

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Vergleich der intraoperativen und perkutanen Bestrahlung und
prädiktiver Faktoren für Nebenwirkungen bei Mamma-Karzinomen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Boenigk (geb. Ussat)

aus Bad Homburg v.d. Höhe

Datum der Promotion: 04.03.2022

Diese vorliegende Dissertation widme ich meinem wundervollen Ehemann Torsten, meinem großartigen Sohn Carl und meinen lieben Eltern Cornelia und Heinz.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Zusammenfassung.....	7
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1 Das Mamma-Karzinom	10
1.1.1 Histologische Einteilung Mamma-Karzinome.....	10
1.2 Das invasiv duktales Mamma-Karzinom.....	10
1.2.1 Epidemiologie	10
1.2.2 Diagnostik	10
1.2.3 Prognosefaktoren.....	11
1.2.4 Die TNM-Klassifikation	11
1.2.5 Therapiemöglichkeiten des frühen Mamma-Karzinoms.....	13
1.3 Adjuvante Strahlentherapie	14
1.3.1 Die Intraoperative Bestrahlung	14
1.3.2 Durchführung der IORT.....	16
1.3.3 Die Targit-Studien.....	17
2. Ziele dieser Doktorarbeit.....	18
2.1 Hauptziele.....	18
2.2 Nebenziele	18

3. Methodik	19
3.1 Patientinnenkollektiv	19
3.2 Einschlusskriterien	20
3.3 Ausschlusskriterien	20
3.4 Einteilung der Nebenwirkungen.....	20
3.5 Statistische Auswertung	21
4. Ergebnisse	22
4.1 Patientenkollektiv	22
4.2 Tumorcharakteristika	24
4.3 Nebenwirkungen des Gesamtkollektivs über die gesamte Beobachtungszeit	25
(IORT und IORT-WBRT).....	25
5. Diskussion	29
5.1 Der Vergleich der alleinigen IORT mit der postoperativen Ganzbrustbestrahlung.....	29
5.2 Frühe Wundheilungsstörungen und Lokalrezidiv-Rate	30
5.3 Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	35
Eidesstattliche Versicherung	38
Lebenslauf	40
Schlusswort und Danksagung	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Original-Bestrahlungsprotokolle aus dem Sankt Gertrauden-Krankenhaus in Kooperation mit der Strahlentherapie Vivantes Klinikum Neukölln

Abbildung 2: Original-Bestrahlungsprotokolle aus dem Sankt Gertrauden-Krankenhaus in Kooperation mit der Strahlentherapie Vivantes Klinikum Neukölln

Abbildung 3: Übersicht der Durchführung zur IORT (<http://www.zeiss.com>)

Abbildung 4: Originalbild während einer IORT im Sankt Gertrauden-Krankenhaus

Abbildung 5: Intrabeam Gerät von der Firma Zeiss (<http://www.zeiss.com>)

Abbildung 6: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (<https://de.wikipedia.org/wiki/Body-Mass-Index>) WHO Stand 2008

Abbildung 7: Odds Ratio für das relative Risiko, eine Nebenwirkung unter der IORT und IORT-WBRT zu erleiden

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumoreigenschaften (Tab.1)

Tabelle 2: Baseline (Tab.2), Nebenwirkungen (pro Patientin einmal genannt) aller Patientinnen über den gesamten Untersuchungszeitraum

Tabelle 3: Postoperative Bestrahlung (IORT-WBRT) ja/ nein (Tab.3)

Tabelle 4: Risiko (Odds Ratio, OR) für das Auftreten von Nebenwirkungen (berechnet mit der logistischen Regression) (Tab.4)

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
CLIS	Carcinoma lobulare in situ
DCIS	Carcinoma ductale in situ
DFS	Erkrankungsfreies Überleben
ER	Östrogenrezeptor
Gy	Gray
HRT	Hormon-Rezeptor-Therapie/ Antihormonelle Therapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IOERT	Intraoperative Elektronen Radiotherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
OR	Odds ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Progesteronrezeptor
SN	Sentinel-Node (Wächterlymphknoten)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumorklassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen
WBRT	Whole breast radiotherapy

Zusammenfassung

Der Vergleich der intraoperativen und perkutanen Bestrahlung und prädiktiver Faktoren für Nebenwirkungen bei Mamma-Karzinomen.

Das Mamma-Karzinom ist die häufigste maligne Erkrankung bei der Frau weltweit. In den letzten Jahrzehnten haben sich die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Mamma-Karzinoms grundlegend verändert und ermöglichen vielen Patientinnen eine bessere Heilungschance. Die Therapiemöglichkeiten beim frühen Mamma-Karzinom umfassen aufgrund der Vielseitigkeit der Tumorentität ein weites Spektrum von u.a. operativer Therapie über die Systemtherapie bis hin zur Radiotherapie. In dieser Arbeit haben wir uns speziell Frauen mit einem frühen Mamma-Karzinom angeschaut, die in der brusterhaltenden Operation zusätzlich eine intraoperative Bestrahlung (I-ORT) des Tumorbetts erhalten haben. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der postoperativen Bestrahlung in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe hatte eine postoperative Bestrahlung (WBRT) im Anschluss an die IORT und die andere Gruppe hatte nur die alleinige IORT. Unser Hauptziel war der Vergleich der strahlenassoziierten Spätnebenwirkungen der alleinigen IORT mit denen der IORT-WBRT. In dem Zeitraum von 2005-2012 wurden 120 Patientinnen aus dem Brustzentrum des Sankt Gertrauden-Krankenhauses in Berlin mit einer IORT oder IORT-WBRT behandelt und beginnend vom OP-Tag mit IORT über einen Zeitraum von 3 Jahren pro Patientin beobachtet. Die Nebenwirkungen der Patientinnen wurden in Nachsorgeuntersuchungen einmal im Jahr, beginnend ab 1 Jahr nach Ende der Strahlentherapie erhoben. Insgesamt haben von 120 nur 106 Patientinnen alle Untersuchungstermine wahrgenommen (12, 24 und 36 Monate) und wurden als Kollektiv in diesem Zeitraum beobachtet und in dieser Studie eingeschlossen. Nach Erhebung aller Ergebnisse wurde diese analysiert und statistisch ausgewertet. Es wurden folgende Nebenwirkungen erfasst: Erytheme, Indurationen, Retraktionen, Pigmentierungen, Fibrose, Lymphödeme, Nekrosen, Brustödeme und Serome. Ebenfalls wurde das Schmerzempfinden im Bereich der OP-Narbe bzw. im Bestrahlungsbereich dokumentiert. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Ausbildung von Brustödem und Pigmentierungen. Von den 80 Frauen im IORT-WBRT-Arm bildeten 43 Patientinnen ein Brustödem aus und 53 Patientinnen hatten Pigmentierungen im Bereich OP-Narbe/Bestrahlungsgebiet. Diese Frauen bildeten im Verlauf häufiger diese zwei o.g. Nebenwirkungen aus als die andere Gruppe. Von den 26 Frauen aus der Gruppe der alleinigen IORT hatte nur eine Frau ein Brustödem und 4 Frauen Störungen der Pigmentierung. Die Nebenwirkungen wie Indurationen, Schmerzen und Fibrosen traten ohne signifikanten Unterschied zugunsten eines Studien-

armes häufig auf. Der einzige prädikative Faktor für eine geringere strahlenassoziierte Nebenwirkung in unserer Studie war die alleinige IORT. Trotz des kleinen Patientenkollektivs und der kurzen Beobachtungsdauer von 3 Jahren bestätigen fast alle internationalen Studien unsere Beobachtungen hinsichtlich der Ausbildung von Nebenwirkungen.

Abstract

The comparison of intraoperative and percutaneous irradiation and predictive factors for side effects in breast cancer.

Mamma's carcinoma is the most common malignant disease in women worldwide. In recent decades, treatment options for the treatment of breast cancer have changed and allow many patients a better chance of healing. Due to the versatility of the tumor entity, the treatment options for early breast cancer cover a wide range of surgical therapy, system therapy and radiatio. In this work, we specifically looked at women with early breast cancer who also received intraoperative irradiation (IORT) of the tumor bed during breast-sustaining surgery. The patient collective was randomized in two groups for postoperative irradiation. One group had postoperative irradiation (WBRT) following the IORT and the other group had only the sole IORT. Our main goal was to compare the radiation-associated late side effects of the only IORT with those of the IORT-WBRT. In the period 2005-2012, 120 patients from the breast centre of the St. Gertrauden Hospital in Berlin were treated with an IORT or IORT-WBRT and observed starting from the operating day with IORT over a period of 3 years. In order to record the side effects of the patients, follow-up examinations were carried out once a year, starting from 1 year after the end of radiotherapy. Only 106 patients attended all examination appointments (12, 24 and 36 months). After all the results were collected, these were analysed and statistically evaluated. The following side effects were recorded: erythema, indurations, retractions, pigmentations, fibrosis, lymphoedema, necrosis, breast edema and seroma. The sensation of pain in the area of the surgical scar or in the radiation area was also documented. There was a significant difference between the two groups in terms of breast edema and pigmentation. Of the 80 women in the IORT-WBRT arm, 43 patients had breast edema and 53 patients had pigmentation in the area of surgery and radiation. Of the 26 women in the single IORT group, only one woman had breast edema and 4 women had pigmentation disorders. Side effects such as indurations, pain and fibrosis occurred frequently in favor of a low-study arm with-

out any significant difference. The only predictive factor in our study for a lower radiation-associated side effect was the sole IORT. Despite the small patient collective and the short observation period of 3 years, almost all international studies confirm our observations regarding the formation of side effects.

1. Einleitung

1.1 Das Mamma-Karzinom

1.1.1 Histologische Einteilung Mamma-Karzinome

Das invasiv duktales Mamma-Karzinom ist der häufigste Typ (65-80 %) (1), heute auch als Breast Cancer Of No Special Type (NST) bezeichnet. Ist die Basalmembran der Gänge noch intakt, nennt man es ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) (2), welches als eine Präkanzerose für das invasiv-duktales Mamma-Karzinom gilt (1). Das Carcinoma lobulare in situ (CLIS) entsteht aus den Lobuli (Läppchen) der Brustdrüse und es handelt sich ebenfalls um eine Präkanzerose, aber für das invasiv lobuläre Mamma-Karzinom. Dieses entsteht aus dem Epithel der Lobuli und ist mit 10-15 % das zweithäufigste invasive Mamma-Karzinom (2).

Als Sonderformen gelten der Morbus Paget (Intraduktales Karzinom mit intraepidermaler Ausbreitung) und das inflammatorische Karzinom (Entzündung der Lymphgefäße). Ebenfalls seltene Typen sind das medulläre, muzinöse und tubuläre Mamma-Karzinom (2).

1.2 Das invasiv duktales Mamma-Karzinom

1.2.1 Epidemiologie

Circa 24 % aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland sind Brustkrebs. Damit gehört das Mamma-Karzinom zu den häufigsten malignen Erkrankungen der Frau weltweit (1) und zählt zur häufigsten Todesursache zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr in den Industriestaaten. Es existiert ein Anstieg der Inzidenz in Bezug auf das Alter mit Plateaubildung ab dem 40. Lebensjahr und mit einem erneuten Anstieg in der Postmenopause (3). Die Heilungschancen liegen nach 5 Jahren bei ca. 80-85 % und nach 10 Jahren bei ca. 66-82 % der Fälle und die Mortalität liegt bei 17.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland (4).

1.2.2 Diagnostik

Der häufigste Grund für eine weiterführende Mamma-Diagnostik ist, dass ein Tumor in der Brust von der Patientin (in ca. 70 % der Fälle) getastet worden ist. Es gibt aber auch weitere Symptome,

die sich bemerkbar machen können. Dazu gehören Schmerzen, Mamillensekretion oder –retraktion, Hauteinziehungen, Apfelsinenhaut (Peau d’orange), Asymmetrie oder Entzündungen der Mamma (1).

Zur Abklärung stehen diagnostische Möglichkeiten wie Mammographie, Mammasonographie, MRT, PET und Galaktographie zur Verfügung (1).

1.2.3 Prognosefaktoren

Welche Therapien bei einem diagnostizierten Mamma-Karzinom in Frage kommen, hängt von einigen Faktoren ab, welche die Prognose beeinflussen. Folgende Faktoren haben einen entscheidenden Einfluss (1):

- Tumorgröße
- Nodalstatus
- Nachweis von Fernmetastasen
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Her2/neu-Status
- Ki67 Fraktion
- Alter und Menopausenstatus

1.2.4 Die TNM-Klassifikation

TNM Klassifikation der Brust im Detail (5):

T Primärtumor:

Tx - Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 - Kein Anhalt für Primärtumor

Tis - Carcinoma in situ: Intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

T1 - Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung

- T1a** - Tumor bis 0,5 cm in größter Ausdehnung
- T1** - Tumor 0,5 cm bis 1 cm in größter Ausdehnung
- T1c** - Tumor 1 cm bis 2 cm in größter Ausdehnung

- T2** - Tumor 2 cm bis 5 cm in größter Ausdehnung
- T3** - Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- T4** - Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut
 - T4a** - Mit Ausdehnung auf die Brustwand
 - T4b** - Mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
 - T4c** - Kriterien T4a und T4b gemeinsam
 - T4d** - Entzündliches (inflammatorisches) Mammakarzinom

Zusätze:

- M** Multifokal/multizentrisch: mehrere Tumorherde in einer Brust
- R** Rezidiv, Wiederaufflackern der Tumorerkrankung

pN Regionäre Lymphknoten:

Eine zuverlässige Beurteilung des Lymphknotenstatus setzt die histologische Untersuchung von mindestens 10 Lymphknoten voraus.

- Nx** - Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN0** - Keine regionären Lymphknoten befallen
- pN1** - Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

- pN1a** - Nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
- pN1b** - Metastase(n) in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
- pN1bi** - Metastasen in 1 - 3 Lymphknoten, wenigstens eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
- pN1bii** - Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, wenigstens eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
- pN1biii** - Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus, alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung
- pN1biv** - Metastasen in Lymphknoten, 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
- pN2** - Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander verbacken oder in andere Strukturen fixiert
- pN3** - Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

Zusätze:

SN - Sentinel Node (Wächterlymphknoten). Befund bezieht sich auf den/die entnommenen Wächterlymphknoten.

mi - Mikrometastase, sehr kleine Metastase

1.2.5 Therapiemöglichkeiten des frühen Mamma-Karzinoms

Die Therapieoptionen beim frühen (nicht metastasierten) Mamma-Karzinom umfassen aufgrund der Vielseitigkeit der Tumorentität ein weites Spektrum von u.a. operativer Therapie über die Systemtherapie bis hin zur Radiatio. Im Hinblick auf die Systemtherapie sei erwähnt, dass diese sowohl die endokrinen Therapien, Chemotherapie, als auch Antikörpertherapie und andere Arten der Immuntherapie enthalten kann und sowohl im adjuvanten als auch neoadjuvanten Setting durchgeführt werden kann.

- Systemische Therapie (adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie oder endokrine Therapie)

- Operative Therapie (z. B. brusterhaltende OP, Mastektomie, Sentinel Lymphknoten Exzision und systematisch axilläre Lymphknotendisektion, Tumoradaptierte Reduktionsplastik, Skin-Sparing Mastektomie)
- Strahlentherapie (auch als intraoperative Strahlentherapie möglich) der Brust, der Thoraxwand, der Lymphabflusswege)

1.3 Adjuvante Strahlentherapie

Bei brusterhaltenden Operationsverfahren ist die Standardtherapie seit 2018 die hypofraktionierte Strahlentherapie mit einer Dosis von 40 Gy (15-16 Fraktionen in ca. 3-5 Wochen) (1). Zum Zeitpunkt der Studie war die Standardtherapie die normfraktionierte Strahlentherapie (mit 25-28 Fraktionen in 5-6 Wochen) mit einer Dosis von 50 Gy zur Senkung der Rezidiv-Rate notwendig (2) (4) (6). Eine Boost-Bestrahlung mit 10 Gy nach der Ganzbrustbestrahlung reduziert die Lokalrezidivrate, beeinflusst allerdings nicht das Gesamtüberleben (7). Die Bestrahlung der Thoraxwand bei Mastektomie senkt die Lokalrezidiv-Rate und bei high-risk Patientinnen die mammakarzinombedingte Mortalität. Die Strahlentherapie der Lymphabflusswege wird prognoseabhängig eingesetzt, zum Beispiel bei Lymphknoten-Metastasen (8) und verbessert das Gesamtüberleben. Die Brachytherapie hat sich als eine weitere Therapieoption nach brusterhaltender Therapie etabliert. Dabei werden nach Tumorentfernung während einer OP, oder in einer zusätzlichen OP, feine Plastik Katheter in die Tumorkapsel implantiert und mithilfe eines Afterloading-Gerätes das Tumorbett von innen bestrahlt (9). Zur Verkürzung der 6-wöchigen Bestrahlungsdauer nach einer brusterhaltenden Therapie stehen die verschiedenen Methoden der Teilbrustbestrahlung wie die intraoperative Bestrahlung und auch die Hypofraktionierung zur Verfügung. Die intraoperative Strahlentherapie kann mit Röntgen-Strahlen (IORT) oder mit Elektronen (IOERT) durchgeführt werden. Bei der Bestrahlung mit Elektronen wird nach der brusterhaltenden Operation schon während der Operation mit 21 Gy das Tumorbett bestrahlt (10). Auf die intraoperative Therapie mit Röntgenstrahlen wird im folgenden Kapitel näher eingegangen. Bei der Hypofraktionierung wird die Brust mit höheren Einzeldosen und mit weniger Fraktionen (Strahlentherapiesitzungen) bestrahlt und die Boost-Bestrahlung erfolgt dann wie bei der normofraktionierten Bestrahlung im Anschluss oder als integrierter Boost (11).

1.3.1 Die Intraoperative Bestrahlung

Anstelle der Standard-WBRT (whole breast radiotherapy) kann bei low-risk Mamma-Karzinomen die alleinige intraoperative Bestrahlung (IORT) des Tumorbettes durchgeführt werden (1). Mit

einem mobilen intraoperativen Bestrahlungsgerät wie dem Intrabeam (Carl Zeiss Oberkochen) kann man schon während der Operation bei optimaler Schonung des umliegenden Normalgewebes eine biologisch hocheffektive Dosis in das Tumorbett applizieren. Die Dosis, die intraoperativ appliziert wird, hat eine deutlich höhere biologisch effektive Dosis mit einem Dosismaximum in direkter Nähe zu dem den Primärtumor umgebenden Gewebe. Die Platzierung des Bestrahlungstubus kann durch die direkte Sicht auf das zu bestrahlende Tumorbett präzise erfolgen. Aus diesem Nutzstrahlbündel können strahlenempfindliche Risikostrukturen wie Herz, Brustwand und Lunge mechanisch ferngehalten werden. Weitere Vorteile sind die Möglichkeit der Hautschonung und der Verhinderung der Tumorzellproliferation zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Strahlentherapie (12).

Brustzentrum City QS-Handbuch / Dosimetrie Medizinische Physik

Arbeitstägliche Überprüfung der Strahlenquelle des Photon Radiosurgery Systems

Probe adjust
 Notwendig: Rö-strahler XRS Serien-Nr.: 335 + probe adjuster PAICH Serien-Nr.: 040
 Anschlusskabel XRS grün Probe adjuster (gelb)

Der Probe-Adjuster wird eine Umdrehung gedreht und die mechanische Abweichung dann abgelesen.

Mechanische Abweichung : Spezifikation = 0,1 mm Aktuell max. = 0,012 mm Run out PRINT

Isotropy adjust
 Notwendig: Rö-strahler XRS Serien-Nr.: 335 + Photodiode Array PRS (PDA) Serien-Nr.: 506
 Anschlusskabel XRS grün PRS(PDA) (gelb)

Der Test „Isotropy adjust“ braucht nur die KV u. uA Stufe durchgeführt werden die auch für die Bestrahlung benutzt wird, also meistens 50 KV und 40 uA.
 Runtime: 10 min
 Wenn die Regelung optimiert ist schaltet das Gerät automatisch ab. Der erfolgreiche Test wird mit „done“ abgeschlossen.

Beam Control Output (V) Isotropy-Wert: 5,196 PDA +Z. Ampl. PRINT

Test IRM / ERM
 Notwendig: Rö-strahler XRS SNr.: 335 + ERM-adapter SNr.: 062 + ERM-Monitor SNr.: 023 (schwarz)

Der Test läuft mit einer Vorwahl von 0,5 min automatisch für alle KV und uA Stufen ab.
 Für jede Stufe wird der IRM- Wert ermittelt.

IRM-Wert (1/1000) für: 50 KV und 40 uA = 7,817 E-4 Hz PRINT

Read ion chamber
 Notwendig: Rö-strahler XRS SNr.: 335 + probe adjuster PAICH SNr.: 040
 Electrometer Unidos SNr.: T10010-00 524 + Ion.kammer PTW SNr.: N23342-1558

KV und uA Bereich bestimmen, für den gemessen werden soll (z.B. 50 KV 40 uA)
 Runtime 10 min; Einstellung UNIDOS auf pA (Dosisleistung)
 Nach abgeschlossener Messung wird mit „Edit I.C reading“ der unkorrigierte Wert an der Konsole eingegeben. Dieser Wert wird automatisch mit Luftdruck und Temperatur korrigiert.

Überprüfung der Dosisrate
 Ion.kammer Serien Nr.: 1558 Kalibrierfaktor Messkammer N_k : 1.209 E+9 Gy/C kq = 1.004
 = Korr. Messwert (pA) $[10^{-12} \cdot N_k \text{ (Gy/C)} \cdot \text{tk} \cdot 60 \text{ (sec/min)}]$ $[] = 0.07283$


KV, uA	Messwert (pA)	Korr. Messwert (pA)	Herstellerwert (Gy/min)	Aktueller Wert (Gy/min)	Korrektur: Hersteller/Aktuell
50 / 40	<u>35,36</u>	<u>36,125</u>	2.752	<u>2,631</u>	<u>0,956</u>

* 0.07283 PRINT

Datum: 24.6.10 Technik / Medizinphysik

Nach QC 23.Jun.2009 CANCEL + SUSPEND

Abbildung 1: Überprüfungsprotokoll der Strahlenquelle vor jedem Therapieeinsatz (Abb. 1)




**SANKT GERTRAUDEN
KRANKENHAUS**


Vivantes

Brustzentrum City
Röntgenabteilung

Klinik für Strahlentherapie,
Radioonkologie und Nuklearmedizin
Krankenhaus Neukölln



**BRUST
ZENTRUM
CITY**



**ORT DES TUMORBETTES BEIM KLEINEN MAMMA-KARZINOM -
DOSIERUNGSPROTOKOLL**

Name: _____

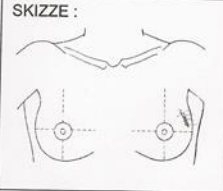
Diagnose: _____

Tumorlokalisation: _____

50
GE

Dosisverschreibung

SKIZZE:



Zielvolumen: lin. Mamma o/a

Applikatorgröße: 35 mm Durchmesser

Behandlungstiefe: 0 mm von der Applikatorwand Behandlungsdosis: 20 Gy

Dosierungspunkt = Radius Applikator = 12,5 mm Applizierte Dosis in 1cm ab Applikatoroberfläche: 402 Gy

Strahlentherapeut: Pinhoff Datum: 20.6.10 Signum: ///

Applikatorgröße: 35 mm Durchmesser Spannung: 50 KV Strom: 40 µA

PB-Abschirmung zur Thoraxwand: ja nein

Dosierungspunkt zum Target: 12,5 mm für 20 Gy, Dosis in 10 mm Gewebetiefe => _____ Gy

Dose-Rate (XRS) im Dosierungspunkt (Gy/min)	<u>0,673</u> (A)	} Dosisleistung im Dosierungspunkt <u>1,021</u> Gy/min (A*B*C)
Applikator-Transferfaktor im Dosierungspunkt:	<u>1,587</u> (B)	
Tageskorrekturwert (Tagescheck)	<u>1,956</u> (C)	

IRM-rate = 7,817 E14 sec⁻¹

Bestrahlungszeit (min) = Behandlungsdosis / (Dosisleistung im Dosierungspunkt)

Bestrahlungszeit = 19,59 min

IRM-Limit = Bestr.zeit (min) x 60 (sec/min) x IRM-rate = 9,188 E17 sec⁻¹

Medizinische Physik: 29.6.10 Datum: 29.6.10 Signum: _____

Protokoll IORT.doc Fassung vom 8.10.2007

Abbildung 2: Beispiel eines Dosierungsprotokolls einer Patientin (Abb.2)

1.3.2 Durchführung der IORT

Die Entfernung des Mamma-Karzinoms sollte analog zu der Targit A-Studie bei der IORT mit einem Sicherheitssaum von circa 1 cm erfolgen. Später wurde dieser notwendige Sicherheitssaum auf gesundes Gewebe zwischen Tumorrand und Resektionsrand, entsprechend der aktuellen S3-Leitlinien auf eine gesunde Zelle zwischen Tumorrand und Resektionsrand(13)(8) reduziert. Nach Tumorresektion soll der Applikator mit ausreichendem Abstand zur Haut (< 5mm) exakt im Tumorbett platziert werden. 20 Gy entsprechen einer biologisch effektiven Dosis von circa 70 Gy. Die gewählte Dosis wird über 20-30 Minuten verabreicht (abhängig von der Applikatorgröße), danach kann der Applikator wieder entfernt und die Operation beendet werden (12).

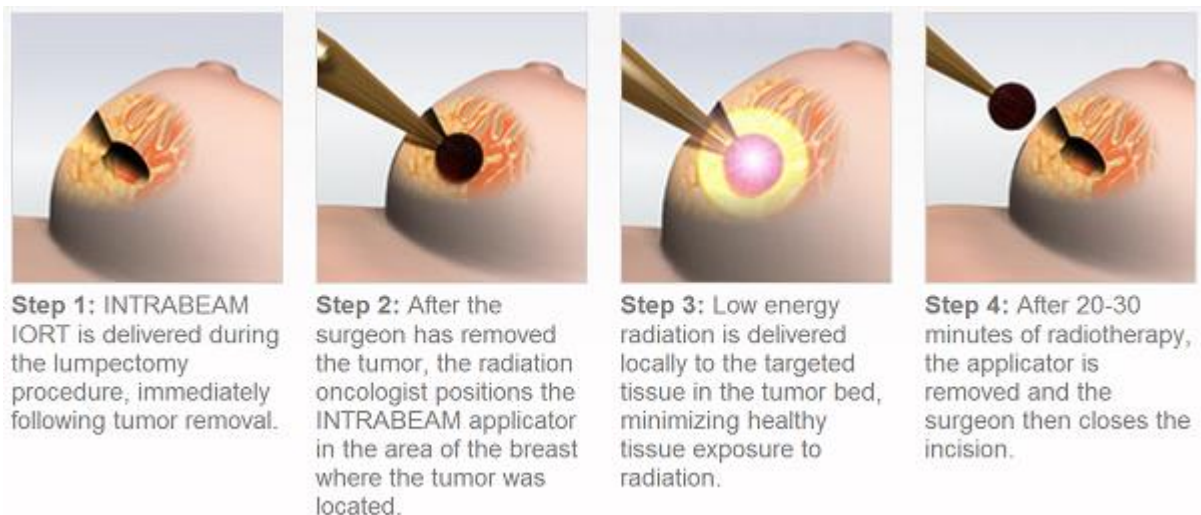


Abbildung 3: Übersicht der Durchführung zur IORT (Abb.3)



Abbildung 4:
Originalbild bei der IORT (Abb.4)



Abbildung 5:
Intrabeam Gerät von der Firma Zeiss (Abb.5)

1.3.3 Die Targit-Studien

Die Targit-Studie A begann 2004 und schloss international 3451 Patienten mit ein. Die Einschlusskriterien waren das Alter (> 45 Jahre), die Tumorgöße von < 3,5 cm und einen Lymphknotenstatus von N0 –N1. Primäres Studienziel war, die Äquivalenz zwischen IORT und der herkömmlichen 6-wöchigen perkutanen Radiotherapie (WBRT) der gesamten Restbrust zu prüfen. Der Vergleich der Lokalrezidivrate, Patientenzufriedenheit, Wirtschaftlichkeit und des kosmetischen Ergebnisses waren sekundäre Studienziele (12)(14). Bei der Targit E-Studie wurden ab 2011 538 Frauen mit einem Mamma-Karzinom mit der Tumoreigenschaft cT1c N0 M0 eingeschlossen, es durften keine Lymphknoten befallen sein und die Frauen mussten älter als 70 Jahre sein. Ziele

dieser Studie waren, nachzuweisen, dass Patientinnen mit einem Niedrig-Risiko-Mamma-Karzinom mit der alleinigen IORT adäquat, das heißt mit gleicher Effektivität in Bezug auf das DFS, die Lokalrezidivrate und das OS therapiert sind. Ebenfalls wurden das kosmetische Ergebnis und die Lebensqualität zwischen beiden Therapiearten verglichen(13)(15).

2. Ziele dieser Doktorarbeit

2.1 Hauptziele

Das Hauptziel dieser Promotionsarbeit war der Vergleich der strahlenassoziierten Spätnebenwirkungen zwischen der alleinigen intraoperativen Bestrahlung (IORT) mit der IORT als vorweg genommene Boost-Bestrahlung mit nachfolgender Ganzbrustbestrahlung (WBRT) (IORT-WBRT). Dabei waren die Untersuchungszeiträume 12, 24 und 36 Monate.

2.2 Nebenziele

- 1) Erfassung der Rezidivrate zwischen den beiden Therapiearmen
- 2) Evaluierung von prädiktiven Faktoren für strahlenassoziierte Spätnebenwirkungen:
 - a) Art der Bestrahlung: alleinige IORT vs. IORT-WBRT
 - b) Patientinnen-assoziierte Faktoren: Alter, Rauchen, BMI, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus
 - c) Systemtherapie: endokrine Therapie, Chemotherapie
 - d) Onkologische Faktoren: Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus (ER, PR, Ki67, HER2), Grading
 - e) Zeitpunkt der Erfassung der Nebenwirkungen

3. Methodik

3.1 Patientinnenkollektiv

In dem Zeitraum von Dezember 2005 bis Dezember 2012 wurden insgesamt 120 Patientinnen aus dem Brustzentrum des Sankt Gertrauden-Krankenhauses in Berlin mit einer IORT oder IORT-WBRT behandelt und in diese Studie eingeschlossen. Ihr Einverständnis zur Erfassung und Auswertung ihrer Daten haben alle Patientinnen in ihrem stationären und ambulanten Behandlungsvertrag gegeben.

Es erfolgte eine retrospektive Datenerfassung aus den Krankenakten der Probandinnen mit vorliegender Einverständniserklärung. Die Daten wurden einerseits aus den stationären Dokumenten wie OP-Protokollen, Pathologie-Befunden und Patienten-Akten im Sankt Gertrauden-Krankenhaus und andererseits aus den Patientenakten und Nachsorge-Untersuchungsprotokollen der Klinik für Strahlentherapie im Vivantes Klinikum Neukölln erhoben. Alle Operationen und die IORT erfolgten am Sankt Gertrauden-Krankenhaus und alle WBRTs wurden in der Klinik für Strahlentherapie am Vivantes Klinikum Berlin-Neukölln durchgeführt.

Das gynäkologische Ärzteteam des Brustzentrums im Sankt Gertrauden-Krankenhaus führte die brusterhaltenden Operationen durch und nach Tumorentfernung wurde mithilfe der Schnellschnitt-Methode intraoperativ der Resektionsrand bestimmt. Bei einer R0-Situation konnte das Tumorbett intraoperativ bestrahlt und danach die Wunde verschlossen werden. Bei allen Patientinnen wurden außerdem postoperativ eine Paraffinschnittuntersuchung im Pathologischen Institut des Sankt Gertrauden-Krankenhaus nach Abschluss der Operation (und IORT) durchgeführt.

Jede Patientin, die eine intraoperative Bestrahlung im Sankt Gertrauden-Krankenhaus im Zeitraum 2005-2012 erhalten hatte, wurde von der zuständigen Strahlentherapeutin (Strahlentherapie Vivantes Klinikum Neukölln) dokumentiert. Die intraoperative Bestrahlung wurde mithilfe des Intrabeam Gerätes (Intrabeam System von der Firma Carl Zeiss) und der Unterstützung eines Medizophysikers durchgeführt.

Folgende Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten und Untersuchungsprotokollen erfasst:

- Geburts- und IORT- Datum
- Body Mass Index
- Nebendiagnosen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie

- Rauchen
- Tumorgöße und Grading
- Rezeptorstatus und immunhistochemischer Befund des Karzinoms
- Lymphknotenstatus, Fernmetastasen
- Bestrahlungsdosis, Applikatorgröße
- Rezidive
- erhaltene Systemtherapien
- Befunde der Nachsorge-Untersuchungen nach 12, 24 und 36 Monaten nach IORT

3.2 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein:

- Frauen mit einem histologisch gesichertem invasiv duktalem Mamma-Karzinom
- Tumorgöße von nicht mehr als 2 cm
- Einverständniserklärung der Patientinnen und Ethikvotum
- Stattgefundener Zeitraum der IORT von 2005 bis 2012
- Patientinnen aus dem Brustzentrum des Sankt Gertrauden-Krankenhauses Berlin

3.3 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Patientinnen:

- Frauen mit einem invasiv lobulären oder anderen histologischen Typen eines Mamma-Karzinoms
- Tumorgöße von mehr als 2 cm
- Fehlende Einverständniserklärung der Patientinnen
- Patientinnen die vor 2005 oder nach 2013 eine IORT im Sankt Gertrauden-Krankenhaus erhalten haben.

3.4 Einteilung der Nebenwirkungen

Fibrose – Vermehrung von kollagenen Fasern, die zur Verhärtung des Gewebes führt, in Folge von Entzündungen oder auch nach Strahlentherapie (16)

Ödem – Schwellung des Brustdrüsenkörpers

Pigmentierung/ Erythem – Pigmentveränderung der Haut wie z.B. Braunfärbung/ Rötungen

Serom – Ansammlung von Wundflüssigkeit oder Lymphe im Bereich der Wunde

Retraktion – Einziehung der Mamille

Induration – Einziehung der Haut

Nekrose/ Fettgewebnekrose – Absterben des Brustdrüsengewebes durch Trauma wie Strahlentherapie und können sich als druckdolente Knoten darstellen

3.5 Statistische Auswertung

Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozentwerte dargestellt. Hinsichtlich ihrer Normalverteilung wurden anhand von Box-Plots, Histogrammen und QQ-Plots die kontinuierlichen Variablen bewertet. Als Mittelwert mit Standardabweichung wurden die normalverteilten Variablen dargestellt. Nicht-normalverteilte Variablen wurden als Median mit 25 %- und 75 %-Quantil dargestellt. Mit dem Exakter Test nach Fisher wurden für unabhängige Variablen univariate Gruppenvergleiche durchgeführt. Univariate Gruppenvergleiche für unabhängige kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung mit dem t-Test und bei nicht-Normalverteilung mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt. Um den Einfluss von Risikofaktoren und protektiven Faktoren im Zusammenhang mit den Studienzielen zu untersuchen, wurden diese Faktoren als unabhängige Variablen mit dem Studienziel als abhängige Variable in einer multiplen Logistischen Regression untersucht. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 ohne Korrektur für multiples Testen festgelegt, da in dieser explorativen Studie, ohne bekannte Effektstärke und somit ohne Möglichkeit zu Fallzahlplanung, alle p-Werte nicht-konfirmatorisch betrachtet werden.

Die Daten wurden mithilfe der Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) erhoben und analysiert.

Alle Patientinnen wurden über die weitere Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke im Behandlungsvertrag des Sankt Gertrauden-Krankenhauses aufgeklärt und alle haben diesen Aufklärungsbogen unterschrieben und ihm zugestimmt. Zusätzlich gibt es die Genehmigung durch die Medizinische Ethikkommission II von der Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, für die Patientinnen, die zusätzlich in die Targit-Studie A mit eingebunden wurden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2005 bis 2012 wurden 120 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und beginnend vom OP-Tag mit IORT über einen Zeitraum von 3 Jahren pro Patientin beobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit waren 26 Monate. Zur Erfassung der Nebenwirkungen der Patientinnen wurden in Nachsorgeuntersuchungen alle notwendigen Daten einmal im Jahr, beginnend ab 12 Monate nach Ende der Strahlentherapie (Zeitpunkt „Null“) erhoben. Eine Patientin ist in der 3 Jahres Beobachtungszeit in ihrem 80. Lebensjahr unklarer Genese verstorben. 13 Patientinnen sind trotz mehrmaliger Einladungen nicht zu allen drei Nachsorgeterminen (12 Monate, 24 Monate, 36 Monate) erschienen oder haben die weiteren Therapien in anderen Kliniken erhalten. 13 Patientinnen haben aufgrund der Persistenz der Nebenwirkungen weitere Untersuchungstermine erhalten (48 Monate, 60 Monate).

Insgesamt haben also von 120 Patientinnen 106 Patientinnen (71 Patientinnen haben alle 3 Termine wahrgenommen/ 35 haben nur zwei Termine wahrgenommen) alle Untersuchungstermine wahrgenommen (12, 24 und 36 Monate), wurden vom Team der Strahlentherapie aus dem Vivantes Berlin Neukölln betreut und schließlich als Kollektiv in diesem Zeitraum beobachtet.

Ein Teil der Patientinnen (N=26 Patientinnen) wurde zusätzlich noch in der Targit A Studie miteinbezogen.

Zwei Patientinnen zeigten in dieser Zeit ein Lokal-Rezidiv nach 3 Jahren Beobachtungszeit. Eine Patientin hatte bei Erstdiagnose (Jahr 2008) aufgrund der histologischen Eigenschaften des Tumors bereits eine adjuvante Chemotherapie und Radiatio erhalten. Das Rezidiv zeigte die gleichen histologischen Eigenschaften und es erfolgte eine erneute BET (Jahr 2011) mit anschließender Chemotherapie und Radiatio. Die andere Patientin (Erstdiagnose 2006) hatte eine IORT-WBRT und eine antihormonelle Therapie aufgrund der hormonrezeptorpositiven Tumoreigenschaften erhalten und 2010 wurde wegen eines ähnlichen histologischen Befundes und der erhöhten Wachstumsfraktion Ki67 von 45 % eine Chemotherapie empfohlen.

Bei den Nachsorge-Terminen wurden mehrere Daten in einem vorgefertigten Protokoll erfasst. Neben der Fotodokumentation wurde die betroffene Brust untersucht auf Erytheme, Indurationen, Retraktionen, Pigmentierungen, Fibrosen, Lymphödemen, Nekrosen, Brustödeme und Seromen. Ebenfalls wurden die Patientinnen zu Schmerzen im Bereich der OP-Narbe bzw. im Bestrahlungs-

bereich befragt. Die Daten wurden in den Lent-Soma-Bogen eingegeben und für die Analyse erfasst. Die Graduierungen der Nebenwirkungen wurden aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungskriterien nicht miterfasst.

Ausgewertet wurde das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein der einzelnen Nebenwirkungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt.

Die Frauen hatten einen medialen Body Mass Index (BMI) von 26,38 kg/m² (von 18,8 kg/m² -43,0 kg/m²):





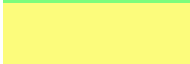



Kategorie	BMI (kg/m ²)	Körpergewicht	
	starkes Untergewicht	< 16,00	
	mäßiges Untergewicht	16,0 – < 17	Untergewicht
	leichtes Untergewicht	17,0 – < 18,5	
	Normalgewicht	18,5 – < 25	Normalgewicht
	Präadipositas	25,0 – < 30	Übergewicht
	Adipositas Grad I	30,0 – < 35	
	Adipositas Grad II	35,0 – < 40	Adipositas
	Adipositas Grad III	≥ 40,0	

Abbildung 6: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, Stand 2008) (Abb.6)

Ein medianer Body Mass Index (BMI) von 26,38 kg/m² zeigt, dass das untersuchte Patientinnenkollektiv im Durchschnitt bei Erstdiagnose präadipös in beiden Gruppen war.

Das Durchschnittsalter der Probandinnen beider Gruppen betrug 59 Jahre (34 Jahre – 85 Jahre).

Die Begleiterkrankungen, wie der arterielle Bluthochdruck oder der Diabetes mellitus Typ II, waren im Hinblick auf das Outcome, die Wundheilung sowie auf die Ausbildung einer der untersuchten Nebenwirkungen nicht signifikant in den jeweiligen Gruppen. Es hatten von den 106 Patientinnen 56 Frauen (2 Frauen davon hatten fraglich eine WBRT) einen arteriellen Bluthochdruck. Davon hatten 18 Frauen (69,23 %) in der IORT-Gruppe und 34 Frauen (42,5 %) in der

Gruppe IORT-WBRT einen arteriellen Bluthochdruck. Drei Frauen hatten einen arteriellen Bluthochdruck und ein Diabetes mellitus Typ II. Davon 1 Frau (3,8 %) in der IORT-Gruppe und 2 Frauen (2,5 %) in der IORT-WBRT-Gruppe. Zusätzlich hatte 1 Frau (1,25 %) aus der Gruppe IORT-WBRT nur einen alleinigen Diabetes mellitus Typ II.

Unter den 106 Patientinnen gab es 23,1 % Raucherinnen in der Gruppe mit der alleinigen IORT und 27,5 % Raucherinnen in der Gruppe mit IORT-WBRT.

Bei den Patientinnen, die eine Nebenwirkung ausgebildet haben, waren 26,8 % der Frauen Raucherinnen.

4.2 Tumorcharakteristika

Die Tumoreigenschaften waren in Bezug auf die Hormonrezeptoren, HER2neu, Ki67 und Grading in beiden Gruppen ähnlich.

Die Tumorgröße lag bei 13 mm (5 mm-35 mm) im Durchschnitt.

Das Grading war bei der histologischen Beurteilung zwischen 2 und 3 und die meisten Tumore waren hoch positiv für die Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron.

Es zeigten sich meistens negative Werte für HER2neu (30,2 % positiv) und größtenteils niedrige Prozentzahlen für die Wachstumsfraktion Ki67.

Im Hinblick auf die Therapie nach der IORT hatten nur 13,2 % keine antihormonelle Therapie (HRT) passend zu dem Anteil an Östrogen-positiven Tumoren von 86,8 % und Progesteron-positiven Tumoren von 68,9 %. Etwa 13,2 % hatten Lymphknoten-Metastasen bei Erstdiagnose. Daraus ergeben sich die 76,4 %, die keine Chemotherapie brauchten.

Nebenwirkungen/ weitere Größen	IORT	IORT-WBRT	p
Tumorgröße (mean (sd))	12.73 (5.22)	13.34 (6.02)	0.648
Lymphknoten, Metastasen (%)	2 (7,7)	11 (13,8)	0.636
Grading, 2-3 (%)	17 (65,4)	58 (72,5)	0.656
ER, positiv (%)	20 (76,9)	72 (90,0)	0.168
PR, positiv (%)	15 (57,7)	58 (72,5)	0.241
HER2, positiv (%)	9 (34,6)	23 (28,7)	0.749
Ki67, nein (%)	1 (3,8)	1 (1,2)	0.988

Tabelle 1: Tumoreigenschaften (Tab.1)

4.3 Nebenwirkungen des Gesamtkollektivs über die gesamte Beobachtungszeit (IORT und IORT-WBRT)

Dieses Patientenkollektiv litt, ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, vor allem unter Fibrosen (77,4 %), Pigmentierungen (53,8 %), Brustödemen (41,5 %), Schmerzen (38,7 %), Indurationen (37,7 %) und Erythemen (30,2 %).

Die weiteren Nebenwirkungen traten deutlich seltener auf (siehe Tabelle 1).

Baseline

	Overall
N	106
Brustödem, ja (%)	44 (41,5)
Nekrose, ja (%)	6 (5,7)
Serom, ja (%)	7 (6,6)
Schmerzen, ja (%)	41 (38,7)
Indurationen, ja (%)	40 (37,7)
Pigmentierung, ja (%)	57 (53,8)
Erythem, ja (%)	32 (30,2)
Retraktion, ja (%)	13 (12,3)
Lymphödem, ja (%)	7 (6,6)
Fibrose, ja (%)	82 (77,4)
BMI (mean (sd))	26.38 (4.44)
HRT, keine Hormontherapie (%)	14 (13,2)
Chemo, keine Chemo (%)	81 (7,4)
Applikatorgröße (mean (sd))	36.84 (3.98)
Tumorgöße (mean (sd))	13.19 (5.82)

Lymphknoten, Metastasen (%)	13 (12,3)
Grading, 2-3 (%)	75 (70,8)
ER, positiv (%)	92 (86,8)
PR, positiv (%)	73 (68,9)
HER2, positiv (%)	32 (30,2)
Ki67, nein (%)	2 (1,9)
WBRT (mean (sd))	0.75 (0.43)
Raucherin (%)	28 (26,4)

Tabelle 2: Baseline (Tab.2), Nebenwirkungen (pro Patientin einmal genannt) aller Patientinnen über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich der postoperativen Bestrahlung in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe hatte eine postoperative Bestrahlung (IORT-WBRT) im Anschluss an die IORT und die andere Gruppe hatte keine. Daraufhin wurde das Outcome bezüglich der Ausbildung von Nebenwirkungen in beiden Gruppen untersucht (siehe Tab.2).

Nebenwirkungen/ weitere Größen	IORT	IORT-WBRT	p
N	26	80	
Brustödem, ja (%)	1 (3,8)	43 (53,8)	<0.001
Nekrose, ja (%)	2 (7,7)	4 (5,0)	0.978
Serom, ja (%)	1 (3,8)	6 (7,5)	0.844
Schmerzen, ja (%)	5 (19,2)	36 (45,0)	0.035
Indurationen, ja (%)	6 (23,1)	34 (42,5)	0.123
Pigmentierung, ja (%)	4 (15,4)	53 (66,2)	<0.001
Erythem, ja (%)	4 (15,4)	28 (35,0)	0.100
Retraktion, ja (%)	3 (11,5)	10 (12,5)	1.000

Lymphödem, ja (%)	0 (0,0)	7 (8,8)	0.269
Fibrose, ja (%)	19 (73,1)	63 (78,8)	0.741
BMI (mean (sd))	25.86 (3.76)	26.54 (4.65)	0.496
HRT, keine Hormontherapie (%)	5 (19,2)	9 (11,2)	0.477
Chemo, keine Chemo (%)	21 (80,8)	60 (75,0)	0.737
Applikatorgrösse (mean (sd))	37.50 (3.81)	36.62 (4.04)	0.333
Raucherin (%)	6 (23,1)	22 (27,5)	0,851

Tabelle 3: Postoperative Bestrahlung (IORT-WBRT) ja/ nein (Tab.3)

Von den 106 Frauen hatten 26 keine WBRT im Anschluss an die IORT erhalten und 80 Frauen hatten eine WBRT. Die 26 Frauen haben im Verlauf entweder die WBRT abgelehnt oder sie aufgrund von privaten Gründen vorzeitig abgebrochen.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Ausbildung von Brustödemen und Pigmentierungen. Von den 80 Frauen im IORT-WBRT-Arm bildeten 43 Patientinnen ein Brustödem aus und 53 Patientinnen hatten Pigmentierungen im Bereich OP-Narbe/ Bestrahlungsgebiet. Diese Frauen bildeten im Verlauf deutlich häufiger diese zwei o.g. Nebenwirkungen aus als die andere Gruppe.

Von den 26 Frauen aus der Gruppe der alleinigen IORT hatte nur eine Frau ein Brustödem und 4 Frauen Störungen der Pigmentierung.

Die Nebenwirkungen wie Indurationen, Schmerzen und Fibrosen traten ohne signifikanten Unterschied zugunsten eines Studienarmes häufig auf. In der Gruppe (IORT) hatten 73,1 % Fibrosen, 23,1 % Indurationen und 19,2 % litten unter Schmerzen. Die Gruppe (IORT-WBRT) zeigte 78,8 % Fibrosen, 42,5 % Indurationen auf und 45 % hatten Schmerzen.

Lymphödeme traten nur in der Gruppe IORT-WBRT auf. Die weiteren Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen auf, zeigten aber keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer Gruppe.

Im Durchschnitt hatte die Gruppe (IORT) bei Erstdiagnose eine Tumorgroße von 12 mm und die Gruppe (IORT-WBRT) eine Tumorgroße von 13 mm. Die Applikatorgröße, die benutzt wurde, war mit 36,62 mm kleiner als in der Gruppe ohne WBRT.

Des Weiteren hatten die Patientinnen mit einer WBRT einen kleineren BMI von 26,54 kg/m², aber es waren wesentlich mehr Raucherinnen in dieser Gruppe.

Der Anteil der Frauen in beiden Gruppen, die eine empfohlene antihormonelle Therapie abgelehnt hat, war mit 19,2 % (IORT) und mit 11,2 % (IORT-WBRT) ähnlich.

Variable	OR	lower OR 95%-CI	upper OR 95%-CI	p-value
BMI	1,02	0,90	1,16	0,734
Raucherin: nein vs ja	1,49	0,48	4,66	0,489
HRT: ja vs nein	1,28	0,20	8,06	0,795
Chemo: nein vs ja	0,37	0,07	1,88	0,229
Applikatorgröße	0,92	0,80	1,07	0,271
Tumorgroße	1,00	0,91	1,11	0,943
Lymphknoten/Metastasen: nein vs ja	1,51	0,27	8,55	0,640
Grading: 1 vs 2-3	2,07	0,64	6,67	0,222
ER: negativ vs positiv	4,45	0,66	30,10	0,126
PR: negativ vs positiv	1,65	0,53	5,13	0,390
HER2: negativ vs positiv	0,66	0,22	2,03	0,471

Tabelle 4: Risiko (Odds Ratio, OR) für das Auftreten von Nebenwirkungen (berechnet mit der logistischen Regression) (Tab. 4)

Hinsichtlich der Verteilung, bzw. der logistischen Regression (siehe Tab.3) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Das bedeutet, dass die hier aufgeführten Variablen, wie beispielsweise der BMI oder das Rauchen, keine Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen aufzeigen. Es zeigten sich Tendenzen, die aber möglicherweise

wegen der kleinen Patientenkollektivgröße nicht signifikant sind in Bezug auf die Ausbildung von Nebenwirkungen.

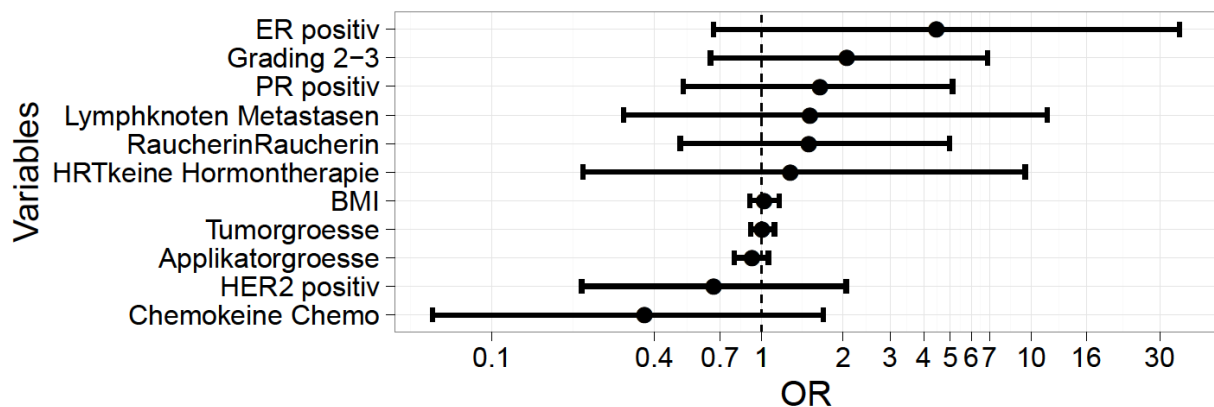


Abbildung 7: Odds Ratio für das relative Risiko, eine Nebenwirkung unter der IORT und IORT-WBRT zu erleiden (Abb.7)

5. Diskussion

5.1 Der Vergleich der alleinigen IORT mit der postoperativen Ganzbrustbestrahlung

Das Patientenkollektiv weist im Follow-up-Zeitraum bezüglich der Ausprägung von Nebenwirkungen deutliche Unterschiede auf. Es traten zwar die meisten Nebenwirkungen in beiden Gruppen (IORT vs. IORT + WBRT) fast ebenso häufig auf, jedoch die Ausbildung von Brustödemen und von Pigmentierungen waren signifikant vermehrt vorhanden in der Gruppe IORT+ WBRT. In dieser Gruppe mit 80 Patientinnen bildeten 43 Frauen ein Brustödem aus und 53 Frauen zeigten Pigmentierungen in der Nachbeobachtungszeit.

In der Gruppe der alleinigen IORT hatten weniger Frauen ein Brustödem (1 Frau) und Pigmentierungen (4 Frauen), es wurde trotzdem ein hoher Anteil von 73,1 % Fibrosen, 23,1 % Indurationen und 19,2 % von Schmerzen unter diesen Patientinnen beschrieben.

In der Gruppe der IORT-WBRT zeigten sich bei 78,8 % der Patientinnen Fibrosen, 42,5 % Indurationen, 45 % hatten Schmerzen. Brustödeme hatten 43 Frauen und Pigmentierungen der Brusthaut 53 Frauen. Die Probandinnen in dieser Gruppe hatten einen nicht signifikant geringeren BMI von 26,54 kg/m² vs. 24,63 kg/m² und der Anteil der Raucherinnen war größer (23,1 % vs. 27,5 %). Dafür war die Tumorgroße mit 12 mm in der Gruppe IORT kleiner (13 mm), trotz durchschnittlich größerer Applikatorgröße (37 mm vs. 36 mm) gegenüber der Gruppe IORT-WBRT.

Da sich das Kollektiv nur aus 106 Patientinnen zusammensetzte und die zwei Gruppen ungleich verteilt waren, (IORT 26 Patientinnen/ IORT-WBRT 80 Patientinnen) könnten sich bei einem größeren Patientenkollektiv die Ausprägungen der einzelnen Nebenwirkungen in den zwei Gruppen deutlicher darstellen.

In der Studie von Gülçelik et al. 2017 zeigten sich bei Patientinnen mit einer alleinigen IORT mit einer Häufigkeit von 25,5 % die Ausbildung von Seromen und kamen somit deutlich häufiger in der Gruppe mit einer Ganzbrustbestrahlung vor (17).

Die Ausbildung von Seromen war in unserer Studie in beiden Gruppen (IORT 3,8 % vs. IORT/WBRT 7,8 %) nicht signifikant, aber das Kollektiv mit der Ganzbrustbestrahlung wies mehr Serome auf.

Das kosmetische Ergebnis und die Ausbildung von Nebenwirkungen wurden in der Targit A-Studie analysiert. Im Jahre 2012 wurden die Ergebnisse der randomisierten Phase III Targit A Studie publiziert. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Ausbildung von Nebenwirkungen wie Fibrosen, Pigmentierungen usw. zwischen Patientinnen mit IORT und Patientinnen mit IORT und WBRT. Jedoch der Schweregrad der Ausbildung der Nebenwirkungen, gerade im Hinblick auf Fibrosen, war deutlich höher bei den Frauen mit IORT-WBRT (18)(19). Die Patientinnen mit einer alleinigen IORT hatten ein deutlich reduziertes Risiko, schwerwiegende Nebenwirkungen auszubilden als die Frauen mit einer WBRT. Die Ergebnisse zeigten auch eine niedrige Lokalrezidivrate in den Follow-up-Untersuchungen von bis zu 40 Monaten und niedrige Zahlen bei der Ausbildung von chronischen Nebenwirkungen an der Haut und somit konnte ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt werden (18). Zur Feststellung der Zufriedenheit der Patientinnen über das kosmetische Ergebnis können wir keine Angaben machen, da diese Daten nicht erfasst wurden. Ebenfalls wurde bei der Erhebung der Nebenwirkungen, diese nicht unterteilt in ihre verschiedenen Schweregrade. Ausschließlich erfasst wurde, ob die Patientin eine Nebenwirkung aufzeigte und welche diese war. Somit können keine Aussagen dazu gemacht werden, wie stark die einzelnen Ausprägungen einer Nebenwirkung in der jeweiligen Gruppe waren.

5.2 Frühe Wundheilungsstörungen und Lokalrezidiv-Rate

Viele Studien über IORT und WBRT zeigen nur die Langzeitergebnisse im Hinblick auf das kosmetische Ergebnis und die Lokalrezidiv-Rate. 2017 erschien eine Publikation von Gülçelik et al., welche die frühen Wundheilungsstörungen und ihre Ursachen beschrieb. Die Ausbildung von frühen Wundheilungsstörungen war bei Patientinnen mit einer IORT gerade bei der Ausbildung von einem Serom höher als bei dem Kollektiv mit einer WBRT. Die Erklärung dafür ist laut dieser

Veröffentlichung, dass die hohe Bestrahlung in dem begrenzten Tumorbett zu einer Schädigung der Gefäße führt, zu einem reduzierten Blutfluss und somit zu einer Hypoxie im Gewebe. Die weiteren Einflussfaktoren auf die Wundheilung wie Rauchen, Diabetes mellitus etc. konnten aufgrund fehlender Signifikanz nicht nachgewiesen werden (17).

Da unsere Beobachtungen in den Follow-up-Untersuchungen erst nach 12 Monaten begannen, können wir über frühe Wundheilungsstörungen keine Angaben machen.

Hinsichtlich der Einflussfaktoren (Diabetes mellitus etc.) gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Da der Anteil der Raucherinnen in der Gruppe der IORT/WBRT zwar nicht signifikant aber mit 27,5 % höher war als in der Gruppe mit der alleinigen IORT, könnte man das Rauchen als einen zusätzlichen Einflussfaktor bei der vermehrten Ausbildung von Nebenwirkungen in der Gruppe der IORT/WBRT zählen. Ein größeres Patientenkollektiv würde eventuell einen signifikanten Unterschied und so einen möglichen Einfluss auf die Ausbildung von frühen Wundheilungsstörungen aufzeigen.

In den 3 Jahres-Follow-up-Untersuchungen hatten von den 106 Patientinnen nur 2 Frauen ein Lokalrezidiv entwickelt. Unsere Beobachtungen einer sehr niedrigen Lokalrezidivrate werden durch viele Publikationen nur teilweise bestätigt. In vielen Studien, die sich mit dem Vergleich der IORT und der Ganzbrustbestrahlung befassten, zeigten sich häufig ein leicht erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv in der Gruppe der alleinigen IORT (20)(21)(22)(23).

Die IORT hat hinsichtlich der kardiopulmonalen Belastung einen großen Vorteil gegenüber der Ganzbrustbestrahlung. Durch die gezielte lokale Bestrahlung intraoperativ wird die Bestrahlung der Lunge und des Herzens deutlich reduziert (20). In unserer Studie wurden dazu keine Ergebnisse erfasst, da die Patientin diesbezüglich nicht weitergehend untersucht und befragt worden sind.

Die Lebensqualität der Patientinnen wurde in vielen Studien ebenfalls erfragt und gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer alleinigen IORT deutlich weniger Schmerzen an der Brust und im Arm hatten und die körperliche Leistungsfähigkeit weniger eingeschränkt war, als bei den Frauen mit einer IORT/WBRT (20).

Eine große Metaanalyse hat sich mit 4 Studien zur IORT befasst und die Vor- und Nachteile beschrieben. Zu den Vorteilen einer IORT gehören vor allem eine deutlich verkürzte Behandlungsdauer und die damit verbundene Kostenreduzierung und eine bessere Lebensqualität der Patientinnen.

Jedoch konnte ein höheres Risiko von 58 % vs. 15 % bei der Ausbildung von ipsilateralen Rezidiven bei Patientinnen mit einer alleinigen IORT festgestellt werden. Die Gesamt-Mortalitätsrate

und die Ausbildung von Fernmetastasen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen IORT und WBRT auf.

Ein weiterer Vorteil der IORT war in den Langzeit-Beobachtungen das sehr gute kosmetische Ergebnis. Alle 4 Studien befassten sich hier ebenfalls mit der Beobachtung der Nebenwirkungen. Hier zeigte sich, dass die Ausbildung von höhergradigen Nebenwirkungen bei der WBRT deutlich häufiger ist als bei den Patientinnen mit IORT. Aufgrund dieser Ergebnisse ist es wichtig für jede Patientin einen individuellen Therapieplan zu erstellen und das Risiko der Ausbildung von Rezidiven zu minimieren (24).

Eine weitere Studie konnte ebenfalls über das exzellente kosmetische Ergebnis bei der alleinigen IORT bei 90 % der Patientinnen berichten. In Bezug auf die Ausbildung von Nebenwirkungen bestätigt diese Studie ebenfalls unsere Beobachtungen. Deutlich weniger Nebenwirkungen konnten beobachtet werden. Höhergradige Fibrosen konnten in weniger als 5 % der Fälle gesehen werden und weitere schwerwiegenden Nebenwirkungen traten nicht auf (25).

Eine weitere Publikation zeigte in der 5-Jahres-Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (IORT vs. IORT/WBRT). Es konnte aber festgestellt werden, dass Patientinnen in der Gruppe der IORT mit einem Östrogenrezeptor-positiven Tumor einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben hatten als Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-negativen Tumor (22). In unserer Studie konnte im Gesamtkollektiv mit 86,5 % eine hohe Rate an Östrogenrezeptor-positiven Tumor detektiert werden. Da unsere Beobachtungsdauer nach 3 Jahren abgeschlossen war und unser Fokus auf der Ausbildung von Nebenwirkungen lag, konnte das Langzeitüberleben nicht festgestellt werden. Wäre die Beobachtungsdauer länger als 3 Jahre gewesen, hätte es eventuell bei den Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Tumor einen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt.

Die meisten Studien und Publikationen empfehlen weitere Langzeitstudien mit repräsentativen Fallzahlen, um eine adäquate Aussage zu tätigen, welche Patientin profitiert von einer alleinigen IORT ohne ihr Risiko für die Ausbildung eines Lokalrezidivs zu erhöhen (22)(24).

5.3 Zusammenfassung

Zusammengefasst hat die alleinige IORT weniger Nebenwirkungen als die IORT-WBRT. Dies betrifft besonders die Nebenwirkungen Brustödeme und Pigmentierungen.

Es zeigte sich in unserer Studie auch, dass die Patientinnen mit IORT-WBRT unter deutlich mehr Schmerzen (45 % vs. 19 %) litten als die Frauen mit der alleinigen IORT.

Die weiteren erhobenen Nebenwirkungen traten in beiden Patientengruppen ohne signifikanten Unterschied auf.

Der einzige prädikative Faktor in unserer Studie für eine geringere strahlenassoziierte Nebenwirkung war die alleinige IORT. Diese Ergebnisse decken sich mit vielen Studien, die sich mit der IORT und ihren Nebenwirkungen befassen.

Keine prädiktiven Faktoren für Nebenwirkungen nach der Strahlentherapie in unserer Studie sind das Rauchen, der BMI u.a., hierbei ist auch die geringe Zahl von Patientinnen mit alleiniger IORT (N=26) zu beachten.

Serome (6,6 %) und Erytheme (30,3 %) traten häufig nur in der ersten Kontrolle nach einem Jahr nach Ende der Strahlentherapie auf. Alle weiteren Nebenwirkungen zeigten sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Ein genauer Zeitraum, wann welche Nebenwirkung auftrat, konnte nicht festgestellt werden. Zwischen den Patienten zeigte sich auch eine große Varianz bezüglich der Nebenwirkungen. Einige Frauen zeigten erst im späteren Verlauf Nebenwirkungen, andere Frauen hatten von Anfang an mit vielen Nebenwirkungen gleichzeitig zu tun und andere wiederum hatten nur anfangs Probleme und dann später kaum oder keine Nebenwirkung mehr.

Trotz unserem relativ kleinen Patientenkollektivs und der kurzen Beobachtungsdauer von 3 Jahren (mediane Beobachtungszeit von 26 Monaten) bestätigen fast alle internationalen Studien unsere Beobachtungen hinsichtlich der Ausbildung von Nebenwirkungen.

Eine Hormontherapie, eine Chemotherapie sowie der Rezeptorstatus hatten in unserer Studie bei der Ausbildung von Nebenwirkungen keinen Einfluss.

Das Grading und der Lymphknotenstatus haben in unseren Beobachtungen ebenfalls keinen Einfluss auf die Nebenwirkungsrate gezeigt.

Die Lokalrezidivrate in unserer Studie ist sehr gering (2 Patienten von 126). Zu berücksichtigen sind hier, dass es sich um ein low-risk-Kollektiv handelte (Einschlusskriterien für die IORT und IORT-WBRT) und eine relativ geringe Patientenzahl.

Für jede Patientin ist es obligat, einen individualisierten Therapieplan unter Berücksichtigung des eigenen Risikos nach Diagnosestellung erstellt zu bekommen.

Wie kann man trotz der Diagnose „Mamma-Karzinom“ den Patientinnen eine adäquate, aber risikoarme Therapie ermöglichen unter Erhaltung der Lebensqualität?

Es werden folgende Faktoren für die Einschätzung des individuellen Rezidivrisikos berücksichtigt: Alter, Tumorgröße, histologische Eigenschaften wie das Grading, der Hormonrezeptorstatus, die Proliferationsrate (Ki67) und weitere Erkrankungen.

In den aktuellen S3-Leitlinien zum Mamma-Karzinom (8) wird eine alleinige IORT als eine weitere Therapiemöglichkeit für Patientinnen mit einem geringen Risiko für ein Lokalrezidiv empfohlen, ebenso für Patientinnen, bei denen eine Ganzbrustbestrahlung nicht möglich ist (z.B. Vorbestrahlung, Alter, Komorbidität) (8).

Im Hinblick auf das kosmetische Ergebnis und die Lebensqualität hat die IORT einen großen Vorteil gegenüber der WBRT und sollte zusätzlich bei der individualisierten Therapieplanung berücksichtigt werden.

Viele Studien befassen sich mit dem Vergleich der IORT mit der der WBRT, doch es fehlen weiterhin große internationale Langzeitstudien, die eindeutig zeigen können, dass die IORT der Standard in der Therapieplanung beim frühen Mamma-Karzinom wird ohne, dass sich das Risiko für ein Rezidiv erhöht.

Literaturverzeichnis

1. Janni W, Rack B, Friese K. Primär invasives Mammakarzinom. In: Elsevier, editor. Facharzt Gynäkologie. 1. Auflage. Urban & Fischer; 2008. p. 736.
2. Stöckl D, Nörtemann M, Ruml S. Mammakarzinom. In: Elsevier, editor. Gynäkologie und Geburtshilfe in Frage und Antwort. 3. Auflage. München: Urban & Fischer; 2013. p. 212.
3. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. 5. Auflage. Thieme; 2010. 840 p.
4. Institution RK. Prävalenz Brustdrüse in Deutschland [Internet]. 2012. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c50_brust.pdf;jsessionid=C4C0099EAF458DB1F3DF254EBFCE4C4B.2_cid363?__blob=publicationFile
5. Brustkrebs-Kompetenz. TNM-Klassifikation. p. http://www.brustkrebs-kompetenz.de/html/bk_tnm.htm.
6. Onkologie L. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Kurzversion. 2012. p. 46–40.
7. Goerke K, Steller J, Valet A, Dormann A J., Duda V, Enders G, Jürgens J B., Koettnitz F, Krüger M, Löttge M, Wagner U. Mammakarzinom. In: Elsevier, editor. Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe. 8. Auflage. Urban & Fischer; 2013. p. 736.
8. Onkologie L. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung , Nachsorge des Mammakarzinoms Wesentliche Neuerungen durch die. 2018;(September):140–60.
9. Erlangen SU. Brachytherapie. p. <http://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de/universit>.
10. Diskussion D. Stellungnahme der DEGRO gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur intraoperativen Teilbrustbestrahlung. (20):1–10.
11. DEGRO. Neue Möglichkeiten in der Strahlentherapie [Internet]. Available from: <http://www.degro.org/dav/html/presse/201305Bestrahlungszeiten.pdf>
12. Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, Melchert F, Budach V. Intraoperative Radiotherapie des Tumorbettes beim Kleinen Mamma-Karzinom TARGIT A (Studienprotokoll). 2004.
13. Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, Blank E, Welzel G, Keller A. Targit-E Prospektive Phase II Studie zur intraoperativen Radiotherapie des Tumorbettes beim kleinen Mamma-Karzinom der älteren Patientin. 2010. (Version 2.7).
14. Esposito E, Douek M. Update on intraoperative radiotherapy : new challenges and issues. 2018;1–8.
15. Wenz F, Sütterlin M, Kraus-Tiefenbacher U. TARGIT- E(lderly) Prospektive Phase II Studie zur intraoperativen Radiotherapie des Tumorbettes beim kleinen Mamma-Karzinom

- der älteren Patientin (Studienprotokoll). Mannheim; 2010.
16. Blohmer JU, David M, Hennrich W, Sehouli J. Charité - Compendium Gynäkologie. 2. aktuali. Berli: De Gruyter; 2020. 357 p.
 17. Gülçelik MA, Doğan L, Karaman N, Turan M, Kahraman YS, Akgül GG, Özaslan C. Intraoperative boost radiation effects on early wound complications in breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery. *Turkish J Med Sci.* 2017;47(4):1185–90.
 18. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sütterlin M, Wenz F. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: Results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):253–60.
 19. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson, Dewar JA, Holtveg HMR, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthewss A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer:5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603–13.
 20. Harris EER, Small W. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2017;7(December):1–8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00317/full>
 21. Ruano-Ravina A, Cantero-Muñoz P, Eraso Urién A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: A systematic review [Internet]. Vol. 313, *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21930343/>
 22. Lei J, Wang Y, Bi Z, Xue S, Ou B, Liu K. Intraoperative radiotherapy (IORT) versus whole-breast external beam radiotherapy (EBRT) in early stage breast cancer: results from SEER database. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Mar 22];38(1):85–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691091/>
 23. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, Wazer D. Intraoperative Radiation Therapy : A Critical Analysis of the ELIOT and TARGIT Trials . Part 2 — TARGIT. 2014;(August):3793–9.
 24. Zhang L, Zhou Z, Mei X, Yang Z, Ma J, Chen X, Wang J, Liu G, Yu X, Guo X. Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94(27):e1143. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792->

201507020-00061

25. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, Steil V, Melchert F, Wenz F. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2021 Mar 22];66(2):377–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16887294/>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Verena Boenigk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Der Vergleich der intraoperativen und perkutanen Bestrahlung und prädiktiver Faktoren für Nebenwirkungen bei Mamma-Karzinomen. /The comparison of intraoperative and percutaneous irradiation and predictive factors for side effects in breast cancer.*

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee Of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Schlusswort und Danksagung

Aufrichtiger Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer von der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum der Universitätsmedizin Charité-Berlin für die Überlassung des interessanten Themas und der großartigen Zusammenarbeit.

Ferner danke ich Frau Dr. med. Luise Falckner für die Übernahme der Betreuung und die Bereitstellung der Räumlichkeiten zur Akteneinsicht in der Strahlentherapie des Vivantes Klinikums Neukölln. Unsere gemeinsame Reise nach Mannheim zum 9. ZEISS INTRA-BEAM System User Meeting werde ich immer in Erinnerung behalten.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Anna Radmer, die trotz Schwangerschaft und Elternzeit, ein offenes Ohr für Fragen hatte und Hilfestellung bei der Interpretation der statistischen Auswertung gab.

Dank gebührt auch Herrn Alexander Krannich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Hilfestellung bei der Methodik.

Großen Dank gebührt auch meinem Bruder Romano für die Hilfe bei der Einhaltung der Gestaltungsstandards und das zu jedem Zeitpunkt.

Mein allergrößter Dank gebührt jedoch dem unermesslichen Glück mit wunderbaren Eltern aufgewachsen zu sein; sowie meinem

Mann Torsten und meinem Kind, die mich an vielen Abenden und Wochenenden entbehren mussten, damit ich in Ruhe diese Promotionsarbeit fertigstellen konnte.