

Aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Retrospektive Analyse der intraoperativen Bestrahlung als Tumorbett-Boost im  
Rahmen der Mammakarzinom-Therapie am Universitätsklinikum der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg von 2012-2022**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades  
Dr. med.  
(doctor medicinae)  
an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Franka Hochhertz  
aus Glinde an der Elbe  
2024

**Bibliografische Beschreibung:**

Hochhertz, Franka:

Retrospektive Analyse der intraoperativen Bestrahlung als Tumorbett-Boost im Rahmen der Mammakarzinom-Therapie am Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg von 2012-2022.- 2024.- 69 Bl., 18 Abb., 5 Tab.

**Kurzreferat:**

Seit 2012 wurden in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Magdeburg in Zusammenarbeit mit der dazugehörigen Universitätsfrauenklinik die intraoperative Radiotherapie (IORT) bei Patientinnen mit Mammakarzinom eingesetzt. Diese Bestrahlungsform stellt aufgrund der direkten Applikation der Bestrahlungsfraktion in die offene Exzisionshöhle zur Verminderung der Lokalrezidivrate eine aussichtsreiche ergänzende Therapieoption dar.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Analyse der Effektivität und der Toxizität der intraoperativen Radiotherapie als Boost-Bestrahlung bei Mammakarzinomen. Hierzu wurden die Daten von 68 Frauen mit Mammakarzinom, die eine IORT als Tumorbett-Boost (Standarddosis von 20 Gy) nach einer brusterhaltenden Operation im Zeitraum von 2012 bis 2022 am Universitätsklinikum Magdeburg erhalten hatten, retrospektiv ausgewertet. Nach der durchgeführten IORT erfolgte überwiegend eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung mit einer Gesamtdosis von im Median 50-50,4 Gy.

Im Fokus der statistischen Auswertung lagen die onkologischen Ergebnisse sowie die Toxizitäten im Sinne der strahleninduzierten Nebenwirkungen.

Die Lokalrezidiv-freie Rate lag bei 92,6 % und erwies sich wie in der Literatur beschrieben als niedrig. Die akuten und chronischen Toxizitäten wurden mittels der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE- Kriterien) ausgewertet, kein Ereignis über Grad 3 konnte erfasst werden.

**Schlüsselwörter:**

Mammakarzinom, Strahlentherapie, Intraoperative Radiotherapie, Tumorbett-Boost

Für Yvette

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	1
<b>1 Einleitung .....</b>	3
1.1 Theoretische Grundlagen des Mammakarzinoms.....	6
1.1.1 Epidemiologie .....	6
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	7
1.1.3 Karzinogenese und Pathologie des invasiven Mammakarzinoms .....	10
1.1.3.1 Histopathologische Klassifikation und Graduierung .....	11
1.1.4 Bedeutung von Hormonrezeptoren, Ki-67 und des HER-2-Status.....	15
1.2 Klinik des Mammakarzinoms und leitliniengerechte Therapie.....	17
1.2.1 Symptome/ Klinik .....	17
1.2.2 Lokalisation.....	18
1.2.3 Diagnostik und Staging .....	18
1.2.4 Therapieoptionen und Therapieentscheidung .....	19
1.2.4.1 Neoadjuvante Therapiemöglichkeiten.....	19
1.2.4.2 Operative Behandlung und adjuvante Therapie .....	21
1.2.4.3 adjuvante Strahlentherapie .....	21
1.2.4.4 Intraoperative Radiotherapie als Boost und mögliche Toxizität...	26
<b>2 Material und Methoden.....</b>	29
2.1 Behandlung und Durchführung .....	29
2.2 Methodik und Ethik .....	31
2.3 Statistische Analyse .....	33
<b>3 Ergebnisse .....</b>	34
3.1 Behandlung .....	34
3.2 Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristika .....	36
3.3 Onkologisches Outcome.....	40
3.3.1 Primärer Endpunkt .....	40
3.3.2 Sekundäre Endpunkte.....	42
3.3.3 Tertiäre Endpunkte- Toxizität .....	45
<b>4 Diskussion .....</b>	48
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	56
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	57
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	64

<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	65
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	66
<b>10</b>	<b>Eidesstaatliche Versicherung.....</b>	67
<b>11</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	68

## Abkürzungsverzeichnis

APBI	Akzelerierte Teilbrustbestrahlung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
BRCA 1	Breast Cancer Gene 1
BRCA 2	Breast Cancer Gene 2
CBE	Contralateral Breast Event
CDH1	Cadherin-1 Gen
CI	Konfidenzintervall
CTX	Chemotherapie
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DIBH	Deep Inspiration Breathhold
DMFS	Fernmetastasen-freies Überleben
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology
GTDS	Gießener Tumor-Dokumentations-System
Gy	Gray
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
HRT	Hormone Replacement Therapy
IBTR	Tumorrezzidiv in der ipsilateralen Brust
IGF1	Insuline Like Growth Factor-1
IHC	Immunhistochemie
IOERT	Intraoperative Elektronen Radiotherapie

IORT	Intraoperative Radiotherapie
ISH	In-Situ-Hybridisierung
kV	Kilovolt
LR	Lokale Rezidivrate
MRT	Magnetresonanztomographie
NCT	Neoadjuvante Chemotherapie
NET	Neoadjuvante Endokrine Therapie
NOS	Invasiv duktales Karzinom
NST	No Special Type
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PALB2	„Partner and Localizer of BRCA2“
pCR	Pathologic Complete Remission
PFS	Progressionsfreies Überleben
PgR	Progesteronrezeptor-Expression
PR	Progesteronrezeptor
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Regionale (nodale) Rezidivrate
SIB	Simultan Integrierter Boost
TNBC	Triple-Negatives Mammakarzinom
UICC	Union International Contre Le Cancer
WBI	Whole Breast Irradiation

## 1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit rund 71.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung der Frau (Robert Koch-Institut 2023). Die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, liegt im Leben einer Frau bei 12,8 %, wobei die Inzidenz zunimmt (Bruns 2018). Auch wenn die Sterberaten, aufgrund der verbesserten Früherkennungsmethoden und der Fortschritte in der Therapie, rückläufig sind, so versterben laut dem Robert Koch-Institut immer noch ca. 18.570 Frauen pro Jahr an den Folgen von Brustkrebs (Schulz-Wendtland und Reiser 2021). Diese Zahlen sind beunruhigend, weshalb die Forschung zu Prävention, Diagnostik und Therapie stetig vorangetrieben werden muss. Der Fokus dieser monozentrischen, retrospektiven Betrachtung liegt auf dieser Thematik.

Laut den aktuellen Leitlinien zur Therapie des Mammakarzinoms stellt die brusterhaltende Tumoresektion in sano (R0-Resektion), die Voraussetzung für eine niedrige Lokalrezidivrate ist, nach wie vor die Basis für alle nicht fortgeschrittenen Karzinome dar (Bruns 2018; AGO e.V. 2018). Eine weitere Säule der Therapie bildet die Strahlentherapie. Als wesentliche und effektivste Maßnahme zur weiteren intramammären Rezidivprophylaxe gilt dabei die postoperative Radiotherapie, die die Rate der lokoregionären und distanten Rezidive senkt (Bruns 2018). Laut Darby et al. können aktuell acht von zehn möglichen Rezidiven durch eine präzise Strahlentherapie verhindert werden (Bauerfeind 2021). Weitere unterstützende Therapiemaßnahmen, wie eine endokrine Therapie oder eine Erweiterung der Resektionsränder, können die Vorteile der Strahlentherapie hinsichtlich der Lokalrezidivrate nicht verbessern (Valente et al. 2021). Gegenwärtige Studien zeigen, dass durch Anwendung der Radiotherapie in allen tumorbiologischen Subgruppen ein signifikanter Effekt in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle zu verzeichnen ist (Bruns 2018).

Während 44-86 % aller Lokalrezidive in direkter Umgebung des Tumorbettes auftreten, sind Rezidive der ipsilateralen Brust an anderer Stelle mit einem Anteil von 3-4 % sehr selten (Njeh et al. 2010). Angesichts dieses histopathologisch gesicherten Wissens, dass die größte residuale Tumorzelldichte in einem Umkreis von unter 4 cm vom sichtbaren Rand des Primärtumors lokalisiert ist, hat das Interesse an den verschiedenen Methoden der Teilbrustbestrahlung, bei denen nur das Tumorbett und wenige Zentimeter des angrenzenden Gewebes bestrahlt werden, zugenommen. Um die kontaminierte Umgebung weiter von residualen Tumorzellen zu sterilisieren, kann nach der obligaten Ganzbrustbestrahlung eine supportive Dosisapplikation bzw. ein Tumorbett-Boost durchgeführt werden (Fastner und Sedlmayer 2017).

Nach einer brusterhaltenden Operation wird die Durchführung einer hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung mit einer Gesamtdosis von ca. 40 Gy, in 15-16 Fraktionen für drei bis fünf Wochen empfohlen (Bruns 2018; AGO e.V. 2018). Zusätzlich wird eine Boost-Bestrahlung in Form einer Dosisaufsättigung bei jüngeren prämenopausalen Patientinnen unter 50 Jahren

und älteren postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko (G3, HER-2-positiv, triple-negativ, > T1) angeraten (Bruns 2018).

In zwei großen randomisierten Studien wurde bereits hinlänglich bewiesen, dass die lokale Boost-Bestrahlung die lokale Rezidivrate beim Mammakarzinom weiter senkt. In der Lyoner Studie und der EORTC-Studie zeigte sich ein signifikanter Effekt der Boost-Bestrahlung auf die lokale Rezidivrate (Bauerfeind 2021). Romestaing et al. (1997) konnten in der Lyoner-Studie belegen, dass ein postoperativer Boost von 10 Gy (4x 2,5 Gy), appliziert mittels Elektronen auf das Tumorbett, nach einer perkutanen Bestrahlung der gesamten Brust mit 50 Gy (20 Fraktionen über fünf Wochen) das Risiko für ein Lokalrezidiv beim frühen Mammakarzinom erheblich verringert, ohne dass dabei deutlich schlechtere kosmetische Ergebnisse erzielt werden. So lag der beschriebene Endpunkt der ipsilateralen Rezidivrate bei 3,6 % mit Boost und 4,4 % ohne Boost ( $p=0,044$ ) (Romestaing et al. 1997). In der größeren randomisierten EORTC-Studie waren die Ergebnisse ähnlich: Nach 20 Jahren betrug die ipsilaterale Tumorezidivrate in der Boost-Gruppe 12,0 % (Boost-Dosis von 16 Gy, 8x2,0 Gy) und in der Gruppe ohne Boost 16,4 %, wobei kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zu verzeichnen war. Allerdings wurde in der Boost-Gruppe ein erhöhtes Risiko für eine mittelschwere bis schwere Fibrose beschrieben (Bartelink et al. 2015).

In beiden Studien wurde der jeweilige Boost postoperativ mittels Elektronen oder Photonen in mehreren Fraktionen appliziert, wodurch sich die Behandlungszeit verlängert und von den Patientinnen eine strenge Adhärenz an das Therapieregime gefordert wird. Zur Verkürzung der Behandlungszeit wurde das Verfahren des simultan integrierten Boosts (SIB) eingeführt. Hierbei wird im Rahmen der konventionell fraktionierten Bestrahlung die jeweilige Boost-Gesamtdosis von 10-16 Gy auf die Anzahl der für die Brustbestrahlung notwendigen Fraktionen (25-28) aufgeteilt. Somit sind keine zusätzlichen Behandlungstermine notwendig. Die Sicherheit und Effektivität dieses Verfahrens wurde für eine konventionelle Fraktionierung bestätigt, aktuelle Studien zur SIB bei hypofraktionierter Radiotherapie sind noch nicht abgeschlossen (HYPOSIB-Studie in Deutschland) (Bruns 2018).

Eine einmalige intraoperative Radiotherapie (IORT), gegebenenfalls mit anschließender hypofraktionierter Bestrahlung der gesamten Brust, würde hingegen die Behandlungszeit verkürzen sowie die organisatorische und physische Belastung der Patientinnen verringern. Des Weiteren kann durch die IORT die Strahlendosis für Risikoorgane, wie Herz und Lunge, gesenkt werden, schmälert die Rate an geografischen Fehlern während der Bestrahlung und reduziert die fortschreitende Zellteilungsrate der Krebszellen zwischen der brusterhaltenden Operation und der anschließenden Ganzbrustbestrahlung (Pez et al. 2020).

Somit stellt die intraoperative Radiotherapie einen vielversprechenden Therapieansatz dar, weil sie zum einen direkt im Zielgebiet ankommt und zum anderen unmittelbar nach der Tumorentfernung wirksam wird. Um den Boost intraoperativ im Tumorbett zu applizieren, gibt es verschiedene Möglichkeiten.

Mittels spezieller Applikatoren kann das Tumorbett mit Elektronen eines Linearbeschleunigers (IOERT), mit 50 kV-Röntgenstrahlen (Photonen) im Sinne einer Orthovoltherapie (IORT) sowie unter Verwendung der Ballon-Brachytherapie oder katheterbasierte interstitielle Brachytherapie bestrahlt werden (Njeh et al. 2010).

Gegenwärtig wird in den S3-Leitlinien zum Mammakarzinom keinem Verfahren der Boost-Therapie eine eindeutige Überlegenheit zugeschrieben (Bruns 2018). Um ein onkologisches Therapiekonzept zu beurteilen, stellt das Auftreten und das Ausmaß therapiebedingter Nebenwirkungen, neben der Rezidivrate, dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität, einen wesentlichen Endpunkt dar (Müller et al. 1999). Zur Bewertung der Effektivität der IORT als alleinige Radiotherapie beim Mammakarzinom wurden zwei große randomisierte Studien durchgeführt: die TARGIT-A- und die ELIOT-Studie. In der TARGIT-A-Studie erfolgte die IORT mittels KV-Röntgenstrahlen, wobei die applizierte Dosis 20 Gy betrug. Die Ergebnisse zeigen, dass eine einmalige risikoangepasste intraoperative Bestrahlung bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen mit fröhlem Mammakarzinom eine wirksame Alternative zur Ganzbrustbestrahlung zu sein scheint (Vaidya et al. 2020). Eine risikoangepasste IORT bedeutet, dass bei unvorhersehbaren operativen oder pathologischen Ergebnissen eine zusätzliche Ganzbrustbestrahlung angeschlossen werden kann. Dahingegen wurden im Rahmen der ELIOT-Studie, in der eine IOERT mit Elektronen als alleinige Strahlentherapie angewandt wurde, weniger erfolgreiche Ergebnisse erzielt. In dieser Studie zeigten die Patientinnen der IOERT-Gruppe gegenüber den mit externer Strahlentherapie Behandelten eine signifikant höhere Rate an In-Brust-Rezidiven, wobei sich das Gesamtüberleben der beiden Gruppen nicht voneinander unterschied (Veronesi et al. 2013).

Pez et al. (2020) und Stoian et al. (2021) führten Untersuchungen zur IORT als vorgezogenem Tumorbett-Boost, gefolgt von einer Ganzbrustbestrahlung, durch. So konnten Pez et al. (2020) zeigen, dass die IORT mit 20 Gy auch bei Hochrisikopatientinnen mit Brustkrebs eine hocheffektive Methode der Boost-Therapie zu sein scheint. Die hier betrachtete lokale Rezidivrate betrug nach fünf Jahren lediglich 2 % und nach zehn Jahren 6,6 % (Pez et al. 2020). Auch die Ergebnisse zu chronischen Nebenwirkungen, wie Fibrosen, ähnelten jenen bei einer perkutanen Boost-Therapie. So lag die kumulative Rate an chronischen Fibrosen bei 19,1 % nach fünf Jahren (Pez et al. 2020). Die akute Toxizität wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Stoian et al. (2021) von der Universität Freiburg untersuchten ebenfalls das progressionsfreie Überleben und die Toxizität nach IORT, gefolgt von einer konventionellen Ganzbrustbestrahlung. Diese vielversprechenden Ergebnisse sind Teil der Effektivitäts- und Wirksamkeitsanalyse der

IORT in Verbindung mit einer Ganzbrustbestrahlung und untermauern die Resultate der hiesigen Studie. Aktuell existieren wenige Daten zum Auftreten von Nebenwirkungen und langfristigen Folgen nach der Durchführung der intraoperativen Radiotherapie. Daher besteht das Ziel der vorliegenden Studie darin, sowohl das onkologische Outcome als auch die frühen und späten Nebenwirkungen bei der Therapie des Mammakarzinoms mit einem IORT-Boost, gefolgt von konventioneller Ganzbrustbestrahlung, zu untersuchen.

## **1.1 Theoretische Grundlagen des Mammakarzinoms**

### **1.1.1 Epidemiologie**

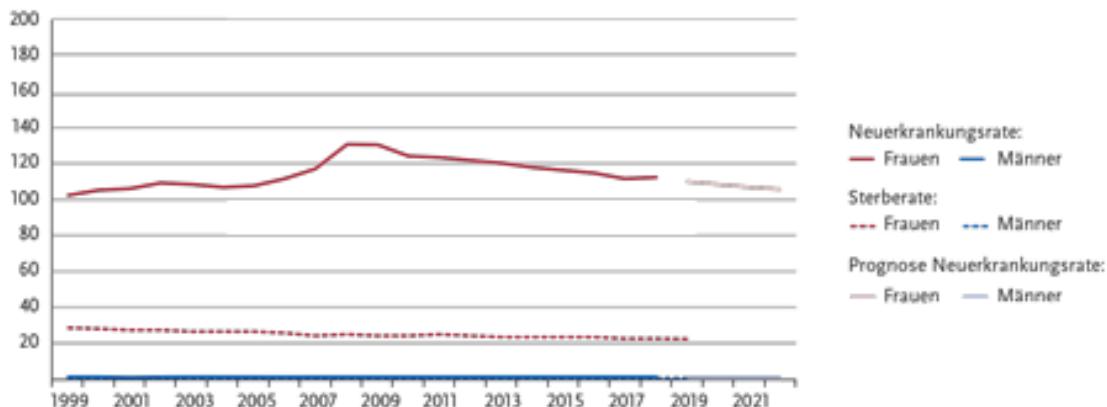
Im Jahr 2019 wurde in Deutschland bei 71.375 Frauen und 760 Männern Brustkrebs diagnostiziert (Robert Koch-Institut 2023). Das bedeutet laut aktueller Inzidenzrate des Robert Koch-Institutes, dass in Deutschland etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt (Bruns 2018). Somit gilt Brustkrebs als häufigste maligne Krebserkrankung der Frau (Robert Koch-Institut 2023).

Der bedeutendste populationsbezogene Risikofaktor ist das fortgeschrittene Lebensalter der Frau (Bauerfeind 2021). So liegt das mittlere Erkrankungsalter derzeit bei 64,3 Jahren. Jede vierte Betroffene ist jünger als 55 Jahre und jede Zehnte jünger als 45 Jahre (DIGIMED Verlag GmbH 2022). Ab ca. dem 70. Lebensjahr sinkt das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, wieder ab (DIGIMED Verlag GmbH 2022).

Im Jahr 2019 lag die tumorbedingte Mortalität bei 22,3 Frauen je 100.000 Personen (Robert Koch-Institut 2023), wobei die Brustkrebs-Mortalität insgesamt seit Ende der 1990er-Jahre leicht rückläufig ist, was der Verbesserung der systemischen Therapie zugeschrieben wird (Bauerfeind 2021).

Außerdem wird davon ausgegangen, dass durch das im Jahr 2005 eingeführte Mammografie-Screening-Programm die Inzidenz, die seit 1998 stetig angestiegen war, seit 2010 wieder rückläufig ist (Bauerfeind 2021). Zu Beginn der Implementierung des Früherkennungsprogrammes, im Rahmen dessen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, die keine Symptome aufweisen, ihre Brust röntgenologisch untersuchen lassen können, stieg die Inzidenz, da auch viele Tumore im asymptatischen Stadium identifiziert wurden. Im Laufe der Jahre sank die Inzidenz wieder ab, da Tumore, die sonst zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, bereits im frühen Stadium entdeckt worden waren (Bauerfeind 2021).

Als weitere Ursache für den damaligen Anstieg der Inzidenz wurde die zunehmend alternde Bevölkerungsstruktur angesehen (Deutsche Krebsgesellschaft 2016). Die nachfolgende Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Neuerkrankungs- und Sterberate für Frauen und Männer im Zeitraum 1999–2019.



**Abbildung 1:** Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Brustkrebs, nach Geschlecht, Deutschland 1999 – 2018/2019, Inzidenz und Prognose bis 2022, je 100.000 (Robert Koch-Institut 2023).

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Risikoprofil einer Frau, an Brustkrebs zu erkranken, ist individuell und wird durch exokrine, andere endogene und exogene Faktoren, Zeitabläufe der Familienplanung sowie den Lebensstil beeinflusst (Bauerfeind 2021). In verschiedenen Studien konnten spezifische Risikofaktoren evaluiert werden, dennoch weisen rund 66 % der Frauen mit Mammakarzinom keinen der bekannten Risikofaktoren auf (Silva 2007).

#### Hormonelle Risikofaktoren

Adipositas beeinflusst nicht nur das kardiovaskuläre System. So sind über 50 % aller Karzinome der Frau mit Übergewicht (BMI [Body-Mass-Index] 25–29,9kg/m<sup>2</sup>) bzw. Adipositas (BMI >30kg/m<sup>2</sup>) in Verbindung zu bringen (Emons 2021). Adipositas erhöht nicht nur die Inzidenz von postmenopausalen Mammakarzinomen sowie Endometrium- und Ovarialkarzinomen, sondern auch die Rezidivrate und die Mortalität (Emons 2021). Bei einer Zunahme des BMI basierend auf jeweils 5kg/m<sup>2</sup> steigt das postmenopausale Brustkrebsrisiko um 12 % an (Emons 2021). Dies ist auf erhöhte Insulin- und IGF-1-Spiegel („insulin-like growthfactor-1“) im Blut zurückzuführen. Denn diese beiden Komponenten und das Fettgewebshormon Leptin stellen potente Wachstumsfaktoren für gynäkologische Malignome dar. Eine hyperglykämische Stoffwechselslage wirkt proliferationsfördernd (Emons 2021). Ein weiterer kanzerogener Mechanismus ist die, durch Insulin bewirkte, vermehrte Androgenproduktion. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung von Östrogenen, die unter anderem das Wachstum von Brustkrebszellen fördern. Dabei spielt auch ein, über lange Zeit ununterbrochener Menstruationszyklus eine Rolle. Dementsprechend haben Frauen mit früher Menarche bzw. spät einsetzender Menopause ein erhöhtes Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Bei einer Menopause vor dem 45. Lebensjahr wird das Langzeitrisiko gegenüber Frauen, bei denen die Menopause erst nach dem 55. Lebensjahr einsetzt, um die Hälfte reduziert (Silva 2007).

Weitere Faktoren, die das Hormongleichgewicht beeinflussen, sind Nulliparität, erhöhtes Alter bei der Geburt des ersten Kindes sowie eine geringe Anzahl an Kindern (Silva 2007).

Laut einer Studie von Øjvind Lidegaard der Universität Kopenhagen hat eine hormonelle Kontrazeption einen signifikanten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko (Mørch et al. 2017). Hierbei wird nicht nur Östrogen als Verursacher vermutet, sondern auch Progestin, das sich in hormonfreisetzenden intrauterinen Systemen befindet, wird in diesem Zusammenhang diskutiert (Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt 2017). Aus dieser Studie geht hervor, dass sich für Frauen, die aktuell oder in jüngerer Vergangenheit hormonelle Kontrazeption verwendeten, ein um 20 % erhöhtes Brustkrebsrisiko ergibt, wobei Lebensstil, BMI und Beginn der Menarche keine Berücksichtigung fanden. Das Risiko steigt mit der Dauer der Anwendung, entspricht aber nach fünf Jahren ohne hormonelle Kontrazeption wieder jenem der Allgemeinbevölkerung (Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt 2017).

Auch eine peri- und postmenopausale Hormonersatztherapie, die unter anderem mit Östrogenen als Monotherapie, einer Kombination aus Östrogenen und Gestagenen oder Tibolon, einem synthetischen Steroidhormon, durchgeführt wird, beeinflusst das Brustkrebsrisiko (Stute 2021). Während der Perimenopause kommt es zu schwankenden Östrogenspiegeln infolge alternder Eierstöcke und anschließend in der Postmenopause zu einem Östrogenmangel, was bei einem Drittel der Frauen behandlungsbedürftige vasomotorische Beschwerden verursacht (Römer 2019). Das Brustkrebsrisiko ist abhängig von den dann eingesetzten Therapeutika und der Behandlungsdauer. Eine genaue Analyse der Gesamtsterblichkeit der Women's Health Initiative(WHI)-Studie gibt Hinweise darauf, dass die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie mit einem leicht erhöhten und die Monotherapie mit einem leicht erniedrigten Risiko für Sterblichkeit durch Brustkrebs verbunden ist (Römer 2019).

### **Hereditäres Mammakarzinom**

Keimbahnmutationen in Tumorsuppressorgen sind mit einem hohen Risiko verbunden, an Brustkrebs zu erkranken. Die bekanntesten sind BRCA1, BRCA2 und PALB2. Es wird davon ausgegangen, dass 5-10 % der Brustkrebserkrankungen erblich bedingt sind. Diese werden auf pathogene Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 zurückgeführt (Cybulski et al. 2019). Im Schnitt erkranken Trägerinnen des BRCA1-Genes 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko und haben ein lebenslanges Risiko von durchschnittlich 60 %, an einem Mammakarzinom zu erkranken (Bruns 2018). Der Altersmedian von Brustkrebspatientinnen mit BRCA1-Mutation liegt bei Mitte bis Ende vierzig, somit nahezu zwei Lebensdekaden niedriger als bei sporadisch auftretenden Mammakarzinom-Fällen (Bauerfeind 2021). Außerdem fanden Zavitsanos et al.(2018) Hinweise für ein signifikant häufigeres Auftreten von Hirnmetastasen bei BRCA1-Trägerinnen (Zavitsanos et al. 2018). Mammakarzinome, die mit der

BRCA1-Mutation assoziiert sind, weisen überwiegend ähnliche charakteristische histopathologische Merkmale und einen spezifischen Hormonrezeptorstatus auf. Meist kristallisieren sich hierbei folgende Merkmale heraus: ein Karzinom mit medullären Eigenschaften, eine G3-Morphologie und ein triple-negativer Rezeptorstatus (TNBC) (Bruns 2018). Bei BRCA2-Mutation assoziierten Mammakarzinomen kommt es häufiger zu G2/G3-Tumoren und der Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus ist im höheren Erkrankungsalter häufiger positiv, wobei diese Tumore durchschnittlich ca. zehn Jahre später auftreten als BRCA1-assozierte Mammakarzinome (Bauerfeind 2021).

Aktuell gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen zum Mammografie- Screening bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen im Rahmen eines intensivierten Früherkennungsprogramms, wobei unterschiedlichste internationale Organisationen zu einer Mamma-MRT raten. Ein direkter Beleg einer Mortalitätsreduktion durch intensivierte Früherkennung liegt aktuell noch nicht vor (Bruns 2018).

Weitere relevante Hochrisikogene sind das PALB2-Gen sowie die Syndrom-assozierten „Core“- Gene CDH1 und TP53 (Bauerfeind 2021). Zu den moderaten Risikogenen, die für Brustkrebs prädisponieren könnten, zählen BARD1, BRIP1, CHEK2, ATM, RAD 51D und RAD51C, die nur selten mutieren und bei isolierter Genmutation keine Krankheit verursachen (Bauerfeind 2021).

Für PALB2-Mutationsträgerinnen mit positiver Familienanamnese beträgt das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs bis zum 80. Lebensjahr mehr als 50 % (Bauerfeind 2021). Auch mit familiärer Häufung von Pankreaskarzinomen konnte das pathogene PALB2-Gen in Verbindung gebracht werden (Bauerfeind 2021).

Keimbahnmutationen im TP53-Gen sind mit dem Li-Fraumeni-Syndrom assoziiert, werden aber auch bei Familien mit ausschließlicher Häufung von Mammakarzinomen identifiziert (Bauerfeind 2021). Bei Frauen mit einer Mutation im T53-Gen liegt das Lebenszeitrisiko für jegliche Tumorerkrankung bei 80 % (bis zum 70. Lebensjahr), wobei Brustkrebs am häufigsten vorkommt, mit sechsfach erhöhtem Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Bauerfeind 2021).

### **Unspezifische Risikofaktoren**

Die unterschiedlichsten Risikofaktoren werden mit Brustkrebs in Verbindung gebracht, weshalb an dieser Stelle nur einige wesentliche angeführt werden. Wie bereits zuvor erwähnt, gehören die Ernährung und die Folgen von Adipositas zu den Risikofaktoren. So konnten in einer Studie mit 3460 Frauen mit einem medianen Alter von 63,6 Jahren einen Zusammenhang zwischen der Menge des Gesamtkörperfetts und einem deutlich erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom feststellen (Iyengar et al. 2019).

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein täglicher und übermäßiger Alkoholkonsum das Risiko für das Auftreten von Brustkrebs erhöht. Scheinbar hat Alkohol einen kanzerogenen Effekt auf die Zellen der Brustdrüsen und wirkt möglicherweise als Tumorpromoter (Brooks und Zakhari 2013). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, prämenopausal um 5 % und postmenopausal um 9 % pro 10 g Alkohol pro Tag ansteigt (Bauerfeind 2021).

Tabakrauch ist eine weitverbreitete Noxe und steht ebenfalls im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs. Daten der Collaborative Breast Cancer and Women's Longevity Study (CBCS) ist zu entnehmen, dass Frauen, die bis zu ihrer Diagnose geraucht haben, ein um 25 % höheres Risiko tragen, an Brustkrebs zu sterben, als Nichtraucherinnen (Schumacher 2016). Außerdem weisen Frauen, die mehr als zehn Jahre vor der Geburt ihres ersten Kindes geraucht haben, ein 60 % höheres Risiko für ein Mammakarzinom auf, als Nichtraucherinnen (AGO e.V. 2023).

Unabhängig von den Noxen, spielen Sport und körperliche Aktivität sowohl in der Prävention als auch in der Therapie eine große Rolle. Generell ist ein kontinuierliches Körpergewicht mit einem BMI von 18-25 kg/m<sup>2</sup> mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko assoziiert (Bauerfeind 2021). Eine regelmäßige körperliche Aktivität kann scheinbar auch bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation die Inzidenz für Brustkrebs um 20 % senken (Kehm et al. 2020).

Ein weiterer, umstrittener Faktor, der mit einem Brustkrebsrisiko einhergehen soll, ist Schlafmangel. So haben unter anderem Cao et al. einen Zusammenhang zwischen einer kurzen Schlaufdauer und einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen oder Frauen mit niedriger Parität festgestellt (Cao et al. 2019).

Auch ein Vitamin D-Mangel wird mit der Entstehung von Brustkrebs in Verbindung gebracht. So gibt es Hinweise darauf, dass Vitamin D eine präventive Wirkung gegenüber der Entstehung von Brustkrebs haben soll (Bauerfeind 2021). In einer Metaanalyse aus 30 prospektiven Studien konnte lediglich eine schwache Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Brustkrebsinzidenz nachgewiesen werden, jedoch eine starke Assoziation mit einer besseren Überlebensrate (Kim und Je 2014).

### **1.1.3 Karzinogenese und Pathologie des invasiven Mammakarzinoms**

„Die Begutachtung der Pathologie ist die Grundlage für die Behandlung eines Mammakarzinoms“ (Bauerfeind 2021).

Das Mammakarzinom entsteht aus Epithelzellen der Drüsengänge (duktales Karzinom) oder der Drüsenläppchen (lobuläres Karzinom). Über die Hälfte der Mammakarzinome entwickelt sich formalpathologisch aus einer Präkanzerose, wie das duktale Carcinoma in situ (DCIS), die papilläre Neoplasie mit Atypien oder das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) (Fischer 2014).

Hierbei stellt das DCIS die häufigste Form der Präkanzerosen dar. Bei Nichtbehandlung dieser Vorstufe liegt das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms bei 30-50 % (Bauerfeind 2021). Das DCIS ist meist ein Zufallsbefund, da es selten symptomatisch oder palpatorisch erfassbar ist. In 70 % der Fälle ist es mit Mikrokalk assoziiert, der in der Mammografie einen wesentlichen diagnostischen Marker darstellt (Bauerfeind 2021).

Aus der primären Präkanzerose kann sich in unterschiedlichstem Ausmaß und in verschiedenen Zeitabständen, durch den Verlust der basalen Myoepithelschicht, gefolgt von lokaler Invasion, ein zunächst begrenzter infiltrierender Tumor entwickeln. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt meist axillär bzw. je nach Lokalisation entlang der Arteria mammaria interna oder der Klavikula (Deutsche Krebsgesellschaft 2016). Im fortgeschrittenen Tumorstadium ist eine hämatogene Metastasierung möglich, vor allem in Wirbelkörper, Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und Humerus sowie final in Lunge, Gehirn und Leber (Deutsche Krebsgesellschaft 2016).

#### **1.1.3.1 Histopathologische Klassifikation und Graduierung**

Das Mammakarzinom kann Anhand der Morphologie und des Wachstumsmusters in verschiedene histologische Typen eingeteilt werden. Dabei sind drei Haupttypen zu unterscheiden: das duktale und das lobuläre Karzinom sowie das Karzinom ohne spezifische Merkmale (no special type, NST) als der häufigste Subtyp mit ca. 50-80 % (Bauerfeind 2021). In der alten WHO-Terminologie wurde diese Entität dem invasiv-duktalem Karzinom (NOS) zugeordnet (Fischer 2014). Diese Variante weist ein histologisch gemischtes Bild auf, aus wechselnden Tumorzellgrößen mit drüsengesetzten, teils soliden Verbänden mit kohäsiven Tumorzellen (Felderer 2010). Der NST ist in 70-80 % der Fälle Östrogenrezeptor-positiv (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Mit einem Anteil von 5-15 % gilt das invasiv-lobuläre Mammakarzinom als zweithäufigster Subtyp, der in 80-95 % der Fälle Östrogenrezeptor-positiv ist (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Hier zeigt sich meist ein inaktives Zelladhäsionsmolekül E-Cadherin, sodass es bei dieser Variante zu einer verschlechterten Adhäsionsfähigkeit der Zellen kommt, was sich makroskopisch im Gewebe als nicht scharf begrenzter, solider Tumor darstellt (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Aufgrund der dyskohäsiven Tumorzellen ist bei einem lobulären Mammakarzinom oft eine Nachresektion notwendig, da die initialen Resektionsränder einzelne Tumorzellen aufweisen können (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Im Vergleich zu NST-Karzinomen kommt es bei lobulären Mammakarzinomen seltener zur Tumorzellstreuung in axillären Lymphknoten oder Lunge, aber zur verstärkten Metastasierung in Knochen, Serosa, Ovarien und Gastrointestinaltrakt (Lakhani 2014). Ein tubuläres Mammakarzinom tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-6 % auf, ist überwiegend gut differenziert (G1), meist Östrogenrezeptor-positiv und prognostisch am günstigsten (Blohmer und Kolberg-

Liedtke 2020). Weitere histopathologische Subtypen mit einer Häufigkeit <5 % bleiben an dieser Stelle unerwähnt.

Die histopathologische Graduierung des Mammakarzinoms seitens der Pathologie ist im Hinblick auf die Therapie und mögliche prognostische Aussagen bedeutender als die Typisierung, da sie signifikant mit Lymphknotenstatus, Rezidivrate, Mortalität und Rezeptorstatus korreliert (Bauerfeind 2021). Der histologische Differenzierungsgrad klassifiziert, wie stark der Tumor das Aussehen des normalen Brustdrüsengewebes imitiert (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Diese Graduierung erfolgt beispielsweise nach Elston und Ellis (1991) in der modifizierten Graduierung von Bloom und Richardson, die in Abbildung 2 dargestellt wird (Bauerfeind 2021).

<b>Merkmale</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Scorewerte</b>	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10–75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate <sup>a</sup>	0–5/10 HPF	1	
	6–11/10 HPF	2	
	≥ 12/10 HPF	3	
Summenscore:		3–9	
<b>Summenscore</b>	<b>Malignitätsgrad</b>	<b>G-Gruppe</b>	
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert

<sup>a</sup> HPF = High Power Field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis (1991). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm, entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

**Abbildung 2:** Graduierung des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis (1991) und Bauerfeind (2021).

Die TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms, die durch Pathologen an Operationspräparaten erfolgt, bildet international die Grundlage für Einteilung und Nomenklatur (Bruns 2018).

Die pathologische (p) Klassifikation des Primärtumors (pT) setzt einen exzidierten Tumor voraus, der initial makroskopisch im Gesunden (R0) reseziert wurde. Bei mikroskopischem Befall der Resektionsränder (R1) wäre eine Nachresektion indiziert.

Bei der pN-Klassifikation der regionalen Lymphknoten dient die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zur initialen Einschätzung, ob eine ausgedehnte, axilläre Lymphknotenentfernung notwendig ist. Bei diesem Verfahren wird zu Beginn einer Brustoperation der Sentinel-Lymphknoten (Wächterlymphknoten) radioaktiv und meist auch mit einem Farbstoff markiert, um diesen oder diese zu detektieren, operativ zu entfernen und pathologisch begutachten zu lassen. Bei Sentinel-Lymphknoten handelt es sich um die ersten Lymphknoten, in die die Lymphe aus dem

Tumorgebiet abfließt. Somit enthalten diese mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits Tumorzellen, bevor die nachgeschalteten axillären Lymphknoten befallen sind (Brustkrebsstudien 2022). Falls mehr als zwei Sentinel-Lymphknoten befallen sind oder bei klinisch, sonografisch suspekten oder stanzbiotisch gesicherten befallenen Lymphknoten folgt eine axilläre Lymphonodektomie (Bauerfeind 2021). Wenn der Wächterlymphknoten frei von Krebszellen ist, kann auf eine axilläre Lymphknotendissektion verzichtet werden. Entfernte Sentinel-Lymphknoten werden in der TNM-Klassifikation mit dem Suffix „(sn)“ gekennzeichnet (Bauerfeind 2021).

Das Vorliegen von Metastasen wird in der TNM-Klassifikation als M1 bezeichnet. Dabei stellt das Skelettsystem das am häufigsten metastatisch befallene Organsystem beim Mammakarzinom dar. Etwa 20 % aller Patientinnen entwickeln Knochenmetastasen (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020; Bauerfeind 2021)

Die nachfolgende Abbildung 3 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die klinische TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.

TNM-Kategorien	Deskription
T	Primärtumor
TX	Beurteilung des Primärtumors nicht möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carinoma in situ
T1	≤ 2 cm Ausdehnung des Tumors
T1mi	Mikroinvasion ≤ 0,1 cm Ausdehnung
T1a	Tumorausdehnung > 0,1-0,5 cm
T1b	Tumorausdehnung > 0,5-1 cm
T1c	Tumorausdehnung > 1-2 cm
T2	> 2-5 cm Ausdehnung des Tumors
T3	> 5 cm Ausdehnung des Tumors
T4	Infiltration von Haut und Brustwand
T4a	Infiltration der Brustwand
T4b	Mit Ödem/ Peau d'Orange/ Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der ipsilateralen Brust
T4c	Kriterien von T4a und T4b
T4d	Entzündliches Mammakarzinom
N	Lymphknotenbefall
NX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an Strukturen fixiert oder entlang der A. mammaria interna
N2a	Lymphknotenmetastasen untereinander/ an axillären Strukturen
N2b	Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna
N3	Metastasen ipsilateral infraklavikulär ggf. axillär oder entlang der Mammaria interna +axillär oder supraklavikulären Lymphknoten
N3a	Lymphknotenmetastase(n) in infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Lymphknotenmetastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna + axillär
N3c	Lymphknotenmetastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten
M	Fernmetastasierung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Abbildung 3:** Übersicht zur gegenwärtigen klinischen TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms  
(Wittekind 2020; Brierley et al. 2024)

#### **1.1.4 Bedeutung von Hormonrezeptoren, Ki-67 und des HER-2-Status**

Zur Prognoseabschätzung und Therapieplanung ist die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und der Rezeptortyrosinkinase HER-2 essenziell geworden. Auch Ki-67, ein Proliferationsmarker, wird zusätzlich zu den konventionellen Prognosefaktoren routinemäßig bestimmt. Dies erleichtert bei histologisch gesichertem, positivem Hormonrezeptorstatus und HER-2-negativem Mammakarzinom die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie (Bruns 2018). Des Weiteren korreliert das Ausmaß der Hormonrezeptor-Expression mit dem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie: Je höher die Expression, desto geringer ist das Ansprechen (Bauerfeind 2021). Hierzu ist eine präoperative diagnostische Stanzbiopsie erforderlich, die aber ohnehin in aller Regel im Rahmen der initialen diagnostischen Abklärung indiziert ist.

#### **Östrogenrezeptor**

Die Bestimmung des Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) ist von großer therapeutischer Bedeutung, da dieser als Angriffspunkt für die endokrine Therapie genutzt werden kann. Das Ziel der Therapie besteht darin, den Östrogenrezeptor zu blockieren und dadurch den Östrogenspiegel in Plasma und Gewebe bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen zu senken (Lamb et al. 2019). Der funktionell wirkende Östrogenrezeptor wird entweder ligandenspezifisch durch das Steroidhormon Östrogen oder auch ligandenunabhängig auf nicht nukleärer Ebene stimuliert. Er beeinflusst dadurch das Zellwachstum, die Apoptose und die Angiogenese (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Der ER-Status wird mittels immunhistochemischer Verfahren bestimmt. Hierbei wird ausgewertet, wie intensiv (gering, mäßig, stark) und wie viele Tumorzellen (0-100 %) sich positiv darstellen (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Aktuell gelten Tumore als ER-positiv, wenn  $\geq 1\%$  der Tumorzellen eine positive Färbung aufweisen (Yi et al. 2014). Das bedeutet, dass Patientinnen ab diesem Wert eine endokrine Therapie erhalten. In einer retrospektiven Studie von Yi et al. (2014) ergaben sich jedoch Hinweise darauf, dass sich Mammakarzinome von Patientinnen mit einem ER-Status zwischen 1 und 9 % von Tumoren mit einer ER-Expression  $\geq 10\%$  biologisch unterscheiden. So wurde in dieser Studie festgestellt, dass diese Patientinnen durchschnittlich jünger waren, sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden und im medianen Follow-up von 5,1 Jahren eine geringere Überlebensrate aufwiesen, als die Patientinnen mit  $\geq 10\%$  ER-positiven Tumorzellen (Yi et al. 2014). Die Überlebensrate glich jener der Patientinnen mit ER-negativen Tumoren. Demzufolge scheinen diese Patientinnen nicht von einer endokrinen Therapie zu profitieren (Yi et al. 2014).

#### **Progesteronrezeptor**

Bei dem Progesteronrezeptor handelt es sich ebenfalls um einen Steroidhormonrezeptor, der die Epithelzellproliferation im Mammaparenchym auf unterschiedlichen Signalwegen fördert. Die Expression des Progesteronrezeptors wird durch Interaktion von Östrogen am ER initiiert.

Daher ist die Ätiologie von ER-negativen und PR-positiven Mammakarzinomen noch nicht vollständig geklärt (Cui et al. 2005). Im Zuge der Verbesserung der immunhistochemischen Verfahren in den letzten Jahren ist jedoch die Anzahl der ER-/PR+ Karzinome von 4 % auf ca. 1 % gesunken (Bauerfeind 2021). Die Ermittlung des PR-Status ist äquivalent zum immunhistochemischen Verfahren zur Bestimmung des ER-Status. Per definitionem gilt ein Anteil von ≥10 % positiver Tumorzellen als PR- positiv, was bei etwa 65-66 % aller Mammakarzinome der Fall ist (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020).

## HER-2-Status

Bei dem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (engl. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER-2) handelt es sich um eine an der Zelloberfläche lokalisierte Rezeptortyrosinkinase, die als bedeutendster Prognosefaktor beim Mammakarzinom angesehen wird (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Nur ca. 15-25 % aller Mammakarzinome zeigen eine HER-2-Genexpression bzw.-amplifikation. Liegt eine Überexpression vor, so steht dies in Verbindung mit vermehrter Mitose, Inhibition von Apoptose, Invasivität und einer Tendenz zu prognostisch ungünstigen viszeralen und zerebralen Metastasen (Bauerfeind 2021; Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Die therapeutische Inhibition des HER-2-Signalweges mittels monoklonaler Antikörper, wie Trastuzumab, oder kleinmolekularer Substanzen ist gegen die aggressive Tumorbiologie bei HER-2-Positivität gerichtet (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Es konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit positivem HER-2-Status, die unter Hinzunahme eines Anti-HER-2-Antikörpers zu einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, ein besseres Therapieansprechen und Outcome zeigten (Bauerfeind 2021). Zur Erfassung des HER-2-Status stehen zwei Verfahren zur Verfügung: die Immunhistochemie (IHC) und die In-situ-Hybridisierung (ISH). Anhand der IHC werden die Intensität und die prozentuale Verteilung der HER-2-Protein-Expression beurteilt und Werte von 1 bis 3+ festgelegt. Ein Wert von 3+ bedeutet, dass >10 % der betrachteten Tumorzellen eine Positivität aufweisen und eine Anti-HER-2-Therapie indiziert ist (Gaiser et al. 2012). Dennoch konnte belegt werden, dass Patientinnen mit <30 % HER-2-positiven Zellen keine schlechtere Prognose haben als Patientinnen mit HER-2-negativem Tumor (Gaiser et al. 2012). Mit Hilfe der IHC lässt sich eine Aussage zur Tumorheterogenität treffen. Wenn verschiedene Zellklone mit unterschiedlichen genetischen Veränderungen nebeneinander existieren, dann wird dies als Tumorheterogenität bezeichnet. Dabei handelt es sich nachweislich um ein Zeichen der Malignität von Tumoren (Gaiser et al. 2012). Die ISH dient zur Bestimmung der Genamplifikation und wird als Kontrollmechanismus eingesetzt, wenn < 10 % immunhistochemisch stark positive Klone vorliegen (Gaiser et al. 2012). Im Zuge neuer Therapiemöglichkeiten mit HER2 gerichteten Antikörper Wirkstoff-Konjugaten, wie Trastuzumab-Deruxtecan, wurde eine exaktere Definition des HER2-Status bezüglich niedriger HER2 Expression (HER2-low) notwendig (Willen 2022). Mit der Einführung des HER2-low Status können auch Tumore mit einem HER2-Expressionslevel

von 1+ oder 2+/ ISH negativ, von einer weiteren Therapie profitieren. (Krebsforschungszentrum 2023)

Es bleibt zu beachten, dass die HER-2-Positivität intratumoral variieren kann und auch Primärtumor und Metastase eine unterschiedliche prozentuale Positivität aufweisen können.

### Ki-67

Ki-67 ist ein Protein, das nur während der Zellteilung exprimiert wird und auf diese Weise als Indikator zur Darstellung der Wachstumsrate eines Tumorgewebes dient (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Auch Ki-67 wird mittels IHC bestimmt und prozentual bewertet. Die verstärkte Zellteilung ist eines der Charakteristika von tumorösem Gewebe und Angriffspunkt für Chemotherapeutika. Der St.-Gallen-Konsensus-Panel stimmte mehrheitlich bei einem Schwellenwert von 30 % dafür, die Indikation für eine Chemotherapie zu stellen (Bauerfeind 2021). Dennoch wird gemäß den aktuellen ASCO (American Society of Clinical Oncology)-Biomarker-Leitlinien Ki-67 noch nicht als Entscheidungshilfe zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie empfohlen (Bruns 2018). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinien sollte der Proliferationsindex Ki-67 bei Östrogen- oder Progesteronrezeptor-positiven und gleichzeitig HER-2-negativen Mammakarzinomen bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie berücksichtigt werden (Bruns 2018). Zudem wurde in einer Metaanalyse von 25 Studien festgestellt, dass das Gesamtüberleben bei einer Ki-67-Positivität  $\geq 25\%$  signifikant geringer ist als bei einer Positivität  $< 25\%$  (Bruns 2018).

Abschließend ist zu beachten, dass sich die Tumorphiologie im Krankheitsverlauf peri- oder posttherapeutisch ändern kann. Somit ist es essenziell, die Tumorphiologie bei vorhandenem Tumorstadium nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie oder bei neu aufgetretener Metastase erneut zu bestimmen, um ggf. therapeutische Konsequenzen zu ziehen (Bauerfeind 2021).

## 1.2 Klinik des Mammakarzinoms und leitliniengerechte Therapie

### 1.2.1 Symptome/ Klinik

Beim Mammakarzinom kommt es überwiegend erst bei fortgeschrittener Erkrankung zu äußerlich sichtbaren oder tastbaren lokalen Veränderungen. Hierzu gehören tastbare, nicht verschiebbliche Knoten, Indurationen des Brustgewebes, Orangenhautphänomen, Entzündungen, Ulzerationen, Mamillenretraktion oder Sekretion aus der Mamille sowie Asymmetrien der Brüste (Deutsche Krebsgesellschaft 2016). Blutiges Sekret aus der Mamille gilt als malignomverdächtig. Zudem kann es zu Schmerzen oder Druckgefühl im Brustgewebe kommen. Ein Großteil der Frauen, ca. 60 %, nehmen den tastbaren Knoten primär selbst wahr (Petru 2019). Wenn es im fortgeschrittenen Stadium zum axillären Lymphknotenbefall kommt, dann können diese befallenen Lymphknoten palpabel sein und ein Lymphödem der oberen Extremität verursachen (Deutsche Krebsgesellschaft 2016).

Bei 5-8 % der Mammakarzinom-Patientinnen ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Fernmetastasierung erfolgt, die mit entsprechenden klinischen Symptomen, wie Knochenschmerz, Husten oder abdominalen Schmerzen, einhergehen kann (Petru 2019).

### **1.2.2 Lokalisation**

Mammakarzinome können zum einen lokal begrenzt vorkommen und zum anderen multifokal bzw. multizentrisch verteilt sein. Multifokal bedeutet, dass mehrere Karzinomherde in einem Quadranten im Abstand von unter 4 cm in der Brust vorkommen, während die Herde bei multizentrischen Karzinomen in einem Mindestabstand von 4 cm zueinander und in unterschiedlichen Quadranten lokalisiert sind (Deutsche Krebsgesellschaft 2016). Die Inzidenz von multifokalen und multizentrischen Karzinomen ist in der Literatur mit einem Anteil zwischen 6 und 60 % sehr schwankend beschrieben, dennoch ist die Inzidenz in den letzten Jahren durch die Verbesserung der bildgebenden Verfahren deutlich angestiegen (Masannat et al. 2020). Es wird davon ausgegangen, dass multifokale und multizentrische Mammakarzinome eine ähnlich Prognose wie unifokale Tumore aufweisen und dass die brusterhaltende Operationsmethode in dieser Situation sicher ist (Masannat et al. 2020).

Da der axilläre Ausläufer des Brustdrüsengewebes ein großes Volumen besitzt, ist das Mammakarzinom in 55 % der Fälle im oberen äußeren Quadranten lokalisiert (Petru 2019), gefolgt von dem oberen inneren und unteren äußeren Quadranten sowie der Mamillenregion einschließlich des retromamillären Bereiches mit 10-15 %. Im unteren inneren Quadranten befindet sich das Mammakarzinom am seltensten. Eine Lokalisation in dystopem Gewebe zwischen Lobus axillaris der Mamma und der Axilla ist ebenfalls möglich (Petru 2019).

### **1.2.3 Diagnostik und Staging**

Viele Frauen detektieren ihren Tumor selbst als Knoten in der Brust oder der Axilla bei der Selbstabtastung. „Es gibt Schätzungen, dass bis zur Entstehung eines Tumors von  $1 \text{ cm}^3$ , was etwa der kleinsten detektierbaren Masse entspricht, ca. 8 Jahre vergehen“ (Felderer 2010). Die Selbstuntersuchung der Brust ist eine kostengünstige Früherkennungsmethode mit einigen konträren Aspekten. So wurde in randomisierten Studien nachgewiesen, dass die Brustkrebssterblichkeit durch eine alleinige regelmäßige Selbstuntersuchung nicht gesenkt werden kann (Wacker et al. 2013). Hierbei ist zu beachten, dass die Selbstuntersuchung eine hohe Eigenmotivation und gezielte Anleitung der Frauen erfordert und dass bei Frauen, die zur regelmäßigen Selbstuntersuchung angehalten wurden, doppelt so häufig eine Biopsie wegen eines gutartigen Befundes durchgeführt wird, als bei Frauen, die keine Abtastung der Brust vornehmen (Wacker et al. 2013). Aufgrund der Verunsicherung der Frauen, der Kosten für die Ausbildung zur Selbstanleitung und der gehäuften Biopsien mit gutartigen Befunden wird die Selbstuntersuchung der Brust aktuell nicht mehr generell empfohlen (Wacker et al. 2013). Dennoch bieten die Selbstuntersuchung der Brust und die klinische Untersuchung durch den Arzt im Alter zwischen 50

und 70 Jahren eine sinnvolle diagnostische Ergänzung außerhalb der Intervalle zur Mammografie und stärken das Körperbewusstsein der Frau (Engel et al. 2000).

Die bildgebende nicht-invasive Diagnostik, wie Mammografie, Mammasonografie und, je nach Situation, auch die Magnetresonanztomografie, mit ihren jeweiligen Stärken und Schwächen steht am Anfang der Abklärung (Duda und Storch 2017). Andere nicht-invasive diagnostische Verfahren, wie z. B. Tomosynthese, PET-CT und Galaktografie, können additiv eingesetzt werden.

Die Mammografie ist aktuell, neben einer gründlichen klinischen Untersuchung, die bedeutendste Methode in der Diagnostik des Mammakarzinoms und die einzige gesicherte Methode zur Mortalitätsreduktion (Bruns 2018). Dahingegen wird die Mammasonografie gemäß der aktuellen S3-Leitlinien nicht als alleinige Methode in der Brustkrebsfrüherkennung empfohlen. Dennoch hat die Sonografie der Brust, insbesondere bei Frauen vor dem 50. Lebensjahr und mit dichtem Drüsengewebe, einen hohen Stellenwert als ergänzende Diagnostik (Bruns 2018). Konnte mittels der genannten Verfahren keine sichere Diagnose gestellt werden und besteht ein extrem dichtes Brustgewebe (BIRADS-Dichtekategorie D), empfiehlt die AGO den Einsatz einer Kontrastmittel- Magnetresonanztomographie (AGO e.V. 2018). Des Weiteren kann eine additive MRT sowohl zur Therapieentscheidung als auch zur lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik beitragen (Bruns 2018).

Bei positivem Tast- oder Mammografiebefund ist die Entnahme einer Gewebeprobe (Stanz- oder Vakuumbiopsie) oder ggf. eine Lymphknoten-Biopsie zur immunhistochemischen Analyse und zur vollständigen Therapieplanung unerlässlich. Bei frühen Tumorstadien (T1-2N0) und günstiger Tumobiologie kann das Staging zwecks Detektion von Fernmetastasen unterbleiben, da in diesem Niedrig-Risiko-Kollektiv Fernmetastasen eine geringe Inzidenz haben. Diesbezüglich würden weiterführende diagnostische Schritte eine ungenügende Sensitivität und Spezifität aufweisen (Bauerfeind 2021). Ab einem Stadium UICC II (T0/ T1N1M0 oder T2N0M0) sollte ein Stagingverfahren mittels CT Thorax und Abdomen sowie eine ergänzende Abdomensonografie zum Ausschluss von Lebermetastasen durchgeführt werden. Zur Detektion von Knochenmetastasen wird eine Skeletszintigrafie angeschlossen (Onkopedia 2022).

## **1.2.4 Therapieoptionen und Therapieentscheidung**

### **1.2.4.1 Neoadjuvante Therapiemöglichkeiten**

Die Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante (primäre, präoperative) Therapie ist abhängig von der Tumobiologie. Bei einem lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinom gilt die neoadjuvante Systemtherapie als Standard (Bruns 2018). Die Zielstrukturen der Systemtherapie sind die Hormonrezeptoren zur endokrinen The-

rapie, der HER-2-Rezeptor zur medikamentösen Therapie und die Zellteilung zur Chemotherapie (Bauerfeind 2021). Mithilfe der neoadjuvanten Therapie soll eine Verbesserung der Operabilität mit Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, eine möglichst hohe Rate an pathologischen Komplettremissionen, der Verzicht auf axilläre Dissektion bei Konversion von cN+ zu ypN0sn sowie, im Rahmen der post-neoadjuvanten Therapie, die Entwicklung individueller Therapieansätze erreicht werden (Bruns 2018; Bauerfeind 2021).

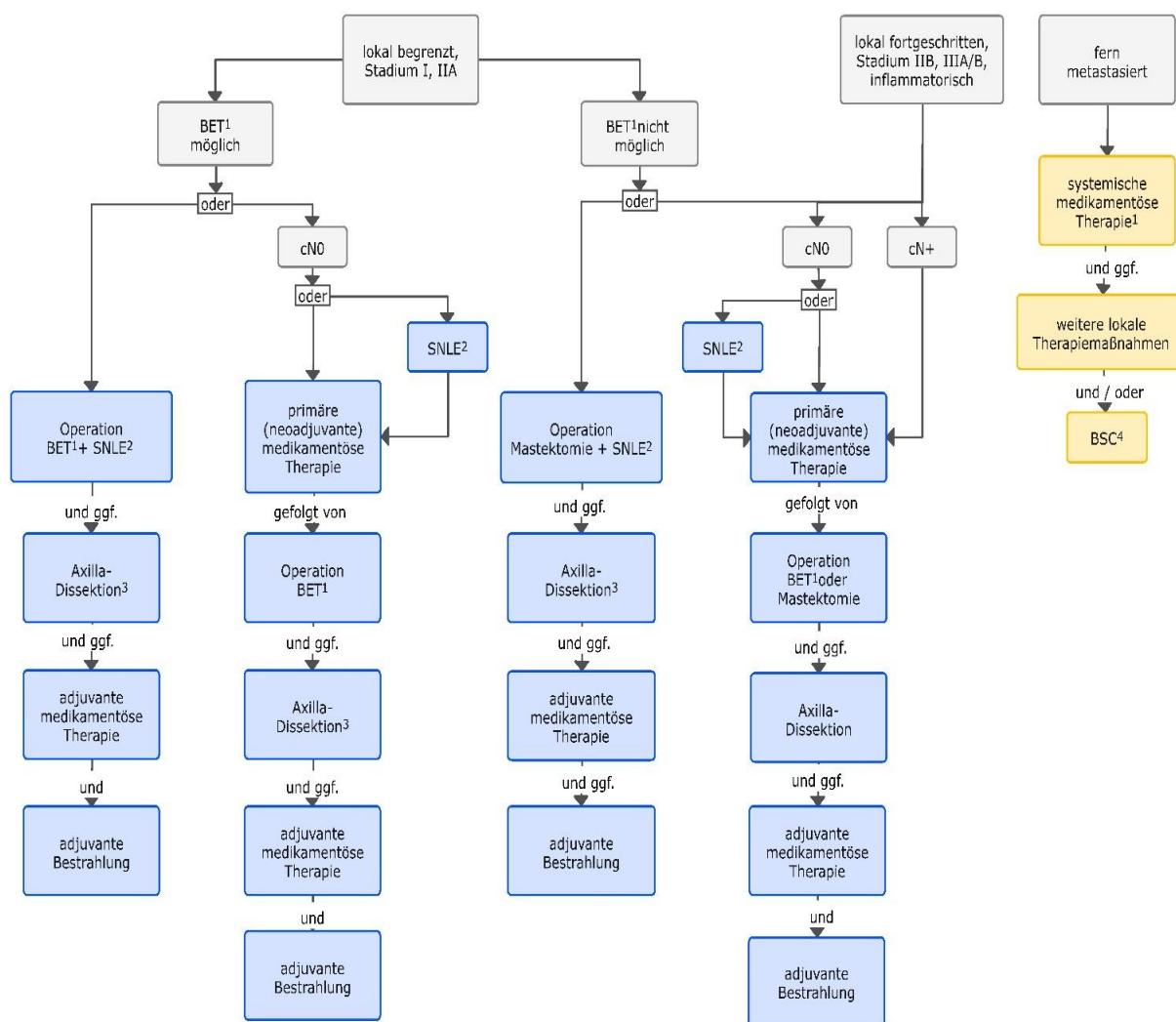
Aktuell wird eine neoadjuvante Chemotherapie (NCT) für HER-2-positive Tumore, TNBC ( $\geq T1b\ N0$ ), nodal-positive Tumore sowie andere Tumore mit aggressiver Tumorbiologie empfohlen (Korde et al. 2021). Eine Chemotherapie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn der zu erwartende individuelle Nutzen größer ist als die therapie-induzierten Nebenwirkungen (Bauerfeind 2021). Es wird davon ausgegangen, dass eine NCT bei HER-2-positiven Tumoren und TNBC-Patientinnen den größten Nutzen zeigt, da in 50-60 % der Fälle eine pathologische Komplettremission erreicht werden kann (Barchiesi et al. 2020). Die Meinungen zum Zeitpunkt der Durchführung der Chemotherapie, ob neoadjuvant oder adjuvant, sind gespalten. Bezuglich des Langzeitüberlebens konnte in Studien nachgewiesen werden, dass kein Unterschied zwischen neoadjuvantem und adjuvantem Einsatz einer Chemotherapie besteht, wenn die gleichen Zytostatika in gleicher Dosis und Zyklenzahl appliziert werden (Bruns 2018).

Eine adjuvante endokrine Therapie ist bei einem endokrin sensitiven Mammakarzinom immer indiziert, das heißt bei Tumoren, bei denen mindestens 1 % der Tumorzellen in der immunhistologischen Untersuchung Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren aufweisen (Bauerfeind 2021). Dahingegen ist der Einsatz einer neoadjuvanten endokrinen Therapie (NET) bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen in Deutschland kein genereller Standard (Untch et al. 2021). Bei HR-positiven, postmenopausalen Patientinnen und HR-positiven Tumoren mit einer niedrigen Proliferationsrate kann eine NET allerdings individuell zum „Downstaging“ des Tumors eingesetzt werden (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). So kann in 30-65 % der Fälle durch eine NET erreicht werden, dass eine BET anstelle einer Mastektomie durchgeführt wird (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Johnston et al. (2012) verglichen das Langzeitüberleben sowie die Lokalrezidivrate in einer Langzeitstudie an älteren Frauen ( $\geq 70$  Jahre) mit klinisch nodal-negativem, hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom bei der Behandlung mit Tamoxifen versus Mastektomie und Tamoxifen. Das Ergebnis lag bei Verzicht auf eine Operation hinsichtlich der lokalen Progression bei 43 % nach zehn Jahren, im Vergleich zu 1,9 % in der Mastektomie-Kohorte (Johnston et al. 2012). Dennoch war nach zehn Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben (64,0 % gegenüber 66,0 %) und das brustkrebspezifische Überleben (89,0 % gegenüber 86,8 %) feststellbar (Johnston et al. 2012). Aktuell wird davon ausgegangen, dass eine alleinige endokrine Therapie bei älteren Patientinnen mit Komorbiditäten eine alternative Therapie zur Operation darstellen kann (Bauerfeind 2021).

Bei einem immunhistochemisch gesicherten HER-2-positiven Tumor mit einem Durchmesser ≥1 cm, sollte laut den aktuellen Leitlinien eine (neo-) adjuvante Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Verbindung mit einer Anthrazyklin-/Taxan-basierten Chemotherapie durchgeführt werden (Bruns 2018). Diese erfolgt beispielsweise mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab, der das Tumorzellwachstum durch eine spezifische Bindung an das HER-2-Protein hemmt (Kreienberg 2010).

#### **1.2.4.2 Operative Behandlung und adjuvante Therapie**

In Anbetracht der Heterogenität des Mammakarzinoms gibt es zahlreiche therapeutische Interventionen. Abbildung 4 zeigt eine Übersicht der derzeit empfohlenen Therapiemöglichkeiten.



**Abbildung 4:** Therapiealgorithmus des frühen Mammakarzinoms (Onkopedia 2022).

#### **1.2.4.3 adjuvante Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie ist, neben der operativen und medikamentösen Therapie, einer der bedeutendsten Therapiebausteine und stellt eine unverzichtbare Säule in der kurativen Therapie

des Mammakarzinoms dar. Dass die Strahlentherapie sowohl nach der brusterhaltenden Operation als auch in bestimmten Fällen der Mastektomie das Rezidivrisiko senkt, konnte in mehreren großen Studien gezeigt werden (Clarke et al. 2005; Darby et al. 2011; Bauerfeind 2021). Darby et al. konnten in ihrer Meta-Analyse nachweisen, dass die Strahlentherapie das 10-Jahres-Risiko eines ersten Rezidives von 35 auf 19,3 % absenkt, mit einer absoluten Risikoreduktion von 15,3 % (95 % CI 13, 7-17, 7; 2p<0-00001) (Darby et al. 2011). Durch modernere Bestrahlungsmethoden, standardisierte Operationstechniken und effizientere Systemtherapien wird folglich heutzutage eine absolute Risikoreduktion von ca. 20 % erreicht und damit eine deutlich sinkende Lokalrezidivrate (Abaci et al. 2022). Aus der verbesserten lokalen Tumorkontrolle resultiert eine Minimierung der brustkrebspezifischen Mortalität. Eine perkutane Radiotherapie kann die Mortalität bei pN0-Patientinnen um 3,3 % und bei pN+ um absolute 8,5 % nach 15 Jahren senken (Darby et al. 2011). Der absolute Nutzen einer Radiotherapie wird mit zunehmendem Alter geringer (Bruns 2018). Des Weiteren kann die Strahlentherapie in Abhängigkeit der tumor- und molekularbiologischen Subtypen und der Risikofaktoren des Mammakarzinoms, ein günstiger Prognosefaktor sein (Fitzal et al. 2015). Derzeit gibt es jedoch keinen prädiktiven Marker für die Indikationsstellung zur Radiotherapie nach BET (Bruns 2018).

Die aktuellen S3-Leitlinien enthalten folgende evidenzbasierte Empfehlungen:

„Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven, HER-2 negativen Tumor mit endokriner, adjuvanter Therapie, freie Schnitttränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidiv-Risikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden“ (Bruns 2018).

Wenn nach BET oder Mastektomie die Indikation zur postoperativen Bestrahlung besteht, dann kann entweder eine Ganzbrust- bzw. Brustwandbestrahlung oder eine (akzelerierte) Teilbrustbestrahlung (APBI) durchgeführt werden. Bei der Teilbrustbestrahlung wird nicht die gesamte Brust, sondern nur das Lumpektomie-Bett und ein 1-2 cm breiter Rand bestrahlt, sodass ein geringeres Bestrahlungsvolumen besteht. Somit ist es auch möglich, höhere Bestrahlungsdosen in kürzerer Zeit zu applizieren (Njeh et al. 2010). Diese Methode gilt als Alternative zur Ganzbrustbestrahlung (WBI), vor allem für Niedrigrisiko-Patientinnen (Alter ≥50 Jahre, Tumogröße ≤3 cm, R0, L0, V0, pN0/ pNmi, HR+). Die APBI hat in den Lokalkontrollraten mit der WBI vergleichbare Langzeitergebnisse erzielt, aber teilweise mit signifikant weniger Akut- und Spättoxizität (Abaci et al. 2022).

In der vorliegenden Arbeit wird über frühe Mammakarzinome berichtet. Der aktuelle Therapiestandard ist eine postoperative, hypofraktionierte Ganzbrustbestrahlung mit 40-42,5 Gy, in 15-16 Fraktionen, wenn die Lymphabflusswege frei sind. Eine Hypofraktionierung beinhaltet eine

verminderte Anzahl der Fraktionen unter Steigerung der Einzeldosis, wobei die Gesamtdosis auf 40-42,5 Gy reduziert wird. Bei einer konventionellen Bestrahlung besteht die Gesamtdosis aus 50-50,4 Gy, gegeben in 25-28 Fraktionen. Zudem kann die Behandlungszeit durch tägliche Bestrahlung weiter verkürzt werden, die sogenannte akzelerierte Hypofraktionierung. Der Therapiestandard für eine Ganzbrustbestrahlung sieht, auf strahlenbiologischen Modellrechnungen basierend, eine moderate Akzelerierung vor, das heißt eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit von fünf bis sechs auf drei Wochen, entsprechend 15-17 Fraktionen bei werktaglicher Bestrahlung (Bruns 2018).

Zusätzlich zu beiden Therapieformen kann ein Boost zur Verbesserung der Lokalrezidivrate durchgeführt werden. Eine Boost-Bestrahlung ist eine ergänzende oder alleinige Bestrahlung des Tumorbettes, das heißt eine gezielte Bestrahlung der Exzisionshöhle, wo der Tumor ursprünglich saß. Zur Applikation stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung: perkutan (Photonen, Elektronen) als sequentieller Boost, perkutan als simultan integrierter Boost (bei konventioneller oder hypofraktionierter RT), als intraoperative Radiotherapie (sogenannter vorgezogener Boost) oder die Multikatheter-Brachytherapie. Im Fall eines postoperativen Boosts profitieren alle Patientensubgruppen bei der lokalen Tumorkontrolle signifikant von der Therapie. Der absolute Vorteil ist bei jüngeren Frauen mit höherem Risiko größer als bei älteren Patientinnen mit Low-risk-Tumoren (Bruns 2018). Der Boost-Applikation wird jedoch als Spätreaktion eine erhöhte Rate an Fibrosen im Bereich des Tumorbettes zugeschrieben. In der großen EORTC-Studie wurden Patientinnen mit einer BET mit anschließender Ganzbrustbestrahlung (50 Gy), mit oder ohne Boost (16 Gy), miteinander verglichen. Die Analysen der EORTC-Studie zeigten, dass das Alter zwar eine signifikante Variable für Spätfolgen im Sinne von Fibrosen darstellt, die Rate an Spätfolgen aber im Allgemeinen gering ist (Antonini et al. 2007; Bruns 2018). Daher erscheint das Nutzen-Risiko-Verhältnis (Lokale Kontrolle versus Fibrosen) für jüngere Patientinnen günstiger, was in den Therapieempfehlungen entsprechend berücksichtigt wurde.

Die evidenzbasierte Therapieempfehlung zur Boost-Therapie lautet:

„Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boost-bestrahlung

- soll daher bei allen </= 50 Jahre alten Patientinnen und
- sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalen Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, triple-negativ, > T1“ (Bruns 2018).

Derzeit gibt es noch keine eindeutige Empfehlung in Bezug auf ein spezielles Boostverfahren. Jedes hat Vor- und Nachteile hinsichtlich seiner Technik und Ausführung. Dennoch hat eine einmalige intraoperative Radiotherapie in Form einer einmaligen Applikation der Boost-Dosis

den Vorteil, dass mit der Verbesserung der Bestrahlungsplanung und -technik und dem Einsatz von Systemen zur Schonung der Risikoorgane (z.B. bildgesteuerte Strahlentherapie, respiratorisches Gating), die Nebenwirkungen geringer geworden sind. Allerdings können Hautreaktionen, wie Erytheme, Trockenheit, Ödeme, Epitheliolysen oder Juckreiz, vor allem als Akutreaktionen nach einer Bestrahlung auftreten.

Eine aktuelle Übersicht über die Bestrahlungsindikationen, inklusive einer Boost-Therapie, in den unterschiedlichen Tumorstadien unter Berücksichtigung der S3-Leitlinien zeigt Abbildung 5:

	Zielvolumen	Indikation	Fraktionierung
<b>DCIS + BET</b>	Ganzbrust	RT regelhaft indiziert	Hypofraktionierung
	Teilbrust	low-risk ( $\geq 50$ Jahre, $<2,5$ cm, G1-2 R0 $\geq 3$ mm): PBI oder Verzicht auf RT möglich nach indiv. Beratung	Ultra-Hypofraktion. möglich bei PBI
	Boost	in der high-risk Situation möglich	
<b>DCIS + Ablatio</b>		Keine RT	
<b>Invasives CA und BET</b>	Ganzbrust	Regelhaft indiziert	Hypofraktionierung
	Teilbrust	low-risk ( $\geq 50$ Jahre, $\leq 3$ cm, R0 $\geq 2$ mm, L0, V0, pN0/pNmi, HR+) Verzicht auf RT möglich bei begrenzter Lebenserwartung (< 10 Jahre) und low-risk (pT1 pN0 R0 HER2- HR+) mit adjuvanter endokriner Therapie nach indiv. Beratung	Ultra-Hypofraktion. möglich bei PBI, bei WBI im Einzelfall Bei separatem (anteriorem) RT-Feld für LAG: -konv. Fraktionierung -Hypofraktionierung
	Boost	Bei Pat. $\leq 50$ Jahre RT regelhaft indiziert Pat.> 50 Jahre und G3 oder Kombination weiterer RF (TNBC, HER2+, >T1)	
<b>Ablatio mammae (Mastektomie)</b>	Brustwand (PMRT)	- pT4 pN0 - R1/2 ohne Möglichkeit der Nachresektion - pT3 pN0 R0 und weitere RF (L1, G3, <50 Jahre)	RT nur Brustwand: Hypofraktionierung
	Brustwand inkl. LAG	$\geq 4$ axilläre LK  pN1 (1–3 axilläre LK) und weitere RF (G3, L1, TNBC, HER2+ oder < 45 Jahre und > T1 oder ER-)  pN1 und low-risk PT (pT1, G1, ER+, HER2-, mind. 3 Faktoren vorliegend): Verzicht auf PMRT Nach PST -entspr. präther. klin. Stadium -ypT0 ypN0: indiv. Entscheidung auf TUKO je nach Risikoprofil, bei präther. cT1/2 cN1 ohne weitere RF Verzicht auf PMRT möglich	Bei separatem (anteriorem) RT-Feld für LAG: -konv. Fraktionierung -Hypofraktionierung  Bei RT mit „hoher Tangente“: Hypofraktionierung
	Axilla	Axillär R1/2 nach AD  cN+/ pN+ <u>und</u> AD nicht möglich oder nicht gewünscht  cN0 und 1–2 SN+ ohne AD: RT mit „hoher Tangente“ analog ACOSOG Z0011-Studie	Bei separatem (anteriorem) RT-Feld für LAG: - Konvent. Fraktionierung - Hypofraktionierung  Bei RT mit „hoher Tangente“: Hypofraktionierung
<b>Regionäre LK (nach BET oder ME)</b>	Periklav. LAG (ohne Axilla)	bei bei cN2/pN2 $\geq 4$ axilläre LK) RT regelhaft indiziert bei cN1/ pN1 (1–3 axilläre LK) und weiteren RF (< 50 Jahre, G2–3, ER-/PR-, zentraler/medialer Tumorsitz)	
	IMN	bei nachgewiesenem INM-Befall und bei hohem Risiko (N2, G2–3, ER-/PR-), keine IMN-RT bei kardialem Risiko oder Anti-HER2 (Trastuzumab)	
<b>Lokales Rezidiv</b>	Teilbrust	Re-RT bei erneuter BET insb. bei längerem Zeitintervall individuell möglich	Konvent. Fraktionierung oder Hypofraktionierung

AD = Axilla Dissektion, BET = brusterhaltende Therapie, IMN = A. mammaria interna Lymphknoten, LAG = Lymphabflussgebiet, LK = Lymphknoten, ME = Mastektomie, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, PMRT = Postmastektomie Bestrahlung, PT = Primärtumor, RF = Risikofaktor, RT = Bestrahlung, TUKO = Tumorkonferenz, SN = Sentinel-Lymphknoten

**Abbildung 5:** Bestrahlungsindikationen laut der aktuellen S3-Leitlinien (Abaci et al. 2022).

#### **1.2.4.4 Intraoperative Radiotherapie als Boost und mögliche Toxizität**

Bei der intraoperativen Radiotherapie (IORT) erfolgt eine einmalige Applikation einer Bestrahlungsfaktion direkt auf das Tumorbett in der noch offenen Exzisionshöhle am Ende einer brusterhaltenden Operation. Diese Therapieform wurde auf der Basis der histopathologischen Erkenntnis, dass die größte residuale Tumorzelldichte in einem Radius von unter 4 cm vom sichtbaren Rand des Primärtumors liegt, als additive Behandlung in der Mammakarzinom-Therapie entwickelt. Dieses Verfahren dient somit der weiteren Eliminierung der residualen Tumorzellen nahe der Tumorloge, da die meisten Lokalrezidive im ehemaligen Indexquadranten auftreten (Fastner und Sedlmayer 2017).

Dabei kann die intraoperative Radiotherapie als vorgezogener Boost vor der perkutanen Ganzbrustbestrahlung zum einen Ergänzung der WBI darstellen, zum anderen wird ihre Anwendung aber auch als alleinige adjuvante Strahlentherapieform, somit ohne nachfolgende Ganzbrustbestrahlung, geprüft. Mit der intraoperativen Radiotherapie ist es möglich, eine hohe einmalige Bestrahlungsdosis, nach der operativen Tumorentfernung und während derselben Narkose, in das Tumorbett einzustrahlen. Dies geschieht mit Hilfe eines mobilen Strahlentherapiegerätes mit 3-12 MeV Elektronen (IOERT) oder mit 50-kV- Röntgenstrahlen (IORT) vor dem chirurgischen Verschluss des Operationsgebietes. Zur Bestrahlung mit Photonen kann der INTRABEAM Surface Applicator (Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen, Deutschland) zum Einsatz kommen oder für die Elektronenbestrahlung der Mobetron (IntraOP Medical Corporation, San Jose, CA, USA) oder das NOVAC-7 System (S.I.T. – Sordina IORT Technologies S.p.A. Vicenza, Italien) (Njeh et al. 2010). Die jeweiligen Techniken unterscheiden sich in ihren dosimetrischen Eigenschaften, zum einen bezüglich der Eindringtiefe in das Zielvolumen und zum anderen in der Dosishomogenität bei asymmetrisch konfigurierten Zielvolumina (Fastner und Sedlmayer 2017).

Die folgenden Erläuterungen beziehen sich auf eine Photonen-Bestrahlung mittels des Intrabeam-Gerätes von Carl Zeiss.

Gegenüber der adjuvanten Ganzbrustbestrahlung und der herkömmlichen Boost-Therapie bietet die IORT einige Vorteile. So wird eine zielgenaue Dosisapplikation gewährleistet, da das Tumorbett direkt *in vivo* sichtbar ist, was ein Vorteil sein könnte gegenüber der sekundären Detektion des Clipmarkierten Tumorbettes. Auf diese Weise können geografische Fehler minimiert werden (Fastner und Sedlmayer 2017). Aufgrund inkonsistenter Patienteneinstellungen,-lagerungen, oder -bewegungen während der Bestrahlung stellen die Vermeidung geografischer Fehler in der Praxis der Strahlentherapie eine tägliche Herausforderung dar. Dazu kommen Schwierigkeiten bei der Identifizierung der ehemaligen Tumorlokalisierung, wenn z. B. onkoplastische Rekonstruktionsmethoden im Rahmen der BET verwendet wurden (Wenz

et al. 2012). Auch ein längerer Zeitabstand zur Operation, z. B. bedingt durch adjuvante Chemotherapie, kann das Auffinden des Zielvolumens der Boostbestrahlung erschweren. Ein Vorteil der IORT besteht darin, dass sie nur eine geringe Strahlenbelastung der Epidermis und Dermis verursacht, da diese nur wenig im direkten Strahlengang liegen. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit für kosmetische Nebenwirkungen reduziert werden (Fastner und Sedlmayer 2017). Durch die fehlende Ausdehnung des Tumorbettes durch operationsbedingte Hämatome oder Serome ist das Zielvolumen der Bestrahlung geringer, was günstiger sein kann bezüglich möglicher Spätfolgen (Fastner und Sedlmayer 2017). Gleichzeitig kann die Belastung für Herz und Lunge durch die gezieltere Bestrahlung reduziert werden. Denn es konnte eine Korrelation zwischen dem Auftreten von ischämischen Herzerkrankungen und umschriebenen fibrotischen Veränderungen der Lunge durch ionisierende Strahlung während der Strahlentherapie bei Brustkrebs aufgezeigt werden (Darby et al. 2013). Die IORT als Boost ermöglicht außerdem eine neue Komponente der brusterhaltenden Therapie, die zu einer deutlichen Verkürzung der Gesamtbehandlungsdauer um ein bis zwei Wochen im Vergleich zu einem perkutanen, fraktionierten Boost führt. Dies bedeutet eine geringere physische und psychische Belastung für die Patientinnen während der und durch die Therapie. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem konventionellen Boost ist die Reduzierung des sogenannten „time miss“. Das heißt, dass das mögliche Tumorzellwachstum durch die sofortige intraoperative Bestrahlung unterbrochen wird. Auf diese Weise wird die Zellproliferation zwischen Operation und perkutaner, adjuvanter Bestrahlung minimiert (Njeh et al. 2010). Außerdem ist während des operativen Settings eine gute Oxygenierung des Tumorbettes und eine aerobe Stoffwechselage gewährleistet, was die Empfindlichkeit von Tumorzellen gegenüber der Strahlung verbessert (Njeh et al. 2010). Es wird davon ausgegangen, dass Krebszellen einen schwächeren DNA-Reparaturmechanismus haben als gesunde Zellen, die ihre geschädigte DNA in wenigen Minuten reparieren können. Daher wird der Intrabeam-Bestrahlung, die 20-45 Minuten dauert, ein höherer therapeutischer Wert zugesprochen als der Verabreichung ähnlicher Dosen in 2-3 Minuten (Njeh et al. 2010). Die hierbei verabreichte Einzeitdosis hat eine potenziell stärkere biologische Wirkung als die Summe der einzelnen Boost-Dosen, was als weiterer Vorteil angesehen wird (Universitätsklinikum Ulm 2023).

Die Durchführung einer intraoperativen Bestrahlung mit Photonen, wie in der vorliegenden Be trachtung, erfolgt mit dem Intrabeam-System. Dabei handelt es sich um eine Miniatur-Röntgenquelle an einem mobilen Arm, der sechs Freiheitsgrade besitzt, um das jeweilige Zielgewebe zu erreichen (Njeh et al. 2010). An dem Röntgenarm befindet sich eine Sonde, an der die Applikatoren befestigt werden. Diese haben verschiedene Durchmesser von 15 bis 50 mm und können so individuell ausgewählt werden, um eine homogene Bestrahlungsfläche in situ zu erhalten und die Abgabe eines gleichmäßigen Strahlungsfeldes zu erreichen (Njeh et al.

2010). Nach der Entfernung des Primärtumors in der Brust, erfolgt die Platzierung des Applikators in der Exzisionshöhle. Der Intrabeam erzeugt niederenergetische Photonen von 30-50 kV. Die Zeitdauer der Bestrahlung steigt mit dem Durchmesser des Applikators und liegt zwischen 20 und 45 Minuten. Die VerschreibungsdoSis beträgt 20 Gy an der Applikator-Oberfläche. Wegen der niedrigen Energie resultiert ein steiler Dosisabfall, so erhält das Gewebe in 10 mm Abstand von der Applikator-Oberfläche nur noch eine Dosis von 5 Gy (Njeh et al. 2010). Der beschriebene Dosisabfall bewirkt somit auch, dass die umliegenden Strukturen, wie Herz und Lunge, geschont werden (Njeh et al. 2010). Nach der Bestrahlung wird der Applikator entfernt und die Wundversorgung erfolgt. Aufgrund der Technik dieses Bestrahlungsverfahrens wird der intraoperativen Radiotherapie eine geringere Toxizität zugesprochen. Primär wurde angenommen, dass die perioperativen Komplikationen zunehmen würden. Dies konnten Wenz et al. jedoch in ihrer Studie unter einer prophylaktischen Antibiotikagabe relativieren (Wenz et al. 2012). Als mögliche akute Nebenwirkungen werden vor allem Erytheme, Schwel-lungen, Trockenheit, Serome und/ oder Schmerzen beschrieben. In einer Analyse der Strahlenklinik der Universität Heidelberg mit 157 Mammakarzinom-Patientinnen, die mit einer IORT des Tumorbettes mit niederenergetischen Röntgenstrahlen behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass nach der IORT keine vermehrten klinisch palpablen oder behandlungsbedürfti-gen Serome auftreten (Kraus-Tiefenbacher et al. 2008). In der Langzeittoxizität wurden vor allem Fibrosen, Teleangiekasien oder Hyperpigmentierungen beobachtet. Laut den klinischen Erfahrungen von Wenz et al. (2012) zur Behandlung mit einer IORT mit 20 Gy lagen die Lang-zeitfolgen im unteren Bereich vergleichbarer Studien. Allerdings konnte zwischen der alleini-gen IORT und der IORT als Boost mit anschließender Ganzbrustbestrahlung zwar kein Unter-schied bezüglich der Hauttoxizität gefunden werden, aber eine deutliche Korrelation zwischen dem Alter der Patientin und dem vermehrten Auftreten von Hauterscheinungen nach der IORT (Zamagni et al. 2020).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Behandlung und Durchführung

In der vorliegenden Studie wurden nicht schwangere Frauen mit primärem, einseitigem Mammakarzinom unterschiedlicher Graduierung, die im Zeitraum von Februar 2012 bis November 2016 in der Landesfrauenklinik in Magdeburg im Rahmen einer Mammakarzinom-Therapie eine intraoperative Radiotherapie erhalten hatten, konsekutiv zum Patientenkollektiv zusammengeschlossen. Jede Patientin wurde nur einmal in die Studie eingeschlossen, auch wenn sie ggf. durch ein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom in der kontralateralen Mamma eine erneute IORT erhalten hatte.

Alle neoadjuvanten und adjuvanten therapeutischen Interventionen wurden nach Indikationsstellung laut der aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF 2018) durchgeführt, und zwar so, wie es zuvor gemeinschaftlich und individuell für jede Patientin im multidisziplinären, onkologischen Gremium der Klinik entschieden worden war.

Die Patientinnen erhielten jeweils gegen Ende der brusterhaltenden Operation eine intraoperative Radiotherapie als Boost der Exzisionshöhle. Diese wurde in den Operationssälen der Landesfrauenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt.

Die IORT erfolgte mit dem INTRABEAM Surface Applicator (Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen, Deutschland) unter Verwendung von 50 kV-Photonen, jeweils mit einer Standarddosis von 20 Gy, bezogen auf die sphärische Applikatoroberfläche und einer Applikatorgröße zwischen 20 und 50 mm Durchmesser. Hierbei wurde auf die Schonung der Brusthaut geachtet. Die Bestrahlung des Tumorbettes erfolgte patientenbezogen zwischen 20-45 Minuten.

Lediglich bei einer Patientin wurde aufgrund eines grenzwertigen Sicherheitsraumes zwischen linker Thoraxwand und Exzisionshöhle eine Dosis von 10 Gy appliziert.

Vor der IORT erhielten zehn Patientinnen zusätzlich eine neoadjuvante Chemotherapie.

Die adjuvante perkutane Radiotherapie wurde standardisiert nach abgeschlossener Wundheilung in der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt. Zur dreidimensionalen CT-gestützten Bestrahlungsplanung wurde das Planungssystem Oncentra© Master-Plan (Nucletron, Veenendaal, Niederlande) verwendet. Die Strahlentherapie (6 oder 18 MV) erfolgte mit einem Linearbeschleuniger (Artiste Solution Linearbeschleuniger, Siemens, Erlangen, Deutschland). Bei Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom wurde die Ganzbrustbestrahlung, falls möglich, in tiefer Inspiration („Deep Inspiration Breathhold“ Technik = DIBH) durchgeführt.

Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom erhielten anschließend eine leitliniengerechte adjuvante endokrine Therapie über fünf bis zehn Jahre.

Das Datum der Operation diente in der Analyse als Richtwert zur Berechnung des Follow-up sowie des zeitlichen Auftretens von lokalen oder nodalen Rezidiven oder Metastasen. Als Datum des letzten Follow-up wurden entweder der letztmalig dokumentierte Arztkontakt im Sinne einer Nachuntersuchung, sekundäre Krankenhausaufenthalte oder Telefonate gewählt. Die Erfassung von Rezidiven, Metastasen oder anderen malignen Erkrankungen erfolgte im Rahmen der Nachsorge mit anschließender Dokumentation im Bestrahlungsprogramm Medico oder, im Falle von Protokollen einer Tumorkonferenz, im GTDS-Programm. Das Nachsorgeprogramm fand gemäß den S3-Leitlinienempfehlungen statt, beginnend 3 Monate nach abgeschlossener Therapie des Primärtumors und endete nach fünf bis zehn Jahren. Einige Frauen führten das Nachsorgeprogramm anschließend nicht in Anbindung an die Universitätsklinik durch. Diese wurden im Verlauf telefonisch kontaktiert.

Der gesamte Zeitraum der Datenerhebung begann im Februar 2012 und endete im September 2022.

### Toxizität

Um die akute und die chronische Toxizität der postoperativen Radiotherapie zu beschreiben, wurden die therapierelevanten Nebenwirkungen, in Anlehnung an die vom National Cancer Institut entwickelten Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 (Müller et al. 1999) klassifiziert. Hierbei erfolgt eine Unterscheidung zwischen akuten ( $\leq 90$  Tage nach Therapiebeginn) und chronischen Nebenwirkungen ( $> 90$  Tage nach Therapiebeginn) sowie die Einteilung der auftretenden Symptome in Grad 1 bis 5.

Grad 1 ist definiert als asymptomatisch/ leichte Nebenwirkungen, die spontan abklingen und keine therapeutische Intervention erfordern. Bei Grad 2 handelt es sich um mäßige bis deutliche Beschwerden, die lokal begrenzt sowie ambulant zu versorgen sind und keine wesentlichen Verzögerungen der onkologischen Therapie erfordern. Als Grad 3 gelten starke/ ausgeprägte Nebenwirkungen, bei denen oft eine Hospitalisierung bzw. eine intensivere medizinische Betreuung notwendig ist. Die Nebenwirkungen dieser Kategorie führen meist zu einer Therapieverzögerung. Als Grad 4 werden lebensbedrohliche Nebenwirkungen klassifiziert, die eine notfallmäßige Hospitalisierung erfordern und ggf. einen vorübergehen oder vorzeitigen Abbruch der Therapie nach sich ziehen. Grad 5 ist als Tod definiert und wurde in der hier vorliegenden Toxizitätsbewertung nicht mit aufgeführt, da ein derartiges Ereignis nicht eintrat (Schmoll 2020).

## 2.2 Methodik und Ethik

Die in dieser Studie verwendeten Daten wurden retrospektiv erfasst und vollständig anonymisiert. Im Vorfeld der retrospektiven Analyse wurden die Absichten, Ziele und Durchführungen der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vorgestellt, mit der Bitte auf ethische Prüfung. Seitens der Ethikkommission wurde der Antrag bestätigt (Aktenzeichen: 128/22, Genehmigungsmonat: 10.2022). Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (Stand 2013) durchgeführt, wobei aufgrund des retrospektiven Studiendesigns auf eine informierte Zustimmung verzichtet wurde (Taupitz 2001).

Alle Daten wurden durch den jeweiligen behandelnden Arzt und eine Studienschwester erhoben, in die klinikinternen Programme Medico (Cerner Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland), MOSAIQ (Elekta Impac Software, USA) und GTDS (Institut für Medizinische Informatik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Deutschland) eingepflegt und für diese Auswertung gemäß den gesetzlichen Datenschutz-Anforderungen des Bundeslandes Sachsen-Anhalt pseudonymisiert und tabellarisiert. Einzelne radiologische Berichte zu Mammografie, CT oder MRT wurde dem PACS-System Chiliweb (NEXUS/ CHILI GmbH, Heidelberg, Deutschland), eine Software für medizinische Bilddokumentation, entnommen. Tabelle 1 ist zu entnehmen, welche Daten erfasst wurden.

**Tabelle 1:** Faktoren der Datenerhebung und Erfassungsmethode.

Faktoren	Einteilung
Alter	numerisch erfasst
Geschlecht	weiblich (1), männlich (2)
verstorben	verstorben (1), nicht verstorben (0)
Primärtumor	T0 (0), 1b (1), 1c (2), T2 (3), T3 (4), T4 (5)
regionäre Lymphknoten	pN0 (0), pN1 (1), pN2 (2), pN3 (3)
Fernmetastasen	ja (1), nein (0)
Grading	G1 (1), G2 (2), G3 (3)
Lymphgefäßinvasion	ja (1), nein (0)
Veneninvasion	ja (1), nein (0)
Östrogenrezeptorstatus	ja (1), nein (0), immunreaktiver Score wurde zwischen 1-12 numerisch erfasst
Progesteronrezeptorstatus	ja (1), nein (0), immunreaktiver Score wurde zwischen 1-12 numerisch erfasst

Faktoren	Einteilung
HER-2-Rezeptorstatus	Ja (1), nein (0)
Ki-67-Status	numerisch erfasst
Operationsdatum	numerisch erfasst
Dosis	numerisch erfasst in Gray
Applikator	numerisch erfasst in cm
Lokalisation	Quadranteneinteilung I-V
adjuvante Radiotherapie	ja (1), nein (0), Behandlungszeitraum wurde numerisch erfasst
neoadjuvante Chemotherapie	ja (1), nein (0), Behandlungszeitraum wurde numerisch erfasst, Wirkstoffe
Antihormonelle bzw. Anti-Her-2-Therapie	Tamoxifen, Letrozol, Trastuzumab
Follow-up	Datum des letzten ärztlichen Kontaktes
Follow-up in Monaten	vollständige Anzahl der Monate vom Operationsdatum bis zum Datum des Follow-ups
Mammografie	erhalten (1), nicht erhalten (0)
Lymphknoten-, Lokalrezidive	ja (1), nein (0), Datum der Diagnose
Fernmetastasen, Zweitkarzinome	Fernmetastasen ja (1), nein (0), Zweittumor (2), Datum der Diagnose
Lokalrezidiv in Monaten	vollständige Anzahl der Monate vom Operationsdatum bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
Lymphknotenmetastasen in Monaten	vollständige Anzahl der Monate vom Operationsdatum bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
Fernmetastasen/ Zweitkarzinome in Monaten	vollständige Anzahl der Monate vom Operationsdatum bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
Toxizität (akut ≤ 90 Tage, chronisch > 90 Tage nach IORT)	Zeitraum von IORT bis Nachsorgertermin, Erfassung der Beschwerden, Einteilung in Grad 0 bis 4

In der hier vorliegenden Patientenbetrachtung stellt die lokale Rezidivrate den primären Endpunkt dar, wobei jedes ipsilaterale In-Brust-Tumorrezidiv eingeschlossen wurde. Die sekundären Endpunkte beschreiben die kumulativ aufgetretene, regionale (nodale) Rezidivrate (RR),

Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Alle aufgeführten Endpunkte erstrecken sich für die zeitliche Erfassung vom Tag der durchgeföhrten IORT bis zur jeweiligen Diagnosestellung.

Als tertiäre Endpunkte wurden die akute und die chronische Toxizität nach der IORT definiert. Anhand der Strahlentherapienachsorgeberichte und der Verlaufsnotizen während der adjuvanten Bestrahlung wurden die jeweiligen unerwünschten Ereignisse mit Datum notiert und in Bezug auf das Datum der IORT kategorisiert. Anschließend wurden die strahlentherapeutischen Nebenwirkungen nach der CTCAE Skala klassifiziert.

Nach der Akut-Therapie wurden die Patientinnen standardmäßig zur Nachsorge in die Universitätsstrahlenklinik einbestellt. In den ersten drei Jahren erhielten die Patientinnen alle sechs Monate eine Sonografie der betroffenen Brust sowie sechs Monate nach der adjuvanten Bestrahlung eine Kontrollmammografie, die danach einmal jährlich über einen Zeitraum von fünf bis zehn Jahren wiederholt wurde. Jedoch haben einige Patientinnen den Nachsorgertermin, die Mammografie und/oder die Sonografie der Mamma aufgrund von entfernten Wohnorten oder aus persönlichen Gründen in externen Praxen vornehmen lassen, sodass es notwendig war, diese Patientinnen mit ihrem Einverständnis telefonisch zu kontaktieren.

In Bezug auf die Rezidivrate wird der Anti-Hormontherapie ein großer Einfluss zugeschrieben. Dabei konnte den vorliegenden Daten lediglich entnommen werden, ob eine jeweilige Therapie indiziert und verordnet wurde. Zur regelmäßigen Einnahme wurden die Patientinnen hingegen nicht explizit befragt.

## 2.3 Statistische Analyse

Primär wurden die Patientendaten mit dem Softwareprogramm Microsoft Excel (Version 2209 Build 16.0.15629.20200) visualisiert und anschließend mit der Statistiksoftware SPSS Version 28 (IBM, Armonk, NY, USA) ausgewertet. Die erhobenen Patientendaten wurden zur deskriptiven Analyse durch absolute Häufigkeiten, Prozentränge, Mittelwerte und Mediane dargestellt. Zur grafischen Deskription der Überlebensraten wurde die Kaplan-Meier-Kurve verwendet. Um die verschiedenen Einflüsse der sich eventuell auswirkenden Faktoren, wie Applikatorgröße, systemische Therapien oder Fraktionierungsschema, auf die Toxizität zu analysieren, wurde eine binäre Korrelationsanalyse unter Verwendung der Spearman-Rangkorrelation durchgeführt. Die Statistiken wurden als signifikant angesehen, wenn die p-Werte unter 0,05 lagen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Behandlung

In der hier vorliegenden Studie wurden die Daten von 75 Patientinnen mit einseitigem, invasivem Mammakarzinom ausgewertet und zu den bereits erwähnten Endpunkten analysiert. Aufgrund fehlender Follow-up mussten sieben mit IORT behandelte Patientinnen aus der Betrachtung ausgeschlossen werden, sodass ein Patientenkollektiv von n=68 verblieb. Die Altersspanne lag zwischen 37,8 und 79,3 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 55,93 Jahren und einem Median von 54,6 Jahren. Von den 68 Patientinnen hatten 17 einen positiven Nodalstatus. Davon wiesen 14 Patientinnen weniger als drei axilläre Lymphknotenmetastasen, zwei einen N2-Nodalstatus und lediglich eine einen N3-Nodalstatus auf. Drei Patientinnen erhielten aufgrund einer R1-Resektion nach der primär durchgeführten brusterhaltenden Operation eine Re-Operation im Sinne einer Mastektomie. Vor der IORT wurde bei zehn von 68 Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Bei neun Patientinnen blieb es bei der alleinigen IORT. Die Gründe dafür waren individuell sehr unterschiedlich: persönlicher Wunsch, Risiko-Nutzen-Abwägung, Alter der Patientinnen und Gesundheitsstatus. Diese neun Patientinnen waren alle über 67 Jahre alt (Median 72,1 Jahre, Bereich 67,5-79,3 Jahre). Im Anschluss an die IORT erhielten 59 Patientinnen eine leitliniengerechte adjuvante Ganzbrustbestrahlung, im Mittel ab dem 54,5 Tag (Bereich 21-325 Tage). Bei 57 Patientinnen erfolgte eine normofraktionierte Bestrahlung mit im Median 50,4 Gy in 25-28 Fraktionen (Bereich 50-50,4 Gy). Nur zwei Frauen erhielten eine hypofraktionierte Bestrahlung mit 40,05 Gy in 15 Fraktionen.

Die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie ergab sich bei 20 Patientinnen, wobei sechs histopathologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Die meisten Studienteilnehmerinnen erhielten eine sechsmalige Polychemotherapie nach dem FEC-Schema: 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid.

Zur endokrinen adjuvanten Therapie wurden bei 51 Patientinnen Tamoxifen und 9 Letrozol eingesetzt. Vier Patientinnen mit positivem HER-2-Status erhielten adjuvant Trastuzumab-Infusionen. Die vier Patientinnen, deren Tumore triple-negativ waren, bekamen keine endokrine Therapie. Weitere zusammenfassende Patienten-, Tumor- und Behandlungs-spezifische Daten der 68 Patientinnen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2:** Patientinnen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika.

	Kategorie	Patientenanzahl (gesamt n=68)	Anteil in Prozent	Median (Spann- breite)
Alter	Jahre			54,65 (37,8-79,3)
Tumor	T1b	17	25	
	T1c	34	50	
	T2	14	21	
	T3	2	3	
	T4	1	1	
Lymphknotenstatus	N0	51	75	
	N1	14	21	
	N2	2	3	
	N3	1	1	
ER+		60	88	
PR+		58	85	
Her-2+		14	21	
triple-negativ		4	94	
Operation	BET	65	96	
	Mastektomie nach BET	3	4	
Seitenlokalisation	Links	32	47	
	Rechts	36	53	
Radiotherapie	Adjuvant	59	87	
Chemotherapie	Neoadjuvant	10	14,7	
	adjuvant	20	29,4	
Hormontherapie	Tamoxifen, Letrozol, Trastuzumab	64	94	
Mammografie im Follow-up		56	82	
verstorben		9	13	

Die Erhebung der Daten begann mit dem Tag der IORT. Anschließend betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 91,5 Monate (Spannweite 9-125 Monate).

## 3.2 Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristika

### Tumorklassifikation

Zum Zeitpunkt der Diagnose war bei 75 % der Patientinnen der Tumor  $\leq 2$  cm und bei 25 % lag eine Tumogröße  $\leq 1$  cm vor. Eine Tumogröße  $> 2$  cm und  $\leq 5$  cm wiesen 21 % der Patientinnen auf, bei 3 % war der Tumor  $> 5$  cm und lediglich bei 1% hatte er teilweise die Brustwand infiltriert. (siehe Abb. 6)

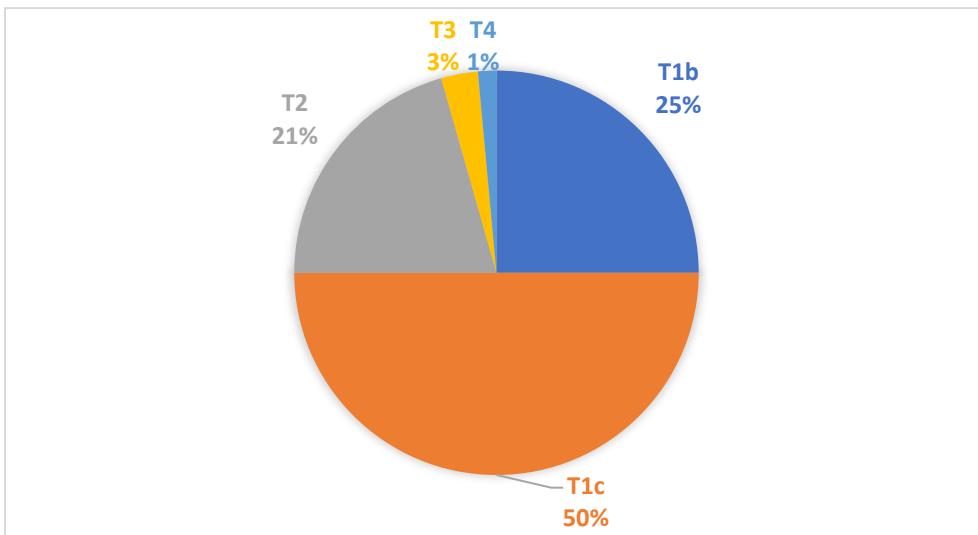


Abbildung 6: Klassifikation des Primärtumors.

### Lymphknotenstatus (Nodalstatus)

Bei der Beurteilung des pathologischen Lymphknotenstatus wurde festgestellt, dass bei 51 Patientinnen (75 %) keine regionären Lymphknotenmetastasen vorlagen, d. h. sie hatten einen pN0-Status. Die restlichen 25 % wiesen einen metastasierten Lymphknotenstatus auf, wobei sich 21 % im pN1-, 3 % im pN2- und lediglich 1 % im pN3-Stadium befanden. (siehe Abb. 7)

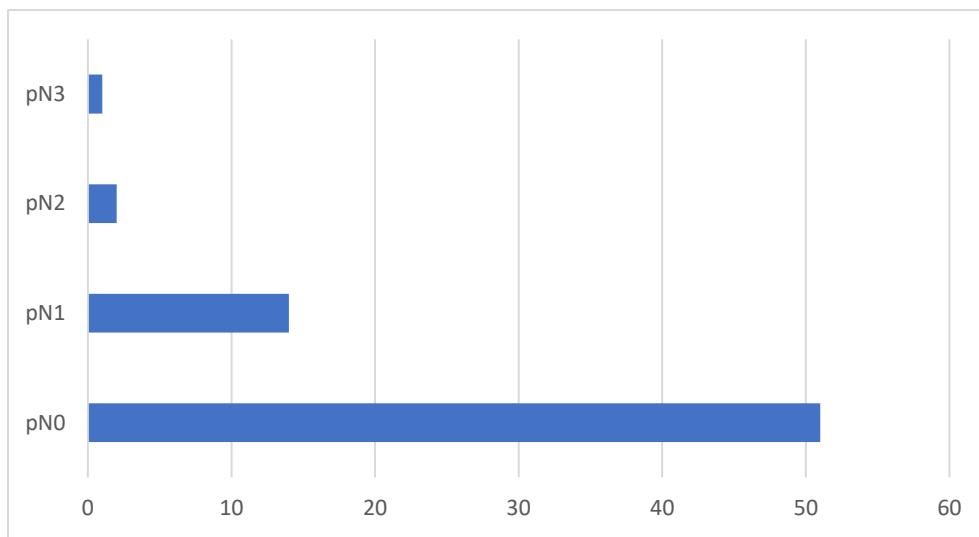


Abbildung 7: Regionärer Lymphknotenstatus.

#### Ausbreitung in die Lymphbahnen (L-Status)

Bei 53 Patientinnen waren keine Tumorzellen in den Lymphbahnen(L0) auffindbar. Bei 15 Patientinnen konnten Tumorzellen in den angrenzenden Lymphgefäßen der Tumorregion nachgewiesen werden. (siehe Abb. 8)

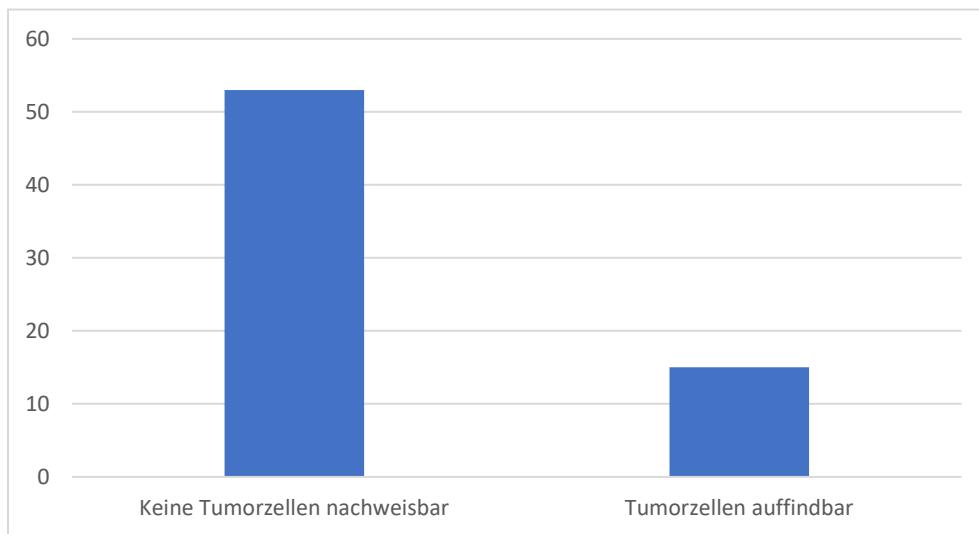
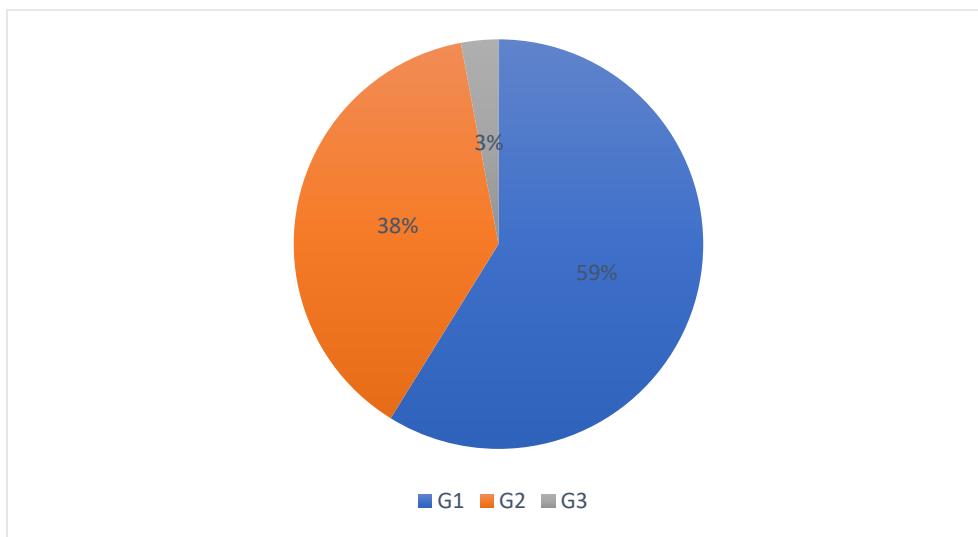


Abbildung 8: Lymphgefäßinvasion.

#### Histologisches Grading

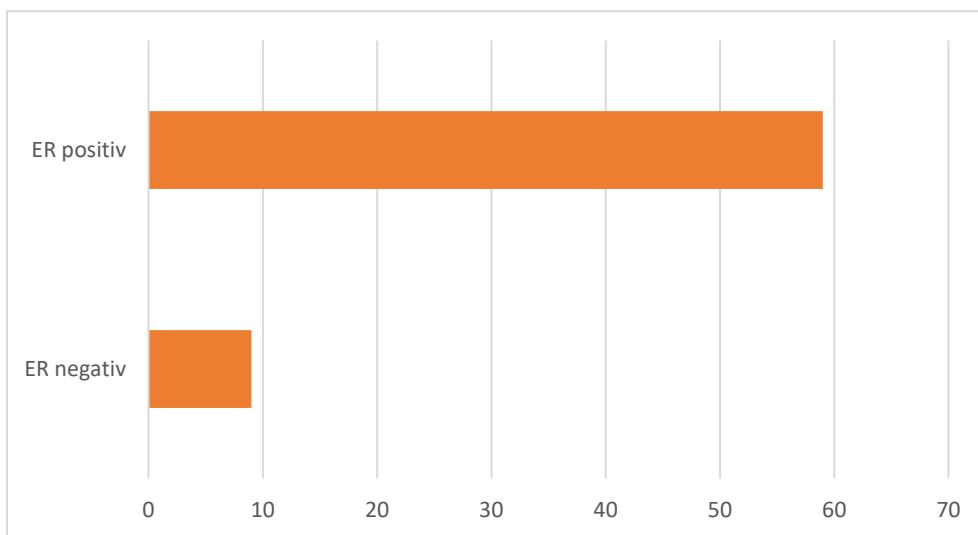
Der pathologisch festgelegte Differenzierungsgrad des Tumorgewebes erbrachte bei n=40 Patientinnen einen G1-, bei n=26 einen G2- und bei n=2 einen G3-Malignitätsgrad (siehe Abb. 9).



**Abbildung 9:** Tumor-Grading.

#### Hormonrezeptorstatus

In der Therapieplanung ist das Vorhandensein des Östrogenrezeptors von wesentlicher Bedeutung. In der vorliegenden Patientenkollektiv waren n=60 Tumore (88 %) ER-positiv und n=8 (12 %) ER-negativ (siehe Abb. 10). Bei anderen Patientenkollektiven sind zum Vergleich durchschnittlich 71-76 % aller Mammakarzinome ER-positiv (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020).



**Abbildung 10:** Östrogenrezeptor-Status.

Die Progesteronrezeptor-Expression (PgR) ist vom Östrogenrezeptor abhängig (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Wie Abbildung 11 zu entnehmen ist, waren n=58 Tumore (85 %) PgR-positiv und n=10 (15 %) PgR-negativ.

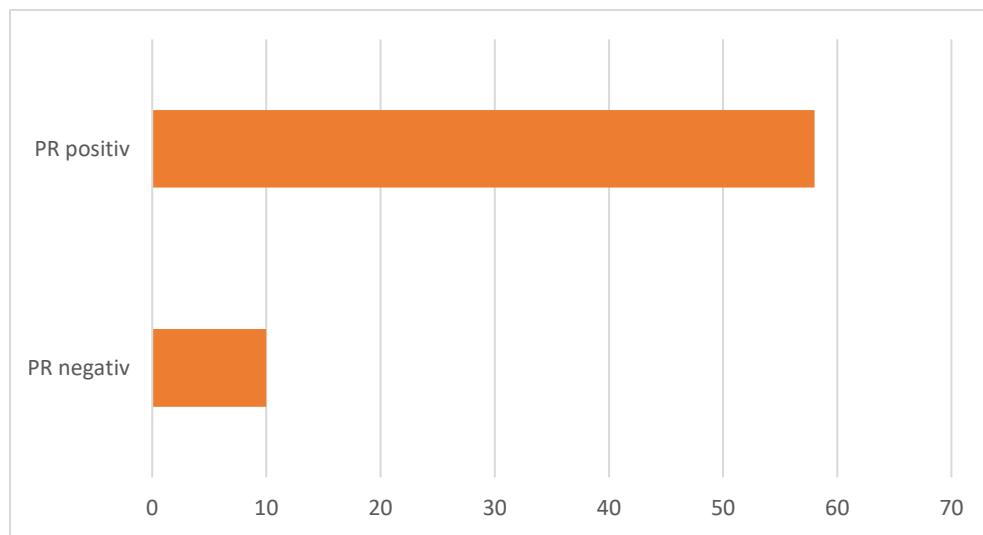


Abbildung 11: Progesteronrezeptor-Status.

Eine HER-2- Amplifikation ist bei 15-25 % aller Mammakarzinome nachweisbar (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). In der vorliegenden Patientenkollektiv waren 21 % (n=14) HER-2-positiv und 79 % (n=54) HER-2-negativ (siehe Abb. 12). Die aktuell neu eingeführte Her-2-low-Status wurde in diesem Patientenkollektiv nicht berücksichtigt.

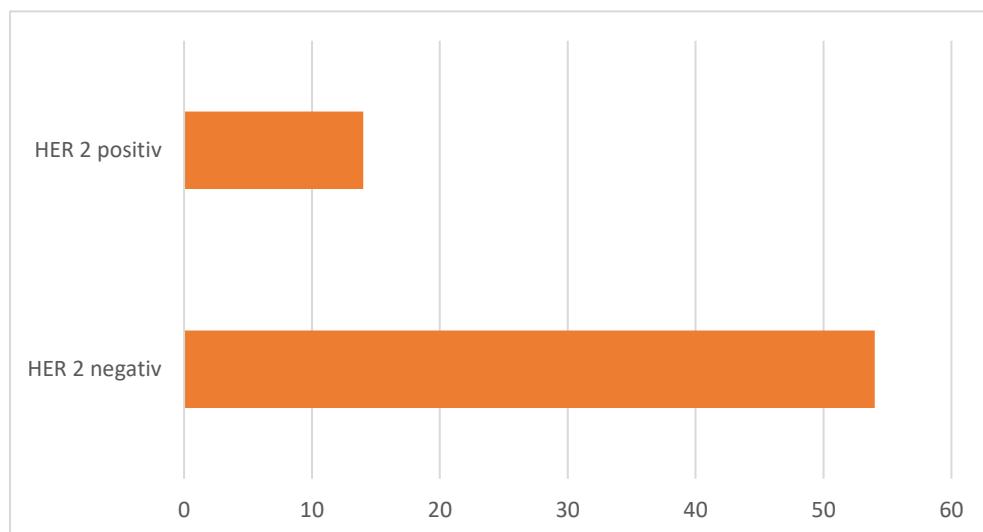


Abbildung 12: HER-2-Rezeptorstatus.

### Triple-negatives Mammakarzinom

Per definitionem ist das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) durch die fehlende Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors sowie die fehlende Überexpression von HER-2 an der Zellmembran charakterisiert (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020). Dem TNBC konnte eine hohe Wachstumsrate sowie ein hohes Metastasierungspotential zugeschrieben werden und im Vergleich zu den Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen gilt es als prognostisch ungünstiger (Blohmer und Kolberg-Liedtke 2020).

Bei den hier betrachteten 68 Patientinnen traten vier TNBC auf.

### Ki-67

Der Ki-67-Wert wurde nicht bei allen Patientinnen gemessen. Insbesondere zu Beginn der Studie, von 2012 bis 2013, wurde die Ki-67-Bestimmung nur vereinzelt durchgeführt. Dahingegen konnte ab dem Jahr 2014 eine nahezu durchgehende Analyse des Ki67-Wertes verzeichnet werden. Bei 41 Patientinnen konnten Ki-67-Werte zwischen 3 und 45 % ermittelt werden. Bei den übrigen 27 Patientinnen fand keine Bestimmung statt.

### Lokalisation des Primärtumors

Hinsichtlich der Lateralisierung war kein kennzeichnender Unterschied zu verzeichnen. So lag der Primärtumor bei 32 Patientinnen in der linken und bei 36 in der rechten Brust.

Zur genaueren Lokalisation wurde die Brust standardmäßig in vier Quadranten (I-IV) eingeteilt, wobei die Mamillenregion und der zentrale Drüsenkörper unter Punkt V zusammengefasst wurden. (siehe Abb. 13)

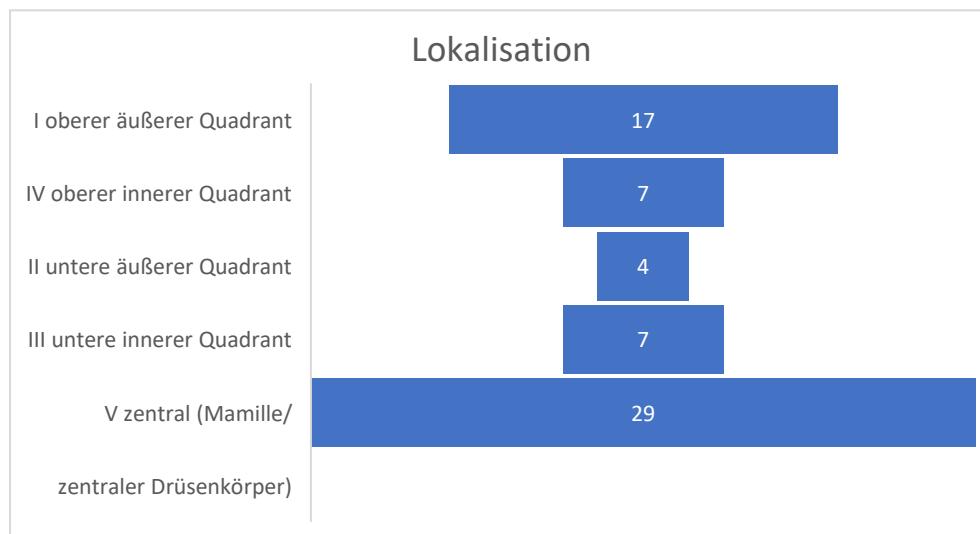


Abbildung 13: Lokalisation des Karzinoms in der Mamma.

## 3.3 Onkologisches Outcome

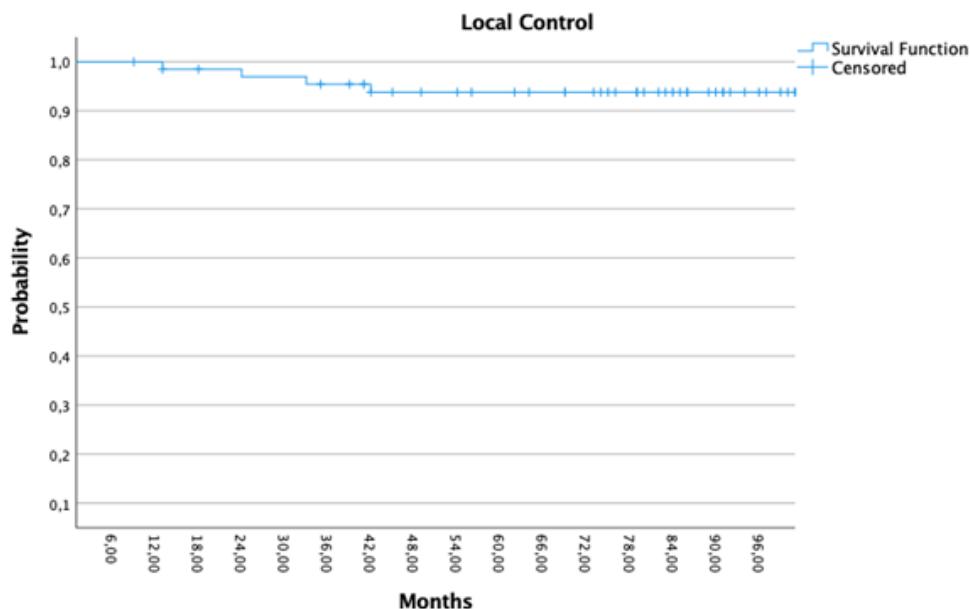
### 3.3.1 Primärer Endpunkt

Der definierte primäre Endpunkt ist die lokale Rezidivrate, die alle ipsilateralen Rezidive im Tumorbett inkludiert.

### Lokalrezidivrate

Insgesamt trat bei fünf von 68 Patientinnen nach durchschnittlich 43 Monaten (Median 33 Monate) ein Lokalrezidiv auf. Dies entspricht einer Rate des lokalrezidivfreien Überlebens von

92,6 %. Zwei der Patientinnen mit Lokalrezidiv erhielten eine alleinige IORT und bei einer Patientin lag ein TNBC vor. Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate betrug 7 % (95 % KI 95,6-91,4 %), was im nachfolgenden Kaplan-Meier-Diagramm veranschaulicht wird (siehe Abb. 14).



**Abbildung 14:** Lokalrezidiv-freies Überleben in Monaten (Hochhertz et al. 2023).

Bei allen fünf Patientinnen lassen sich keine Korrelationen in Bezug auf Tumorcharakteristik, Hormonrezeptorstatus, Alter oder Therapieverfahren finden. Tabelle 3 sind die Charakteristika der fünf Patientinnen mit Lokalrezidiv zu entnehmen.

**Tabelle 3:** Patientencharakteristika bei Lokalrezidiv.

Alter (Jahre)	pT	N	M	G	ER/PR	HER-2	Neoadjuvante CTX	Adjuvante CTX	WBI	Antihormonelle bzw. Anti-HER-2-Therapie
48,4	2	1	0	2	ER-/ PR-	+	-	+	+	Trastuzumab
44,3	1c	1	0	3	ER-/ PR-	+	+	-	+	Trastuzumab
43,7	2	0	0	3	ER-/PR-	-	+	-	+	-
71,9	1b	0	0	1	ER+/ PR+	-	-	-	-	Tamoxifen
79,3	1b	0	0	1	ER+/ PR+	+	-	-	-	Letrozol

### 3.3.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden definiert als nodale Rezidivrate, Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie das Gesamtüberleben.

#### Nodale Rezidivrate

In dem betrachteten Kollektiv wurde im Rahmen der Nachuntersuchungen bei einer Patientin ein nodales Rezidiv diagnostiziert.

Diese Patientin, die zehn Monate nach der letzten Bestrahlung ein Lokalrezidiv aufwies, erlitt nach weiteren zwei Monaten ein axilläres Lymphknotenrezidiv, entwickelte ein Jahr später Hirnmetastasen und verstarb zwei Jahre danach. Abbildung 15 ist das Lymphknotenrezidiv-freie Überleben in Monaten zu entnehmen.

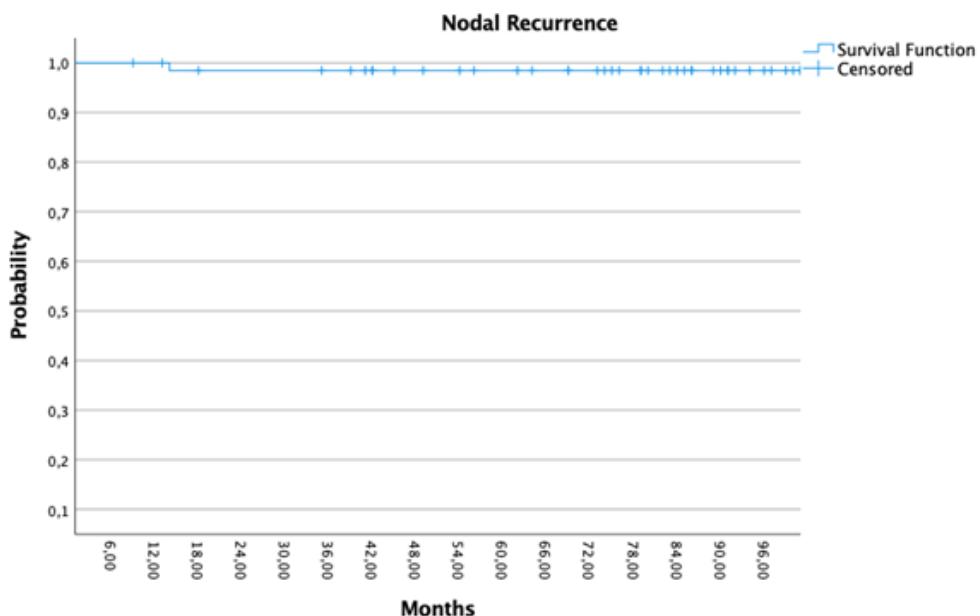
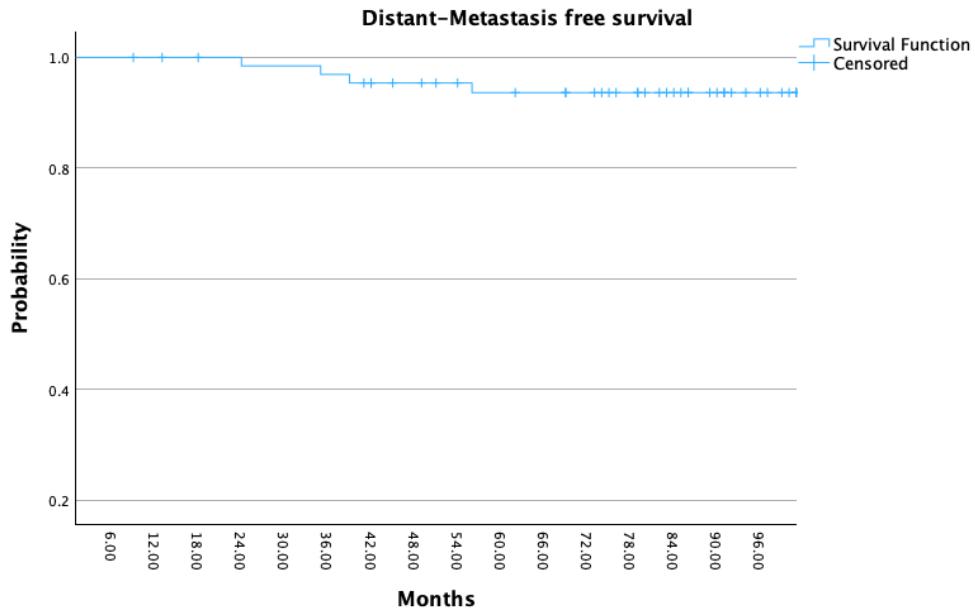


Abbildung 15: Lymphknotenrezidiv-freies Überleben in Monaten (Hochhertz et al. 2023).

#### Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS)

Abbildung 16 zeigt eine Übersicht über das Fernmetastasen-freie Überleben. In der medianen Nachbeobachtungszeit von 91,5 Monaten blieben 90,9 % der Studienteilnehmerinnen frei von Metastasen. Vier Patientinnen hatten Metastasen ausgebildet, welche überwiegend in Knochen, Leber und Gehirn lokalisiert waren.



**Abbildung 16:** Fernmetastasen-freies Überleben.

### Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Nach 90 Monaten ab der durchgeführten IORT blieben 85 % der Studienteilnehmerinnen frei von Krankheitsrezidiven und Metastasen.

95 % der Mammakarzinompatientinnen waren nach 90 Monaten frei von Zweitmalignomen. Neun Patientinnen erlitten ein Zweitneoplasie unterschiedlichster Lokalisation, dabei waren vor allem das Gehirn, die Knochen sowie Leber und Nieren betroffen. Der erste Zweitumor trat nach 6 Monaten in Form eines Nierenzellkarzinoms auf.

Bei zwei Frauen kam es zu einem Mammakarzinom in der kontralateralen Brust (kontralaterales Rezidiv), was einer kontralateralen Rezidivrate (CBE) von 2,9 % (95 % KI 97,2-94,3 %) entspricht.

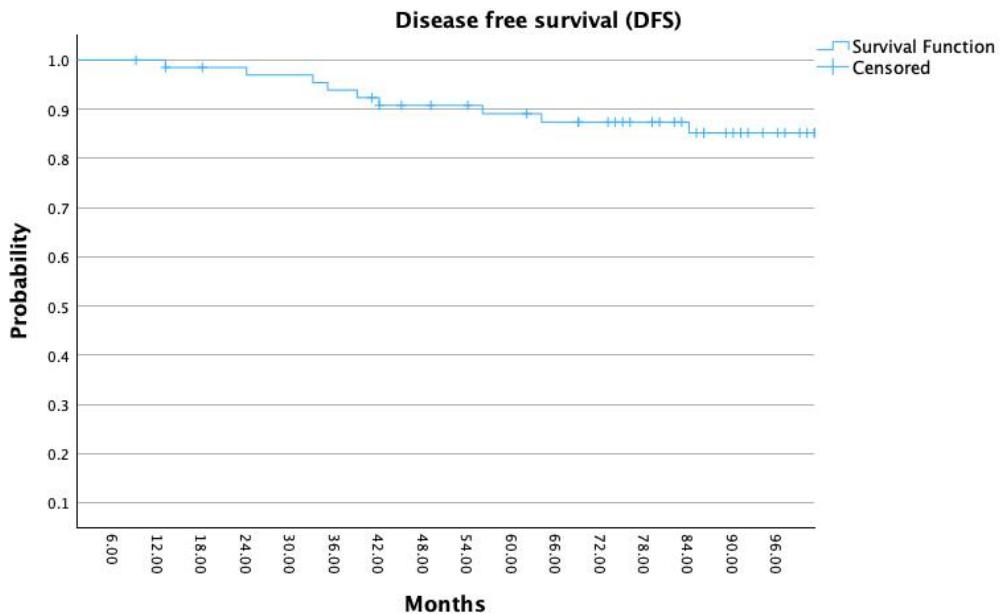
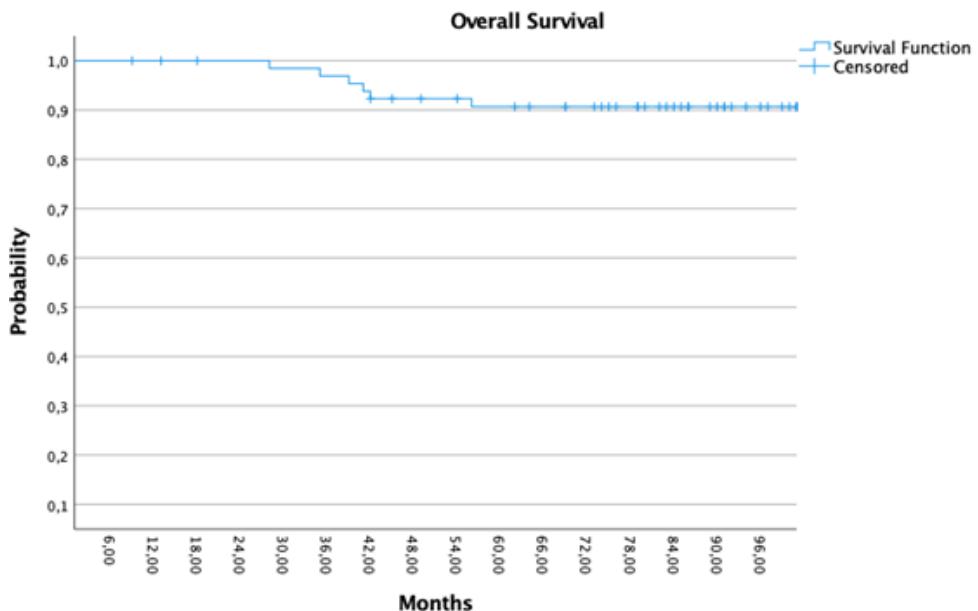


Abbildung 17: Krankheitsfreies Überleben (Hochhertz et al. 2023).

### Gesamtüberleben

An dem Gesamtkollektiv ( $n=68$ ) konnte in der medianen Nachbeobachtungszeit eine Gesamt mortalität von 13,2 % (9/68) beobachtet werden. Bei 10/68 Patientinnen lag die Nachbeobachtungszeit unter fünf Jahren, weil diese Patientinnen weggezogen waren und sich damit der Nachsorge entzogen oder die Nachbetreuungstermine nicht wahrgenommen wurden. Fünf Patientinnen waren innerhalb der ersten fünf Jahre verstorben, davon vier vermutlich an den Folgen der ausgebildeten Metastasen.

Eine krankheitsspezifische Mortalitätsrate ließ sich nicht spezifisch ableiten. Das Gesamtüberleben lag im untersuchten Kollektiv bei annähernd 90 % in fünf Jahren (siehe Abb. 18).



**Abbildung 18:** Gesamtüberleben in Monaten (Hochhertz et al. 2023).

### 3.3.3 Tertiäre Endpunkte- Toxizität

Als tertiäre Endpunkte wurden die im Zuge der Therapie aufgetretenen, unerwünschten akuten und chronischen Nebenwirkungen analysiert.

#### Akute Toxizität

In dieser Studie wurden unerwünschte Nebenwirkungen, die innerhalb von 90 Tagen nach der IORT auftraten, der akuten Toxizität zugeordnet. Da eine IORT definitionsgemäß intraoperativ durchgeführt wird, ist zu beachten, dass die beschriebenen Nebenwirkungen auch Folge der Operation sein können. Von n=44 Patientinnen konnte ein Toxizitätsprofil angelegt werden. Den in Tabelle 4 aufgeführten Nebenwirkungen ist zu entnehmen, dass insgesamt eine geringe akute Toxizität vorliegt, wobei Toxizitäten der CTCAE-Grade 4 und 5 nicht auftraten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rötungen/Hämatome (Grad 1: 9 von 44, entsprechend 20,5 %; Grad 2: 3 von 44, entsprechend 6,8 %), gefolgt von Schmerzen an der Exzisionshöhle bzw. an den Narben. Dies betraf sieben Patientinnen. Jeweils zwei Patientinnen gaben eine Mastitis oder ein Serom an, wobei jeweils nur eine ambulante Versorgung erforderlich war. Während 81,8 % der Patientinnen keine Folge der Bestrahlung im Sinne einer Strahlendermatitis zeigten, entwickelten 18,2 % eine Strahlendermatitis Grad 2-3.

**Tabelle 4:** Akute Toxizität in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien, ≤90 Tage nach IORT.

Unerwünschtes Ereignis	Synonym	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	N=44
Hauthyperpigmentierung	Chloasma; Melasma	95,4 %	2,3 %	2,3 %	0 %	0 %	100 %
Hautschmerz		84,1 %	13,6 %	2,3 %	0 %	0 %	100 %
Hautveränderungen	Hautinduration	93,2 %	2,3 %	4,5 %	0 %	0 %	100 %
	Fibrose	90,9 %	2,3 %	6,2 %	0 %	0 %	100 %
Pruritus	Juckreiz	97,7 %	0 %	2,3 %	0 %	0 %	100 %
Trockene Haut		97,7 %	2,3 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Mastitis	Brustdrüsenentzündung	95,5 %	0 %	4,5 %	0 %	0 %	100 %
Ödeme	Schwellung	97,7 %	0 %	2,3 %	0 %	0 %	100 %
Serom		95,5 %	0 %	4,5 %	0 %	0 %	100 %
Purpura	Erythem, Hämatom	72,7 %	20,5 %	6,8 %	0 %	0 %	100 %
Submammäre Epitheliolyse		95,5 %	4,5 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Strahlendermatitis	Radiodermatitis	81,8 %	0 %	6,8 %	11,4 %	0 %	100 %

### Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität erfasst die unerwünschten Nebenwirkungen, die 90 oder mehr Tage nach der IORT aufgetreten sind. Diese konnten bei 35 Patientinnen im Zeitraum von durchschnittlich zwölf bis 20 Wochen beobachtet werden. Auch hier zeigte sich zusammenfassend ein geringes Toxizitätsprofil. So konnte bei vier von 35 Patientinnen eine Strahlendermatitis Grad 2 nachgewiesen werden und bei einer Patientin eine Strahlendermatitis Grad 3. Dabei ist zu beachten, dass sich die meisten Patientinnen zu diesem Betrachtungszeitraum noch innerhalb der Phase der adjuvanten Ganzbrustbestrahlung befanden. Auch bei der chronischen Toxizität waren Erytheme und Hämatome die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen. Insgesamt litten zwölf von 35 Patientinnen unter einer Purpura Grad 1 und sieben von 35 unter einer Purpura Grad 2. Bei vier von 35 Patientinnen trat eine Fibrose Grad 1 auf. In der Langzeitbetrachtung kam es außerdem bei sechs Patientinnen zu axillären Epitheliolysen Grad 1-2, die jedoch keine intensivere Therapie erforderten und mit großer Wahrscheinlichkeit

im Zusammenhang mit der perkutanen Bestrahlung standen. Eine Induration trat lediglich bei einer Frau auf. (siehe Tab. 5)

**Tabelle 5:** Chronische Toxizität in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien, > 90 Tage nach IORT.

Unerwünschtes Ereignis	Synonym	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	N=35
Hauthyperpigmentierung	Chloasma; Melasma	88,6 %	5,7 %	5,7 %	0 %	0 %	100 %
Hautschmerz		85,7 %	14,3 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Hautveränderungen	Hautinduration	97,2 %	2,8 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Gewebsveränderung	Fibrose	88,6 %	11,4 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Pruritus	Juckreiz	88,6 %	8,6 %	2,8 %	0 %	0 %	100 %
Trockene Haut		94,3 %	5,7 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Ödeme		97,1 %	0 %	2,9 %	0 %	0 %	100 %
Serom		97,1 %	0 %	2,9 %	0 %	0 %	100 %
Purpura	Erythem, Hämatom	45,7 %	34,3 %	20 %	0 %	0 %	100 %
Submammäre Epitheliolyse		94,4 %	2,8 %	2,8 %	0 %	0 %	100 %
Axilläre Epitheliolyse		85,7 %	11,4 %	2,9 %	0 %	0 %	100 %
Strahlendermatitis	Radiodermatitis	85,7 %	0 %	11,4 %	2,9 %	0 %	100 %

### Alleinige IORT

Neun Patientinnen erhielten aufgrund unterschiedlichster Gründe, wie Alter, Tumorcharakteristika oder eigenem Wunsch, nur eine alleinige IORT. Davon zeigten lediglich zwei Patientinnen Nebenwirkungen im Sinne einer chronischen Toxizität. Bei einer Patientin konnte 13 Wochen nach der IORT eine Hyperpigmentierung Grad 1 im Strahlengebiet nachgewiesen werden und bei der zweiten Patientin wurde nach 48 Wochen eine Fibrose Grad 1 diagnostiziert. Somit zeigten nur 22,2 % der Patientinnen nach alleiniger IORT unerwünschte Spätfolgen gegenüber 55,5 % nach IORT gefolgt von adjuvanter Ganzbrustbestrahlung. Zusammenfassend liegt sowohl akut als auch chronisch ein geringes Nebenwirkungsprofil vor.

Das Risiko akuter und chronischer Toxizität stand laut Korrelationsanalyse in keinem signifikanten Zusammenhang mit den untersuchten Variablen, einschließlich der Applikatorgröße, der systemischen Behandlung oder der neoadjuvanten Chemotherapie.

## 4 Diskussion

Die adjuvante Bestrahlung der Brust ist ein bedeutender Bestandteil in der Therapie des Mammakarzinoms. Dies kann mittels einer Ganzbrustbestrahlung oder einer Teilbrustbestrahlung erfolgen. Mit der Durchführung einer Ganzbrustbestrahlung bestehen vermehrte Risiken für die umliegenden Organe (Vaidya et al. 2016). Da früh diagnostizierter Brustkrebs mit immer besseren Heilungschancen einhergeht, muss sichergestellt werden, dass die zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden, das Risiko an Nicht-Brustkrebs zu sterben, nicht erhöhen (Vaidya et al. 2016). Somit sollten Teilbrustbestrahlungen und die damit verbundene geringere Strahlenbelastung, als Therapieoptionen intensiver eruiert werden. Teilbrustbestrahlungen im Sinne eines Boots können zum einen perkutan mittels Elektronen oder Photonen, als sequentieller oder simultaner Boost erfolgen, sowie als Multikatheter Brachytherapie oder wie in der vorliegenden Studie beschriebenen intraoperativen Radiotherapie (AGO e.V. 2024).

Zur Effektivitätsbeurteilung der alleinigen intraoperativen, partiellen Brustbestrahlung wurden zwei große, randomisierte, prospektive Studien durchgeführt: die TARGIT-A und die ELIOT Studie. Für den Einsatz der IORT als Tumorbett-Boost im Rahmen einer konventionellen Ganzbrustbestrahlung liegen aktuell noch kaum Daten aus randomisierten Studien vor. Die hier vorliegende Betrachtung präsentiert die vorläufigen Ergebnisse zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit der IORT als Boost mit anschließender Ganzbrustbestrahlung. Methodisch ausgewählt wurde hierzu eine retrospektive Analyse der monozentrischen Anwendung dieser Technik. In die Betrachtung eingeschlossen wurden nicht-schwangere Patientinnen mit fruhem Mammakarzinom, die von 2012 bis 2016 in der Landesfrauenklinik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg eine brusterhaltende Operation einschließlich intraoperativer Radiotherapie erhalten hatten. Die Durchführung der IORT als Tumorbett-Boost mittels Photonen zeigte in allen hier statistisch ausgewerteten Endpunkten positiv niedrige Ergebnisse und kristallisiert sich in Zusammenschau anderer Vergleichsstudien als eine effektive und toxizitätsarme Behandlungsmöglichkeit heraus.

Die TARGIT-A-Studie beschreibt ebenfalls die Teilbrustbestrahlung des Tumorbettes mittels Photonen. Hierbei erfolgte ein Vergleich einer risikoangepassten IORT mit einer konventionellen externen Ganzbrustbestrahlung, mit der Intention, eine mehrwöchige fraktionierte Strahlentherapie durch eine einmalige intraoperative Brustbestrahlung zu ersetzen. Hierzu wurde eine internationale, randomisierte, prospektive Studie mit 2298 Patientinnen mit einem Alter über 45 Jahren, einem unifokalen invasiven duktalen Mammakarzinom bis zu einer Tumogröße von 3,5 cm, einem Stadium cN0-N1 und ohne Fernmetastasen (M0) durchgeführt (Vaidya et al. 2020). Der Studienarm A beinhaltete nach der BET eine tägliche fraktionierte adjuvante Ganzbrustbestrahlung für drei bis sechs Wochen. Im Studienarm B wurde unmittel-

bar nach der Lumpektomie eine IORT mit 20 Gy mit dem INTRABEAM Gerät (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Deutschland) durchgeführt. Risikoadaptiert kam es in der IORT-Gruppe bei ca. 20 % der Patientinnen zu einer ergänzenden WBI aufgrund verschiedener Risikofaktoren (R1-Resektion, ausgedehnte in-situ-Komponente (>25 %), unerwartetes, histologisch gesichertes, invasiv-lobuläres Karzinom) (Vaidya et al. 2020). Dann galt die durchgeführte IORT als Tumorbett-Boost, analog zur vorliegenden Studie. Das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren lag im IORT-Arm bei 2,11 % und im WBI-Arm bei 0,95 % (Vaidya et al. 2020). Das ergab eine Differenz in der Lokalrezidivrate von 1,16 % mit einem 90 %-Konfidenzintervall von 0,32 bis 1,99. Damit wurde laut Studienprotokoll eine Nicht-Unterlegenheit festgestellt (Vaidya et al. 2020).

In der Untergruppe, die nach der IORT zusätzlich eine WBI erhielt, betrug die Kumulativinzidenz an Lokalrezidiven nach fünf Jahren 1,24 % (Vaidya et al. 2021). Dahingegen wurde in der vorliegenden Studie eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 7 % festgestellt. Hier handelt es sich um generell niedrige Raten, wobei der erhöhte Prozentsatz von 7 % teilweise einer ungünstigeren Tumordignität in der begrenzten Kohorte zugeschrieben wird. Der im Vergleich zur Literatur differierende Wert zur Lokalrezidivrate könnte auch zum Teil ein Effekt der moderaten Patientenzahl der hier präsentierten Studie und damit eines Sampling Errors sein.

Gemäß neuer klinischer und biologischer Erkenntnisse aus der TARGIT-A-Studie ist für keine Tumor- /Stadienuntergruppe (Tumogröße, Grading, Hormonrezeptor- und Lymphknotenstatus) ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lokalrezidivrate nachweisbar (Vaidya et al. 2021). Auch in der vorliegenden Studie ergab die Subgruppenanalyse nach Tumorstadium einschließlich Lymphknotenstatus, Malignitätsgrad, Hormonrezeptorstatus und HER-2-Status keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lokalrezidivrate. Die TARGIT-A Studie konnte mit dem Ergebnis abgeschlossen werden, dass eine einmalige IORT mit Photonen bei einem risikoangepassten Patientenklientel der konventionellen Ganzbrustbestrahlung nicht unterlegen ist (Vaidya et al. 2021). Auch in der langfristigen Nachbeobachtungszeit, mit einem Median von 8,6 Jahren, wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das lokale rezidivfreie Überleben (Hazard Ratio 1,13, 95 % Konfidenzintervall 0.91 bis 1.41) festgestellt (Vaidya et al. 2020). Zusammenfassend berichten Vaidya et al. (2020), dass durch eine einmalige risikoangepasste IORT im Durchschnitt 80 % der Patientinnen effektiv behandelt werden können, wenn sie die Einschlusskriterien gemäß TARGIT-A erfüllen. Zur weiteren Entscheidungshilfe in Bezug auf eine anschließende Ganzbrustbestrahlung entwickelte das Forschungsteam um Vaidya anhand eines Regressionsmodells ein webbasiertes interaktives Tool für den klinischen Alltag (<https://targit.org.uk/addrt>) (Vaidya et al. 2020). Dieses Tool gibt nach Eingabe der Tumorcharakteristika die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass eine Patientin nach der IORT eine zusätzliche WBI benötigen wird (Vaidya et al. 2020). Die Toxizität wurde in der TARGIT-A-Studie nicht explizit mitgeteilt, sodass diesbezüglich kein Vergleich stattfinden kann. Zur

weiteren Konsolidierung der Ergebnisse und Toxizitätsanalyse wurde die TARGIT-C(Consolidation)-Studie angeschlossen. Diese prospektive Studie dient der Klärung der Frage, ob eine alleinige IORT bei Patientinnen über 50 Jahren mit Niedigrisiko-Mammakarzinom ausreichend ist. Diese Studie wurde ebenfalls risikoadaptiert durchgeführt. Zusätzlich werden Daten zu Lebensqualität und Toxizität gesammelt. Die vorläufigen, positiven Ergebnisse von 52 Patientinnen zeigen eine lokalrezidivfreie Rate nach 24 – 36 Monaten von 95,8 % sowie eine geringe Toxizität (Dißmann 2020). In der Nachsorge, die sechs bis acht Wochen nach der IORT stattfand, gab es lediglich zwei Patientinnen mit einem Toxizitätsgrad über 3 in der Kategorie Schmerz (Dißmann 2020).

Bei der ELIOT-Studie handelt es sich ebenfalls um eine große randomisierte Studie zur intraoperativen Radiotherapie. In dieser Studie wurde die intraoperative Teilbrustbestrahlung mittels Elektronen mit einer konventionellen Ganzbrustbestrahlung samt anschließendem perkutanem Tumorbett-Boost beim Mammakarzinom im frühen Stadium nach brusterhaltender Operation verglichen. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen waren zwischen 45 und 75 Jahre alt und hatten eine Tumogröße unter 2,5 cm (Fastner et al. 2021). Im experimentellen Studienarm wurde das Tumorbett intraoperativ nach der Lumpektomie mit einer Dosis von 21 Gy bestrahlt. Die Patientinnen des Kontrollarms erhielten nach der BET eine konventionelle Ganzbrustbestrahlung von 50 Gy in 25 Fraktionen sowie einen sequentiellen perkutanen Boost von 10 Gy in fünf Fraktionen (Fastner et al. 2021). Der primäre Endpunkt war definiert als das Auftreten von In-Brust-Rezidiven, worin sowohl echte Lokalrezidive als auch Rezidive im Indexquadranten eingeschlossen waren. Den sekundären Endpunkt bildete das Gesamtüberleben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,4 Jahren zeigte sich folgendes Ergebnis: Im IOERT-Arm lag die In-Brust-Rezidivrate nach fünf, zehn und 15 Jahren bei 4,2 %, 8,1 % und 12,0 %, während diese im Kontrollarm mit konventioneller Ganzbrustbestrahlung 0,5 %, 1,1 % und 2,4 % betrug (Orecchia et al. 2021). Somit erwies sich die IOERT gegenüber dem konventionellen Therapieregime als eindeutig unterlegen (HR 4-62, 95 % CI 2-68-7-95, p<0-0001) (Fastner et al. 2021), wobei kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nach zehn und 15 Jahren feststellbar war. Im IOERT-Arm lag die Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren, ebenso wie im konventionellen WBI-Arm, bei 96,8 % (Orecchia et al. 2021). Die Auswertung des IOERT-Armes in den unterschiedlichen Subgruppen zeigte außerdem, dass eine Tumogröße > 2 cm, das Vorliegen von vier oder mehr positiven axillären Lymphknoten, ein Grading > 3, ein Ki-67 > 20 % sowie eine Luminal-B- oder triple-negative Typisierung mit einem signifikant höheren Rezidivrisiko assoziiert ist (Fastner et al. 2021). Somit sollte eine alleinige IOERT ausschließlich Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko (Tumogröße < 1 cm, Tumorgrading 1, Luminal-A-Subtypisierung und Ki-67-Index < 14 %) angeboten werden, wobei nach Ansicht der Autoren zu klären ist, ob Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko eine adjuvante Radiotherapie benötigen (Orecchia et al. 2021; Fastner et al. 2021). Fastner et al.

(2021) diskutierten den Einfluss der Applikatorgröße auf die Lokalrezidivrate. Sie vermuteten, dass in der ELIOT-Studie vermehrt zu kleine Elektronenapplikatoren verwendet worden seien, sodass ein „geographic miss“ resultierte, der gehäufte Rezidive nach sich zog (Fastner et al. 2021). In der vorliegenden Analyse war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Applikatorgröße und dem Auftreten von Lokalrezidiven feststellbar. Es wurden überwiegend Applikatoren der Größe 4 (Durchmesser von 4 cm) verwendet, so auch bei den aufgetretenen Rezidiven. Um diesbezüglich weitergehende Aussagen treffen zu können, wären zusätzliche Daten zu den Brustvolumina erforderlich, die in der retrospektiven Betrachtung nicht vorlagen. Im Resümee der Ergebnisse der beiden großen Studien ist eine alleinige intraoperative Bestrahlung im Vergleich zur perkutanen Boost-Bestrahlung mit einer höheren Rezidivrate verbunden. Die Durchführung einer solchen ist somit nach dem jetzigen Wissenstand kritisch zu hinterfragen.

Neben der intraoperativen Boost-Bestrahlung besteht die Möglichkeit zur Durchführung einer interstitiellen Multikatheter-Brachytherapie. Bei diesem Verfahren werden die Katheter/ Tubes entweder während („open cavity“) oder nach den BET („closed cavity“) durch das Brustgewebe in die Umgebung des Tumorbettes platziert, so dass mit Hilfe eines Afterloading-Gerätes in kurzer Distanz zum Tumorbett bestrahlt werden kann (Bruns 2018; Lindel 2022). Die Applikation der Strahlung, kann entweder einmalig als Boost oder als alleinige Brachytherapie an 4-5 Tagen erfolgen (Uniklinikum Erlangen 2024).

Die GEC-ESTRO-Gruppe überprüfte hierzu in den Jahren von 2004 bis 2009 in einer randomisierten Studie die 5-Jahres-Rezidivrate bei Patientinnen, die nach einer BET entweder eine Ganzbrustbestrahlung mit zusätzlichem Tumorbett-Boost oder eine Multikatheter-Brachytherapie als Teilbrustbestrahlung erhielten (Strnad et al. 2016). Nach 5 Jahren lag die kumulative Inzidenz für ein Lokalrezidiv bei 0,92 % in der Gruppe die eine Ganzbrustbestrahlung plus Boost und 1,44 % in der Gruppe die die Multikatheter-Brachytherapie erhielten, ohne signifikante Differenz ( $p = 0,42$ ) (Strnad et al. 2016). Ähnlich niedrige Werte zeigten sich auch beim Gesamtüberleben (95,6% für WBI und 97,3% für APBI ( $p = 0,11$ )), so dass zusammenfassend die Multikatheter-Brachytherapie bei Patientinnen mit einem Niedigrisiko-Mammakarzinom der Ganzbrustbestrahlung mit Boost scheinbar nicht unterlegen ist (Strnad et al. 2016). Auch durch die präzise und punktgenaue Bestrahlung des Tumorbettes, war das Nebenwirkungsprofil wie in der vorliegenden Studie gering. Es trat keine unerwünschte Toxizität Grad 4 und 5 auf, das 5-Jahres-Risiko für Grad 2/ 3-Nebenwirkungen betrug lediglich 3,2 % in der Brachytherapie-Gruppe und 5,7 % in der WBI-Gruppe (Strnad et al. 2016). Die interstitielle Brachytherapie bietet als Boost-Therapie ähnlich gute Ergebnisse, wie die Methode der IORT. Dennoch bleibt bei diesem Verfahren ein zusätzlicher Eingriff zum Einbringen der Brachyka-

theter, was zum einen teilweise mit einer erneuten Narkose und zum anderen mit einem invasiven Eingriff verbunden ist, welcher ein potenzielles Risiko für Infektionen und Wundheilungsstörungen sein kann (Macht 2024).

Stoian et al.(2021) von der Universität Freiburg fertigten ebenfalls eine retrospektive Studie zum Einsatz der intraoperativen Radiotherapie als Tumorbett-Boost im Rahmen der brusterhaltenden Therapie an. In dieser Untersuchung wurde im Anschluss an die intraoperative Radiotherapie mit 20 Gy eine konventionell fraktionierte Ganzbrustbestrahlung durchgeführt, wie in der hiesigen Kohorte. Von 2015–2019 behandelten Stoian et al. (2021) insgesamt 214 Patientinnen prä- und postmenopausale Patientinnen nach einer BET. Ausschlusskriterien waren Tumogröße  $\geq 2$  cm, ausgedehnte intraduktale Komponente, G3, positiver HER-2-Status und triple-negativer Rezeptorstatus (Stoian et al. 2021). Das mediane Follow-up lag bei 28 Monaten. Die meisten Patientinnen hatten T1-Tumore und waren knoten-negativ, was mit der Kohorte der vorliegenden Studie vergleichbar ist. Nach drei Jahren wurden 1,8 % (95 % CI 0,5-7,3 %) ipsilaterale In-Brust-Rezidive und 0,6 % (95 % CI 0,1-4,1 %) kontralaterale Brustrezidive festgestellt, das Gesamtüberleben betrug 98,7 % (95 % CI 99,7-94,7 %) (Stoian et al. 2021). Bei der Toxizitätsbewertung, die ebenfalls anhand der CTCAE-Kriterien erfolgte, gab es keine Ereignisse der Grade 4 oder 5. Lediglich 8 % der Patientinnen entwickelten als Akutereignis eine Strahlendermatitis (Stoian et al. 2021). Die chronische Toxizität war ebenfalls gering, nur ein Ereignis höher als Grad 2- wobei die Bewertung einmalig nach sechs Monaten stattfand (Stoian et al. 2021). In der hiesigen Kohorte konnten demgegenüber spätauftretende Nebenwirkungen auch nach 20 Monaten beurteilt werden. Bei der genaueren Toxizitätsanalyse kristallisierte sich dennoch ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie in der vorliegenden Studie heraus. Fibrosen wurden nicht beschrieben. Bei Stoian et al. (2021) korrelierte die hypofraktionierte WBI mit dem Auftreten von akuten Dermatitiden (Spearman-Rang-Korrelation  $rs = -0,197$ ,  $p = 0,004$ , Cohen's Effektgröße: schwach bis mäßig) (Stoian et al. 2021). Diese Korrelation beruht auf 15 Patientinnen, die eine hypofraktionierte Bestrahlung erhielten. Auch in der vorliegenden Betrachtung wurden Dermatitiden sowohl als akut als auch als chronische Nebenwirkungen beschrieben. Lediglich zwei Patientinnen erhielten eine hypofraktionierte Bestrahlung, ohne dass eine Hautrötung aufgetreten wäre. Während Stoian et al. (2021) Daten zur akuten Toxizität direkt nach der Durchführung der IORT vorlegten, wurde die akute Toxizität in der vorliegenden Studie erst zwei bis sieben Tage später beurteilt.

Die Toxizität wurde sowohl in der hiesigen als auch in verwandten Studien mittels der CTCAE-Kriterien beschrieben. Diese Kriterien dienen nicht nur der Beurteilung der strahleninduzierten Toxizität, sondern auch der allgemeinen Klassifizierung von therapeutischen Nebenwirkungen. Haut- und Subkutangewebebestörungen sind zwar sehr vielfältig beschrieben, aber dennoch nicht explizit für dermatologische Störungen während einer Strahlentherapie ausgelegt

und somit weniger praktikabel zur Beurteilung im klinischen Alltag. Außerdem wäre zur Objektivierung der Toxizität ein Patientenfragebogen wünschenswert gewesen, da die Patientinnen zu den jeweiligen Kontrollterminen oft aufgeregt sind oder manche Symptome nicht mit der Therapie in Verbindung bringen. So gehen ggf. Nebenwirkungen in der Beurteilung verloren. Zudem handelt es sich um eine subjektive Einschätzung des jeweiligen Untersuchers. Des Weiteren garantiert der klinische Alltag keine personelle Kontinuität, sodass verschiedene Untersucher an der Erhebung der Toxizität beteiligt sein könnten, was das Maß an subjektiver Variation erhöht.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass aufgrund des homogenen Kollektivs die Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf andere Patientengruppen begrenzt ist, da die eingeschlossenen Patientinnen überwiegend Tumoren des Stadiums T1N0M0 niedrigen Gradings und fehlender Lymphangioinvasion aufwiesen. Die Altersstruktur war sehr heterogen, mit einer Spannbreite von 37,8 bis 79,3 Jahren. Sowohl im onkologischen Outcome als auch in der Toxizitätsanalyse zeigten sich keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede. Die geringe Probandenzahl von 68 Patientinnen ist kritisch zu sehen, da eine Evaluation des primären Endpunktes bezüglich unterschiedlicher Einflussgrößen nur begrenzt möglich war. Dies erschwert die genauere Definition klarer Indikationsgrenzen. Die vorliegende Analyse hat eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten. Pez et al. berichten in ihrer retrospektiven Analyse an 400 Hochrisikopatientinnen mit Brustkrebs, die über einen Zeitraum von 15 Jahren einmal jährlich untersucht wurden, dass die meisten Nebenwirkungen innerhalb der ersten drei Jahre auftreten (Pez et al. 2020). Dies würde für die vorliegende Studie eine begrenzte Bewertbarkeit der chronischen Toxizität bedeuten. Laut Pez et al. (2020) waren Fibrosen und Schmerzen die häufigsten Nebenwirkungen. In der vorliegenden Betrachtung wurden Erytheme, strahleninduzierte Dermatitiden und Schmerzen, sowohl in der akuten als auch in der chronischen Toxizität, als häufigste Nebenwirkungen beobachtet. Dahingegen traten Fibrosen nur vereinzelt mit geringem Schweregrad auf. In der Studie von Pez et al. (2020) zu den Langzeitergebnissen nach intraoperativem Boost bei Brustkrebs wurde die gleiche Boost-Dosis (20 Gy) und auch die gleiche Ganzbrustbestrahlungsdosis (46-50 Gy) verwendet, so dass die Ergebnisse vergleichbar erscheinen. Das mediane Alter lag in der Studie von Pez et al. jedoch durchschnittlich zehn Jahre höher als in der hier präsentierten (Pez et al. 2020). Ob es einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und einer Fibrosierung gibt, wurde unter anderem in der Young-Boost-Studie von Brouwers et al. (2018) analysiert. Dort wurde das Alter (HR 1,02 pro Lebensjahr) als signifikanter Risikofaktor für mäßige bis schwere Fibrosen beschrieben (Brouwers et al. 2018). In der hier untersuchten Patientenkohorte konnte hingegen keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten von Fibrosen festgestellt werden. In der Young-Boost-Studie wurde überprüft, ob eine höhere, perkutan in Fraktionen von 2 Gy gegebene Boostdosis von 26 Gy die lokale Rezidivrate bei jungen Frauen

weiter reduzieren kann (Brouwers et al. 2018). Die Lokalrezidivraten der zwei Behandlungsarme dieser Studie sind noch nicht veröffentlicht. Das kosmetische Ergebnis war ein sekundärer Endpunkt. Es erfolgte eine Auswertung zu den kosmetischen Ergebnissen der beiden Gruppen: Standarddosis-Boost-Gruppe von 16 Gy und High-Boost-Gruppe von 26 Gy. Das mittlere Alter lag bei 45 Jahren und die mediane Follow-up-Zeit bei 51 Monaten (Brouwers et al. 2018). Nach vier Jahren traten in der Standarddosis-Boost-Gruppe bei 19 % der Patientinnen mäßige bis schwere Fibrosen auf, während dies in der High-Boost-Gruppe bei 39 % der Fall war. In der Zusammenfassung der Ergebnisse schienen ein Photonen- Boost (Odds Ratio 1,98 im Vergleich zu Elektronen), eine hohe Boost-Dosis (OR 1,82, 26 Gy im Vergleich zu 16 Gy), eine adjuvante Chemotherapie (OR 1,58 im Vergleich zu keiner Chemotherapie) und das Boostvolumen (OR 1,04 pro 10 cm<sup>3</sup>) signifikante Risikofaktoren für schlechtere kosmetische Ergebnisse zu sein (Brouwers et al. 2018). Dabei ergab sich hinsichtlich der Durchführung des Boosts in Form eines simultan integrierten Boost oder als sequentieller Boost kein Unterschied.

Bei klinischen Studien ist die Nachbetreuung der Patientinnen oft schwierig. Einige wählten aus unterschiedlichsten Gründen eine Nachsorge bei ihrem Gynäkologen, sodass selbst erhobene Langzeitdaten teils fehlen oder fernmündlich generiert werden mussten.

Anhand der statistischen Verfahren konnte, vermutlich auch wegen der Größe der Kohorte, kein Merkmal in einer Korrelation als signifikant erkannt werden.

Eine weitere Therapiekomponente zur Minimierung von Rezidiven ist die adjuvante endokrine Systemtherapie. Laut aktueller S3-Leitlinien wird bei einem endokrin sensitiven Mammakarzinom eine Therapiedauer von fünf Jahren empfohlen, die aber bis auf insgesamt 15 Jahre verlängert werden kann. In der hier präsentierten Kohorte erhielten 64 von 68 Patientinnen eine endokrine Therapie. Die Einnahme der Medikamente obliegt jedoch den Patientinnen selbst und lässt sich kaum nachvollziehen, was bei Nichteinnahme ebenfalls einen Einfluss auf die Rezidivrate gehabt haben könnte. So berichteten auch Valente et al., dass die Nichteinhaltung der endokrinen Therapie mit einer erhöhten Rate an In-Brust-Rezidiven korreliert (Hazard Ratio [HR], 3,67) (Valente et al. 2021).

Zusammenfassend passen die Resultate dieser retrospektiven Studie zu dem in der Literatur beschriebenen onkologischen Outcome und der Toxizität einer IORT beim Mammakarzinom. Derzeit werden die Ergebnisse der großen multizentrischen, randomisierten TARGIT-B-Nachfolgestudie erwartet, in der ebenfalls die IORT als Tumorbett-Boost mit einer konventionellen perkutanen Boost-Strahlentherapie verglichen wird (University College und National Institute for Health Research, United Kingdom 2019). In diese Studie sollen vor allem Frauen mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen werden.

Die IORT als Tumorbett-Boost in Kombination mit der WBI scheint eine wirkungsvolle Therapieoption für das frühe Mammakarzinom darzustellen. Es ist jedoch offen, ob diese Technik in

der Lage ist, die adjuvante perkutane Boostbestrahlung zu ersetzen. Das Risiko für ein Rezidiv oder Fernmetastasen bleibt, abhängig von der Tumorphologie, dem Stadium und letztlich auch der Lebensweise (Ernährung, Noxen, Sport), weiterhin vorhanden. Daher gewinnt die genaue Charakterisierung des jeweiligen Tumors zunehmend an Bedeutung, um in Zukunft eine möglichst individualisierte Behandlung anbieten zu können.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurden die 10 Jahres-Langzeitergebnisse der intraoperativen Radiotherapie (IORT) bei Mammakarzinom-Patientinnen der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg berichtet. Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom bei Frauen und hat eine jährlich steigende Inzidenz. Aus diesen Gründen ist es notwendiger Gegenstand weiterführender Forschung. Die IORT, die aufgrund der direkt in die offene Exzisionshöhle applizierten Bestrahlungsfraktion die Lokalrezidivrate vermindern kann, stellt eine vielversprechende Therapieform dar. Bei der Effektivitäts- und Sicherheitsanalyse der IORT als Boost mit anschließender Ganzbrustbestrahlung standen insbesondere das onkologische Outcome sowie die Toxizität im Fokus, da diesbezüglich in der aktuellen Literatur erst wenige Daten vorliegen.

Hierfür wurden die Daten von 68 Frauen mit Mammakarzinom analysiert, die eine IORT als Tumorbett-Boost (Standarddosis von 20 Gy) nach einer brusterhaltenden Operation erhalten hatten. Im Anschluss an die IORT wurde bei der überwiegenden Anzahl der Patientinnen eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung mit einer Gesamtdosis von im Median 50-50,4 Gy durchgeführt. Weitere Therapiebestandteile waren- je nach klinischer Situation- eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante endokrine Therapie.

Die retrospektive Auswertung der Daten erfolgte anhand der klinikinternen Patientenakten. Diese wurden anschließend in Excel tabellarisiert und mittels SPSS statistisch ausgewertet.

Primärer Endpunkt war die Lokalrezidiv-freie Rate, die bei 92,6 % lag, wobei die 5-Jahres-Lokalrezidivrate 7 % (95 % KI 4,4- 8,6 %) betrug. Als sekundäre Endpunkte wurden die nodale Rezidivrate, das Fernmetastasen-freie- und krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben ermittelt und grafisch dargestellt. Die Auswertung der strahleninduzierten Nebenwirkungen wurde als tertärer Endpunkt beschrieben. Dabei wurde bei der Toxizität, in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien, zwischen akuten ( $\leq 90$  Tage nach IORT) und chronischen Nebenwirkungen ( $> 90$  Tagen nach IORT) unterschieden. Insgesamt litten 44 von 68 Patientinnen an akuten Nebenwirkungen, unter anderem an Rötungen oder geringgradigen Schmerzen. Zwei Patientinnen wiesen eine Mastitis bzw. ein Serom auf. Chronische Nebenwirkungen traten bei 51,5 % der Patientinnen auf, wobei überwiegend Grad 1 oder 2 angegeben wurde. Dazu zählten Strahlendermatitiden, Erytheme, Hämatome, Fibrosen, Epitheliolysen und Schmerzen. Neun Frauen erhielten eine alleinige IORT aus unterschiedlichsten Gründen. Hiervon entwickelten zwei eine Hyperpigmentierung bzw. Fibrose ersten Grades.

Zusammenfassend waren sowohl die Lokalrezidivrate sowie das Nebenwirkungsprofil gering, wie in der bestehenden Literatur bereits beschrieben. In Kombination mit einer Ganzbrustbestrahlung scheint die IORT als Tumorbett-Boost eine wirkungsvolle Therapieoption für das frühe Mammakarzinom darzustellen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abaci, Ali; Becker-Schiebe, Martina; Bogdanova, Natalia; Bruns, Frank; Henkenberens, Christoph; Hermann, Robert M. et al. (2022): Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. 7., vollständig überarbeitete Auflage. Hg. v. Hans Christiansen und Michael Bremer. Köln: Lehmanns Media.
2. AGO e.V.: Adjuvante Strahlentherapie. Online verfügbar unter [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2024/Einzeldateien\\_Literatur/AGO\\_2024D\\_13\\_Adjuvante\\_Strahlentherapie\\_REF.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien_Literatur/AGO_2024D_13_Adjuvante_Strahlentherapie_REF.pdf), zuletzt geprüft am 10.06.2024.
3. AGO e.V. (2018): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Online verfügbar unter [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2023/Einzeldateien/AGO\\_2023D\\_01\\_Optionen\\_der\\_primaeren\\_Praevention.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_01_Optionen_der_primaeren_Praevention.pdf), zuletzt geprüft am 04.05.2023.
4. AGO e.V. (2023): Optionen\_der\_primaeren\_Praevention. Online verfügbar unter [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommision\\_mamma/2023/Einzeldateien/AGO\\_2023D\\_01\\_Optionen\\_der\\_primaeren\\_Praevention.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommision_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_01_Optionen_der_primaeren_Praevention.pdf), zuletzt geprüft am 04.05.2023.
5. Antonini, Ninja; Jones, Heather; Horiot, Jean Claude; Poortmans, Philip; Struikmans, Henk; van den Bogaert, Walter et al. (2007): Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. In: *Radiotherapy and Oncology* 82 (3), S. 265–271. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.09.014.
6. Barchiesi, Giacomo; Mazzotta, Marco; Krasniqi, Eriseld; Pizzuti, Laura; Marinelli, Daniele; Capomolla, Elisabetta et al. (2020): Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. In: *International journal of molecular sciences* 21 (10). DOI: 10.3390/ijms21103528.
7. Bauerfeind, Ingo / Tumorzentrum München (Hg.) (2021): Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 18. Auflage, revidierte Ausgabe. München: Zuckschwerdt (Manuale des Tumorzentrums München).
8. Blohmer, Jens-Uwe; Kolberg-Liedtke, Cornelia (Hg.) (2020): Konservative Tumortherapie beim Mammakarzinom. Berlin, Boston: De Gruyter.
9. Brierley, James; Asamura, Hisao; van Eycken, Elisabeth; Rous, Brian (Hg.) (2024): TNM Atlas. Ein illustrierter Leitfaden zur TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Union for International Cancer Control; Wiley-VCH. Siebte Auflage. Weinheim, Deutschland: WILEY-VCH GmbH. Online verfügbar unter <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-35016-2/>.
10. Brooks, Philip J.; Zakhari, Samir (2013): Moderate alcohol consumption and breast cancer in women: from epidemiology to mechanisms and interventions. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 37 (1), S. 23–30. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01888.x.

11. Brouwers, Patricia J. A. M.; van Werkhoven, Erik; Bartelink, Harry; Fourquet, Alain; Lemanski, Claire; van Loon, Judith et al. (2018): Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young boost trial. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 128 (3), S. 434–441. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.06.020.
12. Bruns, Johannes (Hg.) (2018): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinie (Langversion) : AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. Langversion 4.1, September 2018. Germering/München: Zuckschwerdt.
13. Brustkrebsstudien (2022). Online verfügbar unter [http://www.brustkrebs-studien.de/ratgeberbrustkrebs\\_die-behandlung\\_wachterlymphknoten.php](http://www.brustkrebs-studien.de/ratgeberbrustkrebs_die-behandlung_wachterlymphknoten.php), zuletzt aktualisiert am 25.10.2022, zuletzt geprüft am 25.10.2022.
14. Cao, Jinhong; Eshak, Ehab S.; Liu, Keyang; Muraki, Isao; Cui, Renzhe; Iso, Hiroyasu; Tamakoshi, Akiko (2019): Sleep duration and risk of breast cancer: The JACC Study. In: *Breast cancer research and treatment* 174 (1), S. 219–225. DOI: 10.1007/s10549-018-4995-4.
15. Clarke, M.; Collins, R.; Darby, S.; Davies, C.; Elphinstone, P.; Evans, V. et al. (2005): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. In: *Lancet (London, England)* 366 (9503), S. 2087–2106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
16. Cui, Xiaojiang; Schiff, Rachel; Arpino, Grazia; Osborne, C. Kent; Lee, Adrian V. (2005): Biology of Progesterone Receptor Loss in Breast Cancer and Its Implications for Endocrine Therapy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (30), S. 7721–7735. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.004.
17. Cybulski, Cezary; Klužniak, Wojciech; Huzarski, Tomasz; Wokołorczyk, Dominika; Kashyap, Aniruddh; Rusak, Bogna et al. (2019): The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. In: *International journal of cancer* 145 (12), S. 3311–3320. DOI: 10.1002/ijc.32492.
18. Darby, S.; McGale, P.; Correa, C.; Taylor, C.; Arriagada, R.; Clarke, M. et al. (2011): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. In: *Lancet (London, England)* 378 (9804), S. 1707–1716. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
19. Darby, Sarah C.; Ewertz, Marianne; McGale, Paul; Bennet, Anna M.; Blom-Goldman, Ulla; Brønnum, Dorthe et al. (2013): Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. In: *The New England journal of medicine* 368 (11), S. 987–998. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
20. Deutsche Krebsgesellschaft (Hg.) (2016): Gynäkologische Tumoren. 1. Auflage. München: Elsevier.
21. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt (2017): Auch aktuelle hormonelle Kontrazeption erhöht das Brustkrebsrisiko. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/86909/Auch-aktuelle-hormonelle-Kontrazeption-erhoeht-das-Brustkrebsrisiko>, zuletzt aktualisiert am 18.10.2022, zuletzt geprüft am 18.10.2022.

22. DIGIMED Verlag GmbH (2022): Wie häufig ist Brustkrebs? | DKG. Online verfügbar unter <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html>, zuletzt aktualisiert am 12.10.2022, zuletzt geprüft am 12.10.2022.
23. Dißmann, Rieke (2020): TARGIT(C)-Consolidation - einarmige Phase IV Studie zur intraoperativen Radiotherapie (IORT) beim Niedrigrisiko-Mammakarzinom (Zwischenauswertung). Heidelberg University Library.
24. Duda, Volker; Storch, Astrid (2017): Aktuelle Entwicklungen bei der bildgebenden Mammakarzinom-Diagnostik. In: *TumorDiagn u Ther* 38 (04), S. 227–230. DOI: 10.1055/s-0043-103176.
25. Emons, Günter (2021): Metabolismus und gynäkologische Krebserkrankungen. In: *Gynäkologe* 54 (10), S. 725–731. DOI: 10.1007/s00129-021-04828-y.
26. Engel; Baumert; Dirschedl; Sauer; Hölzel (2000): Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 60 (3), S. 155–164. DOI: 10.1055/s-2000-5963.
27. Fastner, Gerd; Reitsamer, Roland; Gaisberger, Christoph; Stana, Markus; Sedlmayer, Felix (2021): Intraoperative Teilbrustbestrahlung mit Elektronen (ELIOT) vs. konventionelle Ganzbrustbestrahlung beim invasiven Mammakarzinom im frühen Stadium nach brusterhaltender Operation: Langzeitdaten einer kontrollierten, randomisierten Studie. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 197 (11), S. 1032–1036. DOI: 10.1007/s00066-021-01848-4.
28. Felderer, Bernhard (2010): Mammakarzinom. Interdisziplinar. [Place of publication not identified]: Springer.
29. Fischer, Uwe (2014): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Stuttgart: Thieme.
30. Fitzal, F.; Filipits, M.; Rudas, M.; Greil, R.; Dietze, O.; Samonigg, H. et al. (2015): The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. In: *British journal of cancer* 112 (8), S. 1405–1410. DOI: 10.1038/bjc.2015.98.
31. Gaiser, T.; Rüschoff, J.; Moll, R. (2012): In-situ-Hybridisierung in der klinischen Pathologie. Bedeutung der Polysomie 17 für die HER2-Bestimmung und genetische Tumorheterogenität im Mammakarzinom. In: *Der Pathologe* 33 Suppl 2, S. 307–310. DOI: 10.1007/s00292-012-1663-z.
32. Hochhertz, Franka; Hass, Peter; Röllich, Burkard; Ochel, Hans-Joachim; Gawish, Ahmed (2023): A single-institution retrospective analysis of intraoperative radiation boost during breast-conservation treatment for breast cancer. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 149 (9), S. 5743–5749. DOI: 10.1007/s00432-022-04534-9.
33. Intraoperative Strahlentherapie bei Mammakarzinom | Universitätsklinikum Ulm (2023). Online verfügbar unter <https://www.uniklinik-ulm.de/strahlentherapie-und-radioonkologie/leistungsspektrum/iort.html>, zuletzt aktualisiert am 09.05.2023, zuletzt geprüft am 09.05.2023.

34. Iyengar, Neil M.; Arthur, Rhonda; Manson, JoAnn E.; Chlebowski, Rowan T.; Kroenke, Candyce H.; Peterson, Lindsay et al. (2019): Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. In: *JAMA oncology* 5 (2), S. 155–163. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5327.
35. Johnston, S. J.; Kenny, F. S.; Syed, B. M.; Robertson, J. F. R.; Pinder, S. E.; Winterbottom, L. et al. (2012): A randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 23 (9), S. 2296–2300. DOI: 10.1093/annonc/mdr630.
36. Kehm, Rebecca D.; Genkinger, Jeanine M.; MacInnis, Robert J.; John, Esther M.; Phillips, Kelly-Anne; Dite, Gillian S. et al. (2020): Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. In: *Cancer research* 80 (1), S. 116–125. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1847.
37. Kim, Y.; Je, Y. (2014): Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. In: *British journal of cancer* 110 (11), S. 2772–2784. DOI: 10.1038/bjc.2014.175.
38. Korde, Larissa A.; Somerfield, Mark R.; Carey, Lisa A.; Crews, Jennie R.; Denduluri, Neelima; Hwang, E. Shelley et al. (2021): Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (13), S. 1485–1505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399.
39. Kraus-Tiefenbacher, U.; Hermann, B.; Brade, J.; Welzel, G.; Siebenlist, K.; Sütterlin, M.; Wenz, F. (2008): Serombildung nach brusterhaltender Operation mit oder ohne intraoperative Radiotherapie (IORT). In: *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 5 (03). DOI: 10.1055/s-0028-1096052.
40. Krebsforschungszentrum (2023): HER2-low-Brustkrebs: Was ist das eigentlich? Online verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2023/fk05-her2-low-brustkrebs.php>, zuletzt aktualisiert am 20.03.2023, zuletzt geprüft am 10.06.2024.
41. Kreienberg, Rolf (Hg.) (2010): Mammakarzinom Interdisziplinär. Interdisziplinär. 4. Aufl. Berlin, New York: Springer. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1614289>.
42. Lakhani, Sunil R. (2014): WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (WHO Classification of Tumours Ser, v.4). Online verfügbar unter <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4661025>.
43. Lamb, Caroline A.; Vanzulli, Silvia I.; Lanari, Claudia (2019): Receptores hormonales en cáncer de mama: receptores de estrógenos y algo más. In: *Medicina* 79 (Spec 6/1), S. 540–545.
44. Lindel, Katja (2022): Intrakavitäre und interstitielle Brachytherapie. In: *Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature*, 20.10.2022. Online verfügbar unter [https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/kompendium-internistische-onkologie/intrakavitaere-und-interstitielle-brachytherapie?epedia-Doi=10.1007%2F978-3-662-46764-0\\_170](https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/kompendium-internistische-onkologie/intrakavitaere-und-interstitielle-brachytherapie?epedia-Doi=10.1007%2F978-3-662-46764-0_170), zuletzt geprüft am 10.06.2024.

45. Macht, C. (2024): Brachytherapie. Indikation, Ablauf, Nebenwirkungen. Online verfügbar unter <https://www.staerkergegenkrebs.de/strahlentherapie/brachytherapie/>, zuletzt aktualisiert am 11.06.2024, zuletzt geprüft am 11.06.2024.
46. Masannat, Y. A.; Agrawal, A.; Maraqa, L.; Fuller, M.; Down, S. K.; Tang, Ssk et al. (2020): Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again? In: *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 102 (1), S. 62–66. DOI: 10.1308/rcsann.2019.0109.
47. Mørch, Lina S.; Skovlund, Charlotte W.; Hannaford, Philip C.; Iversen, Lisa; Fielding, Shona; Lidegaard, Øjvind (2017): Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. In: *The New England journal of medicine* 377 (23), S. 2228–2239. DOI: 10.1056/NEJMoa1700732.
48. Müller, Rolf-Peter; Seegenschmiedt, Michael Heinrich; Höffken, Klaus; Junginger, Theo; Sauer, Hansjörg (1999): Common toxicity criteria (ctc): dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. In: *Deutsches Arzteblatt international* 96, S. 489.
49. Njeh, Christopher F.; Saunders, Mark W.; Langton, Christian M. (2010): Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. In: *Radiat Oncol* 5, S. 90. DOI: 10.1186/1748-717X-5-90.
50. OA Priv.-Doz. Dr. Gerd Fastner; Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer (2017): Intraoperative Radiotherapie des Mammakarzinoms: Wunschtraum, Spielzeug oder solide Realität?, 25.05.2017. Online verfügbar unter <https://www.universimed.com/ch/article/onkologie/intraoperative-radiotherapie-des-mammakarzinoms-wunschtraum-spielzeug-oder-solide-realitaet-2101658>, zuletzt geprüft am 15.11.2022.
51. Onkopedia (2022): Mammakarzinom der Frau, zuletzt aktualisiert am 08.10.2022, zuletzt geprüft am 08.10.2022.
52. Orecchia, Roberto; Veronesi, Umberto; Maisonneuve, Patrick; Galimberti, Viviana Enrica; Lazzari, Roberta; Veronesi, Paolo et al. (2021): Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. In: *The Lancet Oncology* 22 (5), S. 597–608. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2.
53. Petru, Edgar (2019): Praxisbuch Gynäkologische Onkologie: Springer Berlin Heidelberg.
54. Pez, Matthias; Keller, Anke; Welzel, Grit; Abo-Madyan, Yasser; Ehmann, Michael; Tuschy, Benjamin et al. (2020): Langzeitergebnisse nach intraoperativem Boost bei Brustkrebs. In: *Strahlentherapie Und Onkologie* 196 (4), S. 349–355. DOI: 10.1007/s00066-019-01525-7.
55. Robert Koch-Institut (2023): Krebs - Brustkrebs. Online verfügbar unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html), zuletzt aktualisiert am 12.06.2023, zuletzt geprüft am 12.06.2023.
56. Römer, Thomas (2019): Differenzierte Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause.
57. Schmoll, Hans-Joachim (Hg.) (2020): Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Living Reference Work, continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Springer (Springer Reference Medizin).
58. Schulz-Wendtland, R.; Reiser, M. (2021): Mammadiagnostik: von der klinischen Diagnostik bis zur künstlichen Intelligenz. In: *Radiologe* 61 (2), S. 123–125. DOI: 10.1007/s00117-021-00804-8.

59. Schumacher, Beate (2016): Rauchen macht Brustkrebs aggressiver. In: *Info Onkol.* 19 (4), S. 34. DOI: 10.1007/s15004-016-5345-5.
60. Silva, Orlando E. (Hg.) (2007): Brustkrebs. Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. München [u.a.] (ScienceDirect : Books).
61. Stoian, Raluca; Erbes, Thalia; Zamboglou, Constantinos; Scholber, Jutta; Gainey, Mark; Sachpazidis, Ilias et al. (2021): Intraoperative radiotherapy boost as part of breast-conservation therapy for breast cancer: a single-institution retrospective analysis. In: *Strahlentherapie Und Onkologie* 197 (9), S. 812–819. DOI: 10.1007/s00066-021-01785-2.
62. Strnad, Vratislav; Ott, Oliver J.; Hildebrandt, Guido; Kauer-Dorner, Daniela; Knauerhase, Hellen; Major, Tibor et al. (2016): 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. In: *Lancet (London, England)* 387 (10015), S. 229–238. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
63. Stute, P. (2021): Die unendliche Geschichte – HRT und Brustkrebs. In: *Gynäkologische Endokrinologie* 19 (1), S. 79–80. DOI: 10.1007/s10304-020-00362-7.
64. Taupitz, Jochen (2001): Forschung am Menschen: Die neue Deklaration von Helsinki-Vergleich mit der bisherigen Fassung. In: *Deutsches Ärzteblatt/Ausgabe A, Praxisausgabe* 98 (38), S. 2413–2420.
65. Uniklinikum Erlangen (2024): Leitfaden/Information zur Brust-Brachytherapie - Strahlenklinik. Online verfügbar unter <https://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de/patienten/unsere-behandlungsverfahren/interventionelle-strahlentherapie-brachytherapie/therapie-des-mammakarzinoms/>, zuletzt aktualisiert am 10.06.2024, zuletzt geprüft am 10.06.2024.
66. University College, London; National Institute for Health Research, United Kingdom (2019): An International Randomised Controlled Trial to Compare Targeted Intra-operative Radiotherapy Boost With Conventional External Beam Radiotherapy Boost After Lumpectomy for Breast Cancer in Women With a High Risk of Local Recurrence. NCT01792726, TARGIT Boost. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01792726>, zuletzt aktualisiert am 12.07.2019, zuletzt geprüft am 06.12.2022.
67. Untch, Michael; Fasching, Peter A.; Brucker, Sara Y.; Budach, Wilfried; Denkert, Carsten; Haidinger, Renate et al. (2021): Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: German Expert Opinions on the 17th International St. Gallen Consensus Conference. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 81 (6), S. 637–653. DOI: 10.1055/a-1483-2782.
68. Vaidya, Jayant S.; Bulsara, Max; Baum, Michael; Wenz, Frederik; Massarut, Samuele; Pigorsch, Steffi et al. (2020): Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 370, m2836. DOI: 10.1136/bmj.m2836.
69. Vaidya, Jayant S.; Bulsara, Max; Baum, Michael; Wenz, Frederik; Massarut, Samuele; Pigorsch, Steffi et al. (2021): New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. In: *British journal of cancer* 125 (3), S. 380–389. DOI: 10.1038/s41416-021-01440-8.

70. Vaidya, Jayant S.; Bulsara, Max; Wenz, Frederik; Coombs, Nathan; Singer, Julian; Ebbs, Stephen et al. (2016): Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 96 (2), S. 259–265. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.05.008.
71. Valente, Stephanie A.; Tendulkar, Rahul D.; Cherian, Sheen; Shah, Chirag; Ross, Darrel L.; Lottich, S. Chace et al. (2021): TARGIT-R (Retrospective): 5-Year Follow-Up Evaluation of Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Breast Cancer Performed in North America. In: *Annals of Surgical Oncology* 28 (5), S. 2512–2521. DOI: 10.1245/s10434-020-09432-3.
72. Veronesi, Umberto; Orecchia, Roberto; Maisonneuve, Patrick; Viale, Giuseppe; Rotmensz, Nicole; Sangalli, Claudia et al. (2013): Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. In: *The Lancet. Oncology* 14 (13), S. 1269–1277. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
73. Wacker, J.; Sillem, M.; Bastert, G. B.; Beckmann, Matthias W. (Hg.) (2013): Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., vollständig überarbeitete Aufl. Dordrecht: Springer. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1502526>.
74. Wenz, Frederik; Blank, Elena; Welzel, Grit; Hofmann, Frank; Astor, Daniela; Neumaier, Christian et al. (2012): Intraoperative radiotherapy during breast-conserving surgery using a miniature x-ray generator (Intrabeam®): theoretical and experimental background and clinical experience. In: *Women's health (London, England)* 8 (1), S. 39–47. DOI: 10.2217/whe.11.82.
75. Willen, Christine (2022): Herausforderungen der Tumorphäopathologie. In: *Onkologische Welt* 13 (05), S. 288–289. DOI: 10.1055/a-1937-8009.
76. Yi, M.; Huo, L.; Koenig, K. B.; Mittendorf, E. A.; Meric-Bernstam, F.; Kuerer, H. M. et al. (2014): Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (5), S. 1004–1011. DOI: 10.1093/annonc/mdu053.
77. Zamagni, Alice; Buwenge, Milly; Ammendolia, Ilario; Ferioli, Martina; Mandrioli, Anna; Morganti, Alessio G.; Cammelli, Silvia (2020): Radiotherapy in elderly patients with breast cancer: a literature review of acute and late toxicity. In: *Translational cancer research* 9 (Suppl 1), S173-S188. DOI: 10.21037/tcr.2019.08.28.
78. Zavitsanos, Peter J.; Wazer, David E.; Hepel, Jaroslaw T.; Wang, Yihong; Singh, Kamaljeet; Leonard, Kara L. (2018): BRCA1 Mutations Associated With Increased Risk of Brain Metastases in Breast Cancer: A 1: 2 Matched-pair Analysis. In: *American journal of clinical oncology* 41 (12), S. 1252–1256. DOI: 10.1097/COC.0000000000000466.

## 7 Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildung 1:</b> Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Brustkrebs, nach Geschlecht, Deutschland 1999 – 2018/2019, Inzidenz und Prognose bis 2022, je 100.000 .....	7
<b>Abbildung 2:</b> Graduierung des Mammakarzinoms.....	12
<b>Abbildung 3:</b> Übersicht zur gegenwärtigen klinischen TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms .....	14
<b>Abbildung 4:</b> Therapiealgorithmus des frühen Mammakarzinoms .....	21
<b>Abbildung 5:</b> Bestrahlungsindikationen laut der aktuellen S3-Leitlinien .....	25
<b>Abbildung 6:</b> Klassifikation des Primärtumors. ....	36
<b>Abbildung 7:</b> Regionärer Lymphknotenstatus.....	37
<b>Abbildung 8:</b> Lymphgefäßinvasion. ....	37
<b>Abbildung 9:</b> Tumor-Grading. ....	38
<b>Abbildung 10:</b> Östrogenrezeptor-Status. ....	38
<b>Abbildung 11:</b> Progesteronrezeptor-Status.....	39
<b>Abbildung 12:</b> HER-2-Rezeptorstatus. ....	39
<b>Abbildung 13:</b> Lokalisation des Karzinoms in der Mamma. ....	40
<b>Abbildung 14:</b> Lokalrezidiv-freies Überleben in Monaten.....	41
<b>Abbildung 15:</b> Lymphknotenrezidiv-freies Überleben in Monaten .....	42
<b>Abbildung 16:</b> Fernmetastasen-freies Überleben. ....	43
<b>Abbildung 17:</b> Krankheitsfreies Überleben .....	44
<b>Abbildung 18:</b> Gesamtüberleben in Monaten .....	45

## 8 Tabellenverzeichnis

	Seite
<b>Tabelle 1:</b> Faktoren der Datenerhebung und Erfassungsmethode. ....	31
<b>Tabelle 2:</b> Patientinnen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika. ....	35
<b>Tabelle 3:</b> Patientencharakteristika bei Lokalrezidiv. ....	41
<b>Tabelle 4:</b> Akute Toxizität in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien, ≤90 Tage nach IORT. ...	46
<b>Tabelle 5:</b> Chronische Toxizität in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien, > 90 Tage nach IORT. ....	47

## 9 Danksagung

Die Danksagung ist aus Datenschutzgründen in dieser Version nicht enthalten.

## 10 Eidesstaatliche Versicherung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Retrospektive Analyse der intraoperativen Bestrahlung als Tumorbett-Boost im Rahmen der Mammakarzinom-Therapie am Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg von 2012-2022“ mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. Ahmed Gawish und Herrn PD Dr. med. Peter Hass ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

---

Glinde, 10.08.2024

Franka Hochhertz

## **11 Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.