

AUS DER UNIVERSITÄTSKLINIK UND POLIKLINIK FÜR  
STRAHLENTHERAPIE AN DER MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE-  
WITTENBERG

(Direktor: Prof. Dr. med. J. Dunst)

Lokoregionäre Mammakarzinom-Rezidive  
nach brusterhaltender Therapie und Strahlentherapie

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

vorgelegt

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

von Barbara Skarupinski

geboren am 20.08.1956 in Altenburg

Gutachter:     1. Prof. Dunst  
                  2. Prof. Thomssen  
                  3. Priv.-Doz. Hildebrandt (Leipzig)

Tag der Eröffnung des Promotionsverfahren: 03.05.2005

Tag der Verteidigung: 23.11.2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000009406**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009406>]

	<b>SEITE</b>
<b>1</b>	<b>EINFÜHRUNG</b> <span style="float: right;"><b>4</b></span>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b> <span style="float: right;"><b>5</b></span>
2.1	Patientencharakteristika <span style="float: right;">5</span>
2.1.1	Altersverteilung <span style="float: right;">6</span>
2.1.2	Menarchealter und Menopausenstatus <span style="float: right;">7</span>
2.1.3	Nebenerkrankungen <span style="float: right;">8</span>
2.1.4	Familiäre Krebsbelastung <span style="float: right;">8</span>
2.2	Tumorcharakteristika <span style="float: right;">9</span>
2.2.1	TNM-Kategorien <span style="float: right;">9</span>
2.2.2	Tumorgrading, Histologie, Lokalisation und Rezeptorstatus <span style="float: right;">11</span>
2.3	Therapieverfahren <span style="float: right;">12</span>
2.3.1	Operationsverfahren <span style="float: right;">12</span>
2.3.2	Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie <span style="float: right;">13</span>
2.3.3	Adjuvante Radiotherapie <span style="float: right;">14</span>
2.4	Statistische Methoden <span style="float: right;">16</span>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> <span style="float: right;"><b>17</b></span>
3.1	Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasierung <span style="float: right;">17</span>
3.1.1	Das lokoregionäre Rezidiv <span style="float: right;">17</span>
3.1.2	Fernmetastasierung <span style="float: right;">20</span>
3.2	Überleben nach brusterhaltender Therapie <span style="float: right;">22</span>
3.2.1	Gesamtüberleben <span style="float: right;">22</span>
3.2.2	Todesursachen <span style="float: right;">23</span>
3.3	Einflüsse auf das krankheitsfreie Überleben <span style="float: right;">23</span>
3.3.1	Patientenbedingte Faktoren <span style="float: right;">24</span>
3.3.2	Tumorbedingte Faktoren <span style="float: right;">25</span>
3.3.3	Therapieassoziierte Faktoren <span style="float: right;">29</span>
3.3.4	Strahlenbedingte Nebenwirkungen <span style="float: right;">32</span>
3.4	Lokale Tumorkontrolle <span style="float: right;">33</span>
3.4.1	Patientenbedingte und tumorbedingte Faktoren <span style="float: right;">33</span>
3.4.2	Therapieassoziierte Faktoren <span style="float: right;">36</span>
3.5	Prognosefaktoren <span style="float: right;">39</span>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN</b> <span style="float: right;"><b>43</b></span>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> <span style="float: right;"><b>54</b></span>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> <span style="float: right;"><b>56</b></span>
<b>7</b>	<b>THESEN</b> <span style="float: right;"><b>66</b></span>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Adriamycin/Cyclophosphamid
BET	brusterhaltene Therapie
bzw.	beziehungsweise
CMF	Cyclophosphamid/ Methotrexat/ 5- Flurouracil
DCIS	duktales Carcinoma in situ
EC	Epirubicin/Cyclophosphamid
ER	Oestrogenrezeptor
Exp	Exponentialfunktion
kfÜ	krankheitsfreies Überleben
KM	Kaplan-Meier
lfÜ	lokalrezidivfreies Überleben
LK	Lymphknoten
5-JkfÜ	5-Jahres krankheitsfreies Überleben
5-JlfÜ	5-Jahres lokalrezidivfreies Überleben
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
5-JÜW	5-Jahres-Überlebenwahrscheinlichkeit
m	Mittelwert
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
PR	Progesteronrezeptor
RT	Radiotherapie
SPSS	Statistical Package for the Social Science 11
CT	Chemotherapie
Tab	Tabelle
Tis	Carcinoma in situ
ÜR	Überlebensrate
ÜW	Überlebenswahrscheinlichkeit

## Kurzreferat

Das lokoregionäre Rezidiv des Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie ist für die betroffenen Patientinnen prognostisch bedeutsam. Ob die Rezidivierung durch eine Ungleichverteilung der Prognosefaktoren zum Zeitpunkt der Primärtherapie oder durch eine unterschiedliche Tumorbiologie bedingt wird, ist Gegenstand vieler Untersuchungen. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden Prognosefaktoren für das ereignisfreie Überleben und für die lokoregionäre Tumorkontrolle untersucht. Nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms erhielten 347 Patientinnen in der Zeit von 1996 bis 2000 eine adjuvante Strahlentherapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 53,3 Monate (ein bis 90 Monate). Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren war 93,5%. Bei 21 (6,1%) Patientinnen trat ein lokoregionäres Rezidiv auf. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben betrug 88,3%. Nach fünf Jahren waren 93,8% der Frauen lokal kontrolliert. Die Erkrankten waren im Median 63 Jahre alt. Univariate Analysen nach Cox-Regressionsmodellen und nach der Kaplan-Meier-Methode zeigten im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben signifikante Ergebnisse für die klassischen Prognosefaktoren wie Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung und Rezeptorstatus. Eine prognostische Bedeutung ergab sich außerdem für das Tumorgrading, für den Menopausalstatus und die Art der systemischen Therapie. Das Tumorgrading und die Art der systemischen Therapie waren auch für das lokoregionäre rezidivfreie Überleben statistisch relevant.

In multivariaten Analysen nach der Cox-Regression konnte hinsichtlich das lokalrezidivfreien Überlebens für das Alter bei Diagnosestellung, den Lymphknotenstatus, das Tumorstadium und für die Art der systemischen Therapie eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. Für das krankheitsfreie Überleben sind nach der multivariaten Untersuchung das Alter, der Lymphknotenstatus, das Tumorstadium und auch der Rezeptorstatus Prognose relevant. Für die Art der systemischen Therapie trifft dies nicht zu. Die Zeitdauer von Diagnosestellung bis zum Bestrahlungsbeginn ist sowohl für die lokoregionäre Tumorkontrolle als auch für das ereignisfreie Überleben entscheidend. Sie wird von der Art der Systemtherapie bestimmt. Eine Verzögerung entsteht durch die adjuvante Chemotherapie vor Beginn der Strahlentherapie. In der multivariaten Cox-Regression trat dieses Merkmal hinter die tumorbiologischen Prognosefaktoren zurück.

Skarupinski, Barbara: Lokoregionäre Mammakarzinom-Rezidive nach brusterhaltender Therapie und Strahlentherapie. Halle, Univ. Med. Fak. Diss. 70 Seiten, 2005

# 1 Einführung

Die Vollkommenheit der Brustdrüse einer Frau gilt seit der Antike als Ausdruck der Weiblichkeit schlechthin. Eine Zerstörung der Brust durch ein Mammakarzinom bedeutet für jede Betroffene einen dramatischen Wendepunkt in ihrem Leben.

Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Krebserkrankungen die häufigste Todesursache. Das Mammakarzinom liegt mit 28% an der Spitze der bösartigen Erkrankungen bei Frauen. In Deutschland erkranken jährlich 46000 bis 50000 Frauen am Mammakarzinom. Statistisch gesehen ist jede achte bis zehnte Frau davon betroffen. Sechs Prozent der Betroffenen sind jünger als 40 Jahre (13, 18, 50).

Die Ursachen der Krebsentstehung sind noch immer nicht hinreichend bekannt. In zahlreichen Studien ließen sich jedoch Risikofaktoren für die Kanzerogenese erkennen. Für das Mammakarzinom sind mehr als 100 mögliche prädiktive und prognostisch bedeutende Faktoren beschrieben wurden. Nur einige hiervon sind für die Praxis relevant (35).

Um die Diagnostik, die Therapie und die Nachsorge des Mammakarzinoms landesweit zu verbessern, ist die Erstellung von Leitlinien eine wichtige Voraussetzung. Auf diese Weise kann allen betroffenen Frauen die bestmögliche Behandlung auf der Basis evidenzbasierter Therapiekonzepte und unter Berücksichtigung individueller Aspekte zukommen. Dies ist mit der kürzlich vorgelegten S3-Leitlinie erfolgt (49).

Für praktische Entscheidungen sind darüber hinaus auch prognostische und prädiktive Faktoren von Wichtigkeit. Für ihre Bewertung sind neben experimentellen Studien auch die Ergebnisse prospektiver und retrospektiver Analysen sowie Kosten-Nutzen-Berechnungen bedeutsam.

Die radikale Mastektomie nach dem von Rotter und Halsted entwickelten Operationsverfahren war über sieben Jahrzehnte Therapiestandard des primären Mammakarzinoms. Eine Konzeptänderung erfolgte erst nachdem bekannt wurde, dass das Mammakarzinom eine heterogene Erkrankung ist und dass nicht die lokale Kontrolle ausschließlich über das Überleben der Patientinnen entscheidet, sondern die frühe Metastasierung von Tumorzellen über das Blut und über die Lymphbahnen meist schicksalsbestimmend ist (50).

Folglich wurde die lokale operative Radikalität immer weiter zurück genommen und es wurden brusterhaltende Operationsverfahren (BET) entwickelt. Heute können 70 bis 80%

der Patientinnen mit Mammakarzinom unter Einbeziehung neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte brusterhaltend therapiert werden. Hieraus ergibt sich für die betroffenen Frauen ein erheblicher Gewinn an Lebensqualität.

Langfristige Heilungschancen sind bei diesen brusterhaltend operierten Patientinnen in Kombination mit einer postoperativen Strahlentherapie der Brust und der Lymphabflusswege zu erreichen und dies mit relativ wenig Nebenwirkungen, wenn man hierzu die radikalen Operationsverfahren im Vergleich heranzieht (50).

In einer bereits vorliegenden Untersuchung (30, 84) wurden die Krankheitsverläufe der an der Klinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in den Jahren 1985 bis 1993 behandelten 1155 Patientinnen mit Mammakarzinom analysiert. Von diesen 1155 Frauen wurden 959 primär mit einer Mastektomie behandelt. Ihr 10-Jahres-Überleben betrug 59,8%. In der Gruppe der 196 brusterhaltend operierten Frauen zeigte sich dagegen eine 10-Jahres-Überlebensrate von 81,1%. Das Ergebnis der Überlebensrate war abhängig vom Lymphknotenbefall, der Tumorgröße, dem Auftreten von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen.

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, die Krankheitsverläufe von Patientinnen mit Mammakarzinom nach brusterhaltener Therapie (BET) und nachfolgendem Krankheitsrezidiv zu analysieren. Es wurden alle Patientinnen erfasst, die in der Zeit vom 01.01.1996 bis 31.12.2000 nach BET eine Strahlenbehandlung erhielten. Schwerpunkt der Arbeit war die Suche nach Parametern für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven (LR) und Fernmetastasen sowie die Darstellung der weiteren Behandlung und der Krankheitsverläufe.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patientenunterlagen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Weitere Daten wurden aus Entlassungsberichten anderer Kliniken und Krankenhäuser sowie aus Dokumentationsunterlagen des Tumorregisters erhoben. Komplettiert wurden die Daten durch Befragung von nachbehandelnden Haus- und Fachärzten.

Insgesamt wurden 354 Patienten mit Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation erfasst. Die Patienten kamen vorwiegend aus der Region Sachsen-Anhalt und wurden in unterschiedlichen Versorgungskrankenhäusern brusterhaltend operiert und zum Teil chemotherapiert. Die postoperative Strahlentherapie erfolgte in der Zeit vom 01.01.1996 bis 31.12.2000 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Von den 354 analysierten Krankheitsverläufen konnten sieben Patienten nicht in die Untersuchung einbezogen werden. Dies betraf zwei männliche Patienten mit Mammakarzinom und BET, die aus statistischen Gründen ausgeschlossen wurden, und zwei Patientinnen, deren Strahlentherapie abgebrochen wurde. Auch drei Patientinnen, die zu Beginn der Strahlentherapie bereits eine Metastasierung erkennen ließen, wurden ausgeschlossen. Somit konnten insgesamt die Behandlungsverläufe von 347 Patientinnen ausgewertet werden.

Aus den Krankenunterlagen wurden Daten zur Person, zur Krankheitsanamnese, zur Familienanamnese und zur gynäkologischen Anamnese mit Erfassung der Anzahl von Schwangerschaften und Geburten, von kontrazeptiven Maßnahmen, des Menarchealters und des Menopausenstatus bei Diagnosestellung erhoben. Darüber hinaus wurden tumorspezifische Daten wie die TNM-Klassifikation, die Tumorlokalisation, die Histologie, der Rezeptorstatus, das Tumorgrading, Operationsdaten, Bestrahlungsdaten und die therapeutischen Maßnahmen erfasst.

Während des Beobachtungszeitraums konnten durch nachfolgende Kontrolluntersuchungen der Patientinnen in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, durch Anfragen an weiterbehandelte Ärzte und anhand von eingeholten Epikrisen zusätzliche Angaben über den Verlauf der Erkrankung gewonnen werden. Schwerpunkt waren dabei die Erfassung des Zeitpunkts aufgetretener lokoregionärer Rezidive und Fernmetastasen und die Feststellung der Überlebenszeit der Erkrankten.

Das Zensusdatum für das Follow-up war der 31.09.2003.

Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen ein und 90 Monaten und betrug im Median 53,25 Monate.

### 2.1.1 Altersverteilung

Das Alter der 347 Patientinnen bei Diagnosestellung wies eine große Streubreite auf und lag im Mittel bei 63 Jahren (Abbildung 1). Die jüngste Patientin war 21 Jahre alt. Die älteste Patientin befand sich im 95. Lebensjahr. Nur sieben Patientinnen (2%) gehörten der

Altersklasse bis 40 Jahre an. Zur Altersgruppe der 40-60-Jährigen gehörten 137 (39,4%) Patientinnen und über 60 Jahre alt waren 203 (58,5%) der Frauen.

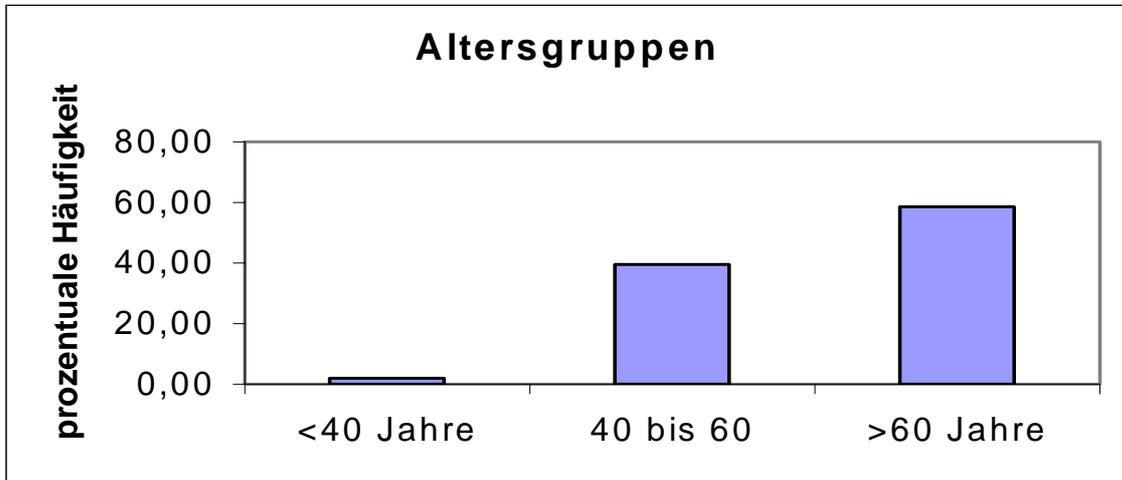


Abbildung 1: Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung

### 2.1.2 Menarchealter und Menopausenstatus

Das Menarchealter der Patientinnen lag zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr, im Median bei 13 Jahren (Tabelle 1).

Tabelle 1: Menarchealter der Patientinnen

Menarchegruppen	Alter (Jahre)	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
Gruppe 1	9-11	35	10,1
Gruppe 2	12-15	265	76,4
Gruppe 3	16-21	41	11,9
fehlend	-	6	1,7

Von den insgesamt 347 Frauen war der Menopausenstatus bei 116 (33,4%) prämenopausal und bei 231 Patientinnen (66,6%) postmenopausal.

Vor Ihrer Erkrankung hatten 88 (25,4%) Patientinnen hormonelle kontrazeptive Maßnahmen durchgeführt. Die Dauer der Einnahme von Kontrazeptiva betrug ein bis 25 Jahre, im Median lag sie bei zehn Jahren. Insgesamt 259 Frauen führten keine hormonelle Kontrazeption durch bzw. lagen hierzu keine Angaben vor. Ob postmenopausale Frauen vor ihrer Erkrankung eine Hormonersatztherapie erhalten hatten, konnte den Unterlagen nicht entnommen werden.

Zur Gruppe der Nullipara gehörten 33 Frauen (9,5%). Davon waren 27 Frauen nie schwanger gewesen. Ein bis zwei Geburten hatten 251 (71,8%) Frauen, die verbleibenden Patientinnen (n=63) hatten drei bis fünf Kinder geboren bzw. waren bis zu sieben Mal schwanger gewesen.

### 2.1.3 Nebenerkrankungen

Bei 143 (41,2%) der Frauen fanden sich Angaben zu Herz-Kreislaufkrankungen. Schilddrüsenleiden lagen bei 39 (11,2%) Patientinnen, ein Diabetes mellitus bei neun (2,6%) und Erkrankungen des Bewegungssystems bei sechs (1,7 %) vor. Lungen- oder neurologische Erkrankungen kamen bei jeweils sechs (1,7%) der Patientinnen vor. Bei zwei Patientinnen lagen Lebererkrankungen vor, an deren Folgen eine Frau verstarb. Weitere Nebenerkrankungen ohne genaue Klassifizierung hatten 11 (3,2%) Patientinnen.

Bei 22 (6,3%) Frauen traten Zweitneoplasien auf. Zu nennen sind hier das Kolonkarzinom, das Ovarial- und das Korpuskarzinom sowie hämatologische und dermatologische Neoplasien. 13 (3,7%) Frauen waren bereits wegen eines Mammakarzinoms der kontralateralen Brust vorbehandelt.

### 2.1.4 Familiäre Krebsbelastung

Neoplastische Erkrankungen in der Familie der Patientinnen wurden ebenfalls erfasst. Ein Mammakarzinom trat bei 35 (10,1%) der Verwandten I. Grades und bei 17 (4,9%) der Verwandten II. und III. Grades auf. In 104 (30,0%) Fällen hatten Familienangehörige eine andere bösartige Tumorerkrankung (Tabelle 2).

Bei neun (2,6 %) Frauen wurden Mehrfacherkrankungen am Mammakarzinom in der Familie angegeben.

Tabelle 2: Familiäre Krebsbelastung

Tumorerkrankungen in der Familie	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
Mammakarzinom I. Grades	35	10,1
Mammakarzinom II. u. III. Grades	17	4,9
Andere Neoplasien	104	30,0
unbekannt	2	0,6
Keine Tumorerkrankung	189	54,5

## 2.2 Tumorcharakteristika

### 2.2.1 TNM- Kategorien

#### Tumorgroße

Von den 347 Patientinnen hatten 27 (7,8%) Frauen ein Carcinoma in situ (Tis). Ein invasives Karzinom lag bei 320 (92,2%) Patientinnen vor. Davon befanden sich 225 Erkrankte (64,8%) im Stadium pT1 und 90 (25,9%) im Stadium pT2. In Stadien pT3 und pT4 waren nur fünf (1,5%) Frauen. Bei sieben (2%) Patientinnen wurde vor der Operation eine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Nach vorliegenden Angaben änderte sich durch diese Behandlung vor der BET das Tumorstadium. Für unsere Analyse verblieben sie jedoch in der Primär-Kategorie (Tabelle 3).

Tabelle 3: Tumorstadium

Tumorkategorie	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
Carcinoma in situ (Tis)	27	7,8
pT1	225	64,8
pT2	90	25,9
pT3	2	0,6
pT4	3	0,9

#### Nodalstatus

Bei 306 Patientinnen wurden im Median 14 (ein bis maximal 32 ) Lymphknoten entfernt. Keinen Tumorbefall der Lymphknoten hatten 230 (66,3%) der Frauen. Eine lymphogene Metastasierung dagegen fand sich in 86 (24,8%) Fällen mit im Median zwei (ein bis 28) befallenen Lymphknoten. Bei 84 (24,2%) Erkrankten lag ein N1-Stadium und bei zwei (0,6%) ein N2-Stadium vor. Bei 31 (8,9%) Frauen erfolgte keine Entfernung der Lymphknoten. Hierunter befanden sich alle 27 Patientinnen mit einem Carcinoma in situ (Tabelle 4).

Tabelle 4: Nodalstatus

Nodalstatus	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
N0	230	66,3
N1	84	24,2
N2	2	0,6
Nx	31	8,9

## Primäre Metastasierung

Es wurden nur Frauen erfasst, die bei Diagnosestellung keine Fernmetastasierung des Mammkarzinoms aufwiesen. Alle in dieser Analyse einbezogenen Patientinnen befanden sich somit im klinischen Stadium M0.

### 2.2.2 Tumorgrading, Histologie, Lokalisation und Rezeptorstatus

Der überwiegende Anteil der Erkrankten hatte Karzinome mit einem histologisch mäßigen bis schlechten Differenzierungsgrad: G2-Tumoren lagen bei 164 (47,3%) der Frauen vor, G3-Tumoren bei 114 (32,9%). Einen gut differenzierten Tumor hatten 28 (8,1%) Patientinnen. In 41 (11,8%) Fällen lagen keine Angaben zum histologischen Grading vor (Tabelle 5).

Tabelle 5: Tumorgrading

Grading	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
G1	28	8,1
G2	164	47,3
G3	114	32,9
Gx	41	11,8

In 208 (59,9%) Fällen lag ein invasives duktales Mammakarzinom vor. Ein invasives lobuläres Karzinom wurde nur in 14 (4%) Fällen gefunden. Bei zehn (2,9%) Patientinnen kam ein medulläres Mammakarzinom vor. 26 (7,5%) der Betroffenen hatten ein präinvasives Karzinom vom duktalem Typ (DCIS).

Muzinöse und tubuläre Karzinomtypen und der M. Paget(pTis) wurden bei 20 (5,8%) Frauen diagnostiziert. Mammakarzinom-Mischformen kamen in 69 (19,9%) Fällen vor.

In 159 (45,9%) Fällen war die rechte Brust betroffen, bei 186 Frauen (53,6%) die linke Brust. Zwei Patientinnen (0,6%) hatten ein synchrones bilaterales Mammakarzinom.

Die Tumor-Lokalisation innerhalb der betroffenen Brust betraf die äußeren Quadranten in 195 (56,2) Fällen, die inneren in 62 (17,9) und die Quadrantengrenzen in 52 (15%) Fällen. Multifokalität lag in einem Fall (0,3%) vor. Keine Angabe hierzu fand sich in 38 (11%) Fällen.

Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und/oder Progesteron (PR) waren in 247 (71,2%) Fällen nachweisbar. 56 (16,1%) Mammakarzinome waren hormonrezeptornegativ. Unbekannt blieb die Situation bei 44 Patientinnen (12,7%) ( Abbildung 2).

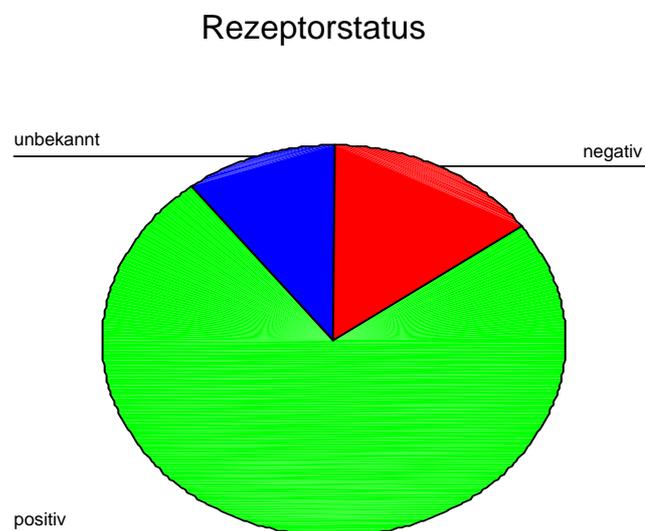


Abbildung 2: Verteilung des Hormonrezeptorstatus

## 2.3 Therapieverfahren

### 2.3.1 Operationsverfahren

Die brusterhaltene operative Therapie wurde durch verschiedene Operationsverfahren wie Tumorexzisionsbiopsie, Lumpektomie, Segmentektomie oder Quadrantektomie erreicht. In 14 (4%) Fällen wurde eine Nachresektion durchgeführt. Eine Reduktionsplastik erhielten vier Frauen (1,2%). In 316 Fällen wurde eine Axilladisektion durchgeführt. Bei 31 Patientinnen erfolgte keine Lymphknotenentfernung.

### 2.3.2 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante Therapie mit dem Ziel einer BET wurde bei sieben (2%) Patientinnen durchgeführt.

Eine adjuvante Hormontherapie erhielten 247 (71,2%) Patientinnen. Darunter waren 233 (67,1%) Frauen, die mit Tamoxifen und 14 (4%), die mit einem Aromatasehemmer behandelt wurden.

Eine adjuvante Chemotherapie (CT) mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) erhielten 86 (24,8%) Patientinnen. Weitere 53 (15,4%) Frauen erhielten eine Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid (EC) oder Adriamycin und Cyclophosphamid (AC). In drei Fällen blieb die Art der adjuvanten Chemotherapie unbekannt. Zwei (0,6%) Patientinnen wurden mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt.

Bei 54 (15,6%) Patientinnen wurden die Chemotherapie und die Radiotherapie im Sandwichverfahren durchgeführt.

Keine Chemotherapie erhielten 203 (58,5%) Frauen. Weder eine Hormon- noch eine Chemotherapie erhielten 52 (15%) der Patientinnen. Die Art der adjuvanten medikamentösen Therapie nach BET und die Spezifizierung der Chemotherapie sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefaßt.

Tabelle 6: Adjuvante medikamentöse Therapie nach BET

Systemtherapieform	Häufigkeit (n)	Anzahl (%)
Hormontherapie	151	43,5
Hormon-und Chemotherapie	96	27,7
Chemotherapie	48	13,8
keine	52	15,0
Gesamt	347	100

Tabelle 7: Adjuvante Chemotherapien nach BET

Chemotherapie	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
CMF	86	24,8
EC/AC	53	15,3
Andere/unbekannte	5	1,4
Keine	203	58,5
Gesamt	347	100

### 2.3. 3 Adjuvante Radiotherapie

Das Zielvolumen der adjuvanten Radiotherapie (RT) umfasste in allen Fällen den Drüsenkörper mit entsprechendem Sicherheitsabstand. Die Bestrahlung erfolgte über tangentielle Gegenfelder mit 6 MV-Photonen eines Linearbeschleunigers. In Einzelfällen wurden, abhängig von der Dosisverteilung, auch 10 MV-Photonen allein oder in Kombination mit 6 MV verwendet. Die CT-Planung war im Zeitraum dieser Untersuchung obligat. Zwischen 1996 und 1998 wurde gelegentlich, ab 1998 überwiegend eine 3D-Planung durchgeführt. Die Bestrahlung der Brust erfolgte in konventioneller Fraktionierung mit fünfmal wöchentlich 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (oder 25 x 2Gy). Im Untersuchungszeitraum wurde regelmäßig ein kleinräumiger Boost auf die Primärregion appliziert. Dieser erfolgte grundsätzlich mit Elektronen mit fünfmal 2 Gy im Anschluss an die Bestrahlung der Tangentialfelder.

Die axillären Lymphknoten der Level I und II der operierten Axilla wurden grundsätzlich nicht bestrahlt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Lymphknoten des Levels I regelmäßig (unabsichtlich und nicht vermeidbar) in den Tangentialfeldern erfasst wird. Eine Minderbestrahlung der ipsilateralen parasternalen Lymphknoten erfolgte nach individueller Entscheidung in Abhängigkeit von der daraus resultierenden Dosisverteilung. Die supraklavikulären Lymphknoten inklusive des Apex axillae wurden bei ausgedehntem axillären LK-Befall ( $\geq 4$  befallene axilläre LK) bzw. bei Bestrahlung der parasternalen LK ebenfalls in das Zielvolumen einbezogen. Die Dosis an den regionären Lymphknoten betrug üblicherweise 50,4 Gy in 28 Fraktionen.

Alle Felder wurden am Therapiesimulator eingestellt. Verifikationsaufnahmen am Therapiegerät erfolgten bei Einstellung am Linearbeschleuniger, bei Feldumstellungen und regelmäßig während der Therapie.

Die mediane Bestrahlungsdosis in dieser Analyse lag bei 50,4 Gy (Tabelle 8).

Tabelle 8: Bestrahlungsdosen der Restbrust nach BET

Bestrahlungsdosis (Gy)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
< 50	3	0,9
50- 52	336	96,8
> 52	8	2,3
Gesamt	347	100

Eine anschließende Boostbestrahlung mit Elektronen in einer Gesamtdosis von 4 bis 10 Gy zur lokalen Dosisaufsättigung im Bereich des ehemaligen Tumorbettes bekamen 297 (85,6%) Patientinnen. Davon erhielt mehr als die Hälfte der Frauen (58,2%) eine Dosis von 10 Gy (Tabelle 9). Bei 50 (14,4%) Patientinnen konnte auf eine Aufsättigung des Tumorbettes verzichtet werden.

Tabelle 9: Dosis der Boostbestrahlung der Tumorbettes

Boost (Gy)	Häufigkeit (n)	Anzahl (%)
4 bis 12	297	85,6
keine	50	14,4
Gesamt	347	100

Nach der Krankheitsverlaufs-Dokumentation lag der Zeitraum zwischen subjektiver Symptombeststellung und Diagnosestellung im Median bei sechs Wochen.

Die Zeit zwischen Operation und Bestrahlung betrug im Median 77 Tage (11 Wochen), minimal 26 Tage (vier Wochen) und maximal 272 Tage (38 Wochen) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Bestrahlungsbeginn nach Operation

Perzentile	Tage	Wochen
25	49	7
50	77	11
75	110	16

## 2.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde das SPSS-Software-Programm eingesetzt (Statistical Package for the Social Science Version 11). Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert von  $<0,05$  (Kaplan-Meier-Methode) und  $<0,1$  (Cox-Regression) angenommen.

Die Nachbeobachtungszeit wurde vom Zeitpunkt des ersten operativen Eingriffs (Diagnosedatum) berechnet. Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und für die lokale Kontrolle wurden nach der Kaplan-Meier-Methode (KM) ermittelt. Die Einteilung der Ordinaten der Kaplan-Meier-Plots erfolgte von 0,00 in Zwischenschritten bis 1,00, zur besseren Übersicht in einigen Abbildungen von 0,5 in Einerschritten bis 1,00. Berechnungsziele waren die allgemeine Überlebensrate, die krankheitsfreie Überlebensrate (Patientinnen ohne Metastasen oder lokoregionäres Rezidiv) und die lokale Kontrolle. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests auf Signifikanz geprüft.

Weitere Analysen erfolgten nach dem univariaten Cox-Regression-Modell. Positive Regressionskoeffizienten verringern die Ereigniswahrscheinlichkeit, negative vergrößern diese. Der  $\text{Exp}(B)$  ist der Wert, um den sich das Risiko für ein Ereignis verändert, wenn die untersuchte Variable um eine Einheit steigt. Ein Wert von eins lässt das Risiko unverändert. Ist der Wert  $>1$  steigt das Risiko für ein Ereignis, ist der Wert  $<1$  sinkt das Risiko.

Multivariate Analysen wurden mit dem Cox-Regressions-Modell berechnet. Dabei wurden die signifikanten Variablen der univariaten Analyse in das Modell eingeschlossen. Die Reduktion der Variablen erfolgte über eine schrittweise Rückwärts-Prozedur nach der Wald-Methode.

Häufigkeiten wurden mit Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test bewertet. Waren die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht gegeben, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Der Vergleich von Mittelwerten kontinuierlicher Größen erfolgte mit dem zweiseitigen t-Test.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasierung

#### 3.1.1 Das lokoregionäre Rezidiv

Unter einem lokoregionären Tumorrezidiv wird das erneute Auftreten des Mammakarzinoms nach brusterhaltender Therapie im Bereich der operierten Brust (In-Brust-Rezidiv) und/oder der Befall der regionären Lymphknoten (regionäres Lymphknotenrezidiv) verstanden. Von den untersuchten 347 Patientinnen erlitten 21 (6,1%) im Beobachtungszeitraum ein lokoregionäres Krankheitsrezidiv. Davon hatten 15 Frauen ein In-Brust-Rezidiv, während sechs Patientinnen ein regionäres Lymphknotenrezidiv aufwiesen. Keine der sieben Frauen im Alter bis 40 Jahre hatte ein lokoregionäres Rezidiv im Beobachtungsverlauf. Merkmale des Tumor- und Lymphknotenstatus dieser Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv sind in der Tabelle 11 dargestellt .

Die lokoregionären Rezidive traten im Median von 28,5 (acht bis 65) Monaten nach Operation und im Median von 24 (4,8-61,6) Monaten nach der Strahlentherapie auf. Zu einem Frührezidiv (<24 Monate) kam es bei zehn Frauen. Elf Patientinnen erlitten ein Spätrezidiv (>24 Monate).

Bei elf dieser 21 Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv kam es im weiteren Krankheitsverlauf zum Auftreten von Fernmetastasen. Von diesen verstarben zehn Frauen, acht davon an ihrem Tumorleiden. Ein Zweitkarzinom der kontralateralen Brust trat bei zwei Erkrankten auf.

Tabelle 11: Tumor- und Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von Tumorcharakteristika bei lokoregionärem Rezidiv

Kategorie	gesamt (n)	pT1 (n)	pT2 (n)	pT4 (n)	pN0 (n)	pN1 (n)	pN2 (n)
Anzahl (n)	21	9	11	1	9	10	2
verstorben	ja= 10	2	7	1	3	6	1
	nein= 11	7	4	0	6	4	1
Metastasen	ja=11	2	8	1	2	8	1
	nein=10	5	5	0	7	2	1
Rezeptor	positiv=11	4	6	1	4	7	0
	negativ=10	5	5	0	5	3	2
Grading	1=1	1	0	0	1	0	0
	2=6	3	3	0	3	3	0
	3=14	5	8	1	5	7	2
Alter	<50=7	3	4	0	4	2	1
	50-60=9	6	2	1	4	4	1
	>60=5	0	5	0	1	4	0
Hormontherapie	n=9	2	7	0	4	5	0
Chemotherapie	n=18	8	9	1	7	10	1
neoadjuvante CT	n=4	0	3	1	1	3	0
Sandwich-RT	n=10	4	5	1	4	5	1

Die unterschiedlichen Behandlungsformen der Frauen mit lokoregionärem Rezidiv und ihr weiterer Krankheitsverlauf sind in der Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Behandlung der Frauen mit lokoregionärem Rezidiv und ihr weiterer Krankheitsverlauf

Anzahl n=21	Chirurgie	Radio- Therapie	Chemo- Therapie	Hormon- Therapie	Metastasen ) (n)	verstorben (n)
2	Ablatio	+	+	+	2	2
3	Ablatio	+	+	-	3	2
2	Ablatio	-	+	+	1	1
3	Ablatio	-	+	+	0	0
4	Ablatio	-	+	-	2	2
2	BET/Ablatio	-	-	+	0	0
1	BET	+	+	+	1	1
1	keine	-	-	+	1	1
1	keine	+	+	-	0	0
2	keine	-	+	-	2	1
gesamt:	17	7	18	11	11	10

Zum Ende des Beobachtungszeitraums überlebten zwei der sechs (33,3%) Frauen mit einem Lymphknotenrezidiv, während mit einem In-Brust-Rezidiv (n=15) noch neun (60%) der Patientinnen am Leben waren.

Von den neun (42,9%) der 21 Frauen mit einem pT1-Tumor überlebten 70% nach fünf Jahren. Dagegen überlebten von den elf (52,4%) zur pT2-Kategorie gehörenden Patientinnen nach fünf Jahren nur noch vier (19%). Hierzu gehörten auch zwei Frauen, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten. Eine Patientin mit einem pT4-Tumor und einer neoadjuvanten Therapie (yT2) verstarb nach 13 Monaten. Nach der Kaplan-Meier-Analyse ergaben sich aus diesen Daten keine signifikanten Unterschiede.

Nach ihrem primären Nodalstatus gehörten neun Frauen der N0-Gruppe, zehn der N1-Gruppe und zwei der N2-Gruppe an. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate wies keine Unterschiede aus.

Die zehn Patientinnen mit einem Frührezidiv (<24 Monate) hatten eine schlechtere Überlebensrate als die Patientinnen mit einem Spätrezidiv (>24 Monate). Das unterschiedliche Überleben der Erkrankten mit lokoregionärem Rezidiv mit und ohne nachfolgender Fernmetastasierung ist in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Überleben der Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv in Abhängigkeit von einer Fernmetastasierung

Fernmetastasierung/ lokoregionäres Rezidiv	Median (95% CI)	1-Jahres- Überleben (%)	3-Jahres- Überleben (%)	5-Jahres- Überleben (%)
mit Fernmetastasierung (n= 11)	13,95 (11,54-16,35)	66,67	19,44	-
ohne Fernmetastasierung (n=10)		100,00	100,00	100,00
LR-<24 Monate (n=10)	15,03 (2,39-27,67)	70,00	37,50	-
LR->24 Monate (n=11)		88,89	58,33	58,33

### 3.1.2 Fernmetastasierung

Hämatogene und lymphogene Absiedlungen von Tumorzellen außerhalb des ehemaligen Tumorgebietes werden als Fernmetastasen bezeichnet. Im Gesamtkollektiv kam es bei 29 (8,4%) der brusterhaltend therapierten Karzinompatientinnen zum Auftreten von Metastasen, 14 Frauen verstarben und elf Patientinnen hatten zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv. Die metastasenfremde Zeit lag zwischen ein und 79 Monaten nach Bestrahlung, im Median bei 27 Monaten. Zwei der sieben Frauen unter 40 Jahre hatten eine Fernmetastasierung. Die Lokalisation und die Therapie der Metastasierung sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt.

Tabelle 14: Metastasenlokalisierung

Lokalisation	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
zerebrale Metastasen	2	6,9
pulmonale Metastasen	2	6,9
ossäre Metastasen	7	24,1
multiple Lokalisation	16	55,1
unbekannte Lokalisation	2	6,9
gesamt	29	100

Tabelle 14: Therapie bei Metastasierung

Metastasentherapie	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
Radiotherapie	8	27,6
Chemotherapie	10	34,6
operative Therapie	1	3,4
Radio- Chemotherapie	5	17,2
unbekannte Therapie	5	17,2

## 3. 2 Überleben nach brusterhaltender Therapie

### 3. 2. 1 Gesamtüberleben

Von den 347 Patientinnen mit BET und nachfolgender Strahlentherapie überlebten 320 (92,2%) Frauen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53,3 (1-90) Monaten. 19 Erkrankte verstarben.

Bei acht Frauen konnte der Überlebensstatus nicht festgestellt werden, sie gingen der Nachbeobachtung verloren.

Für das Gesamtkollektiv ergab sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier) von 93,5% (Abbildung 3).

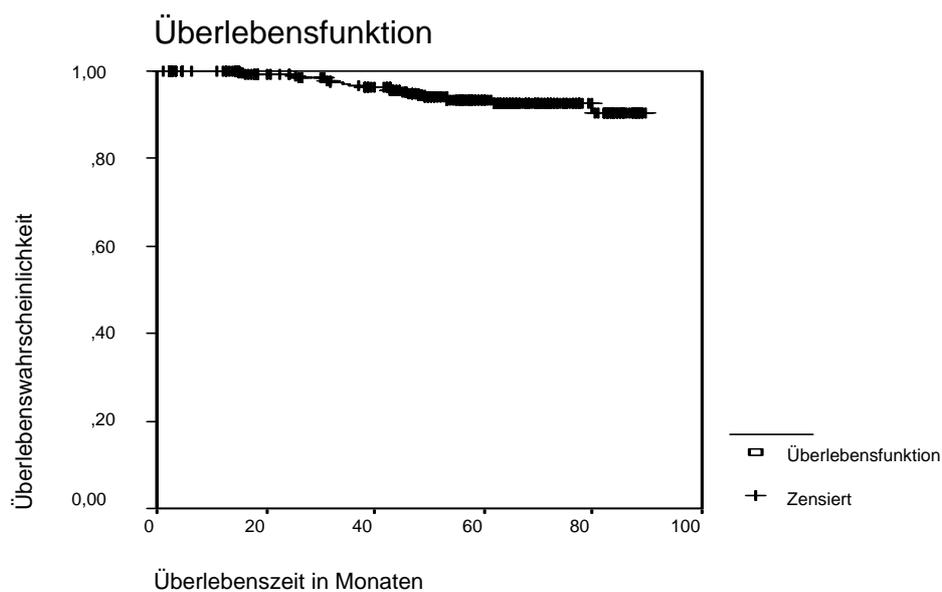


Abbildung 3: Überleben nach BET für das Gesamtkollektiv (Kaplan-Meier)

Bei 38 Patientinnen trat im weiteren Verlauf ein erneutes Krankheitsereignis auf. Ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Metastasierung erlitten 27 Frauen. Diese überlebten im Beobachtungszeitraum zu 84,6%.

Bei elf Patientinnen traten im Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv und Metastasen auf. Hiervon überlebten nur 16,7% im Beobachtungszeitraum.

### 3.2.2 Todesursachen

Von den 19 verstorbenen Patientinnen war das Mammakarzinom in 14 (73,7%) Fällen die Todesursache. Andere Erkrankungen führten bei fünf Frauen zum Tode (Tabelle 16).

Bei 14 Verstorbenen war es im Verlauf ihrer Erkrankung zu einer Metastasierung gekommen. Davon hatten zehn Frauen zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv. Drei Patientinnen hatten ein zweites malignes Tumorleiden.

Das mediane Sterbealter lag bei 60 (37–95) Jahren.

Tabelle 16: Todesursachen nach BET

Todesursache	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
Mammakarzinom	14	73,7
Leberzirrhose	1	5,3
Herzversagen	2	10,5
Pneumonie	1	5,3
unbekannt	1	5,3
gesamt	19	100

Da nicht in jedem Fall das Mammakarzinom ursächlich zum Tode führte, kamen weitere Analysen des Gesamtüberlebens als Endpunkt nicht in Betracht.

### 3.3 Einflüsse auf das krankheitsfreie Überleben

Als krankheitsfrei galten Patientinnen mit Mammakarzinom ohne lokoregionäres Rezidiv und ohne Fernmetastasierung. Die krankheitsfreie Zeit ab Strahlentherapie betrug im Median 54 (1,1-89,5) Monate. Das krankheitsfreie Überleben (kfÜ) ab Diagnosedatum lag nach fünf Jahren bei 88,3%

### 3.3.1 Patientenbedingte Faktoren

Nur 71,4% der sieben Patientinnen in der Altersgruppe bis 40 Jahre waren nach fünf Jahren krankheitsfrei. Im Vergleich hierzu waren 94,2% der 123 Frauen der Altersgruppe 61 bis 70 Jahre ohne Krankheitsrezidiv. Um die Bedeutung des Erkrankungsalters weiter zu analysieren, wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt. Die 5-Jahres-Krankheitsfreiheit betrug für die Altersgruppe bis 40 Jahre 60%, für die Altersgruppe 40 bis 60 Jahre 82% und für die Altersgruppe über 60 Jahre 93,4% (Abbildung 4). Der Log-Rank-Test ( $p < 0,001$ ) und die Cox-Regression ( $p < 0,01$ ) belegten einen hoch signifikanten Unterschied, der ein Absinken des Risikos für eine Krankheitsprogression um den Faktor 0,4 mit zunehmenden Alter ausweist.

Die Bedeutung des Erkrankungsalters für die Prognose der Erkrankung bestätigte auch die multivariate Analyse. Bei einer weiteren Subgruppenanalyse zeigte sich ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben (5-JkfÜ) von 76,7% bei Patientinnen im Alter unter 47 Jahren ( $n=38$ ). Frauen über 47 Jahre ( $n=309$ ) hatten ein 5-JkfÜ von 94%.

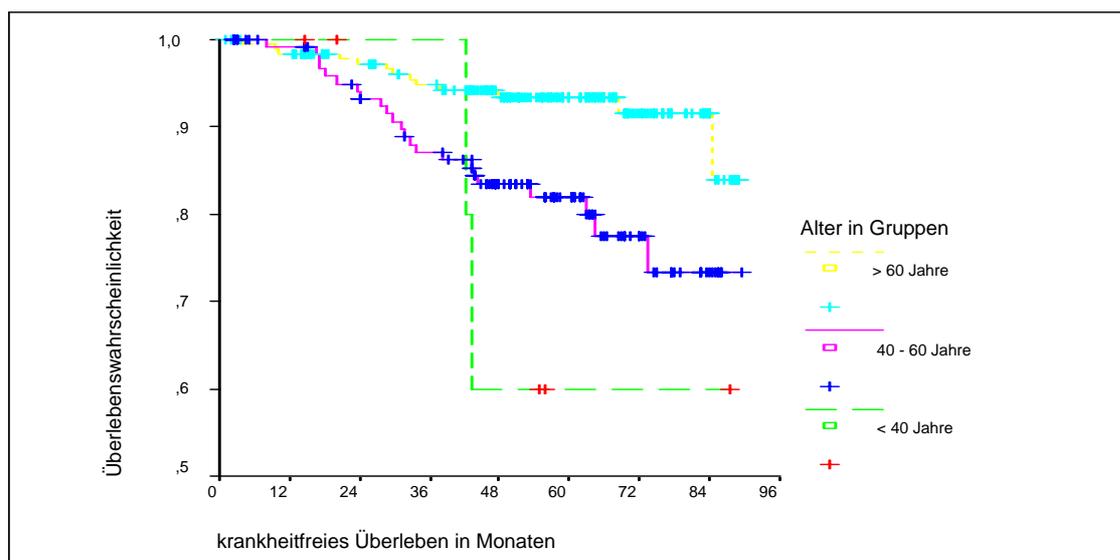


Abbildung 4: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter

Bei 88 Frauen war der Mammakarzinom-Erkrankung eine orale Kontrazeption über im Median zehn (1-25) Jahre vorausgegangen. Dies hatte keinen signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben ( $p=0,17$ ).

Der Einfluss des Menopausalstatus auf das krankheitsfreie Überleben ergab für prä- und postmenopausale Frauen im Log-Rank-Test einen hoch signifikanten Unterschied ( $p=0,002$ ) zugunsten postmenopausaler Patientinnen. In der Cox-Analyse hatten Frauen in der Menopause ein 0,6-fach geringeres Risiko für ein tumorbedingtes Krankheitsereignis

im Vergleich zu Frauen vor der Menopause. Das 5-JkfÜ betrug in der Prämenopause 79,9%, in der Postmenopause 92,5% (Abbildung 5).

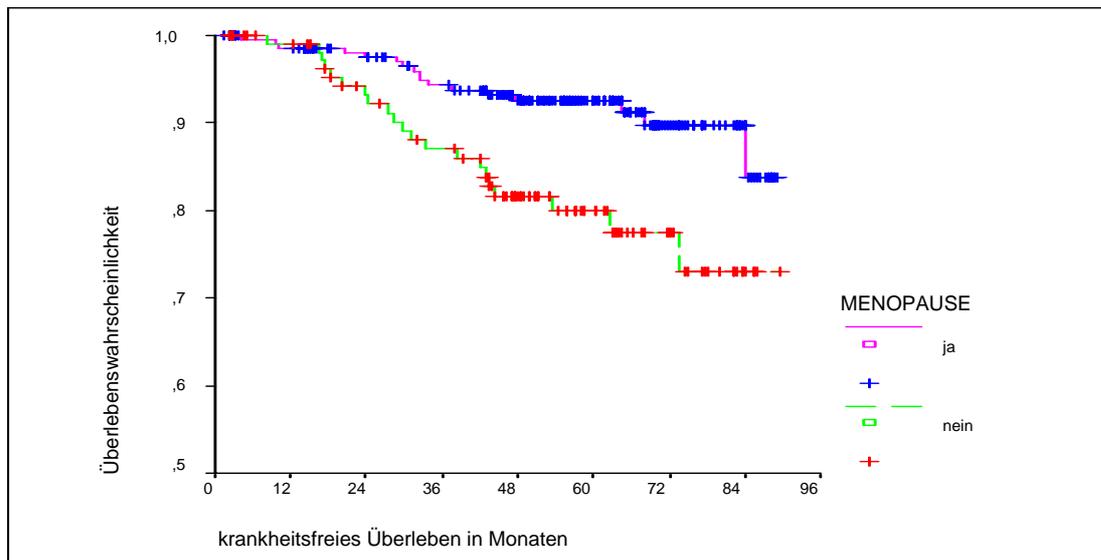


Abbildung 5: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Kein erkennbarer prognostischer Wert war aus dem Menarchealter, der Fertilitätsdauer, der Seiten- und Quadrantenlokalisation des Tumors, der Zweiterkrankungen und der familiären Neoplasie-Belastung der Patientinnen zu ermitteln.

### 3.3.2 Tumorbedingte Faktoren

Für die prognostische Bedeutung der Tumorgöße (T-Kategorie) bei Diagnosestellung ergab sich folgendes Bild: Alle 27 Patientinnen (100%) mit einem Carcinoma-in-situ-Befund lebten am Ende der Beobachtungszeit. Von den 225 Frauen mit pT1-Tumoren überlebten nach fünf Jahren 215 (95,7%), acht Patientinnen (3,3%) verstarben. In der Gruppe der 90 Patientinnen mit pT2-Tumoren überlebten nach fünf Jahren 81 (90%), neun Erkrankte (10%) verstarben. Die beiden pT3-Patientinnen überlebten, während zwei der drei Patientinnen mit einem pT4-Karzinom verstarben.

Für das krankheitsfreie Überleben nach Kaplan-Meier ergab sich für die Tumorgöße ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0.001$ ). Bei der multivariaten Analyse zeigte sich allerdings keine Signifikanz. Da die Gruppengröße der pT3- ( $n=2$ ) und der pT4-Karzinome ( $n=3$ ) für die Analyse zu klein war, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt:

1. Gruppe: Patientinnen mit pT1 und Tis (Carcinoma in situ ): 5-JkfÜ-92,5%

2. Gruppe: Patientinnen mit pT2: 5-JkfÜ-79,6%

3. Gruppe: Patientinnen mit pT3 und pT4: 5-JkfÜ-40% (Abbildung 6)

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte im Log-Rank-Test einen statistisch hoch signifikanten Unterschied der 5-JkfÜ ( $p < 0,001$ ) auf (Abbildung 6). Auch die Cox-Analyse war signifikant und ergab ein 3-fach höheres Risiko für Frauen mit größeren Primärtumoren. Eine Bestätigung dieses tumorbiologischen Merkmals erfolgte durch die multivariate Cox-Regression.

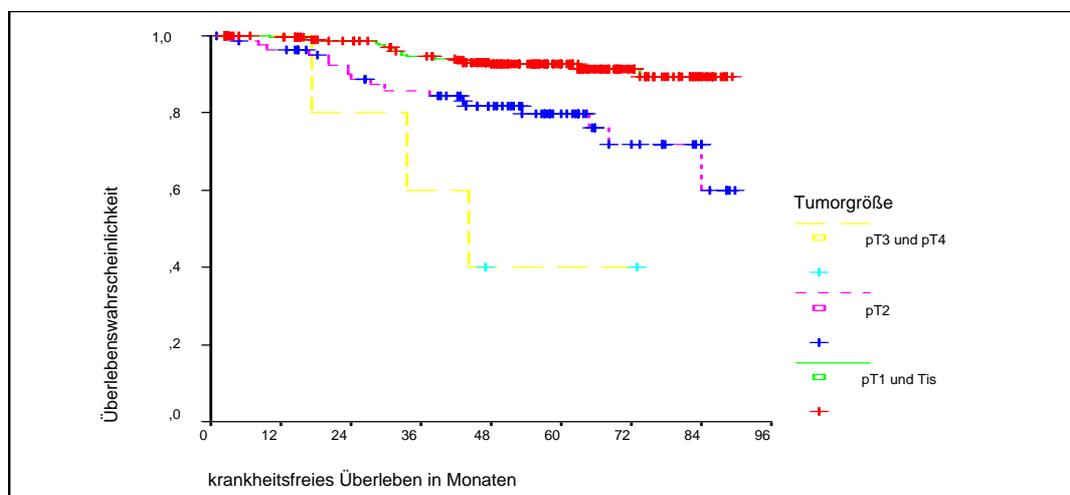


Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Die Analyse des Lymphknotenstatus in seiner prognostischen Bewertung stellte sich wie folgt dar: Von den 230 nodal-negativen Patientinnen lebten am Ende der Beobachtungszeit 218 (95,1%). Acht Frauen waren verstorben, und sechs Frauen gingen der Nachbeobachtung verloren. Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung (n=31) überlebten zu 100%. Von den 86 primär Lymphknoten-metastasierten Patientinnen lebten am Ende der Beobachtungszeit 75 (84,9%), elf verstarben.

Nach der Kaplan-Meier-Methode ergab sich hieraus ein 5-JkfÜ für die nodal-negativen Frauen von 94,7%, für die 31 Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung 95,5%, für die pN1-Patientinnen von 74,4% und für die pN2 Patientinnen 0%. Für das 5-JkfÜ belegte dies für nodal-negative Frauen einen hoch signifikanten Vorteil im Vergleich zu solchen mit primärer Lymphknoten-Metastasierung ( $p < 0,001$ ).

Im Log-Rank-Test zeigte sich beim Vergleich der einzelnen pN-Stadien eine statistische Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Die Subgruppenanalyse für die Gruppe N0 und Nx (5-JkfÜ 94,7%), die Gruppe N1 (5-JkfÜ 70,3%) und die Gruppe N2 (5-JkfÜ 0%) ergab einen hoch signifikanten Unterschied (Abbildung 7). Die Coxanalyse zeigte für das krankheitsfreie Überleben ein statistisch 6-fach höheres Risiko für die Patientinnen mit Lymphknotenbefall ( $p < 0,01$ ), nach der multivariaten Cox-Regression war dieses Risiko um den Faktor 4,4 erhöht.

Beide pN2-Patientinnen hatten einen Krankheitsprogress. Eine Patientin mit einem Lokalrezidiv und einer Metastasierung verstarb. Bei der zweiten Patientin wurde im Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert.

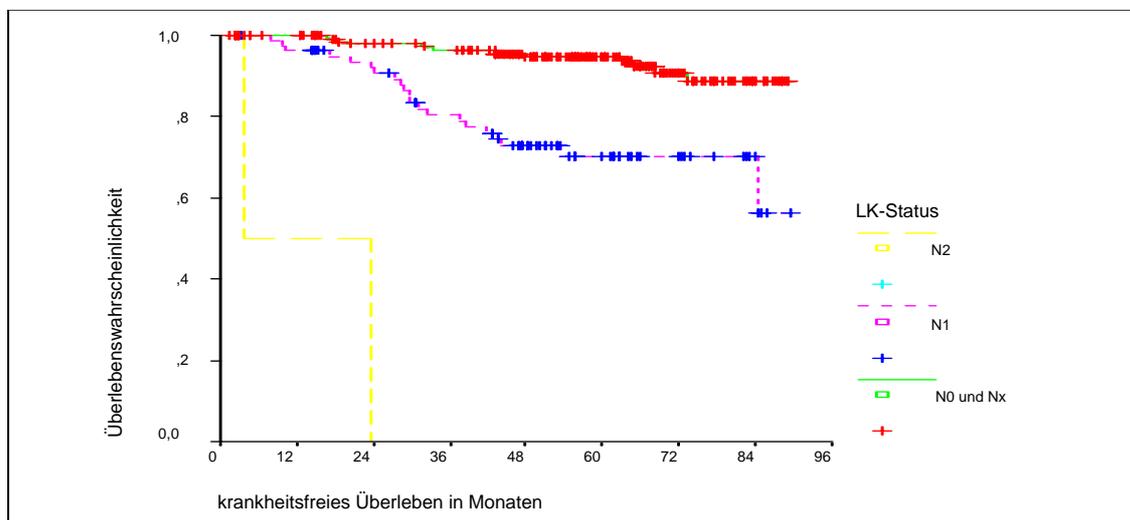


Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Die Analyse des Tumor-Gradings in seiner prognostischen Bewertung stellte sich wie folgt dar: Das 5-JkfÜ betrug für die Patientinnen mit gut differenzierten (G1-) Karzinomen 100%, für die mit mäßig differenzierten (G2-) Karzinomen 91,6% und für diejenigen mit schlecht differenzierten (G3-) Karzinomen 78,1%. Hieraus ergaben sich für das Grading signifikante Unterschiede im Log-Rank-Test ( $p = 0,0037$ ) und nach der Cox-Regression ( $p < 0,01$ ) (Abbildung 8). Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren hatten ein um den Faktor 2,6 niedrigeres Risiko für eine Krankheitsprogression.

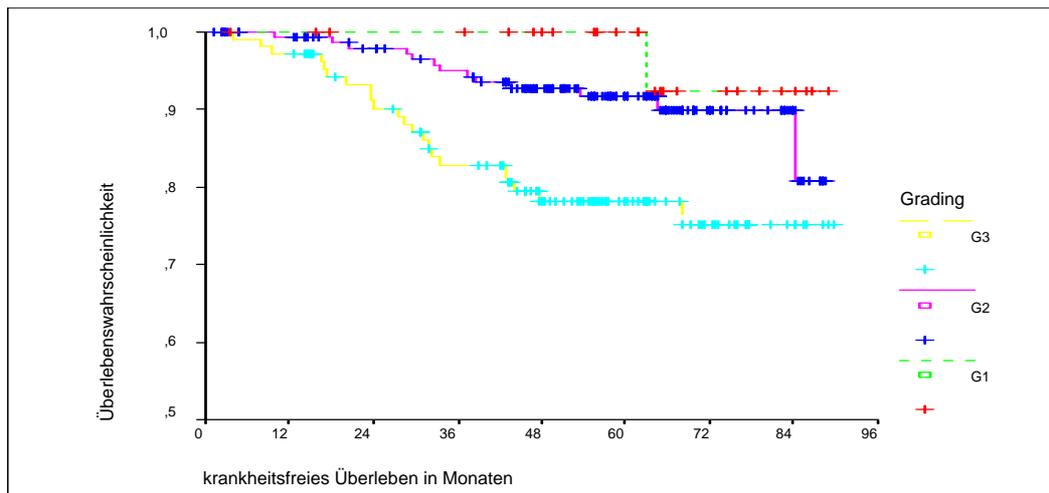


Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Grading

Keine statistische Relevanz im Log-Rank-Test hatten:

1. die Seitenlokalisierung des Tumors ( $p=0,7$ )
2. die Quadrantenzuordnung innerhalb der Brust ( $p=0,8$ )
3. die Histologie ( $p=0,08$ )
4. das Auftreten des Mammakarzinoms in der Familienanamnese ( $p=0,3$ )
5. die Anzahl der Schwangerschaften ( $p=0,5$ ) und Geburten ( $p=0,1$ )

Diese Variablen wurden nicht weiter betrachtet.

Die Analyse des Rezeptorstatus in seiner prognostischen Bewertung stellte sich in folgender Weise dar: Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus hatten ein 5-JkfÜ von 90,2% (Gruppe 2) und diejenigen mit negativem Rezeptorstatus von 75,4% (Gruppe 1). Rezeptorpositive Frauen hatten ein um den Faktor 0,5 niedrigeres Risiko für ein tumorbedingtes Krankheitsereignis im Vergleich zu Patientinnen ohne nachweisbare Hormonrezeptoren. Die Überlebensrate der Patientinnen mit unbekanntem Rezeptorstatus betrug nach 5 Jahren 94,3% (Gruppe 3).

Der statistische Vergleich der Überlebensraten von rezeptorpositiven und rezeptornegativen Patientinnen ergab sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse ( $p=0,02$ ) (Abbildung 9) als auch univariat nach der Cox-Regression ( $p=0,02$ ) und in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied.

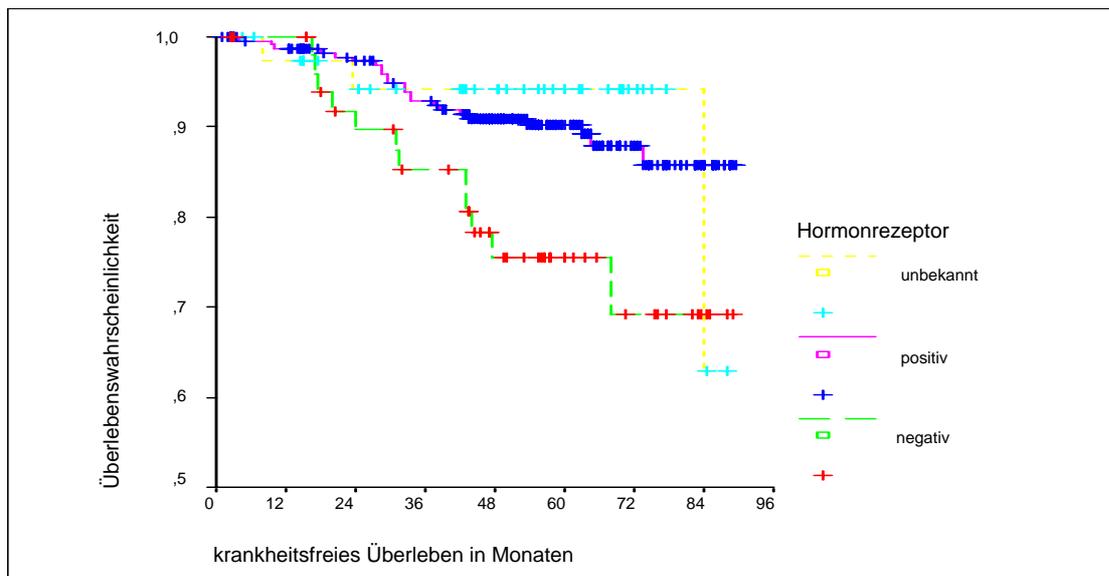


Abbildung 9: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

### 3.3.3 Therapieassoziierte Faktoren

#### Systemtherapie

Betrachtet man das krankheitsfreie Überleben im Hinblick auf die systemische Therapie, ergab sich zwischen keiner Systemtherapie (Gruppe 0), der Hormontherapie (Gruppe 1), der Chemotherapie (Gruppe 2) und der Chemo- und Hormontherapie (Gruppe 3) ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 10).

Die Analyse der Systemtherapie in ihrer prognostischen Bewertung stellte sich wie folgt dar: Patientinnen ohne Systemtherapie hatten ein 5-JkfÜ von 100%, mit alleiniger Hormontherapie betrug dieses 96,2%. Patientinnen, die mit der Kombination von Hormon- und Chemotherapie behandelt worden waren, hatten ein 5-JkfÜ von 75,5% und diejenigen, die eine alleinige Chemotherapie erhalten hatten, überlebten krankheitsfrei zu 77,9%.

Nach der Cox-Analyse ( $p < 0,01$ ) ergab sich ein 2-fach höheres Risiko für eine Progression der Tumorerkrankung für Patientinnen mit einer adjuvanten Systemtherapie.

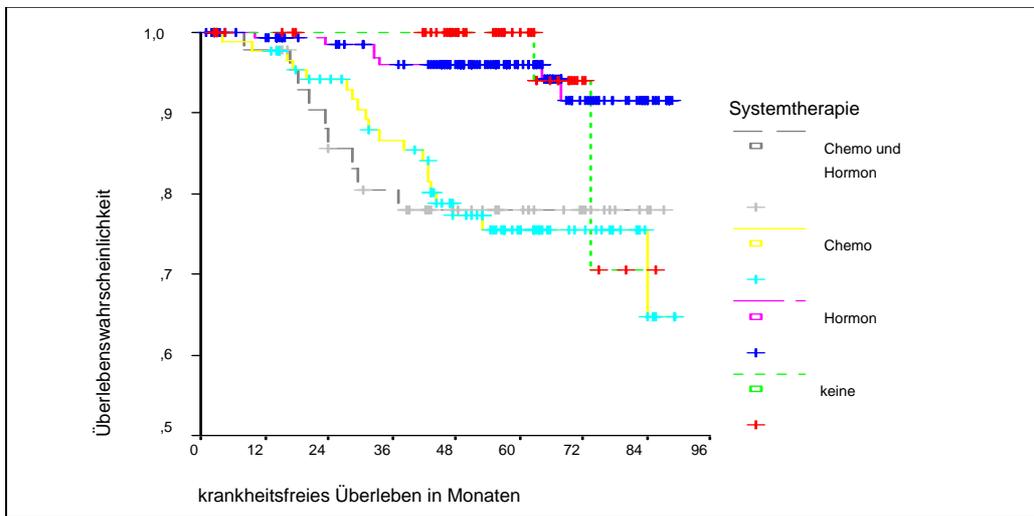


Abbildung 10: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Systemtherapie

Das 5-JkfÜ für Patientinnen mit Hormontherapie betrug 92,9%, ohne Hormontherapie lag es bei 84,6%.

Für Patientinnen mit und ohne Hormontherapie ergab sich nach Kaplan–Meier im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied ( $p=0,03$ ), der sich aber in der Cox-Analyse nicht bestätigen ließ ( $p=0,1$ ).

Für Frauen, die keine Chemotherapie erhielten, betrug das 5-JkfÜ 95,5%. Patientinnen, die adjuvant mit einer CMF-Chemotherapie behandelt wurden, hatten ein 5-JkfÜ von 80,2%, für die EC/AC-Therapie betrug diese Rate 81,6%.

Die statistische Auswertung wies univariat und nach der Cox-Analyse einen hoch signifikanten Nachteil für die chemotherapierten Patientinnen aus ( $p<0,01$ ). Sie hatten ein 2-fach höheres Risiko für eine weitere Krankheitsprogression.

### Lokaltherapie

Die Art des operativen Verfahrens der BET hatte keinen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle ( $p=0,9$ ). Der Zeitraum von Diagnosestellung bis zur Strahlentherapie lag im Median bei elf (4-38) Wochen. Von den 347 brusterhaltend operierte Patientinnen

erhielten 144 Frauen eine adjuvante Chemotherapie. Daraus ergaben sich Verzögerungen für den Beginn der Radiotherapie.

Betrachtet man die Zeitdauer vom Diagnosezeitpunkt bis zur Bestrahlung, zeigte sich für Patientinnen ohne Metastasierung oder lokoregionäres Rezidiv eine kürzere Zeit (Mittel=81Tage) verglichen mit denjenigen mit einem solchen Krankheitsereignis (M=98,5Tage). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,036$ ). Die Zeitdauer bis zur Bestrahlung lag für die überlebenden Patientinnen im Mittel (M) bei 82 Tagen und betrug für Patientinnen, die im Beobachtungsverlauf verstarben, dagegen 103 Tage. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ( $p=0,031$ ).

Die applizierte Strahlendosis lag im Median bei 50,4 (36 bis 56) Gy. Überlebensvorteile in Abhängigkeit von der Höhe der Strahlendosis ließen sich im Log-Rank-Test ( $p=0,2$ ) nicht erkennen. Eine Strahlendosis von 50 Gy bis 52 Gy erhielten 336 (96,8%) Patientinnen, acht (2,3%) wurden mit einer Dosis über 54 Gy bestrahlt. In der univariaten Cox-Regression ( $p=0,078$ ) war für ein krankheitsfreies Überleben eine Tendenz für ein 0,2-fach geringeres Risiko bei einer höheren Strahlendosis zu erkennen.

50 Patientinnen ohne Aufsättigungsdosis des Tumorbettes (Gruppe 0) hatten im Vergleich zu den 297 Patientinnen (Gruppe 1) mit einer Boostbestrahlung ( $p=0,8$  Log Rank) keine unterschiedliche Prognose (Abbildung 11).

Die Höhe der Strahlungsdosis bei Aufsättigung des Tumorbettes von 4 Gy bis 10 Gy hatte keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=0,5$  Log Rank).

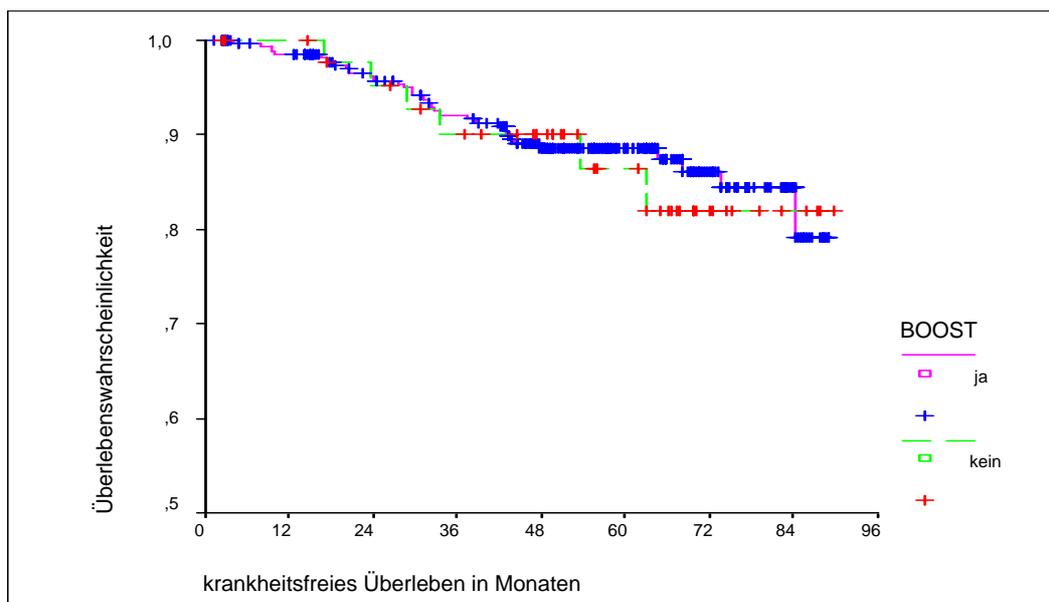


Abbildung 11: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Boost-Bestrahlung

### 3.3.4 Strahlenbedingte Nebenwirkungen

Nach der Radiotherapie wurde bei 116 (33,4%) Frauen ein leichtes Erythem, bei 114 (32,9%) Frauen ein mäßiggradiges Erythem und bei 99 (28,5%) Frauen ein starkes Erythem diagnostiziert. Die lokale Rezidivfreiheit lag bei diesen Patientinnen nach 5 Jahren zwischen 93,6% und 89,5%. Zur Gruppe ohne Erythem gehörten 18 (5,2%) Frauen, bei denen kein Lokalrezidiv auftrat.

Ein Lymphödem kam bei 28 (8,1%) Patientinnen vor. Davon waren nach fünf Jahren 88% lokal kontrolliert. Bei den 319 (91,9%) Frauen ohne Lymphödem waren nach fünf Jahren 92,6% lokal tumorfrei. Zwei Frauen erkrankten an einer strahlenbedingte Pneumonitis. Eine Patientin entwickelte eine schwere Ösophagitis.

Die Strahlenbedingte Nebenwirkungen wie ein lokales Hauterythem, ein Lymphödem sowie eine Ösophagitis oder Pneumonitis waren ohne statistische Relevanz für das ereignisfreie Überleben und für die lokale Kontrolle.

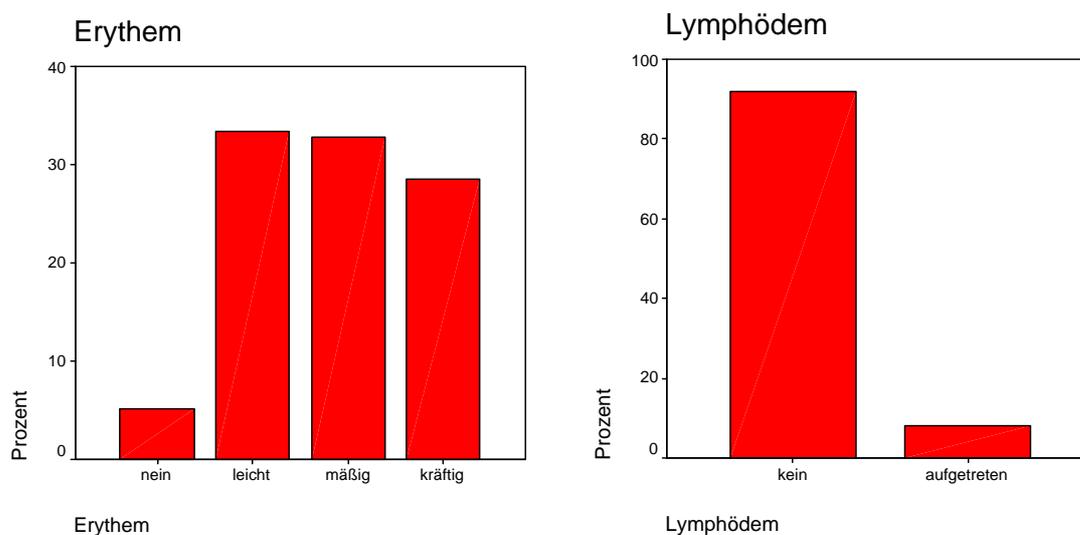


Abbildung 12: Häufigkeiten von Erythem und Lymphödem als Nebenwirkungen der adjuvanten Strahlentherapie

### 3.4 Lokale Tumorkontrolle

#### 3.4.1 Patientenbedigte und tumorbedingte Faktoren

Von den 347 brusterhaltend operierten Patientinnen mit Mammakarzinom waren nach fünf Jahren 93,8% lokoregionär rezidivfrei. 21 Frauen erkrankten im Verlauf an einem lokoregionären Rezidiv. Die rezidivfreie Zeit lag im Median bei 24 (4,8 bis 61,6) Monaten ab Beginn der Radiotherapie.

Bei der Betrachtung des Erkrankungsalters ergab sich für Frauen im Alter über 60 Jahre im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle sowohl in der Cox-Regression ( $p=0,002$ ) als auch für die Kaplan-Meier-Analyse im Log-Rank-Test ( $p=0,005$ ) ein hoch signifikanter Unterschied mit einem 0,5-fach geringerem Risiko gegenüber Frauen unter 60 Jahren. Die sieben Frauen unter 40 Jahren blieben lokal kontrolliert (Abbildung 13).

Der Menopausenstatus hatte keinen Einfluss auf das Auftreten eines lokoregionären Rezidiv ( $p=0,5$ ).

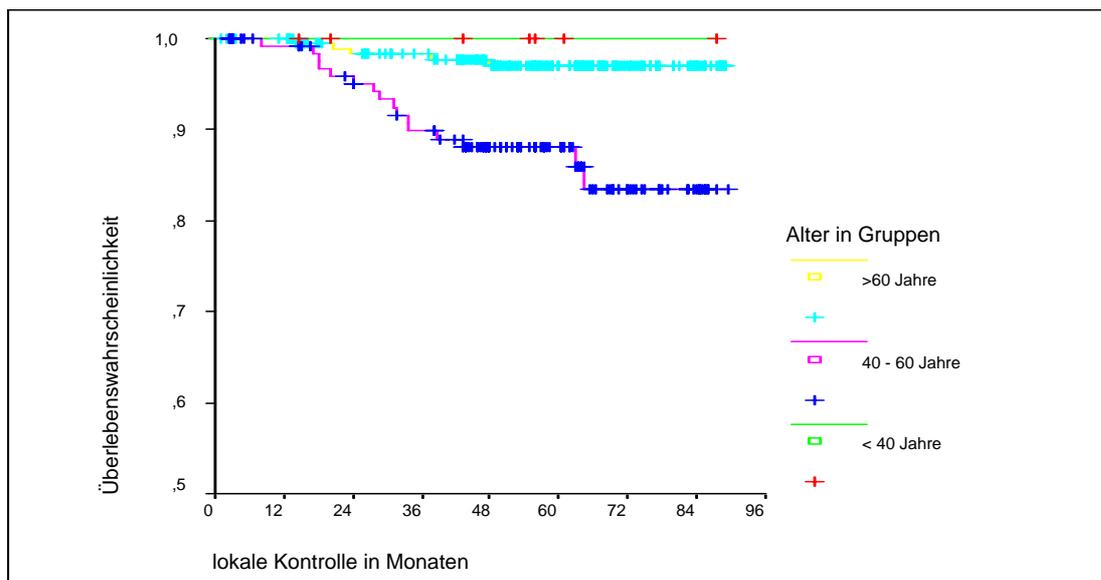


Abbildung 13: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Die lokale Tumorkontrolle war abhängig von der Größe des Primartumors (T-Kategorie). Mit zunehmender Tumorgröße stieg das Risiko eines lokoregionären Rezidivs nach der univariaten Cox-Regression um das 3-Fache. Die beste lokale Kontrolle hatten Patientinnen mit einer Tumorgröße bis 2 cm (pT1) und einem Carcinoma in situ. Sie waren zu 96,4% lokoregionär tumorfrei (Abbildung 14).

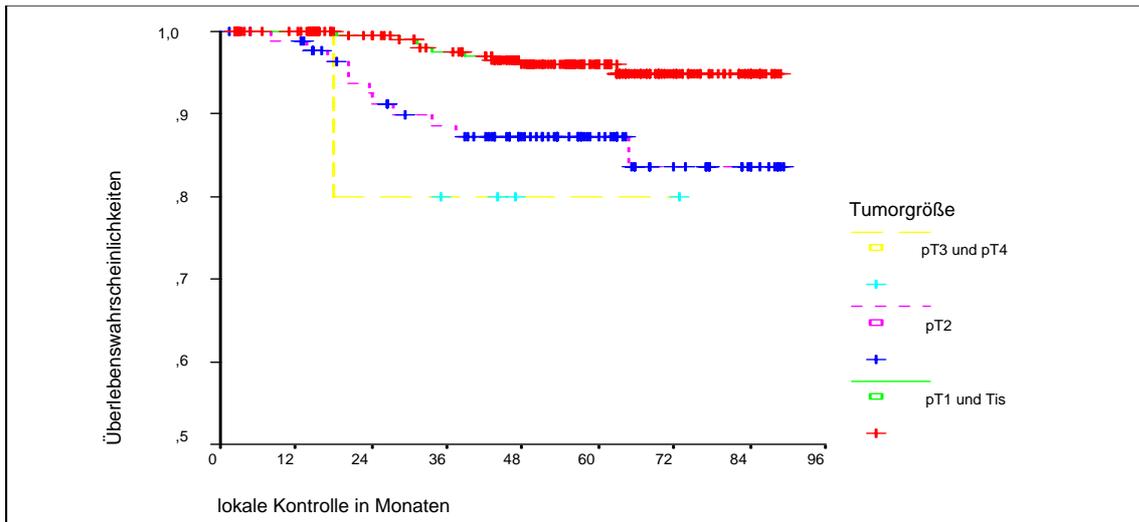


Abbildung 14: Lokoregionäre Rezidivfreiheit abhängig von der Tumorgöße

Der Lymphknotenstatus bei Diagnose des Mammakarzinoms erwies sich für die lokale Kontrolle als wichtigster Prognosefaktor. Nodalnegative Patientinnen und Frauen ohne Lymphknotenentfernung (Nx), hatten eine 4-fach geringeres Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv verglichen mit nodalpositiven Patientinnen. Lymphknotenpositive Frauen der pN1-Gruppe waren zu 86,9% rezidivfrei, Frauen der pN2-Gruppe blieben zu 0 % lokal kontrolliert, bei beiden kam es zum lokoregionären Tumorrezidiv (Abbildung 15). Im Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Analyse und in der univariaten Cox-Regression waren diese Ergebnisse hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

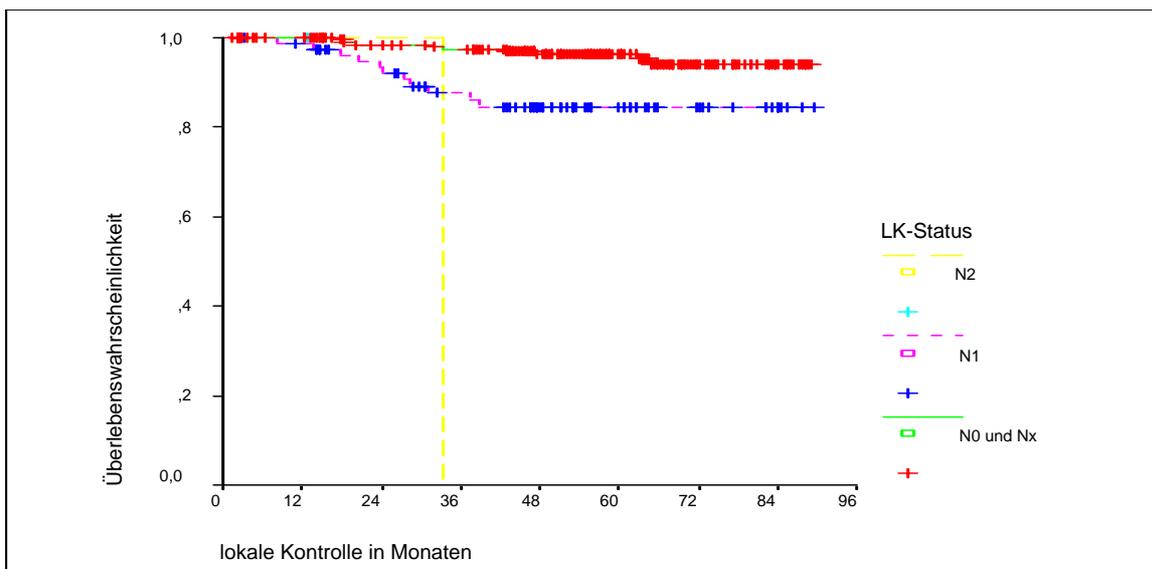


Abbildung 15: Lokoregionäre Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Der Differenzierungsstatus des Mammakarzinoms erwies sich als prognostisch bedeutsam für die lokoregionäre Tumorkontrolle. Im univariaten Vergleich hatten Patientinnen mit gut und mäßig gut differenzierte Karzinomen (G1 und G2) ein 2,8-fach geringeres Risiko an einem lokoregionäres Rezidiv zu erkranken als Frauen mit einem schlecht differenzierten Karzinom (G3). Die lokale Tumorkontrolle nach fünf Jahren für diese beiden Gruppen unterschied sich mit 97% und 85,2% hoch signifikant ( $p=0,002$ ) (Abbildung 16).

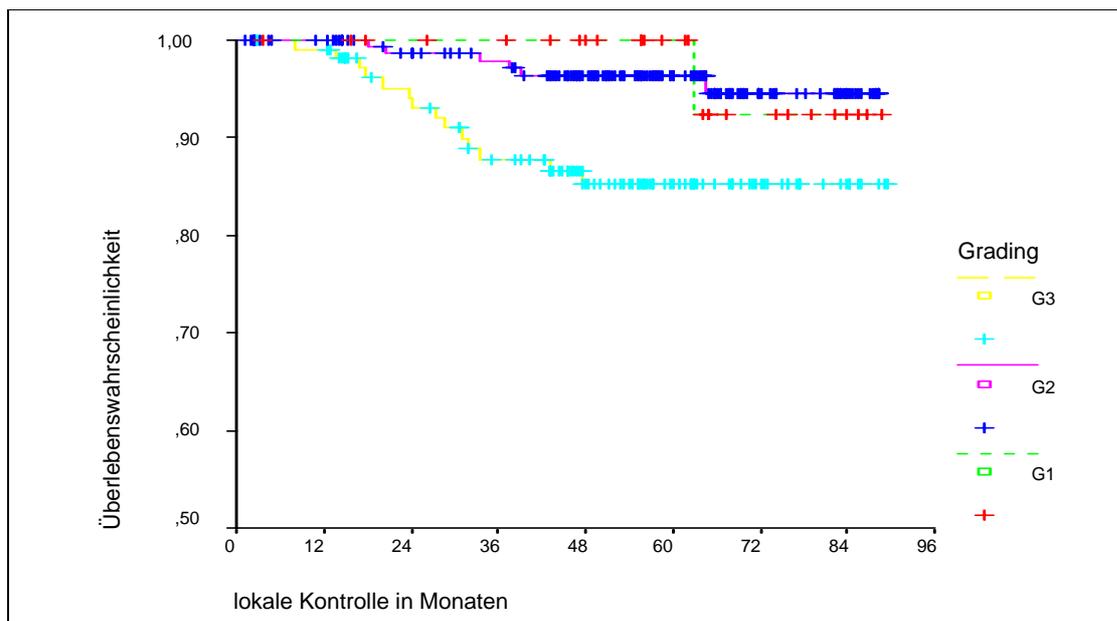


Abbildung 16: Lokoregionäre Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumor-Grading

Der Östrogen- und der Progesteronrezeptorstatus waren ebenfalls von Bedeutung für die lokoregionäre Tumorkontrolle (Abbildung 17). Hormonrezeptorpositive Frauen (Gruppe 1) hatten ein um den Faktor 0,4 geringeres Rezidivrisiko ( $p=0,03$  Cox-Regression) verglichen mit hormonrezeptornegativen Frauen (Gruppe 2). Die lokale Tumorkontrolle nach fünf Jahren betrug 95,7% versus 85,5% ( $p=0,015$ ).

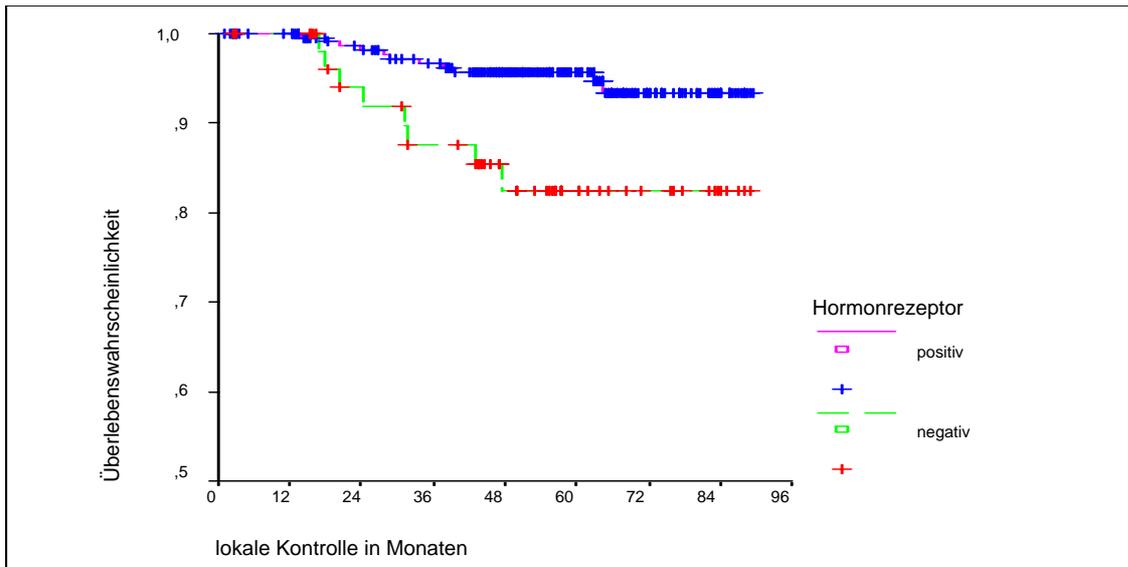


Abbildung 17: Lokoregionäre Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

### 3.4.2 Therapieassoziierte Faktoren

#### Systemtherapie

Patientinnen ohne Systemtherapie und mit alleiniger Hormontherapie blieben im Beobachtungszeitraum zu 98% lokoregionär rezidivfrei (Abbildung 18). Die Cox-Analyse zeigte für diese Subgruppen eine 2,6-fach bessere lokale Kontrolle gegenüber Patientinnen mit einer Chemotherapie bzw. einer Hormon- und Chemotherapie. Die lokale Tumorkontrolle nach fünf Jahren für die beiden Gruppen (Chemotherapie ja oder nein) unterschied sich mit 99% und 85,2% hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Vergleicht man die Patientinnen mit Systemtherapie mit Hilfe von Kreuztabellen und mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Test mit anderen Tumormerkmalen, ergab sich eine Korrelation mit dem Erkrankungsalter, mit dem Lymphknotenstatus und der Tumorgröße. Patientinnen über 60 Jahre wurden signifikant häufiger nur mit Hormonen behandelt und bekamen seltener eine Chemotherapie, während Frauen unter 40 Jahre vorwiegend chemotherapiert wurden. Patientinnen mit größerem Primärtumor und positiven Lymphknotenstatus erhielten signifikant häufiger eine Chemotherapie. Ein Einfluss der verschiedenen Hormontherapieregime auf die lokoregionäre Tumorkontrolle ließ sich nicht feststellen ( $p = 0,1$ ).

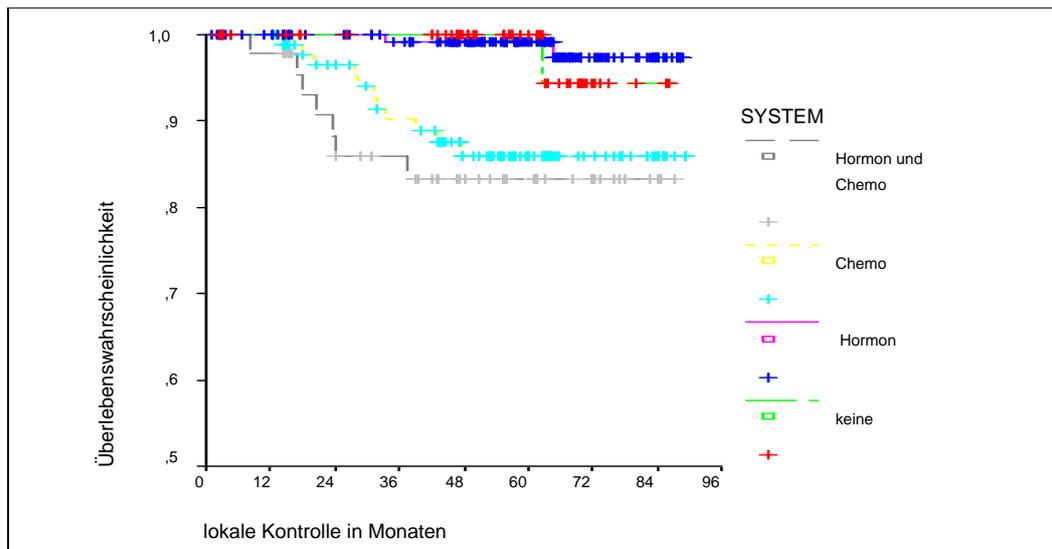


Abbildung 18: Lokoregionäres rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer systemischen Therapie

#### Lokaltherapie

Die Art der Primäroperation bei BET, die Höhe der Strahlendosis, die Boostbestrahlung und die strahlenbedingten Nebenwirkungen waren ohne Einfluss auf das lokoregionäre Rezidivverhalten.

Der Zeitpunkt des Bestrahlungsbegins war für die lokoregionäre Tumorkontrolle von Bedeutung. Frauen mit einem lokalen Ereignis hatten einen signifikant späteren Bestrahlungsbeginn ( $p=0,002$ ). Die mittlere Dauer lag bei Patientinnen ohne lokoregionäres Rezidiv bei 81 Tagen (12 Wochen), im Falle eines Rezidivs bei 110 Tagen (16 Wochen). Im Vergleich der tumorbiologischen und der therapielevanten Merkmale hinsichtlich des Bestrahlungsbegins (in Tagen nach Diagnosestellung) ergaben sich zeitlich signifikante Unterschiede der Mittelwerte (t-Test):

1. Tumorgröße: pT1 und Tis (m=76 Tage) versus pT2 (m=102 Tage) ( $p<0,001$ )
2. Nodalstatus: N0 (m=77 Tage) versus N1 (m=110 Tage) ( $p<0,001$ )
3. Rezeptorstatus: HR-positiv (m=81 Tage) versus HR-negativ (m=102 Tage) ( $p<0,001$ )
4. Grading: GX und G1 (m=78 Tage) versus G2 und G3 (m=90 Tage) ( $p=0,004$ )
5. Chemotherapie: ohne (m=61 Tage) versus mit (m 105-119 Tage) ( $p<0,001$ )

6. Systemtherapie: keine Therapie und nur Hormontherapie (m 65 bzw. 60 Tage) versus Kombination Hormon/Chemotherapie und nur Chemotherapie (m 113 bzw. 116 Tage) ( $p < 0,001$ )

Es erfolgte eine weitere Subgruppenanalyse. Die Gruppe der Patientinnen mit einem Bestrahlungsbeginn innerhalb von 70 Tagen (10 Wochen) ab Diagnosedatum wurde mit der Gruppe mit einem Bestrahlungsbeginn nach mehr als 70 Tagen verglichen. Dies ergab einen signifikanten Unterschied und ein 7-fach höheres Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv für Frauen in der Gruppe mit Bestrahlungsbeginn später als 70 Tage (Abbildung 19).

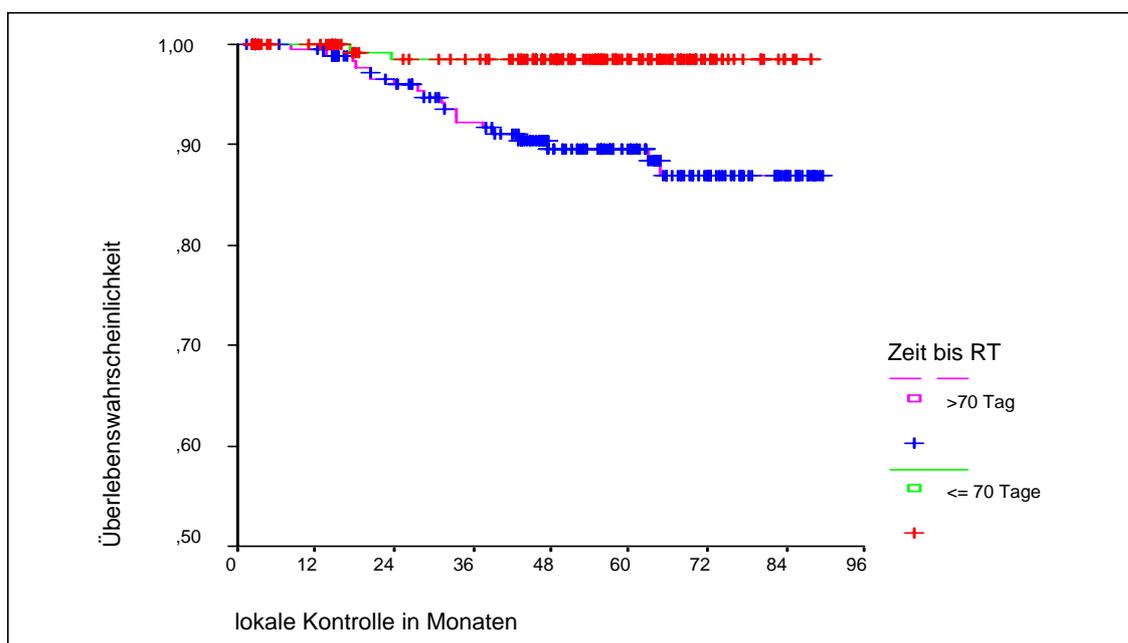


Abbildung 19: Lokale Kontrolle in Abhängigkeit vom Bestrahlungsbeginn

Da die adjuvante Chemotherapie (drei bis sechs Zyklen a 4 Wochen) den Beginn einer Strahlentherapie verzögert, wurde der Bestrahlungsbeginn der beiden Gruppen multivariat mit der Chemotherapie (ja oder nein) verglichen. Die Bedeutung der Zeit bis zum Bestrahlungsbeginn ließ sich hier nicht bestätigen und trat in den Hintergrund.

Bei 54 Patientinnen wurde eine Sandwichtherapie durchgeführt. Im Vergleich zu den Frauen, die zuerst chemo- und danach strahlentherapiert wurden, zeigten sich keine signifikante Unterschiede im Überleben ( $p = 0,26$ ). Patientinnen ohne Sandwichtherapie waren nach 5 Jahren zu 94,2% lokal kontrolliert und mit einer solchen Behandlung zu 88,8%.

### 3.5 Prognosefaktoren

Um den Einfluss der einzelnen Merkmale genauer werten zu können, wurde multivariat eine Cox-Regression in einer schrittweise rückwärts Prozedur (Methode nach Wald) durchgeführt. Die Variablen der Gleichung waren signifikante Prognosefaktoren in der univariaten Cox-Regression. Die Ergebnisse für die lokale Tumorkontrolle wurden in der Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Signifikante Tumormerkmale für die lokoregionäre Kontrolle der univariaten Kaplan-Meier-Analyse und der Cox-Regression

Variable	KM-Log-Rank (p-Wert)	Coxregression (p-Wert)	Exp( B)
Altersgruppen	0,005	0,002	0,528
Tumorstatus	0,0041	0,002	3,04
Lymphknotenstatus	<0,001	<0,001	4,34
Rezeptorstatus	0,0155	0,03	0,410
Grading	0,0211	0,027	2,78
Systemtherapie	0,002	<0,001	2,61
Chemotherapie	<0,001	<0,001	2,19
Bestrahlungsbeginn	<0,001	0,008	7,3

In der multivariaten Cox-Regression zeigten sich im Schritt 4 nach Reduktion die Prognosefaktoren mit der höchsten Bedeutung für die lokale Kontrolle (Tabelle 17). Dazu gehören die Altersgruppen, die Systemtherapie, die Tumorgröße und der Nodalstatus.

Tabelle 17: Prognosefaktoren für das lokalrezidivfreie Überleben in der multivariaten Cox-Regression

Variable	Signifikanz	Exp( B )
Altersgruppen	0,007	0,95
Systemtherapie	0,090	1,7
Tumorkategorie	0,031	2,3
Nodalstatus	0,031	2,6

Die Überlebensrate der Patientinnen mit Mammakarzinom verschlechterte sich nach vorliegenden Krankheitsereignissen:

Patientinnen ohne Metastasen oder lokoregionäres Rezidiv: Überlebensrate 99%

Patientinnen mit Metastasen oder lokoregionärem Rezidiv: Überlebensrate 84,6%

Patientinnen mit Metastasen und lokoregionärem Rezidiv: Überlebensrate 16,7%

Für das krankheitsfreie Überleben erfolgte ebenfalls eine multivariate Cox-Regression in einer schrittweise rückwärts Prozedur. Die signifikanten Tumormerkmale des krankheitsfreien Überlebens der univariaten Analyse sind in der Tabelle 18 zusammengefasst.

Die bedeutenden Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben, die sich aus der multivariaten Analyse im Schritt 6 nach Reduktion ergeben, sind in der Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 18: Signifikante Tumormerkmale nach der univariaten Analyse für das krankheitsfreie Überleben (Kaplan-Meier und Cox-Regression)

Variable	Log Rank (p)	Cox-Regression (p)	Exp (B)
Altersgruppen	0,003	<0,01	0,399
Tumorstatus	<0,001	<0,01	3,181
Lymphknotenstatus	<0,001	<0,01	6,081
Rezeptorstatus	0,020	0,018	0,483
Grading	0,037	<0,01	2,61
Menopausalstatus	0,0021	0,003	0,617
Chemotherapie	<0,001	<0,01	2,016
Hormontherapie	0,031	0,199	n.s.
Systemtherapie	<0,001	<0,01	2,046
Bestrahlungsdosis	0,23 n. s.	0,078	0,224
Boost ja/nein	0,79	n. s.	n. s.

Tabelle 19: Prognosefaktoren nach der multivariaten Analyse für das krankheitsfreie Überleben (Cox-Regression)

Variable	Signifikanz	Exp ( B )
Altersgruppe	0,05	0,5
Tumorkategorie	0,01	1,7
Lymphknotenstatus	0,006	5,6
Rezeptorstatus	0,031	0,5

Aus den ermittelten Prognosefaktoren ließ sich das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv beim Mammakarzinom einschätzen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Risikogruppen für das lokoregionäre Rezidiv

Merkmal	Minimales Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Tumorgröße	Carcinoma in situ, T1	T2	T3-4
Nodalstatus	negativ	N1	N2
Grading	G1	G2	G3
Rezeptor (ER/PR)	positiv	negativ	
Therapie	Hormontherapie	Hormon-und Chemotherapie	Chemotherapie
Altersgruppe	> 47  > 60	<47  <60	

## 4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die postoperative Strahlentherapie nach BET gehört zum Standard der Mammakarzinom-Behandlung. In zahlreichen kontrollierten Studien und in Metaanalysen konnten in frühen Tumorstadien im Vergleich zur Mastektomie ähnlich gute Überlebensraten und eine vergleichbare lokale Tumorkontrolle erreicht werden (15, 50, 65, 69, 81, 89, 94).

Inzwischen werden an Zentren etwa 80% der Mammakarzinome brusterhaltend operiert. Nur noch bei etwa 20% der Patientinnen ist eine modifizierte radikale Mastektomie notwendig. Die Radiotherapie senkt das Risiko eines Lokalrezidivs nach BET in frühen Tumorstadien auf ein Viertel bis ein Fünftel, nach Mastektomie auf ein Drittel (55, 81).

Ohne adjuvante Bestrahlung nach BET treten bei 25% bis 40% der Frauen Rezidive auf. Nach adjuvanter Strahlentherapie sinkt die Rezidivrate auf 5 bis 10%. Selbst in einer tumorbiologisch günstigen Erkrankungskonstellation konnte die Lokalrezidivrate von 11% auf 6,1% gesenkt werden. Der Einfluss auf die Sterblichkeit ist vorhanden, allerdings nicht so deutlich ausgeprägt (4, 11, 16, 20, 22, 55, 57, 81, 93).

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv bei 347 Patientinnen mit Mammakarzinom, die in den Jahren von 1995 bis 2000 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nach BET strahlentherapiert wurden, Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben und für die lokoregionäre Tumorkontrolle untersucht.

Lokoregionäre Rezidive nach 5 Jahren traten in unserer Untersuchung bei 6,1% der Frauen auf. Die Rate der intramammären Rezidive betrug lediglich 4,3% nach 5 Jahren. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen (Tabelle 21), die je nach Beobachtungszeitraum von 5% bis 20% Lokalrezidiven berichten. Die in diesem Kollektiv ermittelte Lokalrezidivrate (intramammäre Rezidive) von weniger als 1% pro Jahr in den ersten fünf Jahren ist im Vergleich zu den Daten aus der Literatur als gut anzusehen (30, 49, 53, 57, 67, 78, 81, 87, 100).

Das kumulative Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv nach BET steigt kontinuierlich mit einer konditionalen Ereigniswahrscheinlichkeit von etwa eins bis zwei Prozent pro Jahr (4, 42, 53, 82).

Tabelle 21: Vergleich von Rezidivraten, Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben und lokaler Tumorkontrolle

Autor Patientenanzahl (Literatur)	Rezidivrate in Prozent (%)	Gesamtüberleben nach 5 Jahren in Prozent (%)	Ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren in Prozent (%)	Lokale Kontrolle nach 5 Jahren in Prozent (%)
Skarupinski 347	6,1	93,5	88,3	93,8
Laffer et al 1300 (53)	7,1	91	91	94
Swanson et al 303 (87)	6,0	95	-	90
Newman LA 42 (67)	9,8	95	88	-
Furch 194 (30)	8,8	89,2	88,8	90,8
Würschmidt et al 74 (100)	8,0	86	73	-

In zwei vorliegenden Untersuchungen aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg an 1155 adjuvant bestrahlten Patientinnen wurde eine Lokalrezidivrate von insgesamt 6,1% festgestellt. Darunter erlitten nach Mastektomie 5,5% der Frauen und nach BET 8,8% der Frauen ein Lokalrezidiv (30, 84).

Nach BET treten 60 bis 80% der In-Brust-Rezidive im ehemaligen Tumorbett auf. Der Nutzen einer lokalen Dosiserhöhung im Tumorbett konnte in mehreren randomisierten Studien gezeigt werden. In einer EORTC-Studie wurde die Rezidivrate bei Patientinnen der Altersgruppe unter 50 Jahre durch eine zusätzlichen Boostbestrahlung von 7,3% auf 4,3% gesenkt (5, 6, 34, 44, 49, 57, 65, 75, 81).

Durch eine Erhöhung der Boost-Dosis lässt sich eine inkomplette Tumorentfernung mit einer R1-Situation allerdings nicht ausgleichen. Gefordert wird ein tumorfreier Resektionsrand von mindestens einem Millimeter (6, 28, 44, 49, 65).

In dieser Untersuchung erlitten 4,3% der Frauen im Beobachtungszeitraum ein In-Brust-Rezidiv, 1,8% hatten ein regionäres Lymphknotenrezidiv. Das Überleben war mit 60% beim In-Brust-Rezidiv deutlich besser verglichen mit 33,3% beim Lymphknoten-Rezidiv. Auch diese Daten entsprechen den aus prospektiven Studien von anderen Zentren berichteten Zahlen (29, 82).

Eine Untersuchung von Fuentes Raspall et al. (2002) bei 489 Patientinnen mit Radiotherapie nach BET zeigt vergleichbare Ergebnisse beim In-Brust-Rezidiv, aber eine deutlich höhere Rate an Lymphknoten-Rezidiven. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 58,8 Monaten hatten 3,6% der Patientinnen ein In-Brust-Rezidiv und 7,5 % ein regionäres Lymphknoten-Rezidiv. Das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren für die Frauen mit Lymphknoten-Rezidiv hoch signifikant kürzer.

#### Patientenbedingte Faktoren

Etwa jede zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Die Brustkrebsinzidenz stieg in Deutschland bis Ende der 1980er Jahre deutlich an. Für Aussagen, dass von diesem Trend mehr die jüngeren Frauen betroffen seien, gibt es bisher keine schlüssigen Daten (18, 84).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt in dieser Untersuchung bei 63 Jahren. Dies entspricht dem mittleren Erkrankungsalter von 63,5 Jahren bei den neu an Mammakarzinom erkrankten Frauen im Stadtgebiet München im Jahr 1998 (18).

Die prognostische Bedeutung des Alters bei Diagnosestellung ist bekannt. Als Risikofaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven geben Clark et al. (1996) ein frühes Erkrankungsalter an. In der eigenen Untersuchung ließ sich das höhere Risiko für eine Krankheitsprogression für die jüngeren Altersgruppen sowohl univariat als auch multivariat belegen. Es zeigte sich ein um den Faktor 0,6 geringeres Risiko für die Patientinnen über 47 Jahren (10, 11, 12, 47, 48, 85).

Ein Erkrankungsalter unter 35 Jahren ist nach dem St.Gallen-Konsensus ein unabhängiger Prognosefaktor. Dies lässt bereits eine unterschiedliche Biologie für Tumoren in unterschiedlichen Lebensphasen annehmen (35, 63).

Ursachen für eine schlechtere Prognose junger Mammakarzinom-Patientinnen liegen neben einer ungünstigen Tumorbiologie auch in einer späten Diagnosestellung, meist verbunden mit einem höheren Tumorstadium. Die Mammografie wird bei jungen Frauen nur zurückhaltend eingesetzt, und wegen der Dichte des Drüsenkörpers ist die

Interpretation der Befunde schwieriger. Neu aufgetretene Tastbefunde werden klinisch nicht selten als benigne interpretiert. Auch die Sonographie der Brust wird nicht immer ergänzend zur Mammographie durchgeführt (63).

Das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Kontrolle sind für die jüngeren Patientinnen ungünstiger. Dies ist unabhängig davon, ob eine Mastektomie oder ein brusterhaltendes Operationsverfahren durchgeführt wurde (3, 4, 46, 49, 50, 63).

Kromann et al. (2004) untersuchten 9285 prämenopausale Frauen mit Mammakarzinom nach radikaler Mastektomie und nach BET im Alter unter 50 Jahren. Trotz einer erhöhten Rate an Lokalrezidien nach BET unterschied sich die Mortalität in beiden Gruppen nicht.

Ein altersbezogenes Mortalitätsrisiko besteht auch für Frauen in der Altersgruppe über 70 Jahre. Komorbiditäten, Unter- oder Überbehandlungen und weitere lebenslimitierende Faktoren tragen zu diesem Anstieg bei. Chang et al. (1996) konnten mit ihren Untersuchungen zeigen, dass Frauen unter 40 Jahren und Frauen über 80 Jahren eine signifikant schlechtere Prognose hatten. Von den jährlich in Deutschland an Brustkrebs erkrankenden 45.000 bis 50.000 Frauen sind sechs Prozent jünger als 40 Jahre alt. Diese Untersuchung belegt für diese Altersgruppe nur einen Anteil von zwei Prozent und lässt nur eine begrenzte Aussage zu. Die Subgruppenanalyse zeigte ein deutlich höheres Risiko der Patientinnen unter 47 Jahren, sowohl für das krankheitsfreie Überleben, als auch für die lokale Kontrolle (2, 18, 47, 49, 54, 68, 97).

Eine Erkrankung an Mammakarzinom in jüngeren Jahren lässt die Frage nach Vorliegen auf mögliche genetische Veränderungen aufkommen. Die Mehrzahl aller Mammakarzinom-Erkrankungen wird jedoch nicht familiär vererbt, sondern tritt sporadisch auf. Bei fünf Prozent bis zehn Prozent aller Fälle liegt der Erkrankung eine genetische Prädisposition zugrunde. Hierbei spielen neben dem p53-Gen und dem AT (Ataxia teleangiectatica)-Gen vor allem das BRCA1- und das BRCA2-Gen eine besondere Rolle (23, 43, 66, 97).

Ebenfalls als Hinweis auf die Bedeutung genetischer Faktoren ist das familiär gehäufte Vorkommen von Mammakarzinomen zu werten. In unserer Untersuchung trat ein Mammakarzinom bei 10,1% der weiblichen Verwandten I. Grades auf, in 2,6% kam es mehrfach in einer Familie vor. Chung et. al. (1996) fanden ein Mamma- oder Ovarialkarzinom bei 15% der erstgradig Verwandten.

Bei den invasiv duktalem und invasiv lobulären Mammakarzinomen lassen sich mittels komparativer genomischer Hybridisierung chromosomale Imbalancen feststellen, wobei in beiden Tumorarten DNA-Deletionen gegenüber DNA-Gewinnen überwiegen. Daher scheint die Inaktivierung tumorsupprimierender Gene einen größeren Einfluss auf das maligne

Wachstumsverhalten auszuüben. Gut (G1) und schlecht (G3) differenzierte invasiv duktales Mammakarzinome als auch die östrogenrezeptorpositiven und die östrogenrezeptornegativen invasiv duktales Mammakarzinome zeichnen sich durch ein unterschiedliches genetisches Muster aus. Je größer die genetische Instabilität ist, um so geringer sind der histologische Differenzierungsgrad und die Ausprägung der Hormonrezeptoren und um so höher ist die Proliferationsrate des Mammakarzinoms (3, 4, 6, 13, 18, 49, 61, 74, 97).

Eine frühe Menarche und eine späte Menopause werden als bedeutend für das Auftreten eines Mammakarzinoms genannt. Die Länge der Menstruationszeit ließ keinen statistisch messbaren Einfluss auf die Krankheitsprogression in dieser Untersuchung erkennen. Anders hingegen zeigte sich der Menopausenstatus von prognostischer Relevanz. In der univariaten Analyse hatten postmenopausale Patientinnen ein um den Faktor 0,6 geringeres Risiko für eine tumorbedingte Krankheitsprogression verglichen mit Frauen vor der Menopause. Dies ist mit den dargestellten tumorbiologischen und patientenseitigen Faktoren zu erklären (13, 35, 54).

Hormonelle antikonzeptionelle Maßnahmen während der fertilen Lebenszeit werden häufig mit einem Mammakarzinom-Risiko diskutiert. Marchbanks et al. (2002) fanden in einer amerikanischen Fall-Kontroll-Studie bei über 9000 Frauen keinen Zusammenhang zwischen oraler Kontrazeption und dem Mammakarzinom-Risiko. Andere retrospektive Analysen weisen auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom nach fünfjähriger oraler Antikonzeptionsmaßnahme hin, während hierdurch das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, sinkt (33, 59).

In der vorliegenden Untersuchung hatten 25,4% der Frauen im Median über zehn Jahre eine hormonelle Kontrazeption durchgeführt. Hierfür ließ sich keinen Einfluss auf die Prognose erkennen.

#### Tumorbedingte Faktoren

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich sowohl uni- als auch multivariat ein hoch signifikanter Einfluss der Größe des Primärtumors auf das krankheitsfreie Überleben wie auch auf die lokoregionäre Tumorkontrolle. Mit zunehmender T-Kategorie steigt das Progressionsrisiko um das 2-Fache. Damit erweist sich die Größe des Primärtumors als Prognoseparameter für das krankheitsfreie und das lokalrezidivfreie Überleben.

Diese Feststellung steht im Einklang mit der Literatur, wobei die Bedeutung der Tumorgöße besonders für die nodal negativen Karzinome als ein wichtiger prognostischer Indikator herausgestellt wird. Bei nodal positiven Patientinnen wird dagegen in der

multivariaten Analyse die Tumorgröße häufig vom Lymphknotenbefall überdeckt (9, 12, 23, 25, 26, 31, 35, 48, 49, 50, 62, 78, 82, 96, 101).

Neben der Größe des Primärtumors bestimmt die Ausbreitung von Tumorzellen über Blut- und Lymphbahnen entscheidend das Schicksal der Brustkrebspatientinnen. Der Lymphknotenstatus bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms stellt den stärksten Prognosefaktor dar. Das bedeutet, dass das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv und für die Überlebenszeit der Patientinnen vom Lymphknotenbefall bestimmt wird (9, 25, 49, 53, 60, 62, 82, 88, 89, 95, 100).

Die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus für das krankheitsfreie Überleben als auch für die lokoregionäre Kontrolle ließ sich in der vorliegenden Analyse eindeutig belegen. Uni- und multivariate Untersuchungen zeigten bei primär positivem Nodalstatus ein 4,4-fach bis 6-fach höheres Risiko für eine Krankheitsprogression im Verlauf der Erkrankung. Allein für das lokoregionäre Rezidiv ist das Erkrankungsrisiko in der multivariaten Analyse nodal positiver Patientinnen um das 2,6-Fache erhöht.

Nach vorliegender Auffassung korreliert sogar die Anzahl tumorbefallener Lymphknoten mit der Größe des Primärtumors und mit dem Rezidivrisiko (49, 25, 35, 82). Im untersuchten Krankengut wurden bei der Axilladisektion durchschnittlich 14 (1-32) Lymphknoten entfernt. Davon waren im Median zwei (1-28) Lymphknoten metastatisch befallen.

Zur Lymphknotendisektion wird in der S-3-Leitlinie differenziert Stellung genommen. Sie darf bei invasiven Karzinomen unter zwei Millimeter und bei tubulären Karzinomen unter zehn Millimeter unterbleiben. Empfohlen wird ansonsten die Entfernung einer Anzahl von >10 Lymphknoten (LK). Davon sollen mindestens sechs LK aus Level I sein oder mindestens zehn aus Level I und II (49). Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist bisher noch kein allorts etabliertes Verfahren (35, 49).

In Übereinstimmung mit der Literatur fand sich in unserer Analyse mit 60% das invasiv duktales Mammakarzinom als häufigster histologischer Typ, gefolgt vom nicht-invasiven Karzinom vom duktalem Typ (DCIS) mit 7,5% und vom invasiv lobulären Karzinom mit 4%. Medulläre Karzinome kamen nur mit einem Anteil von 2,9% vor. Die prognostische Bedeutung des Histologietyps ist bekannt. In unserer Untersuchung ließ sich aber statistisch keine Relevanz erkennen, unterschiedliche Mischtypen erschwerten die Vergleichbarkeit der Gruppen (35, 49, 50).

Als etablierter Prognosefaktor hat der Differenzierungsgrad eine eigene Bedeutung. Je differenzierter der Primärtumor ist, desto günstiger ist die Prognose. Das Grading korreliert

mit dem Lymphknotenstatus und dem Rezeptorstatus. In dieser Analyse zeigte sich für die differenzierteren Primärtumoren G1 versus G2 versus G3 univariat eine 2,6 bzw. 2,7-fach geringeres Risiko für ein krankheitsfreies Überleben und für die lokale Kontrolle. Das Ergebnis ließ sich multivariat nicht bestätigen und wurde vom Tumorstatus sowie vom Lymphknotenstatus überdeckt. Hinzu kommt, dass die Anwendung unterschiedlicher histologischer Klassifikationen wie die nach Scarf-Bloom-Richardson, nach Fisher oder Modifikationen derselben häufig die Interpretation erschweren (11, 12, 17, 23, 25, 29, 35, 49, 74, 76, 78, 95).

Die unabhängige prognostische Bedeutung der Hormonrezeptoren ist seit 20 Jahren gut belegt. Bei negativem Rezeptorstatus ist die Gefahr einer Krankheitprogression größer, da neben Besonderheiten der Tumorbiologie auch ein wichtiger adjuvanter Therapieansatz fehlt (32, 48, 74, 76, 82, 88, 101). Die eigene Untersuchung belegte ein 0,4- bzw. 0,5-fach geringeres Risiko der Frauen mit positiven Hormonrezeptorstatus in der univariaten Coxregression sowohl für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs als auch für die Metastasierung. Die multivariate Coxregression bestätigte den Hormonrezeptorstatus als bedeutenden Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben.

#### Lokaltherapie nach BET

Durch eine adjuvante Strahlentherapie sollen nach abgeschlossener Wundheilung kleinste Tumorreste in der operierten Brust und regionär vernichtet und damit die lokale Tumorkontrolle verbessert werden. Im Schrifttum finden sich wenig Daten zum optimalen Zeitpunkt der adjuvanten Strahlentherapie. Im Prinzip kann sie vor, simultan, im Sandwichverfahren oder nach einer Chemotherapie durchgeführt werden. Sie sollte spätestens acht bis 16 Wochen nach der operativen Therapie beginnen. Bei Verzicht auf eine Chemotherapie ist der Beginn in der Zeit von vier bis sechs Wochen postoperativ vorgesehen. Da eine Metastasierung die Patientinnen mehr gefährdet als ein lokoregionäres Rezidiv, wird die Chemotherapie üblicherweise vor der adjuvanten Strahlentherapie verabreicht (32, 36, 41, 49, 57, 96, 99).

Im untersuchten Krankengut lag der Beginn der adjuvanten Strahlentherapie im Median elf Wochen nach Operation. In 54 Fällen wurde diese im Sandwichverfahren durchgeführt. Dies hatte keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle. Die mediane Gesamtdosis lag den Richtlinien entsprechend bei 50,4 Gy.

Sowohl die Chemotherapie als auch die Radiotherapie sind um so wirksamer, je früher sie beginnen (32, 49, 81, 99). In dieser Untersuchung konnte mit Hilfe des t-Tests gezeigt

werden, dass die Zeitdauer von Diagnosestellung bis zum Bestrahlungsdatum sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch für die lokale Kontrolle nicht zu vernachlässigen ist. In der vorliegenden Analyse hatten Patientinnen mit einem Bestrahlungsbeginn nach erst zehn Wochen (70 Tage) ein 7-fach höheres Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv mit Signifikanz in der univariaten Cox-Regression. Im multivariaten Vergleich wird das Ergebnis von der Chemotherapie und den tumorbiologischen Prognosefaktoren überdeckt, und der Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns tritt als Prognosefaktor in den Hintergrund.

Der Bestrahlungsbeginn war bei Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv mit durchschnittlich 16 Wochen und bei zusätzlicher Fernmetastasierung mit 14 Wochen signifikant verzögert im Vergleich zu den Frauen ohne Krankheitsereignis und einem Bestrahlungsbeginn nach 11 Wochen. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei den Patientinnen mit einer günstigeren Tumorbiologie (Tumgröße  $<2$  cm, Rezeptorpositivität, G1- und G2- Tumoren, negativem Lymphknotenstatus) ein signifikant früherer Bestrahlungsbeginn nachweisen ließ. Bei Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie benötigten, wie jüngere Frauen, mit Tumgröße  $>2$  cm, mit Rezeptornegativität, mit Grading 3 und mit Lymphknotenbefall verzögerte sich der Bestrahlungsbeginn signifikant. Diese Patientinnen hatten primär ein höheres Risiko für eine Krankheitsprogression.

Die Bedeutung des Beginns der adjuvanten Bestrahlung wird auch von Vujoivic et al (1998) in einer retrospektiven Analyse bei 568 nodalnegativen Patientinnen mit BET und RT, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten, herausgestellt. Es wurde keine Erhöhung des Rezidivrisikos gefunden, wenn der Beginn der Radiotherapie nach 12 bis 16 Wochen erfolgte. Nach Seegenschmiedt (2001) und Lindner (2003) bestehen gegen simultane lokoregionäre und systemische Therapiekonzepte keine Bedenken, obwohl eine erhöhte Toxizität abhängig von der eingesetzten Chemotherapie beachtet werden muß. Die besseren Ergebnisse bezüglich der Fernmetastasierung bei der Sequenz Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie werden nach Recht et al. (1996) auf Kosten einer erhöhten Lokalrezidivrate erzielt. Während die Chemotherapie keinen wesentlichen Einfluss auf die lokale Kontrolle hat, kann eine zusätzliche antihormonelle Therapie die Lokalrezidivrate verringern. Eine Auswertung von elf Studien belegt eine signifikante Steigerung des Lokalrezidivrisikos, wenn nach brusterhaltender Therapie die Strahlentherapie nach der Chemotherapie durchgeführt wird. Dies konnte die vorliegende Analyse nur teilweise bestätigen, da tumorbiologische Faktoren für die erhöhte Rate an lokoregionären Rezidiven bedeutender waren als das Zeitintervall zwischen der operativen Therapie und dem Beginn der Strahlentherapie. Insgesamt ist die Datenlage zur Strahlentherapie-Chemotherapie-Sequenz widersprüchlich. Im Vergleich von simultanen und sequentiellen Therapiekonzepten konnte kein Einfluss auf die Lokalrezidivrate oder

das Überleben festgestellt werden. Eine einheitliche Auffassung besteht hingegen darüber, dass Tamoxifen simultan zur Radiotherapie appliziert werden kann (33, 41, 49, 65, 71, 72, 73, 81, 99 100).

Die S3-Leitlinie (49) empfiehlt zur Verhinderung einer systemischen Metastasierung aus prognostischen Gründen, die adjuvante Systemtherapie vor der Radiotherapie durchzuführen, wenngleich im Statement 29 festgestellt wird: „Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Systemtherapie und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt“.

Bei der adjuvanten Strahlentherapie nach BET wird die Applikation einer Zieldosis von 46 bis 56 Gy mit einer Fraktionierung von 1,8 bis 2 Gy fünfmal wöchentlich empfohlen. Die anzuwendende Boostdosis wird mit 10 bis 15 Gy angegeben und wird in Abhängigkeit vom Resektionsrand festgelegt. Die Aufsättigung der Strahlendosis ist allerdings durch die Normalgewebsreaktion limitiert. Im Fall einer R1–Resektion wird eine Nachresektion empfohlen, da die Rate an Lokalrezidiven nach Bestrahlung des Tumorbettes auf 9 bis 16% ansteigt (14, 32, 49, 65, 99, 100).

In dieser Untersuchung lag die im Median applizierte Strahlendosis nach BET bei 50,4 Gy. Dabei zeigte sich eine lokoregionäre Kontrolle von 93,9%. Applizierte Strahlendosen von unter 50 Gy und über 52 Gy hatten hierauf keinen signifikanten Einfluss. In 86,2% der Fälle erfolgte zusätzlich eine Aufsättigung des Tumorbettes mit einer Dosis von 4 bis 12 Gy. Frauen, die keine Boostbestrahlung erhielten, hatten kein höheres Risiko bezüglich der lokoregionären Kontrolle. Diese Zahlen bestätigen retrospektiv die korrekte Selektion der Patientinnen für einen Verzicht auf den Boost, da dieses Vorgehen nicht mit einer erhöhten Lokalrezidivrate verbunden war.

Eine EORTC-Studie mit 5569 Patientinnen mit BET zeigt eine Reduzierung der In-Brust-Rezidive um die Hälfte bei den Frauen, die mit einer Dosis von 50 Gy und 16 Gy Boost behandelt wurden im Vergleich zu den Frauen, die mit 50 Gy Bestrahlung ohne Boost bestrahlt wurden(6).

Neue Therapieansätze wie eine intraoperative Bestrahlung nach Resektion des Primärtumors, wurden auf dem 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium vorgestellt. Die bereits laufende TARGIT-Studie untersucht, ob eine intraoperative Radiotherapie die mehrwöchige postoperative Bestrahlung der Gesamtbrust ersetzen kann (71). Durch eine Verkürzung der Strahlentherapiedauer könnte die Bestrahlung vielleicht auch vor einer systemischen Therapie eingesetzt werden. Neoadjuvante Radiochemotherapieansätze werden bereits in einer Phase-2-Studie geprüft (32, 49, 65, 71).

Bei Bestrahlungsdosen von mehr als 60 Gy ist mit vermehrten radiogenen Nebenwirkungen zu rechnen. In dieser Untersuchung war ein Hauterythem als akute Strahlenreaktion bei 94,8% der Patientinnen festzustellen, davon trat in 28,5% ein starkes Erythem auf.

Die Häufigkeit eines Arm-Lymphödems nach alleiniger Strahlentherapie wird mit unter 5% und nach Radio- und Chemotherapie mit 10 bis 20% angegeben (14). In unserem Krankengut trat ein Arm-Lymphödem bei 8,1% der Behandelten auf. Bei zwei Frauen entwickelte sich eine subakute strahlenbedingte Pneumonitis und in einem Fall eine schwere Ösophagitis. Diese Ereignisse hatten keinen Einfluss auf die lokoregionäre Kontrolle.

Kuhnt et. al. (1998) fanden bei der Untersuchung von 194 nach BET strahlentherapierten Patientinnen eine Korrelation von ausgeprägten Akut-Nebenwirkungen mit einer besseren lokalen Tumorkontrolle und begründen dies mit einer erhöhten Radiosensibilität der Tumorzellen nach lokaler Zytokinausschüttung.

Andere Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Chemotherapie, insbesondere eine Hochdosis-Chemotherapie, das Kapillarsystem der Lunge belastet und die Diffusionskapazität für CO zumindest temporär vermindert. Eine nachfolgende Strahlentherapie der Brust erhöht dann das Risiko für eine Pneumonitis. Eine klinisch relevante Pneumonitis nach vorausgegangener CMF-Therapie wurde bei weniger als 10% der Patienten beobachtet. Wie sich diese Toxizität nach einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie und nach taxanhaltiger Radiochemotherapie verhält, ist noch nicht ausreichend untersucht (32, 56).

Kardiotoxische Nebenwirkungen einer Bestrahlung sind besonders nach einer anthrazyklinhaltigen Vortherapie zu erwarten. Eine Kardiotoxizität wurde in unserem Krankengut nicht gefunden. Hautfibrosen und Teleangiektasien sind Spätfolgen der Strahlentherapie. Radiogen bedingte Indurationen durch Narbengewebe, Fettgewebsnekrosen und Fibrosen können eine erhöhte Gewebedichte hervorrufen und zu einer erschwerten Beurteilung von Mammogrammen führen (14, 32, 36, 98, 99). Rezidivverdächtige Mammographie-Befunde nach BET wurden bioptisch kontrolliert und waren in 82% richtig und in 18% falsch interpretiert worden, wohingegen ein auffälliger Palpationsbefund bioptisch kontrolliert zu 59% als In-Brust-Rezidiv richtig bewertet und in 41% falsch positiv war (98).

Die systemische Therapie erwies sich in der vorliegenden Untersuchung sowohl univariat als auch in der multivariaten Analyse von Bedeutung für die lokoregionäre Rezidivfreiheit.

Patientinnen ohne Systemtherapie und Frauen mit alleiniger Hormontherapie waren 1,7-fach besser lokal kontrolliert als Patientinnen mit einer Chemotherapie und Frauen, die eine Hormon- und eine Chemotherapie erhielten. Bei den Patientinnen, deren Krankheitsverlauf hier retrospektiv analysiert wurde, lag die Selektion zur adjuvanten Chemotherapie nicht im Entscheidungsbereich der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, sondern wurde zumeist bereits in den operativen Einrichtungen getroffen. In der multivariaten Untersuchung zeigte sich ein negativer Einfluss der Chemotherapie auf die lokale Kontrolle, nicht aber auf das krankheitsfreie Überleben. Ursachen für diesen Nachteil liegen in erster Linie in der Tumorbiologie und im Krankheitsstadium des Mammakarzinoms selbst. Patientinnen mit höherem Tumorstadium, mit Lymphknotenbefall und jüngere Frauen erhielten vergleichsweise häufiger eine Chemotherapie. Ältere Frauen wurden dagegen meist mit einer Hormontherapie behandelt und bekamen seltener eine Chemotherapie. Ein anderer Aspekt ist die zeitliche Verzögerung des Bestrahlungsbeginns.

Buchholz et al (2001) fanden in einer retrospektiven Analyse von 484 nodal-negativen Patientinnen, die mit einer Systemtherapie behandelt wurden, eine bessere lokale Kontrolle verglichen mit Patientinnen mit einer Strahlentherapie ohne Systemtherapie. Im Median von 3 Monaten nach brusterhaltender Therapie erhielten 46% der Patientinnen zuerst eine Strahlentherapie und dann eine Chemotherapie. In der umgekehrten Sequenz begann die Strahlentherapie bei 54% der Frauen im Median nach 6,7 Monaten. In der vorliegenden Analyse erfolgte die alleinige Strahlentherapie im Mittel nach 2,1 Monaten, mit einer Chemotherapie nach 4 Monaten.

Die Entscheidung zur adjuvanten Therapie wird nach den wichtigsten Prognosefaktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus, Alter der Patientin, Menopausalstatus und histomorphologische Eigenschaften des Tumors getroffen und berücksichtigt auch die Tumorbiologie des Mammakarzinoms. Frauen mit niedrigem Risiko benötigen nicht in jedem Fall eine Systemtherapie. Die Therapieentscheidung ist individuell zu treffen, wobei jedoch die entsprechenden Empfehlungen der Fachgesellschaften als Orientierung dienen müssen. Die vorliegenden Ergebnisse werden auch von anderen Autoren bestätigt. Patientinnen mit Mammakarzinom, die eine Chemotherapie oder eine Kombinationstherapie erhielten, gehören einer höheren Risikogruppe an (1, 5, 49, 100).

Bei einem Hormonrezeptor positiven Mammakarzinom senkt eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen die Mortalität und das Risiko für ein Lokalrezidiv. Die antihormonelle Therapie kann simultan zur Strahlentherapie erfolgen, obwohl es Hinweise auf eine leicht erhöhte Fibroserate gibt. Sie soll nach den aktuellen Empfehlungen über 5 Jahre

verabreicht werden, wobei neuerdings auch die Aromatasehemmer in der adjuvanten hormonellen Therapie ihren Einsatz finden (3, 4, 16, 32, 49, 81, 99).

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 347 Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt wurden. Alle Frauen waren brusterhaltend operiert und erhielten postoperativ eine Strahlentherapie.

Anhand der Patientendokumentation wurden prognostische Faktoren in Hinblick auf Überlebensdaten wie das krankheitsfreie Überleben und die lokale Kontrolle untersucht und mit Ergebnissen aus dem Schrifttum verglichen.

Eine bessere Prognose hinsichtlich krankheitsfreies Überleben konnte in der univariaten Analyse statistisch signifikant nachgewiesen werden für Patientinnen mit folgenden Charakteristika: höheres Lebensalter bei Diagnosestellung, negativer Lymphknotenstatus, Primärtumor bis 2 cm, positiver Rezeptorstatus, Postmenopausenstatus, guter Differenzierungsgrad des Primärtumors und Hormontherapie ohne Chemotherapie.

In der multivariaten Analyse wurden die klassischen Prognosefaktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Alter bei Diagnosestellung sowie die Systemtherapie in ihrer Bedeutung bestätigt.

Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten fand sich eine Gesamtüberlebensrate von 92,2%. Die Rate an lokoregionären Rezidiven betrug in dieser Zeit 6,1% und ist vergleichbar mit Ergebnissen internationaler Untersuchungen. Mit der vorliegenden Analyse konnte die Aussage bestätigt werden, dass eine adjuvante Strahlentherapie zur lokoregionären Tumorkontrolle nach BET geeignet ist.

Die Entwicklung eines lokoregionären Tumorrezidivs hängt von vielen Faktoren ab und hat Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung. In der univariaten Analyse fand sich eine Korrelation der lokoregionären Rezidive mit den Merkmalen Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Tumorgrading, Rezeptorstatus, Alter der Patientin bei Primärdiagnose, Art der Systemtherapie und dem Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns. Die multivariate Analyse zeigte einen signifikanten Einfluss der wichtigsten Prognosefaktoren wie Lymphknotenstatus, Tumorgröße und Rezeptorstatus auf die lokoregionäre Kontrolle. Die

Bedeutung des Beginns der Strahlentherapie wird von den tumorbiologischen Faktoren und der Art der systemischen Therapie überdeckt.

Für eine Progression der Erkrankung sind neben der Tumorbiologie des Mammakarzinoms die Primärbehandlung mit lokalen operativen und strahlentherapeutischen Maßnahmen und eine Systemtherapie entscheidend. Ziel aller therapeutischen Interventionen ist die Verhinderung der lokalen Persistenz der Erkrankung und ihrer Generalisierung.

Das Mammakarzinom ist eine Systemerkrankung. Insofern kann nur durch ein interdisziplinäres Management unter Einbeziehung von Radiologie, Gynäkologie, Chirurgie, Pathologie, Strahlentherapie und Onkologie in Kooperation mit Hausärzten eine umfassende individuelle Behandlung und Betreuung erreicht werden. Jede Patientin mit Mammakarzinom hat Anspruch auf eine optimale individuelle Therapie ihrer Erkrankung.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 AGO State of the Art Meeting Gravenbruch 2004. Onkologie 4 (2004) 44-46
- 2 Albain KS, Alled DC, Clark GM: Breast cancer outcome and predictors of outcome. are there age differentials ? J Natl Cancer Inst 16 (1994) 35-42
- 3 Albrecht MR, Zink K, Busch W, Rühl U: Axilladisektion oder Axillabestrahlung bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom? Langzeitergebnisse und Langzeitfolgen bei 655 Patientinnen. Strahlenther Onkol 178 (2002) 510-516
- 4 Ammon J, Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Bautz W: V6 Beeinflusst die präoperative Stanzbiopsie das Auftreten von Lokalrezidiven. In: Schreer I, Dietel M (Hrsg): 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie. ABW Wissenschaftsverlag Berlin 2001, S.7
- 5 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. AGO-Leitlinien (2004/2005) [www.ago-online.org/leitlinien/2-2-2pdg](http://www.ago-online.org/leitlinien/2-2-2pdg)
- 6 Bartelink H, Horiot JC, Poortmanns P et al : EORTCRBCG Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy or without additional radiation. N. Engl. J Med 345 (2001) 1375-1387
- 7 Benz J, Juchler A: Mammakarzinom. Lokoregionäres Rezidiv und weiterer Krankheitsverlauf. Helv. chir. Acta 59 (1992) 273-278
- 8 Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J et al: Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. J Clin Oncol 19 (2001) 2240-2246
- 9 Carter CL, Allen C, Henson DE et al: Relation of tumor, size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 63 (1989) 181-187
- 10 Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ: Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. Cancer 77 (1996) 97-103
- 11 Clark RM, McCulloch PB, Levine MN et al: Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 84 (1992) 683-689

- 12 Clark RM, Whelan T, Levine M et al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 88 (1996) 1659-1664
- 13 Delbrück H: *Brustkrebs-Rat und Hilfe für Betroffenen und Angehörige*. 5. Auflage W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart, Berlin, Köln, 2001, S.13-83
- 14 Dunst J: Adjuvante Strahlentherapie beim operablen Mammakarzinom. *Onkologe* 1 (1995) 205-213
- 15 Dunst J, Steil B, Furch E et al: Prognostic Significance of Recurrence in Breast Cancer after Postmastectomy Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* (2001) 504-510
- 16 EBCTCG-Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 355 (2000) 1757-1770
- 17 Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19 (1991) 403-410
- 18 Engel J, Hölzel D, Kerr J, Schubert G, Fritsch I: Epidemiologie. In: Sauer H (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome*. 9. Auflage. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York 2003, S. 1-11
- 19 Ezzat A, Raja MA, Zwaan F et al: The lack of age as a significant prognostic factor in non-metastatic breast cancer. *Eur J of Surg Oncol* 24 (1998) 23-27
- 20 Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333 (1995) 1456-1461
- 21 Fisher B, Anderson S, Bryant J et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 (2000) 1233-1241
- 22 Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancer of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 20 (2002) 4414-4419

- 23 Fitzgibbons PL, Page D, Weaver D et al: Prognostic factors in breast cancer. College American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Patholog Lab Med 124 (2000) 966- 978
- 24 Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al: Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish Trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet 348 (1996) 708-713
- 25 Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D: Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. J Clin Oncol 17 (1999) 101-109
- 26 Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL: Breast recurrence following conservative surgery and radiation: pattern of failure, prognosis and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 833-842
- 27 Fredrikson I, Liljegren G, Arnesson LG et al: Local recurrence in the breast after conservative surgery- a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. Eur J of Cancer 38 (2002) 1860-1870
- 28 Freedman G, Fowble B, Hanlon A et al: Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44 (1999) 1005-1015
- 29 Fuentes Raspall MJ, Piedrafita Serra E, Isern Verdum J et al: Locoregional recurrences after conservative treatment of breast cancer stage I-II. Med Clin 118 (2002) 161-165
- 30 Furch E: Postoperative Bestrahlung nach Mastektomie und brusterhaltender Operation: Vergleich prognostischer Faktoren und Bedeutung des Lokalrezidivs. Dissertation, Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2003, 70 S
- 31 Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W: Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. Breast Cancer Res Treat (2002) 167-73

- 32 Gerber B, Semrau S, Sautter-Bihl ML, Hartmann KA, Fietkau R: Bestrahlung des Mammakarzinoms während der Primärbehandlung. Kein Konsens über optimalen Zeitpunkt der Radiatio. Dt Ärzteblatt 44 (2004) 2962-2968
- 33 Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer. JAMA 284 (2000) 1791-1798
- 34 Hammer J, Mazon JJ, v Limbergen E: Breast boost - why, how, when...? Strahlenther Oncol 175 (1999) 478-483
- 35 Harbeck N, Thomsson C: Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom. In: Minkwitz v G (Hrsg): Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2002, S. 16-23
- 36 Harder F, Laffer U: Brusterhaltene Behandlung des Mammakarzinoms: 10 Fragezeichen. Helv chir Acta 59 (1992) 163-173
- 37 Holli K, Saaristo R, Isola J et al: Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: Results of a randomized study. Br J Cancer 84 (2001) 164-169
- 38 Hölzel D, Engel J, Schmidt M, Sauer H: Sekundäre Metastasierung aus lokoregionalen Rezidiven eines Mammakarzinoms. Strahlenther Onkol 177 (2001) 10-24
- 39 Horiguchi J, Iino Y, Takai H et: Surgical margin and breast recurrence after breast conserving therapy. Oncol Rep 6 (1999) 135-138
- 40 Hortobagyi G: Adjuvant therapy for breast cancer. Annu Rev Med 51 (2000) 377-392
- 41 Huang J, Barbera I, Brouwers M et al: Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. Clin Oncol 21 (2003) 555-563
- 42 Janni W, Dimpf T, Rjosk D et al: Prognose beim nodalnegativen Mammakarzinom in Abhängigkeit von der Primäroperation - Langzeitergebnisse einer Matched-Pair-Analyse. Geburtsh Frauenheilk 61 (2000) 63-69
- 43 Jernström H, Lerman C, Ghaditlan P et al: Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA 1 and BRCA2. Lancet 354 (1999) 1848-1850

- 44 Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 355 (2000) 528-533
- 45 Kim R, Nishimoto N, Osaki A et al: An analysis of relapsed breast cancer in patients previously treated with breast conserving surgery. *Breast cancer* 8 (2) (2001) 136-152
- 46 Kim SH, Simkovich-Herdt A, Tran KN et al: Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 187 (1998) 1-8
- 47 Kini VR, Vicini FA, Frazier R et al: Mammographic, pathologic and treatment-related factors associated with local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999) 341-346
- 48 Kodaira T, Fuwa N, Itoh Y et al: Aichi Cancer Center 10-year experience with conservative breast treatment of early breast cancer: Retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 (2001) 1311-1316
- 49 Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück HJ, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (Hrsg.): W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2004, S. 5-112
- 50 Kreienberg R, Alt D: Brustkrebs – Krankheitsbild und Therapie. In: Kreienberg R, Möbius V, Alt D (Hrsg.): *Management des Mammakarzinoms*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1998 S. 1-6
- 51 Kromann Holtveg H, Wohlfart L et al: Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 100 (2004) 688-693
- 52 Kuhnt Th, Richter Ch, Enke H, Dunst J: Acute radiation reaction and local control in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 174 (1998) 257-261

- 53 Laffer U, Harder F, Almendral AC et al: Brusterhaltende Therapie beim Mamma-Karzinom: Analyse bei über 1300 in der Region Basel behandelten Patientinnen. Zentralbl Chir 122 (1997) 79-85
- 54 Leitlinie.de; Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; Clearingverfahren von BÄK und KBV / Clearingberichte/ Mammaca (2004),  
www.leitlinie.de/Clearingverfahren/index/Clearingberichte/index/Mammaca/00mammaca
- 55 Liljegren G, Holmberg L, Berg J and the Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group: 10-years results after sector resection with or without radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 17 (1999) 2326-2333
- 56 Lind PA, Maeks LB, Jamieson TA et al: Predictors for pneumonitis during locoregional radiotherapy in high-risk patients with breast carcinoma treated with high-dose chemotherapy and stemcell rescue. Cancer 94 (2002) 2821-2829
- 57 Lindner H, Panzer M, Rottkay v P et al: Radioonkologische Behandlung. In: Sauer H (Hrsg.): Manual Mammakarzinome. 9. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2003 S. 96-103
- 58 Lüscher NJ: Rekonstruktive Massnahmen beim Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. Helv Chir Acta 59 (1992) 181-187
- 59 Marchbanks PA, MC Donald LA, Wilson HG: Oral contraceptives and risk of breast cancer. N Engl J Med 346 (2002) 2025-2032
- 60 Marret H, Perrotin F, Bougnoux P et al: Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 66 (2001) 17-23
- 61 Minckwitz v G: Prognostische und prädiktive Faktoren primärer Mammakarzinome. Aktuelle Bestandsaufnahme. Journal Onkologie 2001-2004.  
www.journalonko.de/print.php?id=25
- 62 Mirza Nadeem Q, Vlastors G, Meric F et al: Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol 9 (2002) 256-265
- 63 Möbus V, Böhm E: Adjuvante Therapie bei Patientinnen unter 35 Jahren. Onkologie 4 (2004) 24-30

- 64 Mose S, Adamietz IA, Thilmann C et al: Die Prognose des bilateralen Mammakarzinoms im Vergleich zum unilateralen Mammatumor. Strahlenther Onkol 171 (1995) 207-213
- 65 Müller RP: Strahlentherapie des Mammakarzinoms. In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D ( Hrsg.): Management des Mammakarzinoms. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1998, S. 169-194
- 66 Nestle-Krämling C, Holinski-Feder E, Meindl A, Untch M: Genetik beim Mammakarzinom. Epidemiologie und molekulare Grundlagen. Tumorzentrum München, 14. September (1998). [www.Krebsinfo.de/Ki/empfehlung-old/mamma/so37html#Genetik%20beim%20Mammakarzinom](http://www.Krebsinfo.de/Ki/empfehlung-old/mamma/so37html#Genetik%20beim%20Mammakarzinom)
- 67 Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK et al: Local recurrence and survival among black women with early-stage breast cancer treated with breast-conservation therapy or mastectomy. Ann Surg Oncol 6 (1999) 241-248
- 68 Nitz U, Schütt G: Das Vorgehen bei Patientinnen über 65 Jahre. Onkologie 4 (2004) 31-33
- 69 Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Eng J Med 337 (1997) 949-955
- 70 Park CC, Mitsumori M, Nixon A et al: Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: Influence of margin status and systemic therapy on local recurrence, J Clin Oncol 18 ( 2000) 1668-1675
- 71 Raab G: Fortschritte in der adjuvanten Therapie des frühen Mammkarzinoms. Onkologie heute 1 (2004) 32-34
- 72 Recht A, Come SE, Henderson RS et al: Sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative Surgery for early-stage breast cancer. New Engl. J. Med. 334 (1996) 1356-1361
- 73 Recht A : Impact on outcome of delay in starting radiotherapy. J Clin Oncol 22 (2004) 1341-1342

- 74 Richard F: Chromosomale Imbalancen invasiv duktaler und invasiv lobulärer Mammakarzinome detektiert mittels komparativer genomischer Hybridisierung (CGH). Berlin, Univ Diss 1999, 60 S
- 75 Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al: Role of a 10Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial. Lyon, France. J Clin Oncol 15 (1997) 963-968
- 76 Ronay G, Sponsel N, Merkle E, Tulusan AH: Progesteron-Rezeptoren beim Mammakarzinom: Vergleich der immunhistochemischen mit der biochemischen Rezeptoranalyse. Beziehungen zwischen Hormonrezeptorgehalt und Wachstumsfaktoren. Pathologie 11 (1990) 4-9
- 77 Sauer H, Artmann A, de Waal JC et al: Nachsorge. In: Sauer H (Hrsg.): Manual Mammakarzinome. 9. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2003, S. 125-138
- 78 Sauer R, Schauer A, Rauschecker HF et al: Therapy of small breast cancer: A prospective study on 1036 patients with special emphasis on prognostic factors . Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 (1992) 907-914
- 79 Scharl A: Adjuvante hormonelle Therapie in der Prämenopause. In: Minckwitz v G (Hrsg.): Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2002, S. 103-109
- 80 Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M: Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: Results of four prospective studies. J Clin Oncol 18 (2000) 1696-1708
- 81 Seegenschmiedt MH: Strahlentherapie beim lokalisierten Mammakarzinom. In: Minckwitz v. G (Hrsg.): Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2002, S. 59-71
- 82 Simon WE: Lokoregionäres Rezidiv. In: Minckwitz v G (Hrsg): Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2002 S. 135-143

- 83 Solin LJ, Fourquet A Vicini FA et al : Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 91 (2001) 1090-1097
- 84 Steil B: Ergebnisse der Strahlentherapie des Mammakarzinoms nach Mastektomie - Eine retrospektive Analyse der Jahre 1985-1993. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2000, 65 S
- 85 Stotter AT, McNeese MD, Ames FC et al: Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 64 (1989) 2217-2225
- 86 Stierli P, Spichtig S, Aeberhard P: Brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms: Sensitivität der Mammographie bezüglich Primärtumorgrosse. *Helv chir Acta* 59 (1992) 247-252
- 87 Swanson GP, Ryneerson K, Geyer E jr, Symmonds R, Hardin W: Breast conservation in the treatment of breast cancer: Community-based experience. *South Med J* 94 (2001) 287-292
- 88 Swenson KK, Decher L, Haselow R, Farrell JB, Sperduto PW: Prognostic factors after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *Am J Clin Oncol* 21 (1998) 111-116
- 89 Tienhoven vG, Voogd AC, Peterse JL et al: Prognosis after treatment for locoregional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials ( EORTC 10801 and DBCG-82 TM). *E J Cancer* 35 (1999) 32-38
- 90 Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma. Long-terms results of a randomised trial. *Ann Onkol* 12 (2001) 997-1003
- 91 Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M et al: Local recurrence and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independant events. *J Natl Cancer Inst* 87 (1995) 19-27
- 92 Veronesi U, Zucali R, Luini A (1986) Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. *Int J Radiat Onol Biol Phys* 12 (1986) 717-720

- 93 Vinh-Hung V, Verschraegen C: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy; pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J of Nat Cancer* 96 (2004) 115-121
- 94 Voogd AC, Nielson M, Peterse JL et al: 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. *J Clin Oncol* 19 (2001) 1688-1697
- 95 Voogd AC, Thienhoven v G, Peterse HL et al: Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation. *Cancer* 85 (1999) 437-446
- 96 Vujovic O, Perera F, Dar AR et al: Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat oncol Biol Phys* 40 (1998) 869-874
- 97 Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ: Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer* 74 (1996) 796-800
- 98 Walther E, Hünig R, Harder F et al: Diagnostische Probleme beim Lokalrezidiv nach brusterhaltender Behandlung. *Helv chir Acta* 59 (1992) 175-179
- 99 Welz St, Bamberg M, Budach W: Strahlentherapie in den verschiedenen Stadien. *Onkologie* 4 (2004) 34-38
- 100 Würschmidt F, Willers H, Janik I, Bünemann H, Heilmann HP: Kombinierte brusterhaltende Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Der Einfluß des Intervalls zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn. *Strahlenther Onkol* 173 (1997) 148-154
- 101 Yaghan R, Stanton PD, Robertson KW et al: Oestrogen receptor status predicts local recurrence following breast conservation surgery for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24 (1998) 424-426

## 7 Thesen zur Dissertation

1. Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben und für die lokoregionäre Tumorkontrolle wurden in der vorliegenden retrospektiven Analyse bei 347 Patientinnen mit brusterhaltender Therapie des Mammakarzinom und nachfolgender adjuvanter Strahlentherapie untersucht.
2. Das Gesamtüberleben fünf Jahre nach brusterhaltender Operation betrug 93,5%. Bei 21 (6,1%) der Frauen trat eines lokoregionäres Rezidiv nach der Strahlentherapie auf.
3. Im untersuchten Patientenkollektiv waren für den weiteren Krankheitsverlauf die klassischen Prognosefaktoren wie der Lymphknotenstatus, die Tumorgröße und das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung entscheidend. Prognostische Bedeutung besaßen außerdem der Rezeptorstatus, das Tumorgrading, der Menopausalstatus, die Zeit bis zum Bestrahlungsbeginn und die Art der systemischen Therapie.
4. Die bedeutendsten Tumormerkmale für das krankheitsfreie Überleben waren das Alter der Patientinnen, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und der Rezeptorstatus.
5. Die wichtigsten Prognoseparameter für das lokalrezidivfreie Überleben waren der Lymphknotenstatus, die Tumorgröße und das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung und die Art der systemischen Therapie.
6. Ein lokoregionäres Rezidiv ist für die Prognose quoad vitam weniger entscheidend als eine Fernmetastasierung. Die postoperative Bestrahlung mindert die Rate an lokoregionären Rezidive.
7. Patientinnen mit und ohne Boostbestrahlung hatten kein unterschiedliches Risiko für eine Krankheitsprogression.
8. Die vorliegenden Ergebnisse zur lokalen Kontrolle, zum krankheitsfreien Überleben und zu den Prognosefaktoren stehen in Übereinstimmung mit den Angaben aus der Literatur.
9. Frauen im Alter unter 47 Jahren bei Diagnosestellung hatten eine schlechtere Prognose als Frauen, die zum Diagnosezeitpunkt älter als 47 Jahre waren.

10. Die Zeitdauer von Diagnosestellung bis zum Bestrahlungsbeginn, die wesentlich von der Art der Systemtherapie bestimmt wird, ist sowohl für die lokoregionäre Tumorkontrolle als auch für das krankheitsfreie Überleben von Bedeutung.
11. Frauen über 60 Jahre, die seltener eine Chemotherapie und häufiger eine Hormontherapie erhielten, hatten ein kürzeres Zeitintervall bis zum Bestrahlungsbeginn und eine bessere Prognose.
12. Patientinnen mit günstigen tumorbiologischen Merkmalen wie Tumorgröße unter 2 cm, positiver Hormonrezeptorstatus, Grading 1, negativer Nodalstatus und Patientinnen mit einer Hormontherapie hatten eine kürzere Zeitdauer bis zum Beginn der Strahlentherapie und Vorteile hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle und Überleben.
13. Patientinnen mit einer Fernmetastasierung und/oder einem lokoregionären Rezidiv hatten einen längeren Zeitabstand von der Diagnose bis zum Beginn der Strahlentherapie.
14. Die Chemotherapie verzögert den Beginn der Strahlentherapie. Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten ein höheres Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv im Vergleich zu Frauen, die mit einer Hormontherapie behandelt und frühzeitiger bestrahlt wurden.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten:

Name	Barbara Skarupinski, geb. Kahnt
Geburtsdatum	20.08.1956
Geburtsort	Altenburg
Staatsangehörigkeit	deutsch

## Schulischer und beruflicher Werdegang

1963-1973	Polytechnische Oberschule, Altenburg
1973-1976	Ausbildung zur Fachkrankenschwester, Diakonie-Krankenhaus Halle
1976-1977	Fachkrankenschwester im Diakonie-Krankenhaus Halle
1976-1978	Abitur an der Volkshochschule im Abendstudium
1977-1979	Fachkrankenschwester im Klinikum Kröllwitz der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1978-1979	Erziehungszeit
1979-1982	Medizinstudium an der Wilhelm-Pieck-Universität Rostock
1982-1985	Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1985	Approbation als Arzt und Erwerb des akademischen Grades Diplom-Mediziner
1985-1990	Facharztausbildung für Innere Medizin am Stadtkrankenhaus Halle
1990	Fachärztin für Innere Medizin
seit 1991	Tätigkeit als Internistin in eigener Praxis in Halle/Saale

## Selbständigkeitserklärung

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

## Erklärung über frühere Promotionsversuche

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

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

## Danksagung

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

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

Mein Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für ihre Unterstützung bei der Erfassung des Datenmaterials.