

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

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



**Postoperative Bestrahlung nach Mastektomie und brusterhaltender  
Operation: Vergleich prognostischer Faktoren und Bedeutung des  
Lokalrezidivs.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Kati Bärbel Elisabeth Furch

geboren am 05.06.1972 in Querfurt

Gutachter:

1. Prof. Dr. J. Dunst

2. Prof. Dr. H. Kölbl

3. PD Dr. J. Füller

verteidigt am 27.01.2004

**urn:nbn:de:gbv:3-00006479**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-00006479>]

**Meinem Sohn Arian.**

## Kurzreferat

Bei mastektomierten (N=961) und brusterhaltend therapierten Frauen (N=194), die zwischen 1985 und 1993 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle postoperativ bestrahlt worden waren, wurden die sogenannten „klassischen“ prognostischen Faktoren in Hinsicht auf Überleben, lokale Kontrolle und metastasenfreies Überleben untersucht. Als wichtigster prognostischer Faktor für beide Gruppen wurde der Lymphknotenbefall sowohl für das Überleben, die lokale Kontrolle und das metastasenfreie Überleben identifiziert. Als weitere die Prognose beeinflussende Faktoren stellten sich die Tumorgröße und das Alter heraus. Für die mastektomierte Gruppe waren diese Faktoren beim Vergleich immer wichtiger als für die (hinsichtlich der Prognose besser selektionierte) brusterhaltend behandelte Gruppe. Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte insgesamt einen signifikanten Vorteil für das Überleben und das metastasenfreie Überleben für die brusterhaltend therapierte Gruppe.

Weiter wurde das Lokalrezidiv nach Mastektomie sowie das Inbrustrezidiv nach Brusterhaltung untersucht. In beiden Gruppen war die lokale Kontrollrate etwa gleich groß (91% bzw. 92% nach 5 Jahren). Ein Lokalrezidiv beeinflusste das Überleben und das metastasenfreie Überleben in beiden Gruppen immer negativ. Auch hier war die Prognose für die mastektomierte Gruppe signifikant schlechter als für die brusterhaltend therapierte Gruppe. Signifikant mit der lokalen Kontrolle war für die mastektomierte Gruppe der Lymphknotenbefall bei Ersterkrankung assoziiert, während es für die brusterhaltend therapierte Gruppe die Tumorgröße des Ersttumors war. Die eher niedrigen Lokalrezidivraten in dieser Untersuchung sind auf die adjuvante Bestrahlung zurückzuführen. Schlussfolgern muss man in Hinsicht auf die lokale Kontrolle, dass für alle Patientinnen eine ausreichend lange Nachkontrollzeit notwendig ist, insbesondere Frauen mit positiven Lymphknoten, jungem Alter, größeren Tumoren müssen sorgfältig auf einen lokalen Rückfall untersucht werden, da dieser dann signifikant häufiger ist.

Furch, KBE: Postoperative Bestrahlung nach Mastektomie und brusterhaltender Operation: Vergleich prognostischer Faktoren und Bedeutung des Lokalrezidivs. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 70 Seiten, 2003

# Inhaltsverzeichnis

1	Einführung .....	7
2	Material und Methode .....	10
2.1	Verteilung des TNM- Kategorie .....	11
2.1.1	Verteilung der T-Kategorie.....	11
2.1.2	Verteilung der N-Kategorie .....	12
2.1.3	Verteilung des M-Kategorie .....	13
2.2	Hormonrezeptorstatus .....	13
2.3	Morphologie.....	13
2.3.1	Histopathologische Klassifikation .....	13
2.3.2	Grading .....	14
2.4	Verteilung der Lokalisation .....	15
2.5	Menarchealter und Menopausenstatus .....	15
2.6	Altersverteilung.....	16
2.7	Auftreten von kontralateralen und bilateralen Karzinomen .....	17
2.8	Behandlungsstrategien.....	18
2.8.1	Operative Behandlung der Patientinnen .....	18
2.8.2	Adjuvante Behandlung der Patientinnen .....	18
2.9	Statistische Methoden.....	19
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Vergleich des Gesamtüberlebens beider Gruppen .....	20
3.2	Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven .....	21
3.3	Ereignis-, lokalrezidiv- und metastasenfreies Überleben .....	22
3.4	Behandlungsbedingte Nebenwirkungen .....	24
3.5	Prognostische Faktoren .....	25
3.5.1	Lymphknotenbefall .....	25
3.5.2	Tumorgröße .....	28
3.5.3	Histologie.....	31
3.5.4	Alter.....	32
3.5.5	Quadrantenverteilung .....	34
3.5.6	Grading .....	34
3.5.7	Menarchealter .....	35
3.6	Das Lokalrezidiv .....	35
3.6.1	Häufigkeit .....	35
3.6.2	Prognostische Relevanz des Lokalrezidivs.....	36
3.6.3	Signifikante mit dem Lokalrezidiv assoziierte prognostische Faktoren .....	37
3.6.4	Intramammäres Rezidiv vs. Lokalrezidiv nach Mastektomie.....	39
4	Diskussion.....	41
4.1	Gesamtüberleben.....	42
4.2	Ereignis-, lokalrezidiv- und metastasenfreies Überleben .....	43
4.3	Prognostische Faktoren .....	43
4.3.1.	Lymphknotenkategorie.....	43
4.3.2	Tumorgröße .....	45
4.3.3	Histologie.....	47
4.3.4	Alter.....	48
4.3.5	Quadrantenverteilung .....	50
4.3.6	Grading .....	51
4.3.7	Menarchealter .....	52
4.4	Das Lokalrezidiv .....	52
4.4.1	Häufigkeit .....	52

4.4.2	Prognostische Relevanz des Lokalrezidivs.....	53
4.4.3	Signifikante mit dem Lokalrezidiv assoziierte prognostische Faktoren .....	56
4.4.4	Intramammäres Rezidiv vs. Lokalrezidiv nach Mastektomie.....	57
5	Zusammenfassung.....	59
6	Literatur .....	61
7	Thesen.....	69

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AK</b>	Alterskategorie
<b>BET</b>	brusterhaltende Therapie
<b>inv.</b>	invasiv
<b>JÜLR</b>	Jahresüberlebensrate
<b>Kum. Überleben</b>	Kumulatives Überleben
<b>N</b>	Anzahl
<b>n.s.</b>	nicht signifikant
<b>OP</b>	Operation
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>vs.</b>	versus

# 1 Einführung

Trotz zahlreicher Studien zur Genese und Therapie ist das Mammakarzinom in Europa und Nordamerika die häufigste Krebstodesursache bei Frauen, wobei jeder 4. Krebstodesfall durch das Mammakarzinom verursacht wird. Etwa jede 10. Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens am Karzinom der Brustdrüse und jede zweite von ihnen verstirbt an ihrem Tumor. Das sind in der Bundesrepublik ca. 18000 Frauen pro Jahr.

Besonders gefährdet sind Frauen, die Nullipara oder späte Erstgebärende sind, die eine familiäre Belastung haben, deutlich übergewichtig sind oder an benignen Brusterkrankungen leiden. Liegen 1-3 dieser Risikofaktoren vor, so hat die Frau ein 10-20fach erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Prognosefaktoren dienen dazu, den zu erwartenden Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorzuzeichnen. Prädiktive Faktoren geben darüber Auskunft, welche Prognoseverbesserung durch die Therapie zu erwarten ist.

Um die Behandlung der Patientinnen so effektiv wie möglich zu gestalten, Hochrisikopatientinnen einer adjuvanten Therapie zuzuführen und Patientinnen mit einem geringen Risiko nicht den Nebenwirkungen einer zusätzlichen, unnötigen Therapie auszusetzen, werden immer wieder prognostische Faktoren gesucht, die eine Zuordnung zu einzelnen Risikogruppen ermöglichen und auch gleichzeitig Auskunft über das Schicksal der Patienten geben. Die Abschätzung der Prognose ist äußerst komplex. Dazu gibt es unzählige und zum Teil auch widersprüchliche Analysen verschiedener Patientenkollektive.

In den letzten Jahren sind zusätzliche neue prognostische Faktoren, die eine Ergänzung zu den üblichen „klassischen“ prognostischen Faktoren sein können, aber nicht isoliert betrachtet werden können, hinzugekommen. Es sind derzeit ca. 100 verschiedene Faktoren in der Diskussion, deren Gewichtung sich in den nächsten Jahren mit zunehmender Studien- und Fallzahl ändern wird. Prognostische Faktoren werden seit langer Zeit beim Mammakarzinom diskutiert. Es gibt Faktoren, die unbestritten einen Einfluss auf das Schicksal der einzelnen Patienten haben, dazu zählten zum Beispiel der Lymphknotenbefall und die Tumorgröße. Andere Faktoren werden als unwesentlich oder kontrovers diskutiert.

Einen Überblick über prognostische Faktoren sollen folgende Tabellen 1 und 2 geben:

## 1. Klassische Prognostische Faktoren

TNM-Kategorie ?? Größe des Primärtumors ?? Axillärer Lymphknotenbefall ?? Metastasierung
Morphologie ?? Histologischer Tumortyp ?? Grading ?? Vaskuläre Invasion ?? Lymphangiosis ?? Nachweis von zytokeratinpositiven Zellen im Knochenmark
Steroidhormonrezeptoren ?? Östrogenrezeptoren ?? Progesteronrezeptoren
Menarchealter
Menopausenstatus
Zeitverzögerung bis Behandlungsbeginn
Lokalisation
Alter

Tab. 1: Klassische prognostische Faktoren

## 2. Neuere Prognosefaktoren

<u>Proliferations- und Ploidiemarker</u> ?? Thymidin-labeling-Index ?? S-Phase-Index ?? Ki-67 ?? PCNA
EGF-Rezeptor c-erbB-2
<u>Tumorassoziierte Proteasen</u> ?? Kathepsin D ?? uPA ?? PAI-1 ?? Nm23 ?? p53

Tab. 2: Neue prognostische Faktoren

Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit besteht darin, prognostische Faktoren für das Überleben, die lokale Kontrolle und das Auftreten von Fernmetastasen bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie zu analysieren. Diese Prognosefaktoren und Therapieergebnisse sollen mit einem im gleichen Zeitraum behandelten Kollektiv von mastektomierten Patientinnen verglichen werden. Ein besonderer Schwerpunkt der Arbeit betrifft die Häufigkeit und prognostische Wertigkeit von lokoregionären Rezidiven in beiden Kollektiven und damit die Frage, ob das intramammäre Rezidiv nach brusterhaltender Therapie sich biologisch ähnlich oder anders verhält als das Brustwandrezidiv nach Mastektomie.

## 2 Material und Methode

Das Patientenkollektiv wurde anhand von Bestrahlungsunterlagen der Strahlenklinik der Martin-Luther-Universität rekrutiert. In der Zeit zwischen 1985 bis 1993 wurden insgesamt 1760 Frauen wegen eines Mammakarzinoms bestrahlt.

In diese Betrachtung wurden nur Frauen eingeschlossen, die postoperativ strahlentherapiert wurden. Des Weiteren wurden 79 Patientinnen, von denen nur Bestrahlungskarten und keine weiteren Daten zu eruieren waren, außer Betracht gelassen. Ebenso flossen Frauen, die keine Hochvolttherapie, sondern lediglich eine Röntgenbestrahlung erhalten hatten, nicht mit ein, so dass das Patientinnenkollektiv 1155 Erkrankte umfasste, davon waren 961 mastektomiert worden und 194 brusterhaltend operiert. Retrospektiv wurden anhand der in der Strahlenklinik vorhandenen Unterlagen Angaben zur Person, zur Anamnese, zur TNM-Kategorie, zur Operationsart, zur Histologie, zum Grading, zur Lokalisation, zu Risikofaktoren, zum Menarchealter, zum Menopausenstatus, zu Tumormarkern erhoben, soweit vorhanden. Weitere Erhebungen anhand der Bestrahlungskarten umfassten die Bestrahlungsart, die verabreichte Dosis sowie den Bestrahlungszeitraum. Nachfolgende Daten wie Bestrahlungsfolgen, Angaben über Rezidive, Fernmetastasen etc. wurden entweder während den der Bestrahlung nachfolgenden Kontrolluntersuchungen in der Universitätsklinik erhoben oder Epikrisen, die durch Hausärzte oder auswärtige Kliniken zugesandt wurden, entnommen.

Das Zensusdatum war der 30.5.1998. Die Nachbeobachtungszeit schwankte zwischen 3–156 Monaten, im Median betrug sie 36 Monate.

Die Ergebnisse nach Strahlentherapie der mastektomierten Patienten wurden bereits in einer anderen Analyse betrachtet und veröffentlicht (20,81). Die nachfolgende Arbeit konzentriert sich darauf, Unterschiede zwischen Patienten mit Mastektomie und brusterhaltender Therapie darzustellen mit besonderem Schwergewicht auf einer Analyse der lokalen Kontrolle und der Bedeutung des lokalen Rezidivs.

## **2.1 Verteilung der TNM- Kategorie**

### **2.1.1 Verteilung der T-Kategorie**

Von insgesamt 1155 Patientinnen war eine T- Kategorie in 1132 Fällen bekannt. Bei den anderen Fällen lag zumeist eine vorherige Erkrankung der kontralateralen Brust vor längerer Zeit vor, und es konnte nachträglich keine T- Kategorie in Erfahrung gebracht werden.

Bei einem Drittel (N=370; 32,7%) der Erkrankten war der Tumor zum Diagnosezeitpunkt bis zu 2 cm groß. Knapp die Hälfte der Patientinnen des Gesamtkollektivs hatte bei Diagnose eine T2-Kategorie erreicht (N=517; 45,7%). Im Stadium T3 bzw. T4 befanden sich 152 (13,4%) bzw. 93 (8,2%) der Frauen.

In der folgenden Tabelle 3 ist die Verteilung der T- Kategorien innerhalb der abladierten und der brusterhaltend therapierten Gruppen (BET) zu sehen:

<b>Tumorkategorie</b>	<b>Art der operativen Therapie</b>		
	<b>Ablatio</b>	<b>BET</b>	<b>Gesamt</b>
T1	225(24%)	145(76%)	370(33%)
T2	480(51%)	37(20%)	517(46%)
T3	148(15%)	4(2%)	152(13%)
T4	91(10%)	2(1%)	93( 8%)

Tab. 3: Häufigkeit von Tumorkategorien unterteilt nach Art der operativen Therapie

Bei den mastektomierten Patientinnen überwog mit 51% die Tumorkategorie 2, während brusterhaltend operierte Patientinnen vor allem der T1- Kategorie angehörten.

Die Verteilung der Tumorklassen in der Gruppe der Abladierten entsprach etwa der im Gesamtkollektiv, während sich die Verteilung in der Gruppe der brusterhaltend Therapierten doch deutlich unterschied. Folgende graphische Darstellung (Abb.1) verdeutlicht dies noch einmal:

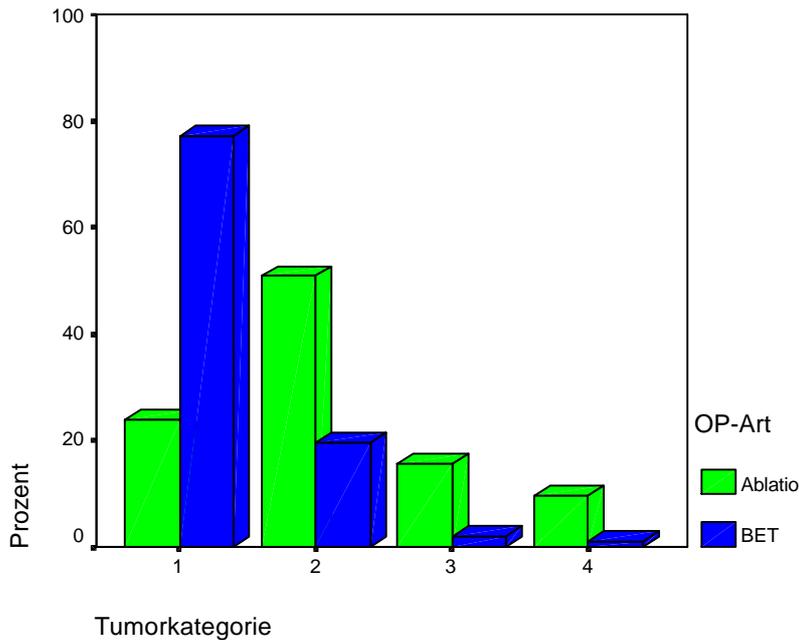


Abb. 1: Häufigkeit (Prozent) von Tumorkategorien unterteilt nach Art der operativen Therapie.

## 2.1.2 Verteilung der N-Kategorie

Am häufigsten fand sich bei allen Patientinnen eine N0-Kategorie, nämlich in 494 (43%) Fällen, davon waren 356 abladiert und 138 brusterhaltend therapiert. Fast genauso häufig (genau 483 mal (42%)) kam die N1-Kategorie, dabei durchsetzten Mikro- oder Makrometastasen die axillären Lymphknoten, vor. Mastektomierte Frauen waren von dieser Lymphknoten-kategorie 438 mal betroffen, während es bei Frauen nach Brusterhaltung nur 45 Fälle waren. Eine N2 Situation, bei der es zu einer axillären Fixierung gekommen war, fand sich bei 138 (12%) Frauen. Bei 19 (2%) Patientinnen war ein N3- Befall, d.h. ein Befall der ipsilateralen Lymphknoten an der Arteria mammaria interna, zu verzeichnen. Betrachtet man alle Frauen, so waren etwas weniger als die Hälfte der Frauen lymphknoten-negativ.

Betrachtete man nun die Gruppe der mastektomierten Frauen isoliert, so trifft diese Feststellung nicht zu. 46% dieser Frauen befanden sich bereits in der Kategorie N1. Überwiegend ist der Anteil der brusterhaltend Therapierten in der Kategorie N0 mit 71%. Genaue Aufschlüsselung gibt Tabelle 4:

Lymphknoten- kategorie	Art der operativen Therapie		
	Ablatio	BET	Gesamt
N 0	356(38%)	138(71%)	494(43%)
N 1	438(46%)	45(23%)	483(42%)
N 2	132(14%)	6( 3%)	138(12%)
N 3	18( 2%)	1( 1%)	19( 2%)

Tab. 4: Häufigkeiten von Lymphknotenkategorien unterteilt nach Art der operativen Therapie

### 2.1.3 Verteilung des M-Kategorie

Bei 20 Patientinnen fehlten Angaben zur Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bei fünf waren bereits in diesem Stadium Fernmetastasen aufgetreten, bei einer Frau war es bereits zu einer lymphangischen Karzinomatose gekommen, eine weitere hatte einen supraklavikulären Lymphknoten, in zwei anderen Fällen war es zu einer Haut- bzw. ossären Metastasierung gekommen. Diese Patienten wurden in lokal kurativer Intention behandelt und deshalb in diese Analyse mit aufgenommen.

## 2.2 Hormonrezeptorstatus

Zum Rezeptorstatus konnten anhand der Krankenakten keine relevanten Aussagen gemacht werden, da bei zu wenig Patientinnen (unter 7%) Angaben vorlagen.

## 2.3 Morphologie

### 2.3.1 Histopathologische Klassifikation

Die Angaben zur Histologie wurden aus schriftlichen Befunden unterschiedlicher Pathologen entnommen. In 61 Fällen konnte keine Histologie eruiert werden, da die Original-Histologien nicht vorlagen und die Angaben in den anderen Berichten unvollständig waren. Insgesamt sah die Verteilung der bekannten Histologien im Gesamtkollektiv so aus:

?? invasiv duktal 71%

?? invasiv lobulär 4%

?? medullär 4%

?? andere 20%

Die Histologien waren in beiden Gruppen sehr ähnlich verteilt. Die folgende Tabelle 5 gibt die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen wieder:

Histologien	Art der operativen Therapie		
	Ablatio	BET	Gesamt
inv. duktal	627(71%)	123(73%)	750(71%)
inv.lobulär	36( 4%)	8( 5%)	44( 4%)
medullär	38( 4%)	9( 5%)	47( 4%)
andere	187( 21%)	27(16%)	214(20%)

Tab. 5: Häufigkeiten von Histologien unterteilt nach Art der operativen Therapie

### 2.3.2 Grading

Betrachtete man das gesamte Patientengut, so überwogen die undifferenzierten Karzinome. Aus den Krankenunterlagen ließen sich in 45% der Fälle keine Angaben zum Grading entnehmen. Zusätzlich muss beachtet werden, dass das Grading in verschiedenen Labors bestimmt worden war. Auch hier unterschied sich die Gruppe der Mastektomierten von der Gruppe der brusterhaltend Therapierten. Während in der radikal operierten Gruppe die undifferenzierten Karzinome überwogen, gab es in der Gruppe der brusterhaltend therapierten Frauen vor allem G2-Tumore, wie Tabelle 6 zeigt:

Grading	Art der operativen Therapie		
	Ablatio	BET	Gesamt
1	6( 1%)	4( 4%)	10( 1%)
2	74(14%)	56( 51%)	130( 20%)
3	172(33%)	21( 19%)	194( 30%)
4	277(52%)	29( 26%)	306( 47%)

Tab. 6: Häufigkeiten von Gradingeinteilungen unterteilt nach Art der operativen Therapie

## **2.4 Verteilung der Lokalisation**

Am häufigsten waren die Tumoren im oberen äußeren Quadranten lokalisiert mit 35%, gefolgt von der Lokalisation im oberen inneren Quadranten mit 13% der Geschwülste. Betrachtete man die beiden zu vergleichenden Gruppen getrennt, so ergab sich hier in beiden Gruppen eine ähnliche Verteilung, wie Tabelle 7 zeigt. Bei 12% konnte die Lokalisation nicht in Erfahrung gebracht werden.

<b>Lokalisation</b>	<b>Art der operativen Therapie</b>		
	<b>Ablatio</b>	<b>BET</b>	<b>Gesamt</b>
unbekannt	117(12%)	23(12%)	140(12%)
oberer äußerer Quadrant	315(33%)	84(43%)	399(35%)
obere innerer Quadrant	128(13%)	25(13%)	153(13%)
unterer äußerer Quadrant	85( 9%)	12( 6%)	97( 8%)
unterer innerer Quadrant	46( 5%)	11( 6%)	57( 5%)
zentraler Sitz	94(10%)	8( 4%)	102( 9%)
multilokulärer Sitz	176(18%)	31(16%)	207(18%)

Tab. 7: Häufigkeit von Lokalisationen unterteilt nach Art der operativen Therapie

## **2.5 Menarchealter und Menopausenstatus**

In der gynäkologischen Anamnese wurde bei allen Patientinnen das Menarchealter sowie der Menopausenstatus erfasst. So konnte für die Menarche ein minimales Alter von 9 und ein maximales Alter von 21 Jahren ermittelt werden. Mit 14 Jahren hatten 73% der Erkrankten Regelblutungen. Der Menarchezeitpunkt war bei abladierten Frauen etwa gleich dem bei brusterhaltend Operierten. Bei 9% der Frauen waren frühe Blutungen, welche einen Risikofaktor für ein Mammakarzinom darstellen, im Alter von unter 12 Jahren zu eruieren. Die Patientinnen wurden in 3 Gruppen nach früh (Menarchealter Gruppe 1), normal (Menarchealter Gruppe 2) und spät (Menarchealter Gruppe 3) einsetzender Regelblutung eingeteilt. Die Abbildung 2 gibt eine graphische Darstellung der Verteilung des Menarchealters für beide Gruppen wieder:

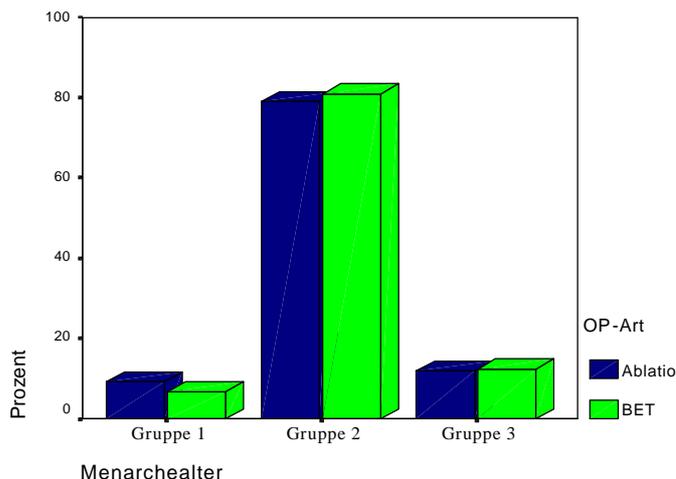


Abb. 2: Häufigkeit (Prozent) von Menarchealter unterteilt nach Art der operativen Therapie (Gruppe 1 = 9-11 Jahre, Gruppe 2 = 12-15 Jahre, Gruppe 3 = 16-21 Jahre)

Im Gesamtkollektiv waren 457 Patientinnen, das entspricht ca. 40%, prämenopausal, die anderen 698 befanden sich bereits in der Menopause. In der Gruppe der Abladierten fand sich in etwa diese Verteilung wieder, hier waren 38% prä- und 62% postmenopausal. In der Gruppe der brusterhaltend Operierten war der Anteil der prämenopausalen Frauen etwas größer (prämenopausal 45%, postmenopausal 55%).

## **2.6 Altersverteilung**

Sah man sich die Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv an, so war eine hohe Streubreite zu sehen. Die jüngste Patientin war bei Diagnosestellung 18 und die älteste 83 Jahre alt. Im Mittel waren die Frauen 53 Jahre alt, es gab keinen wesentlichen Unterschied zwischen abladierten oder brusterhaltend operierten Frauen (Mittelwerte bei abladierten Frauen 53,3 Jahre; bei brusterhaltender Therapie 51,5 Jahre).

Bis zu ihrem 40. Lebensjahr waren insgesamt ca. 12% der Frauen (11% nach Ablatio, 15% nach BET) erkrankt. Der größte Teil der Patientinnen (62 %) waren zwischen 41 und 60 Jahren alt. Nach dem 70. Lebensjahr erkrankten noch 5% der Patientinnen. Das Alter zu Erkrankungsbeginn war also in beiden Gruppen sehr ähnlich, dass gibt auch Tabelle 8 wieder:

Altersklassen	Art der operativen Therapie		
	Ablatio	BET	Gesamt
bis 40 Jahre	108(11%)	29(15%)	137(12%)
41 – 50 Jahre	305(32%)	72(37%)	377(33%)
51 – 60 Jahre	283(30%)	51(26%)	334(29%)
61 – 70 Jahre	214(22%)	38(20%)	252(22%)
> 70 Jahre	51( 5%)	4( 2%)	55( 5%)

Tab. 8: Häufigkeiten von Altersklassen unterteilt nach Art der operativen Therapie

## **2.7 Auftreten von kontralateralen und bilateralen Karzinomen**

Im Patientenkollektiv war es bei insgesamt 67 Frauen zum Auftreten eines beidseitigen Karzinoms gekommen, das entspricht 5,3%. In der Gruppe der Abladierten kam es in 5,6% und bei den brusterhaltend Therapierten in 3,6% der Fälle zum Karzinom der Gegenseite. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 4- 361 Monaten. Im Mittel hatten die Frauen eine Follow-up-time von 69 Monaten. Die Zeit bis zum Auftreten eines Karzinoms in der zweiten Brust konnte in 61 Fällen anhand der Krankenakten ermittelt werden und erstreckte sich von 0-324 Monaten (im Mittel 49 Monaten). Bei Frauen, die abladiert worden waren, war diese Zeit durchschnittlich 52 Monate, während sie bei brusterhaltend operierten Frauen nur 22 Monate betrug.

Ein gleichzeitiges Auftreten des Krebses (bilaterales Karzinom), das heißt eine Feststellung von Krebsgeschwüren in beiden Brüsten zum gleichen Zeitpunkt, hatten 7 Frauen zu beklagen. Fünf von ihnen waren abladiert die anderen brusterhaltend therapiert worden. Ein simultanes Karzinom, also eine Feststellung des Befalls der anderer Brust innerhalb der ersten 6 Monate nach Erstdiagnose war bei insgesamt 15 Frauen zu sehen. Einen weiteren Aufschluss über die Zeit bis zur Diagnose des zweiten Karzinoms gibt Tabelle 9:

Monate bis zum zweiten Karzinom	Anzahl der Patientinnen		
	Gesamt	nach Ablatio	nach BET
0	7	5	2
1 - 3	6	5	1
4 - 6	2	2	0
7 - 12	4	4	0
13 - 24	11	10	1
25 - 36	7	5	2
37 - 60	9	9	0
61 -120	9	8	1
>120	6	6	0

Tab. 9: Zeit (in Monaten) bis zum Auftreten eines Karzinoms in der kontralateralen Brust

## **2.8 Behandlungsstrategien**

### **2.8.1 Operative Behandlung der Patientinnen**

Von den 1155 Behandelten wurden 961 mastektomiert und 194 brusterhaltend operiert. Die Axilla wurde im Rahmen der OP in unterschiedlichem Ausmaß ausgeräumt.

### **2.8.2 Adjuvante Behandlung der Patientinnen**

Folgende Nachbehandlungen wurden durchgeführt:

?? Bei allen Patientinnen erfolgte eine postoperative Bestrahlung je nach Art der OP. Patientinnen, die mastektomiert worden waren, erhielten eine Großfeldbestrahlung, d.h. die Brustwand wurde mit 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 44 Gy mit 9-MV-Elektronen, die Lymphabflusswege mit einem 9-MV-Photonenfeld von anterior bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy und die Axilla mit Telekobaltstrahlen bis 44 Gy bestrahlt. Bei Frauen, die eine brusterhaltende Behandlung erfahren hatten, wurde die verbleibende Brust bestrahlt. Dabei wurde der Restdrüsenkörper aus zwei Tangentialfeldern einer

Gesamtbestrahlung von insgesamt 50 Gy (mit Einzeldosen von 5x wöchentlich 2 Gy) ausgesetzt. Die Bestrahlung erfolgte mit Telekobalt oder 9mV-Photonen und wurde nach CT-Planung berechnet. Eine Bestrahlung der regionären Lymphknoten erfolgte im Gegensatz zu den mastektomierten Patientinnen nicht.

?? Eine alleinige zusätzliche Hormontherapie erhielten 429 Frauen (37%).

?? Nachfolgend chemotherapiert wurden 100 Erkrankte (9%).

?? Beiden Verfahren, also Chemotherapie und Hormontherapie, wurden 218 (19%) Patientinnen unterzogen.

?? Weder Chemotherapie noch Hormontherapie erhielten 408 (35%) der Frauen.

Die Tabelle 10 zeigt die Aufgliederung für jeweils die abladierte und die nicht abladierte Gruppe:

Adjuvante Systemtherapie	Art der operativen Therapie		
	Ablatio	BET	Gesamt
keine	323(34%)	85(44%)	408(35%)
Chemotherapie	82( 8%)	18( 9%)	100( 9%)
Hormontherapie	358(37%)	71(37%)	429(37%)
Chemo- und Hormontherapie	198(21%)	20(10%)	218( 18%)

Tab. 10: Häufigkeiten von adjuvanten Systemtherapien unterteilt nach der Art der operativen Therapie

## 2.9 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware „Statistical Package for the Social Sciences 10.0“ (SPSS Inc.). Die Berechnung der Überlebenskurven geschah nach der Kaplan-Meier-Methode, deren Vergleich nach dem Log-Rank-Test. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert <0,05 definiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich des Gesamtüberlebens beider Gruppen

83,2% des Kollektivs wurden mastektomiert, 16,8% der Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Der Vergleich der Überlebensrate bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie (BET; N=194) und Ablatio (N=961) zeigte eine signifikant bessere Prognose ( $p < 0,0000$ ) für Patientinnen, die brusterhaltend behandelt worden sind. Einen Überblick über die 5- und 10-Jahresüberlebensrate (JÜLR) gibt Tabelle 11:

<i>Art der operativen Therapie</i>	<i>5-JÜLR</i>	<i>10-JÜLR</i>	<i>Tod</i>	<i>p</i>
<i>Ablatio</i>	70,8%	59,9%	184	p<0,0000
<i>BET</i>	89,2%	81,1%	20	

Tab. 11: 5- und 10- JÜLR (Jahresüberlebensraten) unterteilt nach Art der operativen Therapie

Insgesamt starben bis zum Beobachtungsende 204 (18%) Patientinnen. In der Gruppe der mastektomierten Patientinnen kam es zu 184 (19%) Todesfällen. Bei den brusterhaltend operierten Frauen waren es 20 (10%) Todesfälle. Die Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Todesursachen in den jeweiligen Gruppen:

<b>Todesursache</b>	<b>Art der operativen Therapie</b>		
	<b>Ablatio</b>	<b>BET</b>	<b>Gesamt</b>
Karzinom	133(14%)	14( 7%)	147(13%)
unbekannt	34( 3%)	4( 2%)	38( 3%)
andere	17( 2%)	2( 1%)	19( 2%)

Tab. 12: Todesursachen unterteilt nach Art der operativen Therapie

An anderen Todesursachen als dem Karzinom der Brustdrüse verstarben insgesamt 19 Patientinnen. Diese Ursache war in elf Fällen ein Herz-Kreislaufversagen, in drei Fällen eine Lungenembolie, in einem Fall ein Apoplex, in einem weiteren eine Pneumonie, eine Patientin

verstarb an einem myelodysplastischen Syndrom und zwei weitere Patientinnen verstarben postoperativ wegen anderer Erkrankungen.

Einen Überblick über das Gesamtüberleben der Patientinnen, die einerseits brusterhaltend und andererseits Brustamputiert worden waren, gibt Abbildung 3:

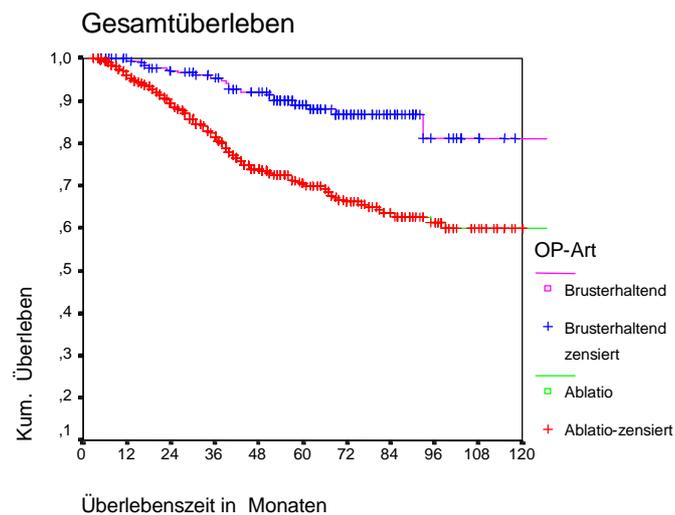


Abb. 3: Gesamtüberleben in Monaten unterteilt nach Art der operativen Therapie

### **3.2 Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven**

Ein erneutes Ereignis trat bei 333 (29%) Patientinnen auf, wobei bei den brusterhaltend Operierten es nur in 37 Fällen (20%) zu einem erneuten Ereignis kam, während es bei den abladierten Patientinnen 296 (31%) erneute Ereignisse gab.

Insgesamt erlitten 70 (6%) Patientinnen ein Lokalrezidiv, bei den brusterhaltend Therapierten kam es bei 9% zu einem lokalen Rezidiv, also etwas häufiger als im Gesamtkollektiv. Nach Ablatio war in 53 Fällen (5%) ein Lokalrezidiv zu verzeichnen.

Zu einer Metastasierung kam es bei 296 Frauen. Insgesamt hatte mehr als jede 4. Frau im weiteren Verlauf eine Metastasierung ihres Karzinoms zu beklagen. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Organverteilung der Metastasierung:

Metastasen	Art der operativen Therapie		
	Ablatio	BET	Gesamt
ossär	113( 30%)	15( 34%)	128(11%)
pulmonal	95( 25%)	9( 21%)	104( 9%)
hepatisch	74( 20%)	6( 14%)	80( 7%)
zerebral	42( 11%)	4( 9%)	46( 4%)
andere	50( 13%)	9( 21%)	59( 5%)

Tab. 13: Verteilung der Metastasen unterteilt nach Art der operativen Therapie

### **3.3 Ereignis-, lokalrezidiv- und metastasenfreies Überleben**

Zu einem erneuten Ereignis, also entweder lokal oder entfernt, kam es im Gesamtkollektiv insgesamt 333 (29%) mal. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Anzahl und Art der Rezidive:

Rezidive	Art der operativen Therapie		
	Ablatio	BET	Gesamt
Ereignis	296(31%)	37(19%)	333(29%)
Lokalrezidiv	53(6%)	17(9%)	70(6%)
Fernmetastase	271(28%)	25(13%)	296(26%)
beides	28(3%)	5(3%)	33(3%)

Tab.14: Rückfälle unterteilt nach Lokalisation des Rückfalles und Art der operativen Therapie

Im Gesamtkollektiv kam es in 6% der Fälle zu einem lokalen Rezidiv. Das lokalrezidivfreie Überleben für mastektomierte und brusterhaltend therapierte Patientinnen zeigt folgende Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 4):

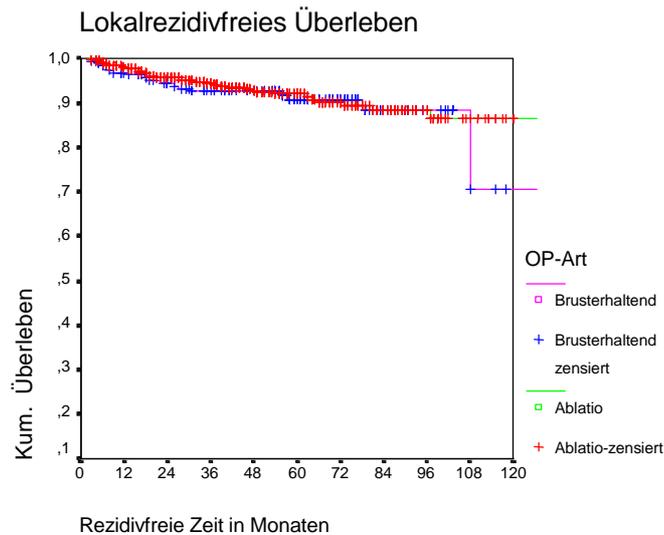


Abb. 4: Lokalrezidivfreie Zeit in Monaten unterteilt nach Art der operativen Therapie

Daraus ist zu entnehmen, dass das lokalrezidivfreie Überleben in beiden Gruppen etwa gleich war. Bis zum 5. Jahr nach Erkrankung waren bei den abladierten Frauen 92% rezidivfrei, während es nach brusterhaltender Therapie 91% der Frauen waren. Das lokalrezidivfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant.

Zu Fernmetastasen kam es in der Gruppe der abladierten Frauen 271 mal (28%), bei brusterhaltender Therapie waren es 25 (13%). Das fernmetastasenfreie Überleben unterschied sich höchstsignifikant, wenn man brusterhaltend therapierte und mastektomierte Gruppe verglich (siehe Abb. 5):

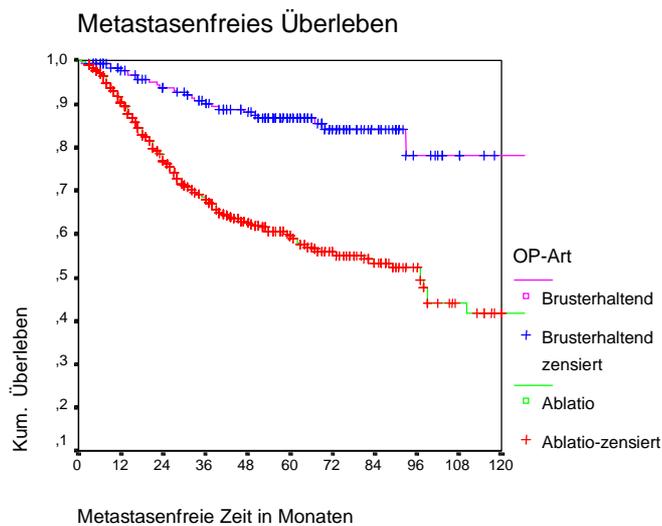


Abb. 5: Fernmetastasenfreies Überleben in Monaten unterteilt nach Art der operativen Therapie

Bei den Patientinnen nach Ablatio hatten nach 5 Jahren 40% und nach 10 Jahren 58% Fernmetastasen. Für Frauen nach brusterhaltender Therapie war die Prognose hinsichtlich des metastasenfrem Überleben mit einem höchstsignifikanten p-Wert ( $p < 0,0001$ ) in diesem Patientinnenkollektiv wesentlich besser. Tabelle 15 zeigt die prozentuale Metastasenfreiheit nach 5 und 10 Jahren.

<i>Art der operativen Therapie</i>	<i>5 Jahre metastasenfrem</i>	<i>10 Jahre metastasenfrem</i>	<i>p</i>
<i>Ablatio</i>	60%	42%	<0,0001
<i>BET</i>	87%	78%	

Tab. 15: Prozentuale Metastasenfreiheit nach 5 und 10 Jahren unterteilt nach Art der operativen Therapie

### **3.4 Behandlungsbedingte Nebenwirkungen**

Während und nach der Strahlentherapie traten bei immerhin 79% (916) der Patientinnen Nebenwirkungen auf, welche auf eine Nachbehandlung zurückzuführen waren. Nicht alle Nebenwirkungen konnten hinsichtlich des Schweregrades in dieser retrospektiven Auswertung exakt klassifiziert werden. Speziell betrachtet wurde, wie oft ein Erythem auftrat, wie oft es zu einer Pneumonitis, einer Ösophagitis, einem Lymphödem oder einem Herpes zoster kam.

Am häufigsten kam es zur Entwicklung eines Erythems in unterschiedlicher Ausprägung. Ein leichtes Erscheinungsbild wurde in 403 (35%) Fällen gesehen, eine starke Ausprägung der Nebenwirkung dagegen 395 (34%) mal. Ein Lymphödem entwickelten akut 22 (2%) Frauen, 147 (13%) hatten chronisch darunter zu leiden, ohne blieben 985. Zu einer sich der Behandlung anschließenden Pneumonitis kam es in 82 (7%) Fällen akut und in 98 (9%) Fällen chronisch. Die Häufigkeit von Herpes zoster betrug 4% und eine Ösophagitis erlitten 140 (12%) Patientinnen.

Bei der Untersuchung der Frauen in Abhängigkeit von der vorangegangenen Operation zeigte sich, dass ca. 80% der Frauen in beiden Gruppen Nebenwirkungen hatten. Die Häufigkeit von Herpes zoster und von akuten und chronischen Lymphödem war dabei in beiden Gruppen ähnlich. Frauen nach Ablatio hatten wesentlich häufiger unter Ösophagitis (14% vs. 3%) und Pneumonitis (akut 8% vs. 2%, chronisch 10% vs. 2%) zu leiden. Bei Patientinnen nach

brusterhaltender Therapie kam es häufiger als nach Ablatio zu einem starken Erythem (48% vs. 31%).

### **3.5 Prognostische Faktoren**

#### **3.5.1 Lymphknotenbefall**

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls:

Lymphknoten-befall	Art der operativen Therapie	N	5-JÜLR	10-JÜLR
N 0	Mastektomie	356	84,9%	76,8%
N 1		438	69,4%	51,6%
N 2		132	38,9%	29,1%
N 3		18	23,4%	0%
N x		17		
N 0	Brusterhaltende Therapie	138	93,5%	92,1%
N 1		45	77,8%	70,7%
N 2		6	83,3%	0%
N 3		1	0%	0%
N x		4		

Tab. 16: 5- und 10-JÜLR in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall und Art der operativen Therapie

Man kann erkennen, dass in der Gruppe der Mastektomierten die meisten Frauen in der Kategorie N1 waren. Bei den brusterhaltend Operierten waren die meisten Frauen lymphknotennegativ. Verglich man die 5-JÜLR in beiden Gruppen, so zeigte sich, dass Frauen, die sich einer brusterhaltenden Therapie unterzogen hatten, deutlich höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten hatten.

Die Teststatistiken der mastektomierten Frauen zeigten, dass der Lymphknotenbefall ein sehr wichtiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Überlebens, der lokalen Kontrolle und des metastasenfrenen Überlebens war. Es konnte nachgewiesen werden, dass Frauen, die nodalnegativ waren, immer eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, als Frauen, die befallene Lymphknoten zum Diagnosezeitpunkt hatten. Die Tabelle 17 gibt die Teststatistik für das Gesamtüberleben der mastektomierten Frauen wieder:

FAKTOR	N0	N1	N2
N1	0,0001		
N2	0,0000	0,0000	
N3	0,0000	0,0002	0,2188

Tab. 17: p-Werte für den Vergleich der Überlebensraten mastektomierter Frauen in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Ersichtlich ist auch, dass Frauen, die sich zum Diagnosezeitpunkt in der N1-Kategorie befanden, Frauen gegenüber, die sich in einer höheren Kategorie befanden, deutlich besser hinsichtlich des Überlebens gestellt waren. Die Unterschiede waren signifikant. Auch in Bezug auf die lokale Kontrolle waren mastektomierte Frauen, die keine befallenen Lymphknoten hatten, immer besser gestellt als nodalpositive Frauen. Die p-Werte waren auch hier signifikant. Signifikante Werte ergaben sich auch, untersuchte man nodalnegative mastektomierte Frauen hinsichtlich der metastasenfremen Zeit im Vergleich zu lymphknotenpositiven Frauen. Aber auch Patientinnen der Kategorie N1 hatten im Vergleich zu Frauen mit ausgeprägterem Lymphknotenbefall noch signifikant bessere Werte hinsichtlich der metastasenfremen Zeit.

Beim Vergleich der Lymphknotenkategorien innerhalb der Gruppe der brusterhaltend behandelten Frauen zeigte sich der Lymphknotenbefall als signifikanter Faktor für das Überleben und das metastasenfremes Überleben aber nicht für die lokale Kontrolle.

Vergleich man mastektomierte und brusterhaltend therapierte Frauen jeweils einer Lymphknotenkategorie hinsichtlich des Überlebens, des lokalrezidivfreien und des metastasenfremen Überlebens so zeigte sich:

- ?? eine signifikant bessere Prognose hinsichtlich des Überlebens von Frauen, die brusterhaltend therapiert worden waren und einen N0 Status hatten (5-JÜLR 93% vs. 85%;  $p=0,0029$ ). Bei den anderen Lymphknotenkategorien gab es hinsichtlich des Überlebens keine signifikanten Unterschiede.
- ?? eine signifikant schlechtere Prognose hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens genau bei jener Gruppe von Frauen nach brusterhaltender Therapie und N0, die hinsichtlich des Überlebens besser gestellt waren. Die Lokalrezidivfreiheit bei den Mastektomierten war nach 5 Jahren 98% vs. 92% bei brusterhaltend Therapierten. Nach 10 Jahren war der Unterschied noch deutlicher, während bei den abladierten Frauen immerhin noch 95% kein lokales Rezidiv aufwiesen, waren es bei den

brusterhaltend Therapierten nur 74% (p-Wert 0,0450; siehe Abb. 6). Innerhalb der einzelnen Lymphknotenkategorien N1-N3 gab es hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede.

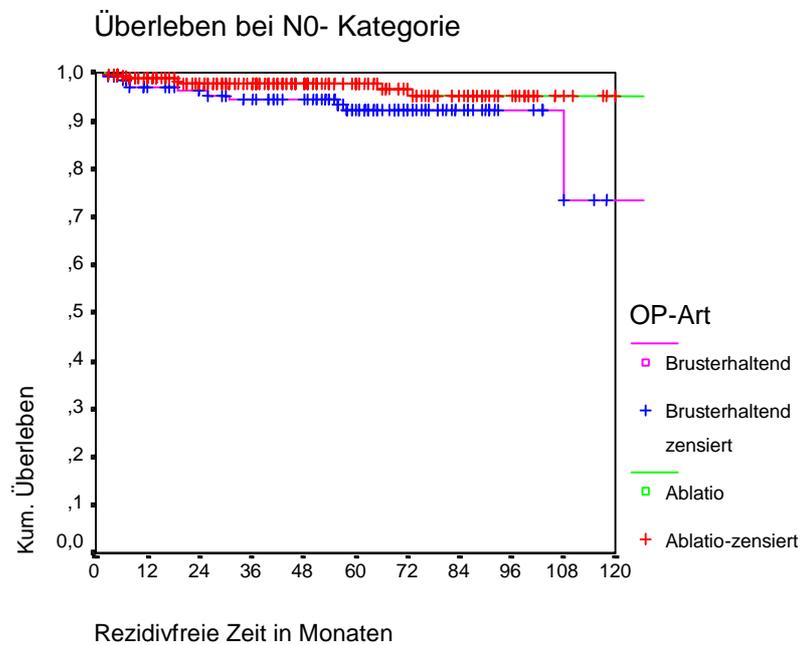


Abb. 6: rezidivfreies Überleben von mastektomierten und brusterhaltend therapierte Frauen mit N0

?? Betrachtete man die Frauen hinsichtlich des metastasenfrien Überlebens, so zeigte sich eine signifikant bessere Prognose für Frauen nach brusterhaltender Therapie und N0- sowie N1-Kategorie. Frauen der Gruppen N2 und N3 unterschieden sich hinsichtlich des metastasenfrien Überlebens nicht signifikant.

### 3.5.2 Tumorgröße

Die 5- und 10-JÜLR in Abhängigkeit von der Tumorgröße gibt Tabelle 18 wieder:

Tumorgröße	N	5-JÜLR	10 -JÜLR
T1	225(23,4%)	80,8%	63,7%
T2	480(49,9%)	71,6%	63,3%
T3	148(15,4%)	58,7%	48,4%
T4	91(9,4%)	62,6%	33,1%

Tab.18: Häufigkeit, 5- und 10-JÜLR von mastektomierten Frauen in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Verglich man die Tumorgrößen von mastektomierten Frauen hinsichtlich des Überlebens, so zeigten sich folgende signifikante Unterschiede:

- keine Verbesserung hinsichtlich des Überlebens ergab sich zwischen T1 und T2 in der Gruppe der Mastektomierten,
- erst bei größeren Tumoren wurde das Überleben signifikant schlechter.

Die folgende Tabelle 19 zeigt die Teststatistik für abladierte Frauen hinsichtlich des Überlebens:

FAKTOR	T1	T2	T3
T2	0,0761		
T3	0,0004	0,0187	
T4	0,0047	0,1293	0,7450

Tab.19: p-Werte für das Überleben bei mastektomierten Frauen in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Betrachtete man die Testergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle, so waren Frauen mit Tumoren der Kategorie T4 schlechter gegenüber Frauen der Kategorien T1 und T2 gestellt. Die Werte waren jeweils signifikant und sind in Tabelle 20 dargestellt:

FAKTOR	T1	T2	T3
T2	0,8509		
T3	0,4639	0,3210	
T4	0,0128	0,0042	0,1552

Tab.20: p-Werte für die lokale Kontrolle mastektomierte Frauen in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Hinsichtlich der metastasenfrenen Zeit waren Frauen mit einer Tumorgröße T1 gegenüber allen größeren Tumoren signifikant besser. Vergleich man Frauen mit T2 und T3 so ergaben sich für jene mit dem kleinen Tumor signifikant bessere Werte für das metastasenfrenen Überleben (siehe Tabelle 21):

FAKTOR	T1	T2	T3
T2	0,0260		
T3	0,0001	0,0211	
T4	0,0138	0,3965	0,4404

Tab.21: p-Werte für den Vergleich des metastasenfrenen Überlebens mastektomierter Frauen in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Bei brusterhaltender Therapie ergaben sich hinsichtlich der Tumorgröße folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten ( Tabelle 22):

Tumorgröße	N	5-JÜLR	10-JÜLR
T1	145	90,6%	89,3%
T2	37	84,1%	51,7%
T3-T4	6	84%	84%

Tab.22: Häufigkeit, 5- und 10-JÜLR von brusterhaltend therapierten Frauen in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Bei den Frauen nach brusterhaltender Therapie ergab sich hinsichtlich des Überlebens zwischen der T1 und der T2- Gruppe ein signifikanter Unterschied mit  $p=0,0441$ . Der Vergleich der nächsten Kategorien unterblieb wegen sehr geringer Gruppengröße (T3= 4, T4=2).

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle waren die Frauen mit einer TumorgroÙe T3 als einzige signifikant schlechter im Vergleich zu Frauen der Tumorkategorie 1 und 2 wie Tabelle 23 zeigt:

FAKTOR	T1	T2	T3
T2	0,9540		
T3	0,0000	0,0023	

Tab.23: p-Werte für den Vergleich des lokalrezidivfreien Überlebens brusterhaltend therapierter Frauen in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Auch hier war nur eine eingeschränkte Beurteilung wegen geringer GruppengroÙe (N=4) möglich.

Bezüglich des metastasenfren Überlebens gab es in der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen keine signifikanten Unterschiede.

Beim Vergleich von abladierten und brusterhaltend behandelten Frauen mit derselben Tumorkategorie ergab sich folgendes:

- ?? Hinsichtlich des Überlebens hatten nur brusterhaltend therapierte Frauen der TumorgroÙe T1 signifikant bessere Werte. Hier standen nach 5 Jahren 90,6% vs. 80,8% nach Ablatio gegenüber. Der p-Wert war mit 0,0013 signifikant.
- ?? In Bezug auf die lokale Kontrolle war eine signifikante Verschlechterung für brusterhaltend therapierte Frauen bei einer TumorgroÙe T3 (Abb.7) zu finden, der p-Wert war 0,0001 und somit signifikant. Innerhalb der Kategorien T1, T2 und T4 ergaben sich hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede.
- ?? Untersuchte man das metastasenfren Überleben hinsichtlich der TumorgroÙe, so ergab sich für Frauen mit brusterhaltender Therapie und einer TumorgroÙe T1 ein signifikant besseres metastasenfren Überleben. Auch bei einer T2-GröÙe waren Frauen ohne Ablatio signifikant besser gestellt, erst bei einer TumorgroÙe von T3 gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied mehr hinsichtlich des metastasenfren Überlebens.

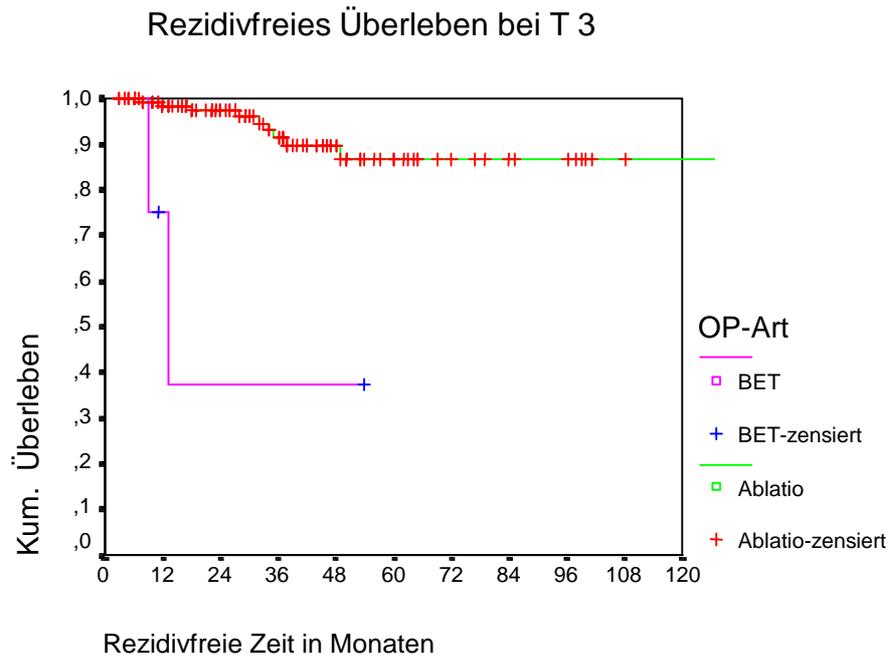


Abb. 7: Rezidivfreies Überleben bei Frauen mit T3 unterteilt nach Art der operativen Therapie

### 3.5.3 Histologie

Eine grenzwertige Signifikanz hinsichtlich des Überlebens in der Gruppe der Mastektomierten fand sich nur zwischen dem invasiv duktalem Karzinom und dem medullären Karzinom, mit einem p-Wert von 0,0483. Beim Vergleich anderer Histologien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man Frauen nach Ablatio hinsichtlich der lokalen Kontrolle, so zeigte sich, dass Frauen mit der Histologie invasiv duktales Karzinom oder medulläres Karzinom die schlechtesten Ergebnisse in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben hatten, mit Lokalrezidivraten von 7,1% bzw. 7,8%. Die metastasenfreie Zeit unterschied sich beim Vergleich der einzelnen Histologien nicht signifikant.

Auch in der brusterhaltend therapierten Gruppe war das invasiv duktales Karzinom am häufigsten, am seltensten fand sich ein invasiv lobuläres Karzinom. Signifikante Unterschiede in Hinsicht auf das Überleben, die lokale Kontrolle und die Metastasenfreiheit ergaben sich nicht.

Beim Vergleich der beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Histologie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.5.4 Alter

Alle Patienten wurden in fünf Alterskategorien (AK) eingeteilt. Die meisten der abladierten Patientinnen waren zwischen 41 und 60 Jahren alt (ca.60 %). Die Häufigkeiten und die Überlebensraten gibt Tabelle 24 wieder:

Alter	N	5-JÜLR	10-JÜLR
Bis 40 J.	108	60, 1%	57,7%
41-50 J.	305	76,4%	66,7%
51-60 J.	283	73,5%	53,9%
61-70 J.	214	66,8%	66,8%
> 70 J.	51	22,2%	22,2%

Tab. 24: Häufigkeit, 5- und 10- JÜLR in Abhängigkeit vom Alter für mastektomierte Frauen

Die 41-50-jährigen und die 51-60-jährigen hatten die höchsten 5-JÜLR mit 76,4% bzw. 73,5%. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens ergab sich im Vergleich der 41-50-jährigen mit der Gruppe der unter 40-jährigen, wobei die bis 40-jährigen die schlechtere Prognose hatten (Tab. 25). Der p-Wert war 0,0004. Die Gruppe der über 70-jährigen hatte, außer im Vergleich mit der ebenfalls prognostisch schlechter gestellten Gruppe der unter 40-jährigen, hinsichtlich des Überlebens immer eine signifikant schlechtere Prognose (Tab. 25).

FAKTOR	AK1	AK2	AK3	AK4
AK2	0,0004			
AK3	0,0901	0,1746		
AK4	0,0829	0,2733	0,9278	
AK5	0,3352	0,0009	0,0054	0,0152

Tab.25: p-Werte für das Überleben mastektomierter Frauen in Abhängigkeit vom Alter

Hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens ergab sich in der Gruppe der Abladierten eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle für Frauen unter 40 Jahren gegenüber der Gruppe der 41-50-jährigen, der p-Wert war 0,0426. Alle anderen Altersgruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens.

Das metastasenfremie Überleben war für mastektomierte Frauen unter 40 Jahren schlechter. Signifikant war dieser Unterschied aber nur in Bezug auf die Altersgruppen der 41-50-jährigen mit einem p-Wert von 0,0254, sowie die Altersgruppe der 61-70-jährigen mit einem p-Wert von 0,0124.

In der Gruppe der brusterhaltend Therapierten waren ebenfalls in der Gruppe der zwischen 41-60-jährigen die meisten Patientinnen (ca. 64 %). Die Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Überlebensraten nach brusterhaltender Therapie in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn.

Alter	N	5-JÜLR	10-JÜLR
Bis 40 J.	29	96,4%	96,4%
41-50 J.	72	88,0%	88,0%
51-60 J.	51	90,8%	90,8%
61-70 J.	38	86,6%	57,8%
> 70 J.	4	50,0%	00,0%

Tab. 26: Häufigkeit, 5- und 10-JÜLR in Abhängigkeit vom Alter für brusterhaltend therapierte Frauen

Man kann erkennen, dass die Frauen mit Erkrankung bis zum 40. Lebensjahr die beste Prognose hinsichtlich des Überlebens hatten, gefolgt von Frauen der Altersklasse 3 (51-60 Jahre) und 2 (41-50 Jahre).

Signifikant schlechtere Werte hinsichtlich des Überleben hatten Frauen der Altersklasse 4 (61-70 Jahre) gegenüber der bessergestellten Gruppe der unter 40-jährigen. Des Weiteren sind Frauen, die über 70 Jahre alt waren, gegenüber allen Altersklassen, außer der ebenfalls prognostisch schlechter gestellten Gruppe der 61-70-jährigen, hinsichtlich des Überlebens schlechter gestellt. Es ergaben sich jeweils signifikante Werte, wie Tabelle 27 zeigt:

FAKTOR	AK1	AK2	AK3	AK4
AK2	0,3042			
AK3	0,4229	0,8219		
AK4	0,0315	0,1100	0,0981	
AK5	0,0024	0,0035	0,0129	0,2200

Tab.27: p-Werte für das Überleben brusterhaltend therapierter Frauen in Abhängigkeit vom Alter

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei brusterhaltend therapierten Frauen.

In Bezug auf die metastasenfremie Zeit war nur die Gruppe der über 70-jährigen schlechter gestellt, allerdings bei sehr kleiner Gruppengröße (N=4).

### **3.5.5 Quadrantenverteilung**

Die häufigste Tumorlokalisation war, wie erwartet, bei beiden Gruppen im oberen äußeren Quadranten zu finden. Bei brusterhaltender Therapie waren dies 43% der Fälle und bei Ablatio 33%, gefolgt von einem multilokulären Sitz in 16 bzw. 18% der Fälle. Am seltensten, nur in 5% der Fälle, kam bei den abladierten Frauen ein Tumorsitz im unteren inneren Quadranten vor, während bei brusterhaltender Therapie ein zentrales Tumorwachstum am seltensten vorkam.

Im Wesentlichen ergaben sich in der Gruppe der Mastektomierten und der brusterhaltend Therapierten weder für das Überleben noch für die lokale Kontrolle oder das metastasenfremie Überleben signifikante Unterschiede in Bezug auf die Lokalisation des Tumors.

Verglich man die mastektomierte Gruppe mit der brusterhaltend therapierten, so ergab sich hinsichtlich des Überlebens und metastasenfremien Überlebens ein signifikanter Vorteil für brusterhaltend therapierte Frauen mit Tumorsitz im oberen äußeren Quadranten.

In Bezug auf die Lokalrezidivfreiheit waren Frauen mit Lokalisation im unteren inneren Quadranten, die abladiert worden waren, signifikant besser gestellt als Frauen nach brusterhaltender Therapie und gleicher Lokalisation ( $p=0,0239$ ).

### **3.5.6 Grading**

Für 515 (44,6%) Patientinnen der insgesamt 1155 gab es keine Gradingeinteilung. Bei den Abladierten fehlte 431 mal (44,8%) und bei den brusterhaltend Operierten 84 mal (43,3%) die Angabe zum Grading. Die meisten Patientinnen in der Gruppe der Abladierten hatten entweder einen schlecht oder undifferenzierten Tumor, gehörten also der Gruppe G4 (28,8%) oder der Gruppe G3 (18,0%) an. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens, der lokalen Kontrolle und des metastasenfremien Überlebens ergaben sich nicht.

In der Gruppe, die brusterhaltend therapiert worden war, gab es 110 mitgeteilte Gradingeinteilungen. Am häufigsten kam (29%) ein mäßig differenzierter Tumor, also ein G2-Stadium, vor. Signifikante Unterschiede bezüglich des Überlebens, der lokalen Kontrolle und des metastasenfremen Überlebens bestanden nicht.

### **3.5.7 Menarchealter**

Eine frühzeitige Menarche ist ein Risikofaktor für eine Brustkrebserkrankung. Das Einsetzen der Regelblutung zog sich bei den Patientinnen vom 9. bis zum 21. Lebensjahr. Die Erkrankten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt, in eine Gruppe mit zeitig einsetzender Regelblutung, entsprechend der Gruppe 1 (Alter von 9-11 Jahren), in eine 2. Gruppe mit normal einsetzender Blutung (Alter 12-15 Jahre) und in eine 3. Gruppe, bei welcher die Regelblutung erst verspätet eingesetzt hatte (Alter 16-21 Jahre).

In der Teststatistik für jede Gruppe, unterteilt nach der Operationsart, zeigten sich hinsichtlich Überleben, lokaler Kontrolle und metastasenfremem Überleben keine Signifikanzen, so dass anhand des Menarchealters innerhalb der Gruppe der abladierten bzw. der brusterhaltend therapierten Frauen in dieser Betrachtung keine prognostische Aussage getroffen werden konnte.

## **3.6 Das Lokalrezidiv**

### **3.6.1 Häufigkeit**

In dem untersuchten Gesamtkollektiv kam es zu insgesamt 70 Lokalrezidiven (6,1%). Ein intramammäres Rezidiv nach brusterhaltender Operation erlitten 17 Patientinnen, ein Brustwandrezidiv hatten nach einer Ablatio 53 Frauen. Die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs betrug also 5,5% bei Abladierten und 8,8% bei Patientinnen nach brusterhaltender Therapie, somit war die Häufigkeit des Auftretens von lokalen Rezidiven etwa gleich.

### 3.6.2 Prognostische Relevanz des Lokalrezidivs

Mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs kam es zu einer deutlichen Abnahme der 5- und 10-Jahresüberlebensraten. Betrachtete man das gesamte Kollektiv, so kam es bei Frauen mit einem Lokalrezidiv zu einer signifikanten Verschlechterung des Gesamtüberlebens ( $p=0,0009$ ) und des metastasenfreien Überlebens ( $p=0,0029$ ) gegenüber Frauen ohne lokales Rezidiv.

Im Vergleich der mastektomierten Frauen mit bzw. ohne Lokalrezidiv betrug die 5-JÜLR 48,7% vs. 72,6% und die 10-JÜLR 34,8% vs. 62,1%. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,0004 signifikant (Tab. 28). Dies zeigt auch die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier Abb. 8:

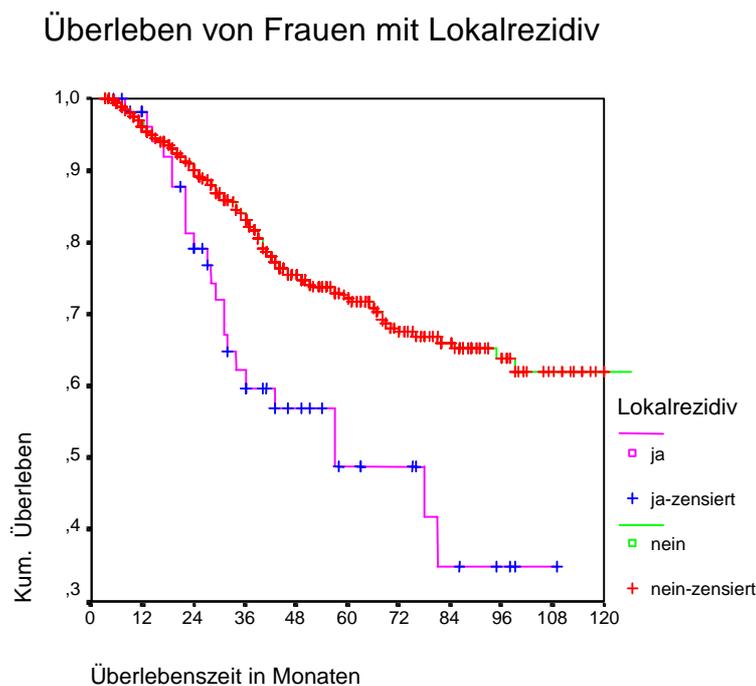


Abb. 8: Überleben von abladierten Frauen mit und ohne Lokalrezidiv

Bezüglich der metastasenfreien Zeit ergab sich ebenfalls eine signifikante Verschlechterung für Frauen mit Lokalrezidiv (brustamputierte Frauen ohne Lokalrezidiv 27% Fernmetastasierung, Frauen mit lokalem Brustwandrezidiv 52%). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant (Tab. 28a).

Frauen nach brusterhaltender Therapie und Inbrustrezidiv hatten im Vergleich zu brusterhaltend behandelten Frauen mit lokaler Tumorkontrolle zwar auch eine Verschlechterung der 5- und 10-JÜLR und eine Verschlechterung der metastasenfrien Überlebenszeit (Tab.28, 28a) zu verzeichnen, allerdings waren hier die statistischen Werte nicht signifikant.

Einen Überblick über die 5- und 10-JÜLR und das metastasenfrie Überleben nach Mastektomie und brusterhaltender Therapie für Patientinnen mit und ohne Lokalrezidiv (LR) geben Tabelle 28 und 28a :

ART DER OPERATIVEN THERAPIE	5-JÜLR		10-JÜLR		
	kein LR	LR	kein LR	LR	
Brusterhaltende Therapie	90,8%	76,5%	81,5%	76,5%	p=0,1418
Mastektomie	72,6%	48,7%	62,1%	34,8%	p=0,0004

Tab.28: 5- und 10-Jahresüberlebensraten mit und ohne Lokalrezidiv unterteilt nach Art der operativen Therapie

ART DER OPERATIVEN THERAPIE	METASTASENFREIES ÜBERLEBEN NACH 5 JAHREN		METASTASENFREIES ÜBERLEBEN NACH 10 JAHREN		
	kein LR	LR	kein LR	LR	
brusterhaltende Therapie	88,8%	69,7%	78,5%	69,7%	p=0,0727
Mastektomie	60,9%	44%	44,5%	15,4%	p=0,002

Tab.28a: Metastasenfreiheit nach 5 und 10 Jahren mit ohne Lokalrezidiv unterteilt nach Art der operativen Therapie

### 3.6.3 Signifikante mit dem Lokalrezidiv assoziierte prognostische Faktoren

Untersucht wurden univariat Tumorgöße, initialer Lymphknotenbefall, Grading, Histologie, Alter, Quadrantenverteilung und das Menarchealter in Hinsicht auf die lokale Kontrolle jeweils für das Gesamtkollektiv, sowie für Mastektomierte und brusterhaltend Therapierte getrennt. Bei allen konnte die Tumorgöße als signifikanter prognostischer Faktoren identifiziert werden. Bei den mastektomierten Patientinnen waren auch der initiale Lymphknotenbefall und die Histologie signifikant assoziiert. Alle anderen untersuchten Faktoren erlaubten keine signifikante Aussage über das Auftreten eines Lokalrezidivs.

Die Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von den jeweils signifikanten prognostischen Faktoren.

<b>FAKTOR</b>	<b>ALLE PATIENTEN(%)</b>	<b>MASTEKTOMIERTE PATIENTEN (%)</b>	<b>BRUSTERHALTEND THERAPIERTE PATIENTEN (%)</b>
T1	23(6,2%)	11(4,9%)	12(8,3%)
T2	25(4,8%)	22(4,5%)	3(8,1%)
T3	11(7,2%)	9(6,1%)	2(50%)
T4	10(10,8%)	10(11%)	0(0%)
N0	18(3,6%)	8(2,3%)	10(7,2%)
N1	32(6,6%)	27(6,2%)	5(11,1%)
N2	17(12,3%)	15(11,4%)	2(33,3%)
N3	2(10,5%)	2(11,1%)	0(0%)
inv. duktal	57(7,6%)	44(7,0%)	13(10,6%)
inv. lobulär	1(2,2%)	1(2,8%)	0(0%)
medullär	4(8,5%)	3(7,9%)	1(11,1%)
andere	5(2,3%)	4(2,1%)	1(3,7%)

Tab. 29: Häufigkeit von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von signifikant assoziierten prognostischen Faktoren

In Tabelle 30 sind für alle untersuchten prognostischen Faktoren die p-Werte in Hinsicht auf die lokale Kontrolle dargestellt. Dabei fällt auf, dass bei mastektomierten Patientinnen der Lymphknotenbefall hochsignifikant assoziiert ist, während bei brusterhaltender Therapie dies nur für die Tumorgöße zutrifft.

<b>FAKTOR</b>	<b>ALLE PATIENTEN</b>	<b>MASTEKTOMIERTE PATIENTEN</b>	<b>BRUSTERHALTEND THERAPIERTE PATIENTEN</b>
Tumorgröße	0,0232	0,0265	0,0004
Lymphknotenbefall	0,0000	0,0000	0,08
Grading	n.s.	n.s.	n.s.
Histologie	0,0084	0,0207	n.s.
Alter	n.s.	n.s.	n.s.
Lokalisation	n.s.	n.s.	n.s.
Menarchealter	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 30: p-Werte in Bezug auf die lokale Kontrolle für alle untersuchten prognostischen Faktoren

### 3.6.4 Intramammäres Rezidiv vs. Lokalrezidiv nach Mastektomie

Insgesamt erlitten im untersuchten Patientinnenkollektiv 70 Frauen ein Lokalrezidiv. Die Häufigkeit des Auftretens von lokalen Rezidiven war in beiden Gruppen etwa gleich.

Die Prognose hinsichtlich des Überlebens war für die Patientinnen mit intramammärem Rezidiv signifikant besser. Verglich man die 5- und 10-Jahresüberlebensraten, so ergab sich für Frauen nach brusterhaltender Therapie vs. Frauen nach Mastektomie eine 5-Jahresüberlebensrate von 76,5% vs. 48,7% ( $p=0,0261$ ).

In der Gruppe der Abladierten lag die Metastasenrate mit 52 % wesentlich höher als in der Gruppe der nicht abladierten Frauen mit 29%. Die Tabelle 31 zeigt für Patientinnen der mastektomierten und der brusterhaltend therapierten Gruppe jeweils mit bzw. ohne Lokalrezidiv die Metastasierungsrate und die entsprechenden p-Werte

OP-ART RÜCKFALL	MASTEKTOMIE	BRUSTERHALTENDE THERAPIE	
Lokalrezidiv	52%	29%	p=0,0178
kein Lokalrezidiv	27%	11%	
	p=0,02	p=0,0727	

Tab.31: Metastasierungsrate und p-Werte für das metastasenfremie Überleben für die mastektomierte und brusterhaltend therapierte Gruppe mit und ohne Lokalrezidiv.

Bei mastektomierten Frauen war durch das Lokalrezidiv eine signifikante Verschlechterung des metastasenfremien Überlebens zu verzeichnen (p=0.02). Auch nach brusterhaltender Therapie war eine Zunahme der Metastasenrate zu sehen, aber der p-Wert war mit 0,0727 gerade nicht mehr signifikant.

Der Vergleich der beiden Gruppen ergab für die Frauen mit Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des metastasenfremien Überlebens mit einem p-Wert von 0,0178.

## 4 Diskussion

Die anhaltend hohe Inzidenz und auch heute noch begrenzte Erfolge der Therapie beim manifesten Mammakarzinom stellen die sekundäre Prävention von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen unter Zuhilfenahme von prognostischen und prädiktiven Faktoren in den Vordergrund. Prognostische Faktoren geben Auskunft über den zu erwartenden Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und sind mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben korreliert. Prädiktive Faktoren geben Auskunft über die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges und die Prognoseverbesserung, die durch eine Therapieentscheidung zu erwarten ist. Das Abwägen von Prognosefaktoren muss heute am Anfang jeder Therapieplanung stehen. Prognostische Faktoren sollen nun dazu dienen, Patientinnen den entsprechenden adjuvanten Therapieformen zuzuführen, andererseits Patientinnen zu identifizieren, deren Prognose so günstig ist, dass sie keine adjuvante Therapie benötigen, bzw. die Patientinnen zu identifizieren, deren Lebenserwartung so schlecht ist, dass experimentelle Therapien sinnvoll sein können.

Es werden heute die „klassischen“ prognostischen Faktoren, wie Lymphknotenkategorie, Tumorgröße, Alter, Grading, Lokalisation, Histologie, Menopausenstatus und Menarchealter von den neueren, wie Wachstumsfaktor (EGFR, c-erbB-2), Proliferationsmarker (Ki-67, S-Phase), Tumorsuppressoren (nm23, p53) und genetische Faktoren (DNA Ploidie ) unterschieden. In klinischen Empfehlungen sind die klassischen histopathologischen Prognosefaktoren bis heute die wichtigsten und werden durch die neueren Faktoren nur ergänzt. Das liegt zum Teil daran, dass die neuen Marker wenig brauchbar sind für den klinischen Alltag oder nur Studien mit kleinen Fallzahlen bisher vorliegen. Insgesamt wird es jedoch in den nächsten Jahren vermutlich zu Neubewertungen der Prognosefaktoren kommen.

Bei den Patientinnen des untersuchten Kollektivs, die zwischen 1985-1993 in der Universitätsklinik Halle bestrahlt wurden, konnten retrospektiv vor allem „klassische“ prognostische Faktoren erhoben werden. Das aus 1155 Patientinnen bestehende Kollektiv wurde in eine brusterhaltend operierte Gruppe (N=194) und in eine mastektomierte Gruppe (N=961) unterteilt. Untersucht wurden prognostische Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der lokalen Kontrolle und des metastasenfreien Überlebens.

## **4.1 Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben in dem untersuchten Patientenkollektiv betrug in der mastektomierten Gruppe nach 5 bzw. 10 Jahren 70,8% bzw. 59,9%. Fowble et al. (35) fanden im Vergleich dazu relativ hohe 10-Jahresüberlebensraten von 83%, allerdings in einem Kollektiv mit ausschließlich Brustkrebspatientinnen Stadium I und II. In der brusterhaltend operierten Gruppe waren die 5- und 10-Jahresüberlebensraten 89,2 bzw. 81,1%. Vergleichbare Daten fanden Würschmidt et al. (95) (5-JÜLR von 86% bei brusterhaltend therapierten Frauen), Swenson et al. (84) (5-JÜLR 92%, 10-JÜLR 83% bei brusterhaltender Therapie und Bestrahlung) und andere Untersucher vergleichbarer Patientenkollektive (25,35,72). In der weiteren Literatur schwanken die Angaben für die 5-Jahresüberlebensrate nach brusterhaltender Therapie von 79-92%, sowie für die 10-Jahresüberlebensrate von 57-85% (11,31,34,44,56,74,82).

In einer großen Metaanalyse (21) fand man beim Vergleich von mastektomierten Frauen mit denen nach brusterhaltender Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede.

In dem hier untersuchten Kollektiv fanden sich beim Vergleich von brusterhaltend therapierter und mastektomierter Gruppe signifikante Unterschiede. Ursache ist wahrscheinlich der retrospektive Erhebungsmodus in einer Strahlenklinik, in der alle Patientinnen nach brusterhaltender Therapie erfasst worden waren, aber Patientinnen nach Mastektomie nur dann, wenn sie postoperativ bestrahlt werden mussten. Frauen mit nach Mastektomie nicht bestrahlungspflichtigen Tumoren entgingen der Analyse durch die Erhebung in einer Strahlenklinik. Des Weiteren fand sich bei brusterhaltender Therapie eine Überpräsentation der prognostisch günstigeren kleineren Tumoren. Ursächlich könnte sein, dass, da die Ablatio heute der brusterhaltenden Therapie als gleichwertig angesehen wird, bei kleinen Tumoren eine brusterhaltende Therapie bevorzugt wurde. Bei alleiniger Untersuchung aller Frauen mit T1-Tumoren waren Frauen nach brusterhaltender Therapie in der Analyse auch signifikant besser hinsichtlich des Überlebens, allerdings fehlen wieder Frauen nach Mastektomie, die keiner Bestrahlung bedurften. Die Aussagekraft ist hinsichtlich dieser Einflüsse sicherlich eingeschränkt. Insgesamt sind die Zahlen der Analyse aber denen der Literatur ähnlich und es zeichnet sich ab, dass die brusterhaltende Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens dem ablativen Operationsverfahren gleichwertig ist.

## **4.2 Ereignis-, lokalrezidiv- und metastasenfreies Überleben**

Rückfälle, also entweder ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung, hatten in dem untersuchten Patientinnenkollektiv in der mastektomierten Gruppe 30,8% der Patienten und 19,1% der brusterhaltend Therapierten. Die ereignisfreie Überlebensrate in der brusterhaltend therapierten Gruppe nach 5 Jahren war in diesem untersuchten Kollektiv 81,6%, während es in der mastektomierte Gruppe nur 57,4% ereignisfreies Überleben zu verzeichnen gab. Zum Vergleich fanden Würschmidt et al. (95) 73% in einer ähnlichen brusterhaltend therapierten Gruppe, während Valagussa et al. (87) vergleichbare Zahlen in einer mastektomierten Gruppe sahen.

Im untersuchten Kollektiv kam es bei einem Viertel der Patientinnen zu einer Metastasierung (N=296; 25,6%), was in etwa den Angaben in ähnlichen Patientinnenkollektiven entspricht (70). Genau wie Fisher et al. (25) fand man im untersuchten Kollektiv eine signifikante Verbesserung für ereignisfreies Überleben, also lokalrezidivfreies und fernmetastasenfreies Überleben, nach brusterhaltender Therapie und Radiatio im Vergleich zur mastektomierten Gruppe. Das lokalrezidivfreie Überleben allerdings war nicht signifikant unterschiedlich in der hier untersuchten Gruppe, sondern nur das metastasenfreie Überleben. Gründe hierfür sind sicherlich wieder die retrospektive Erhebung in einer Strahlenklinik und die vor allem brusterhaltende Operation kleinerer Tumoren mit eher weniger Metastasierungsneigung. Gleiche Lokalrezidivfreiheit zeigt, dass sich radikale und brusterhaltende Operation, bei entsprechender Nachbehandlung, hinsichtlich lokaler Kontrolle nicht unterscheiden.

## **4.3 Prognostische Faktoren**

### **4.3.1. Lymphknotenkategorie**

Der prognostisch wichtigste Faktor war in der vorliegenden Untersuchung eindeutig der Lymphknotenbefall, insbesondere die nodalnegativen Frauen hatten im untersuchten Kollektiv, ungeachtet der vorangegangenen Operation, immer hinsichtlich des Überlebens und des metastasenfreien Überlebens signifikant bessere Prognosen. Nur bei den mastektomierten Frauen war die Lymphknotenkategorie auch mit der lokalen Kontrolle korreliert.

Die Verteilung der Lymphknotenmetastasen im untersuchten Gesamtkollektiv war so, dass 43% nodalnegativ waren, bei den Abladierten waren es nur 37% während es bei den brusterhaltend Operierten immerhin 71% waren. Auch in der Literatur waren sehr unterschiedliche Angaben zu finden. So fanden Narita et al. (64) 44% der Patientinnen nodalnegativ, bei Würschmidt et al. (95) waren es sogar nur 4% der brusterhaltend Operierten bei ähnlichem Erhebungsmodus.

Als hochsignifikanter Faktor für das Überleben und für das rückfallfreie Überleben beschreiben Narita et al. (64) einerseits den Lymphknotenbefall und andererseits die Gefäßdichte. Bei Carter et al. (6) war neben der Tumorgroße der wichtigste Faktor für das Überleben auch die Lymphknotenkategorie bei der Untersuchung von immerhin 24740 Frauen. Auch Würschmidt et al. (95), die 12 prognostische Faktoren nach brusterhaltender Therapie untersucht hatten, wiesen den Lymphknotenbefall als einzigen prognostisch signifikanten Faktor für krankheitsfreies Überleben nach. Zum selben Ergebnis, dass der Befall der Lymphknoten der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben ist, kamen auch Donegan et al. (17), Swenson et al. (84), Tsuchiya et al. (86), Lipponen et al. (61), Ferno (24), Rudan et al. (76) und Willner et al. (94). Bei Donegan et al. (17), Ferno (24), Swenson et al. (84) und Yildirim et al. (96) war der Lymphknotenbefall auch prognostisch wichtigster Faktor für die Ereignisfreiheit. Uni- und multivariat analysiert fanden Sauerbrei et al. (77) zwei signifikante Faktoren für Überleben und Ereignisfreiheit, nämlich den Lymphknotenbefall und den Progesteronrezeptorstatus. Ebenfalls als wichtigsten prognostischen Faktor, allerdings betrachtete man hier nur kleine Mammakarzinome, hinsichtlich des metastasenfrien Überlebens gaben auch Kieback et al. (52) den Lymphknotenbefall an. Lymphknotenmetastasen verschlechterten auch hier immer die Prognose.

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle konnte eine signifikante Verschlechterung im untersuchten Patientenkollektiv nur für die mastektomierte Gruppe gefunden werden, hier waren nodalnegative Frauen immer signifikant besser gestellt als Frauen mit befallenen Lymphknoten. Bei brusterhaltend operierten Frauen war die Lymphknotenkategorie kein Prädiktor für die lokale Kontrolle. Ähnliches erbrachte auch die Untersuchung an einer Hamburger Strahlenklinik. Auch dort konnte für die lokale Kontrolle bei brusterhaltender Therapie kein signifikanter Faktor gefunden werden (95).

Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass der Lymphknotenbefall immer ein wichtiger prognostischer Marker für Überleben, lokale Kontrolle und metastasenfreies Überleben ist. Zudem ist der Lymphknotenbefall wahrscheinlich auch einer der wenigen Faktoren, der über die Zeit als stabiler Faktor anzusehen ist (48), während sich z. B. der prognostische Vorhersagewert des Östrogenrezeptors über die Zeit verliert, so beschrieben von Gray (38,39), bzw. sogar umschlägt, wie Hilsenbeck et al. (48) nachwiesen.

### **4.3.2 Tumorgröße**

Betrachtete man die Tumorgröße im Gesamtkollektiv, so war die Verteilung der in der Literatur ähnlich. Narita et al. (64) fanden 35% der Tumoren mit Größen von gleich oder kleiner als 2 cm, 65% waren also den Kategorien T2–T4 zuzuordnen. Im betrachteten Gesamtkollektiv war die Verteilung so, dass 33% der Patientinnen eine Tumorgröße bis 2 cm hatten, 67% lagen darüber. Betrachtete man aber die beiden Kollektive getrennt, so sah man, dass es bei den Patientinnen nach Ablatio eine deutliche Verschiebung hin zu größeren Tumoren gab. Nur 23% waren hier bis 2 cm groß, 77% waren höheren Kategorien als T1 zuzuordnen. In der Gruppe brusterhaltend operierter Patientinnen verhielt es sich genau entgegengesetzt. Hier waren 75% der Tumoren bis 2 cm groß und nur 25% größer. Eine Ursache ist sicherlich, dass heute kleine invasive Mammakarzinome vor allem brusterhaltend operiert werden, da brusterhaltende Therapien als den ablativen Verfahren prognostisch gleichwertig angesehen werden (52) und damit die invasivere Operationsart eher den größeren Tumoren vorbehalten ist.

In einer univariaten Analyse fanden Narita et al. (64), Rudan et al. (75,76), Clark et al. (10), Carter et al. (6) sowie Sauerbrei et al. (77) die Tumorgröße als signifikante Größe für das Überleben. Fisher et al. (28) wiesen nur einen direkten Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Überleben für lymphknotenpositive Frauen mit mindestens vier befallenen Lymphknoten nach. Valagussa et al. (87) zeigte einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Überleben bei allen Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Nab et al. (63), allerdings wurde auch nachgewiesen, dass sich der Einfluss über die Zeit verliert. Auch ist von Hilsenbeck et al. (48) eine Untersuchung hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft über die Zeit erfolgt und die Tumorgröße als wichtiger prognostischer Faktor herausgestellt worden. Aber es wurde auch hier gezeigt, dass die prognostische Wichtigkeit der Tumorgröße abnimmt, ohne verloren zu gehen, das heißt, dass

ein größerer Tumor nach einer längeren Zeit natürlich noch immer ein größeres Risiko für einen Rückfall darstellt, aber dass das Risiko im Verlauf der Zeit doch abnimmt. Zu diesem Ergebnis kamen auch Gore et al. (38). Lipponen et al. (61) behaupten, dass der Einfluss von Tumorgröße und Lymphknotenkategorie innerhalb der ersten 5 Jahre schwindet, während Toikkanen et al. (85) herausgefunden haben, dass die Lymphknotenkategorie innerhalb der ersten 10 Jahre als prognostisch wichtigster Faktor anzusehen ist und danach der Einfluss der Tumorgröße zunimmt, während der des Lymphknotenbefalls abnimmt. Bei Yildirim et al. (96) war die Tumorgröße bei lymphknotennegativen Frauen der wichtigste Faktor neben dem Alter für das rückfallfreie Überleben.

Im untersuchten Kollektiv fand sich in der mastektomierten Gruppe hinsichtlich des Überlebens eine Signifikanz, wenn T1-Tumoren mit T3/T4-Tumoren bzw. T2 mit T3 verglichen wurden. Beim Vergleich kleinerer Tumoren fand sich keine Signifikanz. Ähnliches beschrieben Donegan et al (17). In dieser Arbeit wird der Einfluss der Tumorgröße nur als sekundär eingeschätzt. In der brusterhaltend operierten Gruppe war im Gegensatz dazu nur beim Vergleich T1 zu T2 ein signifikant besseres Überleben zu verzeichnen. Als wichtiger prognostischer Marker zeigte sich die Tumorgröße in der Gruppe der Mastektomierten in Hinsicht auf das metastasenfremie Überleben, während es bei den brusterhaltend Operierten hier keine Signifikanzen gab. Ursächlich könnte dafür sein, dass Patientinnen, die brusterhaltend operiert worden, vor allem kleine Tumoren hatten, und die Gruppe mit zu vergleichenden größeren Tumoren relativ klein und damit nicht repräsentativ war.

Beim Vergleich aller Frauen mit einem T3-Tumor zeigte sich hinsichtlich der lokalen Kontrolle für Frauen mit brusterhaltender Therapie gegenüber Mastektomierten eine signifikante Verschlechterung. Es scheint also, zumindest in Hinsicht auf die lokale Kontrolle, nicht ratsam, Patientinnen mit größeren Tumoren brusterhaltend zu behandeln. Allerdings ging diese Verschlechterung nicht mit einer signifikanten Verschlechterung des Überlebens einher. Sicherlich ist diese Operationsart bei dieser Tumorgröße nicht üblich. Erhebungen, welche zwischen 1996-98 in 6 Regionen Deutschlands gemacht wurden (23), zeigen jedoch, dass Karzinome mit pT3 zwischen 0-13,1% und pT4 von 0-15,2% brusterhaltend operiert worden waren.

Insgesamt scheint die Tumorgröße in dem untersuchten Kollektiv, wie auch in der Literatur allgemein beschrieben, ein prognostisch wichtiger Faktor hinsichtlich des Überleben und des

metastasenfreien Überlebens zu sein. Allerdings ist zu vermuten, dass vor allem Tumoren, die größer als 5 cm sind, eine signifikante Verschlechterung für das Überleben und das metastasenfreie Überleben bedeuten, also dann häufiger metastasieren, wenn sie eine kritische Größe überschritten haben und damit auch zu einer Verschlechterung des Überlebens führen. Auch scheint dann die vorangegangene Operation bedeutungslos zu sein. So war eine brusterhaltende Therapie bei Frauen mit T1 und T2 in Hinsicht auf die Metastasenfreiheit zumindest nicht von Nachteil. Eine brusterhaltende Therapie scheint sich nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei kleineren Tumoren nicht nachteilig auszuwirken, wohl aber ab der Kategorie T3. Größere Tumoren als T2 sollten in Hinsicht auf die lokale Kontrolle eher ablativ behandelt werden. Baldursson (3) fand dazu heraus, dass allerdings auch größere Tumoren ohne Lymphknotenbefall eine relativ gute Prognose haben können. Der Einfluss des Faktors über die Zeit wird in der Literatur kontrovers diskutiert und wird auch Gegenstand weiterer Diskussionen sein.

### **4.3.3 Histologie**

Häufigste Histologie war in dem untersuchten Kollektiv das invasiv duktales Karzinom mit ungefähr 65%. Würschmidt et al. (95) fanden 62% invasiv duktales Karzinome, 5% invasiv lobuläre, medulläre 8%. Bei Carter et al. (6) war der Anteil an invasiv duktales Karzinomen sogar 83%. Die Verteilung der Histologie war der in der Literatur gefundenen vergleichbar.

Fisher et al. (29) wiesen bei einer multivariaten Analyse von immerhin 22 Faktoren bei 950 nodalnegativen Frauen als einen von 3 Faktoren die Histologie als signifikanten Prognosefaktor nach. Sie schlussfolgerten aus ihren Beobachtungen, dass eine Kombination des Gradings und der Histologie sich gut zur Risikoeinschätzung hinsichtlich des Überlebens bei nodalnegativen Frauen eignen könnte.

In dieser Analyse konnte kein wesentlicher Einfluss gefunden werden. Innerhalb der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen ergaben sich in Bezug auf die Histologie keine signifikanten Unterschiede für das Überleben, die lokale Kontrolle und das metastasenfreie Überleben. Innerhalb der Gruppe mastektomierter Frauen stellten sich zwischen einzelnen Histologien Signifikanzen heraus. Insgesamt waren daraus aber keine Prognosevorhersagen ableitbar, so dass man den Einfluss der Histologie als eher gering einschätzen muss.

#### 4.3.4 Alter

Das Alter betrug bei Diagnosestellung im Mittel 53 Jahre (Mittelwert nach Ablatio 53 Jahre, Mittelwert nach brusterhaltender Therapie 51 Jahre). Ähnliche Werte waren auch in der Literatur nachzulesen. So zeigte sich im Gesamtkollektiv bei Kieback et al. (52) ebenfalls ein Durchschnittsalter von 51 Jahren bei Diagnosestellung, Würschmidt et al. (95) fanden 48 Jahre als Durchschnittsalter. Die Altersverteilung im Gesamtkollektiv war so, dass 45% der Patientinnen bis 50 Jahre alt waren und 55% darüber, dies entsprach auch der Altersverteilung in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen, sowie Angaben in der Literatur. Bei Narita et al. (64) waren 46% der Patientinnen bis 50 Jahre alt, alle anderen waren älter. In der Gruppe der brusterhaltend therapierten Patientinnen waren 52% bis 50 Jahre alt und nur 48% älter.

In der Arbeit von Sauerbrei et al. (77) sowie bei Rudan et al. (76) fand sich linear und univariat kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Überleben und rückfallfreiem Überleben, allerdings wurden nur Patientinnen mit T1a-3a, N+, M0 untersucht.

Jüngeres Alter soll prognostisch ungünstiger sein. Pichon et al. (70) zeigten dazu in einer multivariaten Analyse einen strengen Zusammenhang zwischen Alter unter 35 und ereignisfreiem und metastasenfreiem Überleben, ebenso Tsuchiya et al. (86), Vanlemmens et al. (89) und Albain et al. (1). Als ungünstigen Faktor für ereignisfreies Überleben wiesen Chevallier et al. (7) ein Alter von unter 37 Jahren bei lymphknotennegativen Patientinnen nach. Neben den befallenen Lymphknoten fanden Yildirim et al. (96) das ein Alter unter 35 Jahren ein bedeutender prognostischer Faktor für die Rückfallfreiheit ist. Im untersuchten Gesamtkollektiv waren 4,4% (N=51) aller Frauen in einem Alter bis 35 Jahre, unterschieden nach Gruppen waren es 4,1% (N=39) der Patientinnen der mastektomierten und 6,1% (N=12) der Patientinnen der brusterhaltend therapierten Gruppe, die jünger als 35 Jahre waren. In einer Arbeit von Kollias et al. (54) wurde genau diese Altersgruppe untersucht. Der Anteil an jungen Frauen war in diesem Kollektiv 4,1%, also mit dem untersuchten vergleichbar. Herausgefunden wurde, dass Frauen mit einem jüngeren Alter eine deutliche Reduktion des Überlebens und des metastasenfreien Überlebens, sowie schlechter differenzierte Karzinome und mehr vaskuläre Infiltrationen hatten. Für den Lymphknotenbefall und die Tumorgröße wurden zwischen den Altersklassen keine Unterschiede gefunden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Walker et al. (91), Albain et al. (1) und Claus et al. (12). Auch hier wurde bei jüngeren Frauen eine höhere Rate an schlechter differenzierten Karzinomen, eine höhere

Proliferationsrate sowie eine niedrigere Anzahl von positiven Östrogen- und Progesteronrezeptoren gefunden.

Für das untersuchte Patientenkollektiv trifft das insofern zu, dass in der mastektomierten Gruppe die Frauen unter 40 Jahren hinsichtlich des Gesamtüberleben, der lokaler Kontrolle und der metastasenfreier Zeit auch immer eine schlechtere Prognose als ältere Frauen, allerdings unter 70 Jahren, hatten. Da in der Gruppe von Kollias et al. (54) nur Frauen mit einem Alter von unter 70 Jahren eingeschlossen waren, sind diese Ergebnisse vergleichbar. Erklärt wird die schlechtere Prognose der jungen Patientinnen damit, dass der Anteil an schlechter differenzierten Karzinomen in dieser Gruppe wesentlich höher und dies der Grund für die schlechte Prognose ist. Wurden die Patientinnen nämlich in Prognosegruppen in gleichzeitiger Abhängigkeit vom Alter eingeteilt, so ergab sich, dass die Jüngeren aufgrund des höheren Gradings häufiger in die Gruppe mit schlechterer Prognose eingeteilt wurden, und innerhalb dieser Gruppen bestand dann kein Unterschied mehr für das Alter, so dass das Alter an sich, die Prognose eher nicht verschlechtert. Das könnte auch der Grund sein, warum in der untersuchten brusterhaltend operierten Gruppe genau das Gegenteil gefunden wurde, nämlich, dass Frauen unter 40 Jahren sogar signifikant besser gestellt waren. Dieser Gruppe, der brusterhaltend Therapierten, wurden sie aber nur dann zugeteilt, wenn sie eine gut Prognose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten. Hier verschlechtert also wahrscheinlich nicht das Alter, sondern andere Faktoren, und zwar die Tendenz zu schlechter differenzierten, aggressiveren und damit weiter fortgeschrittenen Karzinomen, bedingt wahrscheinlich durch eine größere genetische Instabilität, wie durch Walker et al. (91) gezeigt werden konnte, bei jungen Patientinnen die Prognose. Sauerbrei et al. (77), Solin et al. (79), Recht et al. (73) sowie Nab et al. (63) messen dem Alter eine untergeordnete Bedeutung bei. Auch sie konnten keinen Einfluss auf das rückfallfreie Überleben nachweisen.

Anders verhielt es sich in der untersuchten Gruppe von Patientinnen, die über 70 Jahre alt waren. Untersuchungen des Gesamtkollektivs und der Gruppen unterteilt nach der Operationsart zeigten, dass Patientinnen, die über 70 Jahre alt waren, hinsichtlich des Überlebens immer signifikant am schlechtesten gestellt waren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Chung et al. (9), sie ermittelten, dass Alter über 70 aber auch unter 40 Jahren mit einer signifikanten Verschlechterung verbunden war. Untersuchungen zur Tumorbiologie wurden nicht durchgeführt. Wanebo et al. (92) fanden bei der Untersuchung älterer Patienten heraus, dass diese Gruppe durch anderes Screening, seltenere Mammographie und damit weniger

zeitig entdeckte, potentiell kurable Tumoren sowie durch chirurgische Unterversorgung bedingt, ein schlechteres Outcome hatte. Auch für Deutschland konnte in einer Studie in 6 Regionen nachgewiesen werden, dass das Alter Einfluss auf die Behandlung hatte (23). So bekamen ältere Patientinnen seltener eine Nachbestrahlung oder andere adjuvante Therapie.

Die Diskussionen sind kontrovers. Junges Alter gilt als Risikofaktor. Rechnung trägt dem insbesondere bei jungen Frauen, die Einteilung in Risikogruppen (nach St. Gallen-Konsensus-Konferenz). Dabei fließt das Alter bei einem lymphknotennegativen Karzinom als eines von vier Kriterien ein und Frauen mit einem Alter von unter 35 Jahren werden, ohne Ansehen anderer Faktoren, in die Hochrisikogruppe eingeteilt. Man geht dabei davon aus, dass bei Frauen mit einer Erkrankung in so frühem Lebensalter praktisch immer eine genetische Veränderung der entsprechenden Brustkrebsgene vorliegt. Die Meinungen zur Bedeutung des Alters sind, wie gezeigt, in der Literatur konträr (77, 70,86,7,54,91,1,12,9,92,23). Hinzu kommt sicherlich, dass es sich häufig um ein statistisches Problem handelt, da die Gruppe der unter 35jährigen häufig zu klein ist für eine aussagekräftige Analyse. Trotz allem muss ein Alter unter 35 Jahren als Hinweis auf eine schlechte Prognose aufgefasst werden.

#### **4.3.5 Quadrantenverteilung**

Allgemein wird der Lokalisation im zentralen bzw. in den inneren Quadranten eine Prognoseverschlechterung zugeschrieben (22,75,40). Grund hierfür sollen die unbehandelten parasternalen Lymphknoten sein. Der klinisch manifeste Befall dieser Region soll zwar selten sein und wird mit 5-10% angegeben, der okkulte Befall soll aber wesentlich höher liegen und wird mit bis über 20% bei lymphknotenpositiven Frauen (35) und mit 50% bei Frauen mit medialem Tumorsitz beschrieben (60).

Rudan et al. (76) fanden bei Patientinnen mit TxN1-3M0 zwischen einer Lokalisation im unteren inneren Quadranten und einer zentralen Lokalisation eine signifikante Differenz zugunsten der Position unten innen, insgesamt aber wurde kein Einfluss der Lokalisation auf die Prognose gefunden. Auch Valagussa et al. (87) konnten zwar eine erhöhte Rückfallneigung bei Befall der parasternalen Lymphknoten zeigen, fanden aber auch keinen signifikanten Zusammenhang zur Lokalisation. Auch in dem untersuchten Kollektiv konnte anhand der Tumorlokalisierung keine prognostische Aussage gemacht werden. Es konnte lediglich in der brusterhaltend operierten Gruppe eine Tendenz gesehen werden, dass die

Lokalisation in den inneren Quadranten schlechter ist als in den äußeren. Grund hierfür könnte die bei diesen Patientinnen durchgeführte Zangenbestrahlung aus zwei Tangentialfeldern sein, bei der nur der restliche Brustdrüsenkörper bestrahlt wird, im Gegensatz zur Brustwandbestrahlung, bei der die Brustwand und zusätzlich die Lymphabflusswege axillär, supraklavikulär und beidseits parasternal bestrahlt wurden. Diese Patientinnen hatten diese Tendenz nicht. Signifikanzen gab es aber keine.

#### **4.3.6 Grading**

Rudan et al. (75,76) fanden bei Untersuchungen von 196 lymphknotennegativen Patientinnen sowie bei 282 Patientinnen mit T1-4N1-3M0, dass, außer der Tumorgröße, für die 5-Jahresüberlebensrate das Grading entscheidend war. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Clark et al. (10), die randomisiert eine Gruppe von 837 Patientinnen untersuchten. Sauerbrei et al. (77) fanden bei der Analyse von sieben klassischen prognostischen Faktoren, dass das Grading einen Einfluss auf das rückfallfreie Überleben hat, allerdings bestand vor allem für Frauen mit Grad 1 eine deutliche Risikoreduktion, während der Unterschied zwischen den Gruppen mit Grading 2 und 3 klein oder nicht vorhanden war. Zu ähnlichen Ergebnissen, dass also eine deutliche Zunahme des Rückfallrisikos zu verzeichnen war, wenn Patientinnen ein Grading 2 im Vergleich zu Grading 1 aufwiesen, es aber keinen wesentlichen Einfluss hatte, ob Grading 2 oder 3 vorlag, kamen Cummings et al. (14), Fisher et al. (29) sowie Pichon et al. (70). Ebenso beschrieben für kleine Karzinome Leitner et al. (60) das Grading sowie die lymphatische Infiltration als wichtige Prognosefaktoren für das rückfallfreie Überleben. Sie fanden innerhalb ihres Kollektivs, welche nur Patientinnen T1a/bN0M0 einschloss, eine Gruppe von ungefähr 10% mit schlecht differenziertem Karzinom und lymphatischer Infiltration mit signifikant schlechterem rückfallfreiem Überleben, für welches trotz kleinem Karzinom eine adjuvante Therapie überlegt werden sollte.

Nicht nachgewiesen werden konnte von Sauerbrei et al. (70) der Einfluss des Gradings auf das Gesamtüberleben. Im untersuchten Kollektiv fand man ebenfalls keinen wesentlichen Einfluss des Gradings. Zu bedenken ist allerdings, dass das Grading in einem großen Prozentsatz nicht mitgeteilt worden war und aus vielen unterschiedlichen Labors stammte, so dass man bei retrospektiver Analyse eigentlich keine verlässlichen Aussagen zum Einfluss des Gradings machen kann.

### **4.3.7 Menarchealter**

Zu den epidemiologisch anerkannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms zählen die frühe Menarche und die späte Menopause. Valagussa et al. (87) fand keinen Zusammenhang zwischen früh einsetzender Regelblutung und Prognose der Patientinnen. Auch in dem untersuchten Kollektiv war keine Aussage anhand der Menarche möglich.

## **4.4 Das Lokalrezidiv**

### **4.4.1 Häufigkeit**

Betrachtete man das Gesamtkollektiv, so ergab sich eine Häufigkeit von Lokalrezidiven von 6,1 % (70 lokale Rezidive bei 1155 Patientinnen). In der mastektomierten Gruppe waren dies 53 Lokalrezidive der Brustwand (5,5%) und in der Gruppe der brusterhaltend Operierten kam es bei 17 Patientinnen zu einem Inbrustrezidiv (8,8%). Diese niedrige Lokalrezidivrate war als Folge der adjuvanten Radiotherapie zu vermuten und entsprach den aufgrund anderer Studien erwarteten Zahlen.

Ähnliche Zahlen fanden Würschmidt et al. (95) (Lokalrezidivrate 8%), die ebenfalls ein Kollektiv einer Strahlenklinik untersuchten, sowie Clark et al. (11) (Lokalrezidivrate 5,5% bei Operation von kleinen Karzinomen und anschließender Bestrahlung). Im Vergleich zur sonstigen Literatur fand man im untersuchten Kollektiv aber eher niedrige Lokalrezidivrate. Grund dafür ist sicherlich die Erhebung nach Bestrahlung. Nach alleiniger radikaler Mastektomie beschrieben Haagensen et al. (42) sowie Donegan et al. (16) Lokalrezidivrate von bis zu 50%. Nach alleiniger Chemotherapie beispielsweise erhob man in einer Studie eine Lokalrezidivrate von 32%, nach Radiatio und Chemotherapie von 9% (68) bzw. in einer anderen, amerikanischen Studie 23% Lokalrezidive nach alleiniger Chemotherapie (71). In der Literatur waren Angaben über Lokalrezidivhäufigkeiten nach Bestrahlung und Mastektomie bzw. brusterhaltender Therapie von 1,1-26% (5,26,55,66,65) bzw. von 2-20% (47,8,84,11,31,34,35,44,56,74,82,65) zu finden. Die niedrigen Lokalrezidivrate des untersuchten Patientenkollektivs sind sicherlich dem prädiktiven Faktor Bestrahlung

zuzuordnen. So fanden Clark et al. (10) 5,5 % Lokalrezidive nach Tumorektomie und Bestrahlung, ohne Bestrahlung dagegen waren es 25,7%. Auch in der weiteren Literatur wird einheitlich beschrieben, dass die Bestrahlung ein wichtiger Faktor nach der brusterhaltenden Therapie aber auch nach Mastektomie ist (66,21,10,20,73) und die Rate der Lokalrezidive um zwei Drittel gegenüber Operation alleine senkt. Dies war auch das Ergebnis einer groß angelegten Metaanalyse, die 29175 Frauen einschloss, die sich verschiedenen Operationen unterzogen hatten und zum Teil auch nachbestrahlt wurden (21). Das Gesamtüberleben wurde in dieser Studie und bei Clark et al. (10) nicht signifikant beeinflusst. Bei Overgaard et al. (69) wurden randomisiert Hochrisikopatienten betrachtet und es konnte eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens durch die Bestrahlung nachgewiesen werden. Deshalb wird heute nach brusterhaltender Therapie aber auch nach Mastektomie einheitlich zur Nachbestrahlung zur lokalen und systemischen Tumorkontrolle und zur Verhinderung sogenannter sekundärer Metastasen geraten.

Kieback et al. (52) fanden in dem von ihnen untersuchten Gesamtkollektiv eine Lokalrezidivrate von 10,7%. Unterteilt nach ablativer und brusterhaltender Therapie wurden dort nach Brusterhaltung signifikant seltener lokale Rezidive gesehen. Kindermann et al. (41) und Osborne et al. (67) dagegen berichteten nach brusterhaltender Therapie von doppelt so hohen Lokalrezidivraten wie nach Ablatio.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich dazu im Gegensatz relativ ähnliche Lokalrezidivraten in beiden Gruppen. Auch Newman et al. (65) fanden nach Mastektomie eine Lokalrezidivrate von 8,9% und nach brusterhaltender Therapie 9,8%.

#### **4.4.2 Prognostische Relevanz des Lokalrezidivs**

In der Literatur gibt es eine große Anzahl von Arbeiten, die sich mit dem Vergleich des rückfallfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach Mastektomie und brusterhaltender Therapie beschäftigen. Wenig Daten stehen aber nur zur Verfügung, wenn es um den Vergleich des Überlebens nach dem Lokalrezidiv in diesen beiden Gruppen geht. Gleiche Meinung herrscht darüber, dass, sowohl im Fall der Ablatio als auch der brusterhaltenden Therapie, das Lokalrezidiv die Prognose immer verschlechtert (19). Dabei wird dem Lokalrezidiv nach Mastektomie häufig eine schlechtere Prognose zugeschrieben als dem Inbrustrezidiv nach brusterhaltender Therapie. Unklar ist, ob dies mit einer Ungleichverteilung der prognostischen Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

zusammenhängt oder ob eine unterschiedliche Tumorbiologie zugrunde liegt. Außerdem scheint das Lokalrezidiv ein Prädiktor für eine Fernmetastasierung zu sein. So konnten Francis et al. (36) an einem Kollektiv von lymphknotennegativen Patientinnen mit eigentlich guter Prognose zeigen, dass das Auftreten eines Lokalrezidiv die Prognose deutlich verschlechtert und dass das Risiko für Fernmetastasen um den Faktor 3,25 steigt.

Die Untersuchung und die Literatur (52,90,20,51,65,44,94,19) erbrachten für mastektomierte Frauen eine hochsignifikante Verschlechterung für das Überleben und das metastasenfreie Überleben. Die Tendenz zur Verschlechterung der Überlebensraten und des metastasenfreien Überlebens waren auch in der untersuchten Gruppe der brusterhaltend Therapierten zu sehen, allerdings waren hier keine Signifikanzen zu finden. Newman et al. (65) fanden nach Auftreten eines Lokalrezidivs und Mastektomie bzw. brusterhaltender Therapie ebenfalls signifikante Verschlechterungen des Gesamtüberlebens (43% nach Mastektomie und 67% nach brusterhaltender Therapie bei Lokalrezidiv). Fourquet et al. (31) wiesen für eine vergleichbare brusterhaltend therapierte Gruppe eine 73%ige 5-JÜLR nach. Haffty et al. (44) dagegen fanden nach Lokalrezidiv und brusterhaltender Therapie nur 5-Jahresüberlebensraten von 48%. Außerdem stellten sie fest, ebenso wie Schwaibold et al. (78), dass ein frühes Auftreten des Lokalrezidivs (rezidivfreies Intervall unter 3 Jahren) mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Eine Reihe von Studien kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Pathogenese von früh und spät auftretenden Lokalrezidiven grundsätzlich unterscheiden könnte, wobei spät auftretende, prognostisch bessere Lokalrezidive eine neue invasive Neoplasie darstellen könnten (31,43,50,57,58,62). Fredriksson et al. (37) fanden heraus, dass die Prognose von Spätrezidiven gleich der zu erwartenden Prognose bei einem kontralateralen Karzinom ist. Frührezidive dagegen weisen häufig Eigenschaften z.B. histogenetische auf, die auf eine höhere tumorbiologische Aggressivität schließen lassen.

In der untersuchten brusterhaltend therapierten Gruppe war ebenfalls eine Verschlechterung hinsichtlich des Überleben und des metastasenfreien Überlebens zu verzeichnen, allerdings fanden sich keinen Signifikanzen. Die fehlende Signifikanz beruht möglicherweise nur auf der geringen Zahl von Rezidiven, denn es handelte sich um eine insgesamt nur kleine Gruppe von 17 Patientinnen, deren Prognose, verglichen mit den lokalrezidivierten, mastektomierten Patientinnen, günstiger war. Dies könnte drei Ursachen haben. Zum einen könnte das intramammäre Rezidiv biologisch günstiger sein, als das Brustwandrezidiv. Dafür spricht die ähnliche Frequenz von Fernmetastasen im hier untersuchten Kollektiv bei Patienten mit

lokaler Kontrolle und intramammärem Rezidiv (27% Fernmetastasierungsrate bei lokaler Kontrolle nach Mastektomie, 29% Fernmetastasierungsrate bei intramammärem Rezidiv). Zweitens könnte das Rezidiv in der erhaltenen Brust besser behandelt bzw. durch sekundäre Therapien besser kontrolliert werden als das Rezidiv an der Brustwand. Drittens könnte die unterschiedliche Selektion und Prognose bei brusterhaltend Therapierten im Gegensatz zu mastektomierten Patientinnen, die bei der Therapie des Primärtumors besteht, sich auch im Rezidiv fortsetzen, d.h. prognostisch günstige kleine Tumoren (wie sie bei brusterhaltend therapierten Patientinnen oft vorlagen) würden, wenn sie rezidivieren, tendenziell günstiger verlaufen als Lokalrezidive von primär „aggressiveren“ Tumoren.

Keine signifikanten Prognosefaktoren hinsichtlich lokaler Kontrolle fand Swenson et al (84). Fourquet et al. (31) sowie Kurzt et al. (56). Sie wiesen darauf hin, dass die Prognose nach Rezidiv auch wesentlich von der rückfallfreien Zeit abhängig ist, früh auftretende Rezidive eine wesentlich schlechtere Prognose haben als spätere, und davon, ob ein Lokalrezidiv groß oder klein, diffus oder lokal begrenzt rezidiviert. Kurzt et al. (56) gehen sogar soweit, dass sie das intramammäre Rezidiv als Fortsetzung der Ersterkrankung sehen mit unter Umständen guter Prognose, welches nicht mit dem Rezidiv der Brustwand, welches eine schlechte Prognose hat, gleichzusetzen ist.

Im untersuchten Kollektiv ist bei brusterhaltend operierten Frauen der einzige signifikante Faktor für ein Lokalrezidiv die Tumorgöße des Primärtumors. Dies zeigt, dass die lokale Kontrolle durch die Biologie des Primärtumors beeinflusst wird und eventuell als Fortsetzung der Ersterkrankung zu sehen ist. Das Brustwandrezidiv scheint aggressiver zu sein, mit höherer Neigung zu metastasieren und schlechterem Überleben. In der vorliegenden Untersuchung waren brusterhaltend therapierte Frauen immer besser gestellt. Sie hatten eine 5- Jahresüberlebensrate von 76,5% vs. 48,7% nach Mastektomie und eine Metastasierungsrate von 29% vs. 52%. Die Unterschiede waren jeweils signifikant. Vergleich man Frauen mit Lokalrezidiv und ohne Lokalrezidiv, dann waren nur Frauen nach Mastektomie signifikant schlechter gestellt. Bei brusterhaltend Therapierten mit Lokalrezidiv zeigte sich auch eine Tendenz zum schlechteren Überleben. Statistisch signifikante Werte gab es keine. Auch war die Fernmetastasierungsneigung bei den Frauen nach brusterhaltender Therapie etwa gleich der im Gesamtkollektiv, was auch dafür spricht, dass das intramammäre Rezidiv eine Fortsetzung des primären Tumors sein könnte. Man darf nicht außer Acht lassen, dass es sich um eine retrospektive Analyse in einer Strahlenklinik handelt. Trotzdem scheint sich die

brusterhaltende Therapie nicht negativ auf die lokale Kontrolle auszuwirken und ein Inbrustrezidiv mit entsprechender Therapie ist prognostisch nicht schlechter als ein Brustwandrezidiv, eventuell tendenziell prognostisch sogar als günstiger zu werten.

#### **4.4.3 Signifikante mit dem Lokalrezidiv assoziierte prognostische Faktoren**

Ein Ergebnis dieser vorliegenden Untersuchung war, dass nur die Tumorgröße bezüglich der lokalen Kontrolle einen prognostischen Vorhersagewert bei beiden Gruppen hatte. Der Lymphknotenbefall und die Histologie waren bei den Mastektomierten außerdem mit einer signifikanten Verschlechterung der lokalen Kontrolle assoziiert. Hochsignifikant war bei der abladierten Gruppe der Lymphknotenbefall bei Ersterkrankung, während es bei der brusterhaltend therapierten Gruppe die Tumorgröße war. Das könnte dafür sprechen, dass das Brustwandrezidiv und das intramammäre Rezidiv als Prognoseparameter nicht gleich zu bewerten sind.

Junges Alter wird in mehreren Studien als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv gefunden (82,10,65,90) ohne das Gesamtüberleben zu beeinflussen. In der vorliegenden Analyse war in Abhängigkeit vom Alter keine Vorhersage über das Auftreten eines Lokalrezidivs möglich.

Neben jungem Alter beschreiben Clark et al. (10) und Newman et al. (65) Tumorgröße über 2 cm und schlechte Differenzierung als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv. Veronesi et al. (90) fanden eine ausgeprägte intraduktale Komponente als Risikofaktor für lokale Rezidive.

Auch im untersuchten Kollektiv waren bei größeren Tumoren signifikant häufiger Lokalrezidive zu beobachten. Für die Tumorgröße waren die univariaten Testwerte für alle Gruppen für die lokale Kontrolle signifikant. Dies fanden auch Recht et al. (73) in einer randomisierten Studie heraus, zusätzlich waren univariat die befallenen Lymphknoten mit der Lokalrezidivhäufigkeit assoziiert. Jager et al. (49) untersuchten neben den klassischen prognostischen Faktoren die DNA-Ploidie und S-Phase-Fraktion. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Einteilung der Patientinnen in Risikogruppen für ein Lokalrezidiv anhand von T- und N-Kategorie möglich war. Die „neuen“ prognostischen Faktoren ermöglichten demgegenüber keine Einteilung in Prognosegruppen und erbrachten auch keine zusätzlichen Informationen. Eine andere Ansicht, dass die Tumorgröße kein prognostischer Faktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs ist, vertreten Eberlein et al. (22). Veronesi et al. (90) sahen die

Tumorgröße ebenfalls nicht als signifikanten Faktor für lokale Kontrolle sondern nur als Prädiktor für Fernmetastasierung.

Außer für die Tumorgröße, die Lymphknotenkategorie und die Histologie konnten in der vorliegenden Untersuchung keine Signifikanzen gefunden werden.

In der weiteren Literatur werden verschiedene Faktoren signifikant mit dem Lokalrezidiv assoziiert. So fanden Sundquist et al. (83) bei 629 Patientinnen das Grading und, wie auch Clark et al. (10) und Newman et al. (65), die lymphatische Invasion als signifikanten Faktor für Lokalrezidive.

#### **4.4.4 Intramammäres Rezidiv vs. Lokalrezidiv nach Mastektomie**

Die Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven war in beiden untersuchten Gruppen ähnlich im Unterschied zu Untersuchungen von Kieback et al. (52), Kindermann et al. (53) und Osborne et al. (67).

Allgemein gültig ist, dass das Lokalrezidiv die Prognose verschlechtert. Kontrovers wird in der Literatur die Überlebensprognose nach dem Lokalrezidiv in Bezug auf den primären Operationsmodus bewertet. Viele Studien zeigen eine schlechtere Prognose für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Mastektomie (2,4,13,15,41,45,80,93,62) als bei Patientinnen mit Inbrustrezidiv nach brusterhaltender Therapie (32, 62). Van Tienhoven et al. (88) untersuchten dazu in zwei randomisierten Gruppen die Prognose nach Lokalrezidiv nach Mastektomie und nach brusterhaltender Therapie. Herausgefunden wurde, dass für den vorangegangenen Operationsmodus keine signifikanter Einfluss nachgewiesen werden konnte. Prognosebestimmend waren das rückfallfreie Intervall, der initiale Lymphknotenbefall, die Tumorgröße und die vaskuläre Infiltration des Ersttumors.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich eine signifikante Verschlechterung für die mastektomierte Gruppe der Frauen. Die Prognose des intramammären Rezidivs war im Vergleich zum Brustwandrezidiv in Hinsicht auf Überleben und metastasenfreies Überleben signifikant besser in dieser Untersuchung, so dass man sich die Frage stellen muss, ob das intramammäre Rezidiv dem Brustwandrezidiv vergleichbar ist. Es wurde ein

hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der lokaler Kontrolle und der Tumorgröße für die brusterhaltend therapierten Gruppe und der Lymphknotenkategorie für die mastektomierte Gruppe gefunden, was impliziert, dass das intramammäre Rezidiv sich biologisch ähnlich dem Primärtumor verhält, während das Brustwandrezidiv sich häufig aggressiver darstellt. So sahen auch Kurtz et al. (56) das intramammäre Rezidiv als Fortsetzung der Ersterkrankung, mit unter Umständen guter Prognose, welches nicht mit dem Rezidiv der Brustwand, welches eine schlechte Prognose hat, gleichzusetzen ist. Bei Moran et al. (62) zeigte sich das rückfallfreie Intervall als stärkster prognostischer Faktor für Überleben und fernmetastasenfreies Überleben. Es wurden Frauen nach Mastektomie und nach brusterhaltender Therapie verglichen. Es zeigte sich, dass Frauen mit spätem Inbrustrezidiv die beste Prognose hatten. Frauen mit einem frühen Rezidiv in der selben Brust und Frauen nach Mastektomie und einem späten Rezidiv hatten eine ähnliche, schlechtere Prognose. Es ist also nicht nur der vorangegangene Operationsmodus, sondern auch das lokalrezidivfreie Intervall, das die Prognose beeinflusst.

Insgesamt decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der Literatur, unter Berücksichtigung, dass es sich um Ergebnisse einer retrospektiven Studie handelt und dass die Patientendaten in einer Strahlenklinik erhoben wurden und dadurch Mastektomierte, die keiner Bestrahlung bedurften, nicht in die Studie mit einfließen. Insgesamt scheint ein intramammäres Rezidiv, bei Verschlechterung der Prognose generell durch das Auftreten eines Lokalrezidivs, zumindest in Hinsicht auf das Überleben und die Fernmetastasenkontrolle prognostisch günstiger zu sein als ein Brustwandrezidiv. Ob dies, wie oben diskutiert, auf der primären Selektion der Patienten im Rahmen der Primärtherapie, einer anderen Biologie - eher unwahrscheinlich anhand der Daten von Tienhoven et al. (88) -, oder unterschiedlich effektiver Rezidivtherapien beruht, kann anhand der eigenen Daten und der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher beurteilt werden. Grundsätzlich muss jedoch jedes Lokalrezidiv, also auch das intramammäre Rezidiv, als potentielle Quelle einer sekundären Metastasierung angesehen werden, so dass die Optimierung der lokalen Kontrolle ein wichtiges Ziel der interdisziplinären Behandlung des Mammakarzinoms bleibt.

## 5 Zusammenfassung

In dieser vorliegenden Arbeit wurden brustkrebserkrankte Frauen retrospektiv untersucht. Die Patientinnen wurden nach ihrer vorangegangenen Operation in eine brusterhaltend operierte Gruppe (N=194) und in eine mastektomierte Gruppe (N=961) unterteilt. Alle Patientinnen hatten eine postoperative Radiotherapie erhalten.

Untersucht und verglichen wurden die sogenannten „klassischen“ prognostischen Faktoren in Hinsicht auf Überleben, lokale Kontrolle und metastasenfreies Überleben. Patientinnen in der Mastektomiegruppe waren hinsichtlich der Tumorgröße und des Lymphknotenbefalls, wie zu erwarten, in einer ungünstigeren Kategorie als brusterhaltend operierte Patientinnen (z.B. pT1 23% vs. 75%, pN0 37% vs. 71%).

Als wichtigster prognostischer Faktor für beide Gruppen wurde der Lymphknotenbefall sowohl für Überleben, lokale Kontrolle als auch für das metastasenfreie Überleben identifiziert. Als weitere die Prognose beeinflussende Faktoren stellten sich die Tumorgröße und das Alter heraus. Für die mastektomierte Gruppe waren diese Faktoren beim Vergleich immer wichtiger als für die brusterhaltend therapierte Gruppe. Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte insgesamt einen deutlichen Vorteil für Überleben und metastasenfreies Überleben für die brusterhaltend therapierte Gruppe.

Weiter wurde der prognostische Einfluss des Lokalrezidivs nach Mastektomie sowie des intramammären Rezidivs nach brusterhaltender Therapie untersucht. In beiden Gruppen war die lokale Kontrollrate etwa gleich groß (5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit 92% nach Mastektomie vs. 91% nach brusterhaltender OP). Signifikant mit der lokalen Kontrolle war für die mastektomierte Gruppe der Lymphknotenbefall bei Ersterkrankung assoziiert, während es für die brusterhaltend therapierte Gruppe die Tumorgröße des Ersttumors war.

Insgesamt trat bei 70 Patientinnen (6% des Gesamtkollektivs) ein Lokalrezidiv auf, davon waren 53 Rezidive Brustwandrezidive nach Mastektomie und in 17 Fälle handelte es sich um ein intramammäres Rezidiv. Ein Lokalrezidiv beeinflusste das Gesamtüberleben und das metastasenfreie Überleben in beiden Gruppen immer negativ. Auch hier war die mastektomierte Gruppe prognostisch schlechter als die brusterhaltend therapierte Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebensrate für mastektomierte Patientinnen mit versus ohne Lokalrezidiv betrug

49% vs. 73% bei mastektomierten Patientinnen (0,0004) und 77% vs. 91% bei brusterhaltend operierten Patientinnen (0,1418). Dies war auf eine erhöhte Rate an Fernmetastasen bei Patientinnen mit Lokalrezidiv zurückzuführen (Fernmetastasierungsrate 52% vs. 27% bei mastektomierten Frauen mit vs. ohne Lokalrezidiv,  $p=0,002$ ; Fernmetastasierungsrate 29% vs. 11% bei brusterhaltend operierten Frauen mit vs. ohne Lokalrezidiv,  $p=0,07$ ). Ob die prognostische Relevanz des Lokalrezidivs und die Unterschiede zwischen intramammärem und Brustwandrezidiv auf der primären Selektion der Patienten im Rahmen der Primärtherapie, einer anderen Biologie oder unterschiedlich effektiver Rezidivtherapien beruht, kann anhand der eigenen Daten und der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher beurteilt werden.

## 6 Literatur

1. Albain KS, Alled DC, Clark GM: Breast cancer outcome and predictors of outcome. Are there age differential ? J Natl Cancer Inst 16 ( 1994) 35-42
2. Ames FC, Balch CM: Management of local and regional recurrence after mastectomy or breast-conserving treatment. Surg Clin North Am 70 (1990) 1115-24
3. Baldursson G: Prognostic significance of lymph node status in stage III breast cancer. Acta Oncol 27 (1988) 317-21
4. Bedwinek JM, Suci S, Vico P, et al: Locoregional recurrence after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. Eur J Surg Oncol 15 (1989) 476-85
5. Cancer Research Campaign: Management of early cancer of the breast. Brit Med J 1(1979) 1035
6. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 63 (1989) 181-7
7. Chevallier B, Mosseri V, Dauce JP, Bastit P, Julien JP, Asselain B: A prognostic score in histological node negativ breast cancer. Br J Cancer 61 (1990) 436-40
8. Chu AM, Cope O, Russo R, Lew R: Patterns of locoregional recurrence and results in stage 1 and 2 breast cancer treated by irradiation followed limited surgery. Am J Clin Oncol 7 (1984) 221
9. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ: Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older. Cancer 77 (1996) 97-103
10. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, et al: Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negativ breast cancer. J Natl Cancer Inst 84 (1992) 683-9
11. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, et al: Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. Int J R Oncol Bio Phys 11 (1985) 137-45
12. Claus EB, Risch N, Thompson D: Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 48 (1991) 232-42
13. Crile G, Esselstyn-CB J : Factors influencing local recurrence of cancer after partial mastectomy. Cleve Clin J Med 57 (1990) 143-6

14. Cummings MC, Wright RG, Furnival CM, Bain CJ, Siskind V: The feasibility of retrospective grading of breast cancer histology slides from multiple pathology services. *Breast* 4 (1995) 179-82
15. Demicheli R, Terenziani M; Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Bonadonna G: Local recurrences following mastectomy: support for the concept of tumor dormancy. *J Natl Cancer Inst* 86 (1994) 45-8
16. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR: A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 122 (1966) 529-40
17. Donegan WL: Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 70 (1992) 1755-64
18. Donegan WL: The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 39 (1977) 533-8
19. Dunst J, Steil B, Furch K et al: Prognostic significance of local recurrence in breast cancer. *Strahlenther Onkol* 10 (2001) 504-10
20. Dunst J: Adjuvante Strahlentherapie beim Mammakarzinom. *Onkologe* 1 (1995) 205-13
21. Early breast cancer Trialists` Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333 (1995) 1444-55
22. Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Recht A, Osteen RT, Harris JR: Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. The influence of tumor size. *Arch Surg* 125 (1990) 771-5
23. Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, Strelocke K et al: Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 38 (2002) 578-85
24. Ferno M : Prognostic factors in breast cancer: A brief review. *Anticancer Res* 18 (1998) 2167-71
25. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, et al: Five-year result of a randomized clinical trial comparing mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 321 (1985) 665-73
26. Fisher B, Redmond C, Fisher E, Bauer M , Wolmark N, Wickerham L, Deutsch M, Montague E, Margolese R, Foster R: Ten Year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312(1985) 674

27. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y, et al: Eight-Year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 320 (1989) 822-8
28. Fisher B, Slack NH, Biass ID: Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 24 (1969) 1071-80
29. Fisher ER, Redmond C, Fisher B: Prognostic factors in NSABP studies of women with node-negative breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11 (1992) 151-8
30. Fletcher GH, McNeese MD, Oswald MJ: Long-range results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative radiation without adjuvant chemotherapy. An update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989) 11-4
31. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, Vilcoq JR: Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989) 719-25
32. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodmann RL: Breast recurrence following conservative surgery and radiation: pattern of failure, prognosis and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 19 (1990) 833-40
33. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Weiss MC: Breast cancer recurrence and survival related to primary tumor location in patients undergoing conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (1992) 933-9
34. Fowble B: Local-regional treatment options for early invasive breast cancer. In Fowble B, Goodman KL (Eds): *Breast cancer treatments: a comprehensive guide to management*. Mosby Year Book. St. Louis, 1991, S. 25-88
35. Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL: Ten year results of conservative surgery and irradiation for Stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 269-77
36. Francis M, Cakir B, Ung O, Gebiski V, Boyages J: Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. *Br J Surg* 86 (1999) 1556-62
37. Fredriksson I, Liljegren G, et al: Local recurrence in the breast cancer after conservative surgery — a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 38 (2002) 1860-70

38. Gore SM, Pocock SJ, Kerr GR: Regresssion models and non-proportional hazards in the analysis of breast cancer survival. *Appl Statist* 33 (1984) 176-95
39. Gray RJ: Flexible methods for analysing survival data using splines, with application to breast cancer prognosis. *J Am Statist Assoc* 87 (1992) 942-51
40. Gray RJ: Spline- based tests in survival analysis. *Biometrics* 50 (1994) 640-52
41. Greco M, Casinelli N, Galluzzo, D Testori A, Baldini M, Levene A: Locally recurrent breast cancer after „radical” surgery. *Eur J Surg Oncol* 18 (1992) 209-14
42. Haagensen CD, Bodian C: A personal experience with Halsted’s radical mastectomy. *Ann Surg* 199 (1984) 143-50
43. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C: Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 293-8
44. Haffty BG, Goldberg NB, Fischer D, et al: Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: local recurrence and prognostic implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989) 727-32
45. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B: Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (1992) 285-91
46. Handley RS, Thackray AC: Invasion of internal mammary lymph glands in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1 (1947) 15-20
47. Hayward JL: The Guy` trial of treatmants of “early” breast cancer. *World J Surg* 1 (1977) 314
48. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM: Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 52 (1998) 227-37
49. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JM, Hupperets PS, von Meyenfeldt MF, Schutten B, Blijham GH: Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postopertiv irradiation. *Radiother Oncol* 50 (1999) 267-75
50. Janni W, Dimpfl Th, Knobbe A, Strobl B, Rjosk D, Willgeroth F, Genz Th: Das Risiko des Lokalrezidivs nach Mastektomie beim Mammakarzinom in Abhängigkeit der postoperativen Thoraxwandbestrahlung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 60 (2000) 130-8

51. Kempermann H, Borger J, Hart A, Peterse H, Bartelink H, van Dongen J: Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 31 (1995) 690-8
52. Kieback DG, Beller FK, Nitsch CD, Krieg V, Nienhaus H, Niender WE: Therapie und Prognose des kleinen Mammakarzinoms. Vergleich von subkutanen Mastektomieverfahren und Ablatio mammae. *Geburtshilfe-Frauenheilkd.* 50(10) (1990) 754-70
53. Kindermann G, Genz T: A comparison between the results of simple mastectomy and tumorectomy for breast cancer: the problem of local recurrence. *Arch Gyn* 237 (1985) 67
54. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JFR, Blamey RW: Early-onset breast cancer -- histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 75 (1997) 1318-23
55. Kuhnt T, Richter C, Enke H, Dunst J: Acute radiation reaction and local control in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 174 (1998) 257-61
56. Kurzt JM, Amalric R, Brandone H, et al: Local recurrence after breast- conserving surgery and radiotherapy. *Helv Chir Acta* 55 (1989) 837-42
57. Kurzt JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C, Hans D: Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Biol Phys* 15 (1988) 271-6
58. Kurzt JM, Spitalier JM, Amalric R, et al: The prognostic significance of a late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Biol Phys* 18 (1990) 87-93
59. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, Jacobelli G, Koszarowski T, Le M, Rumeau-Rouquette C, Veronesi U: Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Five-year results of an international co-operative study. *Cancer* 37 (1976) 206-14
60. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV: Predictors of recurrence for patients with small (one centimetre or less) localised breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 76 (1995) 2266-74
61. Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma, VM, Marin S, Syrjanen K: The changing importance of prognostic factors breast cancer during long-term follow-up. *Int J Cancer* 51 (1992) 698-702

62. Moran MS, Haffty BG: Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 8 (2002) 82-7
63. Nab HW, Kluck HM, Rutgers EJ, Coebergh JW, Hop WC: Long-term prognosis of breast cancer: an analysis of 462 patients in a general hospital in south east Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 21 (1995) 42-6
64. Narita M, Nakao K, Ogino N, Nakahara M, Onishi A, Tsujimoto M: Independent prognostic factors in breast patients. *Am J Surg* 175(1) (1998) 73-5
65. Newmann LA, Kuerer HM, Hunt KK, Singh G, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Taylor S, Singletary SE: Local recurrence and survival among black women with early breast cancer treated with breast-conservation therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol* 6 (1999) 241-8
66. Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, Richter MP, Solin LJ, Gilchrist KW, Tormey DC, Veeder M, Falkson G: The role of radiotherapy in management of operable locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 79 (1997) 1138-49
67. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, McKinna JA, Baker J, Greening WP: Breast conservation in treatment of early breast cancer. *Cancer* 53 (1984) 349
68. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Anderson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zederler K: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337(1997) 949-55
69. Overgaard M, Jensen MB, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c randomised trial. *Lancet* 15 (1999) 1641-8
70. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, Delarue JC, et al: Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable Breast cancers. *Br J Cancer* 73 (1996) 1545-51
71. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldmann AJ, Olivotto IA: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in nodal-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337 (1997) 956-62
72. Recht A, Come SE, Gelman RS, Goldstein M, Tishler S, Gore SM, Abner AL, Vicini FA, Silver B, Connolly JL, et al: Intergation of conservative surgery,

- radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early-stage, node- positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1662-7
73. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al: Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without Tamoxifen without irradiation: experience of the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 17 (1999) 1689-700
  74. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, et al: Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 (1988) 255-61
  75. Rudan I, Skoric T, Rudan N: Breast cancer prognosis I. Prognostic factors in patients with node-negative (N0) breast cancer. *Acta Med Croatica* 48 (1994) 159-63
  76. Rudan N: Breast cancer prognosis II. Prognostic factors in patients with node-positive (N1-3) breast cancer. *Acta Med Croatica* 48 (1994) 165-70
  77. Sauerbrei W, Royston P, Bojar H, et al: Modelling the effects of standard prognostic factors in node-positive breast cancer. German Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer* 79 (1999) 1752-60
  78. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL: The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 299-310
  79. Solin LJ, Fowble B, Schultz DJ, Goodman RL: Age as a prognostic factor for patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 (1989) 373-81
  80. Stadler B, Kogelnik HD: Local control and outcome of patients irradiated for isolated chest wall recurrences of breast cancer. *Radioth Oncol* 8 (1987) 105-11
  81. Steil B: Ergebnisse der Strahlentherapie des Mammakarzinoms nach Mastektomie – Eine retrospektive Analyse. Dissertation, Med. Fakultät der MLU Halle, 2000
  82. 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) 2217-25
  83. Sunquist M, Thorstensn S, Klintenberg C, Brudin L, Nordenskjold B: Indicators of loco-regional recurrence in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 26 (2000) 357-62

84. Swenson KK, Decher L, Haselow R, Farrell JB, Sperduto PW: Prognostic factor after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *Am J Clin Oncol* 21 (1998) 111-6
85. Toikkanen SP, Kujari HP, Joensuu H: Factors predicting late mortality from breast cancer. *Eur J Cancer* 27 (1991) 568-91
86. Tsuchiya A, Rikiya A, Masahiko K, et al : Role of age as a prognostic factor in breast cancer. *Jpn J Surg* 27 (1997) 213-6
87. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Pattern of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41 (1978) 1170-8
88. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al: Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82 TM). *Eur J Cancer* 35 (1999) 32-8
89. Vanlemmens L, Hebbbar M, Peyrat JP, Bonnetterre J: Age as a prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res* 18 (1998) 1891-6
90. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Mannari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, et al.:Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatment: partly independent events. *J Natl Cancer* 87 (1995) 19-27
91. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ: Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 74 (1996) 1796-800
92. Wanebo HJ, Cole B, Chung M, Vezeridis M, Schepps B, Fulton J, Bland K: Is surgical management compromised in elderly patients with breast ? *Ann Surg* 225 (1997) 579-89
93. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O: Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997) 853-63
94. Willner J, Kirikuta IC, Kolbl O: Does primary tumor affect the prognosis in postmastectomy locoregional recurrence in breast cancer? *Strahlenther Onkol* 171 (1995) 18-28
95. Würschmidt F, Willers H, Janik I, Büneman H, Heilmann HP: Kombinierte brusterhaltende Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms. *Strahlenther Onkol* 173 (1997) 148-54
96. Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U: Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 74 (2000) 267-72

## 7 Thesen

1. Das Gesamtüberleben und das metastasenfremie Überleben war in dieser retrospektiven Analyse für Frauen nach brusterhaltender Therapie (N=194) im Vergleich zu Frauen nach Mastektomie (N=961) signifikant besser und betrug 89% vs. 71% für das Gesamtüberleben und 87% vs. 60% für das metastasenfremie Überleben.
2. Das lokalrezidivfreie Überleben war bei Frauen nach brusterhaltender (91% nach 5 Jahren) und nach ablativer Therapie (92% nach 5 Jahren) ähnlich.
3. Entscheidende prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben, die lokale Tumorkontrolle und die Fernmetastasierung der beiden Patientenkollektive war der Lymphknotenbefall und die primäre TumorgroÙe.
4. Die beobachtete lokale Kontrollrate entspricht den Daten der Literatur und erklärt sich damit, dass die Strahlentherapie nach Mastektomie und nach brusterhaltender Therapie eine effektive Methode zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle darstellt. Damit kann über eine Verhinderung von sekundären Fernmetastasen auch die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert werden.
5. Das Auftreten eines Lokalrezidivs verschlechterte immer die Prognose. Dabei war das Rezidiv nach brusterhaltender Therapie günstiger als nach Mastektomie.
6. Signifikant mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs assoziiert waren die primäre TumorgroÙe, der Lymphknotenbefall und die Histologie
7. Die Prognose nach einem intramammären Rezidiv nach brusterhaltender Therapie war signifikant besser als nach einem Brustwandrezidiv nach Mastektomie. Die Ursache könnte eine unterschiedlichen Tumorbilogie sein. Andere mögliche Ursachen sind unterschiedliche Selektion für die Primärtherapie und unterschiedlich effektiver Rezidivtherapien.

8. Die Prognose der Patientinnen nach dem Lokalrezidiv hing in beiden Kollektiven von der primären TumorgroÙe ab. Bei den Frauen nach Mastektomie waren auÙerdem der primäre Lymphknotenbefall und die Histologie von prognostischer Bedeutung.

# Curriculum vitae

## Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 05. 06. 1972 in Querfurt  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

## Schulbildung:

9/79 –8/89 POS „Philipp- Müller“ Querfurt  
9/89 –8/91 EOS „Wilhelm-Pieck“ Querfurt

## Beruflicher Werdegang

9/91 –8/92 Beginn einer Ausbildung zur MTRA  
9/92 –4/99 Medizinstudium an der MLU Halle  
5/99 –10/2000 Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der  
Medizinischen Klinik der BG Kliniken  
„Bergmannstrost“ Halle  
seit 11/2000 Approbation und Tätigkeit als Ass. -Ärztin  
in der Medizinischen Klinik der BG  
Kliniken „Bergmannstrost“ Halle

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ausschließlich mit den angegebenen Hilfsmitteln und der zitierten Literatur verfasst habe.

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

Weiterhin erkläre ich, diesen Antrag in der Vergangenheit an keiner anderen Medizinischen Fakultät gestellt zu haben.

## **Publikationen**

Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgenden Publikationen bereits veröffentlicht:

Dunst J, Steil B, Furch K, et al.: Herpes zoster in breast cancer patients after radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 11 (2000) 513-6

Dunst J, Steil B, Furch K, et al.: Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 10 (2001) 504-10

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. J. Dunst** für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertationsschrift und für die fachliche Unterstützung.

Herzlichst danke ich meinem Mann Michael für die unablässige Unterstützung und die Motivation während der Fertigstellung meiner Promotion.