

Univ. Klinik für Radio-Onkologie und Strahlentherapie  
der Paracelsus medizinischen Privatuniversität Salzburg  
Vorstand: Univ. Prof. Prim. Dr. F. Sedlmayer

**IOERT als antizipiertes Boostverfahren beim Mammakarzinom  
des Stadiums I und II mit nachfolgender hypofraktionierter Ganzbrustbestrahlung:  
HIOB  
Eine neue Option für die brusterhaltende Therapie**

Prospektive einarmige Multizenterstudie

*ISIORT 01*

*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01343459*

*VERSION – 04.5;25.07.2016*

Studienleiter: Univ. Prof. Prim. Dr. F. Sedlmayer  
OA PD Dr. G. Fastner

Co-Investigatoren UK für Radio - Onkologie:

OA Dr. M. Kopp  
OA Dr. W. Iglseder  
OÄ Dr. A. Vaszi  
OA PD Dr. F. Wolf, PhD  
OA PD Dr. F. Zehentmayr, MSc  
FA Dr. C. Fussl  
OÄ Dr. K. Dagn  
Ass Dr. S. Windischbauer  
Ass. Dr. R. Konstantinovic  
Ass. Dr. J. Kaiser

Co-Investigatoren UK für Spezielle Gynäkologie / Brustzentrum Salzburg

1.OA Univ. Prof. Dr. R. Reitsamer  
OA Dr. A. Sir

Studienleitung Italien: Dr. A. Ciabattini, Rom  
Studienleitung Deutschland: Prof. Dr. W. Budach, Universitätsklinikum Düsseldorf

Statistische Betreuung:  
PD Dr. W. Hitzl  
Dipl. Ing. Dr. P. Kopp

Version 04.5 – 23.07.2016

## INDEX

- 1.0 Klinische Rationale
  - 1.1 Brusterhaltende Therapie (BET)
  - 1.2 Boostbestrahlung des Tumorbetts
  - 1.3 Boost mittels intraoperativer Radiotherapie mit Elektronen (IOERT)
  - 1.4 Lokalrezidivraten nach IOERT und nachfolgender WBRT mit Dosen um 50 Gy.
  - 1.5 Optimale Dosierung der WBRT: Standard- versus Hypofraktionierung
    - 1.5.1 *Lokalrezidivraten nach Hypofraktionierung*
    - 1.5.2 *Kosmesis nach Hypofraktionierung*
  - 1.6 Lokalrezidivraten nach BET: *best published evidence*
  - 1.7 Lokalrezidivraten nach BET: Abhängigkeit vom Patientinnenalter
  - 1.8 IOERT als antizipierter Boost mit nachfolgender hypofraktionierter Ganzbrustbestrahlung
  
- 2.0 Strahlenbiologische Grundlagen
  - 2.1  $\alpha/\beta$ -Modell
  - 2.2 Abschätzung des Wertes höherer Einzeldosen am Tumor
  - 2.3 Abschätzung des Wertes höherer Einzeldosen am Normalgewebe (Kosmesis),
  - 2.4 Strahlenbiologische Wertigkeit der HIOB-Dosierung im Vergleich zum „Goldstandard“
  
- 3.0 Primäre Zielsetzung
  
- 4.0 Studiendesign
  
- 5.0 Studienpopulation
  - 1) Einschlußkriterium
  - 2) Ausschlußkriterium
  - 3) Vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung
    - a. Vorzeitiges Ausscheiden im Einzelfall
    - b. Abbruch der gesamten Prüfung
  - 4) Begleiterkrankungen
  - 5) Begleitmedikation
  
- 6.0 Registrierung
  
- 7.0 Durchführung der Studie
  - 1) Diagnostik
    - 2.1) Operation
    - 2.2) Systematische histopathologische Analyse
    - 2.3) Chemotherapie
  - 3) Strahlentherapie
    - 3.1) IOERT am Tumorbett

### 3.2) WBRT (Ganzbrustbestrahlung)

- a. Zeitfaktoren
- b. Technische Voraussetzungen
- c. Bestrahlungstechnik / Bestrahlungsfelder mit inkludiertem Lungenvolumen
- d. Dosierung und Dauer
- e. Dosismodifikation und Therapiepausen
- f. Qualitätssicherungsprogramm zur Durchführung der Studie

### 3.3) Bestrahlung der regionären Lymphabflußwege

Verlaufsdagnostik

Abschlußuntersuchung

- 4) Verlaufsdagnostik
- 5) Abschlußuntersuchung
- 5.1) Abschlußuntersuchung bei Studienende
- 6) Verlaufsdagnostik und Follow up
- 6.1) Verlaufsbildgebung- /
- 6.2) Toxizitätsbeurteilung
- 6.3) Meldung unerwünschter Ereignisse (SAE/SUSAR)
- 6.4) Abschlußbericht bei Studienende

## 8.0 Studienvariable

- 1) Primärer Zielparameter
- 2) Sekundäre Zielparameter
- 3) Tertiärer Zielparameter
- 4) Begriffsdefinition

## 9.0 Statistische Methode

## 10.0 Flow Chart

## 11.0 Zusammenfassung

## 12.0 Literatur

Appendix I: Registrierung

Appendix II: Inklusion/Exklusion (Endhistologie sowie IOERT Protokoll)

Appendix III: Woche 1 der Bestrahlung/ Kosmesisbeurteilung vor WBRT – Start

Appendix IV: Bestrahlungsende/Erhebung der akuten Toxizität nach CTC-Scoring-System

Appendix V: Follow-up 4 Wochen nach WBRT-Ende/ Erhebung der akuten Toxizität nach CTC-Scoring-System

Appendix VI: Follow-up 4-5 Monate nach WBRT-Ende/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung.

Appendix VII: Follow-up 13 Monate WBRT-Ende/ erste Mammographie/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung.

Appendix VIII-XII: Follow-up 2-6 Jahre nach WBRT-Ende/ Mammographie/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung.

Appendix XIII: Studienende

SAE /SUSAR -Meldung

Anhang: Scoring-Systeme

Appendix I –XIII: Elektronische Datenakquirierung über eine WEB-Seite (s. Flow Chart)

## 1.0 Klinische RATIONALE:

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Tumorerkrankung der Frau. Der primäre therapeutische Ansatz der Lokaltherapie entwickelte sich im Laufe eines Jahrzehntes von der radikalen Mastektomie zum brusterhaltenden multimodalem Behandlungskonzept, bestehend aus konservativer Operation mit konsekutiver Bestrahlung der ganzen Brust

### 1.1 Brusterhaltende Therapie (BET)

Zahlreiche randomisiert prospektive Studien zeigten die Gleichwertigkeit einer radikalen Brustentfernung gegenüber einer brusterhaltenden Operation (lokalen Tumorexstirpation) mit anschließender Ganzbrustbestrahlung in der Lokalrezidivrate (NSABP-06 Fisher et al. NEJM 2002 (1); MILAN I Veronesi et al NEJM 2002(2) ), Umgekehrt wurde in diesen Studien klar aufgezeigt, dass nach brusterhaltendem Vorgehen eine ergänzende Radiatio hinsichtlich Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben unabdingbar ist ( MILAN III Ann Oncol 2001 (3); NSABP B21 Fisher et al JCO 2002 (4) );, Analyse von van de Steene et al 2000 und 2004 Radioth.& Oncol (5,6), Uppsala-Orebro Studie Liljegren et al (7))Das radioonkologische Vorgehen im Rahmen der Ganzbrustbestrahlung (*whole breast radiotherapy, WBRT*) sieht eine Gesamtdosis in der Brustdrüse von 50 Gy bei einer optionalen Einzelfraktionierung von 1,8 – 2 Gy vor, um durch die Sterilisation distanter Tumorzellklone innerhalb der verbliebenen Brustdrüse die Rezidivwahrscheinlichkeit nachhaltig zu minimieren.

Diese Bestrahlung erfolgt heutzutage nahezu ausschließlich an Linearbeschleunigern mittels hochenergetischer Photonen (üblicherweise 4-8 MV), welche nach Erstellung einer individuellen CT-gestützten 3D – Planung auf die Ganzbrust eingestrahlt werden. Photonen induzieren Ionisationsprozesse, die zu potentiell reparablen DNA-Schäden führen. Aufgrund geringerer reparativer Kapazität maligner Zellen werden Treffer akkumuliert, die letzten Endes zum Verlust der Fähigkeit zur Replikation und damit zu deren Zelltod durch Sterilisation führen.

### 1.2 Boostbestrahlung des Tumorbetts:

Pathologische Studien ergaben, daß sich die größte Tumorzellichte (90%) in einem Umkreis von < 4 cm vom sichtbaren Rand des Primärtumors befindet (Holland et al Cancer 1985 (9)), sodaß das Tumorbett jene Region ist, an der die Rezidivwahrscheinlichkeit mit 65-80 % am größten ist (Van Limbergen et al Radioth.&Oncology 1987 (10). Nachdem die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit eine direkte (exponentielle) Funktion der applizierten Dosis

darstellt, zeigte sich folgerichtig in einer großen Zahl retrospektiver Analysen eine geringere Rate an Tumorbettrezidiven nach kleinvolumiger Ergänzungsbestrahlung (dem sogenannte „Boost“) des ehemaligen tumortragenden Quadranten. Dies wurde in prospektiv randomisierten Studienergebnissen bestätigt:: Durch den zusätzlichen Elektronenboost von 10 - 16 Gy (5 bis 8 x 2 Gy) oder wahlweise einem interstitiellen Implantat (HDR-Brachytherapie) kann erwiesenermaßen die **Lokalrezidivrate halbiert** werden. (*Romestaing et al Lyon trial JCO 1997(11)*; *Bartelink et al EORTC 22881 NEJM 2001(12)*, *Antonini et al Radioth.& Oncology 2007(13)*). Dieser Effekt konnte in allen Altersgruppen demonstriert werden, wobei der absolute Gewinn bei jüngeren Patientinnen unter 45 a am größten war (*Antonini et al Radioth.& Oncology 2007(13)*).

### 1.3 Boost mittels intraoperativer Radiotherapie mit Elektronen (IOERT)

Seit 1998 wurde an unserer Klinik eine neue Booststrategie etabliert. Im Gegensatz zu oben genanntem Vorgehen, eine postoperative Ganzbrustbestrahlung vorzunehmen und anschließend das Tumorbett mit einem externen Elektronenboost oder einem interstitiellen Boost mittels Brachytherapie aufzusättigen, wurde eine hochdosierte einmalige Bestrahlung (10 Gy) als **antizipierter Elektronenboost** intraoperativ appliziert und somit der Ganzbrustradiatio vorangestellt. Diese Technik ermöglicht einerseits das Tumorbett als Risikoregion für ein Lokalrezidiv mit **maximaler Exaktheit** durch direkte Visualisierung mit einer höheren Strahlendosis zu behandeln, andererseits eine für die Patientin **verkürzte Behandlungszeit** durch Verzicht auf den externen Elektronenboost. Zusätzlich wird die Haut als Risikoorgan für potentielle kosmetische Spätreaktionen (Teleangiektasien) komplett geschont. Überdies werden zur Optimierung des kosmetischen chirurgischen Ergebnisse zunehmend bereits während der OP onkoplastische Rekonstruktionen innerhalb der Brustdrüse vorgenommen, die eine spätere exakte Rekonstruktion der Lage des Tumorbetts oft erschwert und zu einer zumindest teilweisen Fehleinschätzung seiner Topographie führen kann („geographic miss“). Eine IOERT vermeidet diese Gefahr, indem diese Behandlung vor den onkoplastischen Manövern erfolgt.

Bisher wurden nach diesem Behandlungsschema an unserer Strahlenklinik etwa 1560 Patientinnen intraoperativ behandelt.

Diese Patientinnen wurden seit Implementierung der IOERT als fixem Bestandteil der multimodalen Primärtherapie prospektiv verfolgt. **In allen bisherigen retrospektiven**

**Analysen dieses Kollektives konnte eine im Vergleich zum Standardschema niedrigere Lokalrezidivrate gezeigt werden** (*Sedlmayer et al Strahlenther. und Onkologie Dez. 2007*<sup>(14)</sup>, *Reitsamer et al Int. J. Cancer 2006*<sup>(15)</sup>, *Reitsamer et al Eu J Cancer 2002*<sup>(16)</sup>).

#### 1.4 Lokalrezidivraten nach IOERT und nachfolgender WBRT mit Dosen um 50 Gy.

Um die Ergebnisse mit anderen Institutionen abzugleichen, die über eine ähnlich lange klinische Erfahrung verfügen, wurde innerhalb der Internationalen Gesellschaft für Intraoperative Radiotherapie (ISIORT) im Jahr 2005 die Durchführung einer gepoolten Analyse innerhalb sechs europäischer Institutionen beschlossen und das Salzburger Klinikum aufgrund der quantitativ größten Einzelerfahrung mit der Erhebung betraut. Nachdem Rezidive innerhalb der ursprünglich befallenen Brust erst kontinuierlich mit zunehmender Nachbeobachtungszeit auftreten, wurden nur Patientinnen berücksichtigt, die bis 2005 behandelt worden waren. Dieses Kollektiv umfasst 1107 auswertbare Patientinnen und wurde mehrfach innerhalb der Jahre 2006 – 2009 analysiert.

Die aktuellste Auswertung (Stand Juli 2009) zeigt bei einer medianen Nachbeobachtung von fast 6 Jahren (med. FU 71,53 mths, range 0,8 – 129 mths.) eine kumulative Rezidivrate von knapp 1% bzw. einer jährlichen Rezidivrate von bzw 0,2%

**Der intraoperative Tumorbettboost mittels IOERT und anschließender WBRT wird daher innerhalb der wissenschaftlichen radio-onkologischen Gemeinde zunehmend als *best-practice* Standard in der brusterhaltenden Lokaltherapie des Mammacarcinoms angesehen und findet in dieser Indikation international rasch zunehmende Anwendung**

#### 1.5. Optimale Dosierung der WBRT: Standard- versus Hypofraktionierung

Ein Fraktionierungsschema von 25 täglich durchgeführten Sitzungen (5x/Woche) mit Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy wird international als Standardfraktionierung aufgefasst. Als Hypofraktionierung bezeichnet man eine fraktioniert durchgeführte Bestrahlung mit höheren Einzeldosen über 2 Gy bei insgesamt verkürzter Bestrahlungszeit aufgrund der reduzierten Fraktionszahl. Die strahlenbiologischen Überlegungen zu einem solchen Vorgehen sind unter Punkt 2 angeführt. Etwa Mitte der 1990-er Jahre entstanden erste klinische Studien, welche zeigten, daß mit verkürzter Gesamtbestrahlungszeit durch hypofraktionierte Bestrahlungsschemata sowohl vergleichbar gute Lokalkontrollraten als auch kosmetische Resultate gegenüber konventionellen Fraktionierungen mit 2 Gy Einzeldosen

erzielbar sind (Yamada et al IJROBP 1999 Abstr.(17), Olivotto et al Radioth.&Oncology 1996 (18), Shelley et al IJROBP 2000 (19), Clark et al J Natl.Can.Inst 1996 (20), Ash et al Clin.Oncol. 1995 Abstr. (21)). Es wurden daraufhin große randomisiert prospektive Studien von kanadischen und englischen Arbeitsgruppen initiiert, um abzusichern, ob die Hypofraktionierung in der Ganzbrustbestrahlung im Vergleich zum normofraktionierten Standardschema in punkto Lokalrezidivraten als auch Kosmesis vergleichbare Ergebnisse liefern kann. Insgesamt wurden in diesen Studien 6483 Patientinnen behandelt, davon 4159 Pat. in experimentellen hypofraktionierten Armen. Die verwendeten Einzeldosen in den experimentellen Armen bewegten sich zwischen 2,6 – 3,3 Gy, bei Gesamtdosen im Bereich von 39 – 42,9 Gy. Das zu vergleichende Standardschema wurde stets mit einer Einzeldosis von 2 Gy und einer Gesamtdosis von 50 Gy eingesetzt (Tabelle 1). *Tabelle 1. Randomisiert prospektive Studien zur Hypofraktionierung in der postoperativen Bestrahlung des operierten Mammakarzinoms. (BET): Anzahl der Patienten, die innerhalb der Studie einer brusterhaltenden Operation zugeführt worden waren.*

| <b>Autor/ Publikation</b> | <b>Schema</b>   | <b>Dosierung</b>    | <b>Selektion</b>                            | <b>n Pat ( BET*)</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------------------|----------------------|
| <b>Whelan</b>             | <b>Standard</b> | <b>25 x 2 Gy</b>    | <b>T1-2, nur N0; nur BET</b>                | <b>612</b>           |
| <b>CONSORT</b>            | <b>HYPO</b>     | <b>16 x 2,66 Gy</b> |                                             | <b>622</b>           |
| <i>JNCI 2002</i>          |                 |                     |                                             |                      |
| <b>Owen</b>               | <b>Standard</b> | <b>25 x 2 Gy</b>    | <b>T1-3; N-/ (+ max 1 LK), nur BET</b>      | <b>470</b>           |
| <b>RMH / GOC</b>          | <b>HYPO</b>     | <b>13 x 3,3 Gy</b>  |                                             | <b>466</b>           |
| <i>Lancet Oncol 2006</i>  | <b>HYPO</b>     | <b>13 x 3 Gy</b>    |                                             | <b>474</b>           |
| <b>Bentzen / Yarnold</b>  | <b>Standard</b> | <b>25 x 2 Gy</b>    | <b>T1-3; N-/+, R0 (&gt;1mm); BET und ME</b> | <b>749 (631)</b>     |
| <b>START A</b>            | <b>HYPO</b>     | <b>13 x 3,2 Gy</b>  |                                             | <b>750 (641)</b>     |
| <i>Lancet Oncol 2008</i>  | <b>HYPO</b>     | <b>13 x 3 Gy</b>    |                                             | <b>737 (628)</b>     |
| <b>Bentzen / Yarnold</b>  | <b>Standard</b> | <b>25 x 2 Gy</b>    | <b>T1-3; N-/+, R0 (&gt;1mm); BET und ME</b> | <b>1105 (1020)</b>   |
| <b>START B</b>            | <b>HYPO</b>     | <b>15 x 2,66 Gy</b> |                                             | <b>1110 (1018)</b>   |
| <i>Lancet 2008</i>        |                 |                     |                                             |                      |

### 1.5.1 Lokalrezidivrate nach Hypofraktionierung:

Die Resultate ergaben eine Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 2,2 % - 3,6% bzw. nach 10 Jahren von 9,1% - 14,8% je nach Serie. Die hypofraktioniert bestrahlten Kollektive waren dabei gegenüber dem jeweiligen Standardarm, die eine In-Brust-Rezidivrate von 3 %– 3,6% nach 5 Jahren bzw. 12,1% nach 10 Jahren aufwiesen, bei gleichbleibend gutem kosmetischen Langzeitergebnis vergleichbar oder sogar überlegen (*Whelan et al J Natl Canc. Inst.2002 (22)*, *Owen et al Lancet Oncol 2006 (23)*, *Yarnold et al Radioth. &Oncology 2005 (24)*, *START A trial Bentzen et al Lancet Oncol 2008 (25)*, *START B trial Bentzen et al Lancet 2008 (26)*, *Whelan et al Semin. in Radiation Oncol. 2008 (27)*) wie auch die zuletzt publizierten kanadischen Daten nochmals aufzeigten (*T. Whelan et al NEJM 2010; 362:513-20(22a)*)

Betrachtet man diese Studien genauer, welche 1234 – 2215 Patienten im Stadium T1 – 3 N0-1 einschlossen, so zeigte ein Behandlungsschema mittels einer Einzeldosis von 3 Gy und einer Gesamtdosis von 39 Gy die schlechtesten Lokalrezidivrate mit 5,2% nach 5 Jahren bzw. 14,8% nach 10 Jahren.

### 1.5.2. Kosmesis nach Hypofraktionierung:

In der kanadischen Studie (CONSORT, Wheelan 2002) wurde kein fassbarer Unterschied im kosmetischen Resultat nach Hypofraktionierung mit 16 x 2,66Gy beschrieben. Eine von Yarnold et al erschienene **Kosmetikanalyse** (*Yarnold et al Radiotherapy & Oncology 2005 (28)*) zeigte bessere Resultate bei einer **Einzelfraktionierung von 3Gy (Fx 13) im Vergleich zu 3,3 Gy (Fx 13) und zum Standardschema mit 2 Gy (Fx 25)**. **Der experimentelle Arm mit 3,3 Gy zeigte die schlechtesten Ergebnisse.**

### 1.6. Lokalrezidivrate nach BET: best published evidence

Der Erfolg einer lokoregionären Behandlung lässt sich durch das Ausmaß der jährlichen In-Brust-Rezidivrate charakterisieren. Als individuelle Risikofaktoren, die einen Einfluß auf die Rezidivrate aufweisen, werden Alter der Patientin, Ausmaß der mikroskopischen Randfreiheit (R-Status), Vorliegen einer extensiven intraductalem Komponente (EIC), Vorliegen einer invasiven Multifokalität, Grading, Rezeptorstatus, endolymphatische/-vasculäre Invasion und der axilläre Lymphknotenstatus zitiert.

*Kumulativ werden in der BET derzeit Lokalrezidivraten von 7% in 5 Jahren bzw. 1,5% pro Jahr angegeben, nach einer rezenten Metaanalyse der EBCTCG von 2005 (Lancet 2005 Clarke M., Collins R, Darby S. et al (8)). Nach R-0 Resektion unizentrischer Tumoren ohne EIC werden nach Standard-BET jährliche Rezidivraten von 0,8% beobachtet (Antonini et al (13))*

*Die derzeit beste Datenlage geht von einer Rezidivquote von 0,4% per anno aus (Bentzen et al START B trial (25)).*

*Als einer der stärkste Einflussfaktoren für das Auftreten eines In-Brust-Rezidives wird von den meisten Autoren das **Alter der Patientin** gesehen. In den meisten Literaturangaben zu altersbezogenen Lokalrezidivraten werden im Allgemeinen **drei Altersgruppen** unterscheiden:*

- a. > 50 a
- b. 41-50a
- c. bzw 35-40 Jahren.

#### 1.7 Lokalrezidivraten nach BET: Abhängigkeit vom Patientinnenalter:

In der Literatur finden sich folgende Bandbreiten zu alterstratifizierten In-Brust-Rezidivraten

- EBCTCG Clark et al (8) Metaanalyse

**Patientenanzahl** : 7300 Patientinnen in der Gruppe der brusterhaltenden Therapie , keine absoluten Zahlenangaben zu alterstratifizierten Subgruppen verfügbar.

Radiotherapie : Ganzbrust-RT 50 Gy Standard, Boost optional, keine Analyse der LRR hinsichtlich Boost.

< 50 Jahren (weitere Subgruppen nicht verfügbar):

Nach 5 Jahren LR: Mit RTX 11% vs. ohne 33%.

**Entsprechend jährliche LR: 2,2% mit RTX vs. ohne 6,6%**

**> 50 (-60) Jahren:**

Nach 5 Jahren LR: Mit RTX 7% vs. ohne 23%

**Entsprechend jährliche LR: 1,4% mit RTX vs ohne 4,6%.**

**> 60 ( - 69) Jahren:**

Nach 5 Jahren LR: Mit RTX 4% vs. ohne 16%.

**Entsprechend jährliche LR: 0,8% mit RTX vs. ohne 3,2%.**

**>70 Jahren:**

Nach 5 Jahren LR: Mit RTX 3 % vs ohne 13%

**Entsprechend jährliche LR: 0,6% mit RTX vs. ohne 2,6%.**

- **EORTC trial 22881-10882 Antonini et al (13)**

Standard- Ganzbrust RT 50 Gy; randomisiert Boost 16 Gy vs no Boost .

**Patientenanzahl:** 5569; randomisiert in die Boostgruppe 2661

**FUP:** Median 77,4 months (range 0 – 147,6)

**Boost:** 8x2 Gy (16 Gy) externe Elektronen oder tang Photonen; oder Ir 192 dose rate 10Gy/24h

**Tumorstadium:** T1-2 N0-1

**Kumulative Lokalrezidivrate (Boost und ohne Boost):**

**< 40 Jahren:** Nach 5 J: 14,5 %; **jährlich: 2,9%.**

**41-50 Jahren:** Nach 5 J: 7,24%; **jährlich: 1,44%**

**51-60 Jahren:** Nach 5 J: 3,75%; **jährlich: 0,75%**

**60 Jahren:** Nach 5 J: 3,22%; **jährlich: 0,64%**

**Angenommene Lokalrezidivrate in der Boostgruppe:**

Boost alle Pts. **< 35 J, n=3%,** nach 5 J: 6,4%; **jährlich: 1,28%**

**< 40 J, n=8%,** nach 5 J: 6,1%; **jährlich: 1,22%**

**< 50 J, n=33%,** nach 5 J: 5,1%; **jährlich: 1,02%**

**< 60J, n= 67%** nach 5 J: 4,4%; **jährlich: 0,88%**

**< 70J, n=100%** nach 5 J: 3,8%; **jährlich: 0,76%**

- **EORTC trial 22881-10882 Bartelink et al (12)**

**Frühere Analyse der gleichen Kohorten, bessere Aufschlüsselung hinsichtlich altersbezogener LR-Raten:**

**Patientenanzahl:** 5569; randomisiert in die Boostgruppe 2661

**FUP:** 5, 1 Jahre (maximum 10,2 Jahre)

**Standard:** 25x2 Gy (50 Gy)

**Boost:** 8x2 Gy (16 Gy) externe Elektronen oder tang Photonen; oder Ir 192 dose rate 10Gy/24h

**Tumorstadium:** T1-2 N0-1:

**Lokalrezidivrate Boostgruppe:**

**<= 40 Jahren:** 5J: 10,2%; **jährlich: 2,04%**

**41-50 Jahren:** 5J: 5,8%; **jährlich: 1,16%**

**51-60 Jahren:** 5J: 3,4%; **jährlich: 0,68%**

**>60 Jahren:** 5J: 2,5%; **jährlich: 0,5%**

**relative Anzahl der Patienten:**

**< 35 Jahren:** 3,1%

**36-40 Jahren:** 5,2%

**41-50 Jahren:** 25,1%

**51-60 Jahren:** 32,3%

**> 60 Jahren:** 34,2%

• **START A Bentzen et al (26) randomisiert hypofraktionierteRT-Schemata vs. Standard-RT:**

**Patientenanzahl:** Randomisiert 2236;

**FUP (of surviving pts.):** Median 5,1 Jahre (range: 4,4 – 6,0)

**Therapieassoziiert:** 50Gy: 749; 41,6 Gy: 750; 39 Gy: 737;

**Standardschema:** 25x2Gy (50 Gy)

**Hypofraktioniertes Schema I:** 13 x 3,2 (41,6 Gy)

**Hypofraktioniertes Schema II:** 13 x 3 Gy (39Gy)

**Boost:** Randomisiert in Subgruppen Standard, Schema I und II: 5x2 Gy (10 Gy) ext. Elektronen

**Tumorstadium:** pT1-3a pN0-1 M0

**Keine altersbezogene Subgruppenanalyse der LR**

**Keine booststratifizierte Subgruppenanalyse der LR**

**Gruppe 41,6 Gy:** LR nach 5 Jahren: 3,5%; **jährlich 0,7%**

**Relative Anzahl der Patienten:** 20-29 J: 0,5 %, 30-39 J: 5,3%; 40-49 J: 18,1%; 50-59J: 37,7  
60-69 J: 25,6%; 70-79 J: 11,3%; > 80 J 1,3%;

**Dh.: < 50J: 23,9%, > 50 J: 76,1%**

**Gruppe 39 Gy:** LR nach 5 Jahren: 5,2%; **jährlich 1,04%**

**Relative Anzahl der Patienten:** 20-29 J: 0,4 %, 30-39 J: 5,2%; 40-49 J: 17,5%; 50-59J: 38,8  
60-69 J: 26,3%; 70-79 J: 10,6%; > 80 J 1,2%;

**Dh.: < 50J: 23,1%, > 50 J: 76,9%**

**Gruppe 50 Gy: :** LR nach 5 Jahren: 3,6 %; **jährlich 0,72 %**

**Relative Anzahl der Patienten:** 20-29 J: 0,7 %, 30-39 J: 5,1%; 40-49 J: 15,5%; 50-59J: 37,4  
60-69 J: 28,7%; 70-79 J: 11,6%; > 80 J 1,1%;

**Dh.: < 50J: 21,3%, > 50 J: 78,7%**

**Brustgröße:** Siehe START B

• **START B Bentzen et al (25) randomisiert hypofraktionierteRT-Schemata vs. Standard-RT:**

**Patientenanzahl:** Randomisiert 2215;

**FUP (of surviving pts.):** Median 6,0 Jahre (range: 5,0 – 6,2);

**Therapieassoziiert:** 50Gy: 1105; 40 Gy: 1110;

**Standardschema:** 25x2Gy (50Gy)

**Hypofraktioniertes Schema I:** 15x 2,66 (40Gy)

**Boost:** Randomisiert in Subgruppen Standard, Schema I: 5 x 2 Gy (10 Gy) externe Elektronen

**Tumorstadium:** pT1-3a pN0-1 M0

**Keine altersbezogene Subgruppenanalyse der LR**

**Keine booststratifizierte Subgruppenanalyse der LR**

**Gruppe 40 Gy:** LR nach 5 Jahren: 2,2%; **jährlich 0,4%**

**Relative Anzahl der Patienten:** 20-29 J: 0 %, 30-39 J: 3,5%; 40-49 J: 15,3%; 50-59J: 40,3%  
60-69 J: 29,5%; 70-79 J: 10,7%; > 80 J 0,7%;

**Dh.:** < 50J: 18,8%, > 50 J: 81,2%

**Gruppe 50 Gy:** LR nach 5 Jahren: 3,3%; **jährlich 0,66%**

**Relative Anzahl der Patienten:** 20-29 J: 0,6 %, 30-39 J: 5,6%; 40-49 J: 16,2%; 50-59J: 38,6%  
60-69 J: 27,5%; 70-79 J: 10,6%; > 80 J 0,8%;

**Dh.:** < 50J: 22,4%, > 50 J: 77,6%

**Brustgröße:** Diese wurde als Beurteilungskriterium für evtl. Ausschluß nicht erwähnt.

Eine Brustgrößendefinition in klein, mittel und groß wurde vorgenommen, ein diesbezügliches Scoringssystem, d.h was ist groß , mittel etc. wurde nicht angegeben.

Diesbezüglich wurde jeweils nur die der entspr. Patientenkohorten berücksichtigt.

- **Clark et al (20) randomisiert hypofraktioniert vs keine RTX:**

**Patientenanzahl:** Randomisiert 837;

**FUP:** Median 7,6 Jahre (max. > 11 Jahre).

**Therapieassoziiert:** Keine RTX: 421; 40 Gy + Boost: 416;

**Hypofraktionierung:** 16 x 2,5Gy (40 Gy)

**Boost:** 5x2,5 Gy (12,5 Gy) externe Elektronen

**Tumorstadium:** pT1- 2 (<= 4 cm) pN0 M0

**Keine altersbezogene Subgruppenanalyse der LR,** aber in der COX regression-Analyse sign. Predictor für ein LR: Alter<50, Tumorgröße >2 cm, Nuclear Grading;

**Keine allgemeine sowie therapieasszierte Aufschlüsselung** der Patientenkohorte hinsichtlich Altersgruppen.

**Gruppe 40 Gy: IQ-LR** nach med. 7,6 Jahren: 6,3%; **jährlich 0,8%**

**Any – Q- LR** nach med.7,6 Jahren: 11,3%; **jährlich 1,5%**

**Gruppe keine RTX : IQ-LR** nach med. 7,6 Jahren: 18,8%; **jährlich 2,4%**

**Any – Q-LR** nach med.7,6 Jahren: 35,2%; **jährlich 4,6%**

**Brustgröße:** Dazu keine Angaben, kein Ausschlußgrund.

- **Ivaldi et al (29) Phase II hypofraktioniert mit IOERT- Boost:**

**Patientenanzahl:** 837;

**FUP:** Median 9 mths FUP

**Alter:** Alle < 49 J median 42 J

**Therapie:** 13 x 2,85 Gy (37 Gy) + Boost

**Boost:** 12 Gy IOERT

**Tumorstadium:** cT1- 2 N0 M0

**LR: kein LR****Brustgröße:** Kein Ausschlußgrund.

- **Whelan et al (22) randomisiert hypofraktioniert vs Standard::**

**Patientenanzahl:** Randomisiert 1234**FUP:** Median 69 mths**Therapieassoziiert:** 42,4 Gy: 622; 50 Gy:612**Standard:** 25x2Gy (50Gy)**Hypofraktionierung:** 16 x 2,65 Gy (42,4 Gy)**Boost:** No**Tumorstadium:** T1-2 N0**Altersgruppen therapieassoziiert mit LR:****HF-Arm:****25 % < 50 J:** 5 J LRR: 3,6% **1 J: 0,72%**

30% 50-60J: : 2,9% 1J: 0,58%

29% 60-69J: : 3,1% 1J: 0,62%

16% &gt;- 70J: : 1,0% 1J: 0,2%

**Konv. Arm:****1J: 1,44**

1J: 0,52%

1J: 0,2%

1J: 0,58%

**Brustgröße:** Ausschlußkriterium eine Brustgröße > als 25 cm im Durchmesser.

- **Owen et al (23) randomisiert hypofraktioniert vs. Standard:**

**Patientenanzahl:**Randomisiert 1410;**FUP (of surviving pts.):** Median 9,7 Jahre (range: 7,8 – 11,8).**Therapieassoziiert:** 50Gy: 470; 42,9 Gy: 466; 39 Gy: 474;**Standardschema:** 25x2Gy (50 Gy)**Hypofraktioniertes Schema I:**13x3,3 (42,9)**Hypofraktioniertes Schema II:**13 x 3 Gy (39Gy)**Boost:** Randomisiert in Subgruppen Standard, Schema I und II:Externe Elektronen 7x2 Gy**Tumorstadium:** cT1-3 cN0-1 M0**LR:****Standardschema:** Nach 10 Jahren: 12,1 %; **jährlich: 1,21%****Hypofraktioniertes Schema I:** Nach 10 Jahren: 9,1 %; **jährlich: 0,9%****Hypofraktioniertes Schema II:** Nach 10 Jahren: 14,8%; **jährlich: 1,5%****Keine altersbezogene Subgruppenanalyse der LR****Keine booststratifizierte Subgruppenanalyse der LR****Keine Altersanalyse****Brustgröße:** Kein dezimierter Ausschlußgrund; Brustgröße wurde anhand einer beliebig gewählten Skalierung in klein, mittel und groß vorgenommen. Große Brüste wurden mit 10 MV behandelt (waren aber nur 2 pts.), kleinere erhielten eine C0 60 Bestrahlung oder eine mit 4 MV Photonen

- **Bollet et al (13a) Beobachtungsstudie:**

**Patientenanzahl:** 209;

**Alter:** Median 37 Jahre (23 – 39 Jahre); 32% (66 pts) <= 35 Jahren 65% (143) >35 Jahre.

**Standardschema:** WBRT bis zu median 54 Gy (45-63)

**Boost: 53% der Patienten;** Median Dosis 15 Gy (2-25 Gy), bei pos. RR 20-12 Gy., bei aggressiver Histologie (e.g knappe Ränder, G3, neg. HR).

**Chemotherapie:** 30% der Patientinnen.

**FUP:** Med. 12 Jahre (1-20).

**Tumorstadium:** cT1-2 cN0-1 M0

**LR < 40 Jahren:**

nach med. FUP 12 Jahren: Lokalrezidive 70 entspricht 33,5% ; jährlich: 2,8%  
echte IQ Lokalrezidive 51 entspricht 24,4%; jährlich: 2%

- **Truong et al (13 b) Beobachtungsstudie:**

**Patientenanzahl:** 5688;

**Alter:** Median 37 Jahre (23 – 39 Jahre); 32% (66 pts) <= 35 Jahren 65% (143) >35 Jahre.

**Therapie:** BCT, keine Angaben zur RTX .

**FUP:** Med. 8,6 Jahre (0,25 – 16,5).

**Tumorstadium:** T1/2 N0-3 M0

**LR :**

Nichtaltersstratifiziert alle N0/vs.N+ nach 10 Jahren: 5,8% (N+) vs 5,1% (N0);  
jährlich: 0,6% (N+) vs. 0,5% (N0).

Altersstratifiziert nur N+ < 50 Jahren: Nach 10 Jahren: 7,8 % : jährlich: 0,8%  
>= 50 Jahren: Nach 10 Jahren: 4,7% : jährlich: 0,5 %

- **E. Touboul et al (13 c) retrospektive Studie :**

**Patientenanzahl:** 528;

**Alter:** Median 52,5 Jahre +- 0,5 Jahre (range:26 – 86 Jahre)

**Altersstratifiziert:** <= 50: 45,5 %; <= 40: 12,5%,>50: 55%

**Therapie:** BCT.

**RTX:** WBRT mit Co 60, 4 MV, 6 MV: Mean tota dose 45 Gy +- 0,03 Gy (40-50 Gy)

**Boost:**Ir 192: 15,2 Gy +- 0,07 Gy, Elektronen: 14,8 Gy +- 0,09 Gy (5-20 Gy) mit 2,5 Gy/d mit\_4 Fx./W.

**FUP:** Median 87,5 months (7,5 – 233).

**Tumorstadium:** T1/2 N0-2 M0

**LR:**

**Gesamt:**

5 Jahre: 6,8% +- 1,2, 10 Jahre: 14% +- 2%; ca. **jährlich: 1,4%**

**Altersstratifiziert:**

**<= 40 Jahren:** 5 Jahre: 25%+-5%; 10 Jahre: 35% +- 6,7%; jährlich: ca: im Mittel 4,25 %

**> 40 Jahren:** 5 Jahre: 4% +- 1%; 10 Jahre: 10 %+- 2%; jährlich: ca. im Mittel 0,9%

**<= 52 Jahren:** 5 Jahre: 10% +- 2 %; 10 Jahre: 19% +- 2,9%; jährlich: ca im Mittel 1,9%

**> 52 Jahren:** 5 Jahre: 3% +- 1,1 %; 10 Jahre: 8,7% +- 2,5%; jährlich: ca im Mittel 0,75%

- **I. Gage et al (13 d) retrospektive Studie**

**Patientenanzahl:** 1870;

**Alter:** Median 51 Jahre (range:25 – 88 Jahre)

**Altersstratifiziert:** Nicht vorhanden

**Therapie:** BCT.

**RTX:** WBRT: Median total dose 46 Gy

**Boost:** Ir 192 , Elektronen, Photonen; mediane Gesamtdosis am Tumorbett 64,7 Gy (60-84 Gy)..

**FUP:** Median 116 months (3 – 175).

**Tumorstadium:** Stage I-II

**LR:****Gesamt:**

5 Jahre: 7,4% , 10 Jahre: 13.3% ; ca. **jährlich:ca. 1,4%**

**Echte LR/marginal miss:**

5 Jahre: 5,7%, 10 Jahre: 9,3%; **jährlich: ca. 1%**

**Out Quadrant:**

5 Jahre: 0.9%, 10 Jahre: 2,8%; **jährlich: ca. 0,24%**

**Haut/unklassifizierbar:**

5 Jahre: 0,8%, 10 Jahre: 1,2%; **jährlich: ca. 0,14%**

**Altersstratifiziert: nicht vorhanden**

- **P.H.M. Elkhuisen et al (13 e) retrospektive Studie**

**Patientenanzahl:** 1360;

**Alter:** Median 52 Jahre (range:24 – 88 Jahre)

**Altersstratifiziert:** <= 50: 46% %; > 50: 54 %

**Therapie:** BCT.

**RTX:** WBRT mit 5-8 MeV: 50 Gy (25 x 2 Gy)

**Boost:**Elektronen, Photonen, Ir 192.: 14 – 16 Gy

**FUP:** Median 52 months (7,5 – 233).

**Tumorstadium:** pT1/2 N0-1 M0

LR:**Gesamt:**

5 Jahre: 8% , 10 Jahre: 12%; ca. **jährlich: ca. 1,4**

**Altersstratifiziert:**

**<= 45 Jahren:** 5 Jahre: 12%; 10 Jahre: 19%; **jährlich: ca: im Mittel 2,15 %**  
**> 45 - 65 Jahren:** 5 Jahre: 7% ; 10 Jahre: 11 % **jährlich: ca. im Mittel 1,25%**  
**> 65 Jahren:** 5 Jahre: 3%; 10 Jahre: 4% ; **jährlich: ca im Mittel 0,5 %**

- **Adri C. Voogd et al ( 13 f) randomisierte Studie:**

**Patientenanzahl gesamt:** 1772;

**Randomisiert:** 879 BCT; 893 ME

**Alter:** Median 52 Jahre (range:24 – 88 Jahre)

**Altersstratifiziert:** <= 50: 46% %; > 50: 54 %

**Therapie:** BCT.

**RTX:** WBRT: 50 Gy (25 x 2 Gy)

**Boost:**Elektronen, Ir 192.: 10 oder 25 Gy Elektronen oder 20 – 25 Gy Ir 192.

**FUP:** Median 9,8 Jahre .

**Tumorstadium:** Stage I,II

LR:BCT**Gesamt:**

10 Jahre: 10%; ca. **jährlich: ca. 1,0%**

**Altersstratifiziert:**

**<= 35 Jahren:** 10 Jahre: 35 %; **jährlich: ca: im Mittel 3,5 %**  
**36 - 40 Jahren:** 10 Jahre: 9 % **jährlich: ca. im Mittel 0,9%**  
**41 - 50 Jahren:** 10 Jahre: 9% ; **jährlich: ca im Mittel 0,9 %**  
**51 – 60 Jahren:** 10 Jahren: 11 %; **jährlich: ca im Mittel 1,1%**  
**> 60 Jahren:** 10 Jahren: 7%; **jährlich: ca im Mittel 0,7%**

- **T.E. Smith et al (13 g) retrospektive Studie:**

**Patientenanzahl gesamt:** 1152;

**Alter:** Mean 56 Jahre +- 0,38

**Altersstratifiziert:** <=35: 11% ; 36-49: 38 %;>50: 51%

**Therapie:** BCT.

**RTX:** WBRT: 48 Gy (24 x 2 Gy)

**Boost:** Elektronen; mediane Gesamtdosis am Tumorbett: 64 Gy

**FUP:** Mean 14,2 Jahre .

**Tumorstadium:** T 1-3 N0-N+

LR:**Gesamt:**

10 Jahre: 11,8%; ca. *jährlich: mean 1,2%*

*15 Jahre echte LR: 6,8% (jährlich ca. 0,5%), 15 Jahre Out Quadrant LR: 13,1% (jährlich 0,9%)*

**Altersstratifiziert:**

*Out-Quadrant LR: Medianes Alter 56,2 +- 1,7 Jahre.*

*Echte LR: Medianes Alter 58,2 Jahre +- 1,9 Jahre.*

<40 Jahren:

*36% bei Out Quadrant LR, 25% bei echten LR.*

- *A. de la Rochefordiere et al (13 h )retrospektive Studie*

**Patientenanzahl gesamt:** 1703;

**Alter:** Mean 44 Jahre (range 23 – 55), premenopausal.

**Altersstratifiziert:** Gruppe I: <= 33: 100; Gruppe II: 34 – 40: 356; Gruppe III: 41 – 55: 1247;

**Therapie:** BCT: 1317 (77%); ME: 386 (23%);

**BCT:** 622 (36 %) OP + RT; 729 (43%): RT alleine (Co-60).

**RTX:** Mean dose in Ganzbrust: 58,8 Gy (50 –67,6);

**Prim RT:** Bei komplettem oder partiellem Ansprechen erhielten 548 pts einen Boost am Tumorbereich bis zu einer mean dose: 76,6 Gy (range: 60 – 90 Gy) gefolgt von keiner OP. Bei 147 Patienten mit partiellem Ansprechen wurde nach 58 Gy eine weite Excision durchgeführt. Bei 34 Patientinnen wurde eine Mastektomie bei insuffizientem Ansprechen nach einer mean-dose von 58 Gy durchgeführt.

**Primäre Mastektomie:** 352 (21%), davon wurden 169 (48%) bestrahlt.

**Boost:** Keine speziellen Angaben zur Dosis und Technik.

**FUP:** Med. 82 Monate (range 4 – 132) .

**Tumorstadium:** Clinical stage I – III (T0 – 1 – T4 N0 –N2 ).

LR:

Keine Angabe hinsichtlich jährlicher Rezidivraten in Prozent, sondern des relativen Risikos in Abhängigkeit vom Lebensalter:

Das relative Risiko für ein Lokalrezidiv: 0,96 für jedes Jahr.

Das relative Risiko für ein Lokalrezidiv ist 2,2 mal höher ( $p < 0,02$ ) in Gruppe I (<= 33 Lj) als in Gruppe III (40 – 55 Lj); sowie um 1,5 mal höher ( $p < 0,0001$ ) in Gruppe II ( 34 – 40 Lj) als in Gruppe III (40-55 Lj).

**Das Risiko für eine Lokalrezidiv** reduziert sich für jedes **zunehmende Lebensjahr um 4%** (2,6 – 5,4).

**Tumorspezifisches Überleben:** Das **Risiko fällt um 2 % für jedes zunehmende Lebensalter** (0,4% - 4,3%).

## **ZUSAMMENFASSUNG:**

Die Datenlage der letzten beiden Jahrzehnte zeigt überwiegend eine deutliche Altersabhängigkeit der beobachteten In-Brust-Rezidivraten innerhalb der angegebenen Schwankungsbreiten: Die angeführten Grenzwerte entsprechen dem angenommenem Standard (oberer Wert) sowie den zu unterbietenden bestpublizierten Daten (unterer Wert). Statistisch werden die 5-Jahresraten zum Vergleich herangezogen.

| <i><b>Altergruppe Lj</b></i>         | <i><b>Literatur:</b></i> | <i><b>LR per anno:</b></i> | <i><b>LR nach 5 Jahren:</b></i> |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <u><i><b>Alter &gt; 50</b></i></u>   | <b>Bartelink</b>         | <b>0,7%</b>                | <b>3,5%</b>                     |
|                                      | <b>START B</b>           | <b>0,4 %</b>               | <b>2,0%</b>                     |
| <u><i><b>Alter 41 - 50:</b></i></u>  | <b>Bartelink</b>         | <b>1,2%</b>                | <b>6,0%</b>                     |
|                                      | <b>Whelan</b>            | <b>0,72%</b>               | <b>3,6%</b>                     |
| <u><i><b>Alter ≤ 35 - 40</b></i></u> | <b>Bartelink</b>         | <b>2%</b>                  | <b>10%</b>                      |
|                                      | <b>Whelan</b>            | <b>0,72%</b>               | <b>3,6%</b>                     |

**Vergleichsstudien zur Iso-Effektivität oder Überlegenheit neuer strahlentherapeutischer Methoden haben sich an Ergebnissen der aktuell „besten Evidenz“ zu messen, die in den großen randomisiert prospektiv geführten Studien des letzten 5 Jahre mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit berichtet wurde ( siehe Punkt 9: Statistik).**

Einschränkend muß ergänzt werden, dass im Gegensatz zu der Publikationslage bei Patientinnen zwischen 40 und 70 a , wo Lokalrezidivraten an großen Kollektiven untersucht wurden, die Datenlage bei Patientinnen unter 40 Jahren – aufgrund geringerer Inzidenz - vergleichsweise gering ist.

### 1.8. IOERT als antizipierter Boost mit nachfolgender hypofraktionierter Ganzbrustbestrahlung:

Der zusätzliche Wert eines Tumorbettboosts wurde in den Hypofraktionierungs-Trials nicht explizit untersucht. So wurde ein Boost mit 10 Gy Elektronen nur optional (START A) bzw. randomisiert (START B (26), Owen et al (23) ) oder gar nicht (Whelan et al (27)) verwendet. In den statistischen Analysen zu den Lokalrezidivraten wurde eine Stratifizierung in *Boost versus*

*keinen Boost* bisher nicht berücksichtigt, obwohl dessen Durchführung im Rahmen der Ganzbrustbestrahlung wie bereits erwähnt als Standard gilt.

Die derzeit einzigste Studie zur hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung mit Durchführung eines antizipierten IOERT Tumorbettboosts wurde von *Ivaldi & Veronesi et al (IJROBP 2008 (29))* publiziert. In dieser als Phase II Studie konzipierten Arbeit wurde von der prinzipiellen Machbarkeit dieser Strategie berichtet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten kamen die Autoren zum Schluß, dass ein antezipierter intraoperativer Elektronenboost von 12 Gy mit nachfolgender hypofraktionierter WBRT von 13 x 2,85 Gy bei täglich einmaliger Bestrahlung (GD 37,05 Gy) bei akzeptabler Kosmetik und niedriger Toxizität durchführbar ist. Das von den Autoren gewählte Vorgehen kombiniert zwei Behandlungsschemata, die ihr jeweiliges hohes Potential einer Gleichwertigkeit gegenüber dem Standardschema (hypofraktionierte WBRT) bzw, einer möglichen Überlegenheit in der Tumorbettbehandlung (IOERT) gezeigt haben. Dennoch ist das statistische Konzept nicht in der Lage, die allfällige Überlegenheit gegenüber den bis dato etablierten Standardtherapien zu beweisen.

**In der vorliegenden klinischen Studie soll die Hypothese geprüft werden, dass ein HIOB-Schema der Standardtherapie hinsichtlich erzielbarer lokaler Tumorkontrollraten isoeffektiv oder überlegen ist.**

**HIOB bedeutet Hypofraktioniert durchgeführte WBRT (40,5 Gy in ED von 2,7 Gy) nach vorangegangenem Intra-Operativem Boost des Tumorbetts (10 Gy- IOERT Herddosis). Als „Goldstandard“ werden die besten publizierten Behandlungsergebnisse nach international üblichem Vorgehen einer WBRT 50 Gy (25x2Gy) plus anschließendem externem Elektronenboost mit 10-16 Gy (5-8x2Gy) definiert.**

## 2.0 Strahlenbiologische RATIONALE

### 2.1 $\alpha/\beta$ -Modell

Die Wirkung ionisierender Strahlung auf Gewebe wird einerseits bestimmt vom Effekt am Tumor, andererseits von den Effekten am Normalgewebe, wobei letztere wahrscheinlich eher sensibel für Änderungen in der Höhe der Einzeldosis sind. Bestimmende Faktoren sind neben der Einzeldosis auch Gesamtdosis und Gesamtbehandlungsdauer.

Das seit den 1970er Jahren gängigste Modell zur Beschreibung der Wirkung von Strahlung am Gewebe (oder an einer Einzelzelle) ist das linear-quadratische Modell. Dieses stellt einen Zusammenhang zwischen Einzeldosis (d), Gesamtdosis (D) und biologisch effektiver Dosis (BED) her, und zwar basierend auf einer „Gewebskonstante“, dem sogenannten  $\alpha/\beta$ -Wert.

$$\text{BED} = D \times (1 + d / \alpha/\beta)$$

Der  $\alpha/\beta$ -Wert setzt sich – nach dem mechanistischen Modell - aus zwei Arten des Zelltods zusammen.  $\alpha$  steht für den multitarget single hit Anteil des Zelltods, das heißt für einen im wesentlichen nicht mehr reparierbaren Schaden.  $\beta$  steht für den multitarget multihit Anteil, das heißt dieser Schaden kann unter Umständen repariert werden. Der Quotient aus beiden ist ein Maß für die Empfindlichkeit von Gewebe für Fraktionierungsänderungen. Ein niedriger Wert (< 4) bedeutet hohe Sensibilität hinsichtlich Fraktionierung, ein hoher Wert (> 8) bedeutet wenig Sensibilität des Gewebes bei Fraktionierungsänderungen. Die biologische Basis für diese unterschiedliche Fraktionierungssensitivität ist der unterschiedlich hohe Anteil zyklischer Zellen. Je niedriger dieser Anteil ist, umso niedriger der  $\alpha/\beta$ -Wert (Brenner 2003)<sup>1</sup>.

### 2.2. Abschätzung des Wertes höherer Einzeldosen am Tumor

Üblicherweise werden niedrige Werte angenommen für sogenannte „spät reagierende“ Gewebe, z.B. neuronales Gewebe. Hohe Werte hingegen werden angenommen für schnell reagierendes Gewebe, die sich in der Radiotherapie als Akutreaktionen bemerkbar machen, z. B. Haut. Ebenso werden für die Wirkung am Tumor hohe Werte angenommen. Die bekannten und in der klinischen Praxis häufig angewendeten Werte sind: 3 für spät reagierende Gewebe (2 für neuronales Gewebe), 10 für Tumorgewebe.

---

<sup>1</sup> Weiters beeinflusst wahrscheinlich die Reparaturkapazität der Zelle den  $\alpha/\beta$ -Wert.

Für Mammakarzinome wurde erstmals 1989 von Fowler ein  $\alpha/\beta$ -Wert von 4 als beste Näherung postuliert (Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol 62:679-694). Die Radiosensitivität des Mammakarzinomes scheint sich damit elementar von der Empfindlichkeit etwa von Plattenepithelkarzinomen, bei denen von einem  $\alpha/\beta$ -Wert von 10 ausgegangen wird, zu unterscheiden. Ein niedriger Wert bedeutet eine höhere Sensitivität gegenüber einer erhöhten Einzeldosis, sodaß mit steigender Einzeldosis für gleiche Effekte am Tumor niedrigere Gesamtdosen erforderlich werden.

Tabelle 2 zeigt eine komparative Darstellung der Iso-Effektivität unterschiedlicher Fraktionierungs-schemata der WBRT als Funktion steigender Einzeldosen und sinkender Fraktionszahl im Vergleich zu einer Standarddosierung von 50 Gy (25 x 2 Gy). Die jeweilige biologische Wertigkeit (BED, biologisch äquivalenten Dosen) wird in Abhängigkeit von der mutmaßlichen Gewebereaktion (charaktisiert durch Alpha/Beta-Wert) ermittelt.

Tab. 2

| Einzeldosis (Gy) | n Fx<br>Isoeffekt<br>am Tumor<br>(a/b 4) zu |             |           | rechnerische<br>Gesamtdosis | 2 Gy<br>Äquivalent |            |
|------------------|---------------------------------------------|-------------|-----------|-----------------------------|--------------------|------------|
|                  | BED 10                                      | BED 3       | 25 x 2 Gy |                             | BED 4              | Äquivalent |
| <b>2</b>         | <b>60</b>                                   | <b>83,3</b> | <b>25</b> | <b>50</b>                   | <b>75</b>          | <b>50</b>  |
| 2,3              | 59                                          | 85          | 21        | 48                          | 75,6               | 50,4       |
| 2,4              | 59                                          | 86          | 20        | 48                          | 76,8               | 51,2       |
| 2,5              | 56                                          | 82          | 18        | 45                          | 73,1               | 48,8       |
| 2,6              | 55                                          | 82          | 17        | 44                          | 72,6               | 48,4       |
| 2,7              | 55                                          | 82          | 16        | 43                          | 72                 | 48         |
| 2,8              | 54                                          | 81          | 15        | 42                          | 72,4               | 47,6       |

Der gleiche Mechanismus gilt auch für spät reagierende Normalgewebe mit niedrigen  $\alpha/\beta$ -Werten. Bei steigender Einzeldosis nimmt die Toleranz gegenüber einer gleichbleibenden Gesamtdosis ab. Wenn jedoch die Gesamtdosis reduziert wird, kann sich auch ein Vorteil für das Normalgewebe ergeben. Die Abschätzung der Ausprägung von Spätreaktionen in Abhängigkeit von Einzel- und Gesamtdosis, Gewebetyp und  $\alpha/\beta$ -Werten wird durch die Berechnung der BED (biologisch äquivalenten Dosis) vorgenommen (Tab.2).

Klinische Studien zu hypofraktionierter Mammabestrahlung gingen von  $\alpha/\beta$ -Werten für den Effekt am Tumor in der Größenordnung zwischen 1,8 und 6,0 aus (Owen 2006: 1,8 und 6; Whelan 2002: 4; Yarnold 2005: 3,6). Lediglich zwei Studien behielten den Wert 10 bei (Ivaldi 2007, Freedman 2007).

### 2.3 Abschätzung des Wertes höherer Einzeldosen am Normalgewebe (Kosmesis)

Bei Mammabestrahlungen ist für das kosmetische Ergebnis nach mehreren Jahren die Wirkung von Strahlung an der Haut entscheidend, einerseits durch jene auf die Basalzellschicht der Epidermis für die Akutreaktionen wie -Erythem und Desquamation.- --andererseits kann es insbesondere durch Reaktionen an den Kapillarendothelzellen zur Ausbildung von - - von Teleangiektasien sowie im Subkutangewebe durch vermehrte Kollagenbildung zum klinischen Bild der Fibrose kommen, welche biologisch als Spätreaktionen verstanden werden. -

Für die Abschätzung der Akutreaktionen fand man tierexperimentell  $\alpha/\beta$ -Werte zwischen 9 und 12,5 (Douglas 1976, Joiner 1983, Moulder 1976; zit. nach Steel 2002). In klinischen Studien lagen diese Werte bei 8,8 (Erythem, Turesson 1989) und 11,2 (Desquamation, Turesson 1989).  $\alpha/\beta$ -Werte für Spätreaktionen an der Haut liegen bei 1,7 (Fibrose) und 2,8 (Teleangiektasien, Turesson 1989 und Bentzen 1991) sind nur aus klinischen Studien bekannt.

Der Berechnung der Akuttoxizität der beiden Schemata wurde folgende lineare Näherung zugrunde gelegt (Steel 2002)<sup>1</sup>:

$$EQD_{2,T} = EQ_{2,t} - (T - t) \times D_{\text{prolif}}$$

|                     |                                                                                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $EQD_{2,T}$         | Äquivalenzdosis des Standardschemas (50 Gy)                                                                                                                   |
| $EQ_{2,t}$          | Äquivalenzdosis des experimentellen Schemas unter Berücksichtigung der verkürzten Behandlungsdauer (zu errechnen)                                             |
| T                   | Behandlungsdauer des Standardschemas (35 Tage)                                                                                                                |
| t                   | Behandlungsdauer des experimentellen Arms (21 Tage)                                                                                                           |
| $D_{\text{prolif}}$ | Dosis, die notwendig ist, um die erhöhte Proliferation zu kompensieren, wenn sich die Gesamtbehandlungsdauer von zwei Schemata unterscheidet (für Haut: 0,12) |

In der klinischen und experimentellen Literatur ergibt sich folgendes Bild der Bandbreite publizierter  $\alpha/\beta$ -Werte zur Abschätzung akuter und chronischer Gewebsreaktionen einschließlich der Effekte am Tumor:

Akutreaktion Haut/Subkutangewebe: 8 – 12

Spätreaktion Haut: 2,2

Spätreaktion Subkutangewebe (Fibrose): 3

Tumorreaktion: 2-6

**Der vorliegenden Studie sind dabei folgende Werte zugrunde gelegt, die derzeit mehrheitlich dem Konsens in der Literatur entsprechen: Akutreaktion 10, Spätreaktionen 3, Tumorreaktion 4.**

<sup>1</sup> Die Berechnung einer BED unter Berücksichtigung einer  $D_{\text{prolif}}$  ist fragwürdig, wenn sich die Behandlungsschemata um mehr als eine Woche unterscheiden. Für Spätreaktionen ist  $D_{\text{prolif}}$  mit 0 anzunehmen (Steel 2002).

#### 2.4. Strahlenbiologische Wertigkeit der HIOB-Dosierung im Vergleich zum „Goldstandard“

Unter Anwendung in der klinischen Radiobiologie derzeit üblicher Formeln und unter Annahme dieser Werte lassen die strahlenbiologischen Isoeffektmodelle weder akut noch chronisch Nebenwirkungen unserer Studiendosierung erwarten, die das übliche Maß überschreiten (Tab.2). Da von den beiden oben genannten Akutnebenwirkungen an der Haut die Desquamation schwerwiegender ist als ein radiogenes Erythem, berechneten wir zusätzlich auf Basis eines  $\alpha/\beta$ -Werts von 11,2 (Desquamation, Turesson 1989)<sup>2</sup>. Für den Standardarm ergibt sich mit diesem Wert eine BED von 61 Gy, für den experimentellen Arm 50Gy.

Für Spätreaktionen an der Haut, also Teleangiektasien und Fibrosen, die für die Kosmesis nach mehreren Jahren follow-up entscheidend sind, berechneten wir unter Annahme eines  $\alpha/\beta$ -Werts von 2,25 (Turesson 1989 und Bentzen 1991) eine BED von 89 für den experimentellen Arm (40,5Gy/15Fx) sowie eine BED von 94 für den Standardarm (50Gy/25Fx). Auch die Anwendung der jeweils publizierten Extremwerte lassen also keine höhere Toxizität der WBRT des HIOB-Schemas erwarten (Tab.3 ).

*Tab. 3. Maximal erwartete Ausprägung akuter und später Normalgewebsreaktionen nach WBRT in Standardfraktionierung sowie nach Hypofraktionierung im HIOB-Trial*

|                         | Single dose | Fx        | BED<br>$\alpha/\beta$ 11,2<br><i>Desquamation</i> | BED<br>$\alpha/\beta$ 2,25<br><i>Fibrosis/Teleangiectasia</i> |
|-------------------------|-------------|-----------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Standard regimen</b> | <b>2</b>    | <b>25</b> | <b>61</b>                                         | <b>94</b>                                                     |
| <b>Experimental arm</b> | <b>2,7</b>  | <b>15</b> | <b>50</b>                                         | <b>89</b>                                                     |

Allerdings sind diese Berechnungen letztlich Näherungen, die nur im Rahmen klinischer Studie verifiziert und gegebenenfalls auch angepasst werden müssen. **Bemerkenswert erscheint jedoch, dass sich alle bisher publizierten Beobachtungen zu Fraktionierung und Gesamtdosis in den Hypofraktionierungs-Trials als konsistent zu den strahlenbiologischen Annahmen anhand des Alpha/Beta Modells- erwiesen, sowohl hinsichtlich Tumorkontrolle als auch Normalgewebsreaktionen (Tab.4).** Dies weist letztlich auf die hohe Verlässlichkeit des linearquadratischen Modells und der angenommenen  $\alpha/\beta$ -Werte in der Prädiktion von Gewebseffekten hin.

*Tab. 4. Gegenüberstellung der rechnerischen BEDs in Abhängigkeit vom Bestrahlungsschema der Hypofraktionierungs-Trials*

|                 | <b>ED</b> | <b>Fx</b> | <b>d</b>  | <b>D (Gy)</b> | <b>BED<br/>Tumor<br/>4</b> | <b>BED<br/>Haut akut<br/>11,2</b> | <b>BED<br/>Haut spät<br/>2,25</b> | <b>BED<br/>Fibrose<br/>3,1</b> |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|---------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b>Standard</b> | <b>2</b>  | <b>25</b> | <b>35</b> | <b>50</b>     | <b>75</b>                  | <b>61</b>                         | <b>94</b>                         | <b>83,3</b>                    |
| Whelan          | 2,66      | 16        | 22        | 42,56         | 71                         | 52,7                              | 93                                | 79                             |
| START A         | 3         | 13        | 35        | 39            | 68                         | 49,4                              | 91                                | 77                             |
|                 | 3,3       | 13        | 35        | 42,9          | 78                         | 55,5                              | 106                               | 88,5                           |
| START B         | 2,67      | 15        | 21        | 40,05         | 67                         | 49,6                              | 88                                | 74,5                           |

Bei einer beabsichtigten Behandlungsdauer von 3 Wochen (15 Fraktionen) mit Einzeldosen von 2,7 Gy ergibt sich rechnerisch eine Gesamtdosis von 40,5 Gy. Dies bedeutet bei einem angenommenen  $\alpha/\beta$ -Wert von 4 eine BED von 68 Gy (vgl. dazu 2 Gy Einzeldosis und 50 Gy Gesamtdosis entspricht einer BED von 75Gy). Bei einem zusätzlichen IOERT-Boost mit 10Gy Elektronen resultiert eine BED von 103 Gy im Tumorbettbereich. Im Vergleich dazu: bei „klassischem“ Vorgehen einer WBRT 50Gy/25Fx und nachfolgendem postoperativem Boost mit 5 x 2 Gy Elektronen erhält man eine BED im Tumorbett von 90 Gy (Tab.5)

Tab. 5: Kumulative Gegenüberstellung der strahlenbiologischen Wertigkeit eines Standardschemas in der postoperativen Radiotherapie und des HIOB-Schemas.

Standardschema : 50 Gy WBRT plus Tumorbettboost mit 10 Gy (2 Gy ED).

HIOB: IOERT 10 Gy plus 40,5 Gy WBRT ( ED 2,7 Gy)

| Einzel-dosis                             | BED 10<br>(Haut akut) | BED 3<br>(Fibrose) | rechnerische<br>Gesamtdosis | BED 4<br>(antitumoraler Effekt) |
|------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Standard-XRT</b>                      |                       |                    |                             |                                 |
| Standard-WBRT: 2 Gy                      | 60                    | 83,3               | 50                          | 75                              |
| Boost 10 Gy (2 Gy ED)                    | 12                    | 16,7               | 10                          | 15                              |
| <b>Kumulative BEDs nach Standard-RT*</b> | <b>72</b>             | <b>100</b>         | <b>60*</b>                  | <b>90</b>                       |
| <b>HIOB -Schema</b>                      |                       |                    |                             |                                 |
| IOERT:10 Gy                              | 0**                   | 43,3               | 10                          | 35                              |
| HIOB- WBRT:2,7                           | 51,4                  | 77                 | 40,5                        | 68                              |
| <b>Kumulative BEDs im HIOB-Trial*</b>    | <b>51,4</b>           | <b>120,3</b>       | <b>50,5</b>                 | <b>103</b>                      |

\* kleinvolumig im Bereich des Tumorbetts; \*\*fehlende Hautexposition bei IOERT

Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Spätreaktionen an der Haut ist das HIOB-Schema dem Standardvorgehen deutlich überlegen, da die Haut bei der IOERT komplett aus dem Strahlengang gehalten werden kann. Einzig in der zu erwartenden Fibroseentwicklung im Tumorbettbereich liegt die BED nach HIOB-Protokoll höher als im klassischen Verfahren. Allerdings wird dieser Effekt durch den Umstand relativiert, dass die behandelten Boostvolumina deutlich kleiner sind als in der externen Boostbestrahlung. Im postoperativen Ansatz wird das Tumorbett durch die obligate Entwicklung von Hämatoseromen gegenüber einem intraoperativ behandelten Situs distendiert und damit häufig vergrößert (Nairz et al Strahlenther Onkol 2006 (33)). Nachdem die Bestrahlungstoleranz von Normalgeweben nicht nur in direkter Abhängigkeit von Einzel- und Gesamtdosen, sondern auch vom behandelten Volumen resultiert, wird dem Effekt der höheren BED im Tumorbett durch das kleinere Boost-Volumen entgegengesteuert.

### 3. PRIMÄRE ZIELSETZUNG DER STUDIE

**Primärer Endpunkt** dieser prospektiven multizentrischen einarmigen Überlegenheitsstudie ist es, die Isoeffektivität oder die **Überlegenheit des neuen hypofraktionierten Bestrahlungsschemas** in Kombination mit einer IOERT des Tumorbettes mit einer Mindestherddosis von 10 Gy (11,1 Gy Dmax) + 15 x 2,7 Ganzbrust) **hinsichtlich lokaler**

**Kontrolle**, gegenüber dem Standardschema mit konventioneller Fraktionierung und perkutanem Tumorbett-Boost (25 x 2 Gy Ganzbrust + 5 x 2Gy Elektronenboost) zu beweisen.

**Sekundäre Endpunkte** sind die Erhebung von:

- 1) akuter und später Toxizität (LENT-SOMA Score)
- 2) kosmetischem Resultates  
(5 Punkte Scoring System bei Van Limbergen doie Harris et al  
(29,30))
- 3) Krankheitsfreies Überleben
- 4) Gesamtüberleben

#### 4.0 STUDIENDESIGN

Multizentrische prospektive einarmige Überlegenheitsstudie

#### 5.0 STUDIENPOPULATION

##### **5.1 Einschlusskriterien:**

- a. Histologisch verifiziertes invasives Mammacarcinom
- b. Alter  $\geq$  35 Jahre
- c. Tumorgröße: T1-2
- d. Nodalstatus: N0-1
- e. OP – Radikalität: R0 d.h mikroskopische Randfreiheit (ago-online.de).
- f. Max. zulässig ist eine multifokale Anordnung der inv. Herde in einem Quadranten dh. laut internationaler Definition, in einem Abstand von  $< 5$  cm zueinander.
- g. G1-3
- h. Hormonrezeptorstatus: ÖR und PR positiv oder negativ in allen Kombinationen
- i. Her-2-neu-Status: Positiv (+++) oder negativ.
- j. unterschriebene Patienteneinverständniserklärung

**5.2 Ausschlußkriterien:**

- a. Reine In situ Karzinome
- b. Alter unter 35 Jahre
- c. Tumorgröße: Ab T3
- d. Nodalstatus: Ab N2
- e. Klinische Notwendigkeit den regionären Lymphabfluß zu bestrahlen.
- f. OP-Radikalität: R1
- g. Nachresektion nach erfolgtem IORT-Boost
- h. Sekundäre sofortige Mastektomie (nicht verursacht durch ein Lokalrezidiv)
- i. Multizentrität, d.h laut internationaler Definition Herde in einem Abstand von > 5 cm.
- j. Radiotherapeutische Vorbehandlung der erkrankten Brust
- k. Karnofskyindex < 70%
- l. Mixed connective tissue diseases einschließlich rheumatische Polyarthritis, Thrombangitis obliterans
- m. Chronische vorbestehende Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose, Pneumokoniosen, Allergie vom Spättyp wie Farmerlunge, Vogelzüchterlunge; Asthma bronchiale, Lungenemphysem, COPD ab III
- n. Kardiale Vorerkrankungen: Wie manifeste KHK, Z.n. Myokardinfarkt, SM- pflichtige Rhythmusstörungen oder implantierte Defibrillatoren
- o. Metastasierte Patienten
- p. Fehlende Patienteneinverständniserklärung
- q. Brustgröße > 2500 ml (PTV – Volumen).
- r. Festgestellte Schwangerschaft
- s. Beidseitiges Mammkarzinom

### 5.3 Studienabbruch:

#### *a) Vorzeitiges Ausscheiden im Einzelfall:*

- Widerruf der Einverständniserklärung
- Tod der Patientin
- Protokollverstoß d.h:
  - RT-Pause > 1 Woche
  - Zeitspanne zwischen IOERT und WBI > 8 Wochen (bzw. 9 Monaten bei CTX)
  - Zurückgezogene Einverständnis zum Therapieschema lt. Protokoll
  - Verweigerung zur weiteren Nachsorge (=fehlende Compliance)
  - Lost to follow up" (z.B unbekannt verzogen)
- Festgestellte Schwangerschaft
- Postoperative Komplikationen, die einen vorzeitigen Abbruch oder einen verzögerten Beginn der adj.Radiatio erfordern

#### *b) Vorzeitige Beendigung der gesamten Studie:*

Neue Erkenntnisse hinsichtlich Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen des neuen Bestrahlungsschemas die nach Abwägung eines positiven Nutzen/Risikoprofils des Patienten einen Studienabbruch notwendig machen.

### 5.4 Begleiterkrankungen:

Alle bestehenden Begleiterkrankungen, welche nicht als Ausschlußkriterien gelten, müssen unter einer adäquaten medikamentösen Therapie klinisch stabil eingestellt sein.

### 5.5 Begleitmedikation:

Jede Begleitmedikation ,sofern diese nicht den Ausschlußkriterien entspricht, ist zulässig.

## 6.0 REGISTRIERUNG

Die Registrierung bzw. Einbringung der Patientinnen in die Studie erfolgt nach Nachweis bzw. Ausschluß der in Punkt 5.0 angeführten Kriterien.

Nach Aufklärung mittels eines spezifischen Aufklärungsbogens bzw. dessen Unterzeichnung an entsprechender Stelle erhält die Patientin eine Studienkennzahl bestehend aus den Initialen des Patienten und einer Laufnummer. **Die Aufklärung zur Studie sowie die unterschriebene Einverständniserklärung der Patientin dazu mit Studienregistrierung hat vor der Operation bzw. IOERT zu erfolgen.** Der Registrierungs- und Ersterhebungsbogen sind auszufüllen (Appendix I, II) dies erfolgt WEB – basiert. Diese und allen weiteren CRF-Bögen (Appendix III – XIII) sind sowohl in Deutsch als auch in Englisch abgefasst.

Allfällige Screening-Fehler zur Registrierung, d.h Einverständnis und Registrierung erfolgte vor OP, eine Weiterführung in der Studie ist jedoch nicht möglich (z.B IOERT unmöglich,

entpr.Ausschlußkriterien unter 5.2 nach postop. Histologie, Patientenablehnung), sollte elektronisch an der installierten WEB-seite mit JA/oder NEIN vermerkt werden.

### **Definitive Aufnahme in die Studie ist daher nur möglich:**

**Nach Vorliegen des definitiven histopathologischen Ergebnisses.**

**Nach regulär durchgeführter IOERT ohne nachfolgende Nachexcision.**

Die Meldung auswärtig registrierter Patienten erfolgt an die hiesige Studienzentrale elektronisch. Dazu ist eine entsprechende WEB-Adresse eingerichtet. Die Registrierungsbestätigung erfolgt ebenso elektronisch WEB-basiert. Weiters ist ebenso jeder Studienabbruch elektronisch zu melden. Jedes weitere Follow-up nach Flow-chart wird ebenso elektronisch über die vorliegende WEB-Plattform durchgeführt, dazu sind die CRF-Bögen Appendix III (Woche 1 der Bestrahlung) – Appendix XII elektronisch auszufüllen. Bei Studienende ( regulär oder vorzeitiger Abbruch im Einzelfall s.a Punkt 5.3 a) wird ein Abschlußbogen Appendix XIII ausgefüllt. Für jeden Studienteilnehmer ist eine entsprechende Versicherung abzuschließen.

## 7.0 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

### **7.1 Diagnostik:**

Die histopathologische Diagnostik erfolgt vor Einschluß in die klinische Prüfung in Form einer Stanzbiopsie. Hieraus soll einerseits die Invasivität des Tumors, andererseits sein Rezeptorstatus bestimmt werden. Informationen dazu werden WEB-basiert elektronisch eingeben (s.a Appendix II).

Rückschluß auf die Tumorgroße erfolgt vor Studieneinschluß an Hand einer Mammographie/sonographie.

Vor endgültigem Studieneinschluß muß das histopathologische Endergebnis der Operation, abgewartet werden, um eine Aussage hinsichtlich der histologischen Einschlußkriterien treffen zu können. Diesbezüglich sollte eine einheitliche systematische histopathologische Analytik etabliert sein (s.7.2.2)

Der Ausschluß von Fernmetastasen erfolgt vor Einleitung der Operation. Die dazu notwendigen Untersuchungen wie Bildgebung (z.B Thoraxröntgen, Abdomensonographie, Knochenszintigraphie etc.) und Laboruntersuchungen liegen im Ermessen des teilnehmenden Zentrums. Der Postmenopausestatus wird nach laboranalytischem Hormonstatus festgestellt.

Begleitende diagnostische Maßnahmen (wie Laboranalysen und Bildgebung) während der Bestrahlung, sind der Klinik des Patienten angepaßt und liegen im Ermessen des teilnehmenden Zentrums.

### **7.2.1 Operation:**

Im Rahmen des operativen Eingriffs wird der Tumorherd, in Form einer Segmentresektion, Lumpektomie oder Tumorektomie mit ausreichenden Sicherheitsrändern (s. 5.1 e) entfernt. Perioperativ ist eine antibiotische Prophylaxe, zur Vermeidung unerwünschter Wundinfektionen, obligat. Nach dem IOERT-Manöver, sollte angestrebt werden das Tumorbett mit röntgendichten Metallklipps zu markieren, liegt aber im Ermessen des teilnehmenden Zentrums.

Zur Beurteilung des Lymphknotenstatus erfolgt eine Markierung des Wächterlymphknoten nach dem Sentinel-node-prinzip. Nach neuer Studienlage (13i, 13 j) ist eine Axilladissektion der Level I und II bei nachgewiesener Mikrometastasierung eines Sentinellymphknoten bis 2mm nicht mehr zwingend notwendig (s.a Pkt. 7.3.3)

### 7.2.2: Sytematische histopathologische Analyse:

Histopathologische Aufarbeitung des exzidierten Gewebes:

Die histopathologische Aufarbeitung des exzidierten Brustgewebes und der Sentinellymphknoten bzw. der axillären Lymphknoten soll entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, AGO (ago-online.de) oder nach äquivalenten Richtlinien der entsprechenden pathologischen Gesellschaften durchgeführt werden. Die Befundung soll ebenso entsprechend dieser Leitlinien stattfinden.

### 7.2.3. Chemotherapie:

Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie ist möglich. Im Falle einer adjuvante Gabe sollte der Studieneinschluß bis **max. 9 Monate nach brusterhaltender Operation/IOERT** erfolgen. Es bestehen keine Limitationen bzgl. spezieller Chemotherapieregime sowohl in neoadjuvanter als auch adjuvanter Sequenz. Im Rahmen einer präoperativen systemischen Vorbehandlung wäre als Alternative zur Chemotherapie eine entsprechende antihormonelle Therapie erlaubt.

## **7.3 Strahlentherapie:**

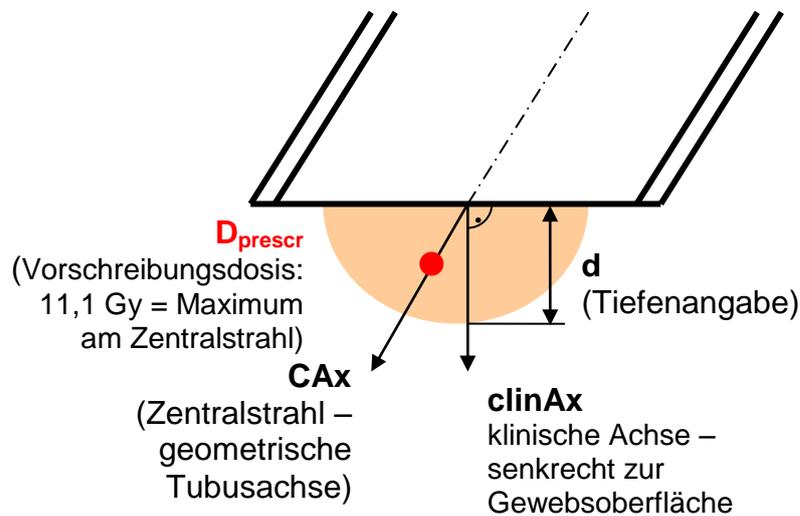
### 7.3.1. IOERT am Tumorbett:

- Die IORT mit Elektronen wird an mobilen oder fixierten Linearbeschleunigern vorgenommen. Dazu kommen Elektronenenergien in einer Spanne von 4-18 MeV zur Anwendung.

– Eine □Dosis von 11.1 Gy wird am Punkt der maximalen Dosis am Zentralstrahl spezifiziert. Das PTV sollte von der 90% Isodose (= 10 Gy) umschlossen werden. Strahleneintrittsseitig wird eine Dosisinhomogenität von bis min. 80% akzeptiert .

- Bei geraden Tuben entspricht die klinische Achse dem Zentralstrahl. Bei beveled angles ist

die Tiefenangabe entlang der klinischen Achse relevant. Zu spezifizieren ist die Tiefe der 90%-Isodose (10 Gy) entlang der klinischen Achse (siehe Skizze „Tiefenangabe“).



- Ein Dosislimit an der Rippenoberfläche wird mit 5-7 Gy spezifiziert.

-**Das PTV des Tumorbetts** umfaßt ein Gewebe-3D Volumen im Umkreis von mindestens 2 cm gemessen vom ehemaligen makroskopischen Tumorrund (unter Ausschluß der Haut)

- Die Wahl der Elektronenenergie, als auch die Wahl des Tubusdurchmessers, müssen den minimalen dosimetrischen als auch geometrischen Erfordernissen des PTV entsprechen.

- Optional ist die Verwendung von Abschirmungen zum dosimetrischen Schutz der Thoraxwand.

- Die Gewebtiefenmessung von der Tumorbett- bis zur Rippenoberfläche sollte dokumentierbar sein. Dazu wäre ein intraoperativer Ultraschall oder eine mobile CT zu bevorzugen. Sondenmessungen sollten nur in Ausnahmefällen vorgenommen werden.

### 7.3.2. WBRT (Ganzbrustbestrahlung):

#### a. Zeitfaktoren:

Im Rahmen einer adjuvanten antihormonellen Therapie oder in Situationen in denen keine weitere systemische Medikation erforderlich ist, hat die Ganzbrustbestrahlung in einem Zeitfenster von Tag 36 bis Tag 56, gemessen ab dem Operationstag, zu starten. Im prämenopausalen Hormonstatus muß zuvor ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen, sofern keine komplette Östrogenblockade durchgeführt wird..

Ist eine adjuvante Chemotherapie notwendig, so ist ein maximales Zeitfenster von bis zu **9 Monaten** nach erfolgter Operation, erlaubt. In jedem Fall muß jedoch die WBRT innerhalb von 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus begonnen werden.

#### b. technische Voraussetzungen:

Zur Erstellung eines Bestrahlungsplanes muß die Möglichkeit einer software-unterstützten 3-D Planung gewährleistet sein. Als PTV wird die gesamte Brustdrüse inklusiv angrenzender Brustwand definiert.

Ebenso muß eine Simulation des Bestrahlungsvorganges zur Feldmarkierung an der Haut an einem dafür vorgesehenen Simulatorgerät möglich sein.

Zur Durchführung der Bestrahlungsbehandlung muß die Verfügbarkeit von Linearbeschleunigern sichergestellt sein. Die Ganzbrustbestrahlung sollte dabei mit Photonen der Energie - ab 4 MV vorgenommen werden. Bei Verwendung höherer Photonenenergien muß jedoch auf mögliche Unterdosierungen im Bereiche des oberflächennahen Mammaparenchyms geachtet werden..

Zur Verlaufskontrolle des richtigen Bestrahlungsprozesses müssen die Bestrahlungsgeräte mit Einrichtungen zur Verifikation der Bestrahlungsfelder, im Vergleich zur Ersteinstellung, ausgestattet sein. Verifikationsaufnahmen sind 1 x / Woche vorzunehmen.

Weiters müssen technische Voraussetzungen zur Durchführung einer intraoperativen Strahlentherapie mit Elektronen am Linearbeschleuniger gegeben sein.

#### c. Bestrahlungstechnik

Die Ganzbrustbestrahlung erfolgt über 2 tangentielle Brustfelder in gekeilter und ungekeilter Form als isozentrische Technik. IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie)- Techniken sind erlaubt.

*Die Oberkörper und Armlagerung während des Bestrahlungsaktes, erfolgt auf einem sog. Mammakeil. Der Oberkörper wird dabei schräg-hoch, die Arme überkopf positioniert*

#### d. Dosierung und Dauer der Bestrahlung (START B trial, Bentzen et al):

Einzeldosis pro Bestrahlungsfraction pro Tag, 2,7 Gy

Photonenenergie:  $\geq 4$  MV Photonen

Anzahl der Fraktionen: 15

Anzahl der Fraktionen pro Woche: 5

Reguläre Bestrahlungspausen: Wochende/Feiertage.

Intraoperativ: Siehe Punkt 7.3.1

Dosislimitierung von Risikoorganen (organs at risk OAR) wie Lunge und Herz an der Bestrahlungsseite: Dosisgrenzwerte an Hand von DVH (Dosis-Volums-Histogrammen)-Berechnungen- sind obligat:

Lunge: V20 < 20% des ipsilateralen Lungenvolumens d.h: Nicht mehr als 20 % des ipsilateralen Lungenvolumens dürfen 20 Gy oder mehr erhalten (28a).

Herz: < 50% der vorgeschriebenen Dosis in einem Herzvolumen von nicht mehr als 5% (29)

e. Dosismodifikation und Therapiepausen:

Bei < 1 Woche kumulativer Therapiepause (exklusive Wochenende und Feiertage) muß keine Dosiskompensation erfolgen. Beträgt diese > als eine Woche, so hat der Studienausschluß zu erfolgen (s.a Pkt. 5.3)

f. Qualitätssicherungsprogramm zur Durchführung der Studie:

Die Teilnahme an der HIOB-Studie erfordert zur Kontrolle der Dosisapplikation die Umsetzung eines dosimetrischen Qualitätssicherungsprogrammes. Ziel dieses Programmes ist die Genauigkeit der Dosis im Referenzpunkt innerhalb von +/- 2% sowie die Einhaltung der Dosisverteilung im Zielvolumen entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls.

1) Die Dosimetrie für Elektronen und Photonenstrahlung erfolgt gemäß der Vorgaben von IAEA TRS 398, TG 51, OeNORM S5234-3 oder DIN 6800-2 . Jedes teilnehmende Zentrum muss das verwendete Kalibrierungsverfahren angeben, sowohl für den IORT-Boost mit Elektronen als auch für die nachfolgende Teletherapie mit hochenergetischen Photonen.

2) Die Kalibrierung der Bestrahlungsgeräte ist initial durch Anschluss an eine externe Einrichtung (vorzugsweise Primärstandard-Labor, alternativ Sekundärstandard-Labor) zu überprüfen. Geeignete Verfahren sind extern ausgewertete Dosimeter (z. B. TLD) oder extern kalibrierte Dosimeter. Teilnehmende Zentren aus den USA sollen das TLD-Service des „Radiological Physics Center (RPC)“ nutzen.

3) Im Falle des Einsatzes eines mobilen Linearbeschleunigers im Rahmen der IORT mit Elektronen, sollte folgende dosimetrische Qualitätssicherung täglich durchgeführt werden:

a) Messung der abgegebenen Dosis unter Verwendung einer Ionisationskammer in einem soliden Phantom, zur Sicherstellung der Exaktheit der applizierten Dosis im Referenzpunkt in einem Toleranzbereich von +/- 3% im Rahmen jeder Fraktion, nach den Empfehlungen von AAPM TG72.

Alternativ für Bestrahlungseinrichtungen mit hoher Dosis pro Puls:

b) In-vivo-Messung, z. B. mit Mosfet Detektoren. Falls diese Technik Anwendung findet, wird empfohlen, die Behandlung in zwei Teilen durchzuführen, um eine Angleichung der abgegebenen Monitoreinheiten zu ermöglichen.

- 4) Bei der Verwendung von ortsfesten Linearbeschleunigern für die IORT mit Elektronen ist die Kalibrierung der abgegebenen Dosis wöchentlich durch Messung mit einer Ionisationskammer in einem Phantom zu prüfen.
- 5) Bei den für die Teletherapie verwendeten Linearbeschleunigern ist die Kalibrierung der abgegebenen Dosis für Photonenstrahlung wöchentlich durch Messung mit einer Ionisationskammer in einem Phantom zu prüfen, zulässige Toleranz +/- 2%.
- 6) Im Falle der Anwendung eines mobilen Linearbeschleunigers im Rahmen der IORT sollte die Energiekonstanz mindestens einmal monatlich kontrolliert werden (90%-Tiefe innerhalb von 2 mm vom Referenzwert). Die Methode zur Bestimmung der Energiekonstanz liegt im Ermessen des jeweilig teilnehmenden Zentrums.
- 7) Bei Verwendung eines fixen Beschleunigersystems im Rahmen der IORT sollte die Energiekonstanz vierteljährlich überprüft werden (90%-Tiefe innerhalb von 2 mm vom Referenzwert). Die Methode zur Bestimmung der Energiekonstanz liegt im Ermessen des jeweilig teilnehmenden Zentrums.
- 8) Alle teilnehmenden Zentren stellen ihre WBRT – Pläne sowie Verifikationsaufnahmen für die erste Studienpatientin dem Qualitätssicherungsteam zur Verfügung, um die Studienkonformität hinsichtlich Dosisvorgaben, -homogenitäten und der Dosis an Risikoorganen zu prüfen. Anschließend sind stichprobenartige Überprüfungen durch das QA-Team vorgesehen. Der Datenaustausch erfolgt abhängig von der Datenkompatibilität über anonymisierte DICOM-Daten oder pdf-Dateien der relevanten CT-Schnitte mit Zielvolums- und Risikostrukturen sowie Dosisverteilungen und DVHs.
- 9) Das IOERT Boost Volumen wird im Protokoll beschrieben. Ergänzend ist das Volumen anzugeben, das mit 10 Gy bestrahlt wurde (i.e. D<sub>90</sub>).

### 7.3.3 Bestrahlung der regionären Lymphabflußwege:

Die Indikationsstellung zur Bestrahlung der regionären Lymphabflußwege liegt im klinischen Ermessen des teilnehmenden Zentrums. Falls eine solche Bestrahlung (Supra/Infraclavicularregion, parasternale Lymphabflußwege) notwendig ist, wäre ein Studienausschluß erforderlich.

### **7.4 Verlaufsdiagnostik:**

Siehe auch Punkt 7.1 Diagnostik.

### **7.5 Abschlußuntersuchung:**

Nach Abschluß der Radiatio erfolgt eine klinische Untersuchung. Diagnostische Maßnahmen (wie Labordiagnostik und Bildgebung) sind der Klinik des Patienten angepasst und liegend im Ermessen des teilnehmenden Zentrums. Der Bogen Appendix IV ist auszufüllen.

7.5.1 Abschlußuntersuchung bei Studienende: Das Studienende ist laut Bogen Appendix XIII zu dokumentieren.

## **7.6 Verlaufsdiagnostik und follow-up:**

Die Verlaufskontrolle beginnt in Woche 4 nach Beendigung der Ganzbrustbestrahlung (d.h in Woche 13-15 nach OP) und wird in Monat 4-5 und 13 post WBRT (d.h viertel- halbjährlich während des ersten Jahres nach Behandlungsende). Danach sind jährliche Verlaufskontrollen ausreichend ( Appendix VI-XII).

### **7.6.1. Verlaufsbildgebung und begleitendes „Staging“:**

Eine erste Mammographie sollte innerhalb von 13 Monaten nach OP durchgeführt werden, alle weiteren einmal jährlich. Falls diese aus klinischen Gründen unmöglich ist, so müssen gleichwertige Verfahren wie Ultraschall und oder MRT zum Einsatz kommen. Eine additive Mammasonographie oder Mamma-MRT liegen im Ermessen des teilnehmenden Zentrums. Ebenso liegt das Ausmaß des begleitenden diagnostischen Verlaufsstaging (Thoraxröntgen, Abdomensonographie, CT, MRT, Szintigraphie, Labordiagnostik etc.) im Ermessen des teilnehmenden Zentrums, jedenfalls müssen ein Lokalrezidiv und eine Metastasierung ausgeschlossen werden können.

### **7.6.2. Toxizitätsbeurteilung:**

- **Die Beurteilung der akuten Toxizität** der WBRT erfolgt nach dem CTC-Toxizitäts Scoring-System:

- a) Am Ende der Bestrahlung
- b) Zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle (Woche 4 nach WBRT-Ende)

- Die Beurteilung der **späten Toxizität der WBRT**, erfolgt nach dem LENT-SOMA scoring-systems im Rahmen jeder weiteren klinischen Verlaufskontrolle und dann einmal jährlich (Appendix VI-XII)

-Die Beurteilung des Auftretens und Ausmaßes von **Liponekrosearealen** in der bestrahlten Brustdrüse anhand eines festgelegten Scores [34] ab dem dritten Jahr der Nachbeobachtung unter zu Hilfe der Mammographieverlaufskontrollen und deren radiologischen Verifizierung.

### **7.6.3. Meldung unerwünschter Ereignisse (SAE: „Serious adverse events“; SUSAR: Suspected unexpected serious adverse reaction“)**

Eine Meldung unerwünschter Ereignisse muss unverzüglich dem Leiter der klinischen Prüfung gemeldet werden:

Universitätsklinikum Salzburg: Prof. Dr. F. Sedlmayer +43/(0)662/4482/3904;

Des weiteren im gegebenen Falle an die Studienleitung vor Ort:

Deutschland: Prof. Dr. Budach, Universitätsklinikum Düsseldorf: +49/(0)211/81/17991;  
FAXNr.: +49/(0)211/81/18051

Italien: Dr.A.Ciabattoni, San-Felippo Neri Hospital, Rom

USA: Julie Reiland MD, Avera Regional Medical Center, Sioux Falls).

Des weiteren gilt für alle teilnehmenden Zentren, daß aufgetretene SAE`s und SUSAR`s über eine dafür vorgesehene Eingabemöglichkeit in der HIOB-Studien-WEB-Seite gemeldet werden müssen. Diese Meldungen erreichen automatisch die Studienzentrale in Salzburg, und werden umgehende der Ethikkommission weitergeleitet.

#### 7.6.4. Abschlußbericht:

Wird die Studie für einen betreffenden Patienten beendet – so muß der Bogen entsprechenden Appendix XIII an der WEB-Seite ausgefüllt werden. Dies gilt für reguläre als auch vorzeitige Beendigungen (Punkt. 5.3.a). Ist der Patient jedoch nach primärem positivem Screening für die Studie ungeeignet (nicht Erreichen der Inklusionskriterien) so kann unter Angabe der jeweiligen Ursache einfach exkludiert werden (Appendix XIII muß nicht ausgefüllt werden).

## 8.0 STUDIENVARIABLE

### **8.1 Primärer Zielparameter:**

Nachweis *eines In-Brust-Rezidives Lokalrezidives* an Hand radiologischer Untersuchungen wie Mammographie(oder gleichwertiger Verfahren wie Sonographie,MRT). Ergänzend kann im Bedarfsfall eine Mammasonographie oder ein Mamma – MRT zusätzlich durchgeführt werden. Im Verdachtsfall ist dieser mit einer histologischen Analyse des verdächtigen Areals mittels Stanzbiopsie oder offener Probeexcision nach Drahtmarkierung zu bestätigen.

### **8.2 Sekundärer Zielparameter:**

*Ausschluß einer Metastasierung* (Krankheitsfreies Überleben). Diese erfolgt mit radiologischen Untersuchungen (z.B. TH-Rö und Abdomensonographie, CT, MRT, Szintigraphie) als auch Labordiagnostik. Das Ausmaß ihrer Anwendung liegt im Ermessen des teilnehmenden Zentrums

### **8.3 Tertiärer Zielparameter:**

Beurteilung der *akuten Toxizität* der Behandlung direkt bei Bestrahlungsende (Appendix IV, V) sowie im Rahmen der ersten klinischen Verlaufskontrolle 4 Wochen nach Ende der WBRT, anhand des CTC-toxicity Scoring-systems. Bei jeder weiteren Verlaufskontrolle wird die *späte Toxizität* anhand des LENT-SOMA Scoring-systems beurteilt und somit 1 mal jährlich durchgeführt ( Appendix VI-XII), sowie das Auftreten und das Ausmaß einer Fettgewebsnekrose in der bestrahlten Brustdrüse in den Mammagrapheieverlaufskontrollen anhand eines festgelegten Scores[34].

Die *Kosmesisbeurteilung* wird mittels festgelegtem Scoring bei Van Limbergen et al erstmals vor Bestrahlungsbeginn (Appendix III) sowie 4-5 Monate nach WBRT-Ende und dann einmal jährlich vorgenommen ( Appendix VI-XII).

## **8.4 Begriffsdefinitionen:**

### a) Lokalrezidiv:

Bei Lokalrezidiven werden sogenannte echte In-Quadrant Rezidive, also solche, die im ursprünglich befallenen Mammaquadranten bzw. im Tumorbett entstanden sind, von sogenannten Out Quadrant Rezidiven, solchen überall andernorts, unterschieden.

Diese Unterscheidung ermöglicht einerseits eine Aussage hinsichtlich der Wertigkeit des intraoperativen-Tumorbettboosts (in-Quadrant) andererseits auch hinsichtlich des hypofraktionierten Bestrahlungskonzepts (out-Quadrant) zu treffen ( Dokumentation Appendix III-XII)

### b) Laborparameter:

Durchzuführende Laboranalysen im Rahmen der Primärdiagnostik, während der Bestrahlung als auch im Rahmen des Follow-up liegen im Ermessen des teilnehmenden Zentrums.

## 9. STATISTISCHE METHODE

### **Relativer Anteil der Patientenrekrutierung per anno in Abhängigkeit von Altersgruppen, Werte aus der Literatur:**

- **EORTC trial 22881-10882 Bartelink et al (12):**

*Randomisiert in der Boostgruppe: N= 2661*

*<40 Lj: 8,3%*

*41-50 Lj: 25,1 %*

*> 51 Lj: 66,5%*

- **START A Bentzen et al (26):**

*Randomisiert in Gruppen: N=745 im Mittel*

*<40 Lj: Im Mittel 5,7%*

*41-50 Lj: Im Mittel 17,0 %*

*> 51 Lj: Im Mittel 77,2%*

- **START B Bentzen et al (25):**

*Randomisiert in der Boostgruppe: N=1107 im Mittel*

*<40 Lj: Im Mittel 4,9%*

*41-50 Lj: Im Mittel 15,8 %*

*> 51 Lj: Im Mittel 79,4%*

### **9.1.Vergleich der 5-Jahreslokalrezidivraten**

Als statistische Methode wird der sogenannte Sequentielle Quotiententest (*Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*, 15. Auflage, J. Hartung, Oldenbourg Verlag (32)) angewandt.

Zur statistischen Entscheidungsfindung, ob eine Therapieüber- oder Unterlegenheit von HIOB im Vergleich zum Goldstandard besteht, werden 5-jährlich In-Brust-Rezidivraten alterstratifiziert analysiert (siehe 1.7), und zwar in Form eines oberen (bei Übertreffen besteht Unterlegenheit) und unteren (bei Unterschreiten besteht Überlegenheit oder Gleichheit) Grenzwertes (siehe unter Zusammenfassung die Studien von Bartelink, Start B und Whelan). Die H<sub>0</sub>-Hypothese lautet, dass HIOB besser/gleich zur Standardtherapie ist und die H<sub>1</sub>-Hypothese ist die Negation der H<sub>0</sub>-Hypothese. Zur Berechnung der durchschnittlichen Patientenzahlen und durchschnittliche Studiendauer werden die **5-Jahreslokalrezidivraten in drei Altersgruppen** wie folgt angenommen:

### **9.2 Folgende Annahmen werden getroffen:**

- 1a) 35-40 Jahre: Die 5-Jahresrezidivrate beträgt 3.2% (= bei Annahme von Linearität der Jahresrezidivraten: 5 x Rezidivrate von 0.64%). Diese Annahme ist aus retrospektiven Daten sehr gut begründet.
- 1b) 40-50 Jahre: Die 5-Jahresrezidivrate beträgt 1.7% (= bei Annahme von Linearität der Jahresrezidivraten: 5 x Rezidivrate von 0.34%). Diese Annahme ist ebenfalls aus retrospektiven Daten sehr gut begründet.
- 1c) über 50 Jahre: Die 5-Jahresrezidivrate beträgt 1.0% (= bei Annahme von Linearität der Jahresrezidivraten: 5 x Rezidivrate von 0.2%). Diese Annahme ist ebenfalls aus retrospektiven Daten sehr gut begründet.
2. Der Altersverteilung des Patientenstroms besteht aus 6.3% Patienten im Alter von 35-40, 19.3% im Alter von 41-50 und 74.3% im Alter von über 50 Jahren.
3. Szenario A: Insgesamt können 200 Patienten/Jahr rekrutiert werden.  
Szenario B: es können 50 Patienten im Alter von 35-40 Jahre, 100 Patienten im Alter vom 41-50 und 250 Patienten im Alter von über 50 Jahren jährlich rekrutiert werden.

### **9.3 Überblick über die Hypothesen in den drei Altersgruppen:**

1 Patientinnen mit **Alter 35 - 40 Jahren:**

Legt man obige Hypothesen mithilfe der oberen und unteren Schranken (siehe Studien von Bartelink, Start B und Whelan) auf die 5-Jahreslokalrezidivrate  $p_5$  um, so gilt:

$$H_0: p_5 \leq 3.6\% (= 5 \times 0.72\% \text{ (Whelan)})$$

$$H_1: p_5 > 3.6\%$$

Um diese Hypothese zu testen, brauchen wir im Schnitt  $n = 62$  Patienten, wobei wir dann eine Güte des Tests von 90% haben uns korrekterweise für H<sub>1</sub> zu entscheiden, falls  $p_5 = 10\%$  (= 5 x 2% (Bartelink)) oder mehr ist.

## 2. Patientinnen mit Alter 41-50:

Legt man obige Hypothesen auf die 5-Jahresrezidivrate  $p_5$  um, so gilt:

$$\begin{aligned} H_0: p_5 &\leq 3.6\% \quad (= 5 \times 0.72\% \text{ (Whelan)}) \\ H_1: p_5 &> 3.6\% \end{aligned}$$

Dazu brauchen wir im Schnitt  $n = 139$  Patienten, wobei wir eine Güte von 90% haben uns korrekterweise für  $H_1$  zu entscheiden, falls  $p_5 = 6\%$  ( $= 5 \times 1.2\%$  Bartelink) oder mehr ist.

## 3. Patientinnen mit Alter über 50 Jahren:

$$\begin{aligned} H_0: p_5 &\leq 2\% \quad (= 5 \times 0.4\% \text{ (Start B)}) \\ H_1: p_5 &> 2\% \end{aligned}$$

Dazu brauchen wir im Schnitt  $n = 232$  Patienten, wobei wir eine Güte von 90% haben uns korrekterweise für  $H_1$  zu entscheiden, falls  $p_5 = 3.5\%$  ( $= 5 \times 0.7\%$  (Bartelink) oder mehr ist.

Der Fehler 1. Art wird mit 5%, der Fehler 2. Art mit 10% festgelegt.

Der Stichprobenumfang wird also nicht im Vorhinein festgelegt, sondern es werden Probanden bis zur 5-Jahreskontrolle verfolgt und dann wird bei jedem Probanden das Vorliegen der Hypothesen  $H_0$  und  $H_1$  regelmäßig geprüft, bis eine Entscheidung für  $H_0$  oder  $H_1$  getroffen werden kann. Probanden, die aus verschiedenen Gründen die 5-Jahreskontrolle nicht erreichen, werden von der Analyse ausgenommen. Das heißt die beobachtete 5-Jahreslokalrezidivrate ist der Prozentanteil derjenigen Probanden die ein Lokalrezidiv während 5 Jahren ausgebildet haben bezogen auf alle die bei der 5-Jahreskontrolle untersucht werden. Probanden, die ein Lokalrezidiv innerhalb von 5 Jahren ausbilden und aus der Studie vorzeitig ausfallen werden hingegen dennoch gezählt.

## 9.4 Durchschnittliche Studiendauer (exemplarische Annahmen):

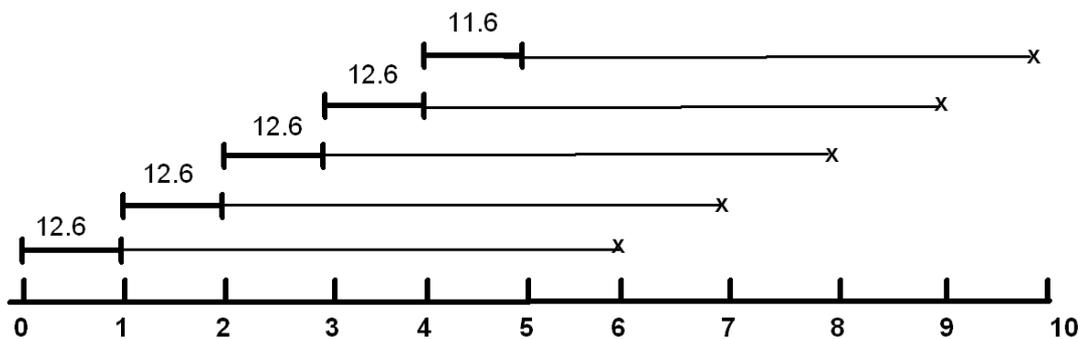
### 9.4.1 Szenario A: 200 Patienten können pro Jahr rekrutiert werden

- a) Unter Berücksichtigung der Annahmen und der formulierten Hypothesen, können in der Altersgruppe 35-40 Jahre pro Jahr durchschnittlich 12.6 Patienten rekrutiert werden, das bedeutet dann 4.9 Jahre bis die 62 Patienten komplett sind. Summiert man die 5 Jahre dazu sind dies dann durchschnittlich 9.9 Jahre.
- b) In der Altersgruppe 41-50 können im Jahr durchschnittlich 39 Patienten rekrutiert werden, das bedeutet 3.6 Jahre bis die 139 Patienten komplett sind. Summiert man die 5 Jahre dazu sind dies dann durchschnittlich 8.6 Jahre.
- c) In der Altersgruppe der über 50-jährigen Patienten können im Jahr durchschnittlich 149 Patienten rekrutiert werden, das bedeutet 1.42 Jahre bis die 232 Patienten komplett sind. Summiert man die 5 Jahre dazu sind dies dann durchschnittlich 6.42 Jahre.

Die folgenden 3 Graphiken geben eine Übersicht über den durchschnittlichen Rekrutierungsprozeß mit einer durchschnittlichen Studiendauer (Szenario A: 200 Patienten/Jahr)

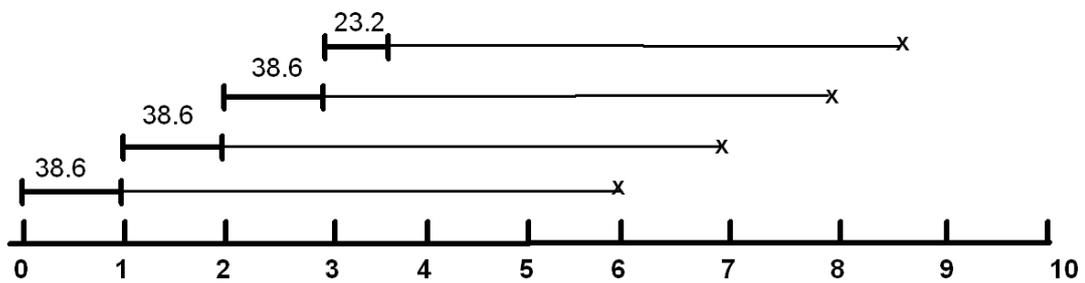
#### Patienten im Alter von 35-40 Jahre: durchschnittliches Szenario

Zum Zeitpunkt 0 wird der erste Patient operiert,  
am Ende des ersten Jahr werden im Schnitt 12.6 Patienten rekrutiert, am Ende  
des 5 Jahres werden 63 Patienten rekrutiert.  
Der letzte Patient erhält zum Zeitpunkt 9.9 Jahre die letzte 5-Jahreskontrolle.



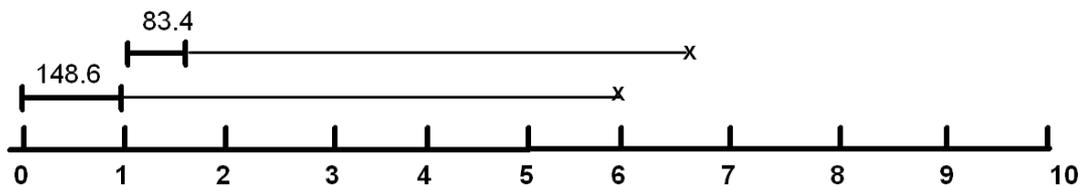
**Patienten im Alter von 41-50 Jahre: durchschnittliches Szenario**

Zum Zeitpunkt 0 wird der erste Patient operiert,  
am Ende des ersten Jahres werden im Schnitt 38.6 Patienten rekrutiert, zum Zeitpunkt  
3.6 Jahre werden 139 Patienten rekrutiert sein.  
Der letzte Patient erhält zum Zeitpunkt 8.6 Jahre die letzte 5-Jahreskontrolle.



**Patienten im Alter über 50 Jahre (durchschnittliches Szenario):**

Zum Zeitpunkt 0 wird erste Patient operiert, am Ende des ersten Jahr werden im Schnitt 149 Patienten rekrutiert, zum Zeitpunkt des 1.42 Jahre werden 232 Patienten rekrutiert sein. Der letzte Patient erhält zum Zeitpunkt 6.42 Jahre die letzte 5-Jahreskontrolle.



#### **9.4.2 Scenario B: Rekrutierung von 400 Patienten/Jahr:**

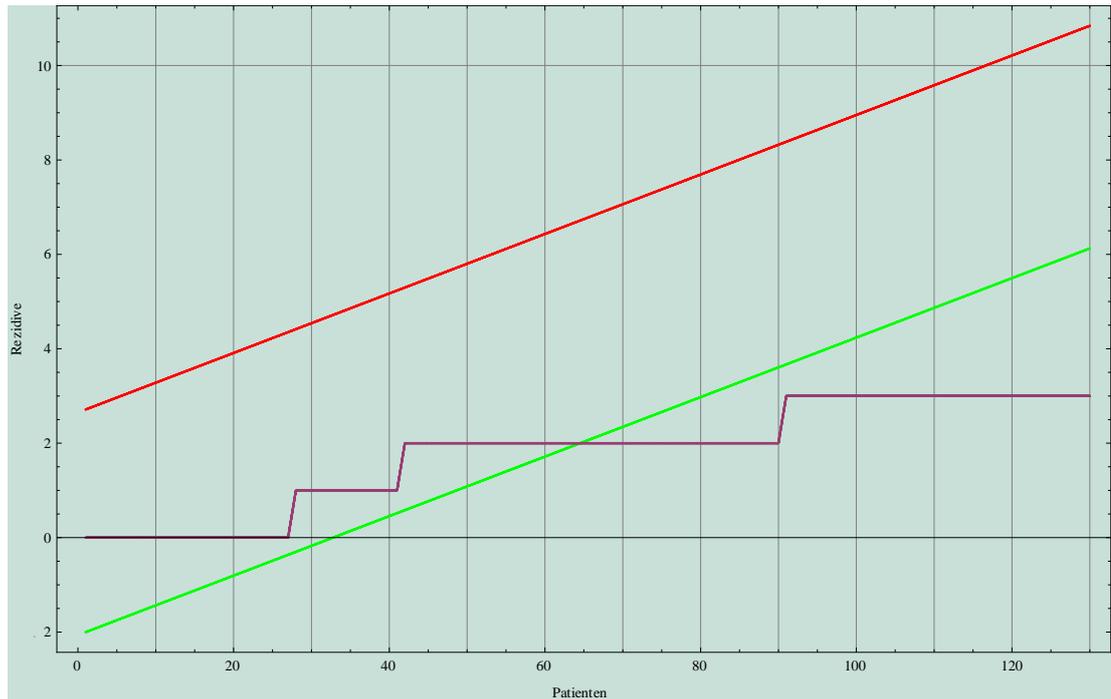
Exemplarische Annahme, dass 50 Patienten/Jahr in der 35-40 jährigen Altersgruppe, 100 Patienten/Jahr für die 40-50 jährige Altersgruppe und 250 Patienten/Jahr älter als 50 Jahre rekrutiert werden können.

Die durchschnittliche Studiendauer beträgt 6.24 Jahre in der Altersgruppe 35-40 Jahre, 6.39 Jahre in der Altersgruppe 40-50 und 5.9 Jahre für Patienten älter als 50 Jahre.

#### **9.5 Entscheidungsregeln für diese drei sequentiellen Stichprobenpläne:**

Falls ein Rezidiv auftritt wird in der Graphik eine Einheit nach oben und eine Einheit nach rechts eingezeichnet, ansonsten eine Einheit nach rechts. Das erste Mal, wenn die Treppenfunktion die obere Linie durchkreuzt wird Hypothese H1 angenommen, wenn die Treppenfunktion die untere Linie durchkreuzt wird die Hypothese H0 angenommen.

Hier ein Beispiel wie dies bei den 35-40 Jährigen aussehen könnte:



In diesem Beispiel wird nach dem 65 Patienten gestoppt und die  $H_0$ -Hypothese angenommen.

## 9.6 Schätzung der jährlichen Lokalrezidivraten

Die jährlichen Lokalrezidivraten werden im Rahmen einer Kaplan-Meier Auswertung geschätzt und Unter- und Obergrenzen dafür mit 95% Konfidenzintervallen angegeben.

## **9.7 Vorzeitige Beendigung der Studie**

Um in der Latenzzeit bis zum Vorliegen der 5-Jahresnachbeobachtungen den Verlauf der Studie abschätzen zu können, werden auch die Schätzungen für die 1-Jahresrezidive in einem SPRT-Verfahren ausgewertet. Falls innerhalb kurzer Zeit zu viele 1-Jahresrezidive auftreten, muss die Studie gestoppt werden. Um dies zu quantifizieren, werden für die jeweiligen Altersgruppen daher drei Hypothesen für die 1-Jahresrezidivwahrscheinlichkeiten aufgestellt:

Alter 35-40:  $H_0: p_1 \leq 0,72\%$  vs  $H_1: p_1 > 0,72\%$  mit  $p_2 = 4,0\%$

Alter 41-50:  $H_0: p_1 \leq 0,72\%$  vs  $H_1: p_1 > 0,72\%$  mit  $p_2 = 2,4\%$

Alter 51+:  $H_0: p_1 \leq 0,4\%$  vs  $H_1: p_1 > 0,4\%$  mit  $p_2 = 1,4\%$

Es ergeben sich damit Abbruchkriterien (d. h. H1 muss angenommen werden), wenn ...

Alter 35-40:

- ... bis zum inkl. 18ten Patienten oder früher 2 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 70ten Patienten oder früher 3 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 122ten Patienten oder früher 4 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 174ten Patienten oder früher 5 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 226ten Patienten oder früher 6 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 278ten Patienten oder früher 7 oder mehr Rezidive auftreten

Alter 41-50:

- ... bis zum inkl. 45ten Patienten oder früher 3 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 116ten Patienten oder früher 4 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 188ten Patienten oder früher 5 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 259ten Patienten oder früher 6 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 331ten Patienten oder früher 7 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 403ten Patienten oder früher 8 oder mehr Rezidive auftreten

Alter 51+:

- ... bis zum inkl. 89ten Patienten oder früher 3 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 214ten Patienten oder früher 4 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 339ten Patienten oder früher 5 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 464ten Patienten oder früher 6 oder mehr Rezidive auftreten
- ... bis zum inkl. 589ten Patienten oder früher 7 oder mehr Rezidive auftreten

## FLOW CHART:

|                            | APP I     |           | APP II            | APP III                         |           | APP IV            | APP V          | APP VI                   | APP VII              | APP VIII – XII                     |
|----------------------------|-----------|-----------|-------------------|---------------------------------|-----------|-------------------|----------------|--------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Week                       | 0-2 präop | OP/ IOERT | Up to 1 wk prä-RT | WBRT wk 1 (start wk 6-8 postop) | WBRT wk 2 | WBRT wk 3         | 4 wk post WBRT | 4-5 Months (post - WBRT) | 13 Month (post WBRT) | Year 2-6 once a Year (post - WBRT) |
| Written consent            | x         |           |                   |                                 |           |                   |                |                          |                      |                                    |
| Anamnesis                  | x         |           |                   |                                 |           |                   |                |                          |                      |                                    |
| Screening for Study        | x         |           |                   |                                 |           |                   |                |                          |                      |                                    |
| In-/exclusion              |           |           | x                 |                                 |           |                   |                |                          |                      |                                    |
| Biopsy                     | x         |           |                   |                                 |           |                   |                |                          |                      |                                    |
| Breast Sonography *        |           |           |                   |                                 |           |                   |                |                          | x                    | X                                  |
| Mammography**              |           |           |                   |                                 |           |                   |                |                          | x                    | X                                  |
| Staging - Imaging*         | x         |           |                   |                                 |           |                   |                |                          | x                    | x                                  |
| Lab analysis *             | x         |           |                   | x                               |           | x                 | x              | x                        | x                    | X                                  |
| Operation                  |           | x         |                   |                                 |           |                   |                |                          |                      |                                    |
| Radiotherapy               |           | 10 Gy     |                   | 2,7Gy x5                        | 2,7Gyx5   | 2,7Gyx5           |                |                          |                      |                                    |
| Clinical investigation     | x         |           |                   | x                               | x         | x                 | x              | x                        | x                    | X                                  |
| Photographic documentation | x         |           |                   | x Prior to WBRT                 |           |                   | x              | x                        | x                    | x                                  |
| Toxicity assessment        |           |           |                   |                                 |           | CTC (end of WBRT) | CTC            | LENT-SOMA                | LENT-SOMA            | LENT-SOMA                          |
| Cosmetic Scoring           |           |           |                   | X Prior to WBRT                 |           |                   |                | x                        | x                    | x                                  |
| Fat necrosis               |           |           |                   |                                 |           |                   |                |                          |                      | App IX-XII X                       |
| Surgical technique         |           |           | x                 |                                 |           |                   |                |                          |                      |                                    |

\* Optionale Untersuchungen, die im Ermessen des teilnehmenden Zentrums liegen

\*\* Falls diese aus klinischen Gründen unmöglich ist, so müssen gleichwertige Verfahren wie Ultraschall und oder MRT zum Einsatz kommen.

## 11.0 ZUSAMMENFASSUNG:

### Titel:

**HIOB-Studie: Hypofraktionierung nach Intra-Operativem Boost des Tumorbetts in der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinomes**

IOERT als antizipiertes Boostverfahren beim Mammakarzinom des Stadiums I und II mit nachfolgender Hypofraktionierter Ganzbrustbestrahlung- eine neue strahlentherapeutische Therapieoption

### Primäres Studienziel:

Primärer Endpunkt ist der Nachweis der **Überlegenheit des neuen hypofraktionierten Bestrahlungsschemas in Kombination mit einer IOERT** des Tumorbetts (10 Gy RefD-(11,1 Gy Dmax) IOERT + 15 x 2,7 Ganzbrust) **hinsichtlich lokaler Kontrolle** gegenüber dem Standardschema mit konventioneller Fraktionierung und perkutanem Tumorbett-Boost (25 x 2 Gy Ganzbrust + 5 x 2Gy Elektronenboost). **Dies liegt dann vor, wenn die definierten unteren Grenzwerte der 5 Jahres-Raten an In-Brustrezidiven - dreier alterstratifizierter Patientinnengruppen: 35- 40 Lj, 41 – 50 Lj. und > 50 Lj. unterschritten werden.**

| <i>Altergruppe Lj</i>  | <i>Literatur:</i> | <i>LR per anno:</i> | <i>LR nach 5 Jahren:</i> |
|------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|
| <u>Alter &gt; 50</u>   | Bartelink         | <b>0,7%</b>         | <b>3,5%</b>              |
|                        | START B           | <b>0,4 %</b>        | <b>2,0%</b>              |
| <u>Alter 41 - 50:</u>  | Bartelink         | <b>1,2%</b>         | <b>6,0%</b>              |
|                        | Whelan            | <b>0,72%</b>        | <b>3,6%</b>              |
| <u>Alter ≤ 35 - 40</u> | Bartelink         | <b>2%</b>           | <b>10%</b>               |
|                        | Whelan            | <b>0,72%</b>        | <b>3,6%</b>              |

Primärer Zielparameter: In-Brust- Tumorkontrolle

Sekundärer Zielparameter: Krankheitsfreies Überleben

Tertiärer Zielparameter: Akut- und Spättoxizitätserfassung inklusive kosmetischen Langzeitergebnissen.

Studiendesign: Prospektive einarmige multizentrische Überlegenheitsstudie; drei Gruppen mit je einem Arm

Statistik:

Sequentieller Quotiententest

**Fallzahlschätzung:** wird nicht dezidiert festgelegt, erforderliche Fallzahl hängt von tatsächlich beobachteten Ereignissen ab. Grundannahme: bei Rezidivraten und Altersverteilungen analog eigenem historischem Vergleichskollektiv: 1000 Patientinnen (200 Pat. / Jahr)

**Studienzentrum:**

UK für Radiotherapie und Radio-Onkologie  
 UK für Spezielle Gynäkologie und Brustzentrum  
 Landeskrankenhaus Salzburg, Universitätsklinikum der PMU

**Studienpopulation:**

**Einschlußkriterien:**

- a. Histologisch verifiziertes invasives Mammacarcinom
- b. Alter  $\geq$  35 Jahre
- c. Tumorgröße: T1-2
- d. Nodalstatus: N0-1
- e. OP – Radikalität: R0; mind. d.h mikroskopische Randfreiheit (ago-online.de).
- f. Max. zulässig ist eine multifokale Anordnung der inv. Herde in einem Quadranten dh. laut internationaler Definition, in einem Abstand von  $< 5$  cm zueinander.
- g. G1-3
- h. Hormonrezeptorstatus: ÖR und PR positiv oder negativ in allen Kombinationen
- i. Her-2-neu-Status: Positiv (+++) oder negativ.
- j. unterschriebene Patienteneinverständniserklärung

**Ausschlußkriterien:**

- a. Reine In situ Karzinome
- b. Alter unter 35 Jahre
- c. Tumorgröße: Ab T3
- d. Nodalstatus: Ab N2
- e. Klinische Notwendigkeit den regionären Lymphabfluß zu bestrahlen.
- f. OP-Radikalität: R1

- g. Nachexzision nach erfolgtem IORT – Boost
- h. Sekundäre sofortige Mastektomie (nicht verursacht durch ein Lokalrezidiv)
- i. Multizentrität, d.h laut internationaler Definition Herde in einem Abstand von > 5 cm.
- j. Radiotherapeutische Vorbehandlung der erkrankten Brust
- k. Karnofskyindex < 70%
- l. Mixed connective tissue diseases einschließlich rheumatische Polyarthritis, Thrombangitis obliterans
- m. Chronische vorbestehende Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose, Pneumokoniosen, Allergie vom Spättyp wie Farmerlunge, Vogelzüchterlunge; Asthma bronchiale, Lungenemphysem, COPD ab III
- n. Kardiale Vorerkrankungen: Wie manifeste KHK, Z.n. Myokardinfarkt, SM- pflichtige Rhythmusstörungen oder implantierte Defibrillatoren
- o. Metastasierte Patienten
- p. Fehlende Patienteneinverständniserklärung
- q. Brustgröße > 2500 ml (PTV – Volumen).
- r. Festgestellte Schwangerschaft
- s. Beidseitiges Mammakarzinom

### **Therapie:**

- Brusterhaltendes Therapieverfahren:

### **Operation:**

Radikale Tumorentfernung mittels Mammasegmentresektion, Lumpektomie oder Tumorresektion und Erhebung des Lymphknotenstatus durch Sentinelnodemarkierung Eine Tumorbettmarkierung mit röntgendichten Klipps sollte angestrebt werden, liegt aber im Ermessen des teilnehmenden Zentrums.

### **Radiotherapie:**

- Intraoperative Radiotherapie : 11,1 Gy Elektronenboost auf das Tumorbett als D max

- Postoperative Radiotherapie: Tangentiale Ganzbrustbestrahlung über einen 3D-geplanten Bestrahlungsplan in der Dosierung 2,7 Gy/Fraktion/Tag, 5x/Woche, insgesamt 15 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 40,5 Gy. Beginn im Zeitfenster 6-8 Wochen postoperativ.
- Keine regionäre LA-Bestrahlung

#### Diagnostik eines In-Brust-Rezidivs

Mammographie. Falls diese aus klinischen Gründen unmöglich ist, so müssen gleichwertige Verfahren wie Ultraschall und oder MRT zum Einsatz kommen. Zusätzliche Untersuchungen zur Mammographie im Routineeinsatz liegen im Ermessen des teilnehmenden Zentrums.

Histopathologische Sicherung.

Screeningorientiertes Staging. Untersuchungen dazu liegen im Ermessen des teilnehmenden Zentrums:

Thoraxröntgen, Abdomensonographie, Labor, Ultraschall, thorakoabdominale CT, MRT Skeletscan, Cerebral-CT/MRT, PET-CT etc.

Studiendauer/Patient: Ereignis - und- Altersgruppenabhängig: Maximal 10 Jahre für Szenario A , sowie maximal 6,4 Jahre für Szenario B.

## 12.0 LITERATUR

1. B.Fisher, S.Anderson, J.Bryant, R.G. Margolese, M. Deutsch, E.R. Fisher, J-H Jeong and N.Wolmark Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breastcancer NEJM Oct. 17, 2002: 347(16):1233-41
2. U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani, M. Greco, R. Saccozzi, A. Luini, M. Aguilar and E. Marubini. Twenty year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breastcancer; NEJM Oct. 17, 2002:347(16):1227-1232
3. Veronesi U, Marubini E., Mariani L., Galimberti V., Veronesi P., Salvadori B., Zucali R.; Radiotherapy after breast conserving therapy in small breast carcinoma: Long term results of a randomized trial. Ann Oncol 2001, July; 12(7):997 - 1003
4. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N; Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less; , JCO Oct. 15 2002: 20(20): 4141-9
5. Van de Steene J, Soete G, Storme G Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. Radiotherapy and Oncology June 2000; Vol.55(3):263-72
6. Van de Steene J, Vinh-Hung V, Cutuli B, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. Radiotherapy and Oncology; July 2004; vol.72(1):35-43
7. Liljegren G., Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five year results of a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer study Group.
8. M. Clark, R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, V. Evans, J. Godwin, R. Gray, C. Hicks, S. James, E. MacKinnon, P. McGale, T. McHugh, R. Peto, C. Taylor, Y. Wang. 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 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Lancet 2005, December 17; Vol 366:2087-2106.
9. R. Holland, S.H.J. Veling, M. Mravunac and J.H.C.L. Hendriks. Histologic Multifocality of Tis, T1 – 2 Breast Carcinomas. Implications for Clinical Trials of Breast-Conserving Surgery. Cancer 1985, September 1; Vol 56:979-990
10. Van Limbergen E., Van den Bogaert W., Van der Schueren E., Rijnders A. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control. Radiotherapy and Oncology; January 1987; Vol.8(1):1-9
11. Romestaing P., Lehingue Y, Carrie C, et al; Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of a early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997 ; Vol. 15:963-8

12. H. Bartelink, J-C Horiot, P. Poortmans, H Struikmans, W. Van Den Bogaert, I. Barillot, A. Fourquet, J Borger, J. Jager, W. Hoogenraad, L. Collette, and M. Pierart. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation. EORTC 22881, NEJM 2001, November 8; Vol 345(19): 1378-1387.
13. N. Antonini, H. Jones, J.C. Horiot, P. Poortsman, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, I. Barillot, A. Fourquet, J. Jager, W. Hoogenraad, L. Collette, M. Pierart, G. Hart and H. Bartelink. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC 22881-10882;. Radiotherapy and Oncology 2007; Vol 82: 265-271.
- 13 a. Marc A. Bollett, B. Sigal-Zafrani, V. Mazeau, A. Savignoni, A. de la Rochefordiere, A. Vincent-Salomon, R. Salmon, F. Campana, Y.M. Kirova, R. Dendale, A. Fourquet. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. Radiotherapy and Oncology 82 (2007) 272-280.
- 13 b. P.T Truong M.D, C.M., F.R.C.P.C., S.O.Jones, B.Sc., H.A. Kader, M.D., F.R.C.P.C., E.S. Wai, M.D., F.R.C.P.C, C.H.Speers, B.A., A.S.Alexander, M.D., F.R.C.P.C., and Ivo A. Olivotto, M.D., F.R.C.P.C. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 73, No.2, pp. 357-364, 2009.
- 13 c. E. Touboul, M.D, L. Buffat, M.D, Y. Belkacemi, M.D, J-P Lefranc, M.D., S. Uzan, M.D., P Lhuillier, M.D., C Faivre, M.D, J. Huart, M.D, J-P Lotz, M.D, M. Antoine, M.D, F. Pene, M.D., J. Blondon, M.D, V. Izrael, M.D, A. Laugier, M.D, M. Schlienger, M.D, and M. Housset, M.D. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 43, No.1, pp. 25-38, 1999.
- 13 d. I. Gage, M.D, A. Recht, M.D, R. Gelman, Ph.D., A.J. Nixon, M.D., B. Silver, B.A, B.A. Bornstein, M.D. and J.R. Harris, M.D. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy; Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 33, No.2., pp. 245-251, 1995.
- 13 e. P.H.M. Elkhuisen, M.D., M.J. Van de Vijver, M.D., Ph.D., J. Hermanns, Ph.D., H.M. Zonderland, M.D, C.J.H. Van de Velde, M.D., Ph.D., and Jan-Willem H. Leer, M.D., Ph.D.; local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: High incidence in young patients and association with poor survival; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 40, No. 4, pp. 859-867, 1998.
- 13 f. A. C. Voogd, M. Nielsen, J.L.Peterse, M. Blichert-Toft, H. Bartelink, M. Overgaard, G. van Tienhoven, K.W. Andresen, R.J. Sylverster and J. A. van Dongen; Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: Pooled results of two large European randomized trials; Journal of Clinical Oncology, Vol 19, no 6 (March 15), 2001; pp 1688-1697;
- 13 g. T. E. Smith, M.D, D. Lee, M.D., B.C. Turner, M.D, D. Carter, M.D, and B.G. Haffty, M.D.; True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: An analysis of clinical and pathologic differences and their implications on natural history, prognoses and therapeutic management; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 48, No. 5, pp. 1281-1289, 2000.

- 13 h. A.de la Rochefordiere MD, F. Campana MD, J.Fenton MD, J.R. Vilcoq MD, A. Fourquet MD, B. Asselain MD, S.M. Scholl MD, Prof P. Pouillart MD, J.-C. Durand MD and H. Magdelenat PHD ; Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma ; The Lancet, Volume 341, Issue 8852, 24 April 1993, pages 1039-1043.
- 13.i: Guiliano AE, McCall L., Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K; Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010 Sep;252(3):426-32;
- 13j: Guiliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M; Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis:A randomized clinical trial. *JAMA* 2011 Feb9;305(6):569-75
14. F.Sedlmayer,G. Fastner, F. Merz, H. Deutschmann, R. Reitsamer, C. Menzel, A. Ciabattoni, A. Petrucci, E. Hager, N. Willich, R. Orecchia, V. Valentini on behalf of the ISIORT Europe. IORT with Electrons as Boost Strategy during Breast Conserving Therapy in Limited Stage Breast Cancer: Results of an ISIORT Pooled Analysis. *Strahlentherapie und Onkologie* Dezember 2007;Vol 183 (Sondernr.2):32-4
15. R. Reitsamer, F. Sedlmayer, M.Kopp, G. Kametrise, C. Menzel, H. Deutschmann, O. Nairz, W. Hitzl and F. Peintinger.The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer : Results and considerations. *Int.J.Cancer* 2006, December 27; Vol 118: 2882 - 2887
16. . R. Reitsamer, Peintinger F., Sedlmayer F., Kopp M., Menzel C., Cimpoa W., Glück S., Rahim H., Kopp P., Deutschmann H., Merz F., Brandis M and Kogelnik H Intraoperative radiotherapy given as a boost after Breast-conserving surgery in breast cancer patients.. *Eu J Cancer* August 2002 ; Vol 38 (12) :1607-1610
17. Y. Yamada, I. Ackerman, E. Franssen, R.G. MacKenzie and G. Thomas Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer ? Abstract : *Int. J. of Radiation Oncology Biology Physics* ; Vol. 44, Issue 1, 1 April 1999 : pp 99-104
18. I.A. Olivotto, L.M.Weir, C.Kim-Sing, C.D. Bajdik, C.H. Trevisan, C.M. Doll, W-Y. Lam, V.E. Basco, S.M. Jackson Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiotherapy and Oncology* 1996, Vol.41:7-13
19. W. Shelley, M. Brundage, C. Hayter, L. Paszat, S. Zhou and W. Mackillop A Shorter Fractionation Schedule For Postlumpectomy Breast Cancer Patients. *Int. J. Radiation Biol. Phys* ;2000, Vol. 47, No. 5 :1219-1228.
20. R.M. Clark, T. Whelan, M. Levine, R. Roberts, A. Willan, P. McCulloch, M. Lipa, R.H. Wilkinson, L.J. Mahoney.Randomized Clinical Trial of Breast Irradiation Following Lumpectomy and Axillary Dissection for Node-Negative Breast Cancer : an Update. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 88, No. 22, November 20, 1996

21. D.V. Ash, E :A. Benson, J:R Sainsbury, C.Round and C. Head. Seven - yearfollow-up on 334 patients treated by breast conserving surgery and short course radical postoperative radiotherapy : A report of the Yorkshire breast cancer group Clinical Oncology 1995; Volume 7, Issue 2, pages 93-96. Abstract
22. T. Whelan, R. MacKenzie, J.Julian, M. Levine, W. Shelley, L. Grimard, B. Lada, H. Lukka, F. Perera, A. Fyles, E. Laukkanen, S. Gulavita, V. Benk, B. Szetchman Randomized Trial of Breast Irradiation Schedules After Lumpectomy for Women With Lymph Node-negative Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute, Vol.94, N0. 15, August 7, 2002.
- 22a. T. Whelan, J.-P. Pignol, Mark N. Levine et al; Long-Term Results of hypofractionated Radiation Therapy of Breast Cancer; NEJM 2010; 362:513-20
23. J.R. Owen, Anita Ashton, J.M. Bliss, J. Homewood, C. Harper, J. Hanson, J. Haviland, S.M. Bentzen and J.R. Yarnold.Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision : Long-term results of a randomised trial. Lancet Oncol 2006, May 17 ; Vol.7 :467-71.
24. John Yarnold, Anita Ashton, Judith Bliss, Janis Homewood, Caroline Harper, Jane Hanson, Jo Haviland, Soren Bentzen and Roger Owen Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer : Long – term results of a randomised trial. Radiotherapy and Oncology 2005, Vol 75 : 9-17
25. . S.M. Bentzen, RK Agrawal, Aird EG, Barret JM, Barret-Lee PJ,Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen, JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K and Yarnold JR.The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early braest cancer: a randomised trial. The Lancet 2008, March 29;Vol 371(9618):1098-1107
26. S.M. Bentzen, RK Agrawal, Aird EG, Barret JM, Barret-Lee PJ, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen, JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K and Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.Lancet Oncol, April 2008; 9(4): 331-341
27. T. J. Whelan, Do-Hoon Kim and J. Sussman Clinical Experience Using Hypofractionated Radiation Schedules in Breast Cancer.; Semin Radiat Oncol 2008; Vol 18:257-264.
28. J. Yarnold, A. Ashton, J. Bliss , J. Homewood, C. harper, J. hanson, J. haviland, s. Bentzen and R. Owen. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long term results of a randomised trial: Radiotherapy and Oncology 2005; vol. 75: 9.17
- 28.a. A.K Bathnagar, S. Beriwal, D.E Heron et al. Initial Outcomes Analysis for Large Multicenter Integrated Cancer Network Implementation of Intensity Modulated Radiation Therapy for Breast Cancer. The Breast Journal; 2009;15(5):468-474.

29. G:B Ivaldi, M:C: Leonardi, R. Orecchia, D. Zerini, A. Morra, V.Galimberti, G.Gatti, A. Luini, P. Veronesi, M. Ciocca, C. Sangalli, C. Fodor and U. Veronesi. Preliminary results of electron intraoperative therapy Boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 1 oct. 2008; Vol 72(2):485-93
30. Van Limbergen, Van der Schueren E., Van Tongelen K. Radiotherapy and Oncology; Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer.1. Proposal of a quantitative scoring system. *Radiotherapy and Oncology*; November 1989; Vol.16(3):159-67
31. . J.R. Harris, M.B. Levene, G. Svensson and S. Hellman; Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 5, pp 257- 261, 2/1979).
32. J. Hartung, B. Elpelt, K. Klösener *Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*, 15. Auflage Oldenbourg Verlag
33. Nairz O, Deutschmann H, Kopp M, Wurstbauer K, Kametrise G, Fastner G, Merz F, Reitsamer R, Menzel C, Sedlmayer F. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlentherapie Onkologie*, 2006 Jun., 182 (6), 342-8
34. Lovey K, Fodor J, Major T, Szabo E, Orosz Z, Sulyok Z, Janvary L, Frohlich G, Kasler M, Polgar C (2007) Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy—4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(3):724–731.
35. McCulley SJ, Macmillan RD. Therapeutic mammoplasty: analysis of 50 consecutive cases. *Br J Plast Surg.* 2005;58:902–7.
36. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1375-91.

**Appendix I: Registrierung**

Patienten ID:.....

Datum der Einverständniserklärung YYYY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja ()            nein ()  
 wenn ja:            BB ()  
                   BB,GOT,GPT,GGT,CA 15/3,alkal. Phosphatase, Calcium, Creatinin,  
                   Kalium ()  
                   andere:.....

Zusätzliche Staging-Untersuchungen: ja ()            nein ()  
 wenn ja;            Thoraxröntgen ()  
                           Abdomensonographie ()  
                           Knochenszintigraphie ()  
                           andere:.....

M0- Bestätigung: ()

Positive Biopsie/Zytologie: ()

Photodokumentation: ja ()            nein ()

Anamnese: ja ()            nein ()

Klinische Untersuchung: ja ()            nein ()

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix IIa: Inklusion/Exklusion (Endhistologie sowie IOERT Protokoll)**

Histologie:                    IDC   

                                  ILC   

                                  kombiniert IDC+ILC

                                  Tubulär

                                  Medullär

                                  Metaplastisch

                                  Muzinös

                                  kombiniert IDC+ tubulär

                                  kombiniert IDC+ muzinös

                                  kombiniert Tubulär + lobulär

                                  NST

                                  kombiniert NST + ILC

                                  kombiniert NST + tubular

                                  kombiniert NST + muzinös

EIC pos./DCIS dominant :                    ja                     nein

Multifokalität (gleicher Quadrant):    ja                     nein

T – Stadium (0-2,x):.....

N- Stadium (0-1, x):.....

Grading (1-3,x):.....

Hormonrezeptorstatus:                    pos                     neg

Östrogenrezeptor (ER):                    pos                     neg

Progesteronrezeptor (PR):                    pos                     neg

Her2-neu Rezeptor:                    pos                     neg

KI-76 %:.....                    nicht durchgeführt

Resektionsstatus:                    R0                     R1

Re-exzision nach IORT (wenn ja, bitte kommentieren):    ja                     nein

Definitive freie Resektionsränder (Abstände) in mm:.....

Sekundäre Mastektomie (sofort, Nicht auf Grund eines Rezidives; wenn ja, bitte kommentieren):

                                  ja                     nein

**Appendix IIa:**

Untersuchungsmodalität zur Tiefenbestimmung des Boost-PTV:

Ultraschall   
 Sonde   
 CT   
 nicht durchgeführt

IORT – Elektronenenergie (MeV):.....

Tubusdurchmesser (cm):.....

Tubuslänge (cm):.....

Volumen der D90 (>10 Gy) ml:.....

Reseziertes Brustgewebe in g:.....

Tiefe (von 90% = 10 Gy) in mm:.....

Tubusschräge (Bevel angle) (°):.....

Bleiabschirmung an der Brustwand: ja  nein

Datum der Operation YYYY/MM/DD:.....

Operationstechnik:

Lumpektomie/Segmentresektion:   
 OPS I:   
 OPS II:

Lokale Komplikationen (die Operation betreffend (Blutung, Entzündung, Fistel etc.) Nicht in Verbindung mit einer akuten Strahlenreaktion; wenn ja bitte kommentieren):

ja  nein

Antihormonelle Therapie:

ja  nein

Geplante Chemotherapie:

ja  nein

wenn ja Schema und Anzahl der Zyklen:

Datum des Studieneintritts YYYY/MM/DD:.....

Screening-Fehler (wenn ja bitte kommentieren): ja  nein

**Appendix II a:**

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix IIb (neoadjuvante Therapie):** Inklusion/Exklusion (Endhistologie sowie IOERT Protokoll)

Histologie:                    IDC      
                                   ILC      
                                   kombiniert IDC+ILC   
                                   Tubulär   
                                   Medullär   
                                   Metaplastisch   
                                   Muzinös   
                                   kombiniert IDC+ tubulär   
                                   kombiniert IDC+ muzinös   
                                   kombiniert Tubulär + lobulär   
                                   NST   
                                   kombiniert NST + ILC   
                                   kombiniert NST + tubular   
                                   kombiniert NST + muzinös

EIC pos./DCIS dominant :                    ja                     nein

Multifokalität (gleicher Quadrant):    ja                     nein

cT – Stadium (0-2,x):.....

cN- Stadium (0-1, x):.....

cGrading (1-3,x):.....

cCR: ja                     nein , wenn nein:  
                                   cPR   
                                   “no change”

ypT – Stadium (0-2,x):.....

ypN- Stadium (0-1, x):.....

yGrading (1-3,x):.....

pCR: ja                     nein , wenn nein:  
                                   pPR   
                                   “no change”

Hormonrezeptorstatus:                    pos                     neg

Östrogenrezeptor (ER):                    pos                     neg

Progesteronrezeptor (PR):                    pos                     neg

**Appendix II b:**

Her2-neu Rezeptor: pos () neg ()

KI-76 %:..... nicht durchgeführt ()

Resektionsstatus: R0 () R1 ()

Re-exzision nach IORT (wenn ja, bitte kommentieren): ja () nein ()

Definitive freie Resektionsränder (Abstände) in mm:.....

Sekundäre Mastektomie (sofort, Nicht auf Grund eines Rezidives; wenn ja, bitte kommentieren):

ja () nein ()

Untersuchungsmodalität zur Tiefenbestimmung des Boost-PTV:

Ultraschall ()  
 Sonde ()  
 CT ()  
 nicht durchgeführt ()

IORT – Elektronenenergie (MeV):.....

Tubusdurchmesser (cm):.....

Tubuslänge (cm):.....

Volumen der D90 (&gt;10 Gy) ml:.....

Reseziertes Brustgewebe in g.....

Tiefe (von 90% = 10 Gy) in mm:.....

Tubusschräge (Bevel angle) (°):.....

Bleiabschirmung an der Brustwand: ja () nein ()

Datum der Operation YYYY/MM/DD:.....

Operationstechnik: Lumpektomie/Segmentresektion: ()  
 OPS I: ()  
 OPS II: ()

Lokale Komplikationen (die Operation betreffend (Blutung, Entzündung, Fistel etc.) Nicht in Verbindung mit einer akuten Strahlenreaktion; wenn ja bitte kommentieren):

ja () nein ()

**Appendix IIb**Neoadjuvante Chemotherapie: nein 

ja(), wenn ja:

Schema, Anzahl der Zyklen:

.....

Neoadjuvante antihormnelle Therapie: nein 

ja(), wenn ja:

Substanz und Therapiedauer:

.....

Postop. antihormonelle Therapie:

ja nein 

Postop. geplante Chemotherapie:

ja nein 

wenn ja Schema und Anzahl der Zyklen:

Datum des Studieneintritts YYYY/MM/DD:.....

Screening-Fehler (wenn ja bitte kommentieren): ja nein 

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix III: Woche 1 der Bestrahlung/ Kosmesisbeurteilung vor WBRT – Start**

Datum der Verlaufskontrolle YYYY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja () nein()  
 wenn ja: BB ()  
 andere:.....

Photodokumentation: ja () nein ()

Kosmesisbeurteilung subjectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae

E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scare, loc. teleangiectasia

E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.

E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.

E4: Complications: Skin necrosis

Kosmesisbeurteilung subjectiv objectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae

E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scare, loc. teleangiectasia

E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.

E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.

E4: Complications: Skin necrosis

Beginn der WBRT YYYY/MM/DD:.....

Radiotherapie 5x2,7 Gy/ Woche ( $\Sigma$ 40.5 Gy) (wenn nein, bitte kommentieren): ja () nein ()Alternatives Radiotherapie Schema 5x2 Gy ( $\Sigma$  50 Gy): Ja () nein()

Anderes Schema bitte kommentieren:

Brustvolumen (ml):.....

Screening-Fehler (wenn ja bitte kommentieren): ja () nein ()

IMRT: ja() nein ()

Chemotherapie vor-RT: ja () nein ()

Wenn ja, Schema und Anzahl der Zyklen:

## Appendix III:

Status:.....

1: Tumorfrei

2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)

3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)

4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)

5 Metastasen

6:

7: 6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):

axillär: ()

supraklavikulär: ()

parasternal: ()

0: keine Angaben (unbekannt)

Klinische Untersuchung: Ja ()    nein()

Todesstatus: verstorben nein ()

Ja (), wenn ja:

1 verstorben an der Erkrankung: ()

2 verstorben am Zweitkarzinom: ()

3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren): ()

4 verstorben an unbekannter Ursache: ()

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

## Appendix IV: Bestrahlungsende/Erhebung der akuten Toxizität nach CTC-Scoring-System

Datum der Verlaufskontrolle YY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja  nein   
 wenn ja: BB   
 andere .....

Klinische Untersuchung: ja  nein

Akute Toxizitätsbeurteilung nach CTC:.....

0: None

1: Faint erythema, dry desquamation

2: Moderate to brisk erythema, moderate edema, moist desquamation (mostly confined to skin folds and creases).

3: Confluent moist desquamation > 1.5 cm and not confined to skin folds, pitting edema

4: Skin necrosis or ulceration of dermis (full thickness) may include bleeding not induced by trauma

Bestrahlungspause: ja  nein   
 wenn ja, bitte Ursache und genaue Zeitspanne kommentieren: < 1 week   
 1 week <

Radiotherapie 5x2,7 Gy (wenn nein, bitte kommentieren): ja  nein

Ende der WBRT (TT/MM/JJJJ):.....

Klinische Untersuchung: ja  nein

Status:.....

1: Tumorfrei

2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)

3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)

4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)

5 Metastasen

6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):

axillär:

supraklavikulär:

parasternal:

0: keine Angaben (unbekannt)

Todesstatus: verstorben nein

Ja , wenn ja:

1 verstorben an der Erkrankung:

2 verstorben am Zweitkarzinom:

3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren):

4 verstorben an unbekannter Ursache:

**Appendix IV:**

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

## Appendix V: Follow-up 4 Wochen nach WBRT-Ende/ Erhebung der akuten Toxizität nach CTC-Scoring-System

Datum der Verlaufskontrolle YY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja  nein   
 wenn ja: BB   
 andere .....

Photodokumentation: ja  nein

Klinische Untersuchung: ja  nein

### Akute Toxizitätsbeurteilung nach CTC:

0: None

1: Faint erythema, dry desquamation

2: Moderate to brisk erythema, moderate edema, moist desquamation (mostly confined to skin folds and creases).

3: Confluent moist desquamation > 1.5 cm and not confined to skin folds, pitting edema

4: Skin necrosis or ulceration of dermis (full thickness) may include bleeding not induced by trauma

### Status:.....

1: Tumorfrei

2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)

3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)

4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)

5 Metastasen

6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):

axillär:

supraklavikulär:

parasternal:

0: keine Angaben (unbekannt)

Todesstatus: verstorben nein

Ja , wenn ja:

1 verstorben an der Erkrankung:

2 verstorben am Zweitkarzinom:

3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren):

4 verstorben an unbekannter Ursache:

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

## Appendix V

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix VI: Follow-up 4-5 Monate nach WBRT-Ende/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung.**

Datum der Verlaufskontrolle YYYY/MM/DD:.....

Post-RT Chemotherapie: ja () nein ()

Wenn ja, Schema und Anzahl der Zyklen:

Laboranalyse: ja () nein ()

wenn ja:

BB ()

BB,GOT,GPT,GGT,CA 15/3,alkal. Phosphatase, Calcium, Creatinin, Kalium ()

andere :.....

Zusätzliche Staging-Untersuchungen:

Thoraxröntgen ()

Abdomensonographie ()

Thorax/Abdomen/Becken-CT ()

CT-Schädel ()

MRT-Schädel ()

andere:.....

nicht durchgeführt ()

Klinische Untersuchung: ja () nein ()

Photodokumentation: ja () nein ()

Chronische Toxizitätsbeurteilung nach LENT SOMA Score:

Kosmesisbeurteilung subjectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae

E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scare, loc. teleangiectasia

E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.

E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.

E4: Complications: Skin necrosis

Kosmesisbeurteilung subjectiv objectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae

E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scare, loc. teleangiectasia

E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.

E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.

E4: Complications: Skin necrosis

**Appendix VI:**

Status:.....

1: Tumorfrei

2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)

3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)

4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)

5 Metastasen

6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):

axillär: supraklavikulär: parasternal: 

0: keine Angaben (unbekannt)

Todesstatus: verstorben nein Ja , wenn ja:1 verstorben an der Erkrankung: 2 verstorben am Zweitkarzinom: 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren): 4 verstorben an unbekannter Ursache: 

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....



**Appendix VII:**

Status:.....

1: Tumorfrei

2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)

3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)

4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)

5 Metastasen

6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):

axillär: supraklavikulär: parasternal: 

0: keine Angaben (unbekannt)

Todesstatus: verstorben nein Ja , wenn ja:1 verstorben an der Erkrankung: 2 verstorben am Zweitkarzinom: 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren): 4 verstorben an unbekannter Ursache: 

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix VIII:** Follow-up 2 Jahre nach WBRT-Ende/ Mammographie/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung:

Datum der Verlaufskontrolle YYYY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja () nein ()  
 wenn ja: BB ()  
 BB,GOT,GPT,GGT,CA 15/3,alkal. Phosphatase, Calcium, Creatinin, Kalium ()  
 andere:.....

Klinische Untersuchung: ja () nein ()

Photodokumentation: ja () nein ()

Mammographie (wenn nein, bitte kommentieren): ja () nein ()

Zusätzliche Mammabildgebung: Ultraschall ()  
 MRT ()  
 andere:.....  
 nicht durchgeführt ()

Zusätzliche Staging-Untersuchungen: Thoraxröntgen ()  
 Abdomensonographie ()  
 Thorax/Abdomen/Becken-CT ()  
 CT-Schädel ()  
 MRT-Schädel ()  
 andere:.....  
 nicht durchgeführt ()

Chronische Toxizitätsbeurteilung nach LENT SOMA Score:

Kosmesisbeurteilung subjectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
 E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scars, loc. telangiectasia  
 E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
 E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe telangiectasia.  
 E4: Complications: Skin necrosis

Kosmesisbeurteilung subjectiv objectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
 E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scars, loc. telangiectasia  
 E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
 E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe telangiectasia.  
 E4: Complications: Skin necrosis

**Appendix VIII:**

Status:.....

1: Tumorfrei

2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)

3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)

4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)

5 Metastasen

6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):

axillär: supraklavikulär: parasternal: 

0: keine Angaben (unbekannt)

Todesstatus: verstorben nein Ja , wenn ja:1 verstorben an der Erkrankung: 2 verstorben am Zweitkarzinom: 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren): 4 verstorben an unbekannter Ursache: 

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix IX:** Follow-up 3 Jahre nach WBRT-Ende/ Mammographie/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung:

Datum der Verlaufskontrolle YYYY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja ()            nein ()  
wenn ja: BB ()  
BB,GOT,GPT,GGT,CA 15/3,alkal. Phosphatase, Calcium, Creatinin, Kalium ()  
andere:.....

Klinische Untersuchung: ja ()            nein ()

Photodokumentation: ja ()            nein ()

Mammographie (wenn nein, bitte kommentieren): ja ()            nein ()

Zusätzliche Mammabildgebung:            Ultraschall ()  
MRT ()  
andere:.....  
nicht durchgeführt ()

Zusätzliche Staging-Untersuchungen:            Thoraxröntgen ()  
Abdomensonographie ()  
Thorax/Abdomen/Becken-CT ()  
CT-Schädel ()  
MRT-Schädel ()  
  
andere:.....  
nicht durchgeführt ()

Chronische Toxizitätsbeurteilung nach LENT SOMA Score:

Kosmesisbeurteilung subjectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scars, loc. telangiectasia  
E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe telangiectasia.  
E4: Complications: Skin necrosis

Kosmesisbeurteilung subjectiv objectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scars, loc. telangiectasia  
E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe telangiectasia.  
E4: Complications: Skin necrosis

## Appendix IX:

### Beurteilung der Fettnekrose:

- 0 No fat necrosis
- 1 Asymptomatic fat necrosis (only radiologic and/or cytologic findings)
- 2 Symptomatic fat necrosis not requiring medication (palpable mass with or without mild pain)
- 3 Symptomatic fat necrosis requiring medication (palpable mass with significant pain)
- 4 Symptomatic fat necrosis requiring surgical intervention

### Status:.....

- 1: Tumorfrei
- 2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)
- 3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)
- 4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)
- 5 Metastasen
- 6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):
  - axillär:
  - supraklavikulär:
  - parasternal:
- 0: keine Angaben (unbekannt)

### Todesstatus: verstorben nein

Ja , wenn ja:

- 1 verstorben an der Erkrankung:
- 2 verstorben am Zweitkarzinom:
- 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren):
- 4 verstorben an unbekannter Ursache:

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

**Appendix IX:**

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix X:** Follow-up 4 Jahre nach WBRT-Ende/ Mammographie/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung:

Datum der Verlaufskontrolle YYYY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja ()            nein ()  
wenn ja:            BB ()  
BB,GOT,GPT,GGT,CA 15/3,alkal. Phosphatase, Calcium, Creatinin, Kalium ()  
andere:.....

Klinische Untersuchung: ja ()            nein ()

Photodokumentation:    ja ()            nein ()

Mammographie (wenn nein, bitte kommentieren): ja ()            nein ()

Zusätzliche Mammabildgebung:            Ultraschall ()  
MRT ()  
andere:.....  
nicht durchgeführt ()

Zusätzliche Staging-Untersuchungen:            Thoraxröntgen ()  
Abdomensonographie ()  
Thorax/Abdomen/Becken-CT ()  
CT-Schädel ()  
MRT-Schädel ()  
andere:.....  
nicht durchgeführt ()

Chronische Toxizitätsbeurteilung nach LENT SOMA Score:

Kosmesisbeurteilung subjectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scare, loc. teleangiectasia  
E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.  
E4: Complications: Skin necrosis

Kosmesisbeurteilung subjectiv objectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scare, loc. teleangiectasia  
E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.  
E4: Complications: Skin necrosis

## Appendix X:

### Beurteilung der Fettnekrose:

- 0 No fat necrosis
- 1 Asymptomatic fat necrosis (only radiologic and/or cytologic findings)
- 2 Symptomatic fat necrosis not requiring medication (palpable mass with or without mild pain)
- 3 Symptomatic fat necrosis requiring medication (palpable mass with significant pain)
- 4 Symptomatic fat necrosis requiring surgical intervention

### Status:.....

- 1: Tumorfrei
- 2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)
- 3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)
- 4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)
- 5 Metastasen
- 6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):
  - axillär: ()
  - supraklavikulär: ()
  - parasternal: ()

0: keine Angaben (unbekannt)

### Todesstatus: verstorben nein ()

Ja (), wenn ja:

- 1 verstorben an der Erkrankung: ()
- 2 verstorben am Zweitkarzinom: ()
- 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren): ()
- 4 verstorben an unbekannter Ursache: ()

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

**Appendix X:**

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix XI:** Follow-up 5 Jahre nach WBRT-Ende/ Mammographie/ Erhebung der chronischen Toxizität nach LENT-SOMA Scoring/Kosmesisbeurteilung:

Datum der Verlaufskontrolle YYYY/MM/DD:.....

Laboranalyse: ja () nein ()  
wenn ja: BB ()  
BB,GOT,GPT,GGT,CA 15/3,alkal. Phosphatase, Calcium, Creatinin, Kalium ()  
andere:.....

Klinische Untersuchung: ja () nein ()

Photodokumentation: ja () nein ()

Mammographie (wenn nein, bitte kommentieren): ja () nein ()

Zusätzliche Mammabildgebung: Ultraschall ()  
MRT ()  
andere:.....  
nicht durchgeführt ()

Zusätzliche Staging-Untersuchungen: Thoraxröntgen ()  
Abdomensonographie ()  
Thorax/Abdomen/Becken-CT ()  
CT-Schädel ()  
MRT-Schädel ()  
andere:.....  
nicht durchgeführt ()

Chronische Toxizitätsbeurteilung nach LENT SOMA Score:

Kosmesisbeurteilung subjectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scars, loc. teleangiectasia  
E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.  
E4: Complications: Skin necrosis

Kosmesisbeurteilung subjectiv objectiv (E0-E4):.....

E0: Excellent:No visible therapy related sequelae  
E1: Good: Minimal changes in pigmentation, visible scars, loc. teleangiectasia  
E2: Moderate result: Clear deformation of Breast contour, nipple displacement, marked skin changes.  
E3: Bad result: Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.  
E4: Complications: Skin necrosis

## Appendix XI:

### Beurteilung der Fettnekrose:

- 0 No fat necrosis
- 1 Asymptomatic fat necrosis (only radiologic and/or cytologic findings)
- 2 Symptomatic fat necrosis not requiring medication (palpable mass with or without mild pain)
- 3 Symptomatic fat necrosis requiring medication (palpable mass with significant pain)
- 4 Symptomatic fat necrosis requiring surgical intervention

### Status:.....

- 1: Tumorfrei
- 2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)
- 3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)
- 4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)
- 5 Metastasen
- 6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):
  - axillär: ( )
  - supraklavikulär: ( )
  - parasternal: ( )

0: keine Angaben (unbekannt)

### Todesstatus: verstorben nein ( )

Ja ( ), wenn ja:

- 1 verstorben an der Erkrankung: ( )
- 2 verstorben am Zweitkarzinom: ( )
- 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren): ( )
- 4 verstorben an unbekannter Ursache: ( )

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

**Appendix XII:**

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....



## Appendix XII:

### Beurteilung der Fettnekrose:

- 0 No fat necrosis
- 1 Asymptomatic fat necrosis (only radiologic and/or cytologic findings)
- 2 Symptomatic fat necrosis not requiring medication (palpable mass with or without mild pain)
- 3 Symptomatic fat necrosis requiring medication (palpable mass with significant pain)
- 4 Symptomatic fat necrosis requiring surgical intervention

### Status:.....

- 1: Tumorfrei
- 2: Lokalrezidiv (In-Quadrant)
- 3: Lokalrezidiv (Out-Quadrant)
- 4: Zweittumor (Bitte Histologieangabe)
- 5 Metastasen
- 6: Regionäres Rezidiv (Lymphknotenregion: axillär/supraclaviculär/parasternal):
  - axillär: ()
  - supraklavikulär: ()
  - parasternal: ()

0: keine Angaben (unbekannt)

### Todesstatus: verstorben nein ()

Ja (), wenn ja:

- 1 verstorben an der Erkrankung: ()
- 2 verstorben am Zweitkarzinom: ()
- 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren): ()
- 4 verstorben an unbekannter Ursache: ()

Datum des Lokalrezidives YYYY/MM/DD:.....

Datum des Erstauftrretens von Fernmetastasen YYYY/MM/DD:.....

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

**Appendix XII:**

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Appendix XIII:** Abschlußbogen (Studienende/Studienteilnahme)

Datum der Verlaufskontrolle YYYY/MM/DD:.....

## Ursachen für die Beendigung der Verlaufskontrollen:

- Studienende regulär
- Protokollverstoß , wenn ja:
- RT-Pause > 1 Woche
- Zeitspanne zwischen IOERT und WBI > 8 Wochen (bzw. >9 Monaten bei CTX)
- Zurückgezogene Einverständnis zum Therapieschema lt. Protokoll
- Verweigerung zur weiteren Nachsorge (=fehlende Compliance)
- “Lost to follow up” (z.B unbekannt verzogen)
- Patient verstorben
- Eingetretene Schwangerschaft

Sterbedatum YYYY/MM/DD:.....

Status zum Zeitpunkt des Todes:.....

- 1 verstorben an der Erkrankung:
- 2 verstorben am Zweitkarzinom:
- 3 verstorben an anderer Ursache (bitte kommentieren):
- 4 verstorben an unbekannter Ursache:

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**SAE / SUSAR - Report:**

SAE (“Serious adverse Event”), bitte kommentieren: ()

SUSAR (“Suspected Unexpected Serious Adverse reaction”), bitte kommentieren: ()

Kommentar:

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

Anhang:

## Scoring-Systeme

Frühe Toxizität: CTC- Score

CTC Version 2.0, publish Date: 30 April, 1999

## GRADE

| Adverse Event        | 0    | 1                                  | 2                                                                                                                    | 3                                                                                          | 4                                                                                                                  |
|----------------------|------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Radiation dermatitis | none | Faint erythema or dry desquamation | Moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema | Confluent moist desquamation >1,5cm diameter and not confined to skin folds; pitting edema | Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding no induced by minor trauma or abrasion. |
|                      |      |                                    |                                                                                                                      |                                                                                            |                                                                                                                    |

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

Späte Toxizität: LENT-SOMA

|                                   | GRADE 1                                                | GRADE 2                                    | GRADE 3                                                | GRADE 4                                 |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Subjective</b><br>pain         | Occasional –<br>minimal<br>Hypersensation,<br>Pruritus | Intermittend &<br>tolerable                | Persistent &<br>intense                                | Refractory &<br>excruciating            |
| <b>Objective</b><br>Edema         | Asymptomatic                                           | Symptomatic                                | Secondary<br>dysfunction                               |                                         |
| Fibrosis/<br>Fat necrosis         | Barely palpable<br>increased<br>Density                | Definite increased<br>density and firmness | Very marked<br>density,<br>retraction and<br>fixation  |                                         |
| Teleangiectasia                   | <1/cm <sup>2</sup>                                     | 1/cm <sup>2</sup> – 4/cm <sup>2</sup>      | >4/cm <sup>2</sup>                                     |                                         |
| Lymphedema arm<br>(circumference) | 2 cm – 4 cm increase                                   | >4 cm – 6 cm increase                      | > 6 cm<br>increase                                     | Useless arm,<br>Angiosarcoma            |
| Retraction/Atrophy                | 10%-25%                                                | 25% - 40%                                  | 40% - 75%                                              | Whole breast                            |
| Ulcer                             | epidermal only,< 1<br>cm                               | Demal,> 1 cm <sup>2</sup>                  | Subcutaneous                                           | Bone<br>exposed,necrosis                |
| <b>Management</b><br>Pain         | Occasional non-<br>narcotic                            | Regular non-narcotic                       | Regular<br>narcotic                                    | Surgical<br>intervention                |
| Edema                             |                                                        |                                            | Medical<br>internention                                | Surgical<br>intervention/<br>Mastectomy |
| Lymphedema arm                    |                                                        | Elevate arm,elastic<br>Stocking            | Compression<br>wrapping,<br>Intensive<br>physiotherapy | Surgical<br>intervention<br>Amputation  |
| Atrophy                           |                                                        |                                            |                                                        | Surgical<br>intervention<br>Mastectomy  |
| Ulcer                             |                                                        | Medical intervention                       | Surgical<br>intervention,<br>Wound<br>debridement      | Surgical<br>intervention/<br>mastectomy |

|                 |                                                                                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analytic</b> |                                                                                |
| Photographs     | Assesment of skin changes as atrophy,retraction or fibrosis,ulcer<br>Y/N Date: |
| Tape measure    | Assesment of breast size and forearm diameter<br>Y/N Date:                     |
| Mammogramm      | Assesment of skin thickness and breast density<br>Y/N Date:                    |
| CT/MRI          | Assesment of breast size,fat atrophy,and fibrosis density<br>Y/N Date:         |

**SCORING:** Jeden einzelnen Punkt 1-4, 0 wenn keine Toxizität festzustellen ist.  
*Die Punktesumme durch 12 ergibt den LENT-SOMA Score.*

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

Kosmesis (Van Limbergen et al)**Kosmesis - Scoring - System bestrahlter Mammacarcinompatientinnen (32,33)****Methoden:**

Evaluation wird anhand einer 5 Punkteskala durchgeführt:

**E0: Excellent aesthetic result.**

At first sight no visible therapy related sequelae. Both breasts have a similar appearance.

**E1: Good result:**

Minimal changes in pigmentation, a visible scar, localized teleangiectasia.

**E2: Moderate result:**

Marked sequelae with a clear deformation of breast contour, nipple displacement, or marked skin changes, but yet `acceptable`.

**E3: Bad result:**

Severe retraction or fibrosis, severe teleangiectasia.

**E4: Complications:** Skin necrosis.

**Die Evaluierung** sollte einerseits von den Patienten selbst (subjektiv) andererseits von den behandelnden Ärzten (objektiv), d.h. Radioonkologen sowie Chirurgen durchgeführt werden.

| <b>Evaluation sheet<br/>Cosmesis</b> |                   |                                                               |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| E0                                   | excellent         | Def.: Both breasts symmetric, no visible. sequelae            |
| E1                                   | good              | Def.: pigmentation, visible scar, localized teleangiectasia   |
| E2                                   | moderate          | Def.: Deformation breast contour/mamille, skin edema/fibrosis |
| E3                                   | bad               | Def.: Severe teleangiectasia, clear fibrosis with retraction  |
| E4                                   | complication      | Def.: skin - necrosis                                         |
| result:                              |                   |                                                               |
| E0,E1                                | satisfact. result |                                                               |
| E2                                   | moderate          |                                                               |
| E0,E1,E2                             | acceptable        |                                                               |
| E3,E4                                | unacceptable      |                                                               |

**Bemerkung:** Für die weitere statistische Auswertung wird folgende Einteilung unterschieden:

- **Satisfactory results** : E0 , E1.
- **Moderate results**: E2.
- **Acceptable results**: E0, E1, E2.
- **Unacceptable results**: E3, E4.

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):

Datum:.....

**Beurteilung der Fettnekrose:**

- 0 No fat necrosis
- 1 Asymptomatic fat necrosis (only radiologic and/or cytologic findings)
- 2 Symptomatic fat necrosis not requiring medication (palpable mass with or without mild pain)
- 3 Symptomatic fat necrosis requiring medication (palpable mass with significant pain)
- 4 Symptomatic fat necrosis requiring surgical intervention

**Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Name des Arztes/Ärztin):**

**Datum:.....**

Beurteilung der Operationstechnik:

Lumpektomie/Segmentresektion:     ()

OPS I: < 20 % des Brustvolumens wurden reseziert (“encompasses dual-plane undermining, including the nipple-areola complex (NAC), NAC recentralization, no skin excision is required :                     ()

OPS II: 20-50% des Brustvolumens wurde reseziert (“encompasses more complex procedures derived from breast reduction techniques, involve extensive skin excision and breast reshaping”):                     ()

Bestätigung der Richtigkeit der Angaben (Arzt/Ärztin): .....

Datum:.....