

Klinik für Strahlentherapie–Radioonkologie Klinikum Passau  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München  
(Direktor: apl. Prof. Dr. A. Atzinger)

**Langzeitbeobachtung von 1002 adjuvant bestrahlten Mamma-Karzinom-  
Patientinnen in Hinsicht auf Prognosefaktoren, Bedeutung von Lokalrezidiven  
und Folgen der Sternaufbestrahlung**

Irmgard Maria Singh

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl.Prof. Dr. A. Atzinger
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 08.03.2004 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 17.11.2004 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2. Hintergrund</b>	<b>6</b>
2.1. Allgemeines	6
2.2. Geschichtliche Entwicklung der Therapie des Mammakarzinoms	8
2.3. Leitlinien in der Therapie des Mammakarzinoms	11
2.3.1. Operatives Vorgehen	11
2.3.2. Bestrahlungstechnik	13
2.3.2.1. Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie	13
2.3.2.2. Bestrahlung der Brustwand nach modifiziert radikaler Mastektomie	16
2.3.3. Bestrahlung des Lymphabflusses	18
2.3.4. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie	21
2.4. Nebenwirkungen der Strahlentherapie	23
<b>3. Fragestellungen</b>	<b>25</b>
3.1. Fragestellung 1: Überprüfung der Prognosefaktoren	25
3.1.1. Tumorgröße	25
3.1.2. Lymphknotenstatus	26
3.1.3. Grading	26
3.1.4. Hormonrezeptorstatus	26
3.1.5. Alter	27
3.2. Fragestellung 2: Folgen der Sternaufbestrahlung	28
3.2.1. Hintergrund der Sternaufbestrahlung	28
3.2.2. Risiken der Sternaufbestrahlung	31
3.3. Fragestellung 3: Bedeutung des Lokalrezidivs	33
<b>4. Patientengut</b>	<b>35</b>
4.1. Erhebung der Daten	35
4.1.1. Einschlusskriterien	36
4.1.2. Ausschlusskriterien	36
4.1.3. Untersuchungsparameter	36
4.1.4. Endpunkt der Untersuchung	37

4.2. Daten der Patientinnen	38
4.2.1. Alter bei Diagnosestellung	38
4.2.2. Menopausenstatus	39
4.2.3. Betroffene Seite	40
4.3. Merkmale der Tumoren	42
4.3.1. TumorgroÙe	42
4.3.2. Lymphknotenstatus	44
4.3.3. Grading des Tumors	48
4.3.4. Histologie des Tumors	51
4.3.5. Hormonrezeptorstatus	52
4.3.6. Lokalisation des Primärtumors	53
4.4. Behandlungsdaten	54
4.4.1. Operationsart	54
4.4.2. Bestrahlungstechnik	55
4.4.2.1. Strahlentherapie nach Mastektomie	55
4.4.2.2. Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie	56
4.4.3. Postoperative Behandlungsmodi	59
4.4.3.1. Chemotherapie	59
4.4.3.2. Hormontherapie	60
4.5. Follow-up	64
4.5.1. Lokalrezidive	65
4.5.2. Lymphknoten-Metastasen	67
4.5.3. Fernmetastasierung	69
4.5.4. Zweittumoren	72
4.5.5. Status am Ende der Untersuchung	74
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>75</b>
5.1. Statistische Methoden	75
5.2. Fragestellung 1: Prognosefaktoren - Ergebnisse	77
5.2.1. TumorgroÙe	77
5.2.2. Lymphknotenstatus	79
5.2.3. Grading	81
5.2.4. Hormonrezeptorstatus	83
5.2.5. Alter	85

5.3. Fragestellung 2: Sternaufeldbestrahlung - Ergebnisse	90
5.3.1. Vergleich der Überlebenszeiten	90
5.2.2. Vergleich der interkurrenten Todesfälle	92
5.4. Fragestellung 3: Bedeutung des Lokalrezidivs – Ergebnisse	94
5.4.1. Vergleich des Zeitpunktes der Metastasierung	94
5.4.2. Zusammenhang zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasen	97
<b>6. Diskussion</b>	<b>99</b>
6.1. Prognosefaktoren	99
6.1.1. TumorgroÙe	99
6.1.2. LK-Status	101
6.1.3. Grading	103
6.1.4. Hormonrezeptorstatus	104
6.1.5. Alter	106
6.2. Sternaufeld	111
6.2.1. ÜLZ: SF versus nicht SF	111
6.2.2. Rate an „interkurrenten Todesfällen“	113
6.3. Lokalrezidiv	118
6.3.1. Lokalrezidivrate	118
6.3.2. Zeitliches Auftreten des Lokalrezidivs	119
6.3.3. Zusammenhang: Lokalrezidiv – Fernmetastasierung	120
6.3.4. Prognose nach Lokalrezidiven	121
6.3.5. Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs	123
6.4. Ausblick	124
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>129</b>
<b>Summary</b>	<b>131</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>133</b>
8.1. Liste der Abkürzungen	133
8.2. Verzeichnis der Abbildungen	135
8.3. Verzeichnis der Tabellen	136
8.4. Literaturverzeichnis	138
8.5. Danksagung	155
8.6. Lebenslauf	156

# **1. Einführung**

**Brustkrebs** ist die **häufigste Krebserkrankung** bei Frauen in Deutschland. Laut Robert-Koch-Institut stellt das Mammakarzinom 1998 mit 25,9% (Batzler, 2002) aller neu aufgetretenen Tumorerkrankungen bei Frauen mit Abstand die größte Gruppe aller Tumorerkrankungen dar. Statistisch gesehen erkrankt jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Im Jahr 2001 starben in Deutschland 17.504 Frauen an den Folgen dieser Tumorerkrankung.

Zwei sehr gegensätzliche Ansätze prägen seit Jahrzehnten die Behandlung des Mammakarzinoms. Die „**Halsted-Doktrin**“ sieht Brustkrebs als **lokalisierte** Erkrankung an, die ein optimales operatives Vorgehen und eine Lokalbehandlung mittels Strahlentherapie postuliert. Dagegen fordert die „**Fisher-Doktrin**“ mit ihrer Sicht, dass das Mammakarzinom bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine **systemische** Krankheit ist, eine systemische Therapie mit Chemo- und/oder Hormontherapie. Der Stellenwert der **postoperativen Strahlentherapie**, insbesondere bei brusterhaltendem Vorgehen, gilt heutzutage als unumstritten. In den letzten Jahren wird zunehmend beiden Ansätzen entsprechend sowohl eine systemische als auch eine lokale Therapie durchgeführt. Durch die retrospektive Auswertung der Daten sollen in dieser Arbeit folgende Fragestellungen untersucht werden:

**Können anhand der vorliegenden Passauer Patientendaten bereits beschriebene prognostische Faktoren untermauert werden?**

**Gibt es eine Häufung der interkurrenten Todesfälle bei Patientinnen, die eine Strahlentherapie der A. mammaria-interna-Lymphknoten erhalten haben?**

**Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer Fernmetastasierung?**

Gemäß der obengenannten Fragestellungen werden die statistischen Ergebnisse mit den Daten der Literatur verglichen.

## 2. Hintergrund

### 2.1. Allgemeines

„**Mamma**“ ist das lateinische Wort für die weibliche Brust. Der Wortstamm kommt von „**Mammalia**“ und bedeutet Säugetier. Während die primären Geschlechtsmerkmale bereits bei der Geburt vorhanden sind und der Fortpflanzung dienen, gehört die Brust zu den **sekundären Geschlechtsmerkmalen**. Die Anlage entwickelt sich erst während der Pubertät. Das Erscheinungsbild der Brust ist sehr unterschiedlich und hängt einerseits mit dem sehr variablen Fettgewebsanteil und andererseits vom Alter ab. Im Laufe der Jahre nimmt die Festigkeit des Bindegewebes ab und verändert dadurch die Form der Brust.

Die Brust ist eine **Drüse**. Entwicklungsgeschichtlich stammt die Brust von den Schweißdrüsen der Haut ab. Sie liegt über der 2. bis 7. Rippe.

Die Mamma setzt sich aus dem **Drüsenkörper**, der **Brustwarze** (= Mamille) und dem **Warzenhof** (= Areola mammae) zusammen. Der Drüsenkörper besteht aus 15 bis 20 **Einzeldrüsen**, Bindegewebe und individuell unterschiedlich viel Fettgewebe. Jede Einzeldrüse besitzt einen **Ausführungsgang**, der in der Brustwarze mündet, die sogenannten Hauptmilchgänge. Eine Aufweitung kurz vor der Mündung, die als Sinus lactiferus bezeichnet wird, dient in der Stillzeit als Milchreservoir. Jede Einzeldrüse besteht aus mehreren **Drüsenläppchen**, den **Lobuli**, die durch Mantelgewebe voneinander abgegrenzt sind. Die Drüsenläppchen bestehen aus mehreren Alveolen, die während der Stillzeit die Milch produzieren. Ihre Ausführungsgänge münden in die Hauptmilchgänge (Frick, 1980).

Sowohl das Drüsengewebe, als auch das Mantelgewebe und das Gangsystem unterliegen sämtlichen **hormonellen Schwankungen** während des Menstruationszyklus, der Schwangerschaft und Stillzeit bis zur Menopause. Östrogen und Progesteron bewirken **zyklusabhängige Veränderungen**. Beide Hormone sind für die Entwicklung und das Wachstum der Brustdrüse verantwortlich. Die Differen-

zierung des Lappchen- und Milchgangsystems steht vor allem unter dem Einfluss von Progesteron.

Der Ausbau der Glandula mammaria zu einer funktionstüchtigen Drüse erfolgt erst in der Schwangerschaft. In der **Laktationsphase** kommt es zu spezifischen Veränderungen in der Brust, die vor allem durch Prolaktin, das in der Hypophyse gebildet wird, bedingt sind. Es fördert das Brustwachstum und die Laktation. Das Saugen des Kindes an der Brustwarze ist der Stimulus für die Ausschüttung von **Prolaktin**. Die Milch der Mutter ist die ideale Nahrung für den Säugling und besteht aus einer Fett-in-Wasser-Emulsion, die auch Kohlenhydrate, Vitamine, Eiweiß und **Antikörper** der Mutter enthält. Diese Antikörper bieten dem Kind in den ersten Lebensmonaten einen gewissen Immunschutz.

**Entzündungen, Funktionsstörungen und Anlagestörungen**, also Anomalien, die bereits bei Geburt bestehen, und gutartige Tumoren (z.B. Fibroadenome) gehören zu den gutartigen Erkrankungen der Brust. In Deutschland sind maligne Tumoren der Brustdrüse mit 42.000 Neuerkrankungen pro Jahr derzeit das häufigste Tumorleiden bei Frauen und fordern jährlich mehr als 17.000 Todesfälle.

## 2.2. Geschichtliche Entwicklung der Therapie des Mammakarzinoms

Im Laufe des vergangenen Jahrhunderts und vor allem in den letzten 20 Jahren haben sich die Erkenntnisse über die **Tumorbiologie** des Mammakarzinoms und dadurch auch die Behandlung enorm verändert (Wander, 1984).

Viele Jahrhunderte wurde das Mammakarzinom vorwiegend **operativ** behandelt, da man die Krankheit als lokales Problem verstand. Durch die zunehmenden operativen und anästhesiologischen Möglichkeiten und die Erkenntnisse über die lymphogene Metastasierung des Mammakarzinoms machte **Halsted** (1852–1922) vor der Jahrhundertwende den Vorschlag einer radikalen Mastektomie. In dieser Operation wurde nicht nur die gesamte Brustdrüse, sondern auch die darunter liegenden beiden Pectoralmuskeln und die kompletten Lymphknoten der Achselhöhle entfernt. Je radikaler der Eingriff, desto besser erschien die Aussicht, heilen zu können. 1870 weist **Lister** (1827–1912) in Glasgow auf die Bedeutung der axillären Lymphadenektomie hin.

Ebenfalls in dieser Zeit wurde erstmals von positiven Auswirkungen der **Strahlentherapie** auf die lokale Tumorkontrolle berichtet. Weit entfernt von den heutigen Möglichkeiten wurden die ersten Bestrahlungen mit einfachen Röntgengeräten durchgeführt.

Die Erkenntnis, dass **Geschlechtshormone** von großer Bedeutung für das Tumorstadium sein können, gab Hoffnung, dass somit ein Hormonentzug mittels bilateraler **Ovarektomie** einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnte. **Beatson** veröffentlichte 1895 erstmals derartige Beobachtungen. Mitte der Vierziger Jahre wurden die ersten Behandlungen mit Hormonen durchgeführt.

Zwischen 1940 und 1960 wurde versucht, die Ergebnisse durch eine **ultraradikale** Operationstechnik zu verbessern, die über das Konzept von Halsted hinausging. Neben der gesamten Brust und den axillären Lymphknoten (im folgenden: LK) wurden auch die LK des Mediastinums, des Supraklavikularbereichs und entlang der A. mammaria interna entfernt. Schwere Deformationen des Thorax und eine hohe



Rate an Lymphödemen, die die Lebensqualität erheblich einschränkten, waren die Folgen dieses Vorgehens. Eine Verbesserung der Überlebenszeit jedoch konnte dadurch nicht erreicht werden. Im Gegenteil erzielte die eingeschränkte Operationstechnik der modifizierten Mastektomie nach **Patey** (geb: 1899) vergleichbare Ergebnisse und etablierte sich.

Zu Beginn der Siebziger Jahre eröffnete sich durch die Entdeckung der **Hormonrezeptoren** ein großes Feld an Therapiemöglichkeiten. Als eine der ersten Substanzen, die auch heute noch ihre Bedeutung hat, ist das **Antiöstrogen Tamoxifen** zu nennen. Mittlerweile werden eine Vielzahl von **Hormonantagonisten**, die auf ganz unterschiedlichen Ebenen eingreifen, sowohl in der adjuvanten Therapie als auch in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt.

In etwa zeitgleich wurden die ersten Versuche mit chemischen Substanzen zur Abtötung der Tumorzellen und Verminderung des Tumorwachstums beschrieben. Es wurden mehrere dieser aktiven Stoffe gefunden und erforscht. Die ersten Kombinationstherapien wurden Ende der Sechziger Jahre konzipiert.

Neben der Einführung von verschiedenen **Chemotherapeutika** darf auch daran erinnert werden, dass sich die **Qualität der Bestrahlung** eminent verändert und verbessert hat. Die **Röntgengeräte** der Pionierzeit wurden von den sehr zuverlässigen **Kobaltgeräten** ersetzt. Auch diese wurden weitgehend durch moderne **Linearbeschleuniger** abgelöst. Der Vorteil der Linearbeschleuniger besteht neben einer deutlich geringeren Strahlenbelastung für das technische Personal vor allem in einer besseren Schonung der angrenzenden Organe (Lunge und Herz) und einer gleichmäßigeren **Dosisverteilung** im Bestrahlungsvolumen.

**Fisher** zog in den siebziger Jahren aus der **mangelnden Korrelation** zwischen **Operationsradikalität und Therapieerfolg** den Schluss, dass es sich beim Brustkrebs sehr früh um eine **chronische Systemerkrankung** handelt, der mit chirurgischen, also lokalen Maßnahmen allein nicht beizukommen ist. Bestätigt wurde diese Einschätzung durch einige Studien, die die operative Radikalität reduzierten und die systemische Therapie ausweiteten.

Im Zuge dieser Entdeckung veränderte sich gegen Ende des 20. Jahrhunderts die bisherige Vorgehensweise. Bei der **brusterhaltenden Operation** wurde das Organ weitgehend erhalten, das erhöhte Risiko eines Lokalrezidivs wurde durch die konsequente Bestrahlung der Restbrust minimiert. Während man in den Anfängen dieser Ära die Indikationen für eine brusterhaltende Operation sehr streng setzte, hat sich heute das Verhältnis zwischen dem Anteil an ablativen und brusterhaltenden Operationen eindeutig zugunsten der organerhaltenden Methode verschoben. Wichtig für den Erfolg dieses Vorgehens ist die Erfahrung des Operateurs, sowie Art und Timing der **nachfolgenden Chemo- und/oder Strahlentherapie**.

Ein weiterer Schritt, um die Vorgänge des Tumorwachstums zu begreifen, gelang in der Isolierung von verschiedenen **Onkogenen**. Man geht heute davon aus, dass etwa **5 bis 10%** aller Brustkrebsfälle auf **genetische Prädisposition** zurückzuführen sind, bei den Frauen unter 35 Jahren schätzt man diesen Prozentsatz sogar auf 35%. Einerseits kann das Wissen um die genetischen Grundlagen dafür genutzt werden, um Frauen mit einem sehr hohen Erkrankungsrisiko zu finden und engmaschig zu kontrollieren, andererseits eröffnet die Gentechnik durch die Herstellung von **monoklonalen Antikörpern** (z.B. Trastuzumab) ganz neue Wege in der Tumorthherapie. Die Bedeutung für Diagnostik und neue Therapiemöglichkeiten von anderen Oberflächenantigenen wird derzeit untersucht.

Wenn es auch in den vergangenen Jahren nicht gelungen ist, die Heilungsraten des Mammakarzinoms erheblich zu verbessern, haben doch eine Vielzahl von neuen Therapiemöglichkeiten dieser Krankheit etwas von ihrem Schrecken genommen.

Heute werden beide Theorien, die **Halsted-Doktrin**, die das Mammakarzinom als lokales Problem ansieht, und die **Fisher-Doktrin**, die postuliert, dass das Mammakarzinom von Beginn an eine systemische Erkrankung ist, nebeneinander gestellt und geachtet. Der Halsted-Doktrin versucht man durch eine optimale Operationstechnik mit unerlässlich nachfolgender Radiatio gerecht zu werden, der Fisher-Doktrin zollt man Respekt durch den Einsatz von Chemotherapien und/oder Hormontherapie nach der Operation.

Das **Qualität** der Brustkrebstherapie wird man auch zukünftig an der lokalen und regionalen Tumorkontrolle, dem metastasenfremigen Überleben, dem Gesamtüberleben und der Erhaltung der körperlichen Unversehrtheit messen.

## 2.3. Leitlinien in der Therapie des Mammakarzinoms

Die Behandlung des Mammakarzinoms ist eine **interdisziplinäre Herausforderung** an **Operateure, Pathologen, Strahlentherapeuten** und **internistische Onkologen**. Die folgenden Angaben wurde aus dem "**Manual Mammakarzinome**" des Tumorzentrums München entnommen (Sauer, 2001).

### 2.3.1. Operatives Vorgehen

Patientinnen mit der Diagnose „Brustkrebs“ müssen sich nicht nur mit der Tumorerkrankung, sondern unter Umständen mit ganz erheblichen **Veränderungen des charakteristischen weiblichen Erscheinungsbildes** auseinandersetzen, was oftmals zu erheblichen **psychischen Belastungen** führen kann und das Selbstwertgefühl der Frauen enorm beeinträchtigt.

Heute besteht kein Zweifel mehr daran, dass die **nicht verstümmelnde** Behandlungsform der **Radikaloperation** ebenbürtig sind. Durch die Einschränkung der Radikalität der Operation in Verbindung mit adjuvanter Strahlen- oder/und systemischer Therapie ist keine Verschlechterung der Prognose zu erwarten (Cody, 1991; Small, 2001). Viele Studien der vergangenen Jahre haben immer wieder gezeigt, dass die brusterhaltende Therapie in Kombination mit einer post-operativen Radiatio zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven und der Fernmetastasierung führt wie die Mastektomie (Bayerl, 2001; Fisher, 1995b; Hamilton, 1990; Heimann, 1996; Morris, 1997).

Durch moderne brusterhaltende OP-Techniken und eine optimale Strahlentherapie können heute in der Mehrzahl der Fälle **gute bis sehr gute kosmetische Ergebnisse** erzielt werden (Maessen, 1998). Ziel dieses Vorgehens ist es, der Patientin die eigene Brust mit möglichst intaktem Erscheinungsbild und möglichst normaler Konsistenz zu erhalten, ohne jedoch die lokale Tumorkontrolle und die Chancen auf Heilung der Patientin zu gefährden.

Heute kann bei etwa **80%** der primär operablen Brustkrebs-Patientinnen eine **brusterhaltende Therapie** empfohlen werden (Veronesi, 2003). Nur für eine kleine Gruppe von 20 bis 25% stellt die modifizierte radikale Mastektomie das Vorgehen der Wahl dar.

**Indikationen zur brusterhaltenden Therapie sind** (Sauer, 2001):

- Bei einer **günstigen Relation** von Tumorgröße zu Brustvolumen sollte generell eine Brusterhaltung angestrebt werden.
- Die brusterhaltende Therapie kann auch bei Patientinnen mit **ausgedehnter intraduktaler Komponente und eindeutig tumorfreien Resektionsrändern** empfohlen werden. Bei fokalem Exzisionsrandbefall sollte eine erneute Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm angestrebt werden mit dem Ziel der vollständigen chirurgischen Entfernung von residualem invasivem und nicht-invasivem Tumorgewebe.

**Kontraindikationen für die brusterhaltende Behandlung sind:**

- **Inkomplette** Tumoraussschneidung auch nach (evtl. mehrmaliger) Nachresektion
- **Multizentrische** Karzinome (in mehreren Quadranten)
- Zeichen des **inflammatorischen** Karzinoms
- Ausgedehnte **Lymphangiosis carcinomatosa**

Ein Vergleich von Tumorektomie mit Quadrantektomie ergab keinerlei Vorteil für die Quadrantektomie. Das kosmetische Ergebnis ist aber nach alleiniger Tumorektomie besser (Arcangeli, 1998).

### **Axilläre Lymphadenektomie**

Derzeit gehört die **Entfernung der axillären Lymphknoten** Level I und Level II (siehe Abb. 8, Seite 44) zum **Standard** der Mammakarzinomtherapie. Es müssen mindestens **10 Lymphknoten** entfernt werden, um eine **exakte und aussagekräftige Klassifikation** stellen zu können. Liegt in Level II ein Befall vor, kann auch Level III operiert oder bestrahlt werden. Derzeit sollte nur unter **Studienbedingungen** auf die Axilladisektion verzichtet werden.

## 2.3.2. Bestrahlungstechnik

### 2.3.2.1. Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Durch zahlreiche randomisierte Studien ist die **Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle** durch eine **postoperative Strahlentherapie** nach brusterhaltender Operation gesichert. Ohne Radiatio liegt die Rate der **intramammären Rezidive** bei 30 bis 40%, durch die lokale Bestrahlung kann diese Rate auf 5 bis 10% verringert werden (Dalberg, 1997; Dubois, 1988; Fisher, 1995b; Fowble, 1991; Levitt, 1996; Lonning, 1991; Schnitt, 1996).

Die adjuvante, postoperative Radiatio gehört heute zu den unumstrittenen Bestandteilen der Therapie des brusterhaltend therapierten Mammakarzinoms. Der Begriff der **adjuvanten**, „hinzugefügten“ Therapie bezeichnet eine therapeutische Maßnahme, die eine kurative Behandlung unterstützen soll. Ziel der adjuvanten Therapie ist es, klinisch, apparativ und/oder histopathologisch nicht nachzuweisende **Tumorreste oder Mikrometastasen** in heilender Absicht zu behandeln. Es versteht sich, dass eine manifeste Metastasierung ausgeschlossen sein muss. Ziel der adjuvanten Strahlentherapie ist es, die eventuell im Operationsgebiet verbliebenen **lokoregionären Tumorreste** zu vernichten.

Neuere Studien versuchen **Untergruppen** zu finden, bei denen auf die Bestrahlung verzichtet werden kann (Fisher, 1992). Auf eine Radiatio kann derzeit nur verzichtet werden, wenn die Patientinnen in **Studien** mitbetreut werden. Eine gerade (2003) laufende Studie der GABG (German Adjuvant Breast Cancer Group) vergleicht Patientinnen nach brusterhaltender Therapie mit und ohne Strahlentherapie sowie mit und ohne Tamoxifen ([www.gabg.de/studien/gbsg5.html](http://www.gabg.de/studien/gbsg5.html)).

Der **eventuelle Verzicht** auf die postoperative Bestrahlung der Brust wird bei folgender Konstellation diskutiert, wobei immer **alle** nachfolgenden Voraussetzungen erfüllt sein müssen:

- kleine Tumorgöße (< 1 cm)
- hoher Differenzierungsgrad (G1)
- keine Lymphangiome

- keine extensive intraduktale Komponente (EIC)
- positiver Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (> 10 fmol)
- kein axillärer Lymphknotenbefall (pN0)
- Postmenopausenstatus

## Zielvolumina

Das **Zielvolumen** der Mamma und Thoraxwand umfasst die **gesamte Brustdrüse** mit einem **Sicherheitssaum** von 2 cm nach lateral, medial, kranial und kaudal einschließlich der darunterliegenden Thoraxwand mit einem Lungensaum von möglichst nicht mehr als 2 cm. Die Bestrahlung der gesamten operierten Brust ist **unabhängig von T- und N- Stadium** derzeit in **allen** Fällen notwendig. Zum Anschluss an das Bestrahlungsfeld des supraklavikulären Lymphabflussgebietes verläuft die kraniale Feldgrenze wenn möglich durch den medialen Anteil des 2. Interkostalraums.

Moderne Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik vermeiden **Feldüberschneidungen** und minimieren den Anteil des bestrahlten Lungenanteils und des Myokards. Sie halten dadurch die therapiebedingten Nebenwirkungen und Spätkomplikationen gering und erzielen weitgehend gute kosmetische Resultate.

Die **3D-Planung** erfolgt unter Zuhilfenahme der **Computertomographie** mit dem Ziel einer hohen **Dosishomogenität**. Die **Simulation** eines jeden Feldes und **Feldkontrollaufnahmen** am Bestrahlungsgerät sind zur Dokumentation unverzichtbar.

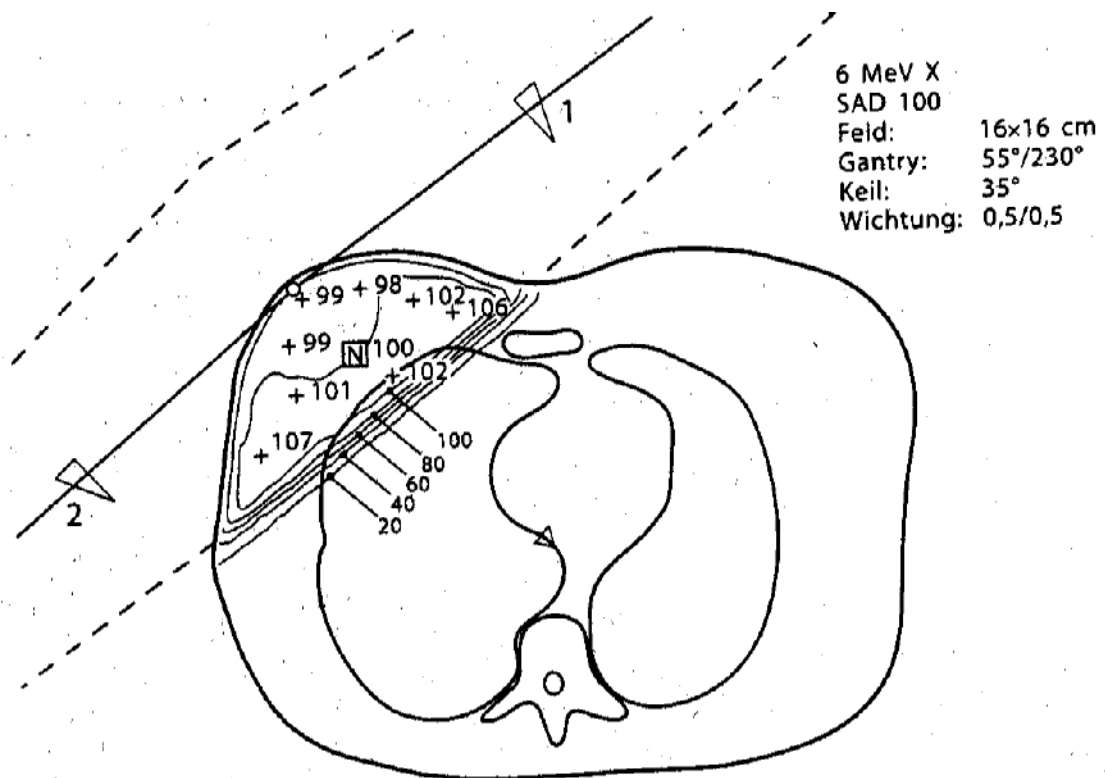
Zur Bestrahlung liegt die Patientin in Rückenlage mit erhobenem bzw. abgewinkeltem Arm.

Die Bestrahlung der Restbrust und der Thoraxwand erfolgt am **Linearbeschleuniger** mit **Photonenstrahlung von 4–6 MV**. Mamma und Thoraxwand werden in der Regel über tangentielle Gegenfelder unter Verwendung von Keilfiltern bestrahlt. Die Einzeldosen liegen bei **1,8 Gy bis 2,0 Gy**, bei einer Fraktionierung von **5 Sitzungen/Woche**. Die Gesamtdosis liegt bei **46 bis 56 Gy** (im allgemeinen 50 Gy). Dosierte wird auf einen Referenzpunkt, der in der Brustmitte mindestens 2 cm unter der Haut zu

wählen ist. Die **Dosisinhomogenität** sollte 10–15% nicht übersteigen (siehe Abb. 1) (Sauer, 2001).

### Abbildung 1: Isodosenverteilung bei Bestrahlung der Restbrust

(Scherer, 1996; S. 675)



**70%** der lokalen Rezidive treten im Bereich des ehemaligen **Tumorbettes** auf, daher wird in diesem Bereich oft eine **lokale Dosiserhöhung (Boost)** vorgenommen. Dazu wird im Bereich des Tumorbettes meist eine kleinvolumige **Elektronenbestrahlung** über ein direktes Feld durchgeführt. Der Referenzpunkt für die Dosisangabe liegt im Maximum der Tiefendosisverteilung. Das Zielvolumen soll mindestens von der 80%-Isodose umschlossen werden. Die Gewebetiefe wird mit Ultraschall oder der Computertomographie bestimmt. Günstig für die Lokalisation des ehemaligen Tumorbettes hat sich eine intraoperative Markierung mittels kleiner Metallclips erwiesen. Die Einzeldosis am Referenzpunkt beträgt **1.8 Gy bis 2.0 Gy** und wird fünfmal wöchentlich appliziert.

Die Höhe der **Boostdosis** ist abhängig vom **R-Status**:

- **R0-Situation** (Tumor ist mehr als 5 mm von den Resektionsrändern entfernt): es werden 10 Gy eingestrahlt.
- „**Nicht eindeutig tumorfreie**“ **Ränder** (2–5 mm Abstand von den Resektionsrändern): Es werden 10–16 Gy eingestrahlt.
- **R1-Situation** (Tumor reicht bis 2 mm an die Resektionsränder heran) werden 16–20 Gy eingestrahlt.

Als **Indikationen** zur Applikation eines Boosts werden **knappe Resektionsränder, peritumorale Lymphangiosis, extensive intraduktale Komponente, negative Hormonrezeptoren, hoher Malignitätsgrad (G3) und junges Alter (< 40 Jahre)** angesehen.

Eine **Aufsättigung** des Tumorbettes wurde in einigen Zentren mittels **Brachytherapie** erreicht. Der erhebliche technische Aufwand und die manchmal nicht optimalen kosmetischen Ergebnisse sprechen einerseits gegen dieses Vorgehen, andererseits reduziert sich aber die **Therapiedauer** beachtlich. Von Vorteil ist dieses Verfahren bei großer Brust, thoraxwandnaher Tumorlokalisation und Resttumor. Allgemein werden dabei in einer Sitzung 10–20 Gy mit einer Dosisleistung von 40–50 cGY appliziert (Harms, 2002; Polgar, 2002a; Polgar, 2002b; Reitsamer, 2002; Sedlmayer, 1996). Eine Alternative ist die **intraoperative Aufsättigung** des Tumorbettes. Die Vorteile dieser Methode liegen einerseits in der deutlich **verkürzten Gesamtbestrahlungszeit** und andererseits in ihrer **Treffericherheit**.

### **2.3.2.2. Bestrahlung der Brustwand nach modifiziert radikaler Mastektomie**

**Hauptziel** der Radiotherapie nach Mastektomie ist die **Verhinderung von Thoraxwandrezidiven und regionären Rezidiven**. Einerseits sind Thoraxwandrezidive oft schwer zu behandeln und können andererseits auch **Ausgangspunkt** einer **sekundären Fernmetastasierung** sein (Hölzel, 2001; Sauer, 2001). Patientinnen nach



Mastektomie bei kleinen Tumoren (T1–T2) werden heute in der Regel nicht mehr nachbestrahlt (Fodor, 2003).

Eine postoperative Radiotherapie ist unter folgenden **Bedingungen** indiziert:

- Befall der **Pectoralisfaszie** oder **Brustwand** (letztere schließt Interkostalmuskeln, Rippen und vordere Serratusmuskeln ein) oder der **Haut**
- Tumor ist **größer als 3 cm** in seiner größten Ausdehnung
- Befall von **mehr als 4 LK** in der Axilla oder **Überschreitung der LK-Kapsel** (Overgaard, 1999)
- ausgedehnte **Lymphangiosis**
- Gefäßeinbrüche
- fraglich tumorfreie Resektionsränder oder positive Resektionsränder

Diskutiert wird über folgende **Konstellationen**: **Multifokalität** (Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten), **Multizentrität** (Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten), **hoher Malignitätsgrad**, **extensive intraduktale Komponente** (EIC), **diffuser Mikrokalk** in der abladierten Mamma, Tumorage in den **medialen** Quadranten, **Alter unter 35 Jahre** und **negativer** Hormonrezeptorstatus.

Das klinische **Zielvolumen** umfasst die Thoraxwand, die von der abladierten Brust ursprünglich bedeckt wurde inklusive der gesamten Ablationsnarbe. Die Feldgrenzen verlaufen medial in Sternummitte und lateral im Verlauf der mittleren Axillarlinie. Die kraniale und kaudale Feldgrenze orientieren sich an der Größe und Lage der kontralateralen Brust. Ein Lungensaum von möglichst nicht mehr als 2 cm wird miterfasst.

Patientenlagerung, Strahlenqualität, Einzel- und Gesamtdosis entsprechen denen bei der homogenen Bestrahlung der Brust im Rahmen des brusterhaltenden Therapiekonzeptes. Die Boostdosis von 10–16 Gy kann kleinvolumig über tangentielle Photonfelder oder mit Elektronen gegeben werden.

Dem Anschluss zwischen den Tangentenbestrahlungen, sowohl bei brusterhaltenden Operation als auch nach Mastektomie, und den Feldern des Lymphabflusses ist besondere Sorgfalt zu schenken, um Dosislücken und Dosisüberschneidungen so gering wie möglich zu halten.

### 2.3.3. Bestrahlung des Lymphabflusses

#### **Arteria mammaria interna - Lymphknotenkette (im Folgenden = MILK)**

Ergebnisse aus prospektiven klinischen Studien, die den Stellenwert der Strahlentherapie der parasternalen LK prüfen, stehen noch aus. Die Vorteile und Risiken (siehe Kapitel 3.2., Fragestellung 2: Folgen der „Sternalfeld“-Bestrahlung) sollten mit den Patientinnen besprochen werden. Das Strahlenfeld, das die MILK behandelt, wird im Folgenden als Sternalfeld bezeichnet.

#### **Indikationen für eine Radiatio des Sternalfeldes sind:**

- Tumorsitz zentral oder in den beiden medialen Quadranten, unabhängig vom Befall der axillären LK
- Befall von 4 und mehr LK, unabhängig vom Primärtumorsitz.

#### **Zielvolumen:**

Lymphknoten entlang der A. mammaria interna liegen in den ersten 5 Interkostalräumen innerhalb 3–4 cm von der Sternummitte. Dabei bestehen zahlreiche Anastomosen zur Gegenseite. Die Metastasierung wird in von kranial nach kaudal abnehmender Häufigkeit beobachtet. Die Feldgrenzen laufen im Einzelnen wie folgt:

- Dorsal: mindestens 1 cm dorsal der Sternumrückfläche nach Computertomographie Befund
- Kranial: 1. ICR bzw. Unterrand des Supraklavikularfeldes
- Kaudal: 5. ICR
- Medial: 1 cm über der Sternummitte nach kontralateral
- Lateral: 5 cm–6 cm von der Sternummitte zur befallenen Seite hin.

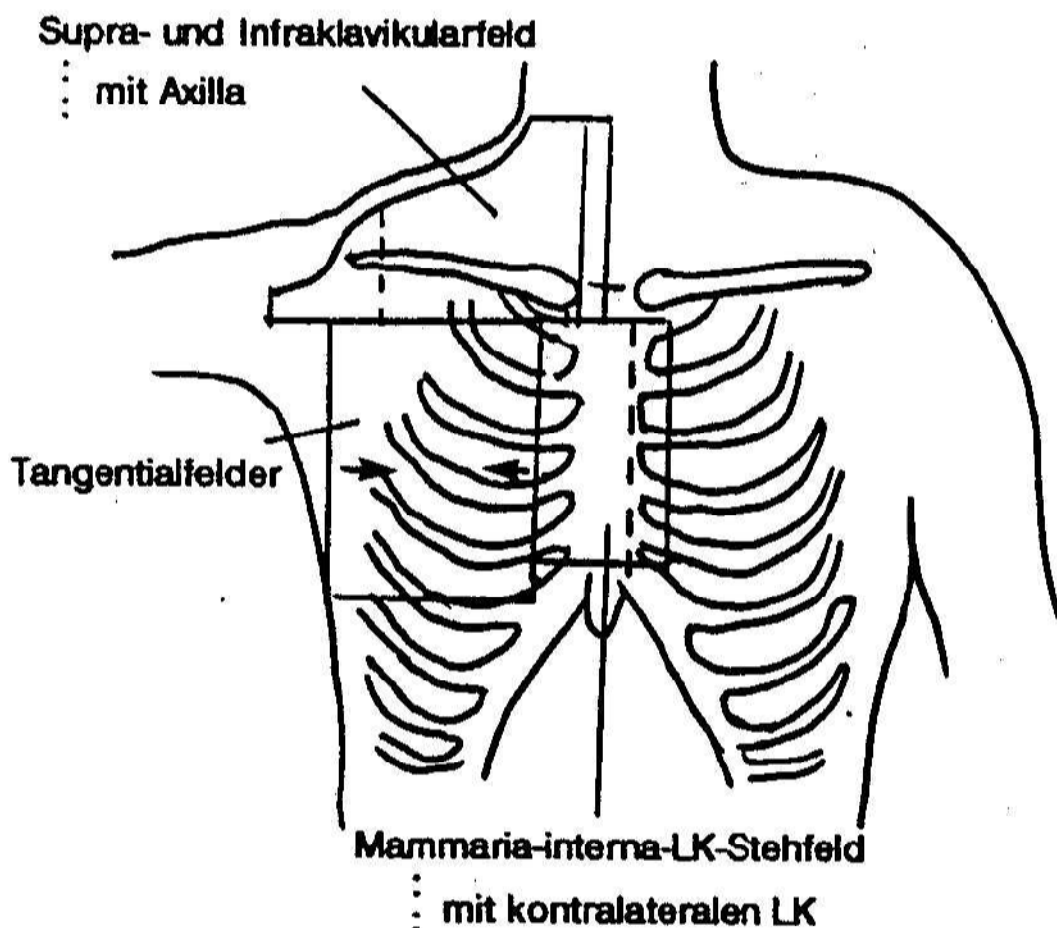
#### **Technik und Dosierung:**

Die einfachste und zugleich sicherste Technik ist ein **direktes Stehfeld**. Bezogen auf den Referenzpunkt, der an der Dorsalsseite des Sternums liegt, beträgt die Gesamtdosis **50 Gy**, eingestrahlt in Einzeldosen von 1,8 Gy bis 2,0 Gy fünfmal pro Woche. Ab einer Photonendosis von **15–30 Gy** wird zur Schonung von Herz, Lunge und mediastinalen Strukturen die Bestrahlung mit **Elektronen angepasster Energie** fortgesetzt. Die Bestrahlungsplanung sollte möglichst unter Zuhilfenahme der Computertomographie, alternativ mit Lymphszintigraphie oder mit Ultraschall erfolgen. Durch

die eingeschränkte Feldlänge kann bei Brusterhaltung eine Unterdosierung im Bereich des inneren unteren Quadranten resultieren. Die Feldausdehnung muss im Einzelfall geprüft werden.

Die Bestrahlung der parasternalen LK erfolgte in Passau in der Regel nur auf der betroffenen Seite („limited field“), d.h. der mediale Feldrand liegt entgegen der Abbildung nicht am gegenseitigen Sternalrand, sondern wie die gestrichelte Linie zeigt, 1 cm neben der Sternummitte. (In verschiedenen Zentren schließt das Strahlenfeld auch die LK der Gegenseite mit ein, „extended field“).

**Abbildung 2: Strahlenfelder in der Übersicht** (Lindner, 1996 – Seite 133)



## **Bestrahlung der supraklavikulären und axillären Lymphknoten**

**Indikationen:** Die Bestrahlung der axillären LK wird heute bei einem kapselüberschreitenden Befall der axillären LK und bei einer nicht erfolgten oder unzureichenden Operation der Achselhöhle empfohlen. Sofern vom Operateur her bekannt ist, wo die LK entfernt wurden, ergibt sich ebenfalls eine Indikation zur Bestrahlung, wenn die befallenen LK in Level II oder III der Axilla gelegen sind (siehe Abb. 8, Seite 44).

Derzeit wird die Bedeutung des Sentinel-Nodes geprüft. Gegebenenfalls wird man in einigen Jahren die Indikationen zur Radiatio des Lymphabflusses modifizieren.

Das **Zielvolumen** der „supraklavikulären LK“ beinhaltet die supraklavikulären LK und die LK der Axillaspitze (Level III). Die Feldgrenzen verlaufen wie folgt:

- Kranial: 1 cm kaudal der Hautgrenze der Schulter
- Kaudal: 2. Interkostalraum
- Medial: laterale Kontur der ipsilateralen Bogenwurzeln zur Myelonschonung
- Lateral: Akromioklavikulargelenk (mit Aussparung des Humeruskopfes)

### **Technik und Dosierung**

Die Bestrahlung der Supraklavikularregion erfolgt über ein **ventrales Stehfeld**. Der Referenzpunkt liegt 3 cm in der Tiefe. Die Einzeldosis soll 2 Gy pro Tag bei fünf Fraktionen pro Woche nicht überschreiten. Die Gesamtdosis beträgt **45 Gy bis 50 Gy**, bezogen auf den Referenzpunkt. Werden wegen supraklavikulären LK-Befalls oder wegen besonders hohem Metastasierungsrisiko 56 – 60 Gy erforderlich, sollte die Einzeldosis 1,8 Gy betragen und grundsätzlich über opponierende Felder eingestrahlt werden.

Die **optimale Sequenz** von Chirurgie, Radiotherapie und adjuvanter Chemotherapie ist bis heute in Diskussion. Simultane Konzepte haben den theoretischen Vorteil, dass sowohl die lokoregionäre als auch die systemische Therapie ohne Verzögerung begonnen werden können. Doch werden stärkere Akutreaktionen und Spätkomplikationen gesehen. Bei jeder Vorgehensweise ist zu bedenken, dass sowohl die Chemo- wie auch die Strahlentherapie umso wirksamer sind, je früher sie begonnen werden. In Passau wurde meist die Radiatio der Chemotherapie angeschlossen.

### 2.3.4. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie

Eine **adjuvante Systemtherapie** durch Chemo- oder Hormontherapie richtet sich gegen vermutete **Mikrometastasen**.

Ein ausführliches Gespräch sollte die betroffene Frau über die Prognose der Erkrankung, Verfügbarkeit, Effektivität und mögliche Nebenwirkungen der geplanten Systemtherapie informieren. Die Entscheidung über Durchführung und Art der adjuvanten medikamentösen Behandlung sollte in jedem Falle patientenorientiert getroffen werden.

Es wurde versucht in nationalen und internationalen Konsensus-Konferenzen einen „Standard“ in der adjuvanten Therapie zu formulieren. Hier sind besonders die **Internationalen Konferenzen zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms**, die alle zwei Jahre in St. Gallen/Schweiz stattfinden, zu nennen:

Folgende Faktoren werden zur **Risikoabschätzung** herangezogen: **Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Histologie, Hormonrezeptorstatus, Grading, Alter < 35 Jahre** (als Hochrisikofaktor).

**Tabelle 1: Adjuvante medikamentöse Behandlung bei Patientinnen ohne und mit Tumorbefall der axillären Lymphknoten (Consensus St. Gallen 2001)**

Risikogruppe	Rezeptor-positiv prämenopausal	Rezeptor-positiv postmenopausal	Rezeptor-negativ prämenopausal	Rezeptor-negativ postmenopausal
N0, niedriges Risiko: T ≤ 1 cm und G1 und ÖR+/PR+ und ≥35 J.	TAM oder nichts	TAM oder nichts	entfällt	entfällt
Alle anderen Konstellationen ≥35 J. (N0, N+)	Ovarsuppression ± TAM oder CT + TAM	N0: TAM oder CT + TAM N+: CT + TAM	CT	CT
< 35 Jahre (N0, N+)	CT + obligate endokrine Therapie	entfällt	CT	entfällt

TAM = Tamoxifen, CT = Polychemotherapie

(Sauer, 2001)

- Im Wesentlichen werden zwei Schemata zur adjuvanten Chemotherapie verwendet. Sechs Zyklen CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil) oder vier Zyklen AC (Adriamycin; Cyclophosphamid) bzw. EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) gelten als Standardtherapie bei null bis drei befallenen Lymphknoten.
- Die Verwendung von Anthrazyklinen in der adjuvanten Situation ergibt gering bessere Überlebenszeiten als die Protokolle, in denen kein Anthrazyklin enthalten ist, so dass bei Hochrisikosituationen (vier und mehr befallene LK und Rezeptornegativität) anthrazyklinhaltige Schemata angezeigt sind. Dabei sollten anthrazyklinhaltige Polychemotherapieschemata mit mindestens drei Substanzen (z.B. 6 x FEC (5-Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid), 6 x FAC (5-Fluoruracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) eingesetzt werden.
- Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie und einer adjuvanten Hormontherapie ist **additiv**. Somit sollte allen Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren, bei denen keine Kontraindikationen vorliegen und die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, eine adjuvante antihormonelle Therapie mit Tamoxifen empfohlen werden. Diese erfolgt in der Regel sequentiell, d.h. nach Beendigung der Chemotherapie.
- **Tamoxifen** in einer Dosierung von 20mg/Tag über fünf Jahre stellt derzeit die adjuvante endokrine Therapie der Wahl bei allen postmenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen dar.
- Bei negativen Hormonrezeptoren ist eine Hormontherapie nicht indiziert.
- Eine **Ovarablation** kann durch **GnRH-Analoga**, **chirurgische Entfernung** oder **Radiomenolyse** (Radiatio des kleinen Beckens mit einer Dosis von 3 x 3 Gy) erreicht werden.

## 2.4. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Insgesamt wird die Bestrahlung der Brust gut vertragen. Man unterscheidet **Früh-** und **Spätreaktionen**. Der Grad der Nebenwirkungen hängt von dem bestrahlten **Volumen**, der **Fraktionierung**, den **Einzel- und Gesamtdosen** sowie der Vorbehandlung der Patientinnen ab (Fehlauer, 2003).

Seit vielen Jahren wurden die Nebenwirkungen der Radiotherapie nach den **RTOG/EORTC** (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) Vorgaben klassifiziert. 1995 wurden modifizierte Kriterien veröffentlicht: **LENT-SOMA** (= late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic). Bei einem Vergleich von beiden Kriterien schneidet das LENT/SOMA-Schema besser ab und wird wohl in der Zukunft die RTOG-Einteilung ablösen (Hoeller, 2003; LENT SOMA tables, 1995).

### **Frühkomplikation während und kurz (bis zu 6 Monate) nach der Therapie:**

- Erythem der Haut
- Strahlenpneumonitis
- Perikarditis
- Brustschmerzen (Rayan, 2003)
- Schwellung der Brust
- Lymphödem des Armes der betroffenen Seite

### **Spätkomplikationen:**

- Ödem in der bestrahlten Brust
- Lymphödem im Arm auf der betroffenen Seite (das Risiko für ein Lymphödem steigt mit der Bestrahlung des axillären und supraklavikulären Lymphabflusses (1–9% (Budach, 2001; Powell, 2003))
- Teleangiektasien (6–13% (Budach, 2001))
- Weichteilnekrosen (1% (Budach, 2001))
- Fibrosierung/Schrumpfung der Brust (2–5% (Budach, 2001))
- Perikardfibrose (1% (Budach, 2001))
- Pleuraergüsse und Lungenfibrose (1% (Budach, 2001))
- Rippennekrosen (1–4% (Budach, 2001))
- Armplexusschädigung (1% (Budach, 2001))

- Myositis der Brustmuskulatur (bis 5% (Budach, 2001))
- Wundheilungsstörungen
- Hyperpigmentierung
- Brustschmerz (Rayan, 2001)
- Einschränkung der Schulterbeweglichkeit
- Auslöser für strahleninduzierte Zweitmalignome (z.B. Ösophaguskarzinome) (Matheson, 2002)

Die Reaktion von gesundem Gewebe auf Strahlung ist sehr **heterogen** (Emami, 1991; Popanda, 2003; Rosen, 1999; Turesson, 1996). Viele Untersuchungen wurden gemacht, um die Reaktion auf die Strahlentherapie besser abschätzen zu können, haben jedoch zu keinen konkreten Ergebnissen geführt.



## **3. Fragestellungen**

### **3.1. Fragestellung 1: Überprüfung der Prognosefaktoren**

Anhand vorliegender Daten wird untersucht, ob bereits etablierte Prognosefaktoren verifiziert werden können. Untersucht wurden folgende Faktoren:

- **TNM - Status**
  - Tumorgröße
  - Lymphknotenbefall der Axilla
- **Morphologie des Tumors**
  - Grading
- **Hormonrezeptorstatus**
- **Alter bei Therapiebeginn**

#### **3.1.1. Tumorgröße**

In verschiedenen Arbeiten wurde immer wieder auf die Primärtumorgröße als Prognosefaktor hingewiesen (Aaltomaa, 1992a; Carter, 1989; Isaacs, 2001). Man geht davon aus, dass mit zunehmender Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit einer metastatischen Ausbreitung zunimmt. Je größer der Tumordurchmesser, desto geringer ist die Überlebenszeit (im folgenden = ÜLZ), das konnte mehrfach nachgewiesen werden (Rosen, 1993). Frauen mit kleineren Tumoren profitieren von einer Strahlentherapie oft mehr als Frauen mit großen Tumoren, wurde in der Literatur beschrieben was mit dieser Vorstellung gut zu erklären ist (Tubiana, 1999).

**Es wird untersucht, ob sich die ÜLZ bei verschiedenen Tumorgrößen unterscheiden. Zusätzlich wird der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Lymphknotenbefall in der Axilla überprüft.**

### 3.1.2. Lymphknotenstatus

Als unbestritten einer der wichtigsten Prognosefaktoren wird immer wieder der axilläre Lymphknotenstatus beschrieben (Carter, 1989). Die mit dem Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen verbundene Zehnjahresmortalität ist etwa **30%** höher als bei nicht befallenen Lymphknoten. Sie wird daher als so aussagekräftig erachtet, dass in diesem Fall die Indikation zur adjuvanten systemischen Therapie allgemein anerkannt wird. Einen wesentlichen Einfluss hat hierbei die Zahl der befallenen LK. Mit **einem** befallenen LK liegt die Zehnjahresmortalität mit **40%** etwa 10% höher als bei negativem LK-Befall, bei 10 und mehr befallenen LK dagegen liegt die Mortalität bei **80–90%**.

**In dieser Arbeit wird überprüft, ob mit zunehmendem axillären Lymphknotenbefall die ÜLZ der Frauen abnimmt.**

### 3.1.3. Grading

Das Grading, das sich aus einer Vielzahl von histo- und zytologischen Faktoren zusammensetzt, wird oftmals als Prognosefaktor beschrieben: je höher das Grading und somit der Malignitätsgrad des Tumors, desto schlechter die Prognose (Contesso, 1987).

**Die Relevanz des Gradings für die ÜLZ wird untersucht.**

### 3.1.4. Hormonrezeptorstatus

Positive Hormonrezeptoren sind nicht nur ein wichtiger aussagekräftiger Prognosefaktor, sondern eröffnen auch therapeutisch ein weites Feld, sowohl im adjuvanten als auch im metastasierten Stadium. Über den sehr günstigen Einfluss von Tamoxifen auf das tumorfreie Überleben liegen viele Studien vor (Dalberg, 1998).

**Es wird untersucht, ob Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren eine günstigere Prognose haben als Frauen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus.**

### **3.1.5. Alter**

Viele Arbeiten beschreiben das Alter unter 40 Jahre als einen negativen Prognosefaktor für das gehäufte Auftreten von Lokalrezidiven und somit einer Verkürzung der Überlebenszeit.

**Anhand der vorliegenden Daten wird die Aussage überprüft, ob Patientinnen unter 40 Jahren eine höhere Rate an Lokalrezidiven aufweisen.**

## 3.2. Fragestellung 2: Folgen der Sternaufeldbestrahlung

### **Begriffsklärung:**

Unter dem Begriff „**Sternaufeld**“ (im folgenden = **SF**) wird das Strahlenfeld verstanden, das die **Lymphknotenkette der Arteria mammaria interna** (im folgenden = **MILK**) behandelt.

In der aktuellen Literatur über die gängigen Behandlungsstrategien des Mammakarzinoms wird die Bestrahlung des SF sehr unterschiedlich bewertet. In einigen Untersuchungen wurde der Verdacht geäußert, dass Patientinnen, die im Bereich der MILK bestrahlt wurden, einerseits einen Überlebensvorteil gegenüber den nicht in diesem Gebiet bestrahlten Patientinnen aufweisen, andererseits aber durch die Strahlenbelastung des Herzens, die durch dieses Feld am höchsten ist, eine erhöhte Mortalität an Herzerkrankungen aufweisen und sich so der Vorteil verliert.

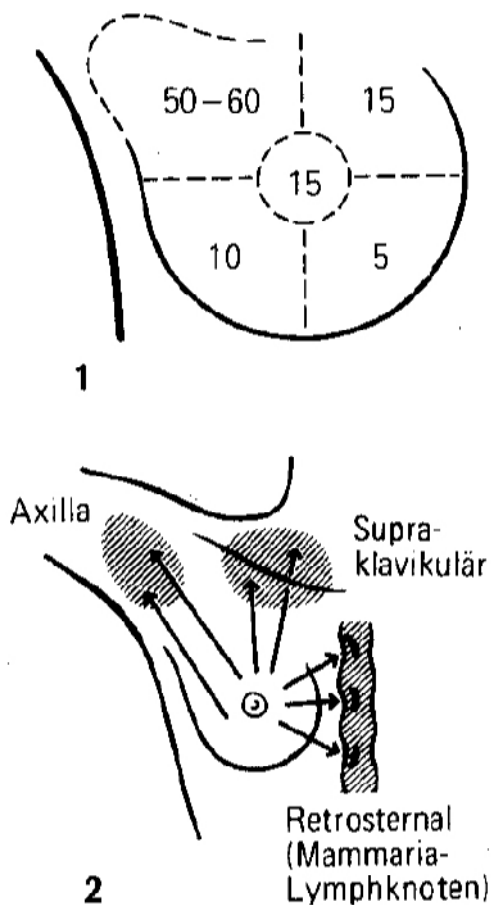
**Ein Versuch zur Klärung des Sachverhalts in dieser Untersuchung ist der Vergleich einer Gruppe mit SF-Bestrahlung mit einer Gruppe ohne SF-Bestrahlung bezüglich der Überlebenszeit und der Rate an „interkurrenten“ Todesfällen.**

Unter der Kategorie „interkurrenter Tod“ wurden alle Todesfälle gerechnet, die nicht durch das Mammakarzinom oder einen Zweitumor bedingt waren. Eine weitere Untergliederung in kardiale und nicht kardiale Todesfälle ist durch unsere Daten nicht möglich.

### **3.2.1. Hintergrund der Sternaufeldbestrahlung**

Die Vorstellung der Notwendigkeit der Bestrahlung des SF ergibt sich aus dem Lymphabfluss der Brustdrüse. Die Lymphe aus den beiden lateralen Quadranten fließt größtenteils über die axillären LK ab. Die beiden inneren Quadranten sowie der zentrale Bereich zwischen inneren und äußeren Quadranten wird über infra- und supraklavikuläre LK und die LK-Kette der A. mammaria interna abgeleitet.

**Abbildung 3: Lymphabfluss der Brustdrüse** (Schmidt-Matthiesen, 1995)



**Mammakarzinom:**  
1: Lokalisationshäufigkeit (%) in den verschiedenen Quadranten; 2: Metastasierungswege

In den 60er Jahren wurden im Zuge von möglichst **großer Radikalität** neben der gesamten Brustdrüse auch die **MILK operativ entfernt** (Veronesi, 1981). Aufgrund der **hohen Letalität und der fehlenden Verbesserung der Überlebensraten** durch diesen großen Eingriff wurde diese Behandlungsoption schnell wieder aufgegeben. Im Lauf der kommenden Jahre wurden nicht nur die Operationstechniken, sondern auch die adjuvanten Therapien (Radiotherapie und systemische Therapie) verändert und verbessert (Cody, 1991). Eine Entfernung der MILK gehört heute nicht zum Standard.

Freedman beschrieb einen Zusammenhang zwischen einem Befall der axillären LK und denen der MILK (Freedman, 2000).

**Tabelle 2: Befall der MILK in % in Abhängigkeit von axillärem Status und dem Tumorsitz**

<b>Tumorsitz</b>	<b>Axilla positiv</b>	<b>Axilla negativ</b>
<b>innere Quadranten</b>	44–65%	12–14%
<b>zentraler Bereich</b>	43–63%	0–10%
<b>äußere Quadranten</b>	19–42%	3–8%
<b>gesamte Brust</b>	28–52%	6–9%

Bei einem Befall der axillären LK sind in 19–65% der Fälle auch die MILK befallen, bei einem negativen Befund in der Axilla sind es immerhin noch 0-14%.

Der **Sitz des Primärtumors** in den beiden **inneren** Quadranten oder im **zentralen** Bereich wird immer wieder mit einem Befall der MILK in Zusammenhang gebracht (Arriagada, 1988; Freedman, 2000b). Veronesi beschreibt in mehreren Arbeiten ähnliche Ergebnisse in Abhängigkeit vom Tumorsitz, daneben aber auch einen deutlichen Zusammenhang zwischen Befall der parasternalen LK und dem der axillären LK (Veronesi 1981, Veronesi, 1985). Eine schlechtere Prognose für medial sitzende Tumoren in Hinblick auf die Überlebenszeit und das Risiko einer Fernmetastasierung wurde mehrfach berichtet (Cody, 1995; Zucali, 1998). Der Lymphabfluss der medialen Quadranten erfolgt weitgehend über die retrosternalen LK, die Verbreitung der Tumorzellen in die Lunge oder durch das Zwerchfell in die Oberbauchorgane ist so leicht möglich.

Der Befall der MILK scheint nicht nur mit dem Befall der axillären LK, sondern auch mit der Tumorgöße in Zusammenhang zu stehen. Veronesi beschreibt ein erhöhtes Risiko des Befalls der MILK für Tumoren von mehr als 2 cm Durchmesser oder mehr als 3 befallene axilläre LK. Für Frauen unter 40 Jahren ist das Risiko ebenfalls erhöht (Veronesi, 1983).

**Die Bestrahlung des SF dient der Sanierung der MILK, wodurch man sich auf lange Sicht eine Verringerung der Fernmetastasierung und somit einen Anstieg der Überlebensraten erwartet.** Hinweise zur Unterstützung dieser These gibt es in mehreren Arbeiten (Arriagada, 1988). Neuere Arbeiten widerlegen den positiven Effekt der SF-Bestrahlung (Fowble, 2001; Obedian, 1999).

### 3.2.2. Risiken der Sternaufbestrahlung

Bei der Bestrahlung der MILK ergibt sich die Schwierigkeit, einerseits die Lymphknotenkette mit einer effektiven, homogenen Dosis zu behandeln und dabei andererseits Herz und Lunge maximal zu schonen (Delaney, 2000; Hurkmans, 2000; Krasin, 2000; Landau, 2001; Lievens, 2001; Marks, 1994; Sautter-Bihl, 2002). Inhomogenitäten in der Dosisverteilung können lokal zu einer Unterdosierung und so zu einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven führen. „Hot Spots“ führen zu einem Anstieg der lokalen Spät komplikationen.

Mehrere Arbeiten untermauerten die Beobachtung, dass die Rate der Todesfälle durch Herzerkrankungen aufgrund der Strahlenbelastung am Herzen erhöht ist. (Cuzick, 1994; Gagliardi, 1996; Gyenes, 1998; Rutqvist, 1992; Farago, 1991) Es gibt Hinweise, dass sich ein negativer Effekt der Radiatio vor allem bei Patientinnen zeigt, deren Tumor in der linken Brust saß (Rutqvist, 1990; Rutqvist, 1993). Farago und Gyenes fanden keinen Unterschied bezüglich der bestrahlten Seite (Farago, 1991).

#### Mögliche Folgen der Strahlung auf das Herz:

- Es traten gelegentlich vorübergehende **Perikard-Irritationen** mit vorübergehendem Perikarderguss auf, die in sehr seltenen Fällen zu klinischen Problemen führen. Diese Veränderungen bildeten sich ohne Therapie zurück.
- Die Radiatio führt zu Veränderungen in der **Mikrozirkulation** des Myokard und die dadurch vermehrte **Fibrose des Myo- und Perikards** bedingt Funktionseinschränkungen (Lind, 2003).
- Die Strahlendosen am Herzen führen zu **vermehrter Arteriosklerose der Koronarien** und so zu einem Anstieg der Herzinfarkttrate.

- Es wurde ein Anstieg der Rate für eine **KHK** gesehen, nicht jedoch für eine linksventrikuläre Dysfunktion. Gyenes beschreibt eine Rate von 25% Patientinnen, die Veränderungen in der Szintigraphie zeigen (Gyenes, 1994; Zambetti, 2001).
- Es wurden bei 35–45% der mit früheren Techniken bestrahlten Patientinnen **T-Wellen Veränderungen** beschrieben (Strender, 1986; Lindahl, 1983).
- Der negative Effekt der Bestrahlung ergibt sich aus einer **Kombination der Nebenwirkungen** an Herz und Lunge (Pneumonitis, Lungenfibrose).
- Die **Kardiotoxizität** einiger Chemotherapeutika kann durch die Strahlung auf das Herz **potenziert** werden (Johansson, 2002).

Die Daten des Passauer Krankengutes werden, soweit die Informationen dazu verfügbar sind, auf diese Fragestellung untersucht.



### 3.3. Fragestellung 3: Bedeutung des Lokalrezidivs

Das Ziel aller Therapiemodalitäten ist die **Gesundung der Patientinnen**, sprich die **Verhinderung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen**.

#### Definition:

**Als Lokalrezidiv wird ein erneutes Auftreten der Tumorerkrankung nach brusterhaltendem Vorgehen im Bereich der Mamma, nach Mastektomie im Bereich der Brustwand bzw. der Narbe bezeichnet** (Sauer, 2001).

#### Problematik der Definition:

Die Abgrenzung von Brustwandrezidiven nach Mastektomie zu einer Hautmetastasierung ist nicht geklärt. Ebenso ist die Unterscheidung zwischen einem ipsilateralen Rezidiv und einem „echten“ Zweitkarzinom meist schwierig.

Mehrere Entstehungsmechanismen werden diskutiert. Vor allem bei brusterhaltender Therapie wird immer wieder auf die Möglichkeit einer unvollständigen Primärtherapie (Tumorentfernung nicht im Gesunden, unerkannte multifokale Herde) hingewiesen. Als Ursache kommt auch ein asynchron multifokal entstandener Tumor oder ein ipsilateraler Zweittumor in Frage (Haffty, 1993, Smith, 2000).

Meist wird das Lokalrezidiv mit einer **schlechten Prognose** verbunden. Die Frage ist, ob das Lokalrezidiv der Ausgangspunkt für eine Generalisierung sein kann oder nur eine Manifestation eines von Haus aus aggressiven und metastasierungswilligen Tumors ist (Hölzel, 2001). In 25–55% der Fälle ist das Lokalrezidiv bereits mit einer Fernmetastasierung verbunden.

Ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung eines Lokalrezidivs als Faktor zur Abschätzung der weiteren Prognose ist der Zeitpunkt des Auftretens. Ein spätes Auftreten des Rezidivs scheint mit einer besseren Prognose verbunden zu sein. Ein frühes lokoregionäres Rezidiv kann bei Primärtumoren mit sehr ungünstiger Prognose Ausdruck einer Generalisierung sein. Tritt ein Lokalrezidiv alleine ohne gleichzeitige Fernmetastasierung auf, besteht prinzipiell eine erneute kurative Chance.

In jedem Falle sollte eine erneute operative Sanierung angestrebt werden. Bei primär brusterhaltender Therapie kann je nach Größe und Lage des Rezidivs nochmals eine Brusterhaltung angestrebt werden. Ausgedehnte Rezidive können plastisch-chirurgische Operationen zur Defektdeckung notwendig machen. Die histopathologische Untersuchung des gewonnenen Tumorgewebes ist unerlässlich, um über nachfolgende systemische Therapie eine Entscheidung treffen zu können.

**Heute ist unbestritten, dass durch die Strahlentherapie die Rate an Lokalrezidiven signifikant vermindert werden kann.** Lang war umstritten, ob sich dies auch in einer verlängerten ÜLZ niederschlägt. Zwischenzeitlich liegen drei große Studien vor, die gezeigt haben, dass **durch die bessere lokale Kontrolle die ÜLZ steigt** (Overgaard, 1997; Overgaard, 1999; Ragaz, 1997). Die Fisher-Doktrin postuliert, dass es sich beim Mammakarzinom bereits bei der Diagnosestellung um eine systemische Erkrankung handelt. Gegen diese Hypothese spricht, dass durch die verbesserte lokale Kontrolle auch das Gesamtüberleben zugenommen hat. Die Halsted-Doktrin dagegen sieht im Mammakarzinom ein weitgehend lokales Problem. Die verbesserten ÜLR durch die Bestrahlung der Restbrust und des Lymphabflusses sprechen dafür. Andererseits mag an dieser Stelle daran erinnert werden, dass in allen Arbeiten die Studienzweige mit sowohl lokaler Bestrahlung als auch systemischer Therapie in Form von Chemotherapie oder Hormontherapie die jeweils besten Ergebnisse zeigten. Dies spiegelt sich auch in den derzeit geltenden Leitlinien wider. Eine Kombination aus lokalen und systemischen Therapiemaßnahmen ist notwendig, um eine Tumorheilung zu erreichen.

Patientinnen mit Fernmetastasen sind derzeit unheilbar, obwohl dank neuer Medikamente die Lebensqualität und auch die Überlebenszeiten deutlich verbessert werden konnten.

**Es soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidives und einer Fernmetastasierung gibt.**

**Welche Aussagen können bezüglich der Prognose von Patientinnen nach dem Auftreten eines Lokalrezidives gemacht werden?**

## **4. Patientengut**

### **4.1. Erhebung der Daten**

In diese Untersuchung wurden alle **Patientinnen mit Mammakarzinom** einbezogen, die in der Zeit vom **01.01.1981 bis zum 31.12.1990** in der Abteilung für Strahlentherapie in Passau ihre adjuvante Bestrahlung aufgenommen haben. Es wurden insgesamt **1002** Patientinnen im Alter von **23** bis **86** Jahren beobachtet.

Bei allen Patientinnen erfolgte zum **Staging** vor Strahlentherapie eine **Röntgenaufnahme des Thorax, eine Ultraschall-Untersuchung des Abdomens und/oder eine Computer-Tomographie des Oberbauches, ein Knochenszintigramm und eine gründliche körperliche Untersuchung.**

Das Einzugsgebiet der strahlentherapeutischen Abteilung erstreckt sich auf den gesamten Landkreis Passau sowie die angrenzenden Landkreise Rottal-Inn, Altötting, Mühldorf, Dingolfing-Landau, Deggendorf, Straubing-Bogen, Regen, Freyung-Grafenau, Cham und das angrenzende Oberösterreich.

Die Daten wurden in Form einer anonymisierten Datenbank von allen 1002 Patientinnen gesammelt.

Die primären Daten wurden den Krankenblättern der Strahlentherapie entnommen. Ein Teil der Frauen wurde über viele Jahre in Passau kontrolliert und so der weitere Verlauf dokumentiert. Über Arztbriefe wurden Daten aus anderen Abteilungen und Krankenhäusern in die Untersuchung mit einbezogen.

Um den Verlauf der Tumorerkrankung der Patientinnen beurteilen zu können, bei denen uns das Follow-up nicht bekannt war, wurde ein Fragebogen an die jeweiligen Hausärzte versendet. Konnten auch so nicht die entsprechenden Informationen eingeholt werden, wurden die Patientinnen selbst oder deren Angehörige kontaktiert. In telefonischen Gesprächen wurde der Verlauf erfragt. Verblieben nach diesen

Gesprächen noch Unklarheiten wurden die weiter behandelnden Abteilungen oder Ärzte kontaktiert.

In Anbetracht der langen Beobachtungszeit von bis zu 20 Jahren gestalteten sich die Nachforschungen manchmal recht langwierig und schwierig.

#### **4.1.1. Einschlusskriterien**

- histologisch gesichertes und operiertes Mammakarzinom
- Fehlen von Fernmetastasen bei der Diagnosestellung
- Beginn der Radiatio im Zeitraum vom 01.01.1981 bis zum 31.12.1990
- abgeschlossene postoperative Bestrahlungstherapie

#### **4.1.2. Ausschlusskriterien**

- Vorliegen einer anderen Tumorerkrankung vor der Brustkrebserkrankung
- bereits früher behandelte maligne Brusttumoren
- Vorliegen einer Metastasierung
- männliche Patienten mit Mammakarzinom
- Abbruch der Strahlentherapie

#### **4.1.3. Untersuchungsparameter**

Es wurden folgende Parameter in die Untersuchung mit einbezogen:

- Alter bei Diagnosestellung
- Menopausenstatus
- befallene Seite
- Tumorstadium
- Lymphknotenstatus
- Grading

- Histologie
- Hormonrezeptorstatus
- Sitz des Primärtumors
- OP-Art
- OP-Datum
- Art der Radiatio
- weitere Tumorthherapie (Hormontherapie, Chemotherapie)
- Beginn der Radiatio
- Status und Datum am Ende der Untersuchung
- Auftreten von:
  - Lokalrezidiv
  - Lymphknotenmetastasen
  - Fernmetastasierung und
  - Zweitumoren jeweils mit Lokalisation und Datum.

#### **4.1.4. Endpunkt der Untersuchung**

Das Ende der Untersuchung wurde unter Rubrik „Status“ und „letzte Nachricht“ beschrieben. Den Endpunkt der Untersuchung stellen zum einen das Todesdatum, zum anderen der Zeitpunkt der letzten Nachricht und eine Beurteilung des Verlaufes der Tumorerkrankung dar. Der Zeitpunkt der letzten Nachricht von lebenden Personen musste mindestens im Jahr 1999 liegen, woraus sich eine Beobachtungszeit kürzestens von 8 Jahren ergibt, längstens von 20 Jahren bei Patienten, von denen wir die „letzte Nachricht“ im Jahr 2001 erhalten haben. Der Abschluss der Erhebung erfolgte am 1. September 2001.

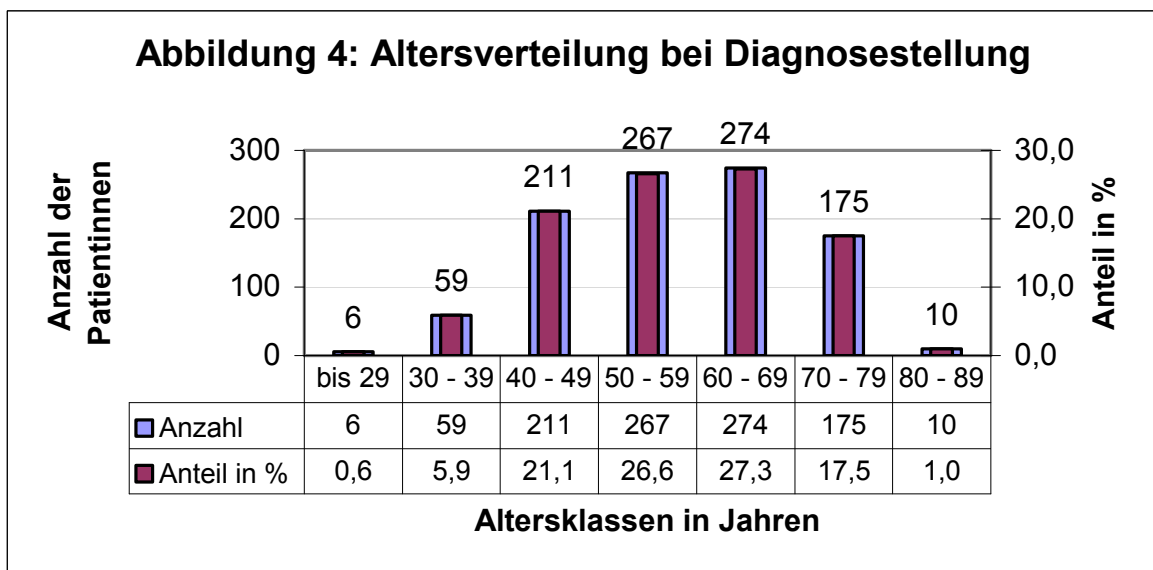
**Die mittlere Nachbeobachtungszeit liegt bei 10,2 Jahren.**

## 4.2. Daten der Patientinnen

### 4.2.1. Alter bei Diagnosestellung

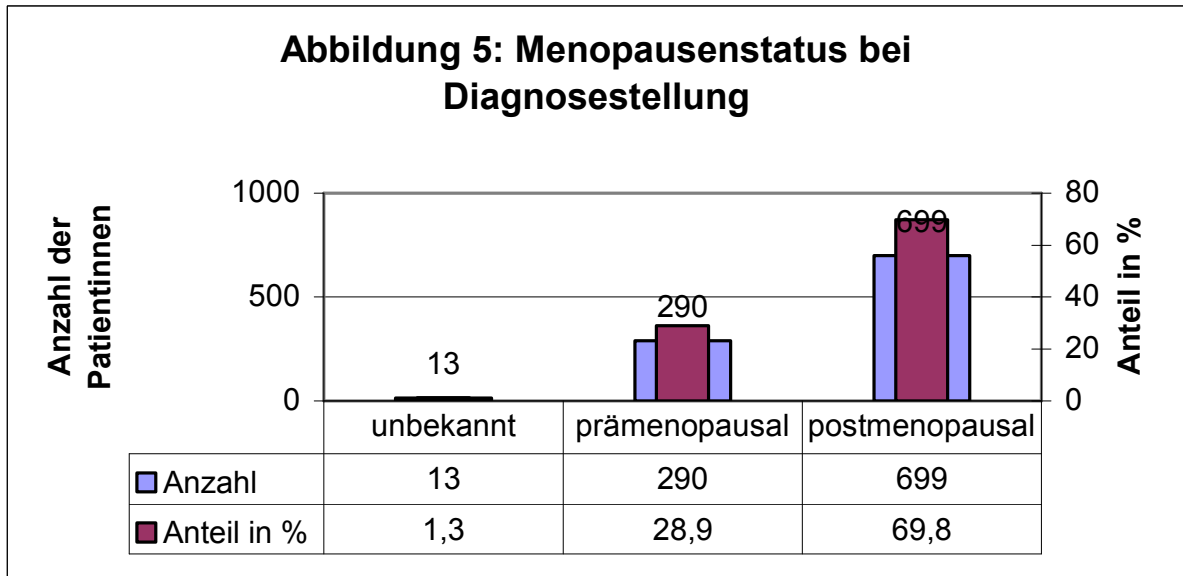
Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung **23** Jahre alt, die älteste Frau, die unter diesen Vorgaben bestrahlt wurde, war **86** Jahre alt.

**Der Mittelwert beträgt 58,3 Jahre.**



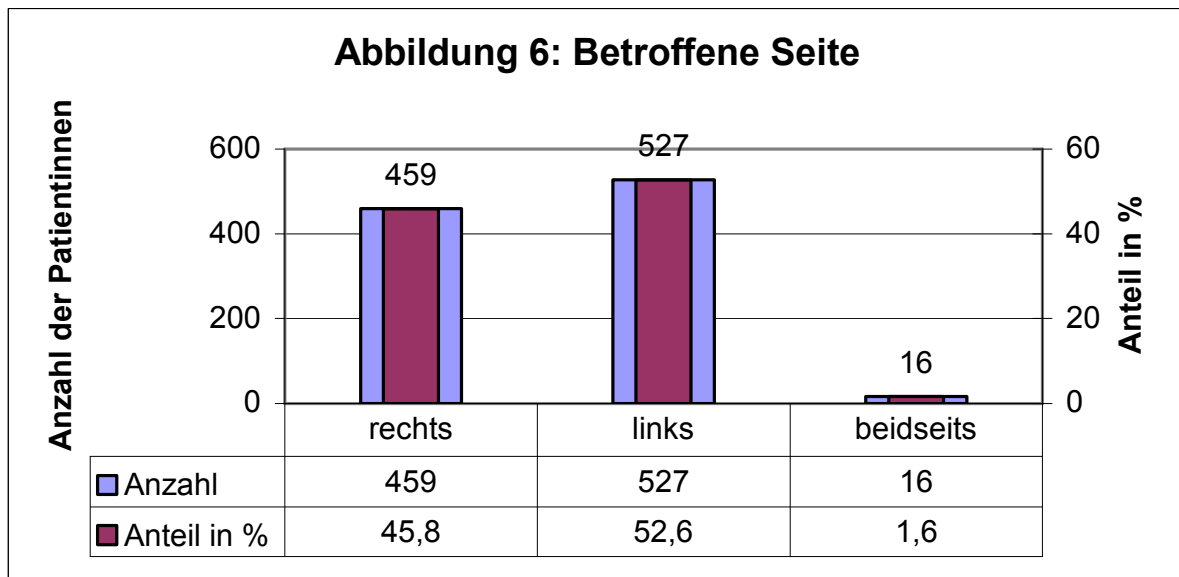
## 4.2.2. Menopausenstatus

Von den insgesamt **1002 (= 100%)** behandelten Patientinnen waren **290 (= 28,9%)** Frauen prämenopausal, **699 (= 69,8%)** Frauen befanden sich bereits in der Menopause, von **13 (= 1,3%)** Patientinnen kann diesbezüglich keine Angabe gemacht werden, da sich in den Daten keine Hinweise fanden.



### 4.2.3. Betroffene Seite

Bei **459 (= 45,8%)** Patientinnen war die rechte Brust befallen, bei **527 (= 52,6%)** Patientinnen die linke Brust, bei **16 (= 1,6%)** Frauen waren primär beide Seiten betroffen.



Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Prognose von Patientinnen, bei denen beidseits **synchron** ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Im Vergleich zu **metachron** entstandenen Tumoren wurden gleiche oder schlechtere Ergebnisse gefunden (Carmichael, 2002; Fung, 1997).

In der vorliegenden Untersuchung traten bei 16 Patientinnen zeitgleich in beiden Brüsten Tumoren auf. Von den 16 Patientinnen lebten am Ende der Untersuchung fünf Frauen tumorfrei, zwei waren zwischenzeitlich interkurrent und neun Patientinnen an den Folgen des Mammakarzinoms verstorben. Die mittlere ÜLZ betrug **9,2 Jahre**.

**Tabelle 3: Status der Patientinnen mit synchron entstandenen Tumoren am Ende der Untersuchung**

Status	lebt, tumorfrei	†, interkurrent	†, Mamma-Ca	gesamt
Anzahl	5	2	9	16
Anteil in %	31,25	12,5	56,25	100



**Tabelle 4: Status der Patientinnen mit metachron entstandenen Tumoren am Ende der Untersuchung**

Status	lebt m. Zweittumor	†, interkurrent	†, Mamma-CA	gesamt
Anzahl	8	0	45	53
Anteil in %	15,1	0	84,9	100,0

Die Dauer bis zum Auftreten des Tumors der Gegenseite betrug **3 Monate** bis zu **14,2 Jahre**, im Mittel **4,6 Jahre** (Intervall zwischen Primäroperation und Auftreten des Tumors in der Brust der Gegenseite).

Die mittlere ÜLZ betrug **9,6 Jahre** (Intervall zwischen Operation der ersten Seite bis zum Ende der Untersuchung).

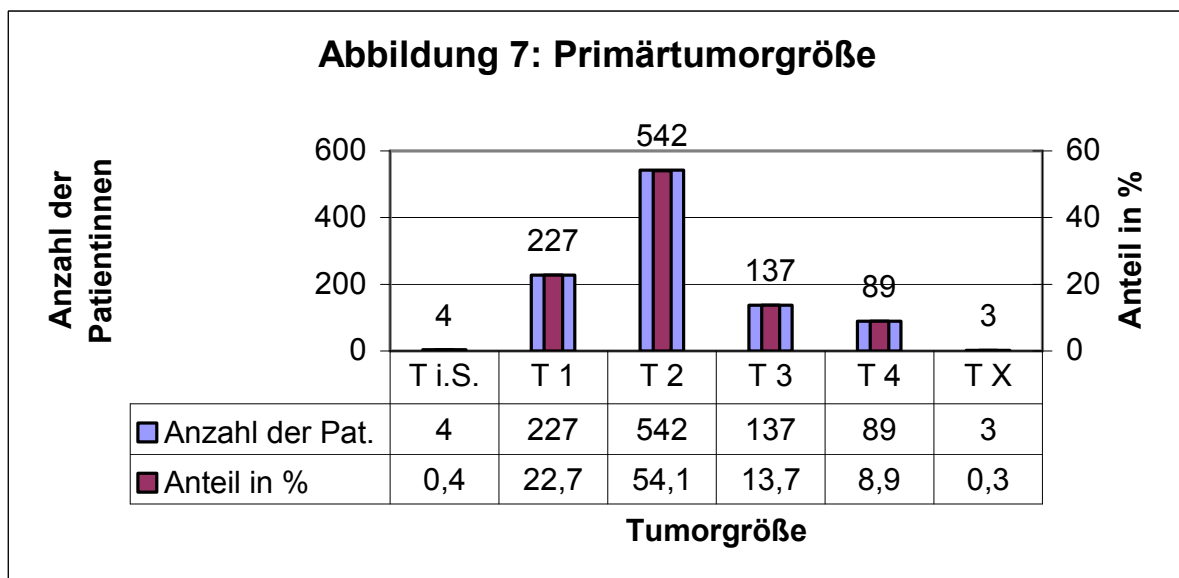
Wenn man diese Zeiten mit der **ÜLZ des Gesamtkollektivs von 10,2 Jahren** vergleicht, ist der Unterschied relativ gering.

## 4.3. Merkmale der Tumoren

### 4.3.1. Tumorgroße

Bei allen Patientinnen wurde eine chirurgische Entfernung und eine histologische Aufarbeitung des Tumors durchgeführt.

Bei 227 (= 22,7%) Patientinnen wurde ein T1, bei 542 (= 54,1%) Patientinnen ein T2, bei 137 (= 13,7%) Frauen ein T3, bei 89 (= 8,9%) Frauen ein T4-Tumor diagnostiziert. 4 (= 0,4%) Patientinnen hatten ein Carcinoma in Situ. Bei 3 (= 0,3%) Patientinnen war die Tumorgroße (TX) unbekannt.



**Tabelle 5: T-Stadium Einteilung** (Hermanek, 1987)

<b>TiS</b>	Carcinoma in Situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in Situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren TU.
<b>T1</b>	Tumor <b>2 cm oder weniger</b> in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor <b>mehr als 2 cm</b> , aber <b>nicht mehr als 5 cm</b> in größter Ausdehnung.
<b>T3</b>	Tumor <b>mehr als 5 cm</b> in größter Ausdehnung
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit <b>direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut</b> .
<b>TX</b>	<b>Tumorgroße unbekannt</b>

**Tabelle 6: TNM-Stadieneinteilung der Tumoren** unter Berücksichtigung von Tumorgröße (T), Lymphknotenstatus (N) und Metastasierungsverhalten (M) (Hermanek, 1987)

<b>Stadium 0</b>	TiS	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IIa</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadium IIb</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIa</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 / N2	M0
<b>Stadium IIIb</b>	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1

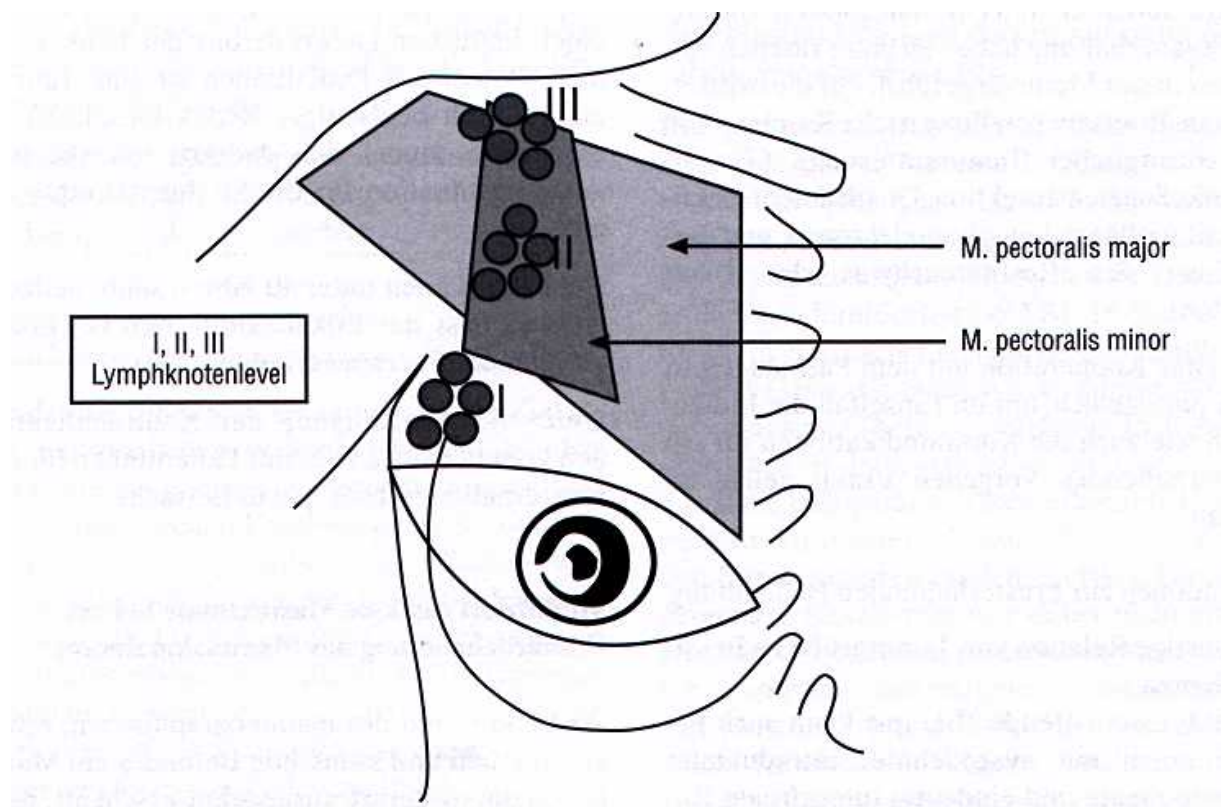
Die Stadieneinteilung folgt dem international gültigen **TNM-Tumorklassifizierungssystem**. Die Zuordnung der Tumoren nach ihrer Ausdehnung (TiS, T1-T4, TX) ist vorseitig beschrieben. Die Kriterien der Zuordnung des Lymphknotenbefalls (N0-N3, NX) sind im nachfolgenden Kapitel 4.3.2. erläutert. Das **Metastasierungsverhalten** gliedert sich in „**nicht nachweisbar**“ (= M0) und „**vorhanden**“ (= M1).

Alle Patientinnen wurden entsprechend der obenstehenden Tabellen nach Hermanek klassifiziert.

### 4.3.2. Lymphknotenstatus

Sowohl bei der Mastektomie als auch bei der brusterhaltenden Operation wurde in der Regel eine **Axilladisektion** angeschlossen, um den Lymphknotenstatus erheben zu können.

**Abbildung 8: modifiziert radikale Mastektomie** (Sauer, 2001 – Seite 58)



Die axilläre Lymphonodektomie beinhaltet derzeit die **Entfernung der axillären Lymphknoten bis an die V. axillaris (Level I und II)**. Bei makroskopisch erkennbaren LK kann die Operation bis zum Level III ausgedehnt werden. Der Operateur markiert gelegentlich mittels eines **Metalliclips** den Operationsbereich. Der Strahlentherapeut kann dann die Strahlenfelder entsprechend anpassen (Zurrída, 1999). Die Axilladisektion selbst hat keinen direkten Einfluss auf die Überlebenszeit, liefert aber den stärksten prognostischen Faktor. Über viele Jahre war die Entscheidung über eine adjuvante systemische Therapie alleine vom Lymphknotenstatus abhängig.

Heute wird in den meisten Fällen in irgendeiner Art und Weise eine systemische Therapie empfohlen.

Da die **adjuvante systemische Therapie** heute nicht mehr alleine vom Lymphknotenstatus abhängt, stellt sich die Frage nach einer **Überbehandlung** durch die Axilladisektion, da die LK-Ausräumung für viele Nebenwirkungen nach Mammakarzinom verantwortlich ist, wie etwa das Lymphödem des Arms der betroffenen Seite, Bewegungseinschränkungen, Schulterschmerzen und Schulterschwäche (Truong, 2002).

Derzeit wird die Bedeutung des „**Sentinel-Lymphknotens**“ geprüft. Die Intention geht dahin, über einen präoperativ applizierten Marker im Tumorbereich die „ersten“ LK zu identifizieren, um nach Entfernung und histologischer Untersuchung bei Tumorfreiheit auf die Axilladisektion verzichten zu können (Bourez, 2002; Bembek, 2000; Cady, 1994; Veronesi, 1999). Die bisherigen Daten legen nahe, dass dem Nachweis eines negativen Sentinel-LK ein **hoher prädiktiver Wert** für einen negativen axillären Lymphknotenstatus zukommt.

Eine alternative Behandlungsform liegt auch in der **Axillabestrahlung ohne vorherige Axilladisektionen** bei postmenopausalen Patientinnen mit klinisch NO-Status. Albrecht berichtet von identischen ÜLZ in beiden Gruppen (Albrecht, 2002).

Das gesamte Ausmaß des Befalls der axillären LK kann nur zuverlässig abgeschätzt werden, wenn eine **ausreichende Zahl von LK** entfernt wurde, d.h. eine zu geringe Zahl an entfernten LK kann einen falschen negativen Befund vortäuschen, was das weitere therapeutische Vorgehen und die Überlebenschancen der Patientinnen erheblich verändern kann. Eine verlässliche Aussage kann man bei **10 und mehr** entfernten LK wagen (Iyer, 2000; Kiricuta, 1992a).

Nach dem derzeitigen Wissen sollte bei jeder Patientin eine Axilladisektion durchgeführt werden, solange die Gleichwertigkeit der verschiedenen Vorgehensweisen nicht gesichert ist. Nur unter Studienbedingungen kann man auf eine Entfernung der axillären LK verzichten.

**Tabelle 7: N-Stadium - regionale Lymphknoten** (Hermanek, 1987)

<b>NX</b>	regionäre LK können <b>nicht beurteilt</b> werden
<b>N0</b>	<b>keine</b> regionären LK - Metastasen
<b>N1</b>	Metastasen in <b>beweglichen ipsilateralen</b> axillären Metastasen
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen axillären LK, <b>untereinander oder an andere Strukturen fixiert</b>
<b>N3</b>	Metastasen in LK <b>entlang der A. mammaria-interna</b>

**Tabelle 8: Operierte axilläre LK in der vorliegenden Untersuchung**

<b>Gruppen</b>		<b>befallene LK</b>	<b>operierte LK</b>	<b>Anzahl op. LK &lt; 10</b>	<b>Anteil in %</b>
<b>N0</b>	Range	0	1–31	258/439	<b>58,8%</b>
	Mittelwert	0	9 LK		
<b>N1</b>	Range	1–27	1–33 LK	170/361	<b>47,1%</b>
	Mittelwert	4 LK	13 LK		
<b>N2</b>	Range	1–34	1–44	54/102	<b>53.0%</b>
	Mittelwert	8 LK	12 LK		

In der Tabelle 8 fällt auf, dass bei 58,8% von den N0 klassifizierten Frauen nicht die erforderlichen 10 LK entfernt bzw. untersucht wurden. Es kann also sein, dass ein Teil dieser Frauen somit falsch nodal-negativ befundet wurde.

Es gibt Patientinnen, bei denen nur das N-Stadium, nicht jedoch die Anzahl der befallenen bzw. operierten LK bekannt ist, dadurch ergeben sich Differenzen zu den unten genannten Zahlen.

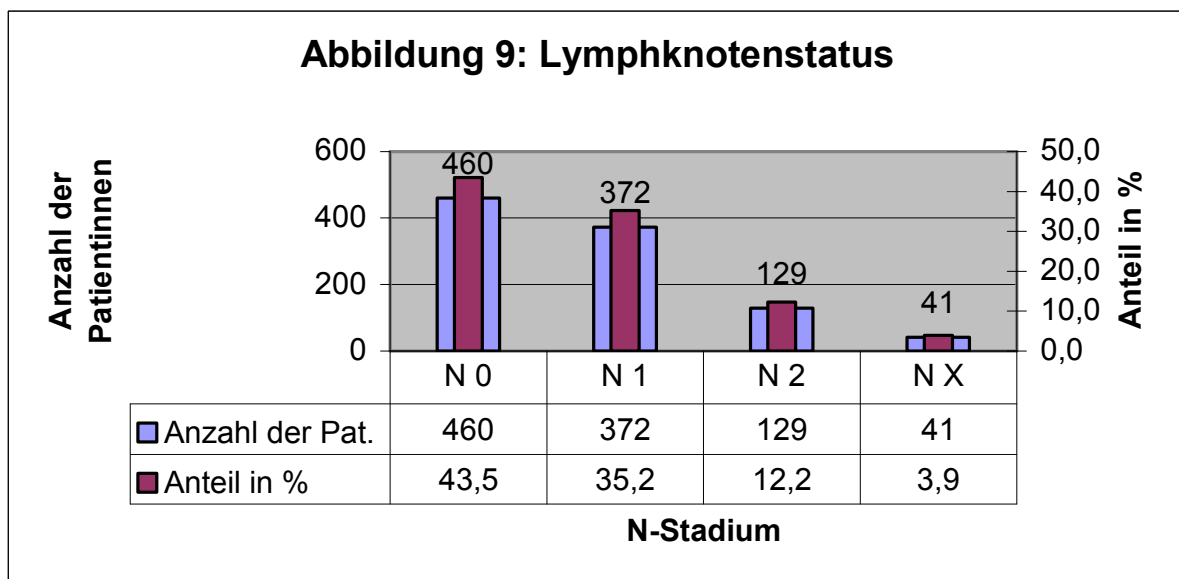
**Tabelle 9: Zusammenhang Tumorgroße und axillärer LK-Status**

Gruppen	T1 (227)	T2 (542)	T3 (137)	T4 (89)
<b>N0</b>	61,2% (139)	46,9% (254)	29,2% (40)	23,6% (21)
<b>N+</b>	34,8% (79)	48,9% (265)	67,9% (93)	70,8% (63)
<b>NX</b>	4,0% (9)	4,2% (23)	2,9% (4)	5,6% (5)
<b>gesamt</b>	100,0% (227)	100,0% (542)	100,0% (137)	100,0% (89)

Der Zusammenhang von Tumorgroße und Lymphknotenbefall ist augenscheinlich. Je kleiner die Tumorgroße bei Primäroperation ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit von tumorfreien axillären Lymphknoten.

Die Zahlen in der Klammer geben die absolute Fallzahl an, die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweiligen T-Gruppen.

Bei **460 Patientinnen (= 45,9%)** waren die operierten Lymphknoten nicht befallen, bei **501 Patientinnen (= 50,0%)** waren die Lymphknoten befallen, bei **41 Patientinnen (= 4,1%)** wurde keine Axilladissektion durchgeführt und ist somit der **Lymphknotenstatus unbekannt (NX)**.



### 4.3.3. Grading

Das **histopathologische** Grading zur Beurteilung des **Malignitätsgrades** aller histologischer Typen erfolgt nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend Elston und Ellis (Elston, 1991).

Die histo- und zytologischen Kriterien, die semiquantitativ beurteilt werden, sind: **Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate.**

**Tabelle 10: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom** (Sauer, 2001)

<b>Merkmale</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Scorewerte</b>
<b>Tubulusausbildung</b>	> 75%	1
	10–75%	2
<b>Kernpolymorphie</b>	gering	1
	mittelgradig	2
	stark	3
<b>Mitoserate</b>	0–5/10 HPF	1
	6–11/10 HPF	2
	> 12/10 HPF	3
<b>Summenscore</b>		<b>3–9</b>

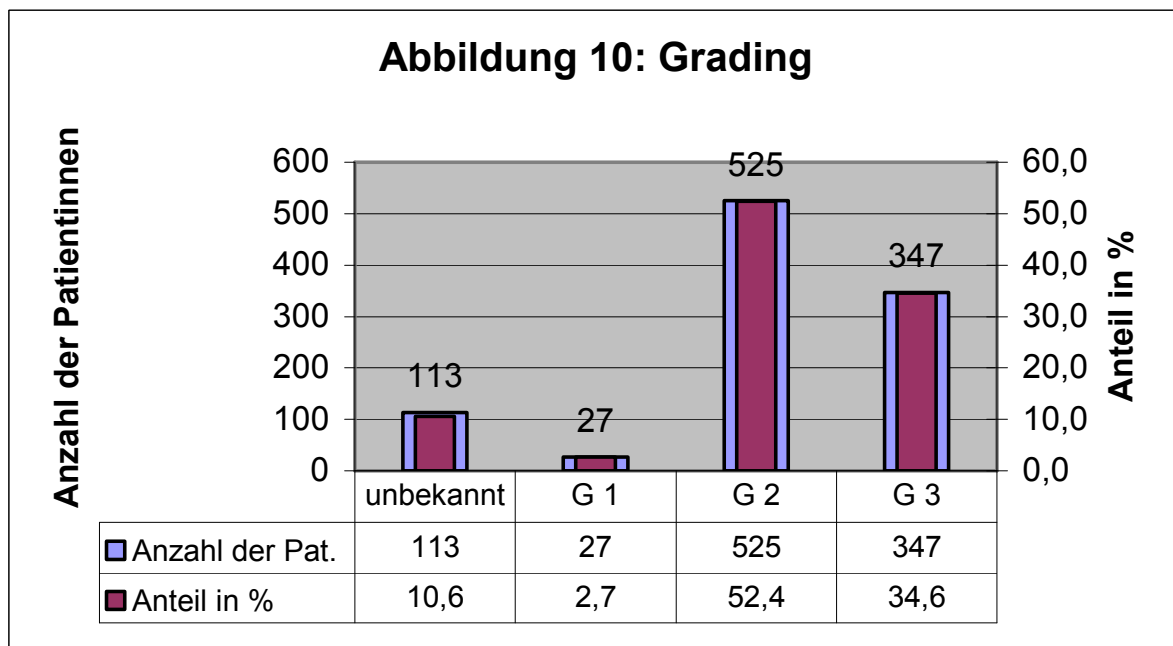
<b>Summenscore</b>	<b>Malignitätsgrad</b>	<b>G - Gruppe</b>	<b>Definition</b>
3, 4, 5	gering	<b>G1</b>	gut differenziert
6, 7	mäßig	<b>G2</b>	mäßig differenziert
8, 9	hoch	<b>G3</b>	schlecht differenziert

Erklärung zu Tabelle 10: HPF = high power field (400fache Vergrößerung im Mikroskop) unter Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis (Elston, 1991). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einfachem Lichtmikroskop ohne Großfeldtubus mit Sehfeld 18. Bei Sehfeldzahl 25 kommt es fast zur Verdoppelung der angegebenen Werte.



Von insgesamt **1002 Patientinnen (= 100%)** erfolgte bei **899 Frauen (= 89,7%)** die histopathologische Beurteilung des Malignitätsgrades.

Bei **27 Patientinnen (= 2,7%)** zeigte das Ergebnis ein Stadium von **G1** (geringen Malignitätsgrad), bei **525 Patientinnen (= 52,4%) G2** (mäßigen Malignitätsgrad), bei **347 Patientinnen (= 34,6%) G3** (hohen Malignitätsgrad).



**Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Grading**

	T1	T2	T3	T4	Tx	Gesamt
<b>G1</b>	<b>13 (48,1%)</b>	9 (33,3%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	<b>27 (100%)</b>
<b>G2</b>	140 (26,7%)	<b>292 (55,6%)</b>	58 (11,0%)	31 (5,9%)	4 (0,8%)	<b>525 (100%)</b>
<b>G3</b>	53 (15,3%)	175 (50,4%)	68 (19,6%)	50 (14,4%)	1 (0,3%)	<b>347 (100%)</b>
<b>GX</b>	21 (20,4%)	66 (64,1%)	9 (8,7%)	6 (5,8%)	1 (1,0%)	<b>103 (100%)</b>
<b>gesamt</b>	227	542	137	89	7	<b>1002</b>

Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang von Tumorgröße und Grading. Je geringer die Tumorgröße bei der Primäroperation ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines geringen Malignitätsgrads, ein niedriges Grading.

Die absoluten Zahlen in der Tabelle 11 entsprechen der Anzahl der Tumoren mit den genannten Eigenschaften. Die Prozentzahlen in den Klammern geben den jeweiligen Anteil an der G-Gruppe an.

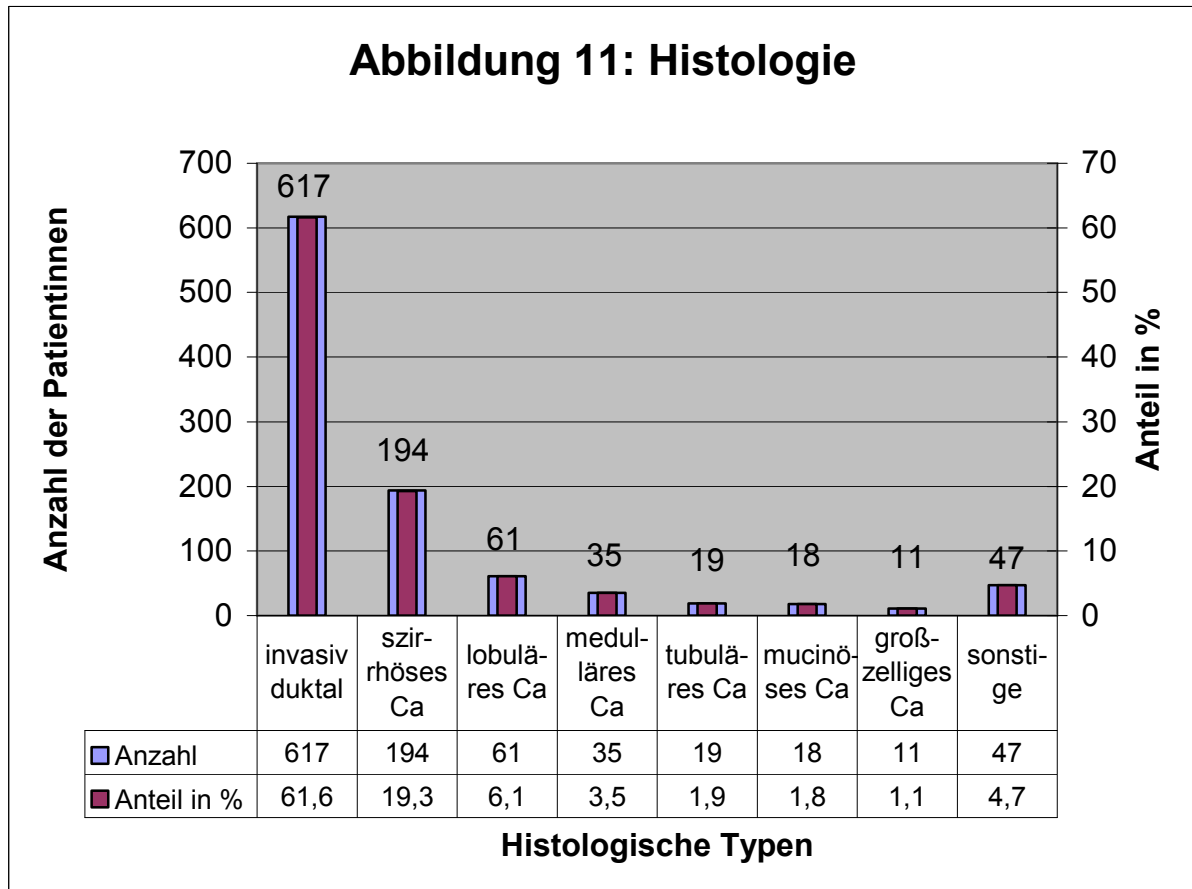
**Tabelle 12: Zusammenhang zwischen LK-Status und Grading**

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>Nx</b>	<b>Gesamt</b>
<b>G1</b>	13	13	1	0	27
<b>G2</b>	241	203	48	23	525
<b>G3</b>	161	118	58	10	347
<b>GX</b>	45	38	12	8	103
<b>gesamt</b>	460	372	129	41	1002

Auch in dieser Tabelle finden sich die Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad bei den Patientinnen, die N0 bzw. N1 klassifiziert wurden.

Insgesamt bleibt zu bemerken, dass der Anteil der Patientinnen mit G1 im Gesamtkollektiv sehr niedrig liegt. Es ist zu hoffen, dass bei zunehmend früherer Entdeckung der Tumoren auch die Rate an Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad steigen.

#### 4.3.4. Histologie

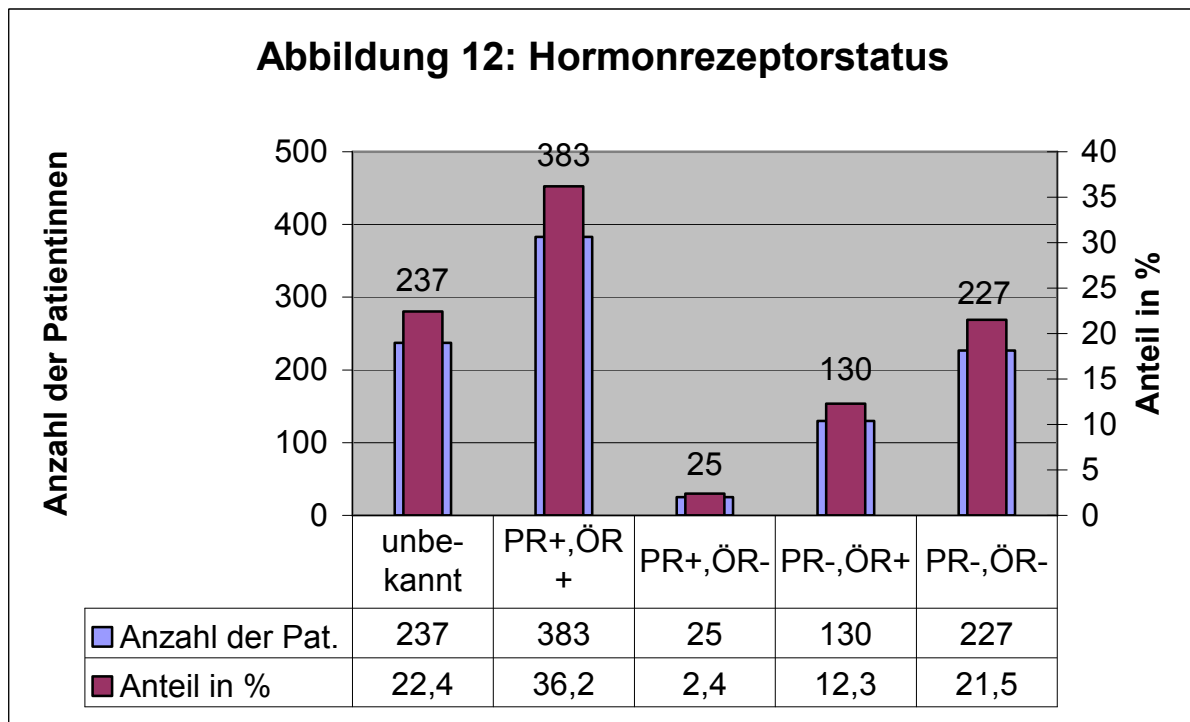


Unter „Sonstige“ verbergen sich Tumorarten, deren Anteil unter 1% des Gesamtkollektivs lagen: papilläres Ca, M. Paget der Mamma, kribrotes Ca, trabekuläres Ca, und Tumoren unbekannter Histologie.

Die Verteilung der verschiedenen histologischen Typen im untersuchten Kollektiv ist vergleichbar mit der veröffentlichten Literatur (Bässler, 1995; Eder, 1984).

### 4.3.5. Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus wurde bei **765** Patientinnen (= **76,3%**) bestimmt. Die **237** Patientinnen (= **23,7%**), bei denen die Rezeptor-Untersuchung nicht durchgeführt wurde, wurden allesamt zu Beginn der Untersuchung (also Anfang der 80er Jahre) behandelt, als sich diese Methode noch nicht überall etabliert hatte.



Die Bestimmung der Hormonrezeptorstatus (Progesteron- und Östrogenrezeptor) ist heute beim Mammakarzinom Standard.

**Die unseren Daten zugrunde liegenden biochemischen Untersuchungen wurden beim ÖR = Östrogenrezeptor ab 10 fmol/mg Cytosolprotein positiv, beim PR = Progesteronrezeptor ab 20 fmol/mg Cytosolprotein positiv gewertet. Heute wird vielfach ein immunhistologisches Verfahren verwendet.**

Somit wurde bei **765** Patientinnen (= 100%) der Hormonrezeptorstatus bestimmt. Bei **227** Patientinnen (= 29,7%) ist der Hormonrezeptorstatus negativ, bei 538 Patientinnen (= 70,3%) positiv.

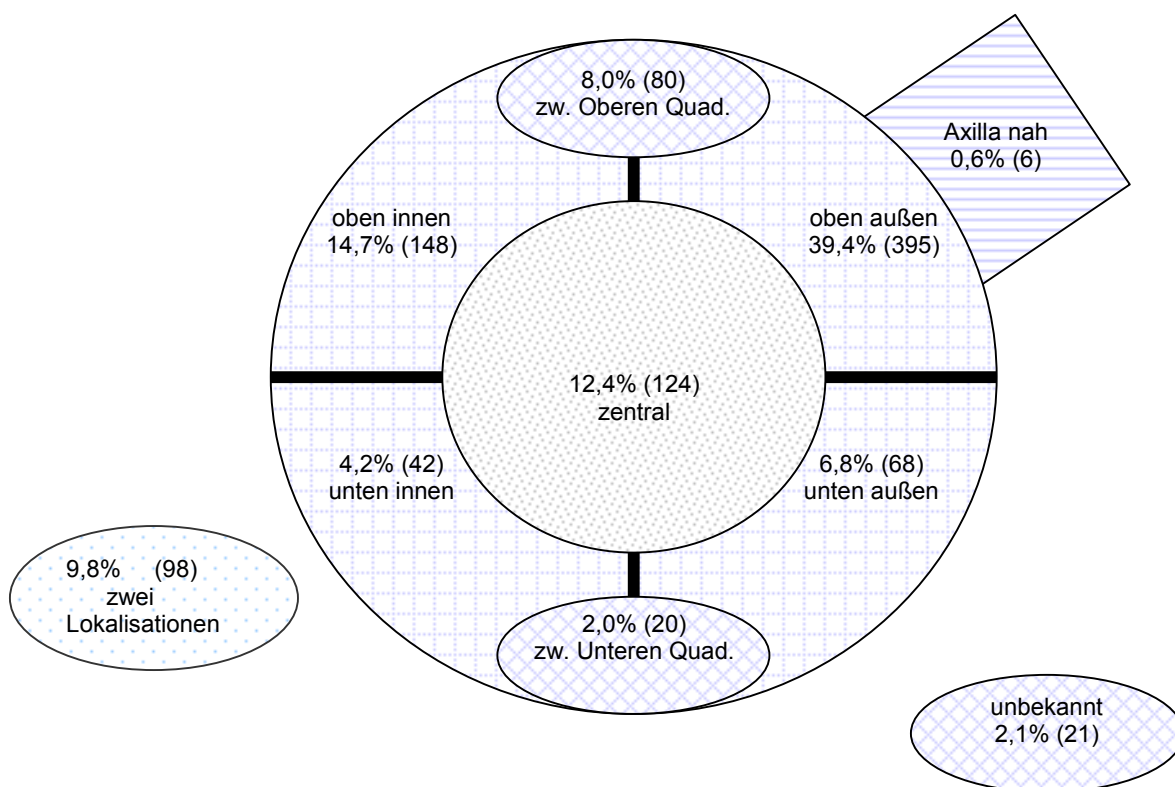
In der weiteren Untersuchung wurde nur mehr das Kriterium „Rezeptorstatus positiv“ oder „Rezeptorstatus negativ“ zugrunde gelegt, da die Anzahl der Patientinnen für eine Untersuchung der Untergruppen zu klein ist.

### 4.3.6. Lokalisation des Primärtumors

Die Lokalisation des Primärtumors spielt für die Wahl der weiteren Therapie und insbesondere für die Planung der Strahlentherapie eine wichtige Rolle.

Die Lymphe der verschiedenen Quadranten wird über verschiedene LK-Stationen abgeleitet (siehe Abb. 3, Seite 29). Daraus leitet sich die Hoffnung ab, dass durch Bestrahlung besonders gefährdeter Regionen eine Fernmetastasierung verhindert werden kann.

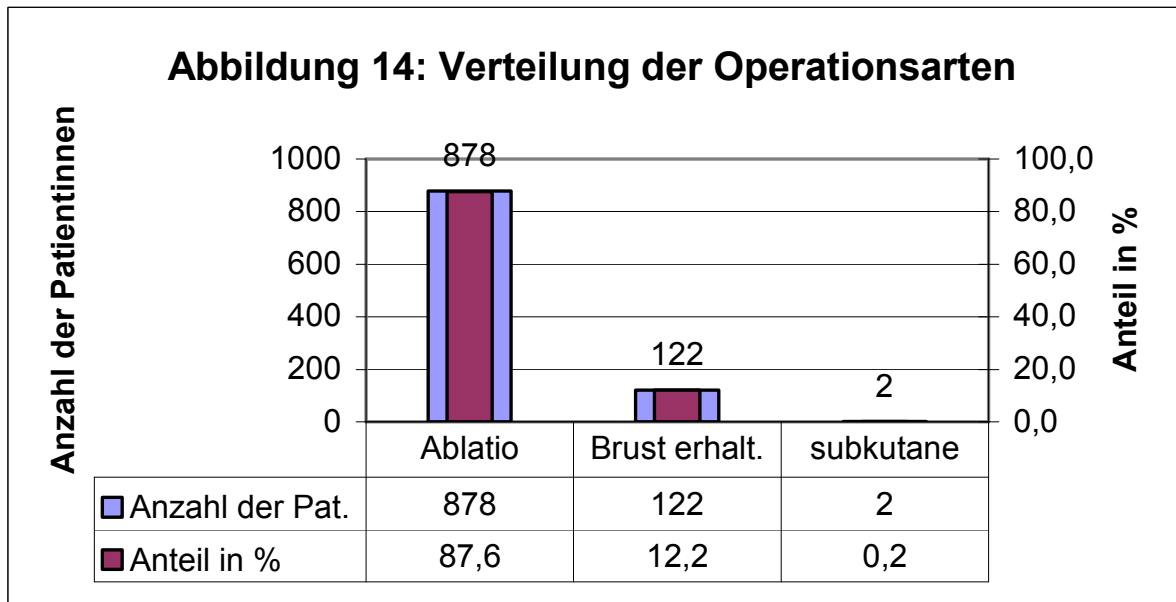
**Abbildung 13: Lokalisation des Primärtumors** (eigene Daten)



Unsere Verteilung der Tumoren deckt sich weitgehend mit den Angaben in der Literatur. Der größte Teil der Tumoren sitzt im oberen, äußeren Quadranten, trotzdem liegt dieser Wert relativ niedrig. Ein Grund hierfür ist sicherlich, dass Tumoren, die an zwei Lokalisationen in einer Mamma (immerhin 9,8%) aufgetreten sind, gesondert geführt werden.

## 4.4. Behandlungsdaten

### 4.4.1. Operationsart



Der enorm hohe Anteil mit **87,6% mastektomierten Patientinnen** ist dadurch zu erklären, dass Patientinnen untersucht wurden, die zwischen 01.01.1981 und 31.12.1990 primär behandelt wurden. Heutzutage hat sich das Verhältnis nahezu umgekehrt, und es werden ca. 80% der Frauen brusterhaltend operiert.

**Tabelle 13: Übersicht über den Zusammenhang zwischen Operationsart und Tumorstadium**

Tumorgröße	Gesamtzahl der Pat.	Pat. mit Mastektomie	brusterhaltend operierte Pat.	subkutane Mastektomie
T1	227	134	92	1
T2	542	518	23	1
T3	137	135	2	0
T4	89	88	1	0
Ca in Situ	4	0	4	0
unbekannt	3	3	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>1002</b>	<b>878</b>	<b>122</b>	<b>2</b>

## **Angaben zu den brusterhaltend operierten Frauen**

Von 122 brusterhaltend operierten Frauen waren **92 (= 75,4%)** Patientinnen **nodal negativ**.

**21 (= 17,2%)** Patientinnen von den 122 Frauen mit brusterhaltender Therapie (im Folgenden = BET) hatten **positiven axillären Lymphknotenbefall**, davon 17 Patientinnen im Stadium N1, 4 Patientinnen im Stadium N2.

Bei **9 (= 7,4%)** Frauen wurde im Rahmen der Operation keine Axilladisektion durchgeführt, bei 7 von ihnen wurden deshalb die Lymphabflussgebiete mitbestrahlt (Haffty, 1990).

### **4.4.2. Bestrahlungstechnik**

Die Patientinnen wurden entsprechend ihrer Tumorlokalisierung, der OP-Art, des Lymphknotenstatus an verschiedenen Geräten und mit unterschiedlichen Feldern behandelt.

#### **4.4.2.1. Strahlentherapie nach Mastektomie**

Hauptziel der Radiotherapie nach Mastektomie ist die **Verhinderung von Thoraxwandrezidiven und regionären Rezidiven**.

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle 880 mastektomierten Patientinnen von 1981 bis 1990 am **Telekobalt**-Gerät bestrahlt. Es wurde keine CT-Planung durchgeführt, sondern die Felder wurden direkt am **Simulator** eingestellt.

Die Brustwand wurde über **tangentiale Gegenfelder** bei einer Einzeldosis von maximal 2,5 Gy viermal pro Woche bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 50 Gy behandelt.

Eine Indikation zur Behandlung des Lymphabflusses wurde zu Beginn der 90er Jahre nahezu immer gesehen. Heute, da man mehr um die potentiellen Nebenwirkungen der Bestrahlung des Lymphabflusses weiß, wägt man das Für und Wider viel mehr ab. In der vorliegenden Untersuchung wurden lediglich 6 von 880 Patientinnen nur im Bereich der Brustwand bestrahlt. Bei 834 von den 880 abladierten Patientinnen wurde sowohl das Sternalfeld als auch das Supraklavikularfeld therapiert. Bei den restlichen 40 Frauen wurde der Lymphabfluss teilweise behandelt.

Die Bestrahlung des **supraklavikulären Lymphabflusses** erfolgte über ein **ventrales Stehfeld**. Bei einer Fraktionierung von viermal pro Woche mit einer Einzeldosis von 2,5–3,0 Gy wurde eine Maximaldosis von bis 48,0 Gy eingestrahlt. Bei Patientinnen mit einem Befall der axillären LK wurde zusätzlich ein **Axillaboost** von dreimal 3 Gy auf die Axillaspitze appliziert.

Das **Sternalfeld** wurde bei einer Fraktionierung von viermal pro Woche und einer Einzeldosis von 2,5–3,0 Gy bis zu einer Maximaldosis von bis 48 Gy bestrahlt. Ab **Januar 1985** wurden die Patientinnen nach dem Erreichen von **30 Gy** am Kobaltgerät in dieser Region am **Linearbeschleuniger** mit Elektronen weiterbehandelt. Aus der kombinierten Strahlentechnik, die sich inzwischen überall etabliert hat, resultiert eine deutlich geringere Belastung des Herzens (Fuller, 1992). Zur damaligen Zeit bestrahlte man noch den gesamten parasternalen Lymphabfluss, heute ist das Sternalfeld deutlich verkürzt und auch somit die Dosis am Herzen geringer.

#### **4.4.2.2. Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation**

Die Bestrahlung der gesamten operierten Brust ist nach dem heutigen Kenntnisstand unabhängig vom T- und N-Stadium in allen Fällen notwendig. Bei allen **122 brusterhaltend operierten Patientinnen (= 100%)** wurde die Restbrust am Linearbeschleuniger mit 6 MV Photonen nach individueller CT-Planung über tangentielle Gegenfelder unter Verwendung von Keilfiltern bestrahlt. Die Einzeldosis betrug dabei **1,8 Gy bis 2,0 Gy** (meistens 1,8 Gy) fünfmal pro Woche, die Gesamtdosis lag bei **46 Gy bis 56 Gy** (meist bei 50,4 Gy).



Bei **22 Patientinnen** wurde nur die **Restbrust** ohne Boost und Lymphabfluss bestrahlt, bei **55 Patientinnen** wurde die **Restbrust mit Boost** bestrahlt. Die verbleibenden **45 Patientinnen** wurden sowohl im Bereich der **Brust** als auch am **Lymphabfluss** bestrahlt.

70% der lokalen Rezidive treten im Bereich des ehemaligen Tumorbettes auf, daher wurde in diesem Bereich oft eine **lokale Dosiserhöhung (Boost)** vorgenommen. Ein Boost wurde bei insgesamt **87 Patientinnen (= 71,3%)** verabreicht (Hammer, 1999; Kurtz, 2001; Tienhoven, 1997).

Zur Applikation des Boostes orientierte man sich an der **Operationsnarbe**, die jeweils vollständig erfasst wurde. Nur in seltenen Fällen dienten intraoperativ implantierte Metallclips zur Lokalisation. Der kleinvolumige Boost wurde mit Elektronen angepasster Energie eingestrahlt. In der Regel wurden bei einer Einzeldosis von 1,8 bzw. 2,0 Gy eine Gesamtdosis von 9 bis 10 Gy appliziert. Nur in einem Fall wurde ein Boost mit einer Gesamtdosis von 5 Gy verabreicht.

Als **Indikationen** zur Applikation eines Boosts wurden vor allem **knappe Resektionsränder** (< 1cm), aber auch peritumorale Lymphangiosis, extensive intraduktale Komponente, negative Hormonrezeptoren, hohes Grading und junges Alter angesehen.

Die **supraklavikulären Lymphknoten und die Apex der Axilla** wurde bei allen nodalpositiven Patientinnen, bei denen ein Befall von mehr als 3 befallenen Lymphknoten der Axilla und/oder ein T3-Tumor vorlag, bestrahlt: Hier ist das Risiko eines Lokalrezidivs und einer Metastasierung in die Supraklavikulargrube erhöht (Fisher, 1997; Vicini, 1997; Solin, 1993). Mit Einzeldosen von 1,8 Gy bis 2,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5 x/Woche wurden 50,0 Gy über ein ventrales Stehfeld eingestrahlt. Bei **28 (= 23,0%)** Patientinnen wurde der supraklavikuläre Lymphabfluss bestrahlt. Bei der Behandlung dieses Feldes wurde sehr darauf geachtet, Feldüberschneidungen mit dem Restbrustfeld zu vermeiden.

Die Bestrahlung des **Sternalfeldes** (= SF) wurde über ein ventrales Stehfeld bei einer Einzeldosis von 1,8–2,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5 Sitzungen/Woche bis zu einer Dosis von 30 Gy mit Photonen durchgeführt und dann mit weiteren 20

Gy (Einzeldosis 2,0 Gy) durch Elektronen weiterbehandelt. Die Energie der Elektronen wurde anhand der **Planungs-CT-Aufnahmen** ermittelt. Die Energie wurde auf eine Tiefe von 1 cm dorsal der Sternumhinterkante im Planungs-CT berechnet. Die Indikation zur Bestrahlung des Sternalfeldes ergab sich aus der Lokalisation des Tumors im Bereich der beiden inneren Quadranten oder bei massivem Befall der axillären LK. Bei **39 (= 32,0%) brusterhaltend operierten Patientinnen** wurde das Sternalfeld mitbestrahlt.

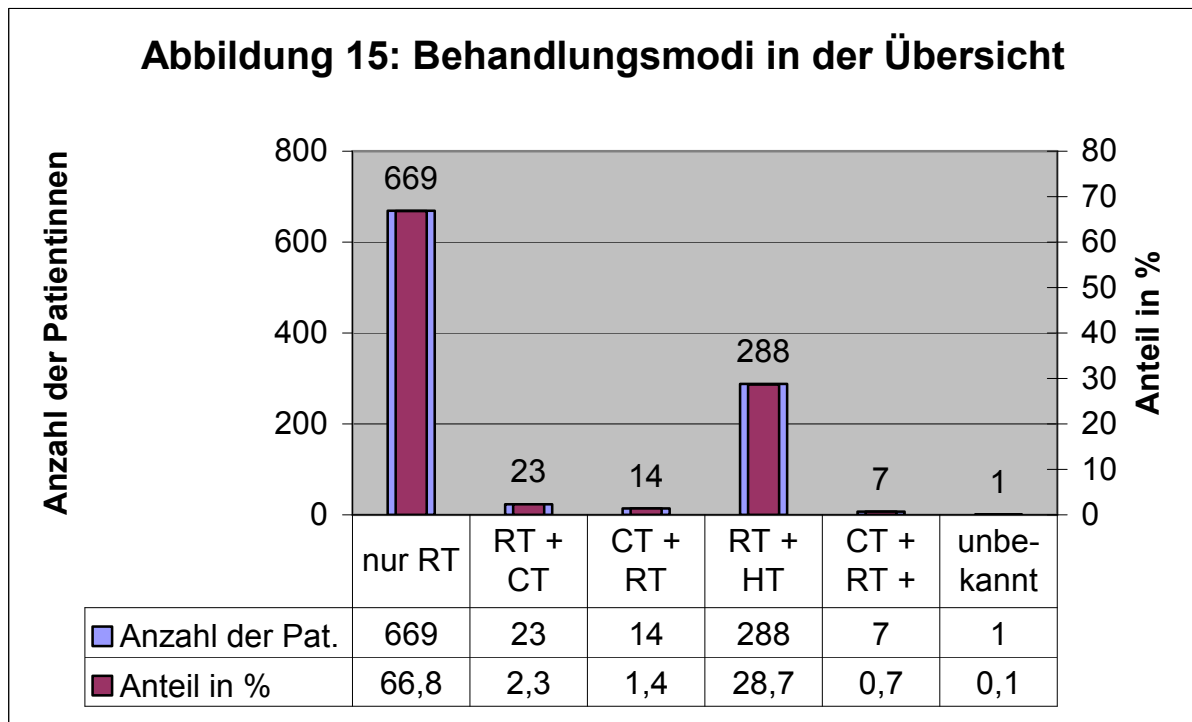
Der mediale Rand des **SF** lag in der Mitte des Sternums. In der Regel war das SF am Linearbeschleuniger 5 cm breit. Im Bereich des lateralen Randes des SF ergab sich ein schmaler **Überschneidungsbereich** mit dem vorderen tangentialen Strahlenfeld der Restbrust bzw. der Brustwand, um im Bereich der MILK und der tieferen Brustwand eine Unterdosierung zu vermeiden.

In diesem **Überschneidungsbereich** bildeten sich bei einem Teil der Frauen nach Jahren erhebliche **subkutane Fibrosen** und kosmetisch sehr störende **Teleangi-ektasien** aus. Bei einigen Patientinnen wurden die Veränderungen in dem Überschneidungsbereich fälschlicherweise als Lokalrezidiv angesehen. Probeexzisionen haben in der Folge gelegentlich zu erheblichen Wundheilungsstörungen geführt.

**Tabelle 14: Bestrahlung des Lymphabflusses in Abhängigkeit vom LK-Status**

<b>Gruppen</b>		<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>Nx</b>
<b>gesamt</b>	<b>122</b>	92	17	4	9
<b>SF bestrahlt</b>	39	21	11	2	5
<b>SF nicht bestrahlt</b>	83	71	6	2	4
<b>SC bestrahlt</b>	28	7	11	4	6
<b>SC nicht bestrahlt</b>	94	85	6	0	3

### 4.4.3. Postoperative Behandlungsmodi



Alle Patientinnen wurden postoperativ bestrahlt. Die in der Abbildung angegebenen adjuvanten systemischen Therapien beziehen sich auf die Behandlung nach **Primär-diagnose**. Angaben über Hormontherapie oder Chemotherapie beim Auftreten von Fernmetastasen lassen sich hieraus nicht entnehmen.

Die 2. Gruppe der obenstehenden Abbildung 15 mit 23 Patientinnen wurde erst bestrahlt, danach chemotherapiert. Die 3. Gruppe mit 14 Frauen wurde erst chemotherapiert und anschließend bestrahlt. Bei der 5. Gruppe mit 7 Frauen wurde die sogenannte Sandwich-Technik angewendet. Nach der Operation wurden drei Zyklen Chemotherapie durchgeführt, anschließend die Radiotherapie durchgeführt, danach nochmals 3 Zyklen Chemotherapie.

#### 4.4.3.1. Chemotherapie

In dem Untersuchungsintervall von 1981 bis 1990 haben **44 (= 4,4%)** Patientinnen eine **Chemotherapie** in adjuvanter Intention bekommen. In der Regel erhielten die Patientinnen eine Chemotherapie nach dem CMF- (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluoruracil) oder EC-Schema (Epirubizin, Cyclophosphamid).

Der positive Effekt der Chemotherapie für einzelne Hochrisiko-Patientinnen wurde oft beschrieben (Dubey, 1998). Zum damaligen Zeitpunkt wurden nur Patientinnen mit 1–3 befallenen LK behandelt.

#### 4.4.3.2. Hormontherapie

Allen postmenopausalen rezeptor-positiven Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall wurde eine Hormontherapie mit dem Antiöstrogen **Tamoxifen** (20–40mg täglich) empfohlen. Bei den oben genannten 295 (288 + 7) Frauen mit Hormontherapie wurden nur die Patientinnen aufgeführt, die Tamoxifen über mindestens zwei Jahre regelmäßig eingenommen haben.

Heute wird eine Dosierung von **20 mg** täglich über **fünf Jahre** empfohlen (Sauer, 2001). Die Einnahme von Tamoxifen über 5 Jahre zeigt bessere ÜLZ als die Einnahme über nur 1 oder 2 Jahre; über 5 Jahre hinaus scheint kein weiterer Nutzen gegeben (Fisher, 1996).

**Tamoxifen** ist eine synthetische Substanz und wirkt als **partieller Antagonist am Östrogenrezeptor**. Es senkt dadurch die Proliferationsrate östrogenabhängiger Tumorzellen. Seit 30 Jahren hat sich Tamoxifen sowohl in der adjuvanten Therapie als auch im metastasierten Stadium etabliert. Obwohl es Hinweise für das vermehrte Auftreten von Zweittumoren, insbesondere von Endometriumkarzinomen gibt, überwiegen die günstigen Effekte bei weitem (Rutqvist, 1989). Neuere Substanzen wie Toremifen und Raloxifen werden derzeit untersucht (Pukkala, 2002).

In der vorliegenden Untersuchung wurden nur nodal positive Patientinnen mit Tamoxifen behandelt. In der Literatur gibt es heute auch Hinweise, dass nodal-negative Frauen ebenfalls von einer Tamoxifeneinnahme profitieren (siehe auch Tabelle 1: Adjuvante, medikamentöse Behandlungen, Seite 21) (Dalberg, 1998; Sauer, 2001). Die Wirkung von Tamoxifen ist für postmenopausale Patientinnen ausgeprägter als für prämenopausale Patientinnen: Eine Erklärung dafür scheint der ohnehin deutlich erniedrigte Östrogenspiegel in der Menopause zu sein (Jakesz, 1999).

**Nebenwirkungen** von Tamoxifen treten zu weniger als 3% auf.

**Zu den wichtigsten gehören** (Wander, 1984):

- Hitzewallungen
- Gastrointestinale Beschwerden
- Vaginale Schmierblutungen
- Hyperkalzämie
- Unruhe, Zittern
- Blutdruckerhöhung
- Passagere Thrombopenie (Leukopenie, Hb-Abfall)
- Augenprobleme (Retina-, Korneaschäden)
- Haarausfall
- Müdigkeit
- Exanthem
- Juckreiz

**Sehr seltene Nebenwirkungen unter 1% sind:**

- erhöhte Raten von Endometriumkarzinomen (Bergman, 2000; Fornander, 1993).
- Auftreten von Leberkarzinomen
- Auftreten von kolorektalen Tumoren
- Auftreten von gastrointestinalen Tumoren (Ursic Vrscaj, 2001).
- Schlaganfälle
- Lungenembolie
- tiefe Beinvenen-Thrombosen

Als **positive Wirkungen** von Tamoxifen werden diskutiert:

- Die Bildung von Tumoren in der kontralateralen Brust soll vermindert sein.
- Auf Osteoporose und Herz resultiert durch partiell östrogene Wirkung ein günstiger Effekt.
- Bei hormonsensiblen Tumoren bilden sich Metastasen zurück.

Jede Entscheidung bezüglich einer empfohlenen adjuvanten Therapie ist immer vom erwarteten **Risiko** einer Fernmetastasierung bzw. des Auftretens eines Lokalrezidivs abhängig. Es gilt, einerseits Frauen vor unnötiger Übertherapie und den eventuell damit verbundenen Nebenwirkungen zu schützen, auf der anderen Seite aber auch den Patientinnen eine Nachbehandlung nicht vorzuenthalten, die für das weitere Überleben notwendig sein kann. Geschätzter Nutzen und befürchteter Schaden müssen gegeneinander aufgewogen werden.

### **Tamoxifen als potentieller Auslöser eines Endometriumkarzinoms**

Die Einnahme von Tamoxifen kann zu einer erhöhten Rate von **Endometriumkarzinomen** führen. In der Literatur wurden hierzu Raten von 0–1,9% veröffentlicht (Sliwinska, 2000; Katase, 1998).

Seit diese mögliche Nebenwirkung bekannt ist, stellt sich die Frage nach einer zuverlässigen Kontrolle in diesem Bereich. Vor dem Beginn einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen sollte immer im Ultraschall die Dicke des Endometriums gemessen werden. Erste Hinweise auf ungünstige Nebeneffekte können Polypen, glanduläre Hyperplasien oder Blutungen sein (Vosse, 2002; Maugeri, 2001). Beim Fehlen von Beschwerden scheint derzeit die halbjährliche Kontrolle ausreichend.

Insgesamt steigt das Risiko für ein Endometriumkarzinom mit Einnahmedauer und Gesamtdosis. Zwei mögliche Mechanismen werden dafür postuliert: eine **Stimulation des Endometriums** durch die östrogenähnliche Wirkung und eine **direkte karzinogene Wirkung** des Wirkstoffs.

Trotz dieser bekannten Risiken gibt es übereinstimmend keinen Zweifel an der **positiven Wirkung** von Tamoxifen für Patientinnen mit Mammakarzinom.

Aufgrund der partiell östrogenen Wirkung ist nicht davon auszugehen, dass das Osteoporose- oder kardiovaskuläre Risiko unter Tamoxifentherapie erhöht ist. Es werden teilweise sogar positive Effekte beschrieben. Ein weiterer Vorteil einer fünfjährigen Tamoxifeneinnahme liegt in der Reduktion der Inzidenz eines kontralateralen Mammakarzinoms um 47% (Fisher, 1989; Fisher, 1994; Matsuyama, 2000).

Neben Tamoxifen stehen heutzutage noch eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, die auf den Verlauf von hormonabhängigen Tumoren einen günstigen Einfluss zeigen. Vor allem im metastasierten Stadium finden z.B. Aminoglutethimid, Letrozol und Medroxyprogesteronacetat ihren Einsatz.

Die prämenopausalen rezeptor-positiven Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko (positiver LK-Status, großer Tumor, hohes Grading und Alter < 40 Jahre) wurden einer **ovarablativen Therapie** unterzogen.

Die Effektivität der Ovarablation durch GnRH-Analoga, Chirurgie oder Radiomenolyse in der palliativen Situation ist unbestritten. Bei prämenopausalen Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus konnte durch die ovarielle Ablation eine der Chemotherapie vergleichbare Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 54 von 290 prämenopausalen Patientinnen (das entspricht einem Anteil von 18,6%) eine ovarablativ Therapie durchgeführt:

- 19 Patientinnen erhielten eine **Radiomenolyse**.
- 20 Patientinnen wurden **nach der Radiomenolyse mit Tamoxifen** behandelt.
- 2 Patientinnen unterzogen sich einer **Adnektomie**.
- 7 Patientinnen wurden **nach der Adnektomie mit Tamoxifen** behandelt.
- 6 Patientinnen erhielten **GnRH-Analoga**.

Die Radiomenolyse wurde durch die Bestrahlung des kleinen Beckens mit 3 Gy an drei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Sechs Wochen nach der Radiatio wurde der Erfolg dieser Therapie durch die Kontrolle des Menopausenstatus überprüft.

## 4.5. Follow-up

Die **Tumornachsorge** erfolgte teilweise in der radioonkologischen Abteilung des Klinikums Passau, andere Frauen wurden in den Abteilungen weiterbetreut, die die Primärtherapie veranlasst hatten. In den ersten beiden Jahren nach der Operation wurden die Frauen alle 3 Monate kontrolliert. Nach zwei Jahren wurden die Intervalle auf 6 Monate und nach fünf Jahren auf 12 Monate verlängert. Neben einer ausführlichen Anamnese und einer gründlichen körperlichen Untersuchung wurden folgende technische Untersuchungen durchgeführt:

- **Mammographie** der betroffenen Seite drei Monate nach Abschluss der Radiatio als Basisuntersuchung,
- anschließend einmal jährlich eine **Mammographie beidseits**.
- Die **Tumormarker** (CEA, CA 15-3) wurden früher routinemäßig gemacht, später nur noch bei den Patientinnen, die präoperativ einen erhöhten Wert hatten.
- **Skelettszintigraphie** wurde bis vor ungefähr zehn Jahren einmal jährlich durchgeführt. Die Behauptung, dass bei möglichst früher Metastasendiagnose bessere therapeutische Ergebnisse zu erzielen sind, ist bisher nicht belegt.
- Die **Röntgen-Thoraxaufnahmen** wurden früher ebenfalls jährlich durchgeführt. Da keine Kosten-Nutzen-Effektivität besteht und die Prognose der Patientinnen durch eine frühe Diagnose nicht verbessert werden kann, ist heute von einer routinemäßigen Durchführung abzuraten.
- Auch die **Abdomen-Sonographie** wird bei asymptomatischen Patientinnen als nicht notwendig erachtet. Eine frühzeitige Kenntnis der Lebermetastasierung ist ohne Einfluss auf die Überlebenszeit.

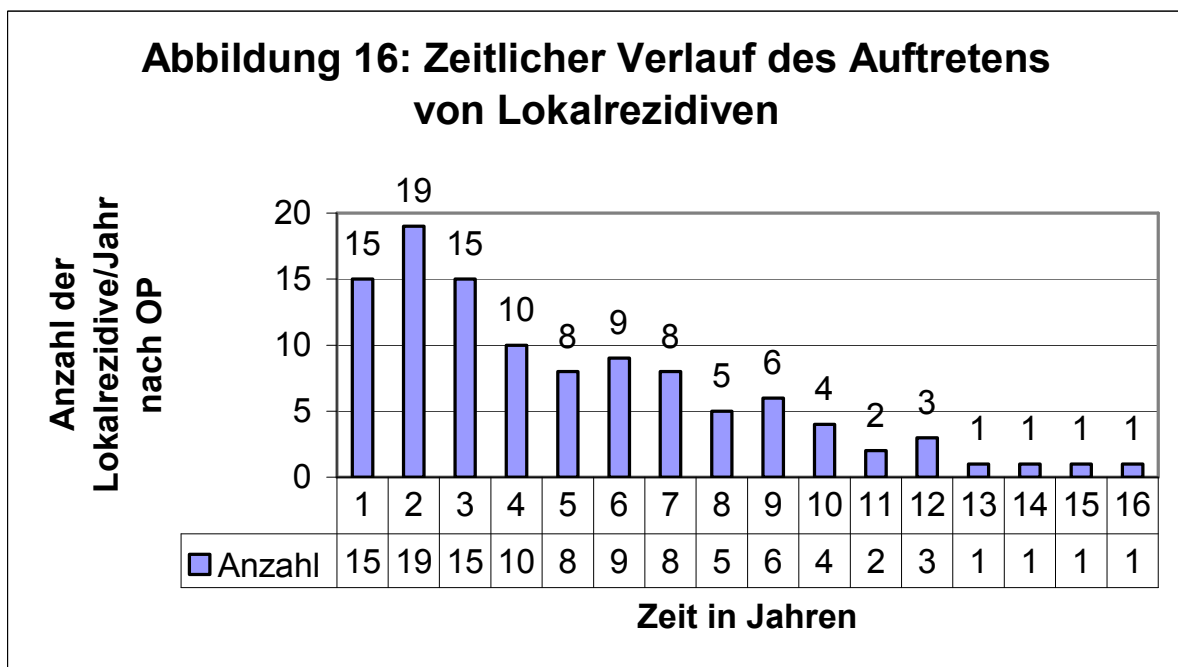
Durch die **Analyse neuen Wissens** ist in den letzten Jahren klar geworden, dass der technische Nachsorgeaufwand gegenüber früheren Empfehlungen deutlich reduziert werden kann. Einer der wichtigsten Punkte in der Nachsorge ist die **Selbstbeobachtung** der Frau und die Untersuchung der operierten Region und der Brust der Gegenseite (Sauer, 2001).



### 4.5.1. Lokalrezidive

Bei **108 Patientinnen (= 10,8% des Gesamtkollektivs)** traten im Verlauf des Beobachtungsintervalls Lokalrezidive auf. Alle Lokalrezidive wurden histologisch gesichert.

Die Unterscheidung zwischen einem „wirklichen“ Lokalrezidiv und einem neu entstandenen Primärtumor kann anhand der vorliegenden Daten nicht getroffen werden, da nur ein geringer Teil der Originalhistologien der „Lokalrezidive“ vorlagen.



Das **Maximum** der Anzahl von Lokalrezidiven findet sich im **2. Jahr nach OP**. In den ersten sechs Jahren nach der Primärtherapie treten die meisten Lokalrezidive auf. Obwohl die Rate über die Jahre hinweg abnimmt, liegt sie auch am Ende des Beobachtungszeitraums nicht bei Null. Das Intervall zwischen Primäroperation und Auftreten des Lokalrezidivs wird immer als einer der entscheidenden Faktoren für die Prognose nach Lokalrezidiv beschrieben. Je kürzer das Intervall ist, desto schlechter ist die Prognose.

Die **operative Sanierung eines Lokalrezidivs** sollte in jedem Fall angestrebt werden. Auch wenn eine Entfernung im Gesunden nicht möglich sein sollte, ist eine weitgehende Tumorverkleinerung sinnvoll, da der Wirkungsgrad von Chemo- und Strahlentherapie in der Haut eingeschränkt ist. Nach histologischer Sicherung des Rezidivs sollte ein vollständiges **Tumorstaging** durchgeführt werden. Wichtig ist hierbei auch die Bestimmung der Hormonrezeptoren, Zellgrading, Gefäßinvasion und HER-2/neu, um gegebenenfalls eine systemische Therapie einleiten zu können.

### **Nach brusterhaltender Therapie**

Soweit es die Größe des Rezidivs und die radiogenen Veränderungen in der Mamma erlauben, kann eine erneute Brusterhaltung angestrebt werden. Patientinnen sollten aber auf ein erhöhtes Risiko für eine erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden, da normalerweise nur noch eingeschränkte strahlentherapeutische Optionen bestehen. Wird eine Mastektomie unumgänglich, kann man die Frau auf die Möglichkeit eines simultanen oder sekundären Wiederaufbaus hinweisen.

### **Nach Mastektomie**

Auch nach Mastektomie ist die operative Entfernung des Rezidivs mit anschließender Radiatio anzustreben. Manchmal können ausgedehnte Rezidive eine plastisch-chirurgische Operation zur Defektdeckung notwendig machen. Nach früherer Thoraxwandbestrahlung kann nach einem Intervall von 1 bis 1,5 Jahren nochmals eine Dosis von 40–45 Gy eingestrahlt werden.

### **Lokale medikamentöse Therapie**

Bei inoperablen Lokalrezidiven oder Patientinnen in reduziertem AZ kann neben einer palliativen Strahlentherapie zusätzlich eine lokale oberflächliche Chemotherapie mit Miltefosin als Lotion versucht werden. Bei flachen, intrakutanen Metastasen und lymphogener Infiltration kann bei bis zu 40% eine partielle, bei 7% der Patientinnen eine komplette Remission erreicht werden.

## Systemische Therapie

Grundsätzlich können sowohl eine Chemo- als auch eine Hormontherapie in Frage kommen. Über das günstigste Vorgehen muss nach Abwägung des potentiellen Nutzen bzw. Schadens und der vorherigen Therapie individuell entschieden werden.

### 4.5.2. Lymphknoten-Metastasen

Im Zuge der Nachbeobachtung entwickelten **29 (= 2,9%)** Patientinnen ein Rezidiv im regionären Lymphknotenbereich. **955 (= 95,3%) Patientinnen** entwickelten keinen Befall von diesen LK-Stationen.

**Tabelle 15: Lokalisation des LK- Rezidivs**

Lokalisation des LK-Befalls	Anzahl der Pat.	Anteil in %
LK axillär	20	2,0%
LK supraclavikulär	8	0,8%
LK infraclavikulär	1	0,1%
gesamt	29	2,9%

Die Wahrscheinlichkeit eines Befalls im Bereich der regionären LK ist am höchsten im axillären, gefolgt vom supraclavikulären und am seltensten im Bereich des Sternalfeldes (Halverson, 1993). Diese Beobachtung von Halverson wird auch in der vorliegenden Arbeit sichtbar.

Ein Rezidiv im Bereich des supraclavikulären Lymphabflusses hängt mit der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten zusammen. Sind mehr als 3 LK befallen, gilt das Risiko als signifikant erhöht im Vergleich zu Patientinnen mit einem Befall von 1–3 LK (Debois, 1997).

**Tabelle 16: LK-Rezidiv: Zusammenhang mit axillärem LK-Status und SC-Bestrahlung**

Gruppe	N0	N1	N2	NX	mit SC	ohne SC	gesamt
Rezidiv in axillären LK	8	7	2	0	19	1	20
Rezidiv in supraclav. LK	2	3	3	3	6	2	8

Bei den acht Frauen mit einem axillären Rezidiv, die N0 klassifiziert worden waren, lag die Anzahl der entfernten und untersuchten LK in allen Fällen unter 10, ebenso bei einer der N0 klassifizierten Patientin mit LK-Rezidiv supraclaviculär.

Das **Intervall** zwischen **OP und LK-Rezidiv** lag bei der Gruppe mit axillärem Rezidiv zwischen 0,4 und 18,6 Jahren (**Mittelwert: 4,5 Jahre**), bei der Gruppe mit supraclaviculärem Rezidiv zwischen 0,6 und 8,7 Jahren (**Mittelwert: 2,9 Jahre**).

Die **Prognose** beim Befall von supraclaviculären LK ist im allgemeinen schlecht (Kiricuta, 1994). Bei sieben der acht Patientinnen mit supraclaviculärem LK-Befall wurden im Verlauf der Untersuchung auch Fernmetastasen diagnostiziert. In der Gruppe mit Befall der axillären LK traf dies auf acht von 20 Patientinnen zu.

Auch das wesentlich **kürzere Intervall** zwischen Operation und LK-Befall der Supraclaviculargrube spricht dafür, dass diese Tumoren wesentlich **aggressiver** sind. Dies drückt sich auch in der Klassifizierung der supraclaviculären LK-Metastasen als Fernmetastasen aus (Sauer, 2001).

Bei regionären Lymphknotenrezidiven ist, wenn keine ausreichende operative Sanierung durchgeführt werden kann und der Bereich nicht bestrahlt ist, die lokale Radiotherapie mit 50–60 Gy indiziert. Bei Lymphknotenrezidiven nach Mastektomie ohne postoperative Radiatio sollten abgesehen von der befallenen Region auch die gesamte Brustwand und die ableitenden Lymphwege mitbestrahlt werden. Die Rate an Zweitrezidiven kann laut Halverson durch die elektive Thoraxwandbestrahlung von 27% auf 12% gesenkt werden (Halverson, 1990).

Nach früherer Bestrahlung ist die erneute Bestrahlung eines Lymphknotenrezidivs problematisch. Die Indikation zu einer zweiten Bestrahlung kann nur nach sorgfältiger Abwägung zwischen Nutzen und Risiko (z.B. radiogene Plexopathie, ausgeprägtes Lymphödem des Armes der betroffenen Seite) gestellt werden.

### 4.5.3. Fernmetastasierung

Von **1002 (= 100%)** Patientinnen blieben **632 (= 63,1%)** ohne Fernmetastasen, **370 (= 36,9%)** Patientinnen entwickelten Fernmetastasen.

In der Untersuchung wurde jeweils nur die **erste Lokalisation von Fernmetastasen** dokumentiert. Metastasen, die zu einem späten Zeitpunkt mit der gleichen oder einer anderen Lokalisation diagnostiziert wurden, wurden nicht mehr gesondert aufgeführt. Betraf die Metastasierung zwei Organe gleichzeitig, wurde dies verwertet. Eine Metastasierung, die an drei oder mehr Lokalisationen gefunden wurde, wurde als „diffuse Metastasierung“ klassifiziert.

Bei 11 Frauen ist das Organ der Metastasierung nicht mehr zu eruieren, bei 19 Frauen ist der Zeitpunkt des Auftretens nicht bekannt. Diese Patientinnen wurden jeweils bei den Berechnungen der folgenden Tabellen und Abbildungen herausgenommen.

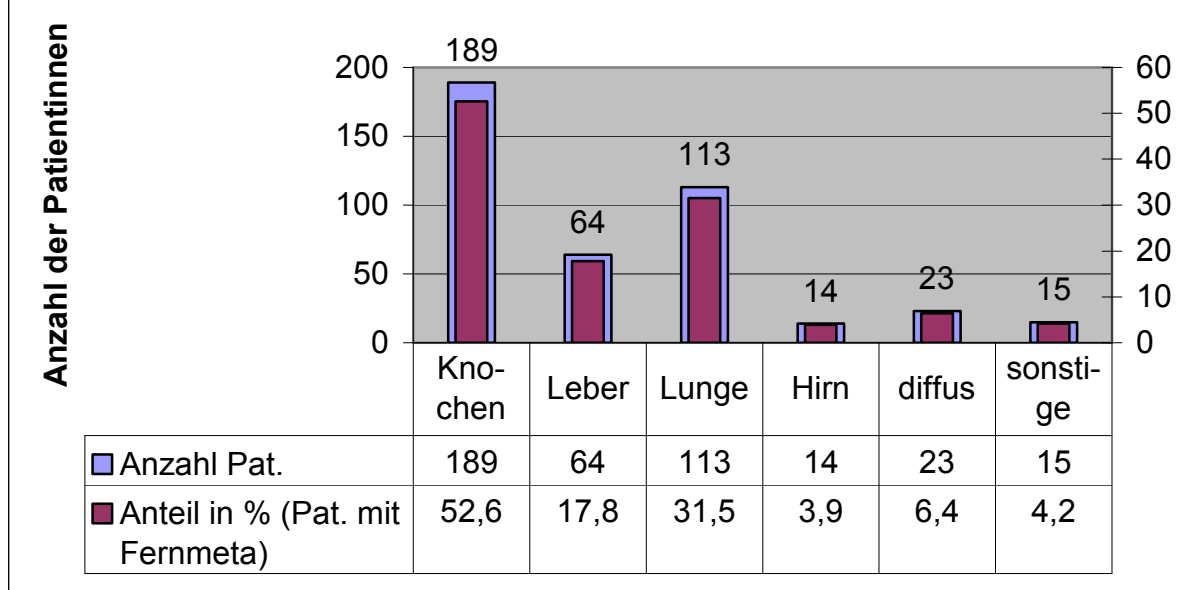
#### Organbefall

Von den **370 (= 100%)** Frauen, die **Fernmetastasen** entwickelten, waren bei **277 (= 74,9%)** Patientinnen **ein** Organ, bei **59 (= 15,9%)** Patientinnen gleichzeitig **zwei** Organe betroffen, bei **23** Patientinnen (= 6,2%) **3 und mehr** Organe, bei **11** Patientinnen (= 2,9%) konnte eruiert werden, dass eine Metastasierung vorgelegen hat, das primär betroffene Organ konnte jedoch nicht mehr nachvollzogen werden.

**Tabelle 17: Organbefall durch Fernmetastasierung**

<b>Organbefall durch Fernmetastasen</b>	<b>Anzahl der Patientinnen</b>	<b>Anteil in % (370 Pat. mit Fernmeta.)</b>
<b>1 Organ</b>	277	74,9
<b>2 Organe</b>	59	15,9
<b>3 und mehr Organe</b>	23	6,2
<b>Organ unbekannt</b>	11	3,0
<b>Summe</b>	<b>370</b>	<b>100,0</b>

**Abbildung 17: Fernmetastasierung - betroffene Organe**



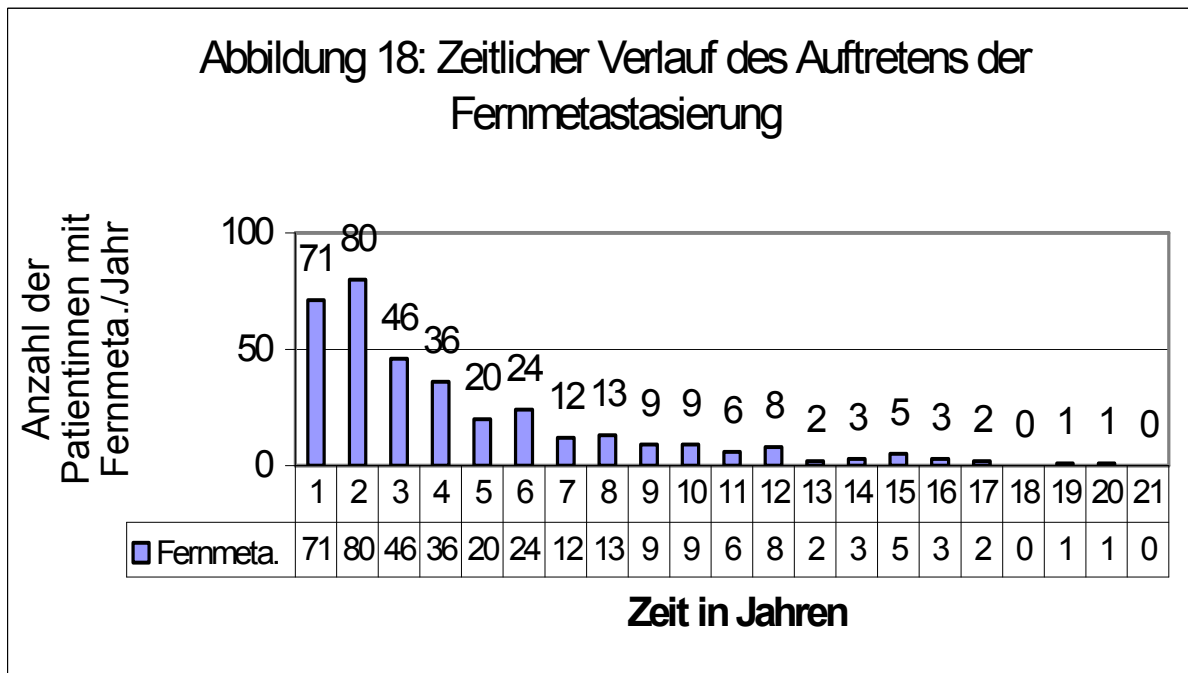
Da Patientinnen, die an mehreren Lokalisationen gleichzeitig Metastasen entwickelten, mehrfach in Abbildung 17 erscheinen, ergibt die Summe der „Anteile in %“ einen höheren Wert als 100. 100% entspricht den 359 Patientinnen, die Fernmetastasen mit uns bekannter Lokalisation entwickelt haben.

Unter „Sonstige“ befinden sich Metastasen in der Milz, im Ovar, in der Haut – nicht im Thoraxbereich – im Uterus, in der Vagina, eine diffuse Peritonealcarzinose und eine diffuse Knochenmarksinfiltration.

Der Krankheitsverlauf von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist sehr vielfältig, so dass jeweils eine individuelle, dem Verlauf der Erkrankung angepasste Therapiestrategie angestrebt werden sollte. Wenn es auch Fallbeschreibungen von Langzeitüberleben nach vollständigem Therapieansprechen gibt, muss dennoch das metastasierte Mammakarzinom als nicht heilbare Erkrankung angesehen werden.

In der Regel sollten Patientinnen im metastasierten Stadium aufgrund der geringen Toxizität und guten Verträglichkeit primär hormonell behandelt werden. Bei Ansprechen wird nach erneuter Progression die Hormontherapie stufenweise fortgeführt (Ausschaltung der Ovarialfunktion – Antiöstrogen – Aromatasehemmer – Gestagen).

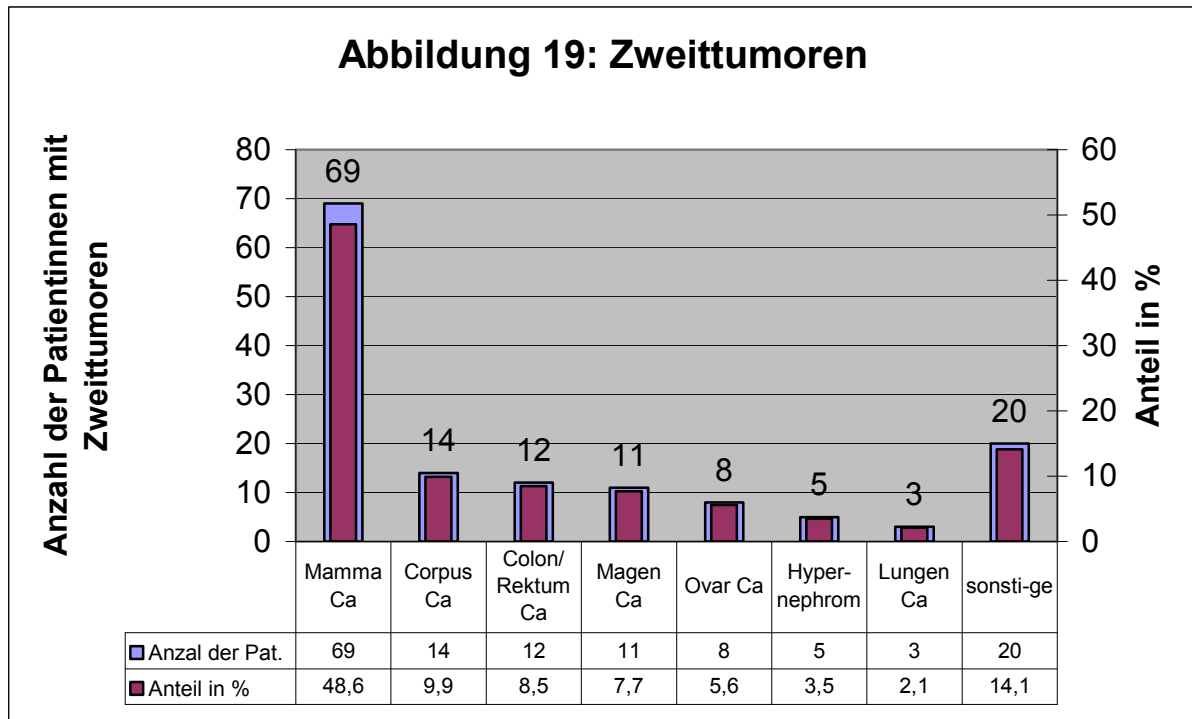
Erst nach Ausschöpfung aller hormonellen Behandlungsoptionen oder beim Nichtansprechen sollte auf eine zytostatische Therapie übergegangen werden. Die Dynamik des Krankheitsverlaufs und die tumorbedingten Beschwerden sind für die Entscheidung zu einer Monotherapie oder Polychemotherapie hilfreich. Bei geringen Beschwerden und langsamem Fortschreiten ist eine Monotherapie, bei stärkeren Beschwerden und rascher Progression eine Polychemotherapie indiziert.



Wie auch beim Lokalrezidiv liegt das Maximum des Auftretens von Fernmetastasen im 2. Jahr nach der Operation. In den ersten sechs Jahren nach OP treten die meisten Fernmetastasen auf. Je länger eine Patientin überlebt hat, desto geringer wird das Risiko, an Fernmetastasen zu erkranken.

#### 4.5.4. Zweittumoren

Bei **142 (= 14,2%)** Patientinnen traten Zweittumoren nach der Primärerkrankung des Mammakarzinoms auf. **860 (= 85,8%)** Patientinnen entwickelten keinen Zweittumor.



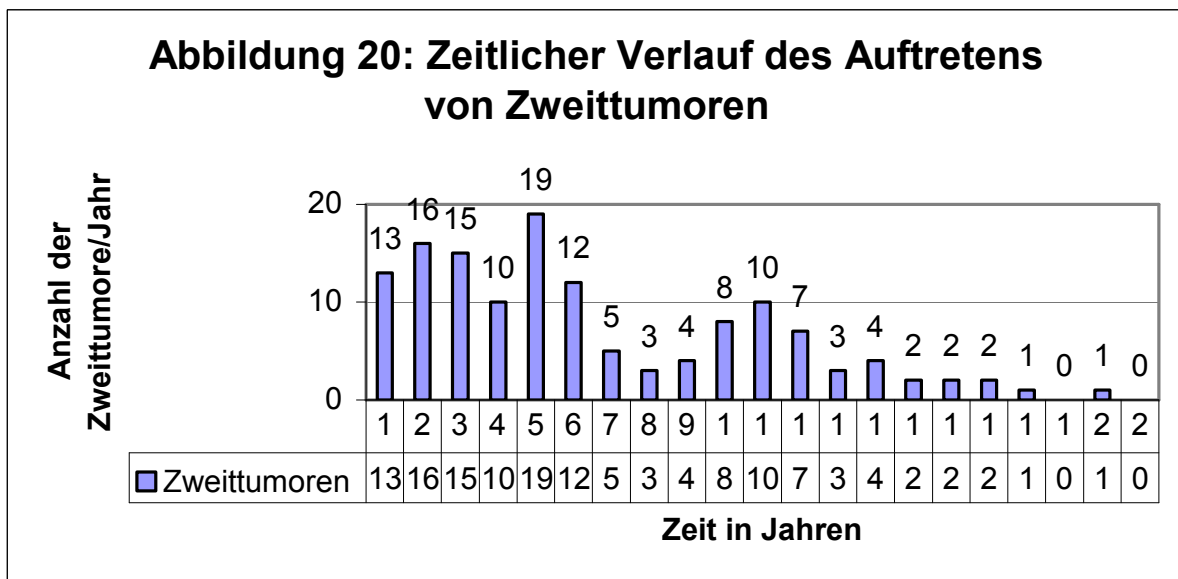
In der Rubrik „Sonstige“ finden sich Karzinome der Gl. Submandibularis, der Blase, der Schilddrüse, der Nasennebenhöhlen, ein Granulosa-Thekazelltumor, ein Plasmozytom, ein Lymphom.

Zwei Patientinnen entwickelten ein Leiomyosarkom im Thoraxbereich, bei einer Frau trat es vier Monate nach Radiatio der Brustwand auf, bei der anderen im Sternalbereich nach fast 15 Jahren. Bei fünf Patientinnen war der Zeitpunkt des Auftretens des Zweittumors nicht mehr zu eruieren.

Von den **142 (= 100%)** Patientinnen mit Zweittumoren entwickelten **69 (= 48,5%)** Patientinnen ein Mammakarzinom in der kontralateralen Brust; das entspricht einem Anteil von **6,9% des Gesamtkollektivs**. Zusammen mit dem Corpus-Karzinom mit **14 (= 9,9%) Patientinnen** und dem Ovarialkarzinom mit **8 (= 5,6%)** Patientinnen, entwickeln **91 (= 64,1%)** Patientinnen mit einem Zweittumor einen hormonabhängigen Tumor. Von den 14 Patientinnen, die im Laufe der Zeit ein Corpus-Karzinom



entwickelten, bekamen fünf Patientinnen (= 33,3%) nach der Radiatio das Antiöstrogen Tamoxifen zur weiteren Behandlung.



Wie bereits bei den Fernmetastasen und dem Lokalrezidiv findet man auch bei den Zweittumoren eine Häufung in den ersten sechs Jahren nach der Operation. In dieser Abbildung zeigt sich ein zweiter Gipfel im Bereich von 10 bis 12 Jahren nach Primärtherapie.

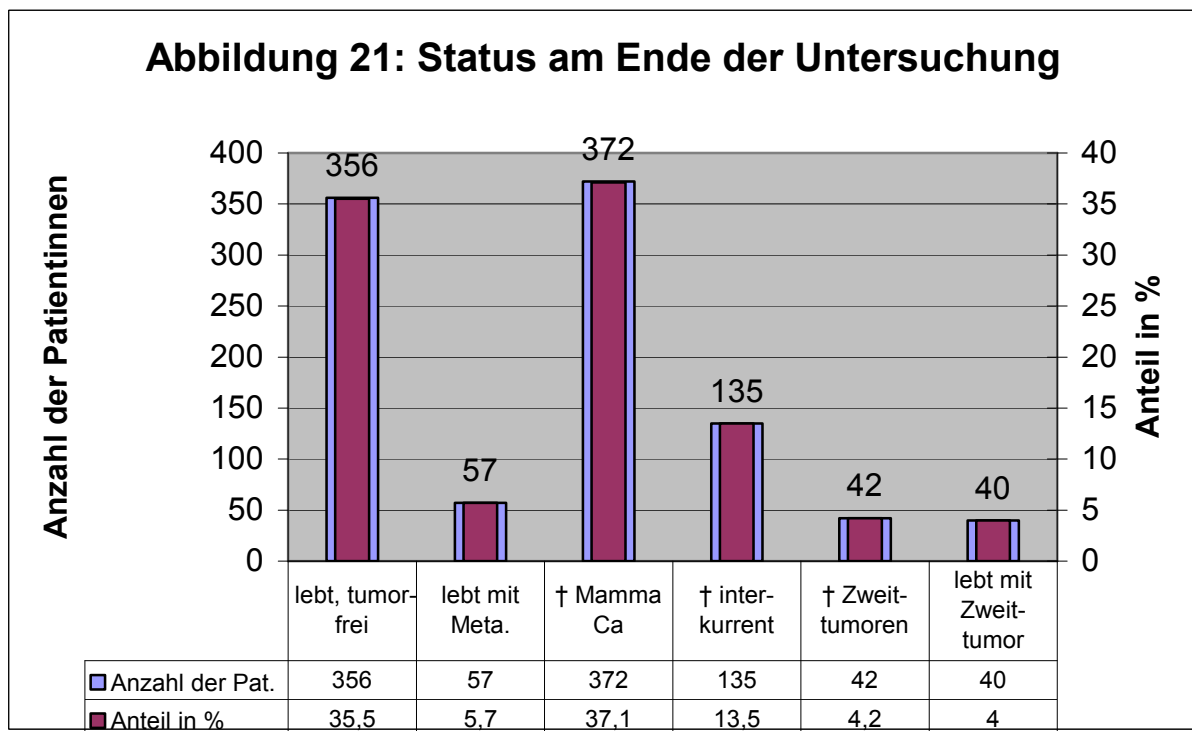
Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Zweittumors in der Gegenseite werden mit Raten von 0,7–12,5% (Unnithan, 2001) folgende Bedingungen diskutiert:

- Bestrahlung aufgrund gutartiger Erkrankungen, z.B. postpartale Mastitis (Storm, 1992)
- Bestrahlung aufgrund bösartiger Veränderungen, z.B. Hodgkin-Lymphom (Dores, 2002)
- Strahlenbelastung durch Therapie eines Mammakarzinoms der Gegenseite (Haybittle, 1989).
- BRCA1- oder BRCA2-assoziierte Mammakarzinome (Noguchi, 1999)
- positive Familiengeschichte bezüglich des Vorkommens eines Mammakarzinoms
- Alter < 40 Jahre

#### 4.5.5. Status am Ende der Untersuchung

Am Schlusspunkt der Datenerhebung am 1.09.2001 ergibt sich folgendes Ergebnis:

Von den **1002 (= 100%)** untersuchten Patientinnen leben **356 (= 35,5%)** Frauen tumorfrei, **57 (= 5,7%)** Patientinnen leben mit Metastasen des Mammakarzinoms, **40 (= 4,0%)** Patientinnen leben mit einem Zweittumor, **372 (= 37,1%)** Frauen sind an den Folgen des Mammakarzinoms, **135 (= 13,5%)** Frauen interkurrent, **42 (= 4,2%)** Frauen an den Folgen einer Zweittumors verstorben.



Die **ÜLZ** reicht von 0,3 bis 21,2 Jahre. Die **mittlere ÜLZ** liegt bei **10,2 Jahren**. Die **5-Jahres-Überlebensrate** (im Folgenden = **ÜLR**) liegt bei **74,4%**, die **10-Jahres-ÜLR** bei **56,4%**.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Statistische Methoden**

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms **WinSTAT für Excel** (Version 1999). Zur Auswertung der Daten wurden je nach Fragestellung folgende Verfahren angewendet (Beneke, 1999; Lorenz, 1992; Sachs, 1984):

#### **F-Test**

Der F-Test wird vom Statistikprogramm selbständig als Vortest zum t-Test durchgeführt, um zu sichern, dass die Stichproben normalverteilten Grundgesamtheiten entstammen. Dazu werden die Varianten über ihre Quotienten verglichen. So wird untersucht, ob Unterschiede in den Stichprobenvarianzen noch als zufällig anzusehen sind oder ob diese Varianzen gleich bzw. homogen oder ungleich bzw. heterogen sind.

Nach dem Ergebnis des F-Tests richtet sich anschließend das Verfahren zur Berechnung der Prüfgröße für den t-Test.

#### **t-Test**

Der t-Test wird angewendet, wenn zwei Merkmale miteinander verglichen werden sollen. Er beantwortet die Frage, ob sich die Werte zweier Messreihen signifikant unterscheiden.

Der Algorithmus zur Berechnung wird durch das Programm aus fünf verschiedenen Verfahren ausgewählt, abhängig vom Ergebnis der Varianzuntersuchung des F-Tests, von der Größe der Stichproben und aus der Erkenntnis, ob verbundene oder unabhängige Stichproben zu vergleichen sind.

## **Barlett-Test**

Eine Voraussetzung für die Gültigkeit der Varianzanalyse besteht darin, dass die Daten auf homogenen Grundgesamtheiten basieren. Um dies zu untersuchen, wird von WinSTAT automatisch der Barlett-Test durchgeführt, ein Chi-Quadrat-Test zur Prüfung auf Gleichheit der Varianzen.

## **Varianzanalyse**

Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wird eine Varianzanalyse (auch als **ANOVA**: **AN**alysis **O**f **V**ariance bezeichnet) durchgeführt. Generell wird bei diesem Verfahren untersucht, ob **Mittelwerte** von Grundgesamtheiten, denen Stichproben entnommen wurden, als gleich anzunehmen sind. In der hier vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einfaktorielle Varianzanalysen.

## **Survivalanalyse**

Mit Hilfe der **Survivalanalyse** nach Kaplan-Meier lassen sich **Überlebenswahrscheinlichkeiten** berechnen.

Der **Log-rank-Test** nach **Cox-Mantel** gibt über einen **Chi-Quadrat-Wert** Signifikanzunterschiede zwischen den Gruppen an. Der p-Wert gibt die Signifikanz dieses Wertes an.

## 5.2. Fragestellung 1 – Prognosefaktoren – Ergebnisse

### 5.2.1. Tumorgröße

**Hypothese 1:** Die Gruppen mit verschiedenen T-Stadien unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der ÜLZ.

Im **Barlett-Test** ergibt sich bei einem **Chi-Quadrat** von **23,7** eine Irrtumswahrscheinlichkeit von **p < 0,0001**, dass die Varianzen der Untergruppen vergleichbar sind und somit eine Varianzanalyse durchgeführt werden darf.

**Tabelle 18: Einfaktorielle Varianzanalyse – Tumorgröße**

Gruppen	Anzahl der Pat.	mittlere ÜLZ	Standard-Abweichung	Minimum ÜLZ	Maximum der ÜLZ
<b>T1</b>	227	<b>12,3 Jahre</b>	4,5	1,2	20,4
<b>T2</b>	542	<b>10,1 Jahre</b>	5,7	0,3	21,2
<b>T3</b>	137	<b>8,2 Jahre</b>	6,2	0,3	20,9
<b>T4</b>	89	<b>7,9 Jahre</b>	5,4	0,3	18,8
<b>gesamt</b>	995	<b>10,1 Jahre</b>	5,7	0,3	21,2

Die abhängige Variable ist die ÜLZ, die gruppierende Variable die Tumorgröße.

Es ergibt bei einer **Irrtumswahrscheinlichkeit von p < 0,0001**, dass sich die Untergruppen T1, T2, T3 und T4 **hochsignifikant** bezüglich des Überlebens unterscheiden. **Die Hypothese 1 kann so verifiziert werden.**

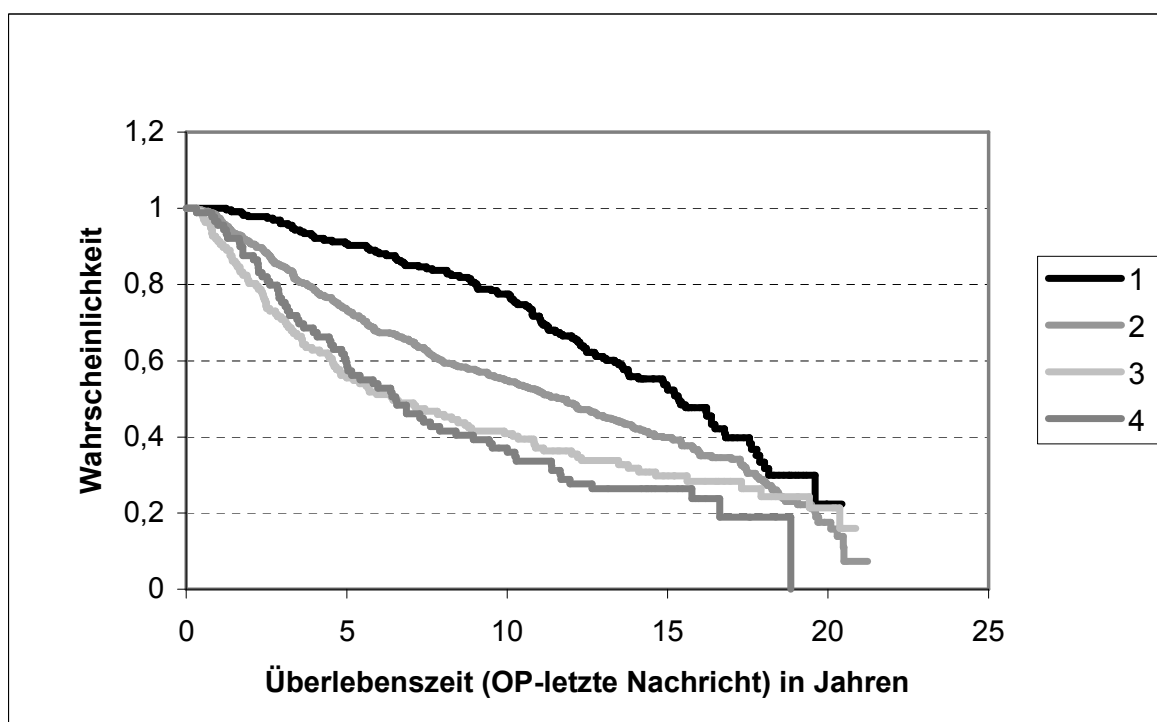
Anmerkung: Die Differenz von sieben Patientinnen zu der Gesamtzahl von 1002 ergibt sich dadurch, dass vier Frauen ein Ca i. Situ haben und bei drei Frauen die Tumorgröße unbekannt ist.

**Tabelle 19: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße**

Gruppen	5-Jahre ÜLZ - Zahlen	5 Jahre ÜLZ Rate	10 Jahre ÜLZ Zahlen	10 Jahre ÜLZ
<b>T1</b>	207/227	<b>91,2%</b>	175/227	<b>77,1%</b>
<b>T2</b>	400/542	<b>73,8%</b>	297/542	<b>54,8%</b>
<b>T3</b>	77/137	<b>56,2%</b>	56/137	<b>40,9%</b>
<b>T4</b>	54/89	<b>60,7%</b>	32/89	<b>36,0%</b>

Es zeigt sich sowohl bei der Rate der 5-Jahres-ÜLZ, als auch bei 10-Jahres-ÜLZ eine deutliche Abstufung der verschiedenen T-Stadien: je kleiner der Tumor, desto besser ist die Überlebenswahrscheinlichkeit.

**Abbildung 22: Überlebenskurven: T-Stadium**



(wobei 1 = T1; 2 = T2; 3 = T3; 4 = T4)

Im Verlauf der ÜLK sieht man deutlich den Unterschied zwischen den Kurven der einzelnen T-Stadien. Vor allem die Kurven von den T1- und T2-Tumoren zeigen einen deutlichen Abstand zu den T3- und T4-Kurven, die sehr nahe beieinander liegen.

Der **Log-rank-Test** ergibt bei einem **Chi-Quadrat Wert** von **44,2** eine **Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$**  und untermauert so die Hypothese 1.

## 5.2.2. Lymphknotenstatus

**Hypothese 2:** Die Gruppen der einzelnen Lymphknotenstadien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer ÜLZ signifikant.

Im **Barlett-Test** ergibt sich bei einem **Chi-Quadrat** von **7,6** eine Irrtumswahrscheinlichkeit von **p = 0,02**, dass die Varianzen der Untergruppen vergleichbar sind.

**Tabelle 20: Einfaktorielle Varianzanalyse – Lymphknotenstatus**

<b>Gruppen</b>	<b>Anzahl der Pat.</b>	<b>Mittlere ÜLZ</b>	<b>Standard-Abweichung</b>	<b>Minimum ÜLZ</b>	<b>Maximum der ÜLZ</b>
<b>N0</b>	460	<b>11,9 Jahre</b>	5,0	0,3	21,2
<b>N1</b>	372	<b>9,1 Jahre</b>	5,8	0,5	20,9
<b>N2</b>	129	<b>6,9 Jahre</b>	5,2	0,3	20,2
<b>gesamt</b>	961	<b>10,2 Jahre</b>	5,7	0,3	21,2

Anmerkung: Die Differenz von 41 Patientinnen zu der Gesamtzahl von 1002 ergibt sich, weil bei dieser Gruppe keine Axilladisektion durchgeführt wurde und somit der LK-Status unbekannt ist.

Die abhängige Variable ist die ÜLZ, die gruppierende Variable der LK-Status.

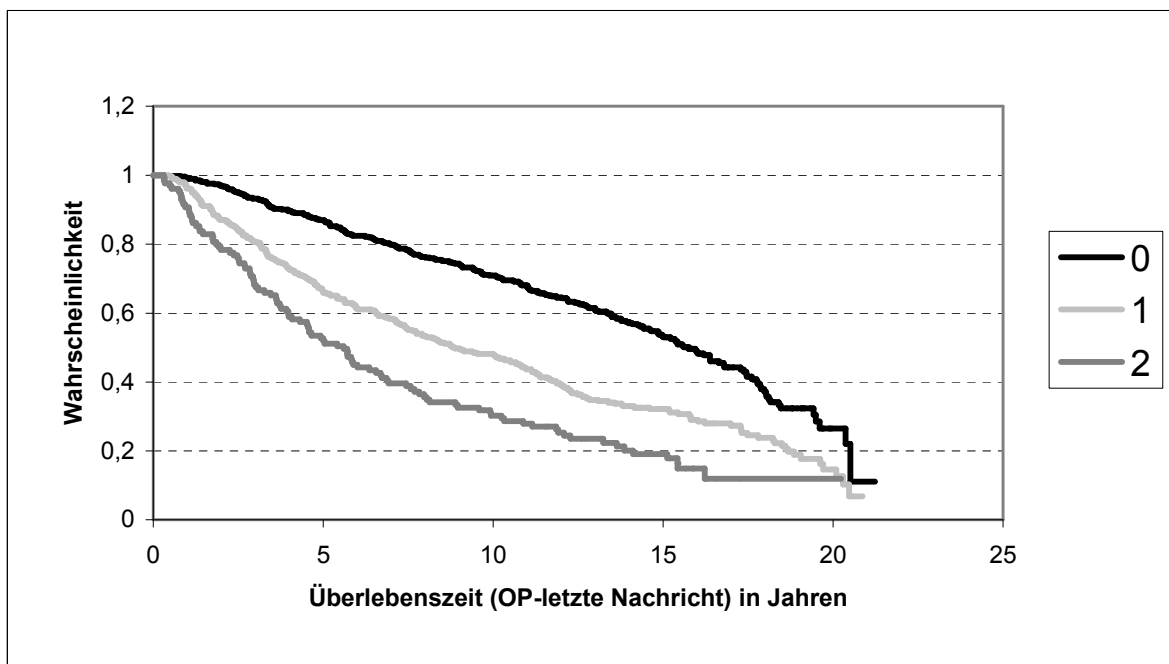
Es ergibt sich bei einer **Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,0001$** , dass sich die Untergruppen N0, N1 und N2 **hochsignifikant** bezüglich der Überlebenszeit unterscheiden. **Die Hypothese 2 kann verifiziert werden.**

**Tabelle 21: Überlebensraten: Lymphknotenstatus**

Gruppen	5 Jahre ÜLZ	5 Jahre ÜLZ	10 Jahre ÜLZ	10 Jahre ÜLZ
	Zahlen	Rate	Zahlen	Rate
<b>N0</b>	400/460	<b>87,0%</b>	325/460	<b>70,7%</b>
<b>N1</b>	250/372	<b>67,2%</b>	179/372	<b>48,1%</b>
<b>N2</b>	68/129	<b>52,7%</b>	38/129	<b>29,5%</b>

Auch bei den verschiedene N-Stadien zeigt sich ein deutlicher Unterschied bezüglich der ÜLZ-Raten. Je fortgeschrittener der Befall der axillären LK ist, desto schlechter ist die Überlebenswahrscheinlichkeit.

**Abbildung 23: Überlebenskurven: N-Stadium**



( 0 = N0; 1 = N1; 2 = N2)

Auch in den ÜLK ist der Unterschied der ÜLR ersichtlich. Auch über die ganzen Jahre der Untersuchung zeigt sich ein deutlicher Abstand zwischen den einzelnen Kurven. Der **Log-rank-Test** ergibt bei einem **Chi-Quadrat-Wert** von **103,4** eine **Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,004$** , dass die Hypothese 2 zutrifft.



### 5.2.3. Grading

Da die zu vergleichenden Gruppen sehr unterschiedliche Patientenzahlen aufweisen, (G1 = 27 Patientinnen, G2 = 525 Patientinnen, G3 = 347 Patientinnen ), wird ein unabhängiger t-Test zum Vergleich zwischen G2 und G3 durchgeführt.

**Hypothese 3: Die Gruppen mit G2 und G3 unterscheiden sich hinsichtlich der ÜLZ signifikant.**

Der **F-Test** ergibt einen **F-Wert von 1,4** und eine damit verbundene **Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,001$** , dass die Daten den Anforderungen eines t-Tests genügen.

**Tabelle 22: Unabhängiger t-Test-Grading**

Gruppen	Anzahl der Pat.	Mittlere ÜLZ	Standard-Abweichung	Minimum ÜLZ	Maximum ÜLZ
<b>G2</b>	525	<b>9,89</b>	5,18	0,3	20,0
<b>G3</b>	347	<b>9,91</b>	6,10	0,3	21,2
<b>gesamt</b>	872	<b>9,90</b>	5,54	0,3	21,2

Anmerkung: Die Differenz zu der Gesamtzahl von 1002 Frauen ergibt sich in dieser Berechnung, da die Gruppe G1 mit 27 Patientinnen und die Gruppe GX mit 103 Patientinnen abgezogen wurde.

Die unterscheidende Variable ist die ÜLZ, die gruppierende Variable das Grading.

Eine **Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,95$**  zeigt, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit **nicht unterscheiden**.

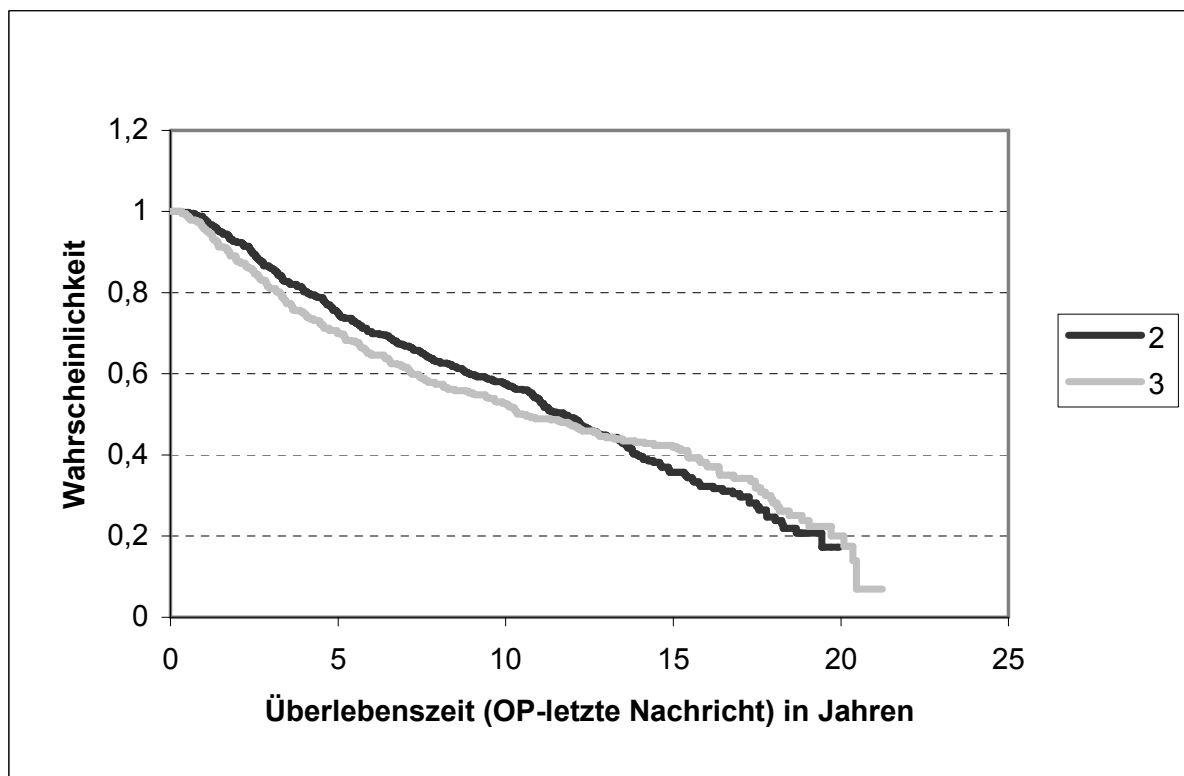
**Die Hypothese 3 wird verworfen.**

**Tabelle 23: Überlebensraten – Grading**

Gruppen	5 Jahre ÜLZ	5 Jahre ÜLZ	10 Jahre ÜLZ	10 Jahre ÜLZ
	Zahlen	Rate	Zahlen	Rate
<b>G1</b>	25/27	<b>92,6%</b>	21/27	<b>77,8%</b>
<b>G2</b>	396/527	<b>75,1%</b>	301/527	<b>57,1%</b>
<b>G3</b>	245/347	<b>70,6%</b>	182/347	<b>52,4%</b>

Die Aussagekraft in der Gruppe G1 ist nur sehr bedingt, da die Gruppengröße im Verhältnis zu den anderen beiden Gruppen sehr klein ist. Zwischen G2 und G3 unterscheiden sich die ÜLR jeweils um 5%.

**Abbildung 24: Überlebenskurven: Grading**



(2 = G2; 3 = G3)

Zwischen den beiden Kurvenverläufen ist kaum ein Unterschied ersichtlich. Auch im **Log-rank-Test** mit einem **Chi-Quadrat-Wert** von **0,006** ergibt sich mit **p = 0,9** die **Ablehnung der Hypothese**.

## 5.2.4. Hormonrezeptorstatus

Es gibt zwei zu untersuchende Gruppen: H+ (Hormonrezeptorstatus positiv, d.h. entweder ÖR positiv oder PR positiv oder beide Rezeptoren positiv) mit 538 Patientinnen und H0 (Hormonrezeptorstatus bei beiden Rezeptoren negativ) mit 227 Patientinnen.

**Hypothese 4: Zwischen den Gruppen mit positivem und negativem Hormonrezeptorstatus ergibt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der ÜLZ.**

Der F-Test ergibt einen F-Wert von 1,45, und die Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,0006$  zeigt, dass die Gruppen für einen t-Test zulässig sind.

**Tabelle 24: Unabhängiger t-Test – Hormonrezeptorstatus**

Gruppen	Anzahl der Pat.	Mittlere ÜLZ	Standard-Abweichung	Minimum ÜLZ	Maximum ÜLZ
H+	538	<b>10,15</b>	5,04	0,3	19,5
H0	227	<b>9,41</b>	6,08	0,3	19,7
gesamt	765	<b>9,93</b>	5,38	0,3	19,7

Anmerkung: Die Differenz zu der Gesamtzahl von 1002 Frauen ergibt sich durch die Gruppe von 237 Patientinnen, bei denen der Hormonrezeptorstatus unbekannt ist.

Die unterscheidende Variable ist die **ÜLZ**, die gruppierende Variable ist der **Hormonrezeptorstatus**.

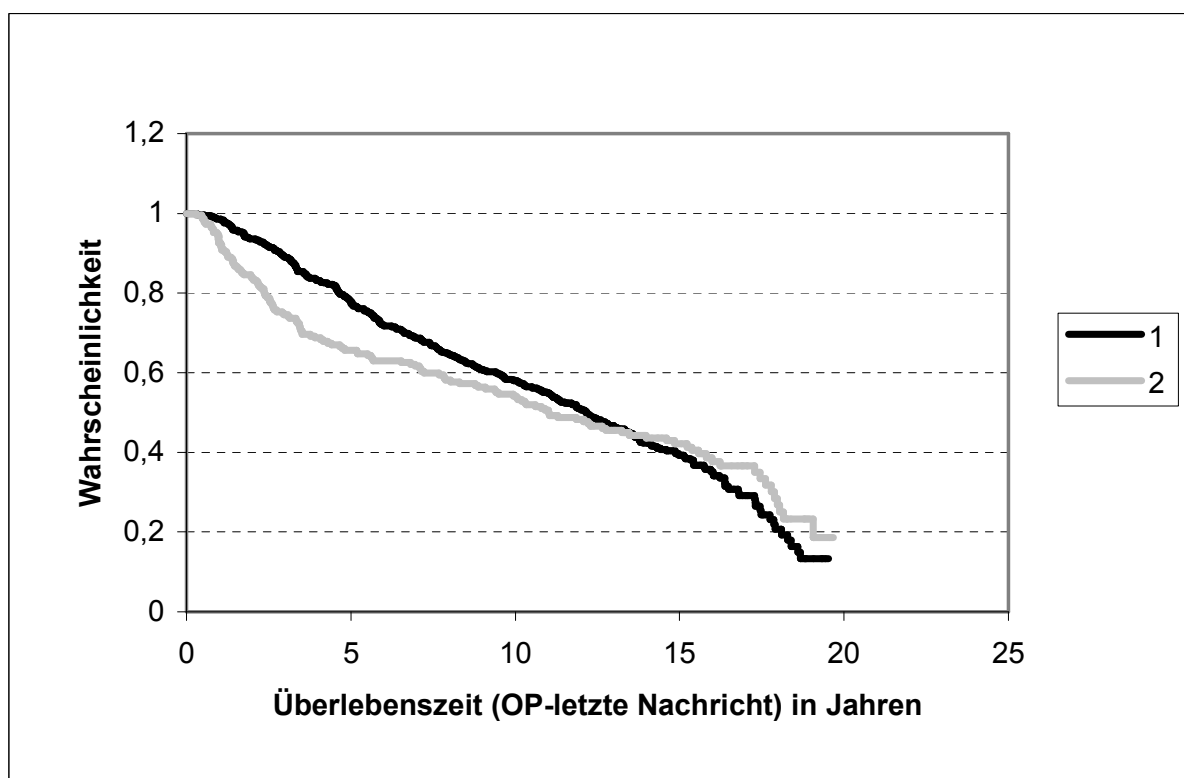
Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,08$  ergibt sich **kein signifikanter Unterschied**, jedoch ein Trend zu einer unterschiedlichen Überlebenszeit.

**Die Hypothese 4 wird verworfen.**

**Tabelle 25: Überlebensraten – Hormonrezeptorstatus**

Gruppen	5 Jahre ÜLZ	5 Jahre ÜLZ	10 Jahre ÜLZ	10 Jahre ÜLZ
	Zahlen	Rate	Zahlen	Rate
H+	422/538	78,4%	311/538	57,8%
H0	149/227	65,6%	122/227	53,7%

**Abbildung 25: Überlebenskurven: Hormonrezeptorstatus**



(1 = H+; 2 = H0)

Die beiden Kurven unterscheiden sich in den ersten fünf Jahren nach der Operation, gleichen sich im weiteren Verlauf aber an.

Der **Log-rank-Test** ergibt mit einem **Chi-Quadrat-Wert** von **0,11** und einer **Irrtumswahrscheinlichkeit** von **p = 0,7** eine **Ablehnung der Hypothese 4**.

## 5.2.5. Alter

In der Frage nach der Bedeutung des Alters bei Therapiebeginn ist es sehr schwierig, eine zuverlässige statistische Berechnung anzustellen, da die Altersgruppe mit den Frauen unter 40 Jahren im Vergleich zum Gesamtkollektiv sehr klein ist. Im Folgenden werden die Daten der verschiedenen Altersklassen rein deskriptiv aufgearbeitet.

**Tabelle 26: Überlebensraten aller Altersklassen**

<b>Altersklassen bei Diagnose- stellung</b>	<b>5 Jahre ÜLZ Zahlen</b>	<b>5 Jahre ÜLZ Rate</b>	<b>10 Jahre ÜLZ Zahlen</b>	<b>10 Jahre ÜLZ Rate</b>
Bis 39 Jahre	49/65	<b>75,4%</b>	40/65	<b>61,5%</b>
40 – 49 Jahre	175/211	<b>82,9%</b>	141/211	<b>66,8%</b>
50 – 59 Jahre	203/267	<b>76,0%</b>	162/267	<b>60,7%</b>
60 – 69 Jahre	203/274	<b>74,1%</b>	155/274	<b>56,6%</b>
70 – 89 Jahre	123/185	<b>66,5%</b>	75/185	<b>40,5%</b>
Alle Patienten	745/1002	<b>74,4%</b>	565/1002	<b>56,4%</b>

Vergleicht man die 5- bzw. 10-Jahres-ÜLZ in den verschiedenen Altersklassen, ergibt sich für die Gruppe „bis 39 Jahre“ im Vergleich zu der Klasse „40 bis 49 Jahre“ ein schlechteres Abschneiden, gegenüber allen anderen Klassen sind die Werte vergleichbar.

Das schlechte Abschneiden der Altersklasse von „70 bis 89“ Jahren kann man nicht auf die Mammakarzinomkrankung beziehen, sondern auf das Erreichen der „normalen“ Lebenserwartung.

Wichtig bei der Beurteilung dieser Zahlen ist es, nicht einfach die Gruppen mit ihren ÜLZ zu vergleichen, sondern eine Wertung in Zusammenhang mit den jeweiligen Primärtumorstadien vorzunehmen. Erst wenn sich zeigen sollte, dass auch die Tumorstadien vergleichbar sind, kann man von einer Auswirkung des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgehen.

**Tabelle 27: Merkmale in der Patientinnengruppe unter 40 Jahren (n = 65)**

Seite	rechts	links	OP-Art	ME	BET
	44,6% (29)	55,4% (36)		73,8% (48)	26,2% (17)
<b>T-Stadium</b>	T1	32,3% (21)	<b>Grading</b>	GX	9,5% (9)
	T2	46,2% (30)		G1	3,0% (2)
	T3	16,9% (11)		G2	55,4% (36)
	T4	4,6% (3)		G3	27,7% (18)
<b>N-Stadium</b>	N0	58,5% (38)	<b>Status</b>	lebt, Tu-frei	<b>36,9%</b> (24)
	N1	33,8% (22)		lebt, mit Tu	20,0% (13)
	N2	7,7% (5)		† MammaCa	<b>38,5%</b> (25)
<b>HR</b>	HR0	32,3% (21)		† interkur.	1,5% (1)
	HR+	47,7% (31)		† Zweittu	1,5% (1)
	HRX	20,0% (13)		lebt, Zweittu	1,5% (1)
<b>R-Situation</b>	R0	95,4% (62)	<b>Zweittumor</b>	Ja	9,2% (6)
	R1	4,6% (3)		Nein	89,2% (58)

Anmerkung: Von den sechs Patientinnen mit Zweittumoren entwickelten fünf ein Mammakarzinom der Gegenseite und eine Patientin ein Ovarialkarzinom.

Die Zahlen in den Klammern geben jeweils die absolute Anzahl der Patientinnen an.

Vergleicht man den Anteil der verschiedenen **T-Stadien der Frauen unter 40 Jahren** mit dem Gesamtkollektiv, so zeigt sich ein deutlich größerer Anteil von **T1-Tumoren (32,3%** gegenüber 22,7% im Gesamtkollektiv), der Anteil bei den **T2-Tumoren** ist umgekehrt kleiner (**46,2%** gegenüber 54,1% im Gesamtkollektiv), **T3-Tumoren (16,9%** gegenüber 13,7% im Gesamtkollektiv) und **T4-Tumoren (4,6%** gegenüber 8,9%) sind jeweils relativ selten vertreten. Zusammenfassend sieht man keinen wirklich großen Unterschied zwischen der Gruppe der unter 40-Jährigen und dem Gesamtkollektiv bei den Tumorstadien. Zu bedenken ist aber immer, dass diese Gruppe mit **65 Patientinnen sehr klein** ist und nur 6,5% des Gesamtkollektivs darstellt.

**Tabelle 28: Status am Ende der Untersuchung in den verschiedenen Altersklassen**

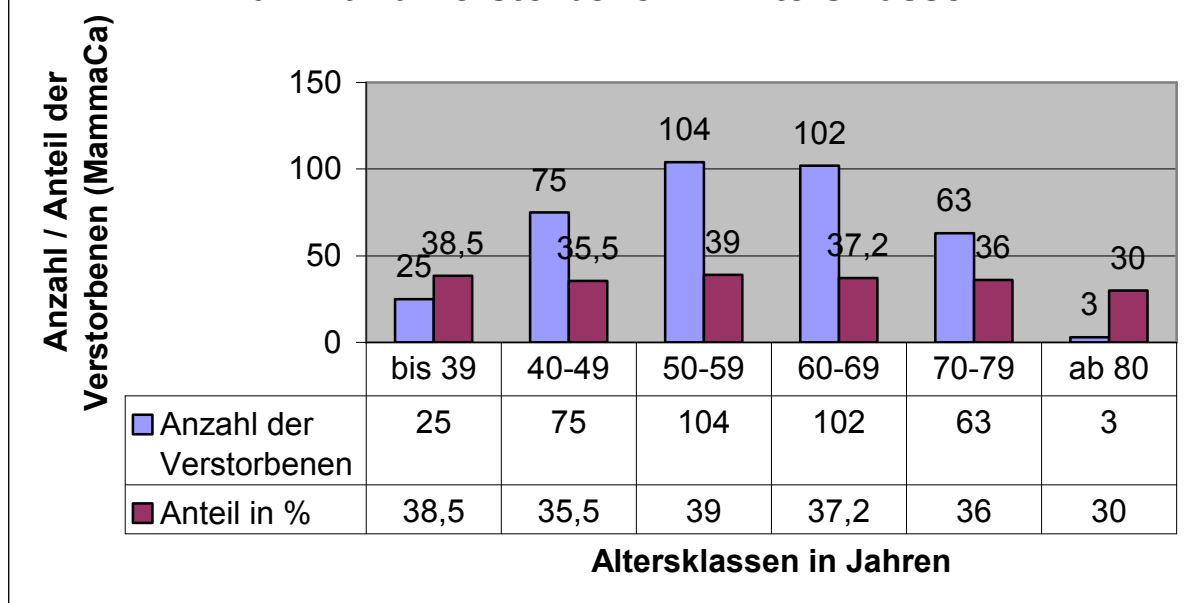
Alter		bis 39	40–49	50–59	60–69	70–89	gesamt
n =		65	211	267	274	185	1002
<b>Lokrez</b>	Anzahl	<b>13</b>	19	26	31	19	108
	Anteil	<b>20,0%</b>	9,0%	9,7%	11,3%	10,3%	100%
<b>Fernmet</b>	Anzahl	<b>28</b>	74	108	101	59	370
	Anteil	<b>43,1%</b>	35,1%	40,4%	36,9%	31,9%	100%
<b>Zweit-tumor</b>	gegens. MaCa	6	36	40	35	25	142
	andere Tu.	5	22	20	17	5	69
<b>† Mamma</b>	Anzahl	25	75	104	102	66	372
	Anteil	<b>38,5%</b>	<b>35,5%</b>	<b>39,0%</b>	<b>37,2%</b>	<b>35,7%</b>	<b>100%</b>
<b>lebt Tu-frei</b>	Anzahl	24	98	112	95	27	356
	Anteil	36,9%	46,4%	41,9%	34,7%	14,6%	100%
<b>† interk.</b>	Anzahl	1	3	13	44	74	135
	Anteil	<b>1,5%</b>	<b>1,4%</b>	<b>0,4%</b>	<b>16,1%</b>	<b>40,0%</b>	<b>100%</b>

Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patientinnen in den verschiedenen Altersklassen (2. Zeile).

Erstens fällt in der Gruppe unter 40 Jahren auf, dass die **Lokalrezidivrate mit 20,0%** nahezu **doppelt so hoch** ist wie in den anderen Altersstufen. Zweitens liegt auch die **Rate** der Patientinnen mit einer **Fernmetastasierung** mit 43,1% im Vergleich zu den anderen Alterstufen auf den höchsten Niveau – wenn auch die Differenz kleiner ist als bei der **Lokalrezidivrate**.

Interessanterweise unterscheiden sich die **Sterberaten in Folge des Mammakarzinoms** in den verschiedenen Gruppen nur **wenig**. Dies wird auch in der **Abbildung 26** auf der folgenden Seite gut sichtbar. Obwohl die absoluten Zahlen der an ihrem Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen durch die unterschiedlichen Gruppengrößen sehr variieren, liegen die prozentuellen Zahlen aller Gruppen auf einer Linie. Während der prozentuelle Anteil der am Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen in allen Altersstufen nahezu gleich ist, zeigt sich erwartungsgemäß bei den interkurrenten Todesfällen eine deutlich ansteigende Tendenz hin zu der Gruppe der ältesten Patientinnen.

**Abbildung 26: Absol./relativ. Zahlen der am MammaCa Verstorbenen in Altersklassen**



**Tabelle 29: Merkmale der Patientinnen unter 40 Jahren mit Lokalrezidiv (n = 13)**

n = 13	BET	7	ME	6
<b>T-Stadium</b>	T1	7	T2	5
			T3	1
<b>N-Stadium</b>	N0	5	N0	2
	N1	2	N1	4
<b>Radiatio</b>	RB + B	4	BW + LA	5
	RB	1	SF + SC	1
	RB + LA + B	2		
<b>Intervall: OP - Lokrez</b>	2,3–15,3 J	Mittelwert: <b>7,2 Jahre</b>	0,3–7,8 J.	Mittelwert: <b>3,4 Jahre</b>
<b>Intervall: Lokrez- Ende</b>	3,9–17,9 J.	Mittelwert: <b>12,5 Jahre</b>	0,5–18,4 J.	Mittelwert: <b>7,8 Jahre</b>
<b>Fernmeta.</b>	3		5	
<b>Mamma-Ca i. Gegenseite</b>	1		3	
<b>Systemtherapie</b>	1		3	
<b>† Mamma-Ca</b>	2		4	



Anmerkung zu Tablette 29:

RB = Restbrust; B = Boost; LA = Lymphabfluss; BW = Brustwand; SF = Sternalfeld;  
SC = Supraklavikularfeld

Auch hier ist wieder anzumerken, dass es sich um eine **sehr kleine Gruppe** handelt. Die Gruppe der unter 40-Jährigen umfasst insgesamt 65 Frauen, von diesen haben 13 Patientinnen während der Beobachtungsphase ein Lokalrezidiv entwickelt.

Erstaunlicherweise sind mehr Patientinnen mit **kleinen Tumoren** an einem Lokalrezidiv erkrankt, als Frauen mit größeren Tumoren. Die sieben Frauen mit den T1-Tumoren waren alle brusterhaltend operiert. Die abladierten Patientinnen hatten T2- bzw. T3-Tumoren.

Von den sieben Frauen mit brusterhaltender Therapie haben sechs eine Boostbestrahlung erhalten, nur bei einer Patientin wurde lediglich die Restbrust bestrahlt.

Bei den mastektomierten Patientinnen wurde bei einer Frau nur das SF und SC bestrahlt, ohne Behandlung der BW.

Interessant ist das Intervall zwischen Operation und **Auftreten des Lokalrezidivs**. Bei den **brusterhaltend operierten** Patientinnen trat das erste Rezidiv nach 2,3 Jahren, das späteste nach 17,9 Jahren auf (**im Mittel nach 12,5 Jahren**), bei den **mastektomierten** Patientinnen trat das erste Rezidiv bereits nach 6 Monaten auf, das späteste nach 18,4 Jahren (**im Mittel: 7,8 Jahre**).

Von den 13 Patientinnen, die ein Lokalrezidiv entwickelt haben, haben nur vier Patientinnen eine systemische Therapie erhalten. Unter den heute gültigen Leitlinien ginge der Anteil der Frauen mit einer adjuvanten systemischen Therapie gegen 100%.

## 5.3. Fragestellung 2: Sternaufeldbestrahlung – Ergebnisse

### 5.3.1. Vergleich der Überlebenszeiten:

#### **Patientinnen mit Bestrahlung des Sternaufelds versus Patientinnen ohne Bestrahlung des Sternaufelds**

121 Patientinnen von den 1002 Frauen, die an der Untersuchung teilnahmen, wurden nicht im Bereich des Sternaufeldes bestrahlt (= Gruppe 2).

Die andere Gruppe mit 881 Patientinnen wurde im Bereich der Mammaria-interna-Lymphknoten behandelt.

Um diese beiden Gruppen vergleichen zu können, wurde die bestrahlte Gruppe mit 881 Patientinnen nach dem Zufallsprinzip auf eine Gruppe von 121 Frauen (= Gruppe 1) reduziert. Bei der Verkleinerung der Gruppe wurde lediglich auf eine vergleichbare Altersverteilung zur nicht bestrahlten Gruppe geachtet.

**Hypothese 5:** Die Gruppe mit SF-Bestrahlung (im Folgenden = SF+) unterscheidet sich bezüglich der ÜLZ signifikant von der Gruppe ohne SF-Bestrahlung (im Folgenden = SF-)

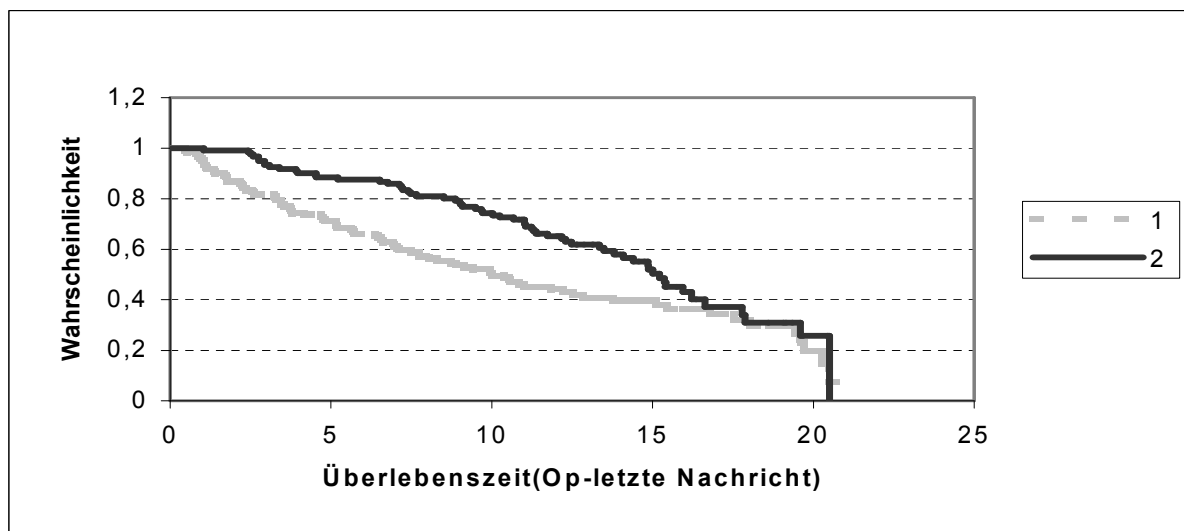
Der **F-Test** ergab einen **F-Wert von 1,7**, und eine **Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,003$**  zeigt, dass die beiden Gruppen statistisch verglichen werden dürfen.

**Tabelle 30: Unabhängiger: t-Test –Sternaufeld**

Gruppen	Anzahl der Pat.	Mittlere ÜLZ	Standard-Abweichung	Minimum ÜLZ	Maximum ÜLZ
SF+	121	9,6 Jahre	6,0	0,5	20,9
SF-	121	11,9 Jahre	4,6	1,0	20,5
gesamt	242	10,7 Jahre	5,5	0,5	20,9

Der **t-Test** ergibt einen **t-Wert** von **-3,4** und zeigt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von **p = 0,0008**, dass sich die beiden Gruppen bezüglich der **ÜLZ hochsignifikant** unterscheiden.

**Abbildung 27: Überlebenskurven: SF+ versus SF-**



(1 = mit SF; 2 = ohne SF)

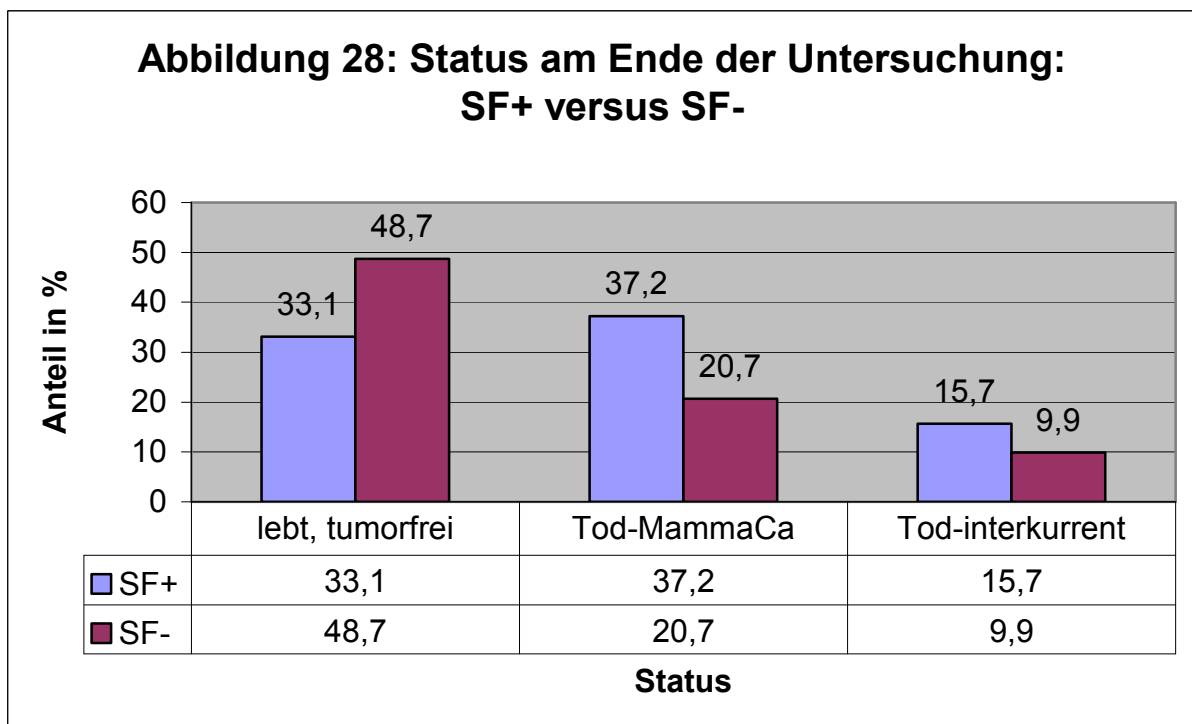
Der **Log-rank-Test** ergibt bei einem **Chi-Quadrat** von **7,9** eine **Irrtumswahrscheinlichkeit** von **p = 0,004** und zeigt, dass die **Hypothese 5 zutrifft**.

Zwischen den beiden Kurven ist ein deutlicher Abstand ersichtlich, nach 15 Jahren Beobachtungsdauer nähern sie sich wieder an.

Auch wenn sich statistisch gesehen beide Gruppen hinsichtlich ihrer Überlebenszeit signifikant unterscheiden, ist dadurch noch nicht bewiesen, dass dieser Unterschied durch die Bestrahlung des SF begründet ist. Es bedarf eines Vergleiches beider Gruppen hinsichtlich der wichtigsten Tumormerkmale wie Tumorgroße und Lymphknotenstatus, die sich in Tabelle 31 findet.

### 5.3.2. Vergleich der Raten der interkurrenten Todesfälle

Von den 19 Patientinnen mit Sternaufbestrahlung (SF+), die interkurrent verstorben sind, wurden neun Frauen auf der rechten Seite, zehn Frauen auf der linken Seite behandelt. Bei den 12 Patientinnen ohne Sternaufbestrahlung (SF-), die interkurrent verstorben sind, wurden rechts und links jeweils sechs Frauen bestrahlt.



Anmerkung: Die Differenz auf 100% ergibt sich dadurch, dass die Untergruppen „lebt mit Zweittumor“ und „verstorben an Zweittumor“ der Übersicht halber weggelassen wurden.

Es zeigt sich bei der TumorgroÙe, dass in der „SF-“-Gruppe 64,1% der Patientinnen einen T1-Tumor hatten, in der „SF+“-Gruppe dagegen nur 11,6%.

Auch beim Lymphknotenstatus zeigen sich deutlich bessere Ausgangsbedingungen bei der „SF-“-Gruppe mit 81,4% N0-Stadium, in der „SF+“-Gruppe dagegen sind bei 66,7% der Patientinnen die LK befallen, d.h. es waren lediglich 33,3% der Patientinnen mit N0 klassifiziert.

**Tabelle 31: Status am Ende der Untersuchung: SF+ versus SF-**

		<b>SF+</b>	<b>SF-</b>
<b>Status</b>	lebt, tumorfrei	33,1% (40)	48,7% (59)
	†, MammaCa	37,2% (45)	20,7% (25)
	†, interkurrent	<b>15,7% (19)</b>	<b>9,9% (12)</b>
<b>Intervall OP-interkurrenter Tod</b>	Range	0,5–15,4 Jahre	3,1–16,6 Jahre
	Mittelwert	<b>6,3 Jahre</b>	<b>10,2 Jahre</b>
<b>Alter bei Diagnose</b>	Mittelwert	54,3 Jahre	56,2 Jahre
<b>Alter zum Zeitpunkt des interk. Todes</b>	Range	48,1–91,2 Jahre	74,8–92,7 Jahre
	Mittelwert	<b>74,2 Jahre</b>	<b>83,0 Jahre</b>
<b>Tumorgröße</b>	T1	<b>11,6% (14)</b>	<b>64,1% (75)</b>
	T2	60,3% (73)	29,1% (34)
	T3	17,4% (21)	3,4% (13)
	T4	10,7% (4)	3,4% (4)
<b>Lymphknotenstatus</b>	N+	<b>66,7% (75)</b>	<b>18,6% (21)</b>
<b>Tumorsitz</b>	innen, zentral	53,1%	47,9%
	außen	17,9%	82,1%
<b>Fernmeta in %</b>		39,7%	21,5%

Anmerkung: diese Tabelle bezieht sich auf die zur Berechnung verkleinerten Gruppen mit je 121 Patientinnen. Die Zahlen in den Klammern geben jeweils die absolute Anzahl der Patientinnen an.

## 5.4. Fragestellung 3:

### Bedeutung des Lokalrezidivs – Ergebnisse

#### 5.4.1. Vergleich des Zeitpunktes der Metastasierung

Es wurden zwei unabhängige Gruppen verglichen.

**Gruppe 1:** Patientinnen, die im Laufe der Untersuchung ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen entwickelt haben (70 Frauen).

**Gruppe 2:** Patientinnen, die nur Fernmetastasen entwickelt haben (um die Gruppen statistisch vergleichbar zu gestalten, wurde die ursprüngliche Anzahl von 370 Patientinnen nach dem Zufallsprinzip auf die statistisch gerade noch verwertbare Anzahl von 109 verkleinert).

**Hypothese 6:** Patientinnen mit Lokalrezidiv entwickeln zu einem anderen Zeitpunkt Fernmetastasen als die Gruppe ohne Lokalrezidiv.

#### t-Test – Lokalrezidiv

Der F-Test ergab einen **F-Wert** von 1,9 bei einer **Irrtumswahrscheinlichkeit** von **p = 0,002**. Somit ist ein t-Test für die beiden Gruppen zulässig.

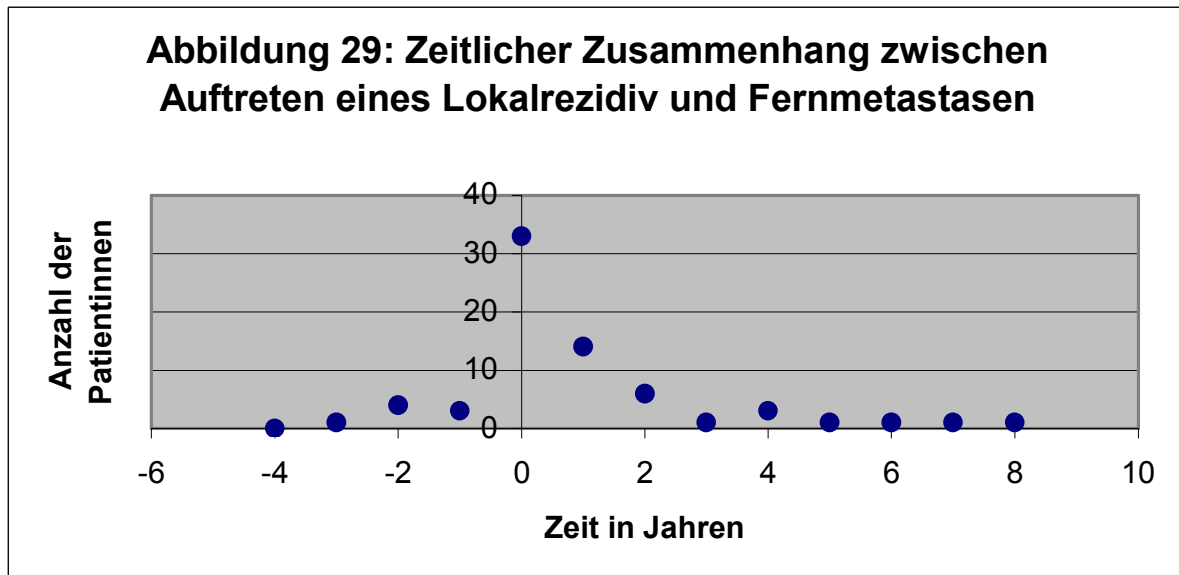
**Tabelle 32: Unabhängiger t-Test – Intervall – OP– Fernmetastasierung**

Gruppen	Anzahl	Mittelwert Intervall	Standard- Abweichung	Minimum Intervall	Maximum Intervall
<b>Gruppe 1</b>	70	<b>55,8 Monate</b>	50,8	3,5	196,9
<b>Gruppe 2</b>	109	<b>41,1 Monate</b>	36,7	2,8	192,0
<b>gesamt</b>	179	<b>46,8 Monate</b>	43,2	2,8	196,9

Die abhängige Variable ist das **Intervall** zwischen **OP** und dem **Auftreten von Fernmetastasen**.

Bei einer **Irrtumswahrscheinlichkeit** von  $p = 0,03$  zeigt sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich dem Intervall zwischen OP und dem Auftreten von Fernmetastasen.

**Die Hypothese 6 kann somit verifiziert werden.**



<b>Patientenzahl</b>	1	4	3	<b>33</b>	14	6	1	3	1	1	1	1
<b>Jahre</b>	-3	-2	-1	<b>0</b>	1	2	3	4	5	6	7	8

Der Nullpunkt der X-Achse entspricht dem Zeitpunkt des Auftretens des Lokalrezidivs. Die Punkte zeigen an der Y-Achse die Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen im entsprechenden Zeitintervall. Es fällt auf, dass sich um den Zeitpunkt des Auftretens des Lokalrezidives auch die Fernmetastasierung häuft.

Die Punkte, die rechts vom Nullpunkt liegen, kennzeichnen die Patientinnen, bei denen die Fernmetastasierung nach dem Lokalrezidiv aufgetreten sind. Die Punkte, die links vom Nullpunkt liegen, stehen für die Patientinnen, bei denen bereits vor dem Auftreten des Lokalrezidivs Fernmetastasen bestanden haben.

Diese Abbildung unterstreicht, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs und die Fernmetastasierung durchaus unabhängig voneinander auftreten können und nicht unbedingt ursächlich zusammenhängen.

**Tabelle 33: Übersicht: Patientinnen mit Lokalrezidiv**

		<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>gesamt</b>
<b>Pat. gesamt</b>		227	542	137	89	1002
<b>Pat. Lokrez.</b>	<b>Anzahl</b>	27	49	19	12	107
<b>Lokrez. Rate</b>	<b>in %</b>	<b>11,9%</b>	<b>9,0%</b>	<b>13,9%</b>	<b>13,4%</b>	<b>10,8%</b>
<b>Alter in J.</b>	<b>Range</b>	25–75	27–78	37–78	44–81	25–81
	<b>Mittelwert</b>	51,9 J	57,1 J	58,2 J	64,6 J	56,8 J
<b>†, Mamma-Ca</b>	<b>Anzahl</b>	8	40	19	12	80
	<b>% (Lokrez)</b>	29,6%	81,7%	100%	100%	74,1%
<b>Zeit OP – Lokalrezidiv</b>	<b>Range in Jahren</b>	1,1–15,3	0,3–11,9	0,6–10,2	0,3–11,5	0,3–15,3
	<b>Mittelwert</b>	6,8 J	4,0 J	3,0 J	3,8 J	4,5 J
<b>Zeit Lokrez – Beob.-Ende</b>	<b>Range in Jahren</b>	0,2–13,5	0,2–20,0	0,1–3,9	0,1–4,6	0,1–20,0
	<b>Mittelwert</b>	<b>5,7 J</b>	3,9 J	1,2 J	1,7 J	3,6 J
<b>Anteil N+</b>		37,0%	57,1%	84,2%	91,7%	62,1%
<b>R-Situation</b>	<b>R1</b>	0	1	2	3	40
	<b>% (Lokrez)</b>		2,0%	10,5%	25%	4,0%
<b>5 Jahre ÜLR</b>		85,2%	59,2%	31,6%	41,7%	59,3%
<b>10 Jahre ÜLR</b>		<b>77,8%</b>	40,8%	5,3%	16,7%	40,7%
<b>Follow-up</b>	<b>in Jahren</b>	12,4	7,9	4,2	5,5	8,1
<b>OP-Art</b>	<b>ME</b>	10	45	19	12	
	<b>BET</b>	17	3			
<b>Fernmeta</b>	<b>Anzahl</b>	11	36	15	8	71
	<b>Anteil in %</b>	<b>40,7%</b>	73,5%	78,9%	66,7%	65,7%

Die Tabelle 33 bezieht sich auf die 107 Patientinnen mit Lokalrezidiv, da eine Patientin mit Tx nicht in der Tabelle aufgeführt wird. Die Zahlen in der Rubrik „gesamt“ beziehen sich auf alle 1002 Patientinnen.

In Tabelle 33 fallen einige Werte sehr ins Auge. In der T1-Gruppe zeigt sich in allen Punkten ein günstigerer Verlauf im Vergleich zu den anderen Tumorgruppen. Das **Risiko, am Mammakarzinom zu versterben**, liegt in der **T1-Gruppe** mit Lokal-



rezidiv bei **29,6%**, in der T2-Gruppe schon bei **81,7%** und in den T3- und T4-Gruppen sogar bei **100%**.

Die Lokalrezidive treten in der **T1-Gruppe** im Mittel mit **5,7 Jahren** wesentlich später auf als in der T2-Gruppe mit 3,9 Jahren und den T3- bzw. T4-Gruppen mit 1,2 bzw. 1,7 Jahren. Ebenso ist die ÜLR nach 5 Jahren mit 85,2% und nach 10 Jahren mit 77,8% mit Abstand am höchsten. Andererseits haben in der **T1-Gruppe** mehr Patientinnen **ohne LK-Befall** ein Rezidiv als in den anderen Gruppen. An dieser Stelle sei angemerkt, dass in der T1-Gruppe der Anteil der brusterhaltend operierten Frauen am größten ist und es sich somit um intramammäre Rezidive handelt, die gut zu therapieren sind.

#### **5.4.2. Zusammenhang zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasen**

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich in der Rate der Fernmetastasierung, die in der T1-Gruppe bei 40,7% liegt, bei den anderen Gruppen mit 73,5% (T2), 78,9% (T3) und 66,7% (T4) wesentlich höher ist.

Während man bei einer Fernmetastasierung von einer nicht mehr heilbaren Situation ausgehen muss, besteht beim Auftreten eines Lokalrezidivs deutlich mehr Hoffnung, vor allem wenn es sich bei der Primärdiagnose um ein frühes Tumorstadium gehandelt hat.

Die Daten der in Tabelle 34 (nachfolgende Seite) aufgeführten Patientinnen mit Fernmetastasierung zeigen dies deutlich. Auch wenn die 5- und 10-Jahres-ÜLR bei der T1-Gruppe am höchsten ist, sterben doch in allen T-Gruppen über 80% der Frauen an den Folgen des Tumorleidens.

Wie bereits beim Lokalrezidiv fällt auch bei den Fernmetastasen das Intervall zwischen Operation und Auftreten der Fernmetastasen in den verschiedenen T-Gruppen recht unterschiedlich aus. Während in der T1-Gruppe die Fernmetastasen im Mittel nach 6,0 Jahren auftreten, ist das in der T4-Gruppe bereits nach 2,2 Jahren der Fall. Das Intervall zwischen Diagnose der Fernmetastasen und dem Tod bzw.

dem Ende der Untersuchung liegt mit einer Spanne von 2,8 Jahre (T1) bis 1,8 Jahre (T4) dagegen in allen Gruppen recht nahe zusammen.

**Tabelle 34: Übersicht: Patientinnen mit Fernmetastasen**

		<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>Gesamt</b>
<b>T-gesamt</b>		227	542	137	89	1002
<b>Pat.- Fernmeta</b>	<b>Anzahl</b>	49	219	63	37	370
<b>Rate-Meta</b>		<b>21,6%</b>	<b>40,4%</b>	<b>46,0%</b>	<b>41,6%</b>	<b>36,9%</b>
<b>Alter</b>	<b>Range</b>	31–77 J.	26–81 J.	31–78 J.	34–78 J.	26–81 J
	<b>Mittelwert</b>	57,2 J.	56,8 J	55,8 J	60,9 J	57,1 J
<b>Zeit OP-Meta</b>	<b>Range in Jahren</b>	0,3–16,4	0,2–19,5	0,3–14,5	0,3–7,1	0,3–19,5
	<b>Mittelwert</b>	6,0 Jahre	3,8 Jahre	3,2 Jahre	2,2 Jahre	3,8 Jahre
<b>Zeit-Meta- Ende</b>	<b>Range in Jahren</b>	0–14,9	0–18,7	0,3–14,5	0,1–8,7	0–18,7
	<b>Mittelwert</b>	2,8 Jahre	2,4 Jahre	1,5 Jahre	1,8 Jahre	2,3 Jahre
<b>Anteil N+</b>	<b>in %</b>	60,9	65,9	77,8	86,5	69,5
<b>†- Mamma Ca</b>	<b>Anzahl</b>	41	205	61	36	345
	<b>%(Lokrez)</b>	83,7	93,6	96,8	97,3	93,2
<b>5 J ÜLR</b>	<b>in %</b>	<b>71,4%</b>	<b>48,9%</b>	<b>33,3%</b>	<b>37,8%</b>	<b>48,4%</b>
<b>10 J ÜLR</b>	<b>in %</b>	<b>40,8%</b>	<b>18,7%</b>	<b>19,0%</b>	<b>5,4%</b>	<b>19,5%</b>
<b>Follow-up</b>	<b>Mittelwert</b>	8,9 Jahre	6,0 Jahre	4,7 Jahre	4,3 Jahre	6,0 Jahre
<b>Lokrez- Rate</b>		22,4%	16,4%	23,8%	21,6%	19,2%

Die Tabelle bezieht sich auf die **370 Pat. mit Fernmetastasen**.

Eine Patientin mit Tx und eine Patientin mit TiS. finden sich nicht in dieser Tabelle, da sie keiner der obigen Kategorien zuzuordnen sind. Unter der Rubrik „gesamt“ beziehen sich die Zahlen dennoch auf die Gesamtzahl von 370 Patientinnen mit Fernmetastasen.

## **6. Diskussion**

### **6.1. Prognosefaktoren**

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der Therapie des Mammakarzinoms ist unbestritten. Die Wirkung der Strahlentherapie liegt in einer Reduktion des Auftretens von Lokalrezidiven, einer Verringerung der Fernmetastasen-Raten und einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeiten (Abdel-Wahab, 1998; Fournier, 1988; Levitt, 1995; Pierce, 1994; Overgaard, 1990; Ragaz, 1997; Rutqvist, 1993; Whelan, 2000). Ohne adjuvante Strahlentherapie wurde für mastektomierte, nodalpositive Patientinnen eine Lokalrezidivrate von bis zu 21% berichtet (Buchholz, 2002; Recht, 1999). Der positive Effekt auf die lokale Kontrolle nach brusterhaltender Therapie ist ebenfalls vielfach dokumentiert, so beschreibt z.B. Liljegren eine Reduktion der Lokalrezidivrate von 19,5% ohne Bestrahlung auf 3,1% mit Radiatio (Dunst, 1995; Levitt, 1996; Liljegren, 1997). In der vorliegenden Untersuchung finden wir eine Lokalrezidivrate von 10,8%.

In den vergangenen zehn Jahren konnte der Anteil der Patientinnen mit einer brusterhaltenden Therapie kontinuierlich ausgebaut werden und liegt heute bei ca. 80%, zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorliegenden Untersuchung lag die Rate bei 12,2%. Nach brusterhaltender Operation ist die adjuvante Strahlentherapie auch bei kleinen Primärtumoren obligat (Budach, 2000; Fisher, 2002b). Obwohl die Strahlentherapie eine lokale Maßnahme darstellt, ist heute vor allem für Hochrisiko-Patientinnen eine Verbesserung der ÜLZ nachgewiesen (Overgaard, 1997; Overgaard, 1999; Ragaz, 1997). Haybittle fand ein geringes strahleninduziertes Zusatzrisiko für Frauen mit Radiatio der Brust, an Zweittumoren zu erkranken; jedoch war der Bestrahlungsnutzen dem Risiko eines Zweittumors deutlich überlegen (Haybittle, 1989).

#### **6.1.1. Tumorgroße**

Das Tumorwachstum hängt von vielen Faktoren ab; es gibt diesbezüglich vielerlei Theorien. Geht man von einem kontinuierlichen Wachstum aus, erklärt sich die schlechtere Prognose von großen Tumoren (Aaltoma, 1992b; Tubiana, 1991; Vujovic, 1998).

Bereits Monate oder Jahre bevor eine nachweisbare Tumorgroße erreicht ist, sind maligne Zellen im Körper vorhanden, die eine Fernmetastasierung auslösen können. So können die Verläufe erklärt werden, bei denen bereits bei sehr kleinen Tumoren Metastasen vorliegen. Demicheli et al. veröffentlichten 1994 ihr Konzept der „tumor dormancy“, welches besagt, dass sich beim Wachstum von Tumorzellen Zeiten des „Schlafes“ mit Zeiten der erhöhten Aktivität abwechseln (Demicheli, 1994; Demicheli, 1997). Diese Hypothese könnte eine Erklärung für das manchmal Jahrzehnte lange tumorfreie Intervall zwischen der Primäroperation und einem Rückfall sein.

Es gibt Hinweise, dass nicht nur die verschiedenen Stadien der TNM-Einteilung hinsichtlich ihrer Prognose für das Überleben entscheiden, sondern bei den kleinen Tumoren sogar Untergruppen eine Rolle spielen. Z.B. ergibt sich bei Tumoren bis zu 1 cm eine deutlich höhere ÜLZ als bei Tumoren bis 2 cm, beide Gruppen sind jedoch im TNM-Stadium T1 klassifiziert (Abner, 1998; Joensuu, 1991). In den vorliegenden Daten gibt es nur die TNM-Stadien, die Tumorgroße in Form des exakten Tumordurchmessers liegt nicht vor und kann so nicht differenzierter bewertet werden.

Die mittlere ÜLZ liegt bei den Patientinnen mit **T1-Tumoren** bei **12,3 Jahren** und sinkt dann beständig ab. In der Gruppe mit **T2-Tumoren** liegt sie bei **10,1 Jahren**, für **T3-Tumoren** bei **8,2 Jahren** und sinkt auf **7,9 Jahre** in der Gruppe der **T4-Tumoren**. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist sowohl in der Varianzanalyse als auch im Log-rank-Test hochsignifikant (**p < 0,001**).

Auch in den **ÜLR** der einzelnen Gruppen zeigen sich entsprechende Unterschiede. Während in der **T1-Gruppe** **91,2%** der Patientinnen 5 Jahre überleben, sind es bei **T2-Tumoren** noch **73,8%**, bei **T3-Tumoren** nur mehr **56,2%** und bei den **T4-Tumoren** **60,7%**. Erst im weiteren Verlauf sinkt die Überlebenskurve der T4-Gruppe schneller. Die Erklärung hierfür liegt möglicherweise in unterschiedlichen Gruppengrößen.

Im Vergleich der **10-Jahres-ÜLR** zeigt sich der Unterschied zwischen den Gruppen noch deutlicher. **77,1%** der Patientinnen mit **T1-Tumoren** leben noch, bei den Frauen mit **T2-Tumoren** sind es noch **54,8%**, in der **T3-Gruppe** noch **40,9%** und in der **T4-Gruppe** nur noch **36,0%**. Während drei von vier Frauen mit T1-Tumor nach 10

Jahren noch leben, sind in der Gruppe mit den T4-Tumoren von drei Frauen zwei verstorben.

Da die Größe des Primärtumors von weitreichender Bedeutung ist, muss es in der Zukunft mehr gelingen, das Mammakarzinom immer früher zu diagnostizieren und zu behandeln. Nur so können auf lange Sicht die Heilungsraten verbessert werden.

Der Aspekt der verschiedenen ÜLZ nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgöße wird unter Kapitel 6.3. behandelt.

**Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Daten der vorliegenden Untersuchung die Bedeutung der Tumorgöße als wichtigen Prognosefaktor bestätigen.**

### **6.1.2. LK-Status**

Das Mammakarzinom metastasiert über das lymphatische System. Je nach Tumorsitz erreicht die Lymphe als erste Station die axillären, supraklavikulären oder retrosternalen LK (vgl. Abb. 3, Seite 28). Um das Ausmaß des LK-Befalls klassifizieren zu können, entspricht es derzeit den Regeln der Kunst, die axillären LK im Level I und Level II zu entfernen (vgl. Abb. 8, Seite 44). Liegt im Level II ein Tumorbefall vor, kann auch Level III reseziert werden. Für eine exakte und aussagekräftige pathologische Klassifikation wird eine Entfernung von mindestens 10 LK vorausgesetzt.

Kiricuta u.a. beschreiben in einer Untersuchung, dass eine erstaunlich große Zahl von Patientinnen, die N0 klassifiziert waren, einen Rückfall erlitten. Bei der retrospektiven Untersuchung fand man, dass die mittlere Zahl der untersuchten LK in diesen N0-Gruppen bei drei, in den N+-Gruppen bei acht LK lag (Kiricuta, 1992b).

Je größer der Tumor, desto mehr falsch negative Befunde gibt es bei der Untersuchung von nur wenigen LK. Eine Sicherheit, dass wirklich ein negativer LK-Status vorliegt, hat man nur bei ausreichender operativer Ausräumung der Axilla (Axelsson,

1992). Auch in der vorliegenden Untersuchung erfüllte ein Großteil der Axilla-dissektionen bzw. der anschließenden histologischen Aufarbeitungen nicht den Standard von 10 LK.

Betrachtet man die Zahl der operierten LK bei der Axilla-Ausräumung in der vorliegenden Untersuchung, so fällt auf, dass bei 58,8% der Patientinnen, die als N0 klassifiziert waren, nicht die als Minimum geforderte Zahl von 10 LK entfernt und untersucht worden ist. Obwohl es also durchaus sein könnte, dass durch eine zu geringe Zahl an untersuchten LK Patientinnen falsch negativ klassifiziert wurden, zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen N0, N1 und N2 bezüglich der ÜLZ.

Die Gruppe mit Lymphknotenstadium **N0** hat eine **mittlere ÜLZ** von **11,9 Jahren**, die Gruppe mit **N1** überlebt in Mittel **9,1 Jahre** und die **N2**-Gruppe nur **6,9 Jahre**. Diese Differenz zeigt sich deutlich im Verlauf der **ÜLK-Lymphknotenstatus**. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten sind in allen verwendeten Tests hochsignifikant (**p < 0,004**).

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den **5- und 10-Jahres-ÜLR** wider. In der **N0**-Gruppe leben nach 5 Jahren noch **87,0%**, in der **N1**-Gruppe noch **67,2%** der Patientinnen, in der **N2**-Gruppe sind es mit **52,7%** gut die Hälfte. Von dieser letztgenannten Gruppe leben nach 10 Jahren nur noch **29,5%** der Frauen. In der **N1**-Gruppe sind es mit **48,1%** knapp die Hälfte der Patientinnen, und in der **N0**-Gruppe leben nach 10 Jahren **70,7%**.

Der Zusammenhang zwischen steigender Tumorgröße und zunehmendem Befall der axillären LK liegt auf der Hand und wird durch eine Vielzahl von Untersuchungen gestützt (Koscielny, 1989; Levitt, 1994). Die Anzahl der befallenen LK spielt eine wichtige Rolle für die Festlegung der Strahlenfelder für Radiatio und eine adjuvante systemische Chemo- und/oder Hormontherapie. Die Prognose wird ab einem Befall von mehr als 3 LK deutlich schlechter (Solin, 1993; Würschmidt, 1997).

Erwartungsgemäß findet sich in der vorliegenden Untersuchung ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und LK-Befall: in der **T1**-Gruppe zeigt sich der geringste LK-Befall mit **34,8%**. In der **T2**-Gruppe sind mit **48,9%** bei knapp der Hälfte der Patien-

tinnen die LK befallen. Bei den **T3**-Tumoren liegt die Rate bei **67,9%** und bei dem **T4**-Tumoren bei **70,8%**.

Während man früher die adjuvante systemische Therapie in erster Linie vom LK-Status abhängig gemacht hat, werden heute vermehrt lokale und systemische Therapien miteinander verbunden (Sauer, 2001).

Untersuchungen der vergangenen Jahre versuchen immer wieder, Kriterien für Patientengruppen zu erarbeiten, für die eine Axilladisektion nicht notwendig sein soll (Yiangou, 1999; Bourez, 2002). Insbesondere das Konzept des „**Sentinel node**“ erscheint dabei sehr vielversprechend: Dabei wird über einen präoperativ applizierten Marker im Tumorbereich versucht, die „ersten“ LK zu identifizieren, um nach Entfernung und histologischer Untersuchung bei Tumorfreiheit auf die Axilladisektion verzichten zu können (Bembenek, 2000; Cady, 1994; Veronesi, 1999). Die bisherigen Daten legen nahe, dass dem Nachweis eines negativen Sentinel-LK ein hoher prädiktiver Wert für einen negativen axillären Lymphknotenstatus zukommt.

**Zusammenfassend findet man den prognostischen Wert des Lymphknotenstatus durch die vorliegende Untersuchung untermauert. Die in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen Tumorgröße und Lymphknotenbefall können ebenfalls bestätigt werden.**

### **6.1.3. Grading**

Das „Grading“ ist das Ergebnis aus mehreren histo- und zytologischen Kriterien, die eine Abschätzung des Malignitätsgrades erlauben sollen.

Kurtz et al. finden in ihren Daten ein erhöhtes Rückfallrisiko für Patientinnen mit G3-Tumoren (Kurtz, 1990a). In der vorliegenden Untersuchung konnte die Hypothese, dass sich die einzelnen Grading-Gruppen hinsichtlich ihrer ÜLZ unterscheiden, **nicht verifiziert** werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit im t-Test lag bei  $p = 0,95$ . Die

mittlere ÜLZ liegt bei beiden Gruppen sehr nahe beieinander. In der G2-Gruppe liegt sie bei 9,89 Jahren, in der G3-Gruppe bei 9,9 Jahren.

Koscielny et al. beschreiben einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Grading des Tumors (Koscielny, 1984). Auch in den uns vorliegenden Daten können wir einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Grading sehen. Während bei den T1-Tumoren der Anteil der G3-Tumoren mit 23,3% von allen Gruppen am niedrigsten ist, ist der Anteil bei den T4-Tumoren mit 56,3% am höchsten.

Neuere Arbeiten schätzen die Wichtigkeit des Gradings für die Prognose des Mammakarzinoms eher geringer ein als ältere Arbeiten (Isaacs, 2001).

**In der vorliegenden Untersuchung kann das Grading als isolierter Prognosefaktor nicht gefunden werden. In Kombination mit der Tumorgröße und dem Lymphknotenbefall kommt dem Grading aber nach wie vor Bedeutung zu.**

#### **6.1.4. Hormonrezeptorstatus**

Die Untersuchung des Hormonrezeptorstatus gehört heute zum Standard der Diagnostik des Mammakarzinoms. Mehrere Arbeiten beschreiben den Rezeptorstatus als Prognosefaktor (Blanco, 1990; Clark, 1993).

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Unterschied der **ÜLZ** von rezeptorpositiven (H+) und rezeptornegativen (H0) Patientinnen verglichen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von **p = 0,08** im unabhängigen t-Test zeigt sich **kein signifikanter Unterschied**, jedoch ein **Trend** zu dieser Aussage.

Interessant ist in diesem Fall die Betrachtung der **ÜLK** (Kapitel 5.2.4., Seite 83f). In den ersten Jahren nach der Operation verlaufen die Kurven deutlich voneinander getrennt. Nach acht Jahren nähern sich beide Kurven immer mehr an und kreuzen sich nach etwa 13 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen des Mamma-



karzinoms zu sterben, ist nun für die rezeptorpositiven Patientinnen größer als für die rezeptornegativen. Dieser Effekt wurde in einigen Arbeiten bereits beschrieben (Harbeck, 1998; Schmitt, 1997). Auch in den ÜLR zeigt sich dies: von der H+-Gruppe leben nach 5 Jahren noch 78,4% der Patientinnen, in der H0-Gruppe sind es mit 65,6% deutlich weniger Frauen. Nach 10 Jahren haben sich beide Gruppen stark angenähert. Von der H+-Gruppe leben noch 57,8%, in der H0-Gruppe sind es 53,7%.

Yiangou et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass die Abwesenheit von Hormonrezeptoren am Tumor oftmals mit einem Befall der axillären LK korreliert (Yiangou, 1999). In der vorliegenden Arbeit können wir das nicht feststellen. Von den 227 rezeptornegativen Patientinnen haben 100 (= 44,1%) Frauen einen positiven LK-Status, 123 (= 54,2%) Frauen einen negativen LK-Status. Von allen 1002 untersuchten waren 50% nodalpositiv.

Im Bewusstsein, dass zur Heilung des Mammakarzinoms lokale und systemische Therapien Hand in Hand gehen müssen, wird heute wesentlich öfter die Indikation zur Hormontherapie gestellt als dies noch vor zehn Jahren Usus war. Die adjuvante Hormontherapie ist ein wichtiger Stützpfeiler der modernen Therapie des Mammakarzinoms. Die Gabe von Tamoxifen über fünf Jahre ist signifikant überlegen im Vergleich zur ein- oder zweijährigen Einnahmedauer. Eine Einnahme über fünf Jahre hinaus führt nach den derzeitigen Ergebnissen zu keiner weiteren Verlängerung des rezidivfreien Intervalls. Wahrscheinlich ist in dieser beschränkten Wirksamkeitsdauer der adjuvanten Hormontherapie auch der Grund zu suchen, warum sich die ÜLK nach ungefähr acht Jahr annähern, d.h. dass sozusagen der „Vorsprung“ der rezeptor-positiven gegenüber den rezeptor-negativen Patientinnen wegfällt.

Der Hormonrezeptorstatus ist auch im metastasierten Stadium von Wichtigkeit. Eine Vielzahl von Medikamenten darunter Antiöstrogene, Aromatasehemmer und GnRH-Analoga wirken auf hormoneller Basis. Wenn man auch nach dem derzeitigen Stand des Wissens davon auszugehen hat, dass ein metastasiertes Mammakarzinom nicht mehr zu heilen ist, kann noch viel für diese Patientinnen getan werden sowohl eine gute Lebensqualität als auch eine Verlängerung des Überlebens können erreicht werden.

Einige Arbeitskreise beschäftigen sich damit, zu erforschen, ob es eine bestimmte Frauengruppe gibt, die prophylaktisch von der Einnahme eines Antiöstrogens profitieren würde. Das Risiko, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, ist sehr gering und durch konsequente Aufklärung der Patientinnen und regelmäßige gynäkologische Kontrolluntersuchungen durchaus tragbar.

**Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Hormonrezeptorstatus nur sehr bedingt als Prognosefaktor gelten kann. In den ersten acht Jahren nach der Operation haben Patientinnen mit positiven Rezeptoren eine bessere Prognose und ein geringeres Rückfallrisiko, nach ungefähr 13 Jahren dreht sich dieser Effekt um.**

#### **6.1.5. Alter**

Das Alter bei der Diagnosestellung wird immer wieder als wichtiger prognostischer Faktor postuliert. In der Literatur finden sich uneinheitliche Ergebnisse. Besonderer Augenmerk in dieser Arbeit soll den jungen Patientinnen unter 40 Jahren gelten.

Ein **erhöhtes** Risiko für Patientinnen unter 40 Jahren, nach **brusterhaltender Therapie an einem Lokalrezidiv** zu erkranken, wird in vielen Arbeiten beschrieben (Dewar, 1995; Elkhuizen, 1998; Kini, 1998; Kurtz, 1990). Boyages et al. berichten von einer Lokalrezidivrate von 25% in einer Gruppe mit Frauen unter 35 Jahren (Boyages, 1990).

In den Daten der vorliegenden Untersuchung kommen wir zu ähnlichen Ergebnissen. Die **Lokalrezidivrate** liegt in der Altersklasse unter 40 Jahren bei **20,0%** und ist damit **doppelt so hoch** wie die Rate der anderen Altersklassen. (Range der Lokalrezidivrate in den verschiedenen Altersgruppen: 9,0–20,0%).

Um die Lokalrezidivrate der jungen Patientinnen zu senken, wird von verschiedenen Autoren die **generelle Applikation eines Boost für Frauen unter 40 Jahren gefordert** (Kurtz, 2001). Bartelink u.a. fordern die Boostbestrahlung sogar für alle Patientinnen unter 50 Jahren (Bartelink, 2001). Der Boost für Patientinnen unter 40

Jahren wurde **zwischenzeitlich in den geltenden Empfehlungen** (siehe Seite 15+16) **aufgenommen**.

Von **17 Patientinnen**, die brusterhaltend operiert waren, erhielten **11 einen Boost**. (Bei einer der 11 Patientinnen, die einen Boost erhalten hatten, lag eine R1-Situation vor, diese Frau entwickelte in Folge trotz des Boostes ein Lokalrezidiv). Von den insgesamt **17 Frauen mit BET** entwickelten **sieben ein Lokalrezidiv**, sechs von ihnen hatten einen Boost erhalten, eine Frau nicht.

Vergleicht man den Anteil der verschiedenen **T-Stadien der Frauen unter 40 Jahren** mit dem Gesamtkollektiv, so sind sie in der Gruppe der **T1-Tumoren mit 32,3%** gegenüber 22,7% im Gesamtkollektiv überrepräsentiert. Dagegen ist ihr Anteil bei den **T2-Tumoren kleiner (46,2%** gegenüber 54,1% im Gesamtkollektiv). Bei den **T3-Tumoren (16,9%** gegenüber 13,7% im Gesamtkollektiv) und **T4-Tumoren (4,6%** gegenüber 8,9%) sind sie jeweils relativ selten vertreten.

**Zusammenfassend ist kein wirklich großer Unterschied zwischen der Gruppe der unter 40-Jährigen und dem Gesamtkollektiv bei den Tumorstadien zu erkennen. Zu bedenken ist aber immer, dass diese Gruppe mit 65 Patientinnen sehr klein ist und nur 6,5% des Gesamtkollektivs darstellt.**

Bezüglich des **Lymphknotenstatus** liegt in **der Gruppe unter 40 Jahren** bei **58,5%** ein **N0-Stadium**, bei 33,8% ein N1- und bei 7,7% ein N2-Stadium vor. Im **Gesamtkollektiv** liegen die Raten bei **45,9%** für N0, 37,1% für N1 und 12,9% für N2.

In einer älteren Arbeit von Rutqvist und Wallgren konnte das schlechtere Abschneiden der jungen Patientinnen mit dem axillären LK-Status korreliert werden (Rutqvist, 1983). In der vorliegenden Arbeit können wir nicht erkennen, dass die jüngeren Patientinnen vermehrt einen Befall der axillären LK aufweisen: im Gegenteil, die Rate mit 58,5% tumorfreien axillären LK liegt im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit 45,9% deutlich höher.

Für Frauen unter 35 Jahren wurde im Vergleich zu der Gruppe der über 60jährigen ein doppelt so hohes Risiko, an **Fernmetastasen** zu erkranken, gefunden (Voogd,

2001). In der vorliegenden Untersuchung unterscheiden sich die Fernmetastasenraten nicht so deutlich, sind aber auch in der Gruppe mit den Patientinnen unter 40 Jahren mit 43,1% am höchsten (Range: 31,9–43,1%).

**38,5%** der Frauen der jüngsten Gruppe **sterben** im Verlauf des Beobachtungszeitraums an den Folgen des Mammakarzinoms. Interessanterweise unterscheiden sich die anderen Altersklassen hiervon kaum (Range: 35,7–39,0%), das Gesamtkollektiv zeigt einen Anteil von **37,1%** aller Patientinnen, die an Brustkrebs sterben (Range der Rate an Todesfällen durch das Mammakarzinom: 30,0–39,0%). Zahl und Tretli dokumentierten eine signifikant erhöhte Sterberate für Patientinnen unter 35 Jahren in Vergleich zu Frauen über 60 Jahren (Zahl, 1997). Diese Beobachtung kann mit den vorliegenden Daten **nicht** wiederholt werden.

Fowble et al. fanden in ihrer Arbeit, dass bei Patientinnen unter 35 Jahren die rezeptornegativen Tumoren überwiegen (Fowble, 1994). In unserer Untersuchung lässt sich eine Aussage zu Hormonrezeptoren nur bedingt machen, da bei immerhin 20% der Frauen der Rezeptorstatus nicht bestimmt wurde. Insgesamt überwiegen die rezeptorpositiven Tumoren (positiv = 47,7%, negativ = 32,3%).

Trotz der höheren Rate an Lokalrezidiven im Vergleich zu den anderen Altersstufen ist die **brusterhaltende Operation die Therapie der Wahl**, wenn die notwendige adjuvante Therapie gewährleistet ist (Halverson, 1993a). Im Jahr 2002 wurden zwei Arbeiten mit jeweils 20 Jahren Follow-up publiziert, in denen die Ergebnisse der brusterhaltenden Operation denen der Mastektomie gegenübergestellt sind. Beide Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass die brusterhaltende Operation mit adjuvanter Radiotherapie keinen Nachteil gegenüber der Mastektomie hat (Fisher, 2002a; Veronesi, 2002). **Die postoperative Strahlentherapie ist in allen T- und N-Stadien obligat.** Darauf kann gegebenenfalls nur bei Patientinnen mit sehr günstigen Prognosefaktoren (T < 1 cm, N0, G1, Hormonrezeptorstatus positiv, R0) unter Studienbedingungen verzichtet werden.

In der Altersgruppe unter 35 Jahren wurde eine deutlich höhere Zahl von Frauen mit einer **extensiven intraduktalen Komponente** gefunden (Recht, 1988). Das Vorliegen eines Tumors mit einer extensiven intraduktalen Komponente gilt als Risikofaktor für

das Auftreten von Lokalrezidiven. Da das Kriterium der extensiven intraduktalen Komponente in der Datenerhebung nicht erfasst wurde, kann dazu keinerlei Aussage gemacht werden.

Unabhängig von dem erhöhten Lokalrezidivrisiko wurde auch eine erhöhte Rate an **Mammakarzinomen in der Gegenseite** mit jungem Erkrankungsalter in Verbindung gebracht (Chabner, 1998; Fowble, 2001). In den uns vorliegenden Daten entwickelten **sechs** der insgesamt **65** Patientinnen unter 40 Jahren im Beobachtungszeitraum einen **Zweitumor**. Es handelt sich dabei um fünf Tumoren in der Gegenseite und um ein Ovarialkarzinom.

Von den insgesamt 1002 beobachteten Patientinnen entwickelten 142 Frauen einen Zweitumor. Die größte Gruppe stellen die Mammakarzinome der Gegenseite mit 69 Erkrankungen dar.

Während die Rate für ein **Mammakarzinom der Gegenseite** bezogen auf alle Patientinnen mit einem Zweitumor bei **48,5%** (69 von 142) lag, ist die Rate in der Altersklasse **unter 40** Jahren mit **83,3%** (5 von 6) fast doppelt so hoch. Ein Grund für das häufigere Auftreten von Mammakarzinomen in der Gegenseite für Patientinnen unter 40 Jahren könnte eine genetische Disposition sein. Man geht davon aus, dass 5–10% aller Mammakarzinome durch genetische Prädisposition bedingt sind, bei den Frauen unter 35 Jahren geht man sogar von einem Prozentsatz von 35% aus (Budach, 2001).

Bei älteren Patientinnen wird manchmal aus Altersgründen eine adjuvante Strahlentherapie und/oder Systemtherapie verworfen. Schultze fordert eine Therapie nach den geltenden Therapiestandards für alle Frauen, kurative Behandlungschancen könnten ansonsten verschenkt werden (Geinitz, 1999; Sautter-Bihl, 2000; Schultze, 2000). Die älteste Patientin in dieser Untersuchung war bei Diagnosestellung 86 Jahre alt. Sie hat die Strahlentherapie gut toleriert und war zum Ende des Beobachtungszeitraums 98 Jahre alt.

Die Arbeit von de la Rochefordiere erarbeitet das Alter unter 35 Jahren als eigenständigen Prognosefaktor für einen Rückfall, unabhängig von Tumorgröße, LK-Status, Grading, Hormonrezeptorstatus und Therapie nach Operation (de la

Rochefordiere, 1993). Ergebnisse, die ebenso in diese Richtung weisen, findet auch eine dänische Gruppe. In Abwägung aller vorliegenden Faktoren unterstützt diese Untersuchung diese Aussage.

**Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gruppe der Frauen bis 40 Jahre eine besondere Beachtung in der Tumortherapie erhalten soll.**

**Anhand vieler Arbeiten und auch den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich ein erhöhtes Lokalrezidiv-Risiko in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen. Trotz einer erhöhten Lokalrezidivrate ist das Gesamtüberleben mit allen anderen Altersklassen vergleichbar.**

Die 5-Jahres-ÜLR von 75,4% für diese Patientinnen ist mit der ÜLR des Gesamtkollektivs von 74,4% vergleichbar. Bei dem Vergleich der 10-Jahres-ÜLR liegt die Gruppe mit den jungen Patientinnen mit 61,5% sogar etwas besser als das Gesamtkollektiv mit 56,4%.

Weitere Studien werden notwendig sein, um die Therapie für diese Gruppe der jungen Patientinnen zu optimieren. Im Gegensatz zu den Therapieempfehlungen zum Beginn des Beobachtungszeitraumes hat sich der obligate Boost bei Patientinnen unter 40 Jahren, kombiniert mit einer adjuvanten systemischen Therapie, zum derzeit gültigen Standard entwickelt. Leider dauert es wieder Jahrzehnte bis der Erfolg der Anwendung dieser neuen Standards überprüft werden kann.

Auch Patientinnen im fortgeschrittenen Alter darf eine adjuvante lokale und systemische Therapie nicht vorenthalten werden. Lokalrezidive belasten alle Patientinnen unabhängig vom Alter schwer und können immer auch ein Ausgangspunkt für eine Fernmetastasierung sein.

## 6.2. Sternaufeld

In der Literatur über das Mammakarzinom finden sich immer wieder Hinweise, dass die **Bestrahlung des Lymphabflusses**, speziell der **parasternalen LK**, mit einer **Vielzahl von Folgeschäden** – insbesondere auf kardialer Seite – behaftet sein kann. Ziel dieser Untersuchung war es, zu überprüfen, ob in dem vorliegenden Patientengut Aussagen bezüglich negativer Auswirkungen der Bestrahlung des Sternaufeldes gemacht werden können.

Um diese Frage beantworten zu können, wurden zwei Ansatzpunkte verfolgt: Einerseits wurde verglichen, ob sich die **Überlebenszeiten** der „**SF+**“-Gruppe mit SF-Bestrahlung von der „**SF-**“-Gruppe ohne SF-Bestrahlung unterscheiden.

Andererseits wurde die Rate der „**interkurrenten Todesfälle**“ am Ende der Untersuchung zwischen beiden Gruppen verglichen.

### 6.2.1. Vergleich der Überlebenszeiten von SF+ versus SF-

Es wurden zwei Gruppen miteinander verglichen. Da in unserem Patientengut bei 80% der Patientinnen eine Bestrahlung des SF durchgeführt wurde, war es aus statistischen Gründen notwendig, die Anzahl der Datensätze dieser großen Gruppe mittels **Zufallsprinzip** anzugleichen, sprich: zu verringern.

Beide Gruppen unterscheiden sich im unabhängigen t-Test **hochsignifikant** voneinander (**p = 0,0008**). Während in der SF+-Gruppe die mittlere ÜLZ bei 9,6 Jahren liegt, ist sie bei der SF--Gruppe mit 11,9 Jahren deutlich höher.

Es stellt sich die Frage, ob dieser **Unterschied der ÜLZ** durch die Bestrahlung des SF oder durch andere Gegebenheiten zu erklären ist. Mehrere Aspekte sind bei der Erklärung dieses Ergebnisses zu beachten:

Die Notwendigkeit zur Therapie des Sternalfeldes leitet sich aus dem Befall der axillären LK und der Lokalisation des Primärtumors ab. Vergleicht man die beiden Gruppen unter diesen Gesichtspunkten, unterscheiden sie sich deutlich:

Vergleicht man die **Tumorgröße** in den einzelnen Gruppen, so fällt auf, dass in der **Gruppe SF+** (T1 – **11,6%**; T2 – 60,3%; T3 – 17,4%; T4 – 10,7%) der Anteil der kleinen Tumoren ein Vielfaches kleiner ist als in der **Gruppe SF-** (T1 – **64,1%**; T2 – 29,1%; T3 – 3,4%; T4 – 3,4%). Beim Vergleich bezüglich des Lymphknotenbefalls zeigt sich eine ähnliche Situation: In der **Gruppe SF+** liegt der **axilläre LK-Befall** bei **64,7%**, in der **Gruppe SF-** bei **18,6%**. **Gruppe SF+** hat somit erheblich mehr Patientinnen mit befallenen axillären LK als **Gruppe SF-**.

Für die Gruppe SF- ist folglich in zweierlei Hinsicht die Ausgangssituation wesentlich günstiger.

Bezugnehmend auf die Erläuterung zu den Ergebnissen der bekannten **Prognosefaktoren** kann man schließen, dass die Ursache des Unterschiedes der ÜLZ nicht allein in der Bestrahlung des Sternalfeldes liegt, sondern wohl vorwiegend durch die **Tumorgröße** und den **Lymphknotenbefall** in den beiden Gruppen gegeben ist.

Bei der Vielzahl der derzeit bekannten Variablen, die einen Einfluss auf das Überleben haben können, ist es nahezu unmöglich, die Bedeutung eines einzelnen Faktors zu isolieren. Unser Ergebnis unterstreicht aber einmal mehr die Wichtigkeit der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus für die ÜLZ.



## 6.2.2. Rate an „interkurrenten Todesfällen“

Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen ist eine aussagekräftige statistische Auswertung zur Frage nach einer erhöhten Rate von interkurrenten Todesfällen nicht möglich.

In der **SF+Gruppe** leben 33,1% der behandelten Frauen am Ende des Beobachtungszeitraums und sind tumorfrei, 31,2% der Patientinnen sind an den Folgen ihres Tumorleidens gestorben und **15,7%** sind **interkurrent verstorben**. Daneben zeigt sich erwartungsgemäß ein deutlich besseres Abscheiden in der **SF--Gruppe**. Es leben 48,7% der Frauen tumorfrei, sterben 20,7% an den Folgen des Mammakarzinoms und versterben **9,9% interkurrent**.

Während sich der **Unterschied** der Gruppen hinsichtlich des tumorfreien Überlebens bzw. des Todes durch das Mammakarzinom durch die unterschiedlichen T- und N-Stadien ausreichend erklären lässt, bleibt der Unterschied in der Rate der interkurrenten Todesfälle davon unberührt und fällt auf. In der **SF+-Gruppe** sind **19 von 121 (= 15,7%)** der Patientinnen interkurrent verstorben, in der **SF--Gruppe** sind es dagegen nur **12 von 121 (= 9,9%)**.

Ein Problem bei der Interpretation dieser Werte stellt die **Definition „interkurrent“** dar, denn dahinter verbergen sich neben den Patientinnen, die an kardialen Erkrankungen gestorben sind, auch Patientinnen, die durch die verschiedensten altersbedingten Erkrankungen oder durch einen Unfall oder andere Gegebenheiten zu Tode gekommen sind.

Die Beobachtung, dass mehr Patientinnen mit SF-Bestrahlung interkurrent versterben, stützt trotzdem die These des negativen Einflusses der Strahlentherapie auf die kardiale Situation, zumal das **durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung** in beiden Gruppen **sehr nahe beieinander** liegt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in der **SF+-Gruppe bei 54,5 Jahren**, das mittlere Alter zum **Zeitpunkt des interkurrenten Todes bei 74,2 Jahren**. In der **SF--Gruppe** liegt das mittlere Alter von **56,2 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung** sehr nahe bei

den anderen Gruppen. Das **mittlere Alter zum Zeitpunkt des interkurrenten Todes** liegt dagegen mit **83,0 Jahren fast 9 Jahre höher**. Wenn die Bestrahlung des SF keinen Einfluss hätte, würde man in beiden Fällen eine ähnliche Zahl an interkurrenten Todesfällen und auch einen ähnlichen Zeitpunkt erwarten können.

Von den **19 interkurrent** verstorbenen Frauen war bei **neun** Patientinnen die **rechte**, bei **zehn** Patientinnen die **linke Brust** bestrahlt worden. Das postulierte erhöhte Risiko für linksseitig bestrahlte Patientinnen (Gyenes, 1994; Rutqvist, 1990) kann in dieser kleinen Patientengruppe nicht verifiziert werden.

Zur Beurteilung der Bedeutung des SF muss bemerkt werden, dass im Laufe der Datenerhebung der vorliegenden Untersuchung die **Bestrahlungstechnik verändert** wurde. Alle Patientinnen **nach Mastektomie** wurden am **Kobaltgerät** bestrahlt. Im Januar 1995 wurde begonnen, die Sternalfeldbestrahlung, die bis dahin nur am Kobaltgerät bis zu einer Maximaldosis von 45 Gy durchgeführt worden war, durch eine **gemischte Technik** sowohl mit **Gammastrahlung** als auch mit **Elektronen** zu behandeln. Ziel dieser Umstellung war eine bessere Schonung des Herzens und der Lunge. Weitgehend alle Patientinnen wurden bei einer Einzeldosis von 2,5 Gy viermal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy am Kobaltgerät bestrahlt. Die SF-Region wurde anschließend am **Linearbeschleuniger mit Elektronen angepasster Energie** bei einer Einzeldosis von 2,0 Gy täglich mit einer weiteren Dosis von 20 Gy aufgesättigt. Die **Elektronenenergie** wurde mittels **CT-Schnitten berechnet** und auf 1 cm unter der Sternumhinterkante dosiert. Bei Patientinnen, die nur am Kobaltgerät bestrahlt wurden, lag der Bestrahlungsbeginn zwischen Januar 1981 und 1985, bei Patientinnen mit kombinierter Therapie zwischen Januar 1985 und Dezember 1990.

Von den **19 Patientinnen**, die in der **SF+-Gruppe** interkurrent verstorben sind, wurden **sechs** ausschließlich am **Kobaltgerät** bestrahlt und **13 in der gemischten Technik** am Kobaltgerät und am Linearbeschleuniger. Auch hier sind die Fallzahlen zu gering, um weiterführende Aussagen machen zu können. Jedenfalls findet sich keine auffallende Häufung von interkurrenten Todesfällen während des Intervalls, in dem nur am Kobaltgerät bestrahlt worden ist.

Die früher weit verbreiteten Telekobaltgeräte gehören heute weitgehend der Vergangenheit an. Die **Strahlenbelastung für Patientinnen und Personal** kann durch die modernen **Linearbeschleuniger** deutlich verringert werden. Für die Patientinnen ergibt sich der Vorteil einer Bestrahlung am Linearbeschleuniger durch den schärferen Randabfall und eine verbesserte Feldhomogenität mit geringeren Dosen an Herz und Lunge (Farago, 1991; Rutqvist 1992). Die Hautreaktionen sind am Linearbeschleuniger geringer als am Kobaltgerät.

Die heute aktuellen Bestrahlungsempfehlungen beschränken sich auf den **oberen Teil** (bis zum 5. ICR) der parasternalen LK. Es werden immer **gemischte Techniken** angewendet. Die Bestrahlungstiefe wird anhand von CT-Schnitten festgelegt oder mit den modernsten Techniken dreidimensional geplant ( Saarnak, 2002, Severin, 2003).

Unabhängig davon, an welchem Gerät die SF-Bestrahlung durchgeführt wurde, ist neben der Wirkung auf das Herz zu bedenken, dass die Bestrahlung des Bereiches oftmals zu **kosmetisch** ganz erheblich **störenden Spätkomplikationen** führen kann. Hierzu zählen ausgeprägte **subkutane Fibrosen** und **Teleangiektasien**. Diese subkutanen Fibrosen lösen immer wieder Verunsicherung bei Patientinnen und Ärzten aus und werden gelegentlich **fälschlicherweise** als Lokalrezidiv interpretiert. Werden in diesem Bereich Probeexzisionen durchgeführt, können erhebliche **Wundheilungsstörungen** auftreten. Verursacht werden derartige Hautreaktionen durch Dosisüberhöhungen, die aus Feldanschlussproblemen und Feldüberschneidungen herrühren, um Dosislücken in der Tiefe zu vermeiden.

Die modernere **kombinierte Variante mit Photonen und Elektronen** hat sich etabliert, da sowohl das Herz als auch die Lunge durch wesentlich geringere Strahlendosen belastet werden. Der Zusammenhang zwischen Dosis am Herzen und Schädigung des Organs ist vielfach gezeigt worden (Fuller, 1992; Gyenes, 1998; Gyenes, 1997; Lievens, 2001), die Dosen mit der kombinierten Technik liegen deutlich niedriger (Emami, 1991; Seegenschmiedt, 1993).

Es bleibt die Frage: **Welche Patientin soll an den parasternalen LK bestrahlt werden?** Derzeit wird eine Radiatio des Sternalfeldes bei Sitz des Primärtumors zentral oder in den beiden inneren Quadranten und bei einem Befall von mehr als drei axillären LK empfohlen.

Es ist völlig klar, dass nur im Zusammenwirken von optimaler lokaler Kontrolle und individuell abgestimmter adjuvanter Systemtherapie eine Verbesserung der Überlebenszeiten zu erreichen ist.

Längerfristig angelegte Studien müssen in der Zukunft zeigen, ob sich durch den vermehrten Einsatz von anthrazyklinhaltigen Chemotherapieschemata die kardialen Nebenwirkungen der Sternalfeldbestrahlung verstärken und welche Folgen dies hat. Gegebenfalls kann durch den Einsatz von effektiven Chemotherapieschemata ganz auf die Bestrahlung des Sternalfeldes verzichtet werden.

Der unbekannt Status bezüglich der parasternalen LK könnte bei T1N0 Patientinnen – insbesondere bei medialem Tumorsitz - zu einer unzureichenden Therapie führen, da der Befall der parasternalen LK nicht immer mit der Tumorgöße korreliert ist. Eine systemische Therapie kann die Heilungschancen dieser Patientinnen verbessern. Freedman et al. (Freedman, 2000b) beschreiben einen Befall der parasternalen LK von 12–14% trotz negativen Axillabefalls. Veronesi et al. (Veronesi, 1983) beschrieben schon 1983 die Risikofaktoren für einen Befall der parasternalen LK. Es sind Alter (< 40 Jahre), Sitz der Tumors (zentral oder in den beiden inneren Quadranten), Tumorgöße und LK-Befall.

Eine andere Möglichkeit liegt im Versuch, den Befall der parasternalen LK nach zu weisen bzw. eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen Befall. In diese Richtung weist die Untersuchung von Paganelli u.a. (Paganelli, 2002). Bei der Suche nach den Sentinel LK reicherten bei tiefer Injektion von radioaktiv markiertem Kontrastmittel - bei Sitz in den inneren Quadranten - 65% der Patientinnen im Bereich der MILK an. Bei 62 Frauen wurde im Bereich dieser nun nuklearmedizinisch markierten LK eine Biopsie durchgeführt, wobei in 8% der Fälle die Stadieneinschätzung geändert werden musste.

In Zukunft wird man wohl versuchen, noch besser Untergruppen unterscheiden zu lernen, die von der Bestrahlung des SF profitieren (Freedman, 2000b). Hochrisikogruppen müssen gefunden und definiert werden (Buchholz, 1999).

**In der Zusammenschau können all diese Ergebnisse dahingehend interpretiert werden, dass es sehr wohl Hinweise gibt, dass die Rate der interkurrenten Todesfälle durch die Bestrahlung des SF steigt, eine sichere Aussage kann jedoch aufgrund der kleinen Untergruppen nicht getroffen werden.**

**Fazit: Wenn eine Bestrahlung des Sternalfeldes durchgeführt werden soll, dann so schonend wie möglich (Linearbeschleuniger, 3D-Planung, Verkürzung des Sternalfeldes auf die ersten vier Intercostalräume).**

## 6.3 Lokalrezidiv

### 6.3.1. Lokalrezidivrate

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 108 Patientinnen ein Lokalrezidiv nachgewiesen, das entspricht einer Rate von **10,8%** für die gesamte Untersuchungsdauer.

**Tabelle 35: Literaturübersicht – Lokalrezidivraten**

Autor	Zeitraum	OP- Art	Radiatio	N =	Systemische Therapie	Lokalrezidivrate
<b>Mirza, 2002</b>	1970–1994	BET	+	1153	nein	6%
<b>Boyages, 1990</b>	1968–1982	BET	+	783	nein	12%
<b>Touboul, 2000</b>	1976–1993	BET	+	528	nein	10,2%
<b>Kodaira, 2001</b>	1987–1997	BET	+	301	nein	7,9%
<b>Janni, 2000</b>	1963–1998	ME	+	114	nein	3,9%
		ME	nein	804	nein	13,6%
<b>Katz, 2001b</b>	1975–1994	ME	nein	913	CT	17%
<b>Fisher B, 1991</b>	1976–1984	BET	+	1857	nein	12%
		BET	nein		nein	43%

(BET = brusterhaltende Therapie; ME = Mastektomie; CT = Chemotherapie)

**Die Rate mit 10,8 %** ist mit den Ergebnissen in der Literatur vergleichbar.

Die BET etablierte sich erst gegen Ende des Aufnahmezeitraums. Neben einer Verbesserung der Operationstechniken in den vergangenen Jahren wurde vor allem die adjuvante Strahlentherapie optimiert und die Indikation für systemische Therapien ausgeweitet. Es ist zu erwarten, dass zukünftige Untersuchungen bessere Ergebnisse erzielen werden.

Viele Studien sind nur bedingt vergleichbar. Bei einem Vergleich darf nicht nur die berechnete Rate an Lokalrezidiven gesehen, sondern muss die **Gesamtkonstellation** bewertet werden. Viele Arbeiten berichten nur über kurze Beobachtungszeiträume, und es liegt auf der Hand, dass die Lokalrezidivrate nach 20 Jahren höher

ist als nach kurzen Verlaufskontrollen. Entgegen dem Verlauf von anderen Tumorerkrankungen ist beim Mammakarzinom auch nach Jahrzehnten noch ein gewisses Risiko gegeben, dass es zu einer Fernmetastasierung oder einem Lokalrezidiv kommt, obwohl dieses Risiko von Jahr zu Jahr abnimmt (Koscielny, 1999).

### 6.3.2. Zeitliches Auftreten des Lokalrezidivs

In der vorliegenden Untersuchung der Lokalrezidive fällt auf, dass sich das Maximum mit 19 Lokalrezidiven (= 17,6%) im zweiten Jahr nach der Primäroperation findet. In den ersten vier postoperativen Jahren treten **59 Lokalrezidive** (= 54,6%) auf. Die Beobachtung, dass Lokalrezidive vor allem in den ersten Jahren nach der Operation auftreten, findet sich vielfach in der Literatur (Gilliland, 1983; Willner, 1995).

Ein kurzes Intervall zwischen Primäroperation und der Diagnose eines Lokalrezidivs wird als Indiz für eine schlechte Prognose gesehen (Freedman, 2000a; Willner, 1991). Je später ein Lokalrezidiv auftritt, desto besser ist die Prognose (Halverson, 1992; Hietanen, 1986). Die vorliegende Auswertung zeigt dasselbe Ergebnis.

Von diesen **59 Patientinnen** (= 54,6%), die ihr Lokalrezidiv innerhalb der ersten vier Jahre nach Operation entwickelt hatten, **sterben** bis zum Beobachtungsende **52** Frauen, entsprechend einem Anteil von **88,1%**. In der Gruppe mit den 49 Frauen (= 45,4%), bei denen das Lokalrezidiv nach 4 Jahren oder später aufgetreten ist, zeigt sich ein deutlich günstigeres Ergebnis. **21 Patientinnen leben** (= **42,9%**), **28 Patientinnen versterben** (= **57,1%**).

Wie bereits im Kapitel 6.1. Prognose beschrieben ist, gibt es einen Zusammenhang zwischen der **Primärtumorgröße** und dem **zeitlichen Auftreten von Lokalrezidiven**. Während die **Rate** in den verschiedenen **T-Stadien vergleichbar** ist, gibt es einen deutlichen Unterschied im **zeitlichen Auftreten**. Je kleiner der Primärtumor ist, desto später treten im Mittel die Lokalrezidive auf und desto länger leben die Patientinnen nach einem Lokalrezidiv. Die **10-Jahre-ÜLR** liegt bei der **T1-Gruppe** mit **77,8%** deutlich höher als in den anderen Gruppen (T2-Gruppe mit 40,8%, T3-Gruppe mit 5,6% und T4-Gruppe mit 16,7%).

Die Wichtigkeit des Intervalls zwischen Operation und Lokalrezidiv kann anhand der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

### 6.3.3. Zusammenhang Lokalrezidiv – Fernmetastasierung

Eine Vielzahl von Arbeiten beschreibt eine **Zunahme der Fernmetastasierung, kurze ÜLZ und geringe ÜLR nach dem Auftreten eines Lokalrezidivs** (Dunst, 2001; Fortin, 1999; Veronesi, 1995).

Der Zusammenhang zwischen dem zeitlichem Auftreten von Lokalrezidiven und einer Fernmetastasierung zeigt sich in Abb. 29 (S. 95). Am Nullpunkt, dem Zeitpunkt des Auftretens der Lokalrezidive, treten mit Abstand die meisten Fernmetastasen auf, d.h. viele Frauen entwickeln zeitgleich sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Fernmetastasierung.

In mehreren Arbeiten wurde beschrieben, dass **Lokalrezidive Ausgangspunkte von Fernmetastasen** sein können (Arriagada, 1995; Hölzel, 2001). Insbesondere die Arbeit von Hölzel ist hier von großer Wichtigkeit, da sie Daten von über 9000 Patientinnen bewertet.

Hierzu ergibt sich folgende Überlegung: **Wenn bei Patientinnen mit einem Lokalrezidiv Fernmetastasen erst nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung auftreten, dann müsste sich das bei einem Vergleich mit Frauen zeigen, die unabhängig von einem Lokalrezidiv Fernmetastasen entwickelt haben.**

Dazu haben wir die **Gruppe mit Lokalrezidiv und Fernmetastasierung** mit einer **Gruppe, die nur Fernmetastasen** entwickelte, bezüglich des **Intervalls zwischen Operation und Fernmetastasierung** verglichen. Der unabhängige t-Test ergab bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,03$ , dass sich beide Gruppen signifikant **unterscheiden**. Bei der Gruppe, die nur Fernmetastasen entwickelte, lag das mittlere Intervall bei 41,1 Monaten nach Primäroperation. In der anderen Gruppe lag das mittlere Intervall bei 55,8 Monaten. Das heißt, Patientinnen mit Lokalrezidiv



entwickeln ihre Fernmetastasierung später. Diese Beobachtung unterstützt die Sichtweise von Hölzel, dass Lokalrezidive der Ausgangspunkt einer Fernmetastasierung sein können.

Im Allgemeinen sind Lokalrezidive der **Ausdruck einer systemischen Tumorprogression** und in vielen Fällen auch mit einer **Fernmetastasierung verbunden**.

Von den **108 Patientinnen mit Lokalrezidiv** entwickeln **71 Patientinnen (= 65,7%) Fernmetastasen**; von den **894** restlichen Patientinnen **ohne Lokalrezidiv** entwickeln **299** Frauen Fernmetastasen (**= 33,4%**). In der Gruppe mit den Lokalrezidiven ist die **Fernmetastasierungsrate also fast doppelt so hoch**.

Von den **108 Patientinnen mit Lokalrezidiv** sind bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes **80 Frauen (= 74,1%)** verstorben. Stadler und Kogelnik fanden in ihren Untersuchungen 5 Jahre nach Lokalrezidiv eine ÜLR von 22%, und bei 80% der Patientinnen nach Lokalrezidiv traten im Verlauf Fernmetastasen auf (Stadler, 1983; Stadler, 1987). In der vorliegenden Arbeit leben **5 Jahre nach Therapie** des Lokalrezidivs noch **26,9%**, nach **10 Jahren** sind es nur noch **9,3%** der Patientinnen. Von den Patientinnen mit Lokalrezidiv haben 65,7% Fernmetastasen entwickelt, was deutlich unter den von Stadler veröffentlichten Zahlen liegt.

#### **6.3.4. Prognose nach Lokalrezidiven**

Seit den 60er Jahren hat sich die **ÜLZ von Patientinnen mit Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen verdoppelt**. Die maßgebliche Ursache hierfür ist sicherlich in der Entwicklung von potenten Medikamenten wie z.B. Antiöstrogenen, Aromatasehemmern, Biphosphonaten u.a. zu finden (Vogel, 1992).

Mehrere Autoren beschreiben eine **schlechtere Prognose** für Patientinnen mit Lokalrezidiv **nach Mastektomie** im Vergleich zu Patientinnen mit Lokalrezidiven nach brusterhaltender Therapie (Janni, 2001; Kennedy, 1993).

Dieses Ergebnis kann durch die vorliegenden Daten auch in unserem Patientengut nachvollzogen werden. In der **T1-Gruppe** mit **227 Frauen** traten bei **27** von ihnen **Lokalrezidive** auf. Von den 27 Patientinnen waren 17 brusterhaltend therapiert worden, 10 mastektomiert. Von den **10 mastektomierten Frauen starben 5 (= 50%)** an den Folgen des Brustkrebses. Von den **17 brusterhaltend operierten Frauen starben 3 (= 17,6%)**. Die Vorstellung dieses Effekts geht davon aus, dass Lokalrezidive bei brusterhaltender Therapie innerhalb der operierten Brust auftreten. Lokalrezidive, die nach Mastektomie entstehen, haben sozusagen die **Organgrenze** überschritten und sind so als eine Stufe nach dem Lokalrezidiv bei brusterhaltender Therapie zu sehen.

Ein sehr interessanter Aspekt bei der Prognose eines Lokalrezidivs ist in dem Einfluss der Größe des Primärtumors zu sehen (Aaltomaa, 1992; Hölzel, 2001; Willner, 1997). In mehreren Arbeiten ist aufgefallen, dass sich einerseits die Raten an Lokalrezidiven und das Intervall von Operation zum Lokalrezidiv in den einzelnen T-Gruppen unterscheiden. Andererseits ist auch ein Unterschied in den ÜLZ und ÜLR zu sehen. In der vorliegenden Untersuchung hat im Mittel die Gruppe mit den **T1-Tumoren mit 6,8 Jahren** das längste Intervall bis zum Auftreten des Lokalrezidivs, in der **T2-Gruppe** ist das mittlere Intervall **4,0 Jahre**, in der **T3-Gruppe 3,0** und in der **T4-Gruppe 3,8** Jahre lang. Einen ähnlichen Verlauf sehen wir in dem **Intervall zwischen Lokalrezidiv und dem Ende des Beobachtungszeitraums**. Die **T1-Gruppe** hat mit **5,7 Jahren** wieder das längste Intervall, die **T2-Gruppe** weist ein Intervall bis zum Beobachtungsende von **3,9 Jahren** auf, die **T3-Gruppe** nur noch **1,2 Jahre** bzw. die **T4-Gruppe 1,7 Jahre**.

Noch eklatanter fällt der Unterschied der verschiedenen Gruppen bei den Todesfällen in Folge des Mammakarzinoms aus. In der **T1-Gruppe sterben 29,6%** der Patientinnen, in der **T2-Gruppe** sind es bereits **81,7%**, und sowohl in der **T3-Gruppe** als auch in der **T4-Gruppe sterben alle (= 100%) Patientinnen an den Folgen des Mammakarzinoms**.

Insofern kann durch diese Ergebnisse unterstrichen werden, dass das Lokalrezidiv nicht immer einen fatalen Ausgang nach sich ziehen muss, sondern durchaus Chancen auf einen günstigen Verlauf bestehen.

**Die wichtigsten Prognosefaktoren nicht nur für das Gesamtüberleben, sondern auch das Überleben nach Rezidiv sind in der Primärtumorgröße und dem Intervall bis zum Auftreten des Lokalrezidivs zu sehen.**

### **6.3.5. Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs**

Neben dem Alter, der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus wird auch eine peritumorale Lymphangiosis als Risikofaktor beschrieben (Katz, 2001b). Da in den vorliegenden Daten hierzu keine Informationen vorhanden sind, können wir diesbezüglich keinerlei Aussage treffen.

**Anhand der vorliegenden Arbeit kann ein Zusammenhang zwischen Lokalrezidiven und Fernmetastasen gefunden werden, der die Ansicht unterstützt, dass Lokalrezidive der Ausgangspunkt von Fernmetastasen sein können. Die Prognose eines Lokalrezidivs hängt von der Primärtumorgröße und dem zeitlichen Intervall zwischen Operation und Auftreten des Lokalrezidivs ab.**

## 6.4. Ausblick

Ein wichtiger Aspekt für die Zukunft liegt in der **Aufklärung der Frauen** über die Bedeutung der **Früherkennung**. Anhand der vorliegenden Untersuchung konnten für **kleine Tumoren deutlich bessere Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens, des zeitlichen Auftretens von Lokalrezidiven und Fernmetastasen sowie dem Verlauf nach Tumorprogression gefunden werden.**

Es bleibt zu hoffen, dass durch ein größeres Bewusstsein für die Wichtigkeit der **Selbstuntersuchung** das Auffinden der kleinen und somit prognostisch günstigeren Tumoren zunimmt (Schleider, 2002). Über Wichtigkeit und ideales Intervall von **Mammographien** herrscht noch Uneinigkeit (Tubiana, 1990).

Die **American Cancer Society** empfiehlt seit 1997 jährliche Mammographien bei Frauen über 40 Jahren. Die **Senkung der Mortalität** beträgt bei einer **jährlichen Untersuchung** zwischen 40 und 49 Jahren **35%** und bei einer mammographischen Kontrolle alle **zwei Jahre 24%**. Der positive Effekt wirkt sich aber erst nach ungefähr zehn Jahren aus. Ungefähr 20% der Mammakarzinome treten vor dem 50. Lebensjahr auf, daher wird die Kosten-Nutzen-Überlegung für ein generelles Mammographiescreening in dieser Altersklasse unterschiedlich gesehen.

Die Mammographie für Frauen unter 50 Jahren ist derzeit nicht als routinemäßige Früherkennungsuntersuchung zugelassen, sondern kann nur bei einer Verdachtsdiagnose bzw. Vorliegen von Risikofaktoren als Kassenleistung vorgenommen werden. In Bayern soll demnächst ein Screening-Programm anlaufen.

Neben der Information der Frauen selbst gilt es aber auch, die **niedergelassenen Ärzte fortzubilden**. Immer wieder berichten Patientinnen glaubhaft, dass von Seiten des Hausarztes die **Diagnose hinausgezögert** wurde. Die fraglichen Tastbefunde wurden oftmals – ohne Abklärung – als harmlos klassifiziert und die Frauen in unverantwortlicher Art und Weise in falscher Sicherheit gewiegt. Wichtige Zeit kann so verschwendet werden (Afzelius, 1994).

Leider gibt es in der niedergelassenen Ärzteschaft gelegentlich noch ein sehr fatalistisches Weltbild, was die Therapierbarkeit von Tumoren betrifft, und auch eine Vielzahl von **unbegründeten Ressentiments gegenüber der modernen Tumortherapie**. Die moderne Tumorthherapie hat viele Optionen für die Betroffenen. Auch wenn eine Heilung in vielen Fällen noch nicht möglich ist, kann in Hinblick auf eine Verbesserung der **Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit** viel getan werden.

Es gilt in Zukunft, allen Patientinnen eine **optimal Behandlung** zu bieten – unabhängig davon, wo sie behandelt werden. Leider gibt es auch Untersuchungen, die zeigen, dass die Standards nicht überall eingehalten werden. Vor allem ältere Frauen werden oftmals nicht einer gebotenen adjuvanten Therapie zugeführt (Engel, 2002; Willner, 1993).

Mittels moderner **Kommunikationsmöglichkeiten** wäre eine Vernetzung mit großen Zentren möglich und sehr zum Wohle der Patientinnen. Die Einrichtung eines durchgängigen **Krebsregisters in Deutschland** ist wünschenswert, um auf lange Sicht mehr Aussagen über Inzidenz und Verlauf treffen zu können.

Das **Medium des Internets** nutzen heute viele Frauen, um sich **unabhängig** von Ärzten und Krankenhäusern über therapeutische Möglichkeiten zu informieren. Insbesondere die renommierten Krebskliniken, aber auch Pharmafirmen stellen sehr informative und hilfreiche Seiten ins Netz (z.B. [www.mammakarzinom.de](http://www.mammakarzinom.de) oder [www.krebsinformation.de](http://www.krebsinformation.de)). Zudem bieten einige **Tumorzentren** auch die Möglichkeit an, über Emails Fragen an Spezialisten zu stellen zu und sich so ohne Kosten und großen Aufwand eine zweite, kompetente Expertenmeinung einholen zu können (z.B: [www.med.uni-muenchen.de/TZMuenchen](http://www.med.uni-muenchen.de/TZMuenchen) unter der Rubrik "Informationen für Patienten und deren Angehörige").

Auch die Patientinnen sind in dieser Hinsicht sehr aktiv und haben Internetportale auf die Füße gestellt (z.B.: [www.mamazone.de](http://www.mamazone.de)). Patientinnen können sich von betroffenen Frauen, deren Behandlung schon länger zurückliegt, beraten lassen. Ein Großteil der Frauen möchte heute viel aktiver an den Therapieentscheidungen mitwirken und nicht nur alles fraglos über sich ergehen lassen.

Neben den klassischen Therapien des Mammakarzinoms wie der lokalen Radiatio und einer adjuvanten systemischen Therapie gibt es auch **neue Verfahren**, deren Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Nutzen einer gründlichen Untersuchung unterzogen werden müssen, bevor sie in die gängigen Empfehlungen aufgenommen oder verworfen werden können. Ein Beispiel dafür ist die **Hochdosis-Chemotherapie**, deren Bedeutung noch unklar ist (Dicato, 2002; Schmid, 2002). Seit vielen Jahren ist bekannt, dass bei manchen Patientinnen auch in frühen Tumorstadien im **Knochenmark Tumorzellen** nachgewiesen werden können. Die Bedeutung des Nachweises von immunzytochemisch nachgewiesenen disseminierten epithelialen Tumorzellen im Knochenmark für die Prognose der betroffenen Frauen muss noch geklärt werden (Braun, 2001).

Die **Hochdosis-Chemotherapie** zielt auf diese Tumorzellen ab. Die Idee dahinter ist, nach **Separierung von Stammzellen** mittels einer hochdosierten Chemotherapie eine Ablation des Knochenmarks zu erreichen, um **diese disseminierten Tumorzellen** abzutöten. Anschließend werden die autologen tumorfreien Stammzellen wieder eingesetzt, und die Patientin hat ein gesundes tumorfreies Knochenmark. Die Vorstellung hinter der Hochdosis-Chemotherapie ist gut nachvollziehbar, aber in der Realität ist diese therapeutische Option nicht nur **sehr teuer**, sondern für die Frauen auch **extrem belastend**. Einige Patientinnen sind an den **Folgen der Therapie und nicht an den Folgen ihres Tumorleidens verstorben**. Leider trägt es auch nicht gerade zur Glaubwürdigkeit der Schulmedizin bei, wenn bekannt wird, dass in Studien zur Hochdosis-Chemotherapie manipuliert worden ist und dafür sogar der Tod von Frauen in Kauf genommen wurde.

Neue medikamentöse Ansätze in der Prophylaxe können vielleicht in der Zukunft die Rate von Neuerkrankungen verringern. Tamoxifen und andere Substanzen werden zur Zeit für diese Anwendung untersucht (Fabian, 2002; Fisher, 1998).

Der Ansatz einer neoadjuvanten Chemotherapie vor Operation zur Verkleinerung des Tumors sollte derzeit außer bei primär nicht brusterhaltend operablen Patientinnen nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden. Ungefähr 25% der Patientinnen konnte so die ursprünglich geplante Mastektomie erspart werden und die Operation brusterhaltend durchgeführt werden.

Gänzlich neue Ansätze ergeben sich durch die **Gentechnik**. Trastuzumab (Herceptin®), ein gentechnisch hergestellter **monoklonaler Antikörper**, eröffnet vor allem beim metastasierten Mammakarzinom neue Therapiemöglichkeiten (Slamon, 1987; Vogel, 2002). Es läuft derzeit eine Studie über den adjuvanten Einsatz von Herceptin® an der TU-München mit Patientinnen im N0-Stadium, die nach den Konsensus Empfehlungen eine adjuvante, systemische Therapie erhalten sollten, diese aber ablehnen. Diese Patientinnen bekommen beim Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark mit HER-2/neu-Überexpression wöchentliche Herceptin-Infusionen über 1 Jahr unter Kontrolle des Effektes auf die Tumorzellen im Knochenmark (Sauer, 2001).

**Genetische Untersuchungen** erlauben vielleicht in der Zukunft eine **bessere Risikoabschätzung**, als es derzeit möglich ist. Hierbei sind die genetischen Variablen p53 und *c-erb-2* zu nennen (Burke, 1998). Für Frauen mit positiver Familienanamnese (eine Familienangehörige mit Mammakarzinom unter 30 Jahren oder zwei Familienangehörige mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom vor der Menopause oder eine Familienangehörige mit Ovarialkarzinom unter 40 Jahren oder ein männlicher Familienangehöriger mit Mammakarzinom) ist eine genetische Untersuchung auf BRCA1/2 Mutationen sinnvoll. Sollten sich die entsprechenden Mutationen zeigen, wird sehr jungen Frauen empfohlen, in frühem Lebensalter Kinder zu gebären und mindestens sechs Monate zu stillen. Frauen unter 35 Jahren sollen regelmäßig beide Brüste abtasten und halbjährliche Sonographien durchführen lassen, ab 40 Jahren sollte zusätzlich eine jährliche Mammographie veranlasst werden.

**Zusammenhänge zwischen einschneidenden Ereignissen und dem Auftreten von Rückfällen** werden in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet (Graham, 2002). In jedem Fall sollte das Mammakarzinom nicht isoliert als körperliche Erkrankung aufgefasst werden, in die Therapie sollen immer **ganzheitliche Aspekte** einfließen. Die Psychoonkologie bietet hier eine Vielzahl von Ansätzen zur Krankheitsbewältigung (Behrends, 2001).

**Das Mammakarzinom ist eine Krankheit mit vielen Gesichtern. In nahezu allen Fällen kann man den Patientinnen Hoffnung auf effektive Behandlungsmöglichkeiten machen.**

**Die moderne Therapie ist immer interdisziplinär. Die Richtigkeit sowohl der Halsted-Doktrin als auch der Fisher-Doktrin hat sich in den derzeitigen Empfehlungen niedergeschlagen. Die Bedeutung der Strahlentherapie für die lokoregionäre Tumorkontrolle ist unbestritten. Heute wird bei nahezu allen Patientinnen eine adjuvante systemische Therapie durchgeführt. Chemotherapie und Strahlentherapie sind unabhängige Faktoren, die nicht für sich allein, sondern nur im Zusammenwirken zu einer signifikanten Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens beitragen.**

**Enorm wichtig ist die Früherkennung der Tumoren, da kleine Primärtumoren ein deutlich bessere Prognose haben als größere Tumoren. Ein effektives, von den Krankenkassen getragenes Screeningprogramm auch für die Frauen unter 50 Jahren ist wünschenswert. In Zukunft wird man versuchen, die Therapie noch individueller abgestimmt auf die jeweiligen Tumormerkmale und Prognosefaktoren durchzuführen.**



## **7. Zusammenfassung**

Es wurden **1002 Patientinnen mit Mammakarzinom** im Alter von 23–86 Jahren (Mittelwert: 58,3 Jahre) von 1981 bis 1990 in der strahlentherapeutischen Abteilung des Klinikums Passau postoperativ bestrahlt. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 10,2 Jahren.

Ziel der Untersuchung war eine Prüfung der Relevanz von verschiedenen Merkmalen bezüglich ihres prognostischen Wertes für die Überlebenszeit. Untersucht wurden: Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus und Alter unter 40 Jahren.

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums trat bei 108 (= 10,8%) der Patientinnen ein Lokalrezidiv auf. Bei 370 (= 36,9%) Patientinnen traten Fernmetastasen auf. Bei 142 (= 14,2%) der Patientinnen traten Zweittumoren auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim Gesamtkollektiv bei 74,4%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 56,4%.

**Anhand der vorliegenden Daten konnte die Wichtigkeit der Prognosefaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstatus bestätigt werden. Sowohl für den Hormonrezeptorstatus als auch für das Grading konnte diese Relevanz nicht gefunden werden. Das Alter unter 40 Jahren ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs.** Trotz der erhöhten Lokalrezidivrate sind die Überlebensraten mit 75,4% (5 Jahre) und 61,5% (10 Jahre) mit den Ergebnissen des Gesamtkollektivs vergleichbar.

Es wurde die Bedeutung der **Sternalfeldbestrahlung** für die Überlebenszeit und die Rate der interkurrenten Todesfälle untersucht. Der Vergleich von zwei Gruppen mit und ohne Sternalfeldbestrahlung ergab eine signifikant höhere Überlebenszeit für die Gruppe ohne Sternalfeldbestrahlung. Die Bedeutung dieses Unterschieds relativiert sich angesichts der völlig verschiedenen T- und N-Stadien in beiden Gruppen. Die Rate der interkurrenten Todesfälle ist in der Gruppe mit Sternalfeldbestrahlung leicht erhöht, eine aussagekräftige Statistik lässt sich aufgrund der kleinen Gruppen nicht

rechnen. Es gibt aber Hinweise, dass die Sternaufbestrahlung negative Auswirkungen auf die kardialen Funktionen hat.

Die vorliegenden Daten wurden auf einen Zusammenhang zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasierung und die Prognose von Lokalrezidiven untersucht. **Die Ergebnisse stützen die Meinung, dass Lokalrezidive Ausgangspunkt für eine Fernmetastasierung sein können.**

Die Lokalrezidivrate korreliert stark mit der Primärtumorgröße. **Patientinnen mit kleinen Primärtumoren entwickeln später ein Lokalrezidiv und ihre Prognose ist meist besser als die von Patientinnen mit großen Primärtumoren.** Ein wichtiger Prognosefaktor nach dem Auftreten von Lokalrezidiven ist das Intervall zwischen Operation und Lokalrezidiv. Je rascher das Rezidiv auftritt, desto schlechter ist die Prognose der Patientin.

## Summary

During the years of 1981 to 1990 a total number of 1002 patients between 23 to 86 years (average of 58.3 years) with Carcinoma of the breast received postoperative irradiation at the Department of Radiotherapy in the Hospital of the city of Passau. Median follow-up of all patients was 10.2 years.

The purpose of this study was to find out the prognostic value of different factors due to the survival. These factors were tested: tumour size, axillary lymph node involvement, histopathological grading, hormonal receptor status and the age below 40 years.

108 patients (= 10.8%) showed local recurrences while being observed. Distant dissemination was found in 370 (= 36.9%) patients. 142 (=14.2%) patients developed a secondary malignancy. The 5 years survival rate was 74.4%, of all patients the 10 years survival rate was 56.4%.

The available database confirmed the importance of the tumour size and the involvement of axillary lymph nodes. The condition of the hormonal receptor and the histopathological grading couldn't be found to be relevant.

Being below 40 years is a risk factor for local recurrences. The survival rates with 75,4% (5 years) and 61,5% (10 years) are comparable with the status of all patients despite the higher number of local relapses.

The significance of internal mammary chain treatment for the survival time and rate of intercurrent deaths was examined.

The group without internal mammary chain treatment showed a significant higher survival time in comparison with the group being exposed to internal mammary chain treatment. The importance of the internal mammary chain treatment was diminished because the groups tumour sizes and the axillary lymph node involvement were totally different. The rate of intercurrent deaths was increased slightly within the group with internal mammary chain treatment, but no valid statistics could be calculated due to small number of patients. But there is evidence that internal mammary treatment has negative side effects for cardiac functions.

The database was studied to find a relationship between local recurrences and distant dissemination as well as for the prognoses of local recurrences. This data supports the assumption that local recurrences could be the beginning of a distant dissemination.

The rate of local recurrences strongly depends on the size of the tumour. Patients with small primary tumours develop local recurrences later and the prognosis is better compared to the other having bigger tumours. The time between operation and local relapse was found to be an important prognosis factor. A short interval equals a bad prognosis.

## **8. Anhang**

### **8.1. Liste der Abkürzungen**

BET	Brust erhaltende Therapie
cm	Centimeter
Ca	Carzinom
CT	Chemotherapie
DCIS	duktales Carcinoma in Situ
fmol	femtomol (= Billiardstelmol = 10 hoch -15)
HR	Hormonrezeptor
ICR	Intercostalraum, Zwischenrippenraum
KHK	Koronare Herzerkrankung
LK	Lymphknoten
MET	Metastasierung
mg	Milligramm
mm	Millimeter
ME	Mastektomie
MILK	entlang der Arteria mammaria interna gelegene Lymphknoten
MV	Mega-Elektronen-Volt
Gy	Gray
ÖR	Östrogenrezeptor
OP	Operation
Pat.	Patientinnen
PR	Progesteronrezeptor
Quad.	Quadrant
Rad.	Radiatio
RT	Radiotherapie
SC	Supraklavikularfeld
SF	Sternalfeld
SF+ bzw. SF-	bestrahltes (+) bzw. unbestrahltes (-) Sternalfeld
TNM	Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung

U	Unit, Units
ÜLK	Überlebenskurve
ÜLR	Überlebensrate
ÜLZ	Überlebenszeit
WHO	World Health Organization, Welt-Gesundheits-Organisation

## 8.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Isodosenverteilung bei Bestrahlung der Restbrust	15
Abb. 2:	Strahlenfelder in der Übersicht	19
Abb. 3:	Lymphabfluss der Brustdrüse	29
Abb. 4:	Altersverteilung bei Diagnosestellung	38
Abb. 5:	Menopausenstatus bei Diagnosestellung	39
Abb. 6:	Betroffene Seite	40
Abb. 7:	Primärtumorgröße	42
Abb. 8:	Modifiziert radikale Mastektomie	44
Abb. 9:	Lymphknotenstatus	47
Abb. 10:	Grading	49
Abb. 11:	Histologie des Primärtumors	51
Abb. 12:	Hormonrezeptorstatus	52
Abb. 13:	Lokalisation des Primärtumors	53
Abb. 14:	Verteilung der Operationsarten	54
Abb. 15:	Behandlungsmodi in der Übersicht	59
Abb. 16:	Zeitlicher Verlauf des Auftretens von Lokalrezidiven	65
Abb. 17:	Fernmetastasierung – betroffene Organe	70
Abb. 18:	Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Fernmetastasierung	71
Abb. 19:	Zweittumoren	72
Abb. 20:	Zeitlicher Verlauf des Auftretens von Zweittumoren	73
Abb. 21:	Status am Ende der Untersuchung	74
Abb. 22:	Überlebenskurven: T-Stadium	78
Abb. 23:	Überlebenskurven: N-Stadium	80
Abb. 24:	Überlebenskurven: Grading	82
Abb. 25:	Überlebenskurven: Hormonrezeptorstatus	84
Abb. 26:	Absol./relativ. Zahlen der am Mamma-Ca verstorbenen Pat. in Altersklassen	88
Abb. 27:	Überlebenskurven: SF+ versus SF-	91
Abb. 28:	Status am Ende der Untersuchung: mit Sternauf- bestrahlung (SF+) vs. ohne Sternaufbestrahlung (SF-)	92
Abb. 29:	Zeitlicher Zusammenhang zwischen Auftreten eines Lokalrezidivs und Fernmetastasen	95

### 8.3. Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1:	Adjuvante medikamentöse Behandlung bei Patientinnen ohne und mit Tumorbefall der axillären Lymphknoten (Consensus St. Gallen 2001)	21
Tab. 2:	Befall der MILK in % in Abhängigkeit von axillärem Status und dem Tumorsitz	30
Tab. 3:	Status der Patientinnen mit synchron entstandenen TU am Ende der Untersuchung	40
Tab. 4:	Status der Patientinnen mit metachron entstandenen TU am Ende der Untersuchung	41
Tab. 5:	T-Stadium-Einteilung	42
Tab. 6:	TNM-Stadieneinteilung der Tumoren	43
Tab. 7:	N-Stadium – regionäre Lymphknoten	46
Tab. 8:	Operierte axilläre LK in der vorliegenden Untersuchung	46
Tab. 9:	Zusammenhang Tumorgröße und axillärer LK-Status	47
Tab. 10:	Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom	48
Tab. 11:	Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Grading	49
Tab. 12:	Zusammenhang zwischen LK-Status und Grading	50
Tab. 13:	Übersicht über den Zusammenhang zwischen Operationsart und Tumorgröße	54
Tab. 14:	Bestrahlung des Lymphabflusses in Abhängigkeit vom LK-Status	58
Tab. 15:	Lokalisation des LK-Rezidivs	67
Tab. 16:	LK-Rezidiv: Zusammenhang mit dem axillären LK-Status + SC-Bestrahlung	67
Tab. 17:	Organbefall durch Fernmetastasierung	69
Tab. 18:	Einfaktorielle Varianzanalyse – Tumorgröße	77
Tab. 19:	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße	78
Tab. 20:	Einfaktorielle Varianzanalyse – Lymphknotenstatus	79
Tab. 21:	Überlebensraten: Lymphknotenstatus	80
Tab. 22:	Unabhängiger t-Test – Grading	81
Tab. 23:	Überlebensraten – Grading	82



Tab. 24:	Unabhängiger t-Test – Hormonrezeptorstatus	83
Tab. 25:	Überlebensraten – Hormonrezeptorstatus	84
Tab. 26:	Überlebensraten aller Altersklassen	85
Tab. 27:	Merkmale in der Patientinnengruppe unter 40 Jahren	86
Tab. 28:	Status am Ende der Untersuchung in den verschiedenen Altersklassen	87
Tab. 29:	Merkmale der Patientinnen unter 40 Jahren mit Lokalrezidiv	88
Tab. 30:	Unabhängiger t-Test – Sternalfeld	90
Tab. 31:	Status am Ende der Untersuchung: SF+ versus SF-	93
Tab. 32:	Unabhängiger t-Test – Intervall – OP – Fernmetastasierung	94
Tab. 33:	Übersicht: Patientinnen mit Lokalrezidiv	96
Tab. 34:	Übersicht: Patientinnen mit Fernmetastasen	98
Tab. 35:	Literaturübersicht – Lokalrezidivraten	118

## 8.4. Literaturverzeichnis

Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, Syrjanen K  
Prediction of outcome after first recurrence of breast cancer.  
Eur J Surg 158 (1992a) 13–18

Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, Syrjanen K  
Prognostic factors after 5 years follow-up in female breast cancer.  
Oncology 49 (1992 b) 93–98

Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, Mies C, Brandon A, Morrell L, Lee Y, Ling S, Markoe A  
The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a Phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery and radiation.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (1998) 875–880

Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, Silver B, Nixon A, Harris JR, Schnitt SJ, Connolly JL  
Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma.  
Cancer 83 (1998) 2502–2508

Afzelius P, Zedeler K, Sommer H, Mouridsen HAT, Blichert-Toft M  
Patient's and doctor's delay in primary breast cancer. Prognostic implications.  
Acta Oncol 3 (1994) 345–351

Albrecht MR, Zink K, Busch W, Rühl U  
Axilladisektion oder Axillabestrahlung bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom?  
Strahlenther Onkol 178 (2002) 510–516

Arcangeli Giorgio, Micheli A, D' Angelo L, Giovinazzo G, Arcangeli Giancarlo, Tersigni R, Comandini E, Scala T, Lopez M, Mauri M, D'Aprile M  
Conservative surgery and radiotherapy in early stage breast cancer: a comparison between tumourectomy and quadrantectomy.  
Radiother- Oncol 4 (1998) 39 –45

Arriagada R, Le MG, Mouriessse H, Fontaine F, Dewar J, Rochard F, Spielmann M, Lavour J, Tubiana M, Sarrazin D  
Long-term effect of internal mammary chain treatment Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes.  
Radiother- Oncol 11 (1988) 213–222

Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S  
Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination.  
J Clin Oncol 13 (1995) 2869–2878

Axelsson CK, Mouridsen HAT, Zedeler K  
Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification.  
Eur J Cancer 28 (1992) 1415–1418

Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, Frazier RC, Fayad J, Kestin LL, Remouchamps V, Martinez AA, Wong J, Vicini FA  
Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT).  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 302–311

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van der Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M  
Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation.  
N Engl J Med 345 (2001) 1378–1387

- Bässler R  
Histopathologische Kriterien und aktuelle Klassifikation des Mammakarzinoms.  
Onkologie 1 (1995) 180–189
- Batzler WU, Bertz J, Eisinger B, Hentschel S, Husmann G, Kieschke J, Lehnert M, Oberhausen R, Schmidtmann I, Schneider D  
Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken (2002) 3. Auflage: Seite 9
- Bayerl A, Frank D, Lenz A, Höß C, Lukas P, Feldmann J, Molls M  
Lokale Tumorkontrolle und kosmetisches Ergebnis nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie bis 56 Gy Gesamtdosis ohne Boost beim Mammakarzinom.  
Strahlentherapie und Onkologie 11(2001): 25–32
- Behrends U, Gruber U, Hartl L, Kotterik S, Lipp T, Pouget-Schors D, Sellschopp A, Vodermaier A, Vollmer T, Wibmer W  
Psychoonkologie. Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie  
Zuckschwert Verlag München (2001) 1.Auflage 279-297
- Bembenek A, Schlag PM  
Lymph-node dissection in breast cancer.  
Langenbecks Arch Surg 385 (2000) 236–245
- Beneke T, Schwippert W  
Benutzerhandbuch WinSTAT für Excel.  
Robert K Fitch-Software (1999) 258–263
- Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE  
Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen.  
Lancet 356 (2000) 881–887
- Blanco G, Holli K, Heikkinen M, Kallioniemi OP, Taskinen P  
Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships of site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading.  
Br J Cancer 62 (1990) 142–146
- Bortz J  
Statistik für Sozialwissenschaftler.  
Springer-Verlag, Berlin (1999) 4. Auflage: 225 – 263
- Bourez RLJH, Rutgers EHT, van der Velde CJH  
Will we need lymph node dissection at all in the future.  
Clinical Breast Cancer December (2002) 315–325
- Boyages J, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Gelman R, Kooy H, Love S, Osteen RT, Cady B, Silver B  
Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy.  
Radiother Oncol 19 (1990) 29–41
- Braun S, Harbeck N  
Recent advances in technologies for the detection of occult metastatic cells in bone marrow of breast cancer patients.  
Breast Cancer Res 3 (2001) 285–288
- Buchholz Ta, Hunt KK, Amosson CM, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN  
Sequencing of chemotherapy and radiation in lymph node-negative breast cancer.  
Cancer J Sci Am 5 (1999) 159–164

Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, Frye D, Strom EA, McNeese MD, Perkins G, Katz A, Singletary SE, Hunt KK, Buzdar AU, Hortobagyi GN  
Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation.  
J Clin Oncol 20 (2002) 17–23

Budach V  
Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle für das Gesamtüberleben in der Onkologie.  
Onkologie 6 (2000) 219–231

Budach W  
Refresherkurs Mammakarzinom. DEGRO 2001 Hamburg 08.–11.09.2001 (2001) 1–19

Burke HB, Hoang A, Iglehart JD, Marks JR  
Predicting response to adjuvant and radiation therapy in patients with early stage breast carcinoma.  
Cancer 82 (1998) 874–877

Cady B  
The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer.  
Cancer 73 (1994) 505–508

Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T  
The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours.  
Eur J Surg Oncol 28 (2002) 388–391

Carter CL, Allen C, Henson DE  
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.  
Cancer 63 (1989) 181–187

Chabner E, Nixon A, Gelman R, Hetelekidis S, Recht A, Bornstein B, Connolly J, Schnitt S, Silver B, Manola J, Harris J, Garber J  
Family history and treatment outcome in young woman after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer.  
J Clin Oncol 16 (1998) 2045–2051

Clark GM, Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, Pandian MR, Harrington D, McGuire WL  
How to integrate steroid hormone receptor, flow cytometric, and other prognostic information in regard to primary breast cancer.  
Cancer 71 (1993) 2157–2162

Cody HS 3rd, Laughlin EH, Trillo C, Urban JA  
Have changing treatment patterns affected outcome for operable breast cancer? Ten-year follow-up in 1288 patients, 1965 to 1978.  
Ann Surg 213 (1991) 297–307

Cody HS-3rd, Urban Ja  
Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer.  
Ann-Surg-Oncol 2 (1995) 32–37

Contesso G, Mouriessse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D, Rouesse J  
The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy.  
J Clin Oncol 5 (1987) 1378–1386

Cuzick J, Stewart H, Rutqvist LE, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, Lythgoe J, Ribeiro G, Schreurlen H  
Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy.  
J Clin Oncol 12 (1994) 447–453

- Dalberg K, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE  
A randomized trial of long term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery.  
Cancer 82 (1998) 2204–2211
- Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist LE, Johansson U, Riddez L, Sandelin K  
Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences.  
Breast Cancer Res Treat 43 (1997) 73–86
- de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, Durand JC, Pouillart P, Magdelenat H, Forquet A  
Age as prognostic factor in premenopausal breast cancer.  
Lancet 341(1993) 1039–1043
- Debois JM  
The significance of a supraclavicular node metastasis in patients with breast cancer.  
Strahlenther Onkol 173 (1997) 1–12
- Delaney G, Beckham W, Veness M, Ahern V, Back M, Boyages J, Fox C, Graham P, Jacob G, Lonergan D, Morgan G, Pendlebury S, Yuile P  
Three-dimensional dose distribution of tangential breast irradiation: results of a multicentre phantom dosimetry study.  
Radiother Oncol 57 (2000) 61–68
- Demicelli R, Retsky MW, Swartzendruber DE, Bonadonna G  
Proposal for a new model of breast cancer metastatic development.  
Ann Oncol 8 (1997) 1075–1080
- 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) 45–48
- Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, Benhamou E, Bretel J-J, Pellae-Cosset B, Marin J-L, Petit J-Y, Contesso G, Sarrazin D  
Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982).  
Cancer 7 (1995) 2260–2265
- Dicato M  
High-dose chemotherapy in breast cancer: where are we now.  
Semin Oncol 29 (2002) 16–20
- Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, Van' t Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB  
Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25-years.  
J Clin Oncol 20 (2002) 3484–3494
- Dubey AK, Recht A, Come S, Shulman L, Harris J  
Why and how to combine chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients.  
Recent Results Cancer Res 152 (1998) 247–254
- Dubois JB, Gary-Bobo J, Pourquier H, Pujol H  
Tumorectomy and radiotherapy in early breast cancer: a report on 392 patients.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 15 (1988) 1275–1282
- Dunst J  
Adjuvante Strahlentherapie beim operablen Mammakarzinom.  
Onkologe 1 (1995) 205–213

Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschläger Ch, Dieselhorst A, Lampe D, Kölbl H, Richter Ch  
Prognostic Significance of Local Recurrence in Breast Cancer after Postmastectomy Radiotherapy.  
Strahlenther Onkol 1 (2001) 504–510

Eder M

"Mamma" in Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie,  
Eder M, Gedigk P (Hrsg).  
Springer Verlag Berlin ( 1984 ) 31. Auflage, 743–747

Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJH, Leer JW  
Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young  
patients and association with poor survival.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 4 (1998) 859–867

Elston CW, Ellis IO

Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-  
up.  
Histopathology 19 (1991) 403–410

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M  
Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 (1991) 109–122

Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, Strelocke K, Sauer H, Katzenkamp D, Mittermayer  
Ch, Heidemann E, Schulz KD, Kunath H, Lorenz W, Holzel  
Primary breast cancer therapy in six regions of germany.  
Eur J Cancer 38 D (2002) 578–585

Fabian CJ, Kimler BF

Breast cancer chemoprevention: current challenges and a look toward the future.  
Clin Breast Cancer 3 (2002) 113–124

Farago K, Gyenes G

Pericardial irradiation in breast cancer patients treated by curative postoperative radiotherapy-early  
results.  
Strahlenther Onkol 167 (1991) 201–207

Fehlauer F, Tribius S, Höller U, Rades D, Kuhlmeier A, Bajrovic A, Alberti W

Long-term radiation sequelae after breast-conserving therapy in women with early-stage breast  
cancer: an observational study using the lent-soma scoring system.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 651–658

Fischer BJ, Perera FE, Cooke AL, Opeitum A, Venkatesan V, Dar AR, Stitt L

Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant systemic  
therapy alone: Patterns of recurrence.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 (1997) 541–550

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher E, Jeong JH, Wolmark N

Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and  
lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.  
N Engl J Med 347 (2002a) 1233–1241

Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L,  
Paik S; Pisansky TM, Wolmark N

Tamoxifen, Radiation Therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after  
lumpectomy in women with invasive breast cancer of one centimeter or less.  
Int J Oncol 20 (2002 b) 4141–4149

Fisher B, Anderson S, Fisher E, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Mamounas EP, Deutsch M,  
Margolese R

Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy.  
Lancet 338 (1995a) 327–331

- Fisher B, Anderson S, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Cronin WM  
 Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.  
 N Engl J Med 333 (1995b) 1456–1461
- Fisher B, Constantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER  
 A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors.  
 N Engl J Med 32 : (1989) 479–184
- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM  
 Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14.  
 J Natl Cancer Inst 86 (1994) 527–537
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, Costantino J, Redmond C, Fisher ER, Bowman DM, Deschenes L, Dimitrov NV, Margolese RG, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AH, Feldman MI, Farrar W, Evans J, Lickley HL  
 Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors.  
 J Natl Cancer Inst 88 (1996) 1529–1542
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R  
 Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06.  
 J Clin Oncol 6 (1988) 1076–1087
- Fisher B, Wickerham DL, Deutsch M, Anderson S, Redmond C, Fisher ER  
 Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings.  
 Semin Surg Oncol 8 (1992) 153–160
- Fodor J, Polgar C, Major T, Nemeth G  
 Locoregional failure 15 years after mastektomie in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation.  
 Strahlenther Onkol 179 (2003) 197–202
- Fornander T, Hellstrom AC, Moberger B  
 Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after tamoxifen in early breast cancer.  
 J Natl Cancer 85 (1993) 1850–1855
- Fournier van D, Junkermann H, Schlegel W, Heep J, Löffler E, Anton HW, Bauer M  
 Heutiger Stellenwert der Strahlentherapie nach ablativer und nach brusterhaltender Behandlung des Mammakarzinoms.  
 Radiologe 28 (1988) 109–120
- Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Anderson P  
 Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I - II breast cancer: identifying a subset of woman at increased risk.  
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 51 (2001) 679–690
- Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH  
 The influence of young age on outcome in early stage breast cancer.  
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 30 (1994) 23–33
- Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL  
 Ten years results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer.  
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2 (1991) 269–277

- Freedman GM, Fowble BL  
Local Recurrence after Mastectomy or Breast-Conserving Surgery and Radiation.  
Oncology 14 (2000 a) 1561–1581
- Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, Hoffman JP  
Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist?  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 46 (2000 b) 805–814
- Frick H, Leonhardt H, Starck D  
Allgemeine Anatomie – Spezielle Anatomie I.  
Thieme Verlag Stuttgart (1980) 2. Auflage: 572 – 576
- Fuller Sa, Haybittle JI, Smith Re, Dobbs HJ  
Cardiac doses in post-operative breast irradiation.  
Radiother-Oncol 2 (1992) 19–24
- Fung MC, Schultz D, Solin LJ  
Early-stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: the university of pennsylvania experience.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 (1997) 959–967
- Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE  
Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer–application of the relative seriality model.  
Br J Radiol 69 (1996) 839–846
- Geinitz H, Zimmermann FB, Molls M  
Radiotherapy of elderly patient. Radiotherapy tolerance and results in older patients.  
Strahlenther Onkol 175 (1999) 119–127
- Gilliland MD, Barton RM, Copeland EM 3rd  
The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure.  
Ann Surg 197 (1983) 284–287
- Graham J, Ramirez A, Love S, Richards M, Burgess C  
Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study.  
BMJ 324 (2002) 1420
- Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE.  
Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15–20 years after adjuvant radiotherapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 (1994) 1235–1241
- Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE  
Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy.  
J Clin Oncol 1 (1997) 1348–53
- Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T  
Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer.  
Radiother Oncol 4 (1998) 185–190
- Haffty BG, Carter D, Flynn SD, Fischer DB, Brash DE, Simons J, Ziegler AM, Fischer JJ  
Local recurrence versus new primary: clinical analysis of 82 breast relapses and potential applications for genetic fingerprinting.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 27 (1993) 575–583
- Haffty BG, Fischer D, Fischer JJ  
Regional nodal irradiation in the conservative treatment of breast cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 859–865



- Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B  
 Locoregional recurrence of breast cancer: a retrospective comparison of irradiation alone versus irradiation and systemic therapy.  
 Am J Clin Oncol 15 (1992) 93–101
- Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B  
 Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management.  
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 851–858
- Halverson KJ, Perez CA, Taylor ME, Myerson R, Philpott G, Simpson JR, Tucker G, Rush C  
 Age as a prognostic factor for breast and regional nodal recurrence following breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer.  
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 27 (1993 a) 1045–1050
- Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, Garcia DM, Myerson R, Philpott G, Levy J, Simpson JR, Tucker G, Rush C  
 Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer.  
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 26 (1993 b) 593–599
- Hamilton CS, Nield JM, Adler GF, Clingan PR  
 Results of breast conserving treatment of breast cancer.  
 Acta Oncol 29 (1990) 137–142
- Hammer J, Mazon JJ, Van Limbergen E  
 Breast Boost –Why, How, When ...?  
 Strahlenther Onkol 175 (1999) 478–483
- Harbeck N, Dettmar P, Thomssen C, Henselmann B, Kuhn W, Ulm K, Janicke F, Hofler H, Graeff H, Schmitt M  
 Prognostic impact of tumor biological factors on survival in node-negative breast cancer.  
 Anticancer Res 18 (1998) 2187–2197
- Harms W, Krepien R, Hensley FW, Berns C, Fritz P, Wannemacher M  
 5-year results of pulsed dose rate brachytherapy applied as a boost after breast-conserving therapy in patients at high risk for local recurrence from breast cancer.  
 Strahlenther Onkol 178 (2002) 607–614
- Haybittle JL, Brinkley D, Houghton JA, Hern RP, Baum M  
 Postoperative radiotherapy and late mortality: evidence from the Cancer Research Campaign trial for early breast cancer.  
 BMJ 298 (1989) 1611–1614
- Heimann R, Powers C, Halpem HJ, Michel AG, Ewing CA, Wyman B, Recant W, Weichselbaum RR  
 Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience.  
 Cancer 78 (1996) 1722–1730
- Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G (Hrsg.)  
 TNM Klassifikation maligner Tumoren.  
 Springer Verlag Berlin (1987), 4. Auflage, 99–106
- Hietanen P, Miettinen M, Makinen J  
 Survival after first recurrence of breast cancer.  
 Eur J Cancer 22 (1986) 913–919
- Hoeller U, Tribius S, Kuhlmeiy A, Grader K, Fehlauer F, Alberti W  
 Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores.  
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 1013–1018

- Hölzel D, Engel J, Schmidt M, Sauer HJ  
Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung.  
Strahlenther Onkol 177 (2001) 10–24
- Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, van der Horst A, Pieters BR, Lebesque JV, Mijnheer BJ  
Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation.  
Radiother Oncol 55 (2000) 145–151
- Isaacs C, Stearns V, Hayes DF  
New prognostic factors for breast cancer recurrence.  
Semin Oncol 28 (2001) 53–67
- Iyer RV, Hanlon A, Fowble B, Freedman G, Nicolaou N, Anderson P, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M  
Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 47 (2000) 1177–1183
- Jakesz R, Hausmaninger H, Haider K, Kubista E, Samonigg H, Gnant M, Manfreda D, Tschurtschenthaler G, Kolb R, Stierer M, Fridrik M, Mlineritsch B, Steindorfer P, Mittlbock M, Steger G  
Randomized trial of low-dose chemotherapy added to tamoxifen in patients with receptor-positive and lymph node-positive breast cancer.  
J Clin Oncol 17 (1999) 1701–1709
- Janni W, Shabani N, Dimpfl T, Starfinger I, Rjosk D, Peschers U, Bergauer F, Lampe B, Genz T  
Matched pair analysis of survival after chest-wall recurrence compared to mammary recurrence: a long-term follow up.  
J Cancer Res Clin Oncol 127 (2001) 455–462
- Joensuu H, Toikkanen S  
Prognosis of breast cancer with small primary tumor (pT1).  
Acta Oncol 30 (1991) 793–796
- Johansson J, Isacson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B  
Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques.  
Radiother Oncol 65 (2002) 89–98
- Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, Yoshimoto M, Kasumi F  
The incidence of subsequent endometrial carcinoma with Tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma.  
Cancer 82 (1998) 1698–1703
- Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, Singletary SE, Strom EA  
Recursive Partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 50 (2001 a) 397–403
- Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary E, McNeese MD  
The Influence of pathological Tumor Characteristics on locoregional recurrence rates following Mastectomy.  
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 50 (2001 b) 735–742
- Kennedy MJ, Abeloff MD  
Management of locally recurrent breast cancer.  
Cancer 71 (1993) 2395–2409
- Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmochowski CF, Martinez AA, Vicini FA  
Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting.  
Cancer 82 (1998) 127–133

- Kiricuta CI, Tausch JT  
A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma.  
Cancer 69 (1992 a) 2496–2501
- Kiricuta IC, Willner J, Kolbl O  
The importance of axillary diagnosis in breast cancer from the viewpoint of radiotherapists. The results of a retrospective study of 671 patients.  
Strahlenther Onkol 168 (1992 b) 390–396
- Koscielny S, Le MG, Tubiana M  
The natural history of human breast cancer. The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases.  
Br J Cancer 59 (1989) 775–782
- Koscielny S, Tubiana M  
The link between local recurrence and distant metastasis in human breast cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 43 (1999) 11–24
- Krasin M, McCall A, King S, Olson M, Emani B  
Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three- dimensional tools.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 47 (2000) 327–333
- Kurtz JM  
Which patients don't need a tumor-bed boost after whole-breast radiotherapy?  
Strahlenther Onkol 177 (2001) 33–36
- Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, Roth J, Spitalier JM  
Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients?  
J Clin Oncol 8 (1990) 591–598
- Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G  
Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy.  
Radiother Oncol 60 (2001) 247–255
- LENT SOMA tables Breast.  
Radiother Oncol 35 (1995) 34
- Levitt SH  
The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival.  
Cancer 74 (1994) 1840–1846
- Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME  
The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis.  
Cancer 78 (1996) 1035–1042
- Levitt SH, Aeppli D, Nierengarten ME  
The importance of local control in the conservative treatment of breast cancer.  
Acta Oncol 34 (1995) 839–844
- Lievens Y, Poortmans P, Van den Bogaert W  
A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer.  
Radiotherapy and Onkology 60 (2001) 257–265
- Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabar L, Holmberg L  
Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy.  
Ann Oncol 8 (1997) 235–241

- Lind PA, Pagnelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou SM, Light K, Hardenbergh PH  
Myocardial Perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 914–920
- Lindahl J, Strender LE, Larsson LE, Unsgaard A  
Electrocardiographic changes after radiation therapy for carcinoma of the breast. Incidence and functional significance.  
Acta Radiol Oncol 22 (1983) 433–440
- Lindner H, Kneschaurek H  
Radioonkologie.  
Schattauer Verlag, Stuttgart (1996) 133
- Lonning PE  
Treatment of early breast cancer with conservation of the breast.  
Acta Oncol 30 (1991) 779–788
- Lorenz RJ  
Grundbegriffe der Biometrie.  
Fischer-Verlag, Stuttgart (1992) 3.Auflage
- Maessen D, Flentje M, Weischedel U  
Kosmetische Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms.  
Strahlenther Onkol 174 (1998) 251–256
- Marks LB, Hebert M, Bentel G, Spencer DP, Sherouse W, Prosnitz LR.  
To treat or not to treat the internal mammary nodes: a possible compromise.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 29 (1994) 903–909
- Matheson JB, Burmeister BH, Smithers BM, Gotley D, Harvey JA, Doyle L  
Second primary oesophageal cancer following radiation for breast cancer.  
Radiother Oncol 65 (2002) 159–163
- Matsuyama Y, Tominaga T, Nomura Y, Koyama H, Kimura M, Sano M, Miura S, Takashima S, Mitsuyama S, Ueo H, Ohashi Y  
Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan.  
Ann Oncol 11 (2000) 1537–1543
- Maugeri G, Nardo LG, Campione C, Nardo F  
Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer woman.  
Breast J 7 (2001) 240–244
- Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, Arriagada R, Le MG, Blichert-Toft M, van Dongen JA  
Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival.  
Cancer J Sci Am 3 (1997) 6–12
- Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukutomi T, Emi M, Nomizu T  
Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2-associated hereditary breast carcinomam in Japanese woman.  
Cancer 1999 85 (1999) 2200–2205
- Obedian E, Haffty BG  
Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit?  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 44 (1999) 997–1003

Overgaard M, Christensen JJ, Johansen H, Nybo-Rasmussen A, Rose C, van der Kooy P, Panduro J, Laursen F, Kjaer M, Sorensen NE, Gadeberg CC, Hjelm-Hansen M, Overgaard J, Andersen KW, Zedeler K

Evaluation of radiotherapy in high-risk breast cancer patients: Report from the danish breast cancer cooperative group (DBCG 82) trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 1121–1124

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HAT, Jensen MB, Zedeler K

Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast-cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c trial.

N Engl J Med 337 (1997) 949–955

Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby M, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT

Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial.

Lancet 15 (1999) 1641–1648

Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G, Intra M, Rocca P, Prisco G, Veronensi U

Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer.

Q J Nucl Med 2002 46 (2002) 138–144

Pierce LJ, Glatstein E

Postmastectomy Radiotherapy in the management of operable breast cancer.

Cancer 74 (1994) 477–485

Polgar C, Fodor J, Major T, Takacsi-Nagy Z, Kasler M, Hammer J, van Limbergen E, Nemeth G

Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery.

Strahlenther Onkol 178 (2002 a) 597–606

Polgar C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacsi-Nagy Z, Mangel LC, Sulyok Z, Somogyi A, Kasler M, Nemeth G

Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer.

Strahlenther Onkol 178 (2002 b) 615–623

Popanda O, Ebbeler R, Twardella D, Helmbold Gotzes F, Schmezer P, Thielmann HW, von Fornier D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Bartsch H, Chang-Claude J

Radiation-induced DANN damage and repair in lymphocytes from breast cancer patients and their correlation with acute skin reactions to radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 1216–1225

Powell SN, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI

Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 1209–1215

Pukkala E, Kyyronen P, Sankila R, Holli K

Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study.

Int J Cancer 100 (2002) 337 – 341

Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith ICH, Spinellei JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivotto IA

Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer.

N Engl J Med 337 (1997) 956–962

Rayan G, Dawsom L, Bezjak A, Lau A, Fyles AW, Yi QI, Merante P, Vallis KA

Prospective comparison of breast pain in patients participating in a randomized trial of breast-conserving surgery and tamoxifen with or without radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 154–161

- Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Rose MA, Love S, Harris JR  
The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 14 (1988) 3–10
- Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, Falkson G, Falkson HC, Taylor SG 4th, Tormey DC  
Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without radiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group.  
J Clin Oncol 17 (1999) 1689–1700
- Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoa W, Glueck S, Rahim H, Kopp P, Deutschmann H, Merz F, Brandis M, Kogelnik H  
Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients.  
Eur J Cancer 38 (2002) 1607–1610
- Rosen EM, Fan S, Rockwell S, Goldberg ID  
The molecular and cellular basis of radiosensitivity: implications for understanding how normal tissue and tumor respond to therapeutic radiation.  
Cancer Invest 17 (1999) 56–72
- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L  
Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up.  
J Clin Oncol 11(1993) 2090–2100
- Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Johansson H, Rotstein S, Skoog L, Somell A, Theve T, Askergren J, Friberg S, Bergström J, Blomstedt B, Räf L, Silfverswärd C, Einhorn J  
Radiotherapy, Chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: a summary of three randomized trials.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 16 (1989) 629–639
- Rutqvist LE, Johansson H.  
Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry.  
Br J Radiol 61 (1990) 866–868
- Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H.  
Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22 (1992) 887–896
- Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H  
Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial.  
Radiother Oncol 26 (1993) 104–110
- Rutqvist Le, Wallgren A  
Influence of age on outcome in breast carcinoma.  
Acta Radiol Oncol 22 (1983) 289–294
- Saarnak AE, Hurkmans CW, Pieters BR, Valdes Olmos RA, Schultze Kool LJ, Hart AAM, Muller SH  
Accuracy of internal mammary lymph node location using lymphoscintigraphy, sonography and CT.  
Radiother Oncol 65 (2002) 79–88
- Sachs L  
Angewandte Statistik.  
Springer-Verlag, Berlin (1984) 6. Auflage
- Sauer HJ  
Manual Mammakarzinome.  
Zuckschwert Verlag, München 8. Auflage (2001)

- Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP  
Strahlentherapie nach Mastektomie-Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse.  
Strahlenther Onkol 177 (2001) 1–9
- Sautter-Bihl ML, Hültenschmidt B, Melcher U, Ulmer HU.  
Radiotherapy of internal mammary lymph nodes in breast cancer.  
Strahlenther Onkol 178 (2002) 18 – 24
- Sautter-Bihl ML, Bamberg M  
Das Mammakarzinom: Systemerkrankung oder lokales Problem?  
Deutsches Ärzteblatt 97 Heft 1-2 (2000) B34–B39
- Scherer E, Sach H  
Strahlentherapie: Radiologische Onkologie.  
Springer-Verlag, Berlin 4. Auflage (1996) 661–681
- Schleider SA, Schwarz-Boeger U, Jonat W, Kiechle M  
Primary and secondary breast cancer prevention.  
Zentralbl Gynakol 124 (2002) 207–212
- Schmid P, Possinger K  
High-dose chemotherapy in high-risk primary breast cancer.  
Onkologie 25 (2002) 112–120
- Schmidt-Matthiesen H  
Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Schattauer Verlag, Stuttgart (1995) 6. Auflage 530
- Schmitt M, Thomssen C, Ulm K, Seiderer A, Harbeck N, Hofler H, Janicke F, Graeff H  
Time-varying prognostic impact of tumour biological factors urokinase (uPA), PAI-1 and steroid hormone receptor status in primary breast cancer.  
Br J Cancer 76 (1997) 306–311
- Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM, Mayzel K, Osteen RT, Nixon AJ, Pierce S, Connolly JL, Cohen P, Schneider L, Silver B, Recht A, Harris JR  
A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer.  
Cancer 77 (1996) 1094–1100
- Schulze J, Höft E, Kimmig B  
Lebensaltersspezifische Ergebnisse der adjuvanten Radiotherapie des Mammakarzinoms.  
Strahlenther Onkol 176 (2000) 125–130
- Sedlmayer F, Rahim HB, Kogelnik HD, Menzel C, Merz F, Deutschmann H, Kranzinger M  
Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 34 (1996) 1133–1139
- Seegenschmiedt MH, Sauer R  
Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen.  
Strahlenther Onkol 169 (1993) 83–95
- Severin D, Connors S, Thompson H, Rathee S, Stavrev P, Hanson J  
Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with three-dimensional planning.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 633–644
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL  
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of HER-2/neu oncogene.  
Science 235 (1987) 177–182

Sliwinska M, Wojtacki J, Sliwinski W  
Endometrial cancer in patients with breast carcinoma treated with tamoxifen: report of two cases and the literature overview.  
Med Sci Monit 6 (2000) 399–406

Small W, Lurie RH  
Current Status of radiation in the treatment of breast cancer.  
Oncology 15 (2001) 469–476

Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG  
True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (2000) 1281–1289

Solin LJ  
Regional lymph node management in conservation treatment of early stage invasive breast carcinoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 26 (1993) 709–710

Stadler B, Kogelnik HD  
Local control and outcome of patients irradiated for isolated chest wall recurrences of breast cancer.  
Radiother Oncol 8 (1987) 105–111

Storm HH, Andersson M, Boice JD Jr, Blettner M, Stovall M, Mouridsen HT, Dombrowsky P, Rose C, Jacobsen A, Pedersen M  
Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer.  
J Natl Cancer Inst 84 (1992) 1245–1250

Strender LE, Lindahl J, Larsson LE  
Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer.  
Cancer 57 (1986) 929–934

Tienhoven G. van, Mijnheer BJ, Bartelink H, Gonzalez DG  
Quality Assurance of the EORTC trial 22881/10882: Boost versus no boost in breast conserving therapy.  
Strahlenther Onkol 173 (1997) 201–207

Truong PT, Bernstein V, Wai E, Chua B, Speers C, Olivotto IA  
Age-related variations in the use of axillary dissection: a survival analysis of 8038 woman with T1-T2 breast cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 54 (2002) 794–803

Tubiana M, Koscielny S  
The rationale for early diagnosis of cancer—the example of breast cancer.  
Acta Oncol 38 (1999) 295–303

Tubiana M, Koscielny S  
Natural history of human breast cancer: recent data and clinical implications.  
Breast Cancer Res Treat 18 (1991) 125–140

Tubiana M, Koscielny S  
The natural history of human breast cancer: implications for a screening strategy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 1117–1120

Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A  
Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 36 (1996) 1065–1075

Unnithan J, Macklis RM  
Contralateral breast cancer risk.  
Strahlenther Onkol 60: (2001) 239–246



- Ursic Vrscaj M, Kovacic J, Bebar S, Djurisc A, Fras PA, Robic V  
Endometrial and other primary cancers after tamoxifen treatment of breast cancer—results of retrospective cohort study.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 95 (2001) 105–110
- Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzo D, Delle Donne V, De Lellis R, Piotti P, Sacchini V  
Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients.  
Ann Surg 198 (1983) 681–684
- Veronesi U, Valagussa P  
Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery.  
Cancer 47 (1981) 170–175
- Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzi D, Conti R, De Lellis R, Delle Donne V, Piotti P  
Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes.  
Ann Surg 202 (1985) 702–707
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D  
Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series .  
J Natl Cancer Inst 91 (1999) 368–373
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E  
Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.  
N Engl J Med 347 (2002) 1227–1232
- Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, Brown DM, White J, Dmuchowski CF, Kini VR, Martinez A  
The role of regional irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast- conserving therapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 39 (1997) 1069–1076
- Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, East DR, Ayub J  
Survival after first recurrence of breast cancer.  
Cancer 70 (1992) 129–135
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M  
Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer.  
J Clin Oncol 20 (2002) 719–726
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, van Dongen JA  
Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large randomized trials.  
J Clin Oncol 19 (2001) 1688–1697
- Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D  
Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 101 (2002) 58–63
- Vujovic O, Perera F, Dar AR, Stitt L, Yu E, Voruganti SM, Truong PT  
Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence?  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (1998) 869–874

- Wander HE, Nagel GA  
Mammakarzinome–Vorsorge, Therapie, Nachsorge, Besondere Fragestellungen.  
W. Zuckschwert Verlag München (1984) 1–5
- Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML  
Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis.  
J Clin Oncol 18 (2000) 1220–1229
- Willner J, Kiricuta IC, Kolbl  
Does primary tumor affect the prognosis in postmastectomy locoregional recurrence in breast carcinoma?  
Strahlenther Onkol 171 (1995) 18–28
- Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O, Bohndorf W  
Prognostic factors in breast cancer-classification in non-university hospitals.  
Zentralbl Chir 118 (1993) 525–531
- Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O, Bohndorf W  
The prognostic relevance of locoregional recurrence following mastectomy in breast carcinoma.  
Strahlenther Onkol 167(1993 ) 465–471
- Würschmidt F, Willers H, Janik I, Bünemann H, Heilmann HP  
Kombinierte brusterhaltende Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms - Der Einfluß des Intervalls zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn.  
Strahlenther Onkol 173 (1997) 148–154
- Yiangou C, Shousha S, Sinnott HD  
Primary tumour characteristics and axillary lymph node status in breast cancer.  
Br J Cancer 80 (1999) 1974–1978
- Zahl PH, Tretli S  
Long-term survival of breast cancer in Norway by age and clinical stage.  
Stat Med 16 (1997) 1435–1449
- Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni L  
Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation.  
J Clin Oncol 19: (2001) 37–43
- Zucali R, Mariani L, Marubini E, Kenda R, Lozza L, Rilke F, Veronesi U  
Early Breast cancer: Evaluation of the prognostic Role of the site of the primary Tumor. J Clin Oncol 16 (1998) 1363–1366
- Zurrida S, Morabito A, Galimberti V, Luini A, Greco M, Bartoli C, Raselli R, Rossi N, Vessecchia G, Cascinelli N, Veronesi U  
Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer.  
Int J Oncol 15 (1999) 475 - 480

## 8.5. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Anton Atzinger für die Überlassung dieses interessanten Themas danken.

Herrn Bernd Dittmann danke ich für die gute Betreuung und die weiterführenden Anregungen bei der Durchsicht der Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Christine Swoboda, die maßgeblich am Gelingen dieser Arbeit durch die hervorragende Organisation aller Nachforschungen und einer Vielzahl kleiner und großer Hilfestellungen beteiligt ist.

Mein herzlicher Dank gilt allen Mitarbeitern der Strahlentherapie Passau, die mich während des Aktenstudiums und der Datenerhebung tatkräftig unterstützt haben.

Frau Dr. Angela Gindert und Frau Dr. Irene Brandenburg danke ich für die hilfreiche Anregungen und die sorgfältige Durchsicht der Arbeit.

Ferner möchte ich Herrn Dr. Hannes Schimke für seine weitreichende und überaus geduldige Unterstützung bei allen statistischen Problemen danken.

Herrn Helmut Berger gilt mein herzlicher Dank für die kompetente Hilfe bei allen Computerproblemen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter, die mir all die Jahre tatkräftig zur Seite gestanden ist.

Meinem Mann danke ich für die konstruktive Hilfestellung bei Computerfragen und seine seelische Stütze bei der Erstellung dieser Arbeit.

## 8.6. Lebenslauf

### Personalien

Name: Irmgard Maria Singh, geb: Niedermeier  
Geburtsdatum: 17.09.1964  
Geburtsort: Bad Reichenhall  
Familienstand: verheiratet, seit 1994  
Sohn Daniel Arun geb. 1995  
Tochter Mira Melissa geb. 1997  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Ausbildung

1970–1983 Schulen in Ruhpolding, Freilassing und Laufen/Salzach  
1983 Allgemeine Hochschulreife  
1984–1986 Vorklinisches Studium und Physikum an der  
LMU-München  
1986–1990 Klinisches Studium an der TU-München  
1987, 1989, 1990 1., 2., 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1990–1991 Tätigkeit als Ärztin im Praktikum  
Innere Medizin – Onkologie des Klinikums Passau  
1992–1995 Tätigkeit als Assistenzärztin  
Radioonkologische Abteilung des Klinikums Passau  
1995–1998 Erziehungsurlaub  
1998–1999 Tätigkeit als Praxisassistentin in einer  
allgemeinmedizinischen Praxis in Freilassing  
seit 2000 Ärztliche Leitung des Tageshospizes der Hospizbewegung  
Salzburg

Palliativmedizin für Ärzte Kurse 1–3 in Köln und Bonn

Ordentliches Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin

Multidisziplinärer Aufbaukurs für Ärzte und Pflegende in Palliativmedizin Level 2

Leitung eines Qualitätszirkels „Palliativmedizin“ im Landkreis BGL ab 4/04