

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

## **Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie Klinikum rechts der Isar**

**(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)**

Analyse der lokalen Tumorkontrolle nach Strahlentherapie bei  
Mammakarzinom in Abhängigkeit vom operativ-rekonstruktiven Verfahren

Annabel Y. Nestler

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

2. Priv.-Doz. V. R. Seifert-Klauss

Die Dissertation wurde am 17.05.2011 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.06.2012  
angenommen.

# Inhalt

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.    | Einleitung.....  | 4  |
| 2.    | Fragestellung.....   | 8  |
| 3.    | Beschreibung möglicher rekonstruktiver Verfahren.....              | 10 |
| 4.    | Überlegungen vor der Wahl des OP-Verfahrens.....                   | 16 |
| 5.    | Dreidimensionale Bestrahlungsplanung.....                          | 20 |
| 6.    | Bestrahlung und kosmetisches Langzeitergebnis.....                 | 22 |
| 7.    | Patientinnen, Material, Methoden.....                              | 24 |
| 7.1.  | Patientinnen.....  | 24 |
| 7.2.  | Auswahlkriterien.....  | 24 |
| 7.3.  | Material.....  | 25 |
| 7.4.  | Datenerhebung.....   | 26 |
| 7.5.  | Berechnung der Boostgröße.....                                     | 29 |
| 7.6.  | Statistische Methoden.....   | 29 |
| 8.    | Ergebnisse.....  | 32 |
| 8.1.  | Kollektiv der Patientinnen.....                                    | 32 |
| 8.2.  | Alter bei Diagnosestellung.....                                    | 34 |
| 8.3.  | Progression, Lokalrezidiv, Fernmetastasierung.....                 | 36 |
| 8.4.  | Alle Tumorgößen.....   | 37 |
| 8.5.  | Der tumorfreie Resektionsrand.....                                 | 39 |
| 8.6.  | Grading.....   | 40 |
| 8.7.  | Lokalrezidiv und Grading.....                                      | 40 |
| 8.8.  | Lymphknotenstatus.....   | 41 |
| 8.9.  | Menopausenstatus.....  | 42 |
| 8.10. | Immunhistochemie.....  | 44 |
| 8.11. | OP-Verfahren.....  | 49 |
| 8.12. | Die Bestrahlung nach 3D-Planung.....                               | 50 |
| 8.13. | Bestrahlungsdosis auf die Gesamtbrust.....                         | 50 |
| 8.14. | Boost.....   | 50 |
| 8.15. | Kumulative Gesamtdosis.....  | 52 |
| 8.16. | Boostgröße.....  | 53 |
| 8.17. | Lokalrezidive nach operativem Vorgehen.....                        | 54 |
| 8.18. | Boostdosis und Lokalrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgöße..... | 57 |
| 8.19. | Tumorgöße und Rezidivtendenz.....                                  | 58 |
| 8.20. | Todesursache.....  | 58 |
| 9.    | Diskussion.....  | 60 |
| 9.1.  | Alter.....   | 60 |
| 9.2.  | Progression, Lokalrezidive, Fernmetastasen.....                    | 61 |
| 9.3.  | Rezidivverhalten.....  | 65 |
| 9.4.  | Abstand zum Resektionsrand.....                                    | 65 |
| 9.5.  | Grading.....   | 66 |
| 9.6.  | Lymphknoten.....   | 67 |
| 9.7.  | Menopausenstatus.....  | 68 |
| 9.8.  | Immunhistochemie.....  | 69 |
| 9.9.  | 3D-Planung.....  | 71 |
| 9.10. | Boost.....   | 72 |
| 9.11. | Rezidiv nach Plastischer Rekonstruktion.....                       | 74 |
| 10.   | Zusammenfassung.....   | 77 |

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 11. Danksagung .....        | 81 |
| Abbildungsverzeichnis.....  | 82 |
| Tabellenverzeichnis.....    | 83 |
| Abkürzungsverzeichnis ..... | 84 |
| Literaturverzeichnis .....  | 85 |

# 1. Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. Knapp 9% erkranken in ihrem Leben an diesem Tumor. Um den Patientinnen auch in Zukunft die beste Therapie anbieten zu können, ist es wichtig, die eigene Behandlungsqualität zu überprüfen und diese neuesten Erkenntnissen anzupassen.

Es ist in den letzten Jahren möglich geworden, immer mehr Frauen für das Thema Brustkrebs zu sensibilisieren. Vor allem durch die Einführung des Mammographie-Screening-Programms mit Hilfe des digitalen Röntgens ist die Anzahl der Patientinnen, die in einem vergleichsweise frühen Stadium der Erkrankung auffallen und damit größere Heilungschancen haben, gestiegen.

Veronesi hat vor 25 Jahren begonnen, auf eine primäre Mastektomie ungeachtet der Tumorgöße zu verzichten und dabei gezeigt, dass die primäre Amputation der Brust bei kleinen bis mittelgroßen Tumoren keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Teilresektion mit angeschlossener Nachbestrahlung mit sich bringt, sodass die Ablatio zu Gunsten der Segmentresektion aufgegeben wurde.

Viele Anschlußstudien haben diese These bestätigt und aufgezeigt, dass eine zusätzliche Strahlentherapie das Rezidivrisiko noch weiter verringert.

Heute ist bei kleinen bis mittelgroßen Tumoren die Segmentresektion und anschließende Strahlentherapie Goldstandard. Auch die gebesserte Zufriedenheit der Patientinnen ist auf diese Entwicklung zurückzuführen [23, 28, 31, 51, 52, 54, 56, 59, 60, 70, 76, 82]. Parallel dazu wurden die operativen Techniken zur Tumorentfernung und Rekonstruktion der Brust verfeinert, sodass heute bei weit über 70% der Betroffenen ein brusterhaltendes Verfahren gewählt werden kann.

Bei der Entstehung größerer Defekte kommen zur Deckung verschiedenste autologe Schwenktechniken, auch in Kombination mit der Implantation alloplastischen Materials, zum Einsatz.

Im Laufe der letzten Jahre ist die grundsätzliche Entnahme der axillären Lymphknoten des ersten und zweiten Levels unterhalb und hinter dem musculus pectoralis minor bei klinisch negativem axillären Status weitestgehend verlassen worden. Mit Hilfe einer Radionuklid- und / oder Farb-Markierung des Wächterlymphknotens können die ersten Lymphknoten nahe der Brustdrüse markiert und intraoperativ detektiert werden. Sind diese nicht tumorös befallen, wird heute auf einen invasiveren Zugriff auf die Axilla verzichtet. Dies hat sich zu einem anerkannten operativen Verfahren etabliert, welches die postoperative Morbidität der Patientinnen weiter sinken ließ. Gemäß den interdisziplinären S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF 4/2008 ist heute eine multimodale, individuelle Strategie mit dem Ziel des Brusterhaltes in der Mehrzahl gefordert und erfüllbar.

Das Vorgehen einer Ablatio mammae, welches früher an einer Tumorgroße von 5 cm festgemacht wurde, ist heute zu Gunsten einer an die Brustgröße der Patientin angepassten Vorgehensweise verlassen worden.

Hierbei sollten die Brustdrüsenvolumen, das Tumolvolumen sowie die Möglichkeit einer onkoplastischen Rekonstruktion in die partnerschaftliche Therapieplanung mit der Patientin einfließen.

In einem hoch qualifizierten Zentrum ist schon intraoperativ die histopathologische Analyse der Resektionsränder auf Tumorfreiheit im Schnellschnitt möglich. Ziel ist es, bei invasiven Tumoren einen Resektionsrand von mind. 1 bis 2 mm und bei intraductalen Tumoren von mind. 5 mm zu erreichen.

Nach der brusterhaltenden Therapie ist eine anschließende Strahlentherapie des ehemaligen Tumorbettes notwendig. Dazu wird eine Dosis von 50 bis

50,4 Gy über die gesamte Brust, fraktioniert in 25-28 Einzeldosen von 2,0 Gy oder 1,8 Gy, an fünf Tagen pro Woche appliziert. Heute erfolgt die Bestrahlung üblicherweise mit hochenergetischer Photonenstrahlung eines Linearbeschleunigers. Angeschlossen wird eine Boostbestrahlung des ehemaligen Tumorbettes mit 10 bis 16 Gy ebenfalls in Einzeldosen von 2,0 Gy.

Der Wert einer kleinvolumigen Dosiserhöhung im Tumorbett ist für Patientinnen bis zum fünfzigsten Lebensjahr deutlich belegt. Im Jahr 2001 konnten Bartelink et al. [5] zeigen, dass sich die Lokalrezidivrate durch einen kleinvolumigen Boost im Risikoareal um bis zu 50 % reduzierte; dieser Effekt war dabei am deutlichsten bei den jüngeren Frauen mit einem Alter bis incl. 40 Jahren. Üblicherweise wird die Boostbestrahlung perkutan mit einem Linearbeschleuniger als Direktfeld mit Elektronen oder 3D geplant mit Photonen appliziert.

Der neuere Ansatz einer Teilbrustbestrahlung ist nach Empfehlung der Fachgesellschaft GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) seit 2009 für Frauen mit niedrigem Risiko außerhalb von Studien möglich. Hier ist bei über 50-jährigen mit einem Tumor kleiner als drei Zentimeter, ohne Lymphknotenbefall und ohne stattgehabte neoadjuvante Chemotherapie, ein vergleichbares Rückfallrisiko zur konventionellen Ganzbrustbestrahlung mit anschließendem Boost zu erwarten [63].

Nach Ablatio mammae wird die Bestrahlung der Thoraxwand ab einer Tumorgöße über 5 cm, T4-Tumoren, einer R1- oder R2-Situation, Lymphangiosis carcinomatosa sowie bei mehr als drei befallenen Lymphknoten leitliniengemäß durchgeführt.

Neuere Daten von Overgaard weisen sogar auf einen Nutzen schon bei weniger befallenen Lymphknoten hin.

Seit Einführung neuerer Bestrahlungstechniken konnten die postradiogenen Nebenwirkungen an der Haut, der Lunge und am Herzen wesentlich

reduziert werden, was zu einer deutlichen Verbesserung der Befindlichkeit und somit auch der Compliance der Patientinnen beitragen konnte.

Neben der konventionellen zweidimensionalen Planung wird seit einigen Jahren eine CT-gestützte 3D-Planung durchgeführt und entwickelt sich immer mehr zum Standard.

Voraussetzung für die Strahlentherapie ist eine abgeschlossene Wundheilung. Spätestens jedoch acht Wochen postoperativ sollte damit begonnen werden [2,3,4], sofern nicht eine Chemotherapie zum Therapieplan gehört, die vorgeschaltet ist. Gelagert wird die Patientin auf dem Rücken, der Arm der betroffenen Seite wird erhoben und abgewinkelt.

Die Bestrahlungsfelder werden so gewählt, dass ein Sicherheitssaum von 1-1,5 cm neben der Restbrust erfasst wird, um Lagerungsvarianzen und Atembewegungen gerecht zu werden. Zum Schutz der Lunge sollte diese möglichst nur bis 2 cm weit im Strahlengang liegen.

Der Sicherheitssaum für das Boost-Feld ist nicht genau definiert.

Beim EORTC-Boost-Trial allerdings gilt ein Sicherheitssaum von 1,5 cm bei in-sano-operierten Patientinnen als vorgeschrieben, sowie 3 cm Saum im Falle einer R1-Resektion in Anlehnung an Bartelink et al. [5].

Die Bestrahlungsplanung in der Abteilung für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar richtet sich nach den jeweils aktuellen Vorgaben der Fachgesellschaften.

Im Fokus dieser Arbeit steht die lokale Tumor-Kontrolle an der Mamma und zwar 4 bis 9 Jahre nach stattgehabter Bestrahlung. Hierzu wurden sowohl die Aufzeichnungen der Therapieplanung, der Sprechstunde im Klinikum rechts der Isar als auch Meldungen im TRM herangezogen.

## 2. Fragestellung

Seit Beginn der brusterhaltenden operativen Therapie rückt der Ansporn eines akzeptablen kosmetischen Ergebnisses immer weiter in das Interesse der behandelnden Ärzte, wie auch der Patientinnen. Da ein Großteil der Frauen die Erkrankung langfristig überleben, ist eine Wiederherstellung der Körpersilhouette für die Krankheitsbewältigung ein wichtiges Thema.

Nach überstandener onkologischer Behandlung ist es für die Wiedereingliederung in einen normalen Alltag in der Öffentlichkeit und auch im Privaten von großer Wichtigkeit für Frauen aller Altersklassen, dass sie sich nicht ständig mit ihrer asymmetrischen Körperform beschäftigen müssen oder davor Angst zu haben brauchen, dass die abnehmbaren Prothesen auffallen oder verrutschen. Bei steigenden Außentemperaturen sind aufklebbare Prothesen unangenehm zu tragen, und die darunter liegende Haut braucht besondere Pflege.

Die onkoplastische Chirurgie unterstützt die Patientin darin, einen belastenden Lebensabschnitt hinter sich lassen zu dürfen und ihn nicht täglich wieder vor Augen geführt zu bekommen.

In vielen Fällen kann schon während der primären Operation auf dieses Ziel hingearbeitet werden.

Sowohl bei brusterhaltenden OP-Verfahren, wobei mit intraglandulären Schwenklappen der Hebedefekt verschlossen wird, als auch bei der Brustamputation stehen heute verschiedenste wiederherstellende Verfahren zu Verfügung.

Hier kann entweder eine primäre Rekonstruktion mit Eigengewebe, Implantaten, deren Kombination, oder auch sekundär eine Rekonstruktion nach Abschluß der Chemo- und Strahlentherapie gewählt werden.

Die individuelle Entscheidung wird im Gespräch mit der Patientin erarbeitet.

Es stellt sich für uns die Frage, ob das zwischen 2000 und 2005 in der Abteilung für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar behandelte

Patientinnenkollektiv mit intraglandulären Schwenklappen, Mamma-Reduktionsplastiken oder noch aufwändigeren Rekonstruktionen bzw. primären Expander-Einlagen, eine höhere oder niedrigere Lokalrezidivrate aufweist, im Vergleich zu solchen, bei denen diese wiederherstellenden Techniken nicht angewendet wurden.

Beim Rezidiv wird unterschieden nach dem Ort des Auftretens.

Als Lokalrezidiv bzw. lokoregionäres Rezidiv bezeichnet man das Wiederauftreten der Erkrankung im ehemaligen Tumorbett, der darüber liegenden Haut oder im Narbengewebe nach brusterhaltender Therapie bzw. an der Thoraxwand nach Brustamputation. Vorausgegangen ist diesem eine vollständige Eradikation allen malignen Gewebes.

Als Regionalrezidiv wird das Wiederaufflammen der Erkrankung in den ipsilateralen axillären und infraclaviculären Lymphknoten bezeichnet.

Die supraclaviculären Stationen werden als Fernmetastasierung definiert.

Das generalisierte Rezidiv, auch Fernmetastasierung, ist außerdem dann vorhanden, wenn Tumorzellen außerhalb der oben beschriebenen Regionen, so z.B. in den Knochen, der Leber oder im Gehirn nachgewiesen werden.

Schwerpunkt dieser Studie ist das Lokalrezidiv.

### **3. Beschreibung möglicher rekonstruktiver Verfahren**

Bei den brusterhaltenden, rekonstruktiven Operationsverfahren handelt es sich um eine Fülle von Umschneidungsfiguren, die allesamt die Zielsetzung haben, die anatomische Brustform wieder herzustellen.

Welches Verfahren gewählt wird, hängt in hohem Maße von den Ausgangsgegebenheiten ab.

Es gibt hierbei eine Faustregel:

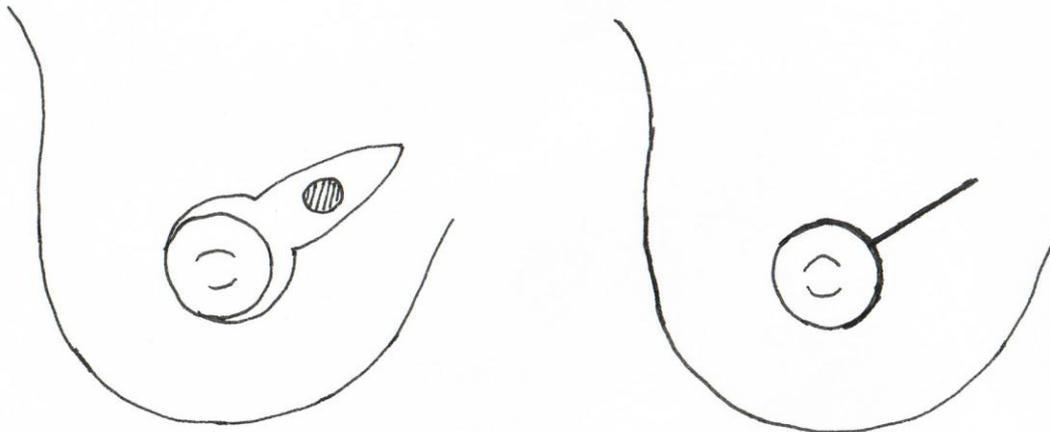
Ist zu erwarten, dass das Brustvolumen um 25% oder weniger verringert wird, so kann der Tumor einfach entnommen werden bzw. werden nach Entnahme Drüsenteile der Umgebung in die Entnahmeloge geschwenkt.

Überschreitet der Tumor 25% des Gesamtdrüsenvolumens, so ist mit einem plastisch akzeptablen Ergebnis nach einer einfachen Schwenkplastik nicht mehr zu rechnen. In diesen Fällen können aufwändige Rekonstruktionen mit der Patientin in Abhängigkeit ihrer körperlichen Konstitution geplant werden.

Dies kann erfolgen als Volumenreduktion, mit einer mastektomie-ähnlichen Reduktionsplastik, häufig auch mit einer Reduktionsplastik der kontralateralen Seite kombiniert bzw. als Volumenersatz, mit autologem, lokal eingeschwenktem, gestieltem Gewebe der unmittelbaren Umgebung. Alternativ bei großen Defekten ist ein Volumenersatz mit weit geschwenktem Gewebe (z.B. Musculus latissimus dorsi [LAT] derselben Seite) oder auch der Gegenseite möglich.

In unserer Erhebung wird das übliche Verfahren die intraglanduläre Lappenplastik sein, wobei der Drüsenkörper vom musculus pectoralis großflächig gelöst und geschwenkt wird, um die Wundränder spannungsfrei und ohne Einziehungen adaptieren zu können.

In Abbildung 1 ist eine mögliche Schnittführung aufgezeigt.

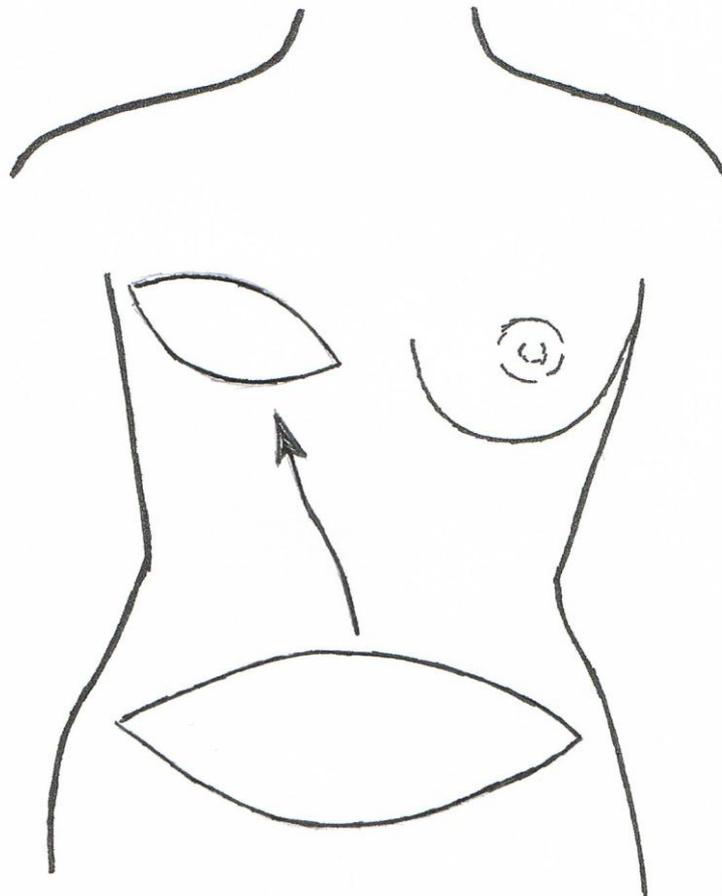


**Abbildung 1: Mögliche Schnittführung einer Schwenklappenplastik**

Bei der Mastektomie wird der gesamte Drüsenkörper entfernt. Besteht der Wunsch der Patientin, die Brust wieder aufzubauen, so stehen alloplastische, also körperfremde Rekonstruktionen mit Expander und sekundärem Wechsel auf ein endständiges Implantat zur Wahl, sowie autologe, körpereigene Rekonstruktionen mit Muskel- oder Muskelhautlappen, geschwenkt, gestielt oder durch Gefäßreanastomosierungen. Die Gewebeentnahmestelle richtet sich nach den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten.

Bei schlaffer Bauchdecke bietet sich ein TRAM-Lappen an (Transverse-rectus-abdominis-Muskulokutanlappen), wobei ein Teil der Bauchdecke als Defektdeckung gestielt nach Untertunnelung in die ehemalige Tumorregion verpflanzt wird. Die Systematik ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die Heberegion erfährt zudem eine Bauchdeckenstraffung.



**Abbildung 2: Systematik einer TRAM-Lappen-Plastik**

Jedoch ist diese Strategie Patientinnen vorenthalten, die schon einen abdominalen Eingriff hinter sich haben, da sich der Heilungsverlauf des darunter liegenden Narbengewebes nachteilig entwickeln kann.

Bei schlanken Patientinnen wird ein Latissimus-dorsi-Lappen (LAT) von ipsi- oder kontralateral vorgezogen, da bei straffer Bauchdecke nicht genügend Material zum Hochzug zur Verfügung steht. Eine schematische Darstellung, wie der Muskel von der selben Seite in den Defekt eingeschwenkt wird, ist in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3: Schema einer ipsilateralen LAT-Plastik**

Um die Tumorloge zu füllen, wird von der selben Seite oder auch der Gegenseite der musculus latissimus dorsi samt einer darüber liegenden Hautinsel gelöst und in den Defekt geschwenkt.

Es verbleibt eine diagonal verlaufende Narbe in der Heberegion.

Kombinationen, z.B. autologe plus alloplastische Verfahren, sind möglich.

Eine Reduktionsmastektomie ist eine weitere Variante, den gesamten Drüsenkörper zu entnehmen und eine Brustform wiederherzustellen, ohne aus der Peripherie zu schwenken oder Kunststoffe zu verwenden.

Möglich ist dies jedoch nur bei genügend Eigengewebe.

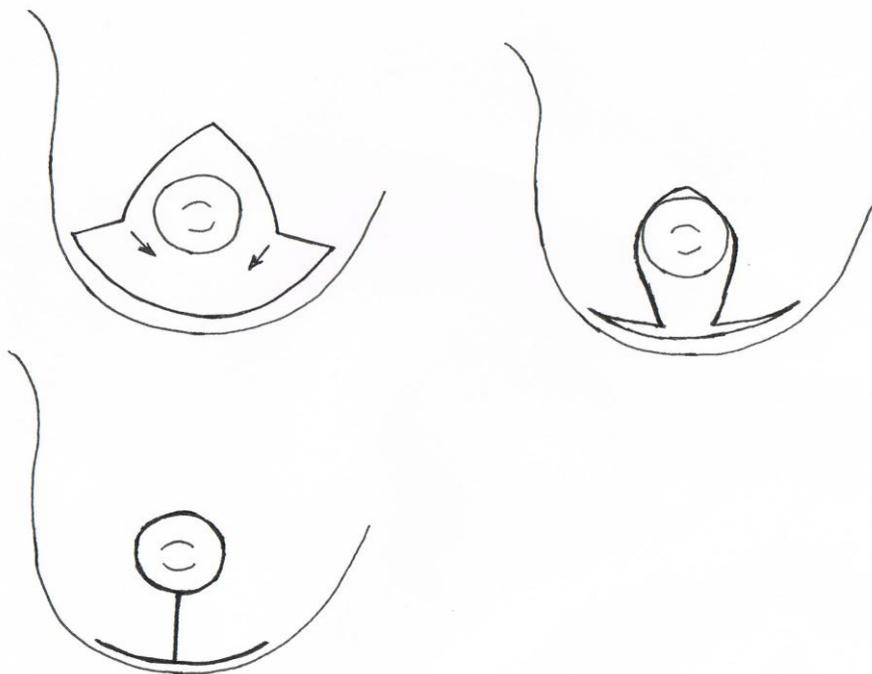
Hat eine Patientin viel Fett in der unmittelbaren Umgebung zur Verfügung, so kann auch nach Entfernung der Brustdrüse eine neue Brust durch Einschwenken des Fettgewebes aus der direkten Nachbarschaft hergestellt werden.

Häufig wird diese Art der Reduktionsmastektomie simultan oder später an der kontralateralen Brust wiederholt, um eine Größenangleichung von rechts und links zu erlangen. Auch orthopädische Überlegungen können zur Angleichung der anderen Seite beitragen, um einen Gewichtsunterschied zwischen rechts und links zu umgehen.

Die übliche Umschneidungsfigur ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die hinterlassene Naht ähnelt einem umgestürzten T.

Auf der onkologisch zu abladierenden Seite wird in aller Regel die Mamille entfernt und kann auf Wunsch der Patientin später rekonstruiert werden



**Abbildung 4: Systematik einer Mammareduktionsplastik**

Es kann eine Rekonstruktion des Nippel-Areola-Komplexes durch Eigengewebe durchgeführt werden; Alternative kann eine Tätowierung sein. Als weiteres Verfahren wird bei ausgewählten Fällen die Skin-sparing-Mastektomie angewendet und erfreut sich immer größerer Beliebtheit. Diese bringt kosmetisch schöne Ergebnisse, ist aber bei Patientinnen mit großen Tumoren oder inflammatorischen Prozessen nicht möglich.

## 4. Überlegungen vor der Wahl des OP-Verfahrens

Entscheidet man sich im Rahmen der gegebenen Leitlinien und im Konsens mit der Patientin zu einem primären Wiederaufbau der Brust, muss eine maßgebliche Frage vom Operateur vor der Planung der Rekonstruktion vorangestellt werden: Muss das OP-Gebiet nach der Operation bestrahlt werden?

Bei der Strahlentherapie werden sowohl die Haut, als auch das darunter liegende Gewebe im Strahlengebiet einer gewissen Belastung ausgesetzt. Selten kann es zu Nahtdehiszenzen und Nekrosen in dem rekonstruierten Areal kommen. Im schlimmsten Fall muss der Expander oder der Lappen komplett entfernt werden; In der Folge leidet das kosmetische Ergebnis.

Bei Wundheilungsstörungen kann es zu einer Verzögerung der Strahlentherapie oder zu einer Reduzierung der Bestrahlungsdosis kommen, was wiederum zu einer erhöhten Rezidivrate führen kann.

Muskel-Haut-Lappen, die schlecht durchblutet sind, weisen ebenfalls eine größere Gefahr auf abzusterben. Es ist also auf eine suffiziente Versorgung des Schwenklappens und auf stabile Durchblutung auch im Stehen und unter täglicher Belastung zu achten.

Wählt man ein Expander-Implantat, so soll dieses die Haut langsam und schonend dehnen, um Hautnekrosen bzw. den Verlust des Implantates zu vermeiden. Der Expander kann nach kurzer Einheilungsphase mittels einer üblichen Spritze über ein Ventil schrittweise gefüllt und somit die jeweilige Beschaffenheit der Haut berücksichtigt werden.

Bestrahlung verursacht komplexe Veränderungen der Gewebebeschaffenheit wie die Gewebefibrose, Verdickung der Gefäßwände und deren Obliteration. Hierdurch kann es zu einer vermehrten Kapselbildung um das Implantat herum oder zu verzögerter Wundheilung kommen.

Zudem kann eine Überstimulation des Immunsystems zu Infektionen führen, gerade an Fremdkörpern.

Ein primär implantatfreies Vorgehen ist daher bei geplanter Strahlentherapie von Vorteil [64].

Welchem augmentativen Verfahren nach Mastektomie zu welchem Zeitpunkt der Vorzug zu geben ist, ist aus rein operativer Sicht unklar.

Einige Studienergebnisse weisen eine erhöhte Komplikationsrate für Expander-Rekonstruktionen aus, die anschließend bestrahlt werden [26, 33, 50, 61, 68]. Autologe Rekonstruktionsverfahren scheinen die anschließende Strahlentherapie besser zu vertragen [49, 71, 81, 82].

Olenius beobachtet sogar grundsätzlich höhere Komplikationsraten bei der expandergestützten Operation als bei autologen Verfahren [61].

Victor et al. haben dazu gegenteilig beobachtet, dass Patientinnen mit einer Prothesen-Augmentation und anschließender Strahlentherapie sehr gute kosmetische Ergebnisse erzielen, welche bei operativem Wiederaufbau mit Eigengewebe nicht zu erlangen waren. Dies könnte aber auch mit der meist kleineren Tumormasse der Prothesen-Gruppe zusammenhängen [79].

Fetthaltige Lappen, wie der TRAM-Flap laufen Gefahr, unter der Bestrahlungstherapie zu schrumpfen, deshalb sollte hier ein zusätzliches Expander-Implantat eingelegt werden, um den entstehenden Volumenverlust anschließend wieder ausgleichen zu können.

Beim LAT kann auf einen zusätzlichen Expander verzichtet werden, da der reine Muskellappen unter der Strahlentherapie nicht atrophiert.

Für kleine Mammae scheint letzteres Verfahren das kosmetisch günstigere zu sein.

Zudem gibt es verschiedene Ansichten über eine eventuelle Verzögerung bei sehr aufwändigen Verfahren. Kontrovers diskutieren hier Mortensen und Allweis. Diese ziehen eine längere Rekonvaleszenz und eine eventuelle Verzögerung bis zur applizierten Chemotherapie nach sich.

Auch andere Grunderkrankungen der Patientin wie Diabetes mellitus oder die Einnahme von Corticosteroiden müssen mitbedacht werden, da sie zu schlechterer Wundheilung und damit zu höheren postoperativen Komplikationsraten führen können. Die Qualifikation des Operateurs spielt eine entscheidende Rolle. Es wird eine Rezidivrate von bis zu 30 % beschrieben [42].

Ebenfalls sind Raucherinnen mit einer höheren Rate an Wundheilungsstörungen belastet.

Diese verzögern den Beginn der Strahlentherapie oder führen zu einer Unterbrechung der Therapie oder dem Verlust des kosmetischen Ergebnisses.

Neben dem Ansatz, zunächst den Tumor zu entnehmen und anschließend eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen, besteht die gleichwertige Möglichkeit, zunächst neoadjuvant eine Chemotherapie zu verabreichen. Bezüglich dem Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie ist in diesem Zusammenhang nur wenig bekannt. Diese kommt meist bei größeren Ausgangsbefunden zur Anwendung bzw. auch bei inflammatorischen Karzinomen, die primär von einem Brustkrebs ausgeschlossen sind. Ziel ist eine präoperative Tumorreduktion. Heute ist der Ansatz, die Chemotherapie neoadjuvant zu applizieren, jedoch immer mehr auf dem Vormarsch, da der Therapieerfolg direkt an der Größenreduktion des Tumors abgelesen werden kann, was sehr zur Motivation der Patientin beitragen kann.

Es darf dann in den neuen Grenzen operiert werden. Eine Mastektomie kommt dann bei immer noch großen Restherden oder multizentrischen Befunden in Betracht [40].

Brustrekonstruktive Verfahren erfreuen sich immer größerer Beliebtheit. Es wird heute bei gut 15% der Patientinnen mit Mastektomie ein Wiederaufbau angestrebt; zunehmend mehr davon als primärer Wiederaufbau. Ursächlich sind hier sicher psychosoziale Aspekte zu benennen [3, 62].

Trotz all dieser ermutigenden Möglichkeiten muss jedoch zuvor genau abgeklärt sein, dass eine erfolgte Rekonstruktion nicht wegen befallener Lymphknoten oder einer Tumorsektion non in sano wieder zunichte gemacht werden muss und somit eine tiefe Enttäuschung der Patientin vorprogrammiert ist.

Nachdem heute bei klinisch nicht befallenen axillären Lymphknoten eine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt wird, ist es gerade in diesen Fällen sinnvoll, dieses Verfahren vorzuschalten, um nicht nach erfolgter Rekonstruktion noch ein zweites Mal die Achselhöhle eröffnen zu müssen, da ein N1 Befund aus onkologischer Sicht dringend revidiert werden muss.

## 5. Dreidimensionale Bestrahlungsplanung

Die während der letzten Jahre zunehmend in die klinische Routine eingeführte 3D-Bestrahlungsplanung wird auch bei einem Teil unserer Patientinnen angewendet. Planungsgrundlage ist eine lückenlose CT-Darstellung des Thoraxabschnittes samt Mammae Rippen, Herz und Lunge, welcher bestrahlt werden soll. Anatomische Besonderheiten wie eine Trichterbrust kommen hier genauer zur Ansicht. Ziel ist es, die Risikoorgane noch besser als bei der zweidimensionalen Bestrahlungsplanung aus dem Strahlengang herauszuhalten.

Individuell werden im transversalen Schnittbild das Zielvolumen und die Risikoorgane, also Lunge und Herz, definiert. Durch die 3D-Planung kann das Strahlenfeld noch individueller durch Blenden und Einschübe angepasst werden. Die folgende Abbildung 5 zeigt eine mögliche Planungssituation mit eingezeichneten Winkeln und der berechneten Energie.

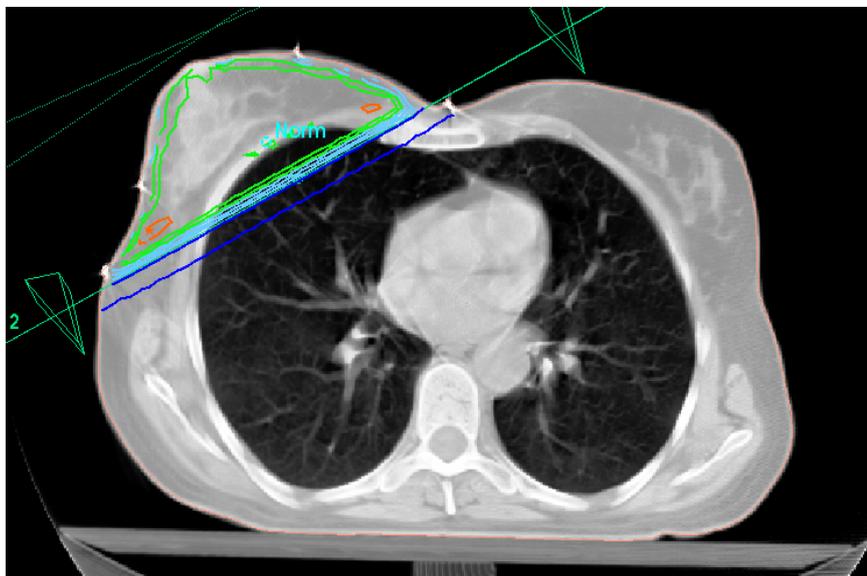


Abbildung 5: 3D-Plan der Applikation der Isodosen

Genauere Darstellungen der Dosis-Volumen-Beziehungen sowohl für das Zielgebiet als auch für umgebende Risikoorgane ermöglichen eine Kontrolle der Dosisinhomogenität im Tumorbett sowie eine exakte Einschätzung der Dosisbelastung in den Risikoorganen.

## 6. Bestrahlung und kosmetisches Langzeitergebnis

Es gibt nur wenige Informationen darüber, wie sich Bestrahlung auf die unmittelbare Umgebung und das Gewebe, die Implantate, Expander und autologen Schwenklappen langfristig auswirkt, da sehr viele Variablen wie die tägliche Dosis, die Gesamtdosis, Boost oder kein Boost, das Bestrahungsverfahren (2D / 3D) bzw. die Energie in ein multifaktorielles Geschehen münden.

Zusätzliche Verfahren wie Chemotherapie oder endokrine Therapie, können die Komplikationen verschärfen.

Als wohl genaueste Studie über diese Problematik gilt die Publikation der Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. Hier wurde gezeigt, dass weder bei einem Boost noch bei der Bestrahlung des HSI-Feldes lokale Folgen für das kosmetische Langzeitergebnis zu erwarten sind. Das HSI-Feld umfasst die Lymphknotenstationen supra- und infraclaviculär, samt der Halsregion ipsilateral.

Lediglich Tamoxifen ließ die Rate an Sekundärheilungen steigen (75% vs. 57%), ebenso die Zahl der Expander-Implantat Komplikationen (58% vs. 0%). Die Fallzahl war hier jedoch sehr niedrig [50].

Im Gegensatz dazu konnte eine Arbeitsgruppe im Massachusetts General Hospital and Boston Medical Center bei ihren Patientinnen unter Tamoxifen keine steigende Komplikationsrate finden [13].

Grundsätzlich muss bedacht werden, dass das Maß der Zufriedenheit einer Karzinompatientin mit dem kosmetischen Ergebnis in Anbetracht der Schwere ihrer Grunderkrankung ein anderes ist als bei einer Patientin, die eine rein kosmetische Korrektur ohne Grunderkrankung an Ihrer Brust hat vornehmen lassen.

Liegt das bestrahlte Gebiet nicht direkt im Bereich des sichtbaren Dekolletees, um so eher wird eine Einziehung oder Veränderung des Kolorits als unwichtig betrachtet. Lediglich bei störenden Hautvorwölbungen in der

Axillarlinie, die bei der Armbewegung hinderlich sind, werden sekundäre Korrekturen in Anspruch genommen.

## **7. Patientinnen, Material, Methoden**

### **7.1. Patientinnen**

Das zu untersuchende Kollektiv besteht aus Patientinnen, die sich in dem Zeitraum zwischen dem 1.1.2000 und dem 31.12.2005 im Rahmen einer Brustkrebsdiagnose einer Strahlentherapie der Brust bei Primärerkrankung unterziehen mussten. Die Frauen sind im Verlauf der Tumorthherapie in der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar zur adjuvanten Therapieplanung vorstellig gewesen.

Da die Klinik für Strahlentherapie auch als ständiger Kooperationspartner mit weiteren Kliniken im Münchener Umkreis agiert, handelt es sich um einen Pool verschiedener Operateure und therapeutischer Ansätze, die jedoch alle im Rahmen der aktuellen S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft handeln.

Die Patientinnen waren neben der Strahlentherapie auch in zusätzliche Therapiestränge eingebunden. 135 haben eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, 622 bekamen eine adjuvante Chemotherapie, 650 haben eine solche systemische Therapie benötigt, 20 haben diese abgelehnt. In einigen Fällen wurde die neoadjuvante Therapie nach der Operation fortgesetzt. Endokrine Medikation wurde an 985 Frauen vergeben, drei haben diese abgelehnt, 303 haben bei negativer Rezeptorkonstellation keine hormonelle Therapie verschrieben bekommen. In 13 Fällen gibt es keine Angaben.

### **7.2. Auswahlkriterien**

Die Kohorte besteht aus Patientinnen mit einem insitu Karzinom oder invasiven Mammakarzinom, die sowohl im Klinikum rechts der Isar als auch in anderen Krankenhäusern der Umgebung operiert und zum Teil neoadjuvant mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

Es wurden Patientinnen mit Erstdiagnosen aller Altersklassen und jeder Tumorgröße erfasst, auch solche mit weit fortgeschrittenem Lokalbefund, solange sie die ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung überlebten.

Primäre Metastasenbestrahlungen und männliche Patienten wurden exkludiert.

Patientinnen, die die Einrichtung wechselten oder die Strahlentherapie vollständig abgelehnt haben, wurden ebenfalls nicht in die Erhebung aufgenommen.

Aus ursprünglich 1951 Nachnamen ergaben sich 1304 Fälle, wobei beidseitige Befunde je Seite einzeln geführt werden.

Unter „brusterhaltender Therapie“ wurden alle Verfahren gebündelt, die nicht mit einer vollständigen Entfernung des Brustdrüsengewebes einhergingen. Diese gliedern sich in zwei Gruppen und zwar solche ohne kosmetische Zusatzverfahren und andere mit eben diesen.

Hierunter wurden alle Angaben der Operateure in den jeweiligen Operationsberichten, wie z.B. „Schwenklappen“, erfasst. Synonym hierzu wurden intraglanduläre Lappenplastik oder Rotationslappen gewertet. Bei allen diesen Verfahren wird direktes Nachbargewebe in den Defekt eingeschwenkt. Überdies waren TRAM-Flaps, LAT-Flaps und Reduktionsmastektomien verschiedener Verfahren sowie Ablationes ohne Wiederaufbau durchgeführt worden.

### **7.3. Material**

Analysiert wurden Papierakten, die in den Archiven des Klinikums rechts der Isar abgelegt sind.

Die Übertragung der zu erhebenden Daten erfolgte nach Aktenstudium in eine selbst generierte Excel-Tabelle (Fa. Microsoft©).

Ausgangspunkt war eine Namensliste aller Patienten, die im Zeitraum 01.01.2000 bis 31.12.2005 in der Sprechstunde der Strahlentherapie zur Bestrahlungsplanung vorgestellt wurden.

Anschließend wurde der weitere Krankheitsverlauf außerhalb des Klinikums rechts der Isar durch Mithilfe des Tumorregisters München abgefragt. Die zur Verfügung gestellten Informationen waren bezüglich der Diagnose Mammakarzinom ungefiltert und mussten um alte Behandlungen und andere Tumorerkrankungen der Patientinnen einzeln bereinigt werden.

In die Analyse sind sowohl konventionell zwei-dimensional geplante Patientinnen als auch CT-simulierte Protokolle eingegangen.

Diese ist in der vorliegenden Analyse bei 24,9% der Patientinnen, (entsprechend 325 Fällen) zur Anwendung gekommen.

Eine dreidimensionale Planung wurde dann vorgenommen, wenn ungünstige anatomische Begebenheiten wie eine Trichterbrust oder ausgeprägte Skoliose mit zu bedenken waren. In diesen Fällen musste besonderes Augenmerk auf den Schutz der Nachbarorgane wie Lunge und Herz gelegt werden.

Sämtliche Planungen wurden für die am Haus installierten Linearbeschleuniger ausgelegt (Siemens Mevatron KD2 mit MLC, 6 und 15 MeV bzw. Siemens Mevatron MX2 mit MLC bei 6 MeV Bremsstrahlung).

#### **7.4. Datenerhebung**

Zunächst wurde eine Liste mit den zu erhebenden Informationen erstellt, die für die Studie relevant sein würden. Hierbei wurde Augenmerk auf das operative Vorgehen gelegt sowie die Planung der strahlentherapeutischen Sequenz aufgeschlüsselt, in die Dosis auf die gesamte Brust und der anschließenden Dosisaufsättigung über der Tumorregion.

Die gewonnenen Angaben wurden während des Aktenstudiums in eine Excel©-Tabelle übertragen.

In der Folge wurde zu jeder Patientin die Akte gesucht, gelesen und die jeweils relevanten Informationen in die Tabelle übertragen.

Seit Beginn des Jahres 2000 ist im Klinikum rechts der Isar das Patientenverwaltungsprogramm „Lantis©“ von der Fa. Siemens© im Einsatz. Es handelt sich hierbei um eine spezielle Software zur Verwaltung von Informationen über onkologische Patienten.

Hieraus wurde eine Namensliste der Patientinnen erstellt, die sich zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2005 in der Abteilung für Strahlentherapie vorgestellt haben und unter der Diagnose ICD C50.x registriert wurden. Über die Geburtsdaten der Patientinnen wurden aus drei verschiedenen Archiven die abgelegten Aufzeichnungen eingesehen. Aus ihnen war das jeweilige stattgehabte leitlinienkonforme operative und radioonkologische Vorgehen zu entnehmen.

In den Patientenakten der Strahlentherapie sind sämtliche histologische Befunde, Operationsberichte, interdisziplinäre Beschlüsse, Konsile und Patientengespräche sowie Bestrahlungspläne abgeheftet. Wurden die Patientinnen von einer anderen Klinik überwiesen, so sind all diese Berichte von den bisherigen Behandlern angefordert worden.

Entnommen wurden:

Der histologische Tumortyp,

die Tumorcharakterisierung nach der TNM-Klassifikation,

das Grading,

Tumorgröße in Millimeter,

der Östrogen-und Progesteron-Status nach International Remmele Score,

der Her2-neu Status,

das operative Verfahren.

Aus den Operationsberichten wurde entnommen, ob und in welcher Weise eine primäre Rekonstruktion vorgenommen wurde. Dazu musste der OP-Bericht vollständig gelesen werden, da die abzufragende Information teils nur umschrieben wurde.

Chemotherapieschemata,  
Art der endokrinen Therapie,  
Herceptin-Therapie,  
3D-Planung,  
die Intensität der Bestrahlung der Gesamtbrust in Gray,  
sowie die Größe des zusätzlichen Boost in cm samt ihrer applizierten Dosis  
in Gray.

Die Boostfeldgröße wurde zusätzlich in Quadratcentimeter umgerechnet.  
Verläufe wie mammakarzinombedingter Tod oder andere Todesursachen  
wurden erfasst.

Es wurden zusätzlich Follow-up-Daten zu den entsprechenden Patientinnen  
aus dem Tumorregister München herangezogen:

Menopausenstatus,  
Verlaufsdaten wie tumorfreies Überleben,  
Lokalrezidiv,  
Fernmetastasierung,  
axilläre Metastasierung,  
Tod,  
tumorbedingt,  
nicht tumorbedingt,  
mammakarzinom-bedingt,  
jeweils mit Ereignisdatum.

Abschließender Stichtag war der 21.12.2009.

In der weiteren Folge konnte die Erhebung mit Hilfe SPSS© statistisch  
aufgearbeitet werden.

## 7.5. Berechnung der Boostgröße

Geht man davon aus, dass die ehemalige Tumorregion in der Mitte des Boostbettes liegt, sollte die Boost-Fläche das Tumorbett allseits mit Sicherheitssaum erfassen. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 6.

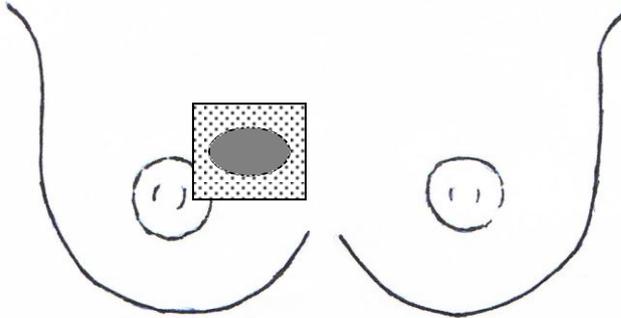


Abbildung 6: Schema des Boostfeldes über dem Tumorbett

Um wieviel überragt das Boost-Feld den ehemaligen Tumor?

Ein Beispiel:

|                      |                   |                      |
|----------------------|-------------------|----------------------|
| Boostfeld Größe z.B. | 5cm x 7 cm        | = 35 cm <sup>2</sup> |
| Tumorgröße z.B.      | 3cm -> 3cm x 3 cm | = 9 cm <sup>2</sup>  |
|                      |                   | <hr/>                |
|                      | Differenz         | = 26 cm <sup>2</sup> |

Das Boost-Feld überlappt das Tumorbett um 26 cm<sup>2</sup>, also im Schnitt 1,27 cm an jeder Seite.

## 7.6. Statistische Methoden

Zur Veranschaulichung einfacher Beziehungen wie Menopausenstatus und Auftreten eines Rezidivs wurden Vier-Felder-Tafeln verwendet.

Bei unserem großen Stichprobenumfang (etwa  $n > 60$ ) wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Hierbei werden die Mittelwerte zweier Gruppen miteinander verglichen.

Um die Vergleichbarkeit von Wahrscheinlichkeiten des Auftretens eines Ereignisses in zwei Gruppen zu erfassen, wurde die Signifikanz (p-Wert) mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Aus der einfachen 2x2-Tabelle lassen sich das Relative Risiko (RR) oder das Odds Ratio (OR) berechnen.

Das Odds Ratio ist das Risiko für ein Ereignis. Es wird berechnet als Quotient der Chance für Exponierte und der Chance für Nicht-Exponierte an etwas zu erkranken.

Bei einem OR von 1,3 ist das Risiko für eine Erkrankung um das 1,3-fache höher in der herangezogenen Vergleichsgruppe.

Das Konfidenzintervall sagt etwas aus über die Präzision eines Mittelwertes in Zusammenschau mit dem ihn umgebenden Vertrauensintervall, ähnlich einer Punktschätzung.

Hier jedoch kann die Signifikanz direkt abgelesen werden.

Zudem weist ein zu breites Vertrauensintervall auf eine zu geringe Stichprobe hin.

Die Signifikanz (auch p-Wert) wird mithilfe einer vorab formulierten Nullhypothese mithilfe eines Signifikanztests überprüft.

Der p-Wert gibt dann die Wahrscheinlichkeit an, mit der man das vorliegende Testergebnis erhält, wenn die Nullhypothese richtig ist.

Ein kleiner p-Wert lässt folgern, dass nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit der Unterschied alleine dem Zufall zugeschrieben werden kann.

Wir haben einen Wert  $p \leq 0,05$  als signifikant beziffert.

Bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  liegt die Wahrscheinlichkeit für einen zufälligen Zusammenhang unter 5 %.

Der Logrank-Test ist ein Verfahren zur Überlebensanalyse zweier oder mehrerer unabhängiger Gruppen.

Bei einer Cox-Regression ist die Zielgröße die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (z. B. Erkrankung oder Tod). Es liegen zensierte Daten vor, das

heißt, dass nicht alle Teilnehmer über die gesamte Studiendauer beobachtet werden konnten.

Als Ergebnis liefert eine Cox-Regression das mittels eines Proportional-Hazards- Modells berechnete Hazard Ratio (HR).

Die Grundannahme ist, dass sich das Risiko in den beiden Gruppen um einen bestimmten Faktor unterscheidet. Die Interpretation von HR und OR ist ähnlich [18].

In einem Beispiel ergibt die Cox-Regression unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren ein statistisch signifikantes HR von 1,66 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,60 - 1,72 für Frauen, die aktuell HRT einnehmen, gegenüber Frauen, die noch nie HRT eingenommen haben.

Dieses HR bedeutet, dass Frauen, die aktuell HRT einnehmen, ein 1,66-fach erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken [6].

Die Kaplan-Meier-Methode dient zum Schätzen der Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Versuchsobjekt ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines Zeitintervalls nicht eintritt.

Sie wird bei Überlebenszeitanalysen angewandt, bei denen nicht alle Individuen der gesamten Testdauer ausgesetzt sind.

Es ergibt sich in der Grafik ein treppenförmiger Verlauf über ein Zeitintervall [45]. In der Legende werden zu jedem Graphen zwei Angaben gezeigt, zum einen die farbliche Benennung und einen vertikalen Strich für das registrierte Ereignis.

## 8. Ergebnisse

### 8.1. Kollektiv der Patientinnen

Analysiert wurden die Daten von 1304 Patientinnen.

Davon waren 1119 (85,8 %) mit einem brusterhaltenden Verfahren versorgt worden, 185 (14,2%) nicht.

928 (71,2%) Frauen erhielten eine einfache Segmentresektion oder Ablatio mammae ohne weitere plastisch-rekonstruktive Technik, 376 (28,8%) Frauen wurden primär rekonstruiert.

Teilt man das Kollektiv in die Gruppe der Brustamputierten und die Gruppe der brusterhaltend Operierten, so lassen sich jeweils die Patientinnen mit und ohne Wiederaufbau unterscheiden. Die ganze Brust wurde ohne weitere Maßnahmen bei 147 von 185 Frauen entfernt, bei 38 wurde ein direkter Wiederaufbau angeschlossen.

Die weitaus größere brusterhaltende Gruppe teilte sich in 781 Frauen ohne kosmetischen Wiederaufbau, hier wurde nur der Tumor entnommen und die Haut darüber verschlossen sowie den anderen 338 Patientinnen, bei denen in der selben Narkose eine rekonstruktive Technik angewendet wurde; teils sind diese auch miteinander kombiniert worden.

**Tabelle 1: Aufteilung nach OP-Verfahren - abladierte Fälle**

| Gesamtanzahl  | Mit / ohne Aufbau | OP-Verfahren             |
|---------------|-------------------|--------------------------|
| Abladiert 185 | Ohne Aufbau 147   |                          |
|               | Mit Aufbau 38     | Reduktionsmastektomie 11 |
|               |                   | Expander 10              |
|               |                   | LAT 9 (5 mit Expander)   |
|               |                   | Thoraxwandplastik 4      |
|               |                   | TRAM 3                   |
|               |                   | Bauchdecke 1             |

Eine Aufstellung der verschiedenen Verfahren ist in Tabelle 1 für die abladierten und in Tabelle 2 für die brusterhaltend operierten Frauen dargestellt.

**Tabelle 2: Aufteilung nach OP-Verfahren - brusterhaltend operierte Fälle**

| Gesamtanzahl           | Mit / ohne Aufbau | OP-Verfahren   |
|------------------------|-------------------|--|
| Brusterhaltend<br>1119 | Ohne Aufbau 781   |  |
|                        | Mit Aufbau 338    | Intraglanduläre Verschiebelappen 305<br>Reduktionsmastektomie 30<br>Expander 1<br>LAT 1<br>Thorakoepigastrisch 1 |

Verfahren wie LAT-Flap, Reduktionsmastektomie oder Expander sind in beiden Gruppen zur Anwendung gekommen.

Eine Übersicht bietet Tabelle 3. 305 (23,4%) von 1304 Patientinnen haben eine kosmetische Rekonstruktion im Sinne einer intraglandulären Schwenklappenplastik nach Segment- oder Quadrantektomie bekommen.

11 Patientinnen (0,8%) wurden mit einer Expanderprothese versorgt. Eine Latissimus-dorsi-Lappenplastik (LAT) wurde bei 10 Frauen (0,8%) angewendet. 3 mal (0,2%) wurde ein TRAM-Flap durchgeführt. Eine onkoplastische Reduktionsmastektomie auf der befallenen Seite konnte bei 41 (3,1%) Patientinnen zur Anwendung kommen. Einmal wurde ein Thorako-epigastrisch-gestielter Lappen transplantiert.

**Tabelle 3: primärer Wiederaufbau**

|                               | Anzahl | Prozent |
|-------------------------------|--------|---------|
| Ohne Wiederaufbau             | 928    | 71,2    |
| intraglanduläre Lappenplastik | 305    | 23,4    |
| Expander/Prothese             | 11     | 0,8     |
| Latissimus-dorsi-Lappen       | 10     | 0,8     |
| Reduktionsmastektomie         | 41     | 3,1     |
| Bauchdecke                    | 1      | 0,1     |
| Thorako-epigastrisch          | 1      | 0,1     |
| Thoraxwandplastik             | 4      | 0,3     |
| TRAM-Flap                     | 3      | 0,2     |
| Total                         | 1304   | 100,0   |

Bei vier (0,3%) Patientinnen musste ein großer Thoraxwanddefekt nach Ablatio mit einer Thoraxwandplastik gedeckt werden. Solche Verfahren kommen nur bei ausgeprägten Hautdefekten zum Einsatz.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 8,34 Jahre, bei einem 95%-Konfidenzintervall von 8,1 - 8,5.

## 8.2. Alter bei Diagnosestellung

Im Alter zwischen 50 und 67 Jahren ist der Anteil der Rekonstruktionen am höchsten, was mit dem Erkrankungsgipfel des Mammakarzinoms zusammenfällt. Die Patientinnen waren am Tag der Diagnosestellung zwischen 25 und 88 Jahre alt. In unten aufgeführter Abbildung 7 ist zu erkennen, dass sich die meisten in einem Alter um 62,5 Jahre befanden.

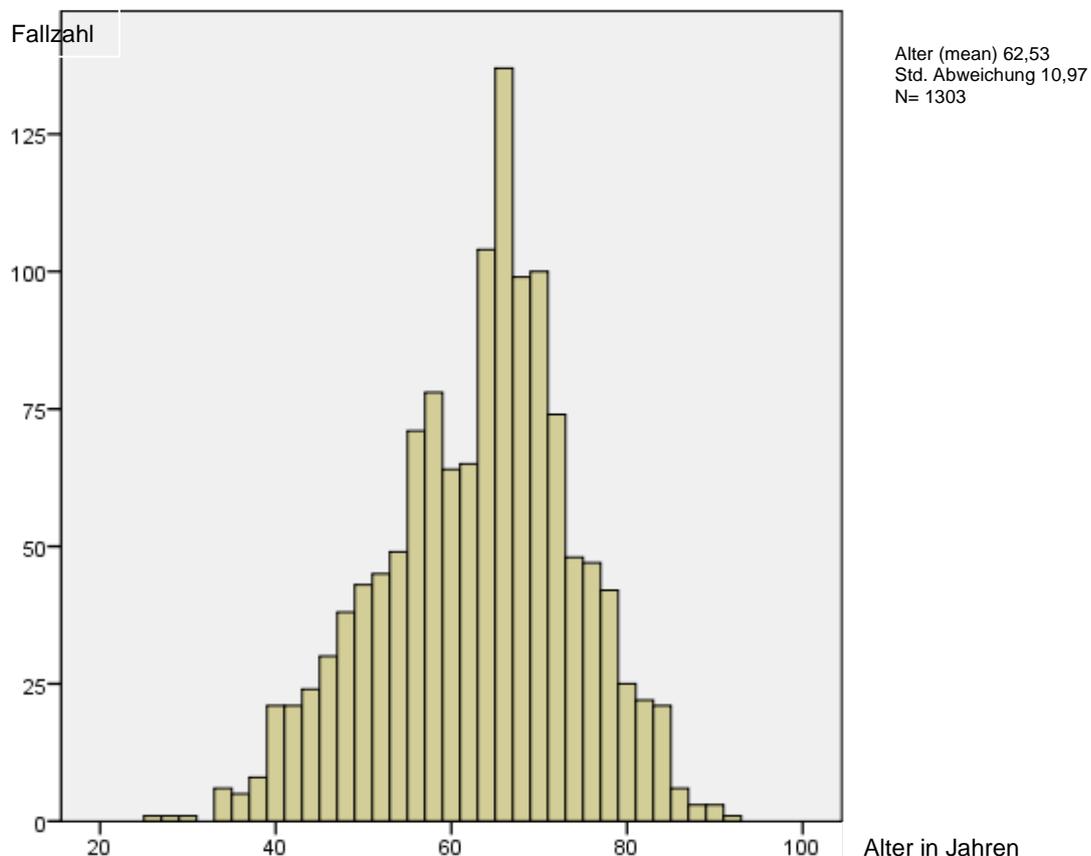


Abbildung 7: Alter in Jahren bei Erkrankungsbeginn

Differenziert man den Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf das Alter der Patientin bei Diagnosestellung, so waren 99 (7,6%) Frauen 40 Jahre alt oder jünger, das 40. Lebensjahr überschritten haben dem Altersgipfel entsprechend 1205 (92,4%) (siehe auch Tabelle 4).

**Tabelle 4: Alter bei Erstdiagnose**

| Alter        | Anzahl | Prozent |
|--------------|--------|---------|
| Bis 40 Jahre | 99     | 7,6     |
| Ab 41 Jahre  | 1205   | 92,4    |
| Total        | 1304   | 100,0   |

Werden die Lokalrezidive nach dem Alter der Patientin gesplittet, so ist folgendes zu ermitteln gewesen:

Jahre bis zum Lokalrezidiv bei Frauen bis 40 Jahre:

Kein Lokalrezidiv für 80 (84,2%) Fälle und Mean 3,709 Jahre bis zum Auftreten eines Lokalrezidives in 15 (15,8%) Fällen von 95 in dieser Sparte.

Jahre bis zum Lokalrezidiv bei Frauen ab 41 Jahre

Kein Lokalrezidiv für 1142 (96,3%) Fälle sowie Mean 2,731 Jahre bis zum Auftreten eines Lokalrezidives in 44 (3,7%) Fällen von insgesamt 1186 in dieser Altersgruppe.

Tabelle 5 fasst dies noch einmal zusammen.

Betrachtet man nun die beiden Altersgruppen getrennt, so ist festzustellen, dass bei jungen Frauen das Lokalrezidiv nach 3,71 Jahren auftritt, bei älteren aber schon nach 2,73 Jahren.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 8,34 Jahre, 95%-Konfidenzintervall 8,1 – 8,5.

**Tabelle 5: Zeit bis zum Lokalrezidiv**

| Jahre bis Lok Rez   |                | Lokalrezidiv nein | Lokalrezidiv Ja | Total |
|---------------------|----------------|-------------------|-----------------|-------|
| Frauen bis 40 Jahre | Fälle          | 80                | 15              | 95    |
|                     | Fehlend        | 3                 | 1               | 4     |
|                     | Mean in Jahren |                   | 3,7093          |       |
| Frauen ab 41 Jahre  | Fälle          | 1142              | 44              | 1186  |
|                     | Fehlend        | 17                | 2               | 219   |
|                     | Mean in Jahren |                   | 2,7311          |       |

Über den T-Test für unabhängige Stichproben lässt sich ermitteln, dass die zeitliche Differenz im Auftreten der Rezidive in den beiden Altersgruppen mit  $p=0,142$ , 95%-Konfidenzintervall 0,3 – 2,3 nicht signifikant ist.

### 8.3. Progression, Lokalrezidiv, Fernmetastasierung

Es wurde der Verlauf bis zum ersten Ereignis beobachtet. Dabei wurde gesplittet in lokales und fernmetastasiertes Ereignis. Nachfolgend werden die registrierten Meldungen aufgeführt:

Es ist ersichtlich, dass von unseren ausgewerteten Patientinnen im Beobachtungszeitraum 181 Fälle (13,9%) in Progression gemeldet wurden. Bei den übrigen 1123 Frauen war bis zum Abschluß der Erhebung am 21.12.2009 kein Fortschreiten der Erkrankung entdeckt worden.

Nachfolgend sind die Ergebnisse in Tabelle 6 angeführt.

**Tabelle 6: Krankheitsverlauf**

| progrediver Verlauf | Progress n / % | Lokalrezidiv n / % | Fernmetastasierung n / % |
|---------------------|----------------|--------------------|--------------------------|
| Ja                  | 181 / 13,9%    | 62 / 4,8%          | 136 / 10,4%              |
| Nein                | 1123 / 86,1%   | 1242 / 95,2%       | 1168 / 89,6%             |

Lokalrezidive sind bei 62 (4,8%) Frauen zu verzeichnen gewesen, bei 1242 (95,2%) ist der Tumor bis zum Ende der Erhebung in der selben Brustdrüse nicht wieder aufgetreten. Bei den Meldungen bezüglich der Fernmetastasierung verhält es sich wie folgt:

Von 1304 Fällen haben 136 (10,4%) im Beobachtungszeitraum eine Fernmetastasierung erlebt.

Doppelnennungen sind hierbei naturgemäß möglich, denn eine Frau kann simultan an mehreren Organen einen Progress erleiden.

1168 (89,6%) blieben ohne Entdeckung von Fernmetastasen. 138 Frauen verstarben, davon 27 tumorunabhängig, bei 6 war die Ursache nicht ersichtlich, 93 mammakarzinombedingt und 12 erlagen anderen Tumoren.

Ein so ausgedehnter Befall der Lymphknoten, dass man zusätzlich zur Mamma auch die paraclaviculären Lymphabflußwege (so genanntes HSI-Feld) bestrahlen musste, war bei 225 Patientinnen der Fall. 15 von ihnen entwickelten ein lokales Rezidiv. Deziierter kann auf die genaue Lokalisation der Rezidiv-Tumore nicht eingegangen werden, da hierzu die Angaben nicht vorliegen.

#### **8.4. Alle Tumorgößen**

In unserer Auswertung sind alle Tumorstadien erfasst, sowohl T1- und T2-Karzinome, als auch T3- und T4- Karzinome und primär metastasierte Situationen. Der Aufteilung liegt die TNM-Klassifikation maligner Tumore der Union internationale contre le cancer UICC, 5. Auflage 1997 und 6. Auflage 2002 zu Grunde.

In dieser wird der Befund klinisch „c“, histopathologisch „p“ oder nach vorangegangener tumorspezifischer Therapie „y“ eingestuft. Entscheidend ist der Durchmesser der Tumorgöße, gemessen in Zentimetern. Tabelle 7 stellt die Verteilung der Patientinnen unserer Erhebung dar. Die meisten Tumore befanden sich in den Gruppen pT1b (182 Pat/14,0%), pT1c (518 Pat /39,8%) und pT2 (306 Pat./23,4%). Der größte Anteil war also zwischen 1,0 cm und 2,0 cm groß. Das sind genau die Tumore, die mit großer Wahrscheinlichkeit von den Frauen selber oder von den betreuenden Gynäkologen in der Früherkennung getastet werden.

**Tabelle 7: T-Klassifikation, Verteilung der Patientinnen und deren Rezidive**

| pT    | pT<br>n | pT<br>% | yT   | yT<br>n | yT<br>% | Lok-<br>Rez.<br>n | Lok-<br>Rez.<br>% |   |
|-------|---------|---------|------|---------|---------|-------------------|-------------------|---|
| pTX   | 7       | 0,59    | yTX  | 4       | 3,17    | 0                 | 0                 | Ein Primärtumor kann nicht beurteilt werden.  |
| pT0   | 3       | 0,26    | yT0  | 21      | 16,66   | 0                 | 0                 | Kein Anhalt für einen Primärtumor.  |
| pTis  | 48      | 4,05    | yTis | 3       | 2,38    | 1                 | 1,72              | Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor                                     |
| pT1   | 0       | 0       | yT1  | 0       | 0       | 0                 | 0                 | größte Tumorausdehnung kleiner als 2 cm.  |
| pT1a  | 45      | 4,05    | yT1a | 12      | 9,52    | 7                 | 12,07             | größte Tumorausdehnung kleiner als 0,5 cm.  |
| pT1b  | 182     | 15,45   | yT1b | 7       | 0,56    | 5                 | 8,62              | größte Tumorausdehnung mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm.   |
| pT1c  | 518     | 43,97   | yT1c | 27      | 21,43   | 17                | 29,31             | größte Tumorausdehnung mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm.   |
| pT2   | 306     | 25,98   | yT2  | 32      | 25,30   | 24                | 41,37             | größte Tumorausdehnung mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm.   |
| pT3   | 39      | 16,85   | yT3  | 12      | 9,52    | 1                 | 1,72              | größte Tumorausdehnung mehr als 5 cm.   |
| pT4   | 5       | 0,42    | yT4  | 2       | 1,58    | 1                 | 1,72              | Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut.  |
| pT4a  | 0       | 0       | yT4a | 2       | 2,38    | 0                 | 0                 | Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand.  |
| pT4b  | 19      | 16,13   | yT4b | 3       | 0,2     | 1                 | 1,72              | Tumor jeder Größe mit Ödem incl. peau d'orange, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust direkter Ausdehnung auf die Brustwand. |
| pT4c  | 4       | 0,34    | yT4c | 0       | 0       | 1                 | 1,72              | Kriterien T4a bzw. pT4a und T4b bzw. pT4b gemeinsam.  |
| pT4d  | 2       | 0,17    | yT4d | 1       | 1,26    | 0                 | 0                 | Entzündliches Karzinom.   |
| Summe | 1178    | 100,0   |      | 126     | 100,0   | 58                | 100,0             |   |

Im unserem Patientengut konnten wir beobachten, dass die Größe des Tumors vor der Operation und der anschließenden Strahlentherapie keinen Einfluss hat auf das Risiko ein lokales Rezidiv zu entwickeln. Hierzu haben wir die Tumorklassifikation aller Fälle, auch der neoadjuvant therapierten mit der jeweiligen Anzahl der Rezidive in ihrer T-Gruppe mittels Chi-Square-Test verglichen. Das Ergebnis spricht mit  $p=0,01$  gegen einen Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und dem späteren Rückfallrisiko. Fraglich ist, ob

die Beobachtungszeit, oder die geringe Zahl an beobachteten Rezidiven hier einen Einfluss auf das Resultat haben.

### 8.5. Der tumorfreie Resektionsrand

Der Resektionsrand ist eine Größe, die in vielen Fällen nicht mehr exakt evaluierbar war. Um ein lokal schönes Ergebnis zu erzielen, ist der Operateur um einen ausreichenden, jedoch nicht verschwenderischen Sicherheitsabstand zum Tumor bemüht. Im Zuge dessen, musste häufig nach Rücksprache mit den Pathologen am Schnellschnittplatz nachreseziert werden. Damit ist die millimetergenaue Angabe zum Sicherheitsabstand naturgemäß nicht mehr möglich.

Wurde der von den Leitlinien geforderte Abstand vom invasiven Tumor zum Resektionsrand nicht eingehalten, ist vom Pathologen im abschließenden Bericht der Befund immer als R1 deklariert worden. 40 Fälle sind als R1 und fünf als R2 befundet worden. In diesen Fällen ist meist eine Nachresektion aus anatomischen Gründen (wegen der Thoraxwand) nicht möglich gewesen. 1226 (94,0%) Tumore waren in sano, also R0- reseziert. Bei unklaren Situationen hat es Rücksprachen zwischen den Strahlentherapeuten und den Operateuren und Pathologen gegeben. In einem Einzelfall ist auch der Wunsch der Patientin auf Brustserhalt maßgebend für die nicht durchgeführte Nachresektion gewesen. Eine Übersicht hierzu gibt Tabelle 8.

**Tabelle 8: Resektionsrand**

| R     | Anzahl | Prozent |
|-------|--------|---------|
| 0     | 1226   | 94,0    |
| 1     | 40     | 3,1     |
| 2     | 5      | 0,3     |
| x     | 34     | 2,6     |
| Total | 1304   | 100,0   |

## 8.6. Grading

Das histopathologische Grading (G) zur Beurteilung des Malignitätsgrades invasiver Karzinome erfolgt nach der Gradeinteilung von Bloom und Richardson modifiziert nach Elston und Ellis [25].

Grading 1 (G1) gut differenziertes Karzinom mit geringer Malignität

Grading 2 (G2) mäßig differenziertes Karzinom mit mittlerer Malignität

Grading 3 (G3) schlecht differenziertes Karzinom mit hoher Malignität

In dieser Erhebung war die Verteilung folgendermaßen:

Siehe auch Tabelle 9.

G1 132 Fälle (10,7%), G2 616 Fälle (49,7%), G3 487 Fälle (37,6 %).

69 Patientinnen sind ohne Grading gemeldet worden. Darunter befinden sich auch 51 Patientinnen mit einem reinen Ductalen Carcinoma in situ (DCIS), da hier kein Grading vergeben wird.

**Tabelle 9: Grading**

| Grading            | Anzahl | Prozent |
|--------------------|--------|---------|
| 1,00               | 132    | 10,1    |
| 2,00               | 616    | 47,2    |
| 3,00               | 487    | 37,6    |
| Total              | 1235   | 95,0    |
| Fehlende<br>+ DCIS | 18+51  | 5,0     |
| Total              | 1304   | 100,0   |

## 8.7. Lokalrezidiv und Grading

In der Gruppe der gut differenzierten G1-Tumore sind von 128 vier (3,0%) mit lokalem Wiederauftreten gemeldet worden. In der G2 Gruppe sind es 18 (2,9%) von 598. In der G3 Gruppe sind 38 (7,8%) von 449 Patientinnen neu erkrankt. 65 Datensätze waren nicht auswertbar. Ein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Risiko eines erneuten Auftretens des Tumors an derselben Stelle ist nicht ersichtlich, p-Wert=0,08 OR 1,013 Tabelle 10.

**Tabelle 10: Lokalrezidiv / Grading**

|                   |            | Grading |        |        |        | Total  |
|-------------------|------------|---------|--------|--------|--------|--------|
|                   |            | 1       | 2      | 3      | 4      |        |
| Lokalrezidiv Nein | Summe      | 128     | 598    | 449    | 4      | 1179   |
|                   | In Prozent | 97,0%   | 97,1%  | 92,2%  | 100,0% | 95,2%  |
| Lokalrezidiv Ja   | Summe      | 4       | 18     | 38     | 0      | 60     |
|                   | In Prozent | 3,0%    | 2,9%   | 7,8%   | 0,0%   | 4,8%   |
| Total             | Summe      | 132     | 616    | 487    | 4      | 1239   |
|                   | In Prozent | 100,0%  | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

### 8.8. Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus ist einer der Prognose-Parameter für das Überleben der Frauen. Sind die Lymphknoten bei Erstdiagnose nicht befallen, so beträgt die 5-Jahres-Überlebenschance 80%. Bei vier befallenen Lymphknoten sinkt sie bereits auf 20%.

In unserer Analyse konnte bei 1092 Patientinnen der Nodal-Status erfasst werden. Die Aufstellung ist auch aus Tabelle 11 entnehmbar.

709 (64,9%) hatten keinen Lymphknotenbefall, bei 292 (26,7%) konnte N1 deklariert werden, es waren also 1-3 Lymphknoten betroffen.

61 (4,7%) Fälle mit N2 sowie 30 (2,3%) Fälle mit N3 Status bei Erstdiagnose.

**Tabelle 11: Lymphknoten**

| Nodalstatus | Anzahl | Prozent | Prozent |
|-------------|--------|---------|---------|
| 0           | 709    | 54,3    | 64,9    |
| 1           | 292    | 22,4    | 26,7    |
| 2           | 61     | 4,7     | 4,7     |
| 3           | 30     | 2,3     | 2,3     |
| Total       | 1092   | 83,7    | 100,00  |
| Fehlende    | 212    | 16,3    |         |
| Total       | 1304   | 100,0   |         |

Bei 212 Patientinnen blieb der Befund unklar; darunter waren Frauen, die die axilläre Lymphonodektomie abgelehnt haben wie auch Patientinnen mit sehr kleinen Befunden, bei denen in zurückliegenden Jahren eine ALNE als nicht notwendig erachtet wurde.

### **8.9. Menopausenstatus**

Die meisten Patientinnen waren entsprechend des Altersgipfels der Erkrankung postmenopausal.

Das bedeutet, dass die letzte Periode mindestens 12 Monaten vor der Erkrankung stattfand.

Jüngere Patientinnen mit aktivem Zyklus wurden als prämenopausal erfasst. Entnommen wurden diese Angaben aus den Meldungen des Tumorregisters eine Erhebung aus den Aufzeichnungen der Strahlentherapie war hierzu nicht möglich.

Es sind 1134 Nennungen des Menopausenstatus zu verzeichnen gewesen. 292 (25,7 %) davon prämenopausal und 842 postmenopausal (74,3 %). 170 Datensätze waren nicht auswertbar, da einige Angaben über den Menopausenstatus unklar blieben.

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse nochmals zusammengefasst.

**Tabelle 12: Lokalrezidiv und Menopausen-Status over all**

|              |      |            | Menopause |        | Total  |
|--------------|------|------------|-----------|--------|--------|
|              |      |            | Nein      | ja     |        |
| Lokalrezidiv | Nein | Summe      | 271       | 814    | 1085   |
|              |      | In Prozent | 92,8%     | 96,7%  | 100,0% |
|              | Ja   | Summe      | 21        | 28     | 49     |
|              |      | In Prozent | 7,2%      | 3,3%   | 100,0% |
| Total        |      | Summe      | 292       | 842    | 1134   |
|              |      | In Prozent | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

Von den Prämenopausalen haben 271 (92,8%) kein Lokalrezidiv und 21 (7,2%) ein lokales Rezidiv entwickelt. Bei den Postmenopausalen waren 814 (96,7%) ohne und 28 (3,3%) mit einer erneuten Tumormasse in der selben Brust zu verzeichnen gewesen.

Der Chi-Square-Test ist mit  $p=0,005$  hoch signifikant. Man kann postulieren, dass Frauen in der Prämenopause ein signifikant höheres Risiko haben, an einem lokalen Rezidiv zu erkranken, als jene nach der Menopause.

Diese Entwicklung zeigt sich allerdings erst im späteren Verlauf, denn fünf Jahre nach der Diagnosestellung ist das Risiko für eine prämenopausale Frau an einem lokalen Rezidiv zu erkranken mit  $p=0,060$  nur tendentiell erhöht.

**Tabelle 13: Metastase und Menopausen-Status**

|           |      |            | Menopause |        | Total  |
|-----------|------|------------|-----------|--------|--------|
|           |      |            | Nein      | Ja     |        |
| Metastase | Nein | Summe      | 275       | 763    | 1038   |
|           |      | In Prozent | 98,6%     | 97,3%  | 97,6%  |
|           | ja   | Summe      | 4         | 21     | 25     |
|           |      | In Prozent | 1,4%      | 2,7%   | 2,4%   |
| Total     |      | Summe      | 279       | 784    | 1063   |
|           |      | In Prozent | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

Beim Metastasierungsverhalten sieht es wie folgt aus:

Von den insgesamt 279 prämenopausalen Frauen haben vier (1,4%) eine Metastase diagnostiziert bekommen, von den 784 postmenopausalen haben 21 eine Tumorausssaat entwickelt, das sind 2,7%. Bei 241 Datensätzen war eine Analyse wegen fehlender Angaben nicht möglich.

Berechnet man den Chi-Square-Test für die Metastasierungshäufigkeit bezogen auf die Zyklusaktivität der Patientin, so ist diese Berechnung nicht signifikant.  $p=0,239$ . Das geht auch aus Tabelle 13 hervor.

## **8.10. Immunhistochemie**

### **Rezeptor-Status**

Der Rezeptor-Status wird via semiquantitativer Immunhistochemie bestimmt. Er wird mit dem International Remmele Score (IRS) bewertet.

Das entnommene Gewebe wird mit Antikörpern inkubiert und gefärbt und anschließend nach einem Punktesystem gezählt und ausgewertet.

Der Score wird wie folgt bewertet:

0-2 negativ, 3-4 schwach positiv, 6-8 mäßig positiv, 9-12 stark positiv.

Zur Vereinfachung haben wir alle Scores von 0-2 als negativ sowie alle Scores 3-12 als positiv gezählt.

Das Wissen über die Hormonrezeptor-Eigenschaften des Tumors ist therapeutisch eminent wichtig, da wir bei positivem Status die Möglichkeit haben, das Tumorwachstum über die orale Applikation antiendokriner Medikamente zu hemmen. Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren werden getrennt voneinander bestimmt.

**Tabelle 14: multivariate 5-Jahre-Überlebensanalyse bei Lokalrez. und BET**

| Zielgröße            | Nach 5 Jahren<br>Signifikanz p | Nach 5 Jahren<br>Odds Ratio | Overall survival<br>Signifikanz p | Overall survival<br>Odds Ratio |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Tripple negativ      | 0,887                          | 0,933                       | 0,518                             | 0,727                          |
| Tumordurchmesser     | 0,468                          | 1,009                       | 0,062                             | 1,021                          |
| Progesteron-Rezeptor | 0,963                          | 1,023                       | 0,899                             | 1,058                          |
| Östrogen-Rezeptor    | 0,016                          | 0,308                       | 0,024                             | 0,380                          |
| Boost                | 0,810                          | 1,010                       | 0,112                             | 1,064                          |
| Menopausenstatus     | 0,060                          | 0,506                       | 0,027                             | 0,487                          |
| Grading              | 0,269                          | 1,440                       | 0,375                             | 1,284                          |

Betrachtet man die beiden großen Gruppen der Frauen, welche mit bzw. ohne intraglanduläre Lappenplastik brusterhaltend operiert wurden, in einer multivariaten Analyse, fünf Jahre nach der Diagnosestellung so fällt auf, dass allein das Fehlen des Östrogenrezeptors mit  $p=0,016$  ein signifikantes Risiko für ein lokales Rezidiv darstellt.

Tendentiell lebt auch die prämenopausale Patientin mit einem höheren Lokalrezidivrisiko ( $p=0,060$ ), welches jedoch nach fünf Jahren nicht signifikant ist. Am Ende unserer Analyse verändert sich diese Entwicklung zu Ungunsten der Prämenopausalen mit einer signifikanten schlechteren Verlauf ( $p=0,027$ ). Das Risiko bezüglich der Tumorgröße ist nach fünf Jahren in unserer Analyse, speziell bei den brusterhaltend therapierten Patientinnen nicht signifikant und es bildet sich auch im Verlauf nur im Trend ab, dass der größere Tumor einen ungünstigeren Verlauf nehmen wird.

Das Grading, fehlende immunologische Eigenschaften, sowie die Boostdosis nehmen keinen Einfluss auf das lokale Tumorverhalten. Zusammenfassend ist das auch aus Tabelle 14 zu entnehmen.

## Her2-neu

Her2-neu ist ein epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, der auf der Tumorzellmembran angesiedelt ist. 20% der Mammakarzinome weisen eine Überexpression des Onkogens Her2-neu auf. Der Pathologe vergibt einen Score zwischen 0 und 3+. Score 0 oder 1+ ist als negativ anzusehen.

Bei Score 2+ wird zur weiteren Verifizierung eine FISH-Hybridisierung durchgeführt und dann nach Gewichtung als 1+ oder 3+ gewertet.

Her2-neu 3+ wird als positiv gewertet.

Die Bestimmung dieser Aminosäure war zu Erhebungsbeginn noch nicht bei allen Behandlern stringent etabliert, hat aber im Laufe der Zeit Einzug in die S3-Leitlinien genommen und wird nun bei allen Neuerkrankungen aus dem Tumor selbst bzw. bei neoadjuvanten Ansatz aus dem stanzbiologisch entnommenen Gewebe bestimmt.

Der Her2-neu Status wurde bei 1187 Frauen erhoben, in 117 Fällen war er nicht dokumentiert.

Positiv wurden 272 Fälle (20,9%) bewertet, negativ 915 (70,2%).

Stratifiziert man nach dem Auftreten von Lokalrezidiven, so stellt man fest, dass 39 (4,3%) der 876 Her-2neu-negativen Fälle ein Lokalrezidiv entwickelt haben, im Vergleich zu 18 (6,3%) der 269 Her-2neu-positiven. Über den Gesamtzeitraum betrachtet lässt sich kein signifikanter Zusammenhang mit  $p=0,16$  erkennen.

Die selbe Fragestellung in Hinblick auf das Fernmetastasierungsrisiko lässt den Schluß zu, dass mit  $p=0,02$  hier sehr wohl ein signifikanter Zusammenhang herzustellen ist. In der Gruppe der Her-2neu-negativen Frauen haben 82 (9,0%) eine Fernmetastasierung entwickelt, von den Her-2neu-positiven 39 (13,6%).

## Triple-Negativität

Wenn bei der immunhistochemischen Aufbereitung alle drei Marker negativ ausfallen, so spricht man von Triple-Negativ (TN). Dabei sind weder Östrogen-Rezeptoren noch Progesteron-Rezeptoren nachzuweisen und Her2-neu ist nicht überexprimierend. Diesen Fällen werden besonders schlechte Prognosen zugeschrieben.

Von unseren 152 triple-negativen Frauen haben 17 (11,2%) ein Lokalrezidiv erlitten. 3 Fälle (2%) haben Metastasen bekommen. 8 waren diesbezüglich nicht auswertbar. Vergleicht man diese Hochrisikogruppe mit den 1118 Daten anderer immunhistochemischer Konstellationen, so ist zu erkennen, dass bei den nicht-triple-negativen (nTN) Frauen nur in 52 Fällen (4,7%) der Fälle ein Lokalrezidiv auftaucht. Die Signifikanz ist mit einem p-Wert von  $p=0,000$  in der univariaten Analyse sehr deutlich.

Bezüglich der Fernmetastasierung ist die günstigere Gewichtung zu den nicht-triple-negativen vergleichbar mit 24 (2,1%) von 1118 Datensätzen.

Fernmetastasenfreiheit in Prozent

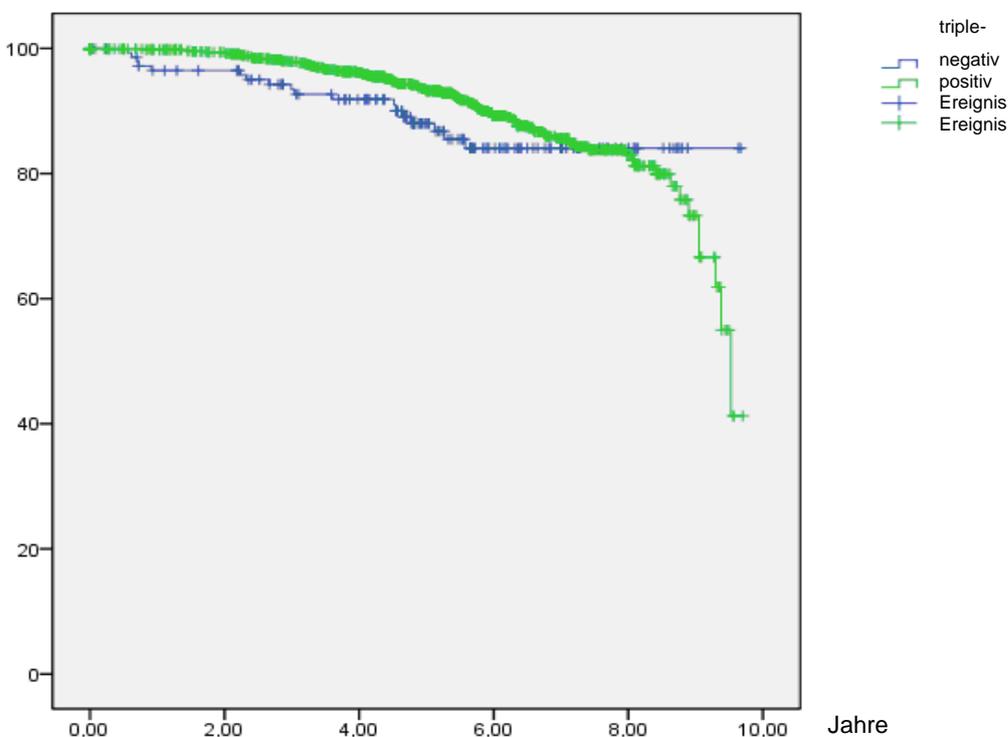


Abbildung 8: Nachbeobachtungszeit in Jahren

Stellt man den Verlauf graphisch dar, wie in Abbildung 8, so ist erkennbar, dass die Frauen in der unten beginnenden Kurve mit den Triple-negativen Nennungen rascher versterben als die restlichen.

Zum Ende der Erhebung wird der Verlauf unschärfer wohl auch wegen der immer geringer werdenden Zahl der lebenden Triple-negativen Patientinnen.

## 8.11. OP-Verfahren

Wir haben die verschiedenen operativen Ansätze und Techniken daraufhin betrachtet, ob eine gewisse Altersgruppe zu einem speziellen Verfahren tendiert.

Es zeichnete sich ab, dass die Frauen ohne Wiederaufbauplastik um durchschnittlich zwei Jahre älter sind als die mit Schwenklappenplastik Behandelten. Bei den aufwändigen Verfahren mit langen Narkosezeiten und großen Wundflächen sind eher jüngere Patientinnen zu finden (siehe Tabelle 15).

Frauen mit einer LAT sind im Median 41,5 Jahre, Patientinnen mit Bauchdeckenplastik 53 Jahre, TRAM-Flap-Operierte durchschnittlich 51 Jahre alt. Bei der Reduktionsmastektomie ist die älteste Patientin 73 Jahre alt gewesen.

**Tabelle 15: Alter und OP-Verfahren**

|                   | Kein Wieder-aufbau | Intragl. Lappen-plastik | Reduk. mast-ektomie | Expander/ Prothese | LAT   | Bauch -decke | Thorako Epigast. | Thorax-wand-plastik | TRAM-Flap |
|-------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|-------|--------------|------------------|---------------------|-----------|
| Valide            | 928                | 305                     | 41                  | 11                 | 10    | 1            | 1                | 4                   | 3         |
| Fehlend           | 0                  | 0                       | 0                   | 0                  | 0     | 0            | 0                | 0                   | 0         |
| Mean              | 58,28              | 56,29                   | 55,32               | 47,82              | 42,80 | 53,00        | 33,0             | 67,5                | 49,33     |
| Median            | 60,00              | 58,00                   | 54,00               | 46,00              | 41,50 | 53,00        | 33,0             | 68,0                | 51,0      |
| Min.              | 27                 | 25                      | 36                  | 38                 | 26    | 53           | 33               | 59                  | 40        |
| Max.              | 88                 | 83                      | 73                  | 65                 | 61    | 53           | 33               | 75                  | 57        |
| 25%<br>Perzentile | 51,00              | 49,00                   | 47,00               | 42,00              | 35,25 | 53,00        | 33,0             | 61,25               | 40,0      |
| 50%<br>Perzentile | 60,00              | 58,00                   | 54,00               | 46,00              | 41,50 | 53,00        | 33,0             | 68,00               | 51,0      |
| 75%<br>Perzentile | 65,00              | 64,00                   | 64,50               | 52,00              | 52,00 | 53,00        | 33,0             | 73,25               | 57,0      |

### **8.12. Die Bestrahlung nach 3D-Planung**

Die Methode der 3D-gestützten Planung wurde in unserem Kollektiv bei 325 Frauen angewendet; das sind 24,9%, bei den restlichen 979 (75,1%) ist die Bestrahlungsplanung ohne dieses Verfahren durchgeführt worden.

Im Pool der 3D-Bestrahlten sind 16 (4,8%) mit einem Rezidiv gemeldet, in der Gruppe ohne 3D-Bestrahlung sind es 46 (4,7%). Der errechnete p-Wert beträgt 0,87. Daraus lässt sich kein belegter Vor- oder Nachteil das lokale Risiko betreffend erkennen, wenn eine Strahlentherapie mit 3D-Planungssystemen durchgeführt wurde.

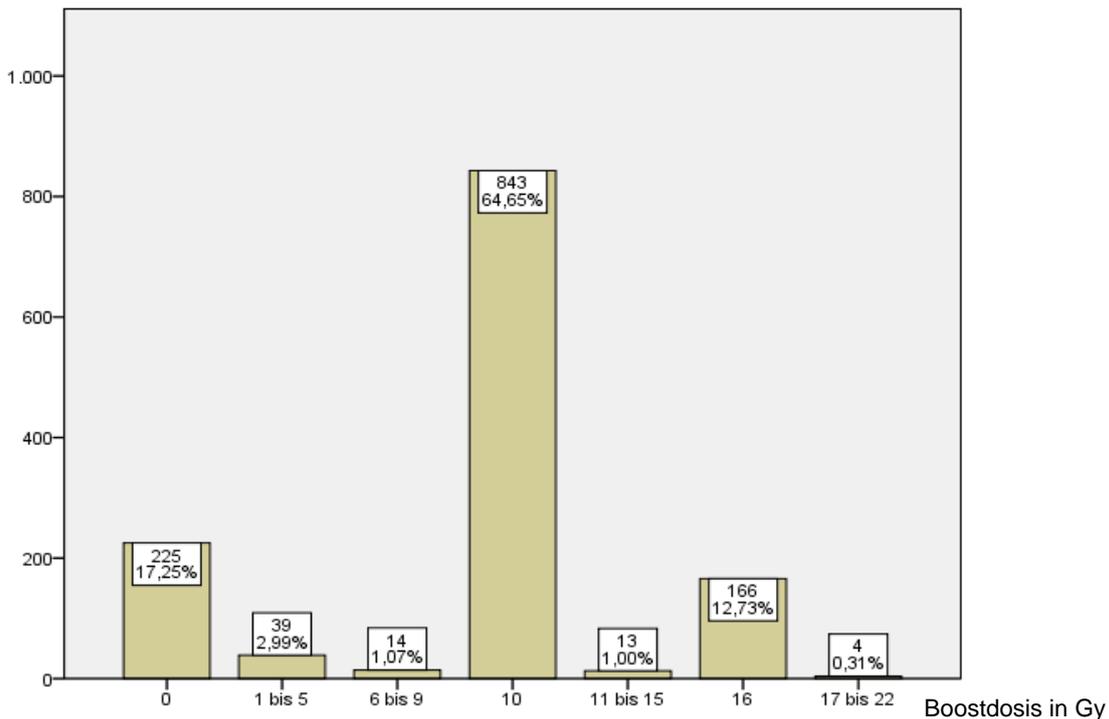
### **8.13. Bestrahlungsdosis auf die Gesamtbrust**

Erfasst wurden alle aufgezeichneten Patientinnen. Wie in den Leitlinien vorgegeben, ist in diesem Kollektiv zu erkennen, dass außer in wenigen Fällen eine Bestrahlung von 50 Gy à 2 Gy auf die Restbrust oder die Thoraxwand nach Ablatio mammae erfolgte. 976 (74,8%) wurden mit 50 Gy, 243 (18,6%) mit 50,4 Gy à 1,8 Gy und 85 (6,5%) mit anderen Dosen bestrahlt.

### **8.14. Boost**

Anschließend erfolgte nach brusterhaltender Operation immer und nach vollständiger Brustamputation fallweise eine zusätzliche Aufsättigung des ehemaligen Tumorbettes. Dieser dient der zusätzlichen Sicherheit und wird heute stringent in den Behandlungsplan eingeplant. In der Regel werden zwischen 10 Gy und 16 Gy appliziert. Siehe Abbildung 9.

Anzahl



**Abbildung 9: Boostdosis über ehemaliger Tumorloge**

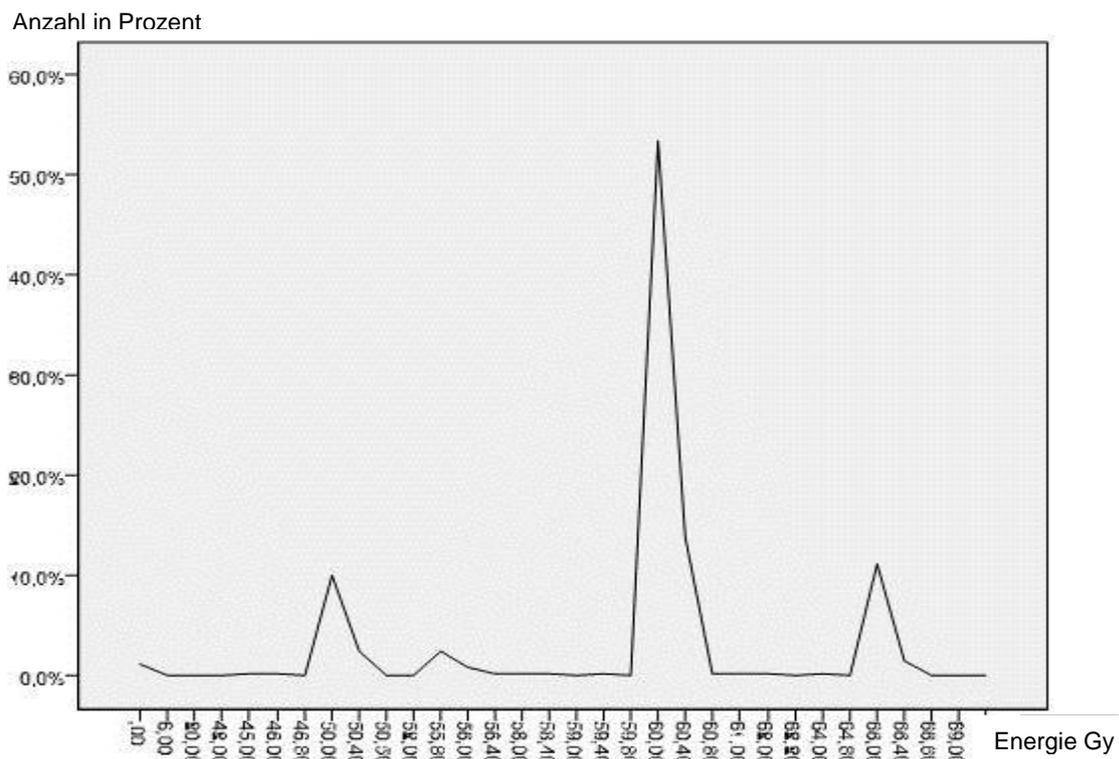
Es wurden die 1080 Patientinnen erfasst, die eine Boostbestrahlung bekamen, 224 Patientinnen erhielten keinen Boost. Hierbei handelt es sich um die Mastektomierten, die keinen Boost benötigen und wenige, bei denen auf einen Boost nach Brusterthalt verzichtet wurde. 843 (64,6%) haben 10 Gy appliziert bekommen, 166 (12,7%) 16 Gy, die restlichen 224 (17,2%) wurden ohne Aufsättigung behandelt, 71 (5,4%) verteilen sich auf alle anderen Dosen zwischen 2 Gy und 22 Gy. Die Dosisaufsättigung über dem ehemaligen Tumorbett wurde wie folgt fraktioniert: 1,8 Gy 5 Erkrankte (0,4%), 2 Gy 1029 (78,9%).

Bei einem Resektionsrand kleiner 3 mm wird in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar mit 16 Gy und nicht wie bei weiterem Sicherheitssaum mit 10 Gy bestrahlt. Dieses Vorgehen ist ein hausinterner Standard, genaue Vorgaben von den Fachgesellschaften bezüglich der zu applizierenden Energie gibt es hierzu nicht. Viele Kliniken verwenden 16 Gy unabhängig von der Gesamtsituation. Vergleicht man die Verhältnisse der Lokalrezidive bezüglich der applizierten Energie, so kommt man zu dem Ergebnis, dass von 806 mit 10 Gy Bestrahlten 37 Frauen ein

Lokalrezidiv erlitten und von 156 mit 16 Gy Bestrahlten 10 Frauen. Es resultiert ein nicht signifikantes Ergebnis mit  $p=0,361$ . Daraus kann abgeleitet werden, dass die Qualität der mit 10 Gy- und mit 16 Gy-Bestrahlten gleich ist. Es kann also auch weiterhin mit dieser im Vergleich niedrigen Dosis geplant und therapiert werden.

### 8.15. Kumulative Gesamtdosis

Addiert man nun die Dosis, die auf die gesamte Mamma appliziert wurde und die Dosiserhöhung über dem ehemaligen Tumorbett, so gelangt man zu der kumulativen Gesamtdosis in Gy. Hierbei wird in der Regel eine Gesamtdosis von 50,0 Gy, 60,0 Gy, 60,4 Gy und 66,0 Gy erreicht.



**Abbildung 10: Gesamt kumulativ**

Mit 50 Gy wurden 132 (10,1%) mit 50,4 Gy 32 (2,5%), mit 60 Gy 698 (53,5%) mit 60,4 Gy 181 (13,9%), mit 66 Gy 145 Patientinnen (11,1%) bestrahlt.

50 Gy und 50,4 Gy haben die Frauen erhalten, die ohne lokale Aufsättigung geführt wurden. 116 (8,9%) der Patientinnen wurden mit anderen Dosen zwischen 0 Gy und 70 Gy bestrahlt. Dargestellt ist dies in Abbildung 10.

### 8.16. Boostgröße

Wie groß ist das Boostfeld in Anbetracht der Tumorgröße, und hat die Boostfeldgröße Einfluss auf die Lokalrezidivfreudigkeit?

Wir haben uns dieser Frage angenommen und folgende Auswertung erarbeitet: Das Maß welches das Boostfeld den ehemaligen Tumor überlappt, in der Tabelle „Boost über Tumor“ genannt, hat keinen Einfluss auf die Rate an lokalen Rezidiven  $p=0,993$ , OR 1,004. Auch das Alter der Patientin mit  $p=0,902$ , OR 0,998, die Größe des ehemaligen Tumors  $p=0,036$ , OR 1,031, der Rezeptor-Status ER  $p=0,128$ , OR 0,459, PR  $p=0,134$ , OR 0,466, der Her2-Status  $p=0,416$ , OR 1,336 und die Gesamtdosis der Aufsättigung  $p=0,478$ , OR 0,982 sowie die Bestrahlungsgesamtdosis mit  $p=0,478$ , OR 0,982 sind in dieser Betrachtung als wegweisend für die Wahl der Boost-Feldgröße heranzuführen.

**Tabelle 16: Multivariate Analyse der Lokalrezidive**

|                             | Signifikanz p | OR    |
|-----------------------------|---------------|-------|
| Alter bei Erkrankungsbeginn | 0,902         | 0,998 |
| Boost über Tumor            | 0,993         | 1,004 |
| Tumorgröße                  | 0,036         | 1,031 |
| Östrogen Rezeptor           | 0,128         | 0,459 |
| Progesteron-Rezeptor        | 0,134         | 0,466 |
| Her2neu                     | 0,416         | 1,336 |
| Boost gesamt                | 0,323         | 1,070 |
| Gesamtdosis                 | 0,478         | 0,982 |
| Lymphknotenbefall           | 0,436         | 1,606 |

Betrachtet wurden alle beobachteten Patientinnen. Diese wurden zu denen, die ein lokales Ereignis zu verzeichnen hatten ins Verhältnis gesetzt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Schwankungen in den Ergebnissen im Vergleich zu Tabelle 14 kommen durch teils fehlende Angaben in den Listen des TRM zustande.

### 8.17. Lokalrezidive nach operativem Vorgehen

Hinsichtlich der Lokalrezidivzahlen bei den verschiedenen Wiederaufbau-Techniken haben wir unser Patientengut dahingehend gefiltert, welche kosmetische Rekonstruktion zur Anwendung kam. Es sind hier nur OP-Vorgehensweisen vor der Strahlentherapie zur Betrachtung gekommen. Eine Auflistung wird in Tabelle 17 ausgewiesen.

**Tabelle 17: primärer Wiederaufbau und Auftreten von Lokalrezidiven**

| Verfahren                     | Lokales Rezidiv |       | Total  |
|-------------------------------|-----------------|-------|--------|
|                               | nein            | Ja    |        |
| Kein Wiederaufbau             | 879             | 49    | 928    |
|                               | 94,7%           | 5,3%  | 100,0% |
| Bauchdecke                    | 1               | 0     | 1      |
|                               | 100,0%          | 0,0%  | 100,0% |
| Expander/Prothese             | 10              | 1     | 11     |
|                               | 90,9%           | 9,1%  | 100,0% |
| intraglanduläre Lappenplastik | 296             | 9     | 305    |
|                               | 97,0%           | 3,0%  | 100,0% |
| LAT-Flap                      | 8               | 2     | 10     |
|                               | 80,0%           | 20,0% | 100,0% |
| Reduktionsmastektomie         | 40              | 1     | 41     |
|                               | 97,6%           | 2,4%  | 100,0% |
| Thorako-Epigastrisch          | 1               | 0     | 1      |
|                               | 100,0%          | 0,0%  | 100,0% |
| Thoraxwandplastik             | 4               | 0     | 4      |
|                               | 100,0%          | 0,0%  | 100,0% |
| TRAM-Flap                     | 3               | 0     | 3      |
|                               | 100,0%          | 0,0%  | 100,0% |
| Total                         | 1242            | 62    | 1304   |
|                               | 95,2%           | 4,8%  | 100,0% |

Von 928 Frauen ohne Wiederaufbauplastik (WAP) haben 879 in der Over-all-Analyse kein Lokalrezidiv und 49 (5,3%) ein Rezidiv erlitten.

Bei den intraglandulär Rekonstruierten waren 296 ohne und 9 (3,0%) mit Wiederauftreten gemeldet. Mit  $p=0,96$  besteht hier kein signifikanter Unterschied.

Reduktionsmastektomien bekamen 41 Frauen, eine (2,4%) hatte einen Rückfall.

Expander-Prothesen wurden 10 implantiert, eine (9,1%) hatte ein lokales Rezidiv.

Eine Bauchdeckenplastik, acht Latissimus-Schwenklappen, eine thorako-epigastrische Anastomosierung, vier Thoraxwandplastiken, drei TRAM-Flaps ergeben 17 andere OP-Verfahren mit zwei Rezidiven bei den Latissimus-Plastiken.

Da es sich hierbei um Einzelfälle handelt, kann keine statistische Gewichtung vorgenommen werden.

Es fällt jedoch auf, dass die 41 Frauen, welche sich einer Reduktionsmastektomie unterzogen und ihnen somit sicher das meiste Brustdrüsengewebe entnommen wurde, am wenigsten Rückfälle erlitten. Nur eine ist hier mit einem Rückfall aufgeführt; was einen Anteil von 2,4% bedeutet.

Betrachtet man isoliert die Frauen, die brusterhaltend operiert wurden und anschließend eine Strahlentherapie mit Boostbestrahlung erhielten, so kann man diese in zwei große Gruppen teilen. Jene 781 mit einer einfachen Tumorentnahme und die anderen 305 mit einer Schwenklappenplastik. 33 Patientinnen unterzogen sich einer aufwändigeren Rekonstruktion.

Der Pool ohne WAP hat 38 Rezidive aufzuweisen, der Schwenklappen-Pool neun.

Es lässt sich mit  $p=0,79$  keine Signifikanz für Unterschiede im Risiko für ein Lokalrezidiv zwischen den beiden Gruppen erkennen.

Das bedeutet, dass die beiden sehr beliebten Vorgehensweisen für die Patientin nicht zum Nachteil sind und die Entscheidung ganz allein im Sinne der Kosmetik getroffen werden kann.

Auch schon in der Verlaufsanalyse nach fünf Jahren zeichnet sich dieser Verlauf ab.

Nachfolgend sind in einer Kaplan-Meier-Analyse die einfachen Segmentresektionen ohne Wiederaufbau denen mit einer intraglandulären Plastik gegenübergestellt.

Lokalrezidive mit / ohne intraglanduläre Lappenplastik

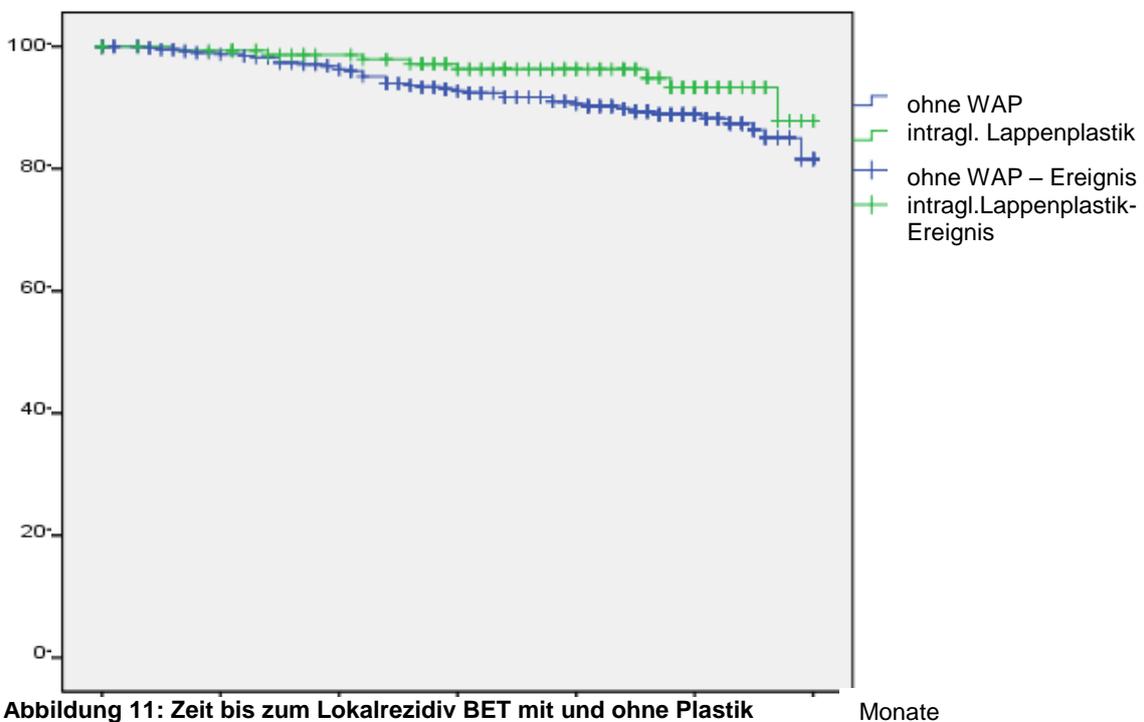


Abbildung 11: Zeit bis zum Lokalrezidiv BET mit und ohne Plastik Monate

In Abbildung 11 ist zu erkennen, dass nach fünf Jahren bei 41 Fällen ohne Wiederaufbau ein Lokalrezidiv zu verzeichnen war und in acht Fällen nach einer intraglandulären Lappenplastik. Es lässt sich mit  $p < 0,082$  keine signifikante Differenz zwischen den beiden Verlaufskurven darstellen.

### 8.18. Boostdosis und Lokalrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Nach Erhebung der Basisdaten haben wir anschließend den Pool nach dem Auftreten eines Lokalrezidives stratifiziert.

In die Analyse sind die Tumorgröße und die dazugehörige Strahlendosis sowie das Rezidivverhalten eingegangen.

Fünf Jahre nach abgeschlossener Therapie haben 110 von 707 Patientinnen einen Rückfall entwickelt; daraus resultiert, dass 84,4% der Patientinnen noch rezidivfrei leben, nach 10 Jahren leben noch über 60% ohne lokale Wiederkehr der Erkrankung.

Der Verlauf ist in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 12 dargestellt.

Zu der Frage, ob die Lokalrezidive genau im ehemaligen Tumorbett auftraten oder in der verbliebenen Mamma in einem anderen Quadranten, ist auf Grund der vorliegenden Aufzeichnungen keine Aussage möglich gewesen.

Überleben mit und ohne Lokalrezidiv in Prozent

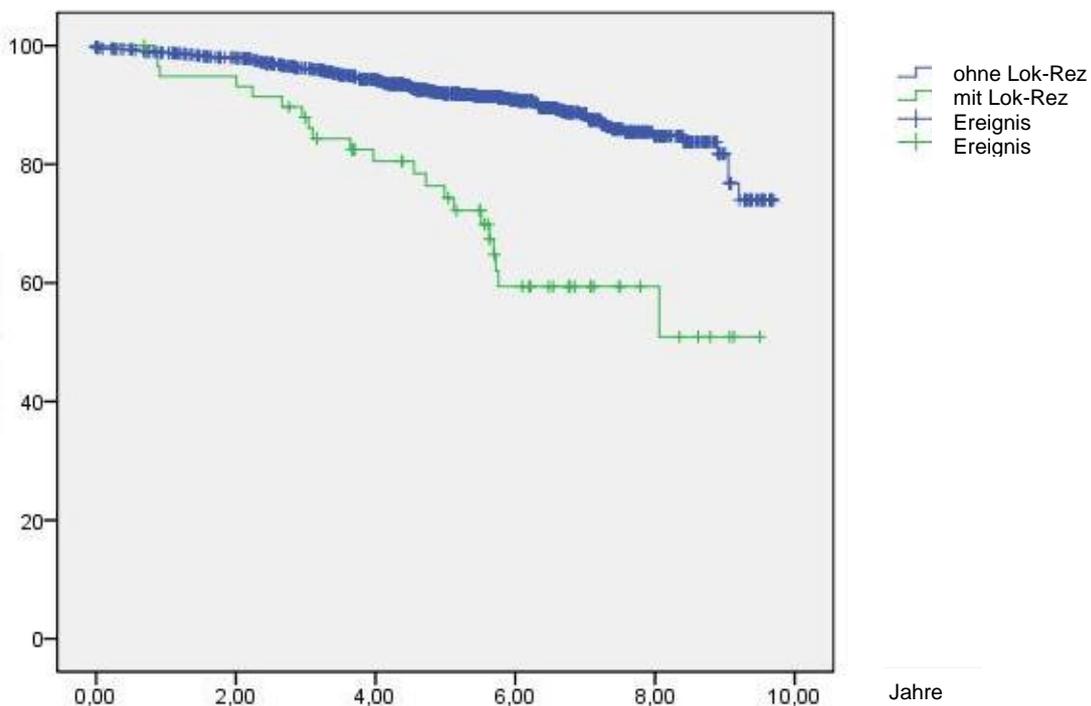


Abbildung 12: Überlebenskurve mit und ohne lokales Rezidiv

## 8.19. Tumorgröße und Rezidivtendenz

Es wird immer wieder festgestellt, dass bei steigender Tumorgröße die Lokalrezidivhäufigkeit steigt.

Bei unseren 58 auswertbaren Fällen hat der Tumor bei der Erstdiagnose im Mittel eine Größe von 1,95 cm aufgewiesen, die Patientinnen, die bisher ohne erneutes lokales Wiederauftreten geblieben sind, hatten einen kleineren Herd von 1,6 cm.

**Tabelle 18: Abhängigkeit von Tumorgröße und Lokalrezidiv**

|               | Kein Lokalrezidiv | Lokalrezidiv |
|---------------|-------------------|--------------|
| Anzahl        | 1192              | 58           |
| Fehlend       | 50                | 4            |
| Mean in cm    | 2,00276           | 2,36034      |
| Minimum in cm | 0,00              | 0,00         |
| Maximum in cm | 11,000            | 10,000       |
| 25% in cm     | 1,20000           | 1,17500      |
| 50% in cm     | 1,60000           | 1,95000      |
| 75% in cm     | 2,40000           | 2,92500      |

Eine signifikante Abhängigkeit von Tumorgröße und Rezidivverhalten können wir nicht feststellen,  $p=0,08$ , OR 1,013. Es lässt sich lediglich eine Tendenz hin zu einem ungünstigeren Verlauf bei größeren Tumoren vermuten, siehe Tabelle 18.

## 8.20. Todesursache

Die tumorbedingten Todesursachen gingen aus den Daten des Tumorregisters München und einem Abgleich aus unseren hausinternen Aufzeichnungen hervor. Es wird unterschieden in tumorunabhängige und tumorabhängige Todesursachen. Nach Aktenstudium konnten wir zusätzlich unterscheiden, ob es sich bei dem Todesfall um eine marmakarzinombedingte Folge, oder um einen anderen Grund gehandelt hat.

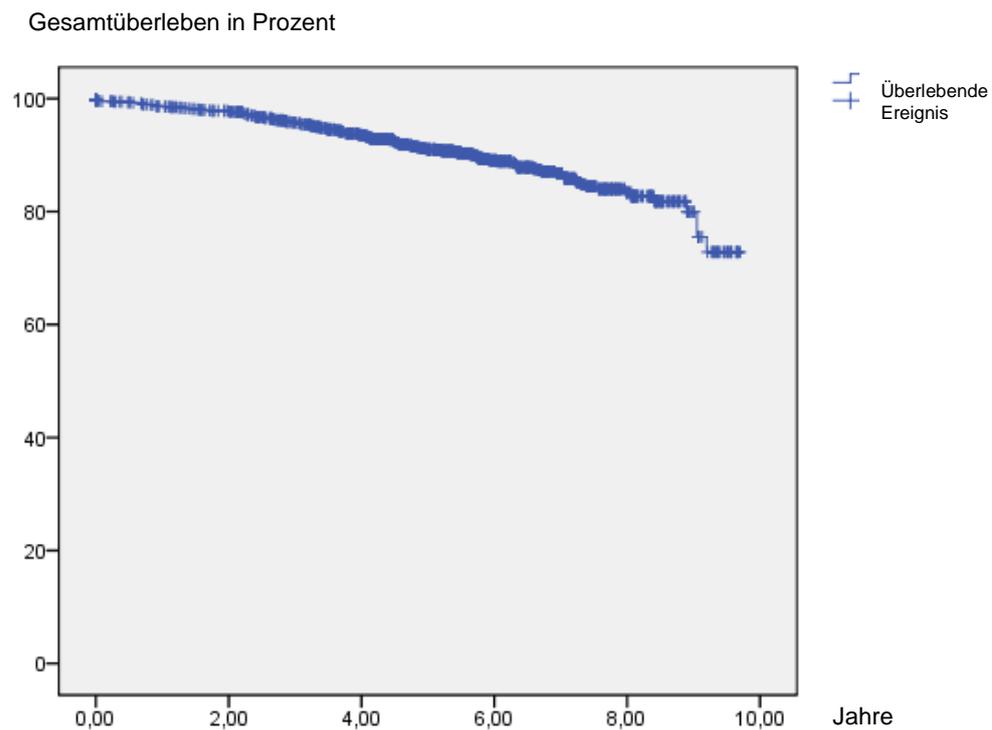
138 Frauen sind verstorben, davon 27 (2,1%) tumorunabhängig.

Bei 6 Fällen (0,5) war die Ursache nicht eruierbar.

93 (7,1%) Frauen sind an ihrem Mammakarzinom verstorben.

12 (0,9%) erlagen andern malignen Erkrankungen.

Abbildung 13 stellt das Gesamtüberleben unserer Patientinnengruppe dar.



**Abbildung 13: Gesamtüberleben**

## 9. Diskussion

### 9.1. Alter

Postmenopausale Patientinnen haben eine geringere Rückfallwahrscheinlichkeit als prämenopausale Patientinnen [15, 38, 32, 55, 78, 81]. In der B-06 Studie des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) zeigte sich, dass das Lokalrezidiv-Risiko mit dem Alter von 50 Jahren nach BET und Strahlentherapie abnimmt [15, 32, 38, 55, 78, 81].

Wir haben zwischen jungen Frauen bis einschließlich 40 Jahre und älteren ab 41 Jahren unterschieden. 99 (7,6%) Frauen waren 40 Jahre alt oder jünger, älter als 40 Jahre waren 1205 (92%).

Bei den jungen Frauen trat das Lokalrezidiv nach 3,38 Jahren ein, bei älteren aber schon nach 2,20 Jahren.

Über den T-Test lässt sich ermitteln, dass die zeitliche Differenz im Auftreten des Rezidivs beider beiden Altergruppen nicht signifikant ist.

Die Feststellung, dass Patientinnen unter 40 Jahre einen Überlebensnachteil haben, ist in Wiesbaden um du Bois nicht beschrieben worden. Hier scheint es die ältere Frau zu sein, die häufiger ein frühes Lokalrezidiv erleidet. Im Gegenteil war hier die Altersgruppe über 70 Jahre bezüglich des Überlebens benachteiligt.

Überdies waren neben einem Alter über 70 Jahren und fortgeschrittener Tumorgöße auch eine Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors (OR 7,2 [1,1- 46,5] 95%-KI;  $p=0,038$ ) und das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs (OR 7,4 [3,3-16,8] 95%-KI;  $p=0,000$ ) mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [20].

Die Rate an Lokalrezidiven ist nicht nur von der Therapiequalität, sondern auch von tumorbiologischen Gegebenheiten abhängig. Als Prognosefaktoren für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs werden z. B. die Anzahl der befallenen Lymphknoten, Tumorgöße, Grading, Hormonrezeptorstatus, Resektionsstatus sowie Fokalität genannt [48].

## **9.2. Progression, Lokalrezidive, Fernmetastasen**

Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf ihres Auftretens kann man die lokoregionären Rezidive in zwei Gruppen unterteilen, nämlich die frühen Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre und die späten Lokalrezidive nach über fünf Jahren. Unsere Erhebung stellt das frühe Rezidiv in den Fokus. Vergleicht man unsere Daten mit den Ergebnissen ähnlicher Studien, so stellt man fest, dass sich die lokale Rezidivquote der Untersuchungen von Recht et al. auf 1% pro Jahr beläuft [66].

In der Arbeitsgruppe um Grosse wurden 1997 ebenfalls jährliche Rezidivquoten um 1%-2% ermittelt [37]. Sowohl die NSABP-B06 Studie als auch ähnliche andere haben die Berechtigung der brusterhaltenden Therapie erfolgreich bestätigt.

Die Überlebensraten sind denen der mit Mastektomie behandelten Patientinnen gleichzusetzen und entwickelten sich zum bevorzugten Verfahren bei Patientinnen in Stadium-I und Stadium-II [66].

Bei R0-Resektion und stringenter Therapie konnten Rückfallquoten von 1% und weniger erreicht werden.

Eine Analyse um du Bois von 1998-2003 am HSK Wiesbaden erbrachte folgende Ergebnisse:

Er konnte die obigen Zahlen nicht bestätigen. 66 von 1313 Patientinnen (5%) entwickelten als erste Manifestation eines Wiederauftretens der Erkrankung ein lokoregionäres Rezidiv. Von diesen waren 41 primär brusterhaltend operiert worden und 25 mussten primär abladiert werden. 60 der 66 Patientinnen hatten eine adjuvante Therapie mittels Chemotherapie, endokriner Therapie oder einer Kombination aus beidem erhalten. In der univariaten Analyse waren junges Alter (<35 Jahre), fortgeschrittene Tumorgröße (T2- und T3/4-Tumoren verglichen mit T1-Tumoren), positiver Nodalstatus, negativer Hormonrezeptorstatus, Lymphangiosis carcinomatosa und undifferenziertes Grading mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs verbunden.

Hinsichtlich der Therapiecharakteristika waren die nicht durchgeführte Strahlentherapie nach BET sowie die nicht durchgeführte endokrine Therapie bei positivem Hormonrezeptorstatus unabhängige Prognosefaktoren.

In der multivariaten Analyse waren T3- und T4-Tumoren, ein positiver Nodalstatus und der negative Rezeptorstatus (ER-/PR-) unabhängige Prognosefaktoren für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs.

In der nach Nodalstatus stratifizierten Analyse fand sich bei den nodal negativen Patientinnen lediglich der negative Hormonrezeptorstatus (ER-/PR-) als unabhängiger Prognosefaktor (OR 2,8 [1,1-7,3] 95%-KI;  $p=0,034$ ) für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs.

Bei den Patientinnen mit positivem Nodalstatus waren zusätzlich zum negativen Hormonrezeptorstatus (OR 3,8 [1,7-8,5] 95%-KI;  $p=0,001$ ) das T-Stadium T3 und T4 gegenüber T1 und T2 mit einem höheren Risiko behaftet (OR 3,9 [1,4–10,8];  $p=0,008$ ) [20].

Des Weiteren postulieren Krauss et al., dass bei der Entstehung des Rezidivs innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Primärtherapie die Patientin eine schlechtere Überlebensprognose hat als bei einem späteren Auftreten [47].

Elder erarbeitete in seiner Studie über das rezidierte Mammakarzinom folgende Daten: 456 (18%) Patientinnen wiesen ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung auf. 15 Patienten erlitten eine Metastasierung in die Knochen, 124 in die Lunge, 57 hepato-gen.

In diese Analyse sind sowohl kleine als auch Tumoren mit einer Größe über 5 cm aufgenommen.

Die Hauptzahl der Ereignisse (58%) trat innerhalb der ersten drei Jahre (im Mittel 2,3 Jahre; 1 Monat bis 25 Jahre) nach der Operation auf. Dabei scheint der Ort der Metastasierung nicht mit dem Zeitpunkt des Auftretens in Zusammenhang zu stehen.

Die Quote lag bei 3,5% im ersten Jahr postoperativ, stieg dann auf 5% im zweiten Jahr und sank auf 4,2% im dritten. Bis zum zehnten Jahr blieb sie bei 3,5% stabil.

Brusterhaltend operierte Frauen hatten hier ein lokales Rückfallrisiko von 4.6%, was signifikant geringer war als nach Mastektomie mit 5.2%) ( $p < 0.001$ ). In dieser Erhebung sind 88% der brusterhaltend operierten Patientinnen nachbestrahlt worden [24].

Diese Werte decken sich mit vergleichbaren Auswertungen von Saphner oder Fisher [27, 69].

Saphner arbeitet zudem heraus, dass mit Größenzunahme des Primärtumors die Relapsquote ansteigt und auch nach Jahren höher bleibt als bei Patientinnen mit geringerer Tumormasse [27, 69].

Die Tumoren sind im Mittel 1,9 cm groß, das entspricht in der Klassifikation p1c. Im Vergleich, ob größere Tumore ein höheres Risiko für lokale Rezidive aufweisen, war zwar ein Unterschied sichtbar, jedoch war dieser mit  $p = 0,08$  nicht signifikant.

Die Lokalrezidivrate bei Elder mit 4,9% nach einer medianen Beobachtungszeit von 4,5 Jahren ist ebenfalls mit anderen Ergebnissen vergleichbar. Nach BET lag in ähnlichen Analysen die Inzidenz für Lokalrezidive zwischen 2% und 12% nach 5 Jahren [8, 16, 21, 22, 37, 41, 80].

Zwei weitere australische Gruppen ermittelten Raten von 4-6% nach 5 Jahren und BET [12, 84].

Der Grund könnte an einem anderen Patientengut liegen, denn hier wurden unselektiert alle Patienten erfasst, die nicht primär metastasiert waren und nicht wie bei anderen, die große Ausgangsbefunde primär von ihren Untersuchungen ausgeschlossen hatten.

Die Arbeitsgruppe um Montgomery kommt zu folgendem Ergebnis:

Bei ihm liegt die Inzidenz der Fernmetastasierung bei knapp über 3% pro Jahr in den ersten 2-3 Jahren und bleibt dann bei 2% bis zum 5. Jahr stabil. Danach fällt sie leicht ab. Dahingegen ist die Rate der Lokalrezidive bei 1-1,5% pro Jahr stabil über diesen Zeitraum.

Bei unserer Gruppe waren 62 (4,8%) Frauen von 1304 mit einem lokalen Wiederauftreten registriert worden. Wir haben einen Pool an Patientinnen

begutachtet, der sowohl mikroinvasive Tumore als auch ausgeprägte Befunde in unsere Erhebung eingeschlossen hat. Alle unsere Patientinnen sind bestrahlt worden, waren also bisher therapie-compliant.

Es ist eine Überlebensrate von annähernd 100 % in den ersten 4 Jahren nach Diagnose ersichtlich, die erst im 4. Jahr auf 89,4% sank.

Dieses gute Resultat ist wohl dem Bestreben zu verdanken, die interdisziplinäre Therapie ständig neu zu evaluieren und zu verbessern.

Die einweisenden gynäkologischen und onkologischen Abteilungen sind allesamt spezialisiert und betreuen eine große Zahl an Mammakarzinomen pro Jahr. Auch sind alle Patientinnen leitlinienkonform behandelt worden.

Unser Ergebnis bestätigt eine hoch spezialisierte interdisziplinäre Therapie auf hohem Niveau.

Bezüglich der Verlaufsdaten bis zum Versterben der Patienten und Patientinnen in Bayern gibt das Tumorzentrum München Auswertungen aus Rückmeldungen der behandelnden Ärzte und Kliniken wie auch aus den Sterbemeldungen der Einwohnermeldeämter heraus. Hieraus konnten auch Todesursachen extrahiert werden. Es wird unterschieden in tumorunabhängige und tumorabhängige Todesursachen. Wir haben in unseren Daten zusätzlich unterscheiden können, ob es sich bei dem Todesfall um eine mammakarzinom-bedingte Folge, oder um einen anderen Grund gehandelt hat. Bei unseren 138 verstorbenen Frauen war in 93 Fällen (7,1%) das Mammakarzinom ursächlich, die anderen erlagen unterschiedlichen anderen, teils nicht klärbarer Ursachen. Andersherum betrachtet leben 92,9% der Patientinnen nach dem Stichtag noch.

Prof. M. Beckmann nimmt Bezug auf die Leitlinien der DKG (Deutschen Krebsgesellschaft), worin eine etwa 85%ige 5Jahre-Überlebensquote angegeben wird [48]. Unsere Daten sind mit 92,9% Überleben am Ende der Erhebung deutlich besser als die Vergleichszahlen, jedoch haben wir uns mit einem selektierten Patientenpool beschäftigt, da alle Frauen, die die so notwendige Strahlentherapie abgelehnt haben oder für eine solche Therapie wegen schwerwiegender medizinischer Gründe nicht in Frage kamen, nicht erfasst wurden.

### **9.3. Rezidivverhalten**

Retsky et al. fanden ein zweigipfliges Rezidivverhalten nach Mastektomie und unternahmen den Versuch einer Begründung.

Eine Hypothese ist, dass der erste Peak sich schon intraoperativ über Mikrometastasen entwickelt, die bei der Tumorresektion deponiert werden. Diese sind zunächst avasculär und somit für die folgenden Therapien nicht zu erreichen.

Der zweite Peak entsteht durch das Zellwachstum einer lange ruhenden Tumorzellpopulation [67]. Andere Gruppen haben gezeigt, dass Lokalrezidivraten anfänglich hoch sind und dann abfallen, sodass die meisten behandelbaren Ereignisse in den ersten 3-5 Jahren auffallen (Elder et al., 2006). Was diese Studien nicht betrachten, sind die kontralateralen Rezidive.

Im Jahre 2001 bezifferten Donnelly et al. in ihrer Studie den steilsten Anstieg an Fernmetastasen in den ersten 5 Jahren nach Diagnose. Die Lokalrezidive jedoch bleiben auch hier mit 1,5% pro Jahr stabil, und das über einen Zeitraum von 10 Jahren [29].

Im ATAC-Trial sind nach 5 Jahren in der Tamoxifen-Gruppe 4,1% der Patientinnen und in der Gruppe ohne Tamoxifen 7,2% von einem lokalen Wiederauftreten betroffen. Die Rate an Fernmetastasierungen ist in beiden Gruppen mit 5,6% in etwa gleich hoch.

In unserer Analyse sind 136 Metastasierungen gemeldet worden. Das ist eine Quote von 10,4% im Beobachtungszeitraum.

### **9.4. Abstand zum Resektionsrand**

Es ist allgemein bekannt, dass die meisten Todesfälle zu Lasten der primär bei Erstdiagnose metastasierten Fälle gehen, sowie zu Lasten derer, die nicht tumorfrei operiert werden konnten. Damit ist das primäre Erreichen von Tumorfreiheit eines der wichtigsten adjuvanten Behandlungsziele.

Die Strahlentherapie kann das höhere Rückfallrisiko in der R1-Situation nicht wieder kompensieren.

Daraus ergibt sich, dass eine OP-Situation, die nicht in sano zurückgelassen werden musste, eine höhere Metastasierungsrate nach sich ziehen wird.

Eine aggressivere lokale Strahlentherapie wird nur geringgradig Erfolg haben. Ihren Effekt wird man, wenn überhaupt, erst nach Jahren messen können, da hier verschiedene Behandlungsstränge miteinander konkurrieren. Dem nachvollziehbaren Bestreben der Patientin nach maximaler Sicherheit und Rezidivfreiheit und damit der Entscheidung, dass teils einer Ablatio auf Wunsch der Frau der Vorzug gegeben wurde, kann entgegengestellt werden, dass die Langzeitergebnisse bezüglich der Rezidivfreiheit und des Überlebens vergleichbar gut sind [46].

## **9.5. Grading**

In Bayern verteilen sich die Zahlen laut Tumorregister München wie folgt:

G1 10,5% (n=2365), G2 53,8% (n=12290), G3 35,8% (n=8185).

Aus den Statistiken des Tumorregisters München ist außerdem entnehmbar, dass das relative Überleben bei steigendem Grading sinkt.

In den Untersuchungen von Engel haben nach 5 Jahren in der G1-Gruppe 100%, in der G2-Gruppe 90% und in der G3-Gruppe 73% der Frauen überlebt.

Nach 10 Jahren haben über 95% G1-Patientinnen gelebt, G2-Patientinnen zu 80% und G3-Patientinnen zu 63%.

Da wir noch keine 10 Jahre beobachtet haben, können wir zum Vergleich nur den bisherigen Zeitraum heranziehen. Es lässt sich zeigen, dass tendentiell hier Frauen mit schlechtem Grading, also die Patientinnen mit Tumoren mit der höheren Verdoppelungsrate, kürzer überleben, als jene mit einem G1- oder G2-Tumor. Die Häufung bezüglich des Gradings verhält sich in unserer Analyse kongruent zur oben angeführten Erhebung. Lediglich die Anzahl mit mittlerem Grading G2 ist um 4,1% zu Ungunsten der G3-Gruppe geringer. Es

lebten nach 5,9 Jahren in der G1-Gruppe 95,7%, in der G2-Gruppe 95,7% und in der G3-Gruppe 89,5% von 1104 Fällen, die in der Radio-Onkologischen Abteilung im Klinikum rechts der Isar ihre Behandlung erfahren haben. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Risiko eines erneuten Auftretens der Tumors an derselben Stelle ist weder in der Fünf-Jahres-Analyse, noch nach langfristiger Analyse ersichtlich, p-Wert=0,08 OR 1,013.

Da sich die Daten des Tumorregisters auf alle gemeldeten Patientinnen in Bayern stützt und nicht nur auf Schwerpunktzentren wie das Klinikum rechts der Isar samt seinen Kooperationspartnern der Gynäkologischen Abteilungen, können sich die Verschiebungen der Daten zu Gunsten unserer Ergebnisse erklären. Auch sind im TRM alle Erkrankungen erfasst, also auch solche mit inadäquater Therapie.

## **9.6. Lymphknoten**

Das Risiko nach BET, einen Rückfall in den axillären Lymphknoten zu erleiden, liegt nach Berechnungen von Fredriksson bei 1% in 5 Jahren und 1,7% nach 10 Jahren.

Die Überlebensrate nodal positiv Erkrankter liegt bei 39% nach 5 Jahren (laut einem Bericht von de Boer in einer Analyse 2001).

Auch er bestätigt, dass das Fehlen befallener Lymphknoten bei der Erstdiagnose, oder die Möglichkeit der Kompletresektion bei nodalem Befall die Prognose der Patientin deutlich begünstigt [9, 36].

Bei uns war zu erkennen, dass 745 (57,1%) primär nodal Negative 433 (42,9%) nodal Positiven gegenüberstanden. 279 davon hatten einen Befall von 1 bis 4 Lymphknoten, 154 sogar von fünf und mehr Lymphknoten.

## 9.7. Menopausenstatus

Saphner et al. haben sich 1996 in ihrer Multicenter-Analyse (seven Eastern Cooperative Oncology Group) auch damit auseinandergesetzt, ob der Menopausenstatus Einfluß auf das Rezidivrisiko aufweist und haben dabei das Mortalitätsrisiko herausgearbeitet.

Prämenopausale Patientinnen haben von Beginn und über die Jahre ein geringeres Rezidivrisiko als Postmenopausale (so nach fünf Jahren Prämenopausale 3,9 HR, Postmenopausale 5,0 HR [17]).

Dem stehen unsere Absolutergebnisse entgegen, die besagen, dass 7,19% aller prämenopausalen Frauen ein lokales Rezidiv erleiden, aber nur 3,3% der Postmenopausalen. Diese Ergebnis spricht mit  $p=0,005$  für eine hochsignifikante Risikodifferenz. Wobei nach fünf Jahren Nachbeobachtung die Signifikanz mit  $p=0,060$  nur tendenziell zu erkennen ist.

Bei der Fernmetastasierung ist die Datenlage genau umgekehrt. Hier haben die Prämenopausalen mit 1,4% weniger Metastasen nach der Beobachtungszeit aufzuweisen als die Postmenopausalen mit 2,7%.

Die unterschiedlichen Ergebnisse hängen mit den Varianzen in den Untersuchungszeiträumen zusammen.

Das Lokalrezidiv wird bei den viertel- und später halbjährlichen Verlaufskontrollen schneller getastet bzw. in der Mammographie gefunden. Die Fernmetastase wird erst festgestellt, wenn sie klinisch apparent wird, da eine regelmäßige Untersuchung der Leber und des Knochensystems nicht mehr vorgeschrieben ist.

In Mailand hatten nodal positive, prämenopausale Frauen im vierten Jahr nach erfolgter Operation und im achten Jahr ihr Rezidiv erlitten, Postmenopausale hingegen schon nach drei Jahren, gefolgt von einem niedrigeren weiteren Anstieg im achten Jahr [19, 69].

Postmenopausale Patientinnen haben ein deutlich geringeres Rückfallrisiko und eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate als Prämenopausale, so

beschrieben bei der Arbeitsgruppe um Fredholm. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Tarone in den USA [35, 75].

Ebenso war bei uns zu beobachten, dass von den prämenopausalen Patientinnen in unserer Analyse 21 (7,2%) ein lokales Rezidiv entwickelten. Bei den postmenopausalen waren 28 Frauen (3,3%) mit einem erneuten Tumor in derselben Brust zu verzeichnen gewesen. Das weist auf ein günstigeres Resultat für die ältere Frau hin. Dafür spricht auch die hohe Signifikanz mit  $p=0,005$ .

Die Metastasierungen verhalten sich bei uns wie folgt:

Von den 279 prämenopausalen Frauen unserer Erhebung haben 4 (1,4%) eine Metastase diagnostiziert bekommen, von den 784 Postmenopausalen haben 21 eine Metastase entwickelt, das sind 2,7%. Hier ist keine Signifikanz mit  $p = 0,239$  zu erkennen.

## **9.8. Immunhistochemie**

### **Rezeptorstatus**

Stierer et al. haben schon 1993 postuliert, dass mehr als zwei Drittel aller Mammakarzinome zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung eine Expression von Östrogen-Rezeptoren zeigen [73]. Das lässt sich bei unserer Gruppe bestätigen.

Nach unserer Erhebung wiesen 953 (73,1%) von 1282 Tumoren einen positiven Östrogen-Rezeptor auf; 785 (60,2%) von auswertbaren 1280 hingegen zeigen einen positiven Progesteron-Rezeptor.

In unserer Zählung wiesen 953 (73,1%) von 1282 Tumoren einen positiven Östrogen-Rezeptor auf, 785 (60,2%) einen positiven Progesteron-Rezeptor. Wir haben also auch hier ein Patientenfeld, das sich mit den Ergebnissen der Kollegen deckt.

## **Her2-neu-Status**

20 bis 30% aller Tumore zeigen eine Überexpression dieses Glykoproteins. Es ist nachgewiesen, dass diese Patientinnen eine schlechtere Überlebensprognose haben, als jene ohne Her2-neu-Nachweis auf den Tumorzellen. Joensuu et al. in Helsinki haben sich 2003 mit dieser Konstellation befasst.

Der Artikel beinhaltet die Aussage, dass G1-Tumore ein neunjähriges krankheitsfreies Überleben (DFS) von 95% aufweisen, unabhängig von der Tumorgöße. Bei G2- und G3-Tumoren sinkt diese auf 81-95%. Hier stellt sich in der Subgruppenanalyse heraus, dass G2- und G3-Tumore mit fehlender Her2-neu-Überexpression ein 90%iges DFS aufwiesen und Patientinnen mit nachweisbarer Her2-neu-Überexpression nur ein krankheitsfreies Überleben von 67% [44].

Der Her2-neu-Status wurde in unserer Analyse bei 1187 Frauen erhoben, in 117 Fällen war er nicht dokumentiert. Positiv wurden 272 Fälle (20,9%) gewertet, negativ 915 (70,2%).

Das ist ein Ergebnis, welches sich genau in den oben genannten Zahlen der Kollegen aus Helsinki wiederfindet. Die Verteilung der Lokalrezidive war mit 4,3% Rezidiven in der positiven Gruppe und 6,3% in der Her2-neu negativen Gruppe zu beziffern.

Signifikant wurde dieses Ergebnis jedoch mit einem p-Wert von 0,162 nicht.

## **Triple-negativ**

Insgesamt sind in unserer Kohorte 152 Patientinnen triple-negativ (TN), davon 3 Fälle (2%) mit Metastasierung, 17 (11,2%) haben ein Lokalrezidiv aufzuweisen.

Verglichen dazu haben die Frauen, die diese drei Kriterien nicht erfüllen nur in 52 Fällen (4,7%) ein Lokalrezidiv. Die Fernmetastasierungsrate ist vergleichbar mit 24 (2,1%).

Bei Jiyoung et al. betrug die Rezidivrate während der Nachbeobachtung (median, 56.8 Monate) 14.7% für triple-negative Mammakarzinome und 6,6% für Nicht-TN-Karzinome ( $p=0.004$ ).

Das Überleben ohne Rückfall (RFS) war signifikant geringer bei den triple-negativen Patientinnen, verglichen mit der nicht-triple-negativen Gruppe. (vier Jahre RFS 85.5% vs. 94.2%, bzw.  $p=0.001$ ).

In Jiyoung's multivariater Analyse waren ein geringes Alter, knappe Resektionsränder und Triple Negativität unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres krankheitsfreies Überleben [43].

Diese Ergebnisse sind mit unseren nicht vollständig deckungsgleich. Wir haben in unserer multivariaten Analyse nach 60 Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen triple-negativen Patientinnen und Patientinnen mit positiver Immunhistochemie herausarbeiten können ( $p=0,887$ ), ob diese Varianz dadurch zustande kommt, dass unsere Patientinnengruppe eventuell schon von dem damals neuen Einsatz der Immuntherapie mit Trastuzumab profitierten, bleibt spekulativ.

Ein geringeres Alter stellte sich auch bei uns als signifikant ungünstiger Faktor ( $p=0,002$ ) heraus.

### **9.9. 3D-Planung**

Wegen der natürlichen Beweglichkeit der Mamma als weiches Gewebe, plant man bei der Berechnung des Strahlenfeldes in der Arbeitsgruppe um Baglan ein etwas größeres Feld ein als bei der konventionellen Methode, um das ehemalige Tumorbett trotz Bewegungen der Mamma und etwaigen Lagerungsvarianzen auch sicher im Strahlengang zu behalten. Dabei geht man das Risiko einer Strahlenbelastung des Normalgewebes ein was zu einem ungünstigeren kosmetischen Ergebnis führen kann.

In der kurzfristigen Nachbeobachtung sind bezüglich des kosmetischen Ergebnisses keine Einbußen zu ersehen [4].

Nach 3D-Planung wurden im Klinikum rechts der Isar 325 Frauen therapiert, das sind 24,9%. Bei den restlichen 979 (75,1%) ist die Bestrahlungsplanung ohne dieses Verfahren durchgeführt worden.

Im Pool der 3D-Bestrahlten sind 16 (4,8%) mit einem Rezidiv gemeldet, in der Gruppe ohne 3D-Bestrahlung sind es 46 (4,7%). Die OR beträgt 1,05, was besagt, dass das Risiko, ein Rezidiv zu erleben, in der 3D-Gruppe 1,05 mal höher ist als in der Gruppe mit konventioneller Planung.

Da in der Literatur nur spärliche Studienergebnisse über diese Anwendung zu finden sind und die Langzeitanalysen noch fehlen, ist ein Vergleich hier schwierig zu treffen.

#### **9.10. Boost**

Das Langzeitüberleben der Frauen nach einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender lokaler Bestrahlung unterscheidet sich nicht von denen nach einer Mastektomie [26, 33, 68].

Die ersten Daten dazu brachte Veronesi et al.; deren Arbeit bereitete den Boden für den heutigen Goldstandard. Er verglich das Outcome zwischen Brustamputation und Brusterhalt und wies gleichwertige Resultate nach. In den Jahren danach hat sich zudem die Notwendigkeit einer Aufsättigung im Tumorbett zur Basisbestrahlung als Benefit für die Patientin erwiesen.

Bartelink et al. haben 2001 in einer vergleichenden Arbeit mit der Frage, ob die Boostbestrahlung zu einer niedrigeren Rate an Lokalrezidiven führt, herausgearbeitet, dass gerade Frauen unter 40 Jahren von der Boostbestrahlung profitieren. Alle Frauen nach BET wurden mit 16 Gy-Elektronen bestrahlt.

In unserem Kollektiv schwankt die Dosis zwischen 10 Gy und 16 Gy, wobei bei knappen Resektionsgrenzen kleiner 3 mm die höhere Dosis von 16 Gy gewählt wurde.

Bei Bartelinks Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, die einem brusterhaltenden Verfahren zugeführt wurden, dann 50 Gy Bestrahlung über

die gesamte Brust und eine Zusatzdosis von 16 Gy auf das Tumorbett erhielten, verringert sich das Rezidivrisiko, vor allem bei Frauen unter 50 Jahre. In der Subgruppe unter 40 Jahren zeigte sich der Vorteil noch deutlicher. Fünf Jahre nach Therapie erlitten 19,5% der Patientinnen ein lokales Rezidiv nach einer Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy ohne Boost, jedoch nur 10,2% der Patientinnen nach einer Ganzbrustbestrahlung und zusätzlicher Dosiserhöhung über dem Tumorbett. HR 0,46 (99 % KI 0,23 bis 0,89)  $p=0,002$ ) [5].

Kritisch muss die Arbeit in sofern betrachtet werden, als dass nur Patientinnen mit T1- und T2-Tumoren inkludiert wurden.

Im Jahre 2008 wurde von Poortmans et al. die Boost-versus-no-Boost-Studie über die Effektivität einer zusätzlichen Boost-Dosis auf das ehemalige Tumorbett veröffentlicht.

Bei R0 Resektion wurde einer Hälfte der Patientinnen ein Boost von 16 Gy zusätzlich zu den üblichen 50 Gy appliziert. Bei Patientinnen nach Mastektomie wurden bis zu 24 Gy Boost-Dosis verabreicht [65].

Ergebnis war eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nach 10 Jahren von 10,2% auf 6,2% Rückfälle.

In der Abteilung Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar wurde die applizierte Energie des Boostes und das Volumen / die Boost-Größe an die Tumorgöße angepasst. Ziel war, einen Sicherheitssaum um die ehemalige Tumorregion mitzuerfassen.

Die in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfohlene Boost-Dosis beträgt 10-16 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8-2,0$  Gy/Woche).

Dem Therapeuten wird also ein gewisser Handlungsspielraum an die Hand gegeben. In der bisherigen Literatur wird ein größeres Augenmerk auf die höhere Boost-Dosis mit 16 Gy gelegt.

Bartelink, Horiot und Poortmans haben 2004 im EORTC-Trial postuliert, dass sich die Lokalrezidivrate von 7,3% auf 4,3% signifikant ( $p < 0.001$ ) senken lässt, wenn das ehemalige Tumorbett zusätzlich mit 16 Gy bestrahlt wird [5]. Direkte Vergleiche der Effizienz zwischen 10 Gy und 16 Gy sind in der Literatur kaum vertreten.

In unserer Analyse sind sowohl Patientinnen mit 10 Gy als auch mit 16 Gy-Boost vertreten. Die Entscheidung über die zu planende Energie wurde am Tumor-Resektionsrand-Abstand festgemacht. Bei knapper Entfernung zum Rand ist die höhere Dosis appliziert worden. Es handelte sich also hierbei um Frauen mit einer von Beginn an höheren Rezidivwahrscheinlichkeit. Vergleicht man beide Gruppen nach 9,5 Jahren, so ist kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zu erkennen, was das bisherige Vorgehen bestätigt. Jedoch ist zu überlegen, ob man die Gruppe der jungen, prämenopausalen Patientinnen nicht in die 16 Gy-Boost Kategorie aufnimmt, um dem signifikanten Risiko des Alters besser entgegen treten zu können.

### **9.11. Rezidiv nach Plastischer Rekonstruktion**

Patientinnen, die keine Wiederaufbauplastik bekamen, waren mit 928 in der Überzahl. Davon haben 879 kein Lokalrezidiv und 49 (5,3%) ein Rezidiv erlitten. Plastisch rekonstruiert wurden die restlichen Fälle. Bei den intraglandulär Rekonstruierten waren 296 ohne und 9 (3,0%) mit Wiederauftreten gemeldet. Reduktionsmastektomien bekamen 41 Frauen, eine (2,4%) hatte ein Rezidiv. Expander-Prothesen wurden 10 implantiert, eine (9,1%) erlitt einen lokalen Rückfall.

Eine Bauchdeckenplastik, acht Latissimus-Schwenklappen, eine thorakoepigastrische Anastomosierung, vier Thoraxwandplastiken, drei TRAM-Flaps ergeben 17 andere OP-Verfahren, hierunter sind zwei Rezidive bei den Latissimus-Plastiken zu verzeichnen gewesen. Da es sich hierbei um Einzelfälle handelt, kann keine statistische Gewichtung vorgenommen werden.

Es fällt jedoch auf, dass die 41 Frauen, welche sich einer Reduktionsmastektomie unterzogen und ihnen somit sicher das meiste Brutdrüsengewebe entnommen wurde, am wenigsten Rückfälle erlitten. Nur eine ist hier mit einem Rückfall aufgeführt, das ist ein Anteil von 2,4%.

Nach neueren Erkenntnissen über vielversprechende Resultate bezüglich der Rezidivquote bei der Skin-Sparing-Mastektomie, wird diese Methode sicherlich immer mehr in das Interesse der Mamma-Operateure gelangen. In der Literatur ist diese nur bei kleinen Tumoren und kleinen Patientengruppen durchgeführt worden. Die niedrigere Rückfallrate macht aber einen ermutigenden Eindruck und sollte weiter verfolgt werden [39].

In unserem Patientengut ist die Anzahl an Skin-sparing-Mastektomien unklar geblieben. Im Hinblick auf das Rezidivrisiko, das man potentiell bei der Wahl eines Wiederaufbaus eingeht, resumiert Strittmatter seine Ergebnisse 2005 als äquivalent.

Weder das eine noch das andere rekonstruktive Verfahren, oder auch die Entscheidung gegen eine Augmentation haben Einfluß auf die Zeit bis zum Rezidiv [74].

Bezuhly postuliert, dass ein primärer Wiederaufbau der Brust mit einer niedrigeren brust-spezifischen Mortalität verbunden ist als ohne Rekonstruktion, speziell bei jüngeren Frauen.

Seine Arbeitsgruppe interpretiert dieses Ergebnis als Ungleichgewicht in der sozioökonomischen Verteilung der Gruppen und nicht als tumorspezifisch. Um die Herausarbeitung abhängiger Prognosefaktoren müsse sich in Folgestudien angenommen werden [7].

Nimmt man die häufigsten Verfahren heraus, so stehen 2,4-9,1% Lokalrezidive nach Rekonstruktion 5,3% ohne Rekonstruktion gegenüber. Es scheint, als ob die Operationen mit dem größeren Sicherheitsabstand die günstigeren Rezidivraten in der 5-Jahresanalyse bringen. Ob sich das im Laufe der Zeit nivelliert, ist noch nicht absehbar.

Auch hier finden sich unsere Daten im Erfahrungsfeld der Kollegen früherer Beobachtungen wieder. Betrachtet man die beiden brusterhaltend operierten

Frauen, welche mit oder ohne Wiederaufbauplastik versorgt wurden, so waren in der Gruppe der Lappenplastiken 8 Fälle und in der Gruppe ohne Lappenplastik 41 Fälle mit lokalem Rezidiv zu verzeichnen gewesen. In der Kaplan-Meier-Analyse ist hier weder nach 5 Jahren, noch später ein signifikanter Unterschied in der Rezidiventwicklung zu erkennen ( $p = 0,082$ ).

## 10. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war eine Analyse der lokalen Tumorkontrolle nach Strahlentherapie beim Mammakarzinom der in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar behandelten Patientinnen. Es wurde der Behandlungszeitraum der Jahre 2000-2005 betrachtet und bis zum 21.12.2009 nachbeobachtet. Im Fokus standen die verschiedenen operativ-rekonstruktiven Verfahren und die Frage, ob sich die lokale Rezidivrate hier unterschied. Das mittlere Alter unserer Patientinnen bei Erstdiagnose betrug 62,5 Jahre.

In die Studie wurden insgesamt 1304 Patientinnen eingeschlossen. Die größte Gruppe, mit 1119 Fällen, konnte brusterhaltend operiert werden, nur 185 Frauen wurden abladiert. Bei 376 (28,8%) Frauen ist ein primärer onkoplastischer Wiederaufbau durchgeführt worden, bei 928 (71,2%) nicht. Von den Patientinnen bei denen die Brust vollständig entfernt werden musste, haben sich 38 einer Sofortrekonstruktion unterzogen.

Die 1119 Patientinnen, bei denen die Mamma zum Teil erhalten werden konnte, haben in 781 Fällen keinen Wiederaufbau benötigt. Die anderen 338 haben vorwiegend eine lokale Schwenklappenplastik als Rekonstruktion erhalten.

Insgesamt wurden 41 Reduktionsmastektomien, elf Expandereinlagen, zehn LAT-Plastiken und drei thorakoepgastische Anastomosen durchgeführt. In fünf Fällen wurden andere Techniken im Rahmen von Einzelfallentscheidungen angewandt.

Die lokoregionären Rezidive im Erhebungszeitraum nach Therapie bewegen sich um 3,0% bei den intraglandulären Lappenplastiken und bei 5,3% bei Patientinnen ohne Wiederaufbau. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Techniken bezüglich der Lokalrezidive besteht nicht ( $p=0,096$ ). Bei den Patientinnen mit einer Reduktionsmastektomie scheint das Rückfallrisiko

mit 2,4% dezent besser zu sein, als bei anderen Rekonstruktionen nach Ablatio mammae, jedoch ohne Signifikanz.

Die aufwändigeren Verfahren sind in unserem Kollektiv zu selten zur Anwendung gekommen und dabei so heterogen, sodass hier in bezug auf unsere Fragestellung leider keine statistische Aussage getroffen werden konnte.

Weiter konnten wir aus dieser Beobachtung eine deutliche Signifikanz bei der Altersverteilung erkennen. Junge Frauen im Alter bis zu 40 Jahre, tragen ein deutlich erkennbar höheres Risiko nach fünf Jahren mit  $p=0,060$  und am Ende des Beobachtungszeitraumes mit  $p=0,005$  für einen lokalen Rückfall.

Ebenfalls weisen die triple-negativen Tumore eine hohe Signifikanz mit  $p=0,000$  in der univariaten Analyse bezüglich der Lokalrezidivzahl auf. Jiyoung et al. erzielten hier vergleichbare Ergebnisse. Multivariat betrachtet können wir dieses Ergebnis nicht zeigen.

Als Trend konnten wir erfassen, dass kleine Tumore aller Altersgruppen eine geringere Rückfallquote aufwiesen (OR 1,013,  $p=0,08$ ), auch das wird durch andere Gruppen bestätigt. In bezug auf das Grading unterscheiden sich unsere Ergebnisse um Engel et al. Bei unserer Studie lässt sich der Zusammenhang zwischen einem schlechten Grading und einem höheren Rückfallrisiko lediglich als Tendenz in der 5-Jahresanalyse und zum Ende der Erhebung heraus arbeiten, jedoch nicht als signifikanter Parameter (OR 1,013,  $p=0,08$ ).

Bezüglich des Menopausenstatus unterscheiden sich unsere Daten im Vergleich zu Saphner, der besagt, dass prämenopausale Frauen auf lange Sicht ein geringeres Rezidivrisiko tragen. Wir haben mit 7,19% ein höheres lokales Risiko für prämenopausale Frauen ermittelt als bei Postmenopausalen mit 3,3%.

Bei allen Frauen wurde eine Gesamtbrustbestrahlung mit 50 - 50,4 Gy in 2 Gy- bzw. 1,8 Gy- Einzeldosen appliziert und in gegebenen Fällen eine Boostbestrahlung in 1,8 Gy- bzw. 2 Gy-Einzelfraktionen angeschlossen. Hier wurde eine Dosis von 10 Gy appliziert, wenn der Resektionsrand größer als 3 mm gemessen wurde, bei knapperen Verhältnissen wurde eine Dosis von

16 Gy appliziert. In den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft e.V. ist die Dosis des Boosts nicht exakt definiert.

Die Literatur beschreibt in den meisten Studien eine Dosis von 16 Gy unabhängig von den Gesamtgegebenheiten. Die Lokalrezidivrate in unseren beiden Gruppen im Erhebungszeitraum ist vergleichbar. Es hat sich bestätigt, dass sich eine zurückhaltendere Therapie hier als gleichwertig darstellt und somit als Gewinn für die Patientin zu werten ist. Jedoch kann überdacht werden, ob die Applikation der höheren Dosis für junge, prämenopausale Frauen und damit die Verbesserung der Gesamtsituation dieser speziellen Risikogruppe erwogen werden sollte. Hausinterne Anschlußstudien mit längeren Beobachtungszeiten und einem speziellen Fokus auf diese Fragestellung könnten hier mehr Klarheit bringen.

Wünschenswert wäre zudem ein größeres Augenmerk auf die kleine Gruppe der prämenopausalen und der triple-negativen Patientinnen, die zwar nicht die großen Fallzahlen mit sich bringen, jedoch das Risiko behaftetere Kollektiv darstellen. Hier steht das längere Leben der Patientin in Konkurrenz zu rascheren, ungünstigen Verläufen. Im Sinne der Patientin sollte hier noch viel Forschungsbedarf liegen und das Bestreben alle schon vorhandenen Therapiemöglichkeiten bestmöglich auszuschöpfen sowie neue zu entwickeln, um speziell für diese Subgruppe bessere rezidivfreie Resultate zu erzielen.

In neueren Studien wird die Überlegung geprüft, ob es unter bestimmten günstigen Bedingungen möglich ist eine alleinige Teilbrustbestrahlung ohne Nachteil für die Patientin durchführen zu können. Hierzu sind von der ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) und der ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Studien initiiert worden.

Die ESTRO hat bei Patientinnen über 50 Jahren mit einer Ersterkrankung, einem nodal negativen, tief gelegenen Tumor kleiner als drei Zentimeter, der nicht neoadjuvant chemotherapiert wurde eine Teilbrustbestrahlung appliziert. Im Verlauf wurden das Gesamtüberleben, das Rezidivfreie Überleben und die Lokalisation des Rezidives betrachtet. Die Gruppe

befindet, dass dabei ein vergleichbares Rückfallrisiko zur konventionellen Ganzbrustbestrahlung mit anschließendem Boost zu erwarten ist [63]. Langzeitanalysen mit höheren Fallzahlen bleiben bis dahin jedoch abzuwarten.

Auf dem ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2009 wurden hierzu folgende Ergebnisse von einer griechischen Arbeitsgruppe um Valachis präsentiert [76].

Hier wurde eine Metaanalyse dreier randomisierter Studien mit insgesamt 1140 Patientinnen vorgestellt, je zur Hälfte ganzbrustbestrahlte und teilbrustbestrahlte Frauen. Es wurden das Gesamtüberleben, das lokale Rezidivgeschehen, die axilläre, supraclaviculäre und die Fernmetastasierungsraten betrachtet. Im Ergebnis scheinen die lokale und axilläre Rezidivfreiheit bei der Methode der Teilbrustbestrahlung der Ganzbrustbestrahlung überlegen zu sein, jedoch ist diese Überlegenheit bei den supraclaviculären Rezidiven und den Fernmetastasen nicht zu erkennen. Auch die amerikanische Arbeitsgruppe merkt kritisch an, dass es sich um ein inhomogenes Kollektiv gehandelt hat, die Beobachtungszeit kurz war und demnach das Ergebnis nur als Trend zu bewerten ist.

## 11. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls, der mir mit diesem Thema eine Fragestellung übertrug, die mich schon in meiner klinischen Tätigkeit täglich aufs Neue beschäftigte und auch fasziniert. Die Begleitung der Brustkrebspatientinnen ist seit langem ein Schwerpunkt meines Aufgabengebietes.

Zudem stellte er mir Frau Dr. med. Cornelia Winkler zur Seite, die mir stets mit Geduld, Zeit und einem engagierten, konstruktiven Blick bei der Durchführung dieser Arbeit half.

Nicht vergessen möchte ich das gesamte Team der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, ohne dessen Hilfe ich auf der Suche nach Schlüsseln, Akten und EDV-Kompetenz nicht so rasch voran gekommen wäre.

Glücklich schätze ich mich dahingehend, dass meine Eltern Frau MSS Anita Nestler-Bremshey und Herr Dipl. Ing. Joachim Nestler, sowie meine Schwester Dr. jur. Melanie Nestler mich in meinen Vorhaben stets unterstützt und ermutigt haben.

Diese Arbeit ist meinem verstorbenen Freund Xavier gewidmet, ohne den ich das Medizinstudium nicht abgeschlossen hätte.

Mein ständiges Bestreben, onkologischen Patienten eine möglichst integrierte, ehrliche und vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung zu bereiten, begründet sich auf dieser außergewöhnlichen Freundschaft.

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Mögliche Schnittführung einer Schwenklappenplastik.....  | 11 |
| Abbildung 2: Systematik einer TRAM-Lappen-Plastik.....                | 12 |
| Abbildung 3: Schema einer ipsilateralen LAT-Plastik.....              | 13 |
| Abbildung 4: Systematik einer Mammareduktionsplastik.....             | 14 |
| Abbildung 5: 3D-Plan der Applikation der Isodosen.....                | 20 |
| Abbildung 6: Schema des Boostfeldes über dem Tumorbett.....           | 29 |
| Abbildung 7: Alter in Jahren bei Erkrankungsbeginn.....               | 34 |
| Abbildung 8: Nachbeobachtungszeit in Jahren.....                      | 47 |
| Abbildung 9: Boostdosis über ehemaliger Tumorloge.....                | 51 |
| Abbildung 10: Gesamt kumulativ.....                                   | 52 |
| Abbildung 11: Zeit bis zum Lokalrezidiv BET mit und ohne Plastik..... | 56 |
| Abbildung 12: Überlebenskurve mit und ohne lokales Rezidiv.....       | 57 |
| Abbildung 13: Gesamtüberleben.....                                    | 59 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Aufteilung nach OP-Verfahren - abladierte Fälle .....              | 32 |
| Tabelle 2: Aufteilung nach OP-Verfahren - brusterhaltend operierte Fälle .... | 33 |
| Tabelle 3: primärer Wiederaufbau .....  | 33 |
| Tabelle 4: Alter bei Erstdiagnose.....  | 35 |
| Tabelle 5: Zeit bis zum Lokalrezidiv .....                                    | 36 |
| Tabelle 6: Krankheitsverlauf .....  | 36 |
| Tabelle 7: T-Klassifikation, Verteilung der Patientinnen und Rezidive         | 38 |
| Tabelle 8: Resektionsrand.....  | 39 |
| Tabelle 9: Grading.....   | 40 |
| Tabelle 10: Lokalrezidiv / Grading .....                                      | 41 |
| Tabelle 11: Lymphknoten .....   | 42 |
| Tabelle 12: Lokalrezidiv und Menopausen-Status over all .....                 | 43 |
| Tabelle 13: Metastase und Menopausen-Status .....                             | 43 |
| Tabelle 14: multivariate 5-Jahre-Überlebensanalyse bei Lokalrez. und BET      | 45 |
| Tabelle 15: Alter und OP-Verfahren .....                                      | 49 |
| Tabelle 16: Multivariate Anlyse der Lokalrezidive.....                        | 53 |
| Tabelle 17: primärer Wiederaufbau und Auftreten von Lokalrezidiven .....      | 54 |
| Tabelle 18: Abhängigkeit von Tumorgröße und Lokalrezidiv.....                 | 58 |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |   |
|------------|---|
| AGO        | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie  |
| 3D         | Dreidimensional   |
| ALNE       | Axilläre Lymphonodektomie   |
| AWMF       | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen<br>medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| cm         | Zentimeter  |
| CT         | Computertomographie   |
| CTV        | Klinisches Zielvolumen  |
| DFS        | Disease-Free-Survival<br>Krankheitsfreies Überleben                                 |
| ER         | Östrogenrezeptor  |
| Fa.        | Firma   |
| G          | Grading   |
| Gy         | Gray  |
| Her2-neu   | Human growth epidermal receptor 2   |
| HR         | Hazard Ratio  |
| HRT        | Hormonreplacement-Therapy   |
| HSI-Feld   | Supra-infraclaviculär-Hals-Region   |
| Inzidenz   | Anzahl der Neuerkrankungen  |
| J.         | Jahre   |
| LAT        | Latissimus-dorsi-Lappenplastik  |
| M          | Metastasierung  |
| mind.      | Mindestens  |
| mm         | Millimeter  |
| Morbidität | Krankheitshäufigkeit  |
| Mortalität | Sterblichkeit   |
| N          | Nodalstatus   |
| nTN        | nicht Triple-Negativ  |
| OP         | Operation   |
| OR         | Odds Ratio  |
| PR         | Progesteronrezeptor   |
| Prävalenz  | Häufigkeit einer Krankheit zu einem Zeitpunkt                                       |
| R          | Resektionsrand  |
| RFS        | Relaps Free Survival / Rückfallfreies Überleben                                     |
| RR         | Relatives Risiko  |
| T          | Tumorgröße  |
| TN         | Triple-Negativ  |
| TRAM-Flap  | transverse rectus abdominis Muskulokutanlappenplastik                               |
| TRM        | Tumorregister München   |

## Literaturverzeichnis

1. AWMF Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie: Radiotherapie des Mammakarzinoms. 182 (2005) S. 7
2. Allweis, T.M., Boisvert, M.E., Otero, S.E. Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *Am. J. Surg.* 183 (2002) 218-221
3. Alderman, A.K., McMahon, L. Jr., Wilkins, E.G. The national utilization of immediate and early delayed breast reconstruction and the effect of sociodemographic factors. *Plast. Reconstr. Surg.* 111 (2003) 695-703; discussion 704-705
4. Baglan, K.L., Sharpe, M.B., Jaffray, D., Frazier, R., Ayad, J., Kestin, L.L., Remouchamps, V., Martinez, A.A., Wong, J. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003) 302-311
5. Bartelink, H., Horiot, J.C., Poortmans, P., Struikmans, H., Vanden Bogaert, W., Barillot, I., Fourquet, A., Borger, J. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1378-1387
6. Beral, V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362 (2003) 419-427
7. Bezuhly, M., Temple, C., Sigurdson, L.J., Davis, R.B., Flowerdew, G., Cook, E.F. Jr. Immediate Postmastectomy Reconstruction is associated with improved breast cancer-specific survival; Evidence and new challenges from the surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Cancer* 115 (2009) 4648-4654
8. Bland, K.I., Menck, H.R., Scott-Conner, C.E., Morrow, M., Winchester, D.J., Winchester, D.P. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 83 (1998) 1262-1273
9. de Boer, R., Hillen, H.F., Roumen, R.M., Rutten, H.J., van der Sangen, M.J., Voogd, A.C. Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. *Br J Surg* 88 (2001) 118-122

10. Bortz, J., Lienert, G.A., Boehnke, K. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. 2. Auflage. Berlin Heidelberg New York, (Springer-Verlag) 2000
11. Bürger, H., Otterbach, F., Simon, R. Different genetic pathways. *J Path* 189 (1999) 521-526)
12. Burke, M.F., Allison, R., Tripcony, L. Conservative therapy of breast cancer in Queensland. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31 (1995) 295-303
13. Chawla, A.K., Kachnic, L.A., Taghian A.G., Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54 (2002) 520-526
14. Clark, R.M., Whelan, T., Levine, M. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J. Natl. Cancer Inst.* 88 (1996) 1659-1664
15. Clark, R.M., McCulloch, P.B., Levine, M.N. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 84 (1992) 683-689
16. Cochrane Database Syst. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2002) CD000487
17. Cochrane Database Syst. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2001) CD000486
18. Cox, D.R. Regression models and life tables. *J. R. Stat. Soc.* 34 (1972) 187-220
19. Demicheli, R., Valagussa, P., Bonadonna, G. Double-peaked time distribution of mortality for breast cancer patients undergoing mastectomy. *Breast Cancer Res. Treat.* 75 (2002) 127-134
20. Du Bois, A., Vogel, P., Beutel, B., Traut, A., Fisseler-Eckhoff, A., Hils, R., Lück, H.J. Prognosefaktoren für das Rezidiv beim Mammakarzinom am Kollektiv der HSK Wiesbaden 1998–2003 *Geburtsh. Frauenheilk.* 68 (2008) 921-929
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials *Lancet* 352 (1998) 930-942

22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351 (1998) 1451-1467
23. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333 (1995) 1444-1455
24. Elder, E.E. , Kennedy, C.W., Gluch, L., Carmalt, H.L., Janu, N.C., Joseph, M.G., Donellan, M.J., Molland, J.G., Gillett, D.J. Patterns of breast cancer relapse. *Eur. J. Surg. Oncol.* 32 (2006) 922-927
25. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19 (1991) 403-410
26. Evans, G.R., Schusterman, M.A., Kroll, S.S. Reconstruction and the radiated breast: Is there a role for implants? *Plast. Reconstr. Surg.* 96 (1994) 1111-1115
27. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J. 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 (2002) 1233-1241
28. Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C.K., Wolmark, N., Wickerham, D.L., Cronin, W.M. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* (1995) 1333-1456
29. Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer. National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353 (1999) 1993-2000
30. Fisher, B., Land, S., Mamounas, E., Dignam, J., Fisher, ER., Wolmark, N. Prevention of invasive breast cancer in woman with ductal carcinoma in situ: an up-date of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin. Oncol.* 28 (2001) 400-418
31. Fisher, B., Redmond, C., Poisson, R., Margolese, R., Wolmark, N., Wickerham, L., Fisher, E., Deutsch, M., Caplan, R., Pilch, Y. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320 (1989) 822-828

32. Fisher, E.R., Anderson, S., Tan-Chiu, E., Fisher, B., Eaton, L., Wolmark, N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol-06. *Cancer* 91 (2001) 1679-1687
33. Forman, D.I., Chiu, J., Restifo, R.J. Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: A potentially unfavorable result. *Ann. Plast. Surg.* 40 (1998) 360-364
34. Forrest, A.P., Stewart, H.J., Everington, D. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 348 (1996) 708-713
35. Fredholm, H., Eaker, S., Frisell, J., Holmberg, L., Fredriksson, I., Lindman, H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 11 (2009) e7695
36. Fredriksson, I., Liljegren, G., Arnesson, L., Emdin, S., Palm-Sjövall, M., Fornander, T., Holmqvist, M., Holmberg, L., Frisell, J., Consequences of axillary recurrence after conservative breast surgery. *Br J Surg* 89 (2002) 902-908
37. Fredriksson, I., Liljegren, G., Arnesson, L., Emdin, S., Palm- Sjovall, M., Fornander, T., Frisell, J., Holmberg, L., Time trends in the results of breast conservation in 4694 women. *Eur. J. Cancer* 37 (2001) 1537-544
38. Freedman, G.M., Hanlon, A.L., Fowble, B.L., Anderson, P.R., Nicolaou, N., Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation. *J. Clin. Oncol.* 20 (2002) 4015-4021 [Erratum, *J. Clin. Oncol.* 20 (2002) 4727]
39. Gerber, B., Krause, A., Friese, K. Rekonstruktive und plastisch ästhetische Mammaoperationen. *Dtsch. Arztebl.* 100 (2003) A-474 / B-411 / C-388
40. Gouy, S., Rouzier, R., Missana, M.C., Atallah, D., Youssef, O., Barreau-Pouhaer, L. Immediate Reconstruction After Neoadjuvant Chemotherapy: Effect on Adjuvant Treatment Starting and Survival. *Annals of Surgical Oncology* 12 (2005) 161-166
41. Haffty, B.G., Goldberg, N.B., Fischer, D. Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: local recurrence and prognostic implications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17 (1989) 727-732

42. Herrmann, U., Audretsch, W. Praxis der Brustoperationen. (Springer Verlag) Berlin (2002) 43-57
43. Jiyoung, R., Sae-Won, H., Do-Youn, O., Jee Hyun K., Seock-Ah, I., Wonshik, H., In Ae, P., Dong-Young, N., Yung-Jue, B., Tae-You, K. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. BMC Cancer 23 (2008) 307
44. Joensuu, H. Isola, J., Lundin, M., Salminen, T., Holli, K., Kataja, V., Pylkkanen, L., Turpeenniemi-Hujanen, T., von Smitten, K., Lundin, J. Amplification of erbB2 and erbB2 Expression Are Superior to Estrogen Receptor Status As Risk Factors for Distant Recurrence in pT1N0M0 Breast Cancer: A Nationwide Population-based Study Clinical Cancer Reserch 9 (2003) 923-930
45. Kaplan, E.L., Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc. 531 (1958) 457-481
46. Katz S.J., Lantz, P.M., Zemenuk, J.K., Correlates of Surgical Treatment Type for Women with Noninvasive and Invasive Breast Cancer. Journal of womens health and gender-based medicine. 10 (2001) 659-670
47. Krauss, D., Larry, D., Kestin, L., Mitchell, C., Martinez, A., Vicini, F. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications I. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 4 (2004) 731-740
48. Kreienberg, R., Kopp, I., Albert, H., Bartsch, H. H., Beckmann, M. W., Berg, D., Bick, D., du Bois, A., Budach, W., Dunst, J., Engel, J., Ernst, B., Geraedts, M., Henschler, U., Hölzel, D., Jackisch, K., König, K., Kreipe, H., Kühn, A., Lebeau, A., Leinung, S., Link, H., Lück H.-J., Madjar, A., Maiwald, A., Maiwald, G., Marschner, N., Marx, M., von Mickwitz, G., Naß-Griegoleit, W., Possinger, K., Reiter, A., Sauerbrei, W., Schlake, W., Schmutzler, R., Schreer, I., Schulte, H., Schulz K.-D., Souchon, R., Thomssen, C., Untch, M., Wagner, U., Weis, J., Zemmler, T. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. 2008
49. Kroll, S.S., Schusterman, M.A., Reece, G.P. Breast reconstruction with myocutaneous flaps in previously irradiated patients. Plast. Reconstr. Surg. 93 (1994) 460-469

50. Krueger, E.A., Wilkins, E.G., Strawderman, M. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49 (2001) 713-721
51. Levy, S.M., Herberman, R.B., Lee, J.K., Lippmann, M.E., d'Angelo, T. Breast conservation versus mastectomy: Distress sequelae as a function of choice. *J Clin Oncol* 7 (1989) 367
52. Lichter, A.S., Lippman, M.E., Danforth, D.N. Jr., d'Angelo, T., Steinberg, S.M., deMoss, E., MacDonald, H.D., Reichert, C.M., Merino, M., Swain, S.M. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10 (1992) 976-983
53. Liljegren, G., Holmberg, L., Bergh, J. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 17 (1999) 2326-2333
54. Margolis, G.J., Goodman, R.L., Rubin A. Pajac, T.F. Psychological factors in the choice of treatment for breast cancer. *Psychosomatics* 30 (1989) 192
55. McCready, D.R., Chapman, J.A., Hanna, W.M. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: postmenopausal patients. *Ann. Surg. Oncol.* 7 (2000) 562-567
56. Miller, P.J. Mastectomy: A review of psychosocial literature. *Health Soc Work* 6 (1981) 60
57. Montgomery, D.A., Krupa, K., Jack, W.J., Kerr, G.R., Kunkler, I.C.H., Thomas, J., Dixon, J.M. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *British Journal of Cancer* 96 (2007) 1802-1807
58. Mortensen, M.M., Schneider, P.D., Khatri, V.P. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications. *Arch. Surg.* 139 (2004) 988-991
59. Moyer, A. Psychosocial outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy: A meta-analytic review. *Health Psychol* 16 (1997) 284-298
60. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference Statement. The treatment of early stage breast cancer. 1990

61. Olenius, M., Jurell, G. Breast reconstruction using tissue expansion. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 26 (1992) 83-90
62. Polednak AP. How frequent is postmastectomy breast reconstructive surgery? A study linking two statewide databases. *Plast. Reconstr. Surg.* 108 (2001) 73-77
63. Polgár, C., Van Limbergen, E., Pötter, R., Kovács, G., Polo, A., Lyczek, J., Hildebrandt, G., Niehoff, P., Guinot, H.J., Guedea, F., Bengt Johansson, B., Oliver J. Ott, O.J., Major, T., Strnad, V. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 94(2010) 274–79
64. Pomahac, B., Recht, A., May, J., Hergueter, Ch., Slavin, S. New trends in Breast Cancer Management – Is the Era of Immediate Breast Reconstruction Changing? *Annals of Surgery* 244 (2006) 282-288
65. Poortmans, P.M., Collette, L., Bartelink, H., Struikmans, H., Van den Bogaert, W.F., Fourquet, A., Jager, J.J., Müller, R.-P., Dubois, J.-B., Bolla, M., Van Der Hulst, M., Warlam-Rodenhuis, C.C., Pierart, M., Horiot, J.-C. The addition of a boost dose on the primary tumor after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 “boost versus no boost” trial. *Cancer Radiother.* 12 (2008) 565-570
66. Recht, A. Breast carcinoma: in situ and early-stage invasive cancer. Gunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical Radiation Oncology*. New York: Churchill Livingstone (2000) 968-998
67. Retsky, M.W., Demicheli, R., Swartzendruber, D.E., Bame, P.D., Wardwell, R.H., Bonadonna, G., Speer, J.F., Valagussa, P. Computer simulation of a breast cancer metastasis model. *Breast Cancer Res. Treat.* 45 (1997) 193-202
68. Rosato, R.M., Dowden, R.V. Radiation therapy as a cause of capsular contracture. *Ann. Plast. Surg.* 32 (1994) 342-345
69. Saphner, T., Tormey, D.C., Gray, R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J. Clin. Oncol.* 14 (1996) 2738-2746
70. Sarrazin, D., Lê, M.G., Arriagada, R., Contesso, G., Fontaine, F., Spielmann, M., Rochard, F., Le Chevalier. T., Lacour, J. *Radiother. Oncol.* 14 (1989) 177-184

71. Schuster, R.H., Kuske, R.R., Young, V.L. Breast reconstruction in women treated with radiation therapy for breast cancer: Cosmesis, complications, and tumor control. *Plast. Reconstr. Surg.* 90 (1992) 445-452
72. Singletary, S.E., Allred, C., Ashley, P., Basset, L.W., Berry, D., Bland, K.L., Borgen, P.L., Clark, G., Edge, S.B., Hayes, D.F., Hughes, L.L., Hutter, R.V., Morrow, M., Page, D.L., Recht, A., Theirault, R.I., Thor, A., Weaver, D.L., Wienand, H.S., Greene, F.L., Revision of the American Joint comitee on Cancer Staging for Breast cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3628-3636
73. Stierer, M., Harald, R., Weber, R., Hanak, H., Spona, J., Tüchler, H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 218 (1993) 13-21
74. Strittmatter, H.J., Blecken, S.R., Dietrich, M., Dietrich, H. Recurrence and Quality of Life in Patients after Mastectomy and Mastectomy with primary Reconstruction. *Senologie* 2 (2005) 135-143
75. Tarone, R.E. Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 17 (2006) 588-590
76. Valachis, A., Mauri, D., Polyzos, N.P., Mavroudis, D., Georgoulas, V., Casazza, G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The breast journal.* 16 (2010) 245-251
77. Veronesi, U., Banfi, A., Del Vecchio, M., Saccozzi, R., Clemente, C., Greco, M., Luini, A., Marubini, E., Muscolino, G., Rilke, F. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22 (1986) 1085-1089
78. Veronesi, U., Luini, A., Del Vecchio, M., Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N. Engl. J. Med.* 328 (1993) 1587-1591
79. Victor, S.J., Brown, D.M., Horwitz, E.M., Martinez, A.A., Kini, V.R., Pettinga, J.E., Shaheen, K.W., Benitez, P., Chen, P.Y., Vicini, F.A. Treatment Outcome with Radiation Therapy after Breast Augmentation or Reconstruction in Patients with Primary Breast Carcinoma. *Cancer* 82 (1998) 1303-1309

80. Vinh-Hung, V., Verschraegen, C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* 96 (2004) 115-121
81. Voogd, A.C., Nielsen, M., Peterse, J.L. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 19 (2001) 1688-1697 [Erratum, *J Clin Oncol* 19 (2001) 2583.]
82. Williams, J.K., Carlson, G.W., Bostwick, J. III. The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 100 (1997) 1153-1160
83. Yurek, D., Farrar, W., Andersen, B. Breast cancer surgery: Comparing surgical groups and determining individual differences in postoperative sexuality and body change stress. *J Consult. Clin. Psychol.* 680 (2000) 697
84. Zissiadis, Y., Langlands, A.O., Barraclough, B., Boyages, J. Breast conservation: long-term results from Westmead Hospital. *Aust. N. Z. J. Surg.* 67 (1997) 313-319