Ergebnis hatten keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

## 8. Anhang

### CTC-Klassifikation akuter Nebenwirkungen

Tabelle 34: Allgemeine Einteilung der CTC-Klassifikation

| Grad | Klin. Symptome     | Therapie der NW                               | Ergebnis                         | Onkologische Therapie   |
|------|--------------------|---|----------------------------------|---|
| 0    | keine              | ---   | ---                              | ---   |
| 1    | gering / leicht    | keine Therapie erforderlich                   | Spontane Rückbildung der NW      | Therapie nicht beeinträchtigt                                   |
| 2    | mäßig / deutlich   | nicht invasive oder medikamentöse Maßnahmen   | NW gut beherrschbar              | leichte Verzögerung, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation ≤10%  |
| 3    | ausgeprägt / stark | massive invasive oder medikamentöse Maßnahmen | NW nur schwer beherrschbar       | ausgepr. Verzögerung, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation >10% |
| 4    | lebensbedrohlich   | chirurgische Intervention erforderlich        | NW evtl. nicht mehr beherrschbar | sofortiger Therapieabbruch                                      |

Tabelle 35a: Detaillierte Einteilung der verwendeten Kriterien der CTC-Klassifikation

| Grad | Dyspnoe                                       | Fibrose                      | Pneumonie                            | Husten                        | Epidermis   |
|------|---|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---|
| 0    | keine   | keine                        | keine                                | kein                          | normal  |
| 1    | keine Symptome, patholog. Lungenfunktionstest | Röntgenzeichen ohne Symptome | Röntgenzeichen ohne Symptome         | geringer, leichte Antitussiva | geringe Schmerzen und Schwellung                              |
| 2    | Dyspnoe unter starker Belastung               | ///                          | geringe Symptome, Steroide nötig     | mäßiger, starke Antitussiva   | mäßige Schmerzen und Schwellung mit Inflammation o. Phlebitis |
| 3    | Dyspnoe unter normaler Belastung              | Röntgenzeichen mit Symptome  | starke Symptomatik, Sauerstoff nötig | starker, nicht kontrollierbar | starke Schmerzen und Schwellung, Ulzerationen                 |
| 4    | Ruhedyspnoe                                   | ///                          | assistierte Beatmung nötig           | ///                           | plastisch-chirurg. Therapiemaßnahmen nötig                    |

Tabelle 35b: Detaillierte Einteilung der verwendeten Kriterien der CTC-Klassifikation

| Grad | Allergie   | Haut/Unterhaut  | Allg.Zustand   |
|------|--|---|--|
| 0    | keine  | normal  | KI 90-100%   |
| 1    | vorübergehend, Schüttelfrost und Fieber < 38°C                   | geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion                           | voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig, KI 70-80%                      |
| 2    | Urtikaria, Schüttelfrost, Fieber ≥ 38°C, leichter Bronchospasmus | mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (<50%), mäßiges Ödem, lokale Therapie                   | tags >50% ambulant, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig, KI 50-60%        |
| 3    | Serumkrankheit, Bronchospasmus, parenterale Med. nötig           | ausgeprägtes Erythem, konfluierende, feuchte Epitheliolyse (≥50%), starkes Ödem, intensive Lokalthherapie | tags >50% bettlägerig, begrenzt Selbstversorgung, pflegebedürftig, KI 30-40% |
| 4    | Anaphylaxie  | tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie  | ständig bettlägerig, voll auf Hilfe angewiesen, KI <30%                      |



## Klassifikation chronischer Nebenwirkungen RTOG/EORTC-Toxicity Criteria

Tabelle 36a: Klassifikation der chronischen Nebenwirkungen nach RTOG/EORTC-Toxicity Criteria

| Grad | AJCC-/ECOG-Skala/<br>Karnofsky-Index   | Haut   | Unterhaut   |
|------|--|--|---|
| 0    | normal<br>KI 90-100%   | normal   | normal  |
| 1    | gering geminderte Leistungs-<br>kraft, voll ambulant,<br>noch zu leichter Arbeit fähig<br>KI 70-80%                  | geringe Atrophie,<br>Pigmentveränderungen,<br>geringer Haarausfall                   | geringe asymptomatische<br>Fibrose, ohne Kontraktur,<br>gering reduziertes<br>subkutanes Fettgewebe                 |
| 2    | deutlich geminderte Leistungs-<br>kraft, tags >50% ambulant,<br>meist Selbstversorgung,<br>arbeitsunfähig, KI 50-60% | flächige Atrophie,<br>mäßige Teleangiectasie<br>(≤50%),<br>vollständiger Haarausfall | mäßige, asymptomatische<br>Fibrose mit ≤10% linearer<br>Kontraktur, (mäßig reduziertes<br>subkutanes Fettgewebe)    |
| 3    | stark geminderte Leistungskraft,<br>tags >50% bettlägerig,<br>kaum Selbstversorgung,<br>pflegebedürftig, KI 30-40%   | ausgeprägte Atrophie,<br>ausgeprägte<br>Teleangiectasie (>50%)                       | ausgeprägte (symptomatische)<br>Fibrose mit >10% linearer<br>Kontraktur, stark reduziertes<br>subkutanes Fettgewebe |
| 4    | lebensbedrohlicher Zustand,<br>ständig bettlägerig u. voll<br>pflegebedürftig, KI <30%                               | Ulzeration / Nekrose,<br>(operative Therapie nötig)                                  | Ulzeration / Nekrose,<br>(operative Therapie nötig)   |

Tabelle 36b: Klassifikation der chronischen Nebenwirkungen nach RTOG/EORTC-Toxicity Criteria

| Grad | Lunge  | Knochen   |
|------|--|---|
| 0    | normal<br>pO <sub>2</sub> >85%, pCO <sub>2</sub> <40%  | normal  |
| 1    | keine o. geringe Symptome (trockener<br>Reizhusten), geringe radiolog. Zeichen<br>(geringe Belastungsdyspnoe)<br>pO <sub>2</sub> 71-85%, pCO <sub>2</sub> 41-50%   | keine Syptome, keine Wachstums-<br>verzögerung, (gering) reduzierte<br>Knochendichte                          |
| 2    | mäßig, syptomat. Lungenfibrose o.<br>Pneumonitis (massiver Husten), geringes<br>Fieber, radiolog. fleckige Veränderungen,<br>(mäßige Belastungsdyspnoe)<br>pO <sub>2</sub> 61-70%, pCO <sub>2</sub> 51-60% | mäßige Schmerzen oder Spannungsgefühl,<br>(mäßige) Wachstumsstörungen,<br>irreguläre Knochensklerosierung     |
| 3    | ausgeprägte symptomat. Lungenfibrose o.<br>Pneumonitis, radiolog. dichte Veränderungen,<br>(starke Ruhedyspnoe)<br>pO <sub>2</sub> 51-60%, pCO <sub>2</sub> 61-70%<br>(intensive medikament. Therapie)     | ausgeprägte Schmerzen oder Spannungs-<br>gefühl, völliger Wachstumsstillstand, dichte<br>Knochensklerosierung |
| 4    | massive respirator. Insuffizienz, permanent O2-<br>Gabe und kontrollierte Beatmung nötig<br>(pO <sub>2</sub> <50%, pCO <sub>2</sub> >70%)<br>(intensivmedizinische Maßnahmen)                              | Nekrose bzw. Osteoradionekose,<br>Spontanfraktur  |

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

|                     |  |
|---------------------|--|
| Name                | Sophia Barbara Rohrberg  |
| Geburtsdatum        | 20.10.1976   |
| Geburtsort          | Halle/Saale  |
| Staatsangehörigkeit | deutsch  |
| Kinder              | Paul Leopold (geb. 08.06.2003)<br>Helene Margarete (geb. 10.08.2005) |

## Schulischer und beruflicher Werdegang:

|            |  |
|------------|--|
| 1983-1991  | Grund-/Realschule POS „Frohe Zukunft“, Halle/S.  |
| 1991-1995  | Gymnasium „Latina August Hermann Francke“, Halle/S.  |
| 1995-2002  | Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg   |
| 2002-2003  | Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Klinik für Allgemein Chirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannstrost“ in Halle/S. |
| 2003-2006  | Erziehungszeit   |
| seit 01/07 | Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin des Werner Forßmann Krankenhauses in Eberswalde                               |

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die hier vorliegende Arbeit selbst verfasst und nur die angegebenen Quellen verwendet habe.

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

Weiterhin erkläre ich, diesen Antrag an keiner anderen Universität oder Hochschule gestellt zu haben.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Familie für die große und geduldige Unterstützung während meines Studiums und der Erstellung der vorliegenden Arbeit danken. Ganz herzlich danke ich meinem Mann Pascal, der mich auch in schwierigen Momenten zur Fortsetzung und Fertigstellung meiner Promotionsschrift motiviert hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Dunst für die Überlassung des Themas, seine wissenschaftliche Anleitung und fachliche Unterstützung bei der Datenerhebung und bei der Erstellung meiner Promotionsschrift.

Ich danke Frau PD Dr. med. G. Hänsgen, kommissarische Direktorin der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die weitere Betreuung meiner Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Dipl.-Ök. B. Peters, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, für ihre kompetente Beratung und Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung des Datenmaterials.

Mein Dank gilt ebenfalls den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, besonders Frau C. Drehkopf, für die Unterstützung bei der Organisation der Kontrolluntersuchungen.