

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und  
Radiologische Onkologie der Technischen Universität  
München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

Einfluss des Resektionsstatus und des postoperativen Zeitintervalls bis  
zum Beginn der Strahlentherapie auf den Krankheitsverlauf nach  
brusterhaltender Therapie des invasiven Mammakarzinoms

Anabell Lück geb. Schramm

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls
2. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 22.01.2003 bei der Technischen Universität München ein-  
gereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.05.2003 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Patientinnen, Material und Methoden</b>	<b>12</b>
3.1	Datenerhebung . . . . .	12
3.2	Patientinnenkollektiv . . . . .	13
3.2.1	Auswahlkriterien . . . . .	13
3.2.2	Korrelationsparameter . . . . .	14
3.3	Statistische Auswertung . . . . .	18
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>19</b>
4.1	Kollektiv der Patientinnen . . . . .	19
4.2	Verlauf nach brusterhaltender Therapie . . . . .	19
4.3	Einfluß bestimmter Paramter ... . . . .	20
4.3.1	Breite des Resektionsrandes . . . . .	20
4.3.2	Postoperatives Intervall bis zur Strahlentherapie . . . . .	22
4.3.3	Einfluß der Tumorgrösse . . . . .	22
4.3.4	Einfluß des Nodalstatus . . . . .	22
4.3.5	Einfluß des Steroidhormonrezeptorstatus . . . . .	27
4.3.6	Alter . . . . .	27
4.4	Weiterführende Therapie bei Rezidiven und Fernmetastasen . . . . .	30
4.4.1	Charakteristik der Patientinnen . . . . .	30
4.4.2	Salvagetherapie . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
5.1	Lokalrezidive, Fernmetastasen, Gesamtüberleben . . . . .	36

5.2	Strahlentherapie . . . . .	37
5.3	Resektionsränder . . . . .	38
5.4	Postoperatives Zeitintervall . . . . .	38
5.5	Tumorgrösse . . . . .	39
5.6	Nodalstatus . . . . .	40
5.7	Steroidhormonrezeptorstatus . . . . .	40
5.8	Alter . . . . .	40
5.9	Verlauf bei Lokalrezidiven und Fernmetastasen . . . . .	41
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>43</b>
<b>A</b>	<b>Fragebögen</b>	<b>53</b>

# Abbildungsverzeichnis

4.1	Gesamtüberleben (OS) und fernmetastasenfreies Überleben (DDFS) . . . . .	20
4.2	Lokalrezidivrate R1 vs R0 . . . . .	21
4.3	Lokalrezidive R0 ( $\geq 3\text{mm}$ ) vs knapp R0(1-2mm) . . . . .	21
4.4	Fernmetastasenfreies Überleben R0 vs R1 und knapp R0 . . . . .	23
4.5	Gesamtüberleben R0 vs R1 . . . . .	23
4.6	Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall in Tagen	24
4.7	Gesamtüberleben und postoperatives Intervall . . . . .	24
4.8	Lokalrezidivrate und postoperatives Intervall bei R1-resezierten Pati- entinnen . . . . .	25
4.9	Lokalrezidivrate und Tumorgrösse . . . . .	25
4.10	Gesamtüberleben und Tumorgrösse . . . . .	26
4.11	Fernmetastasenfreies Überleben und Tumorgrösse . . . . .	26
4.12	Fernmetastasenfreies Überleben und Nodalstatus . . . . .	27
4.13	Gesamtüberleben und Nodalstatus . . . . .	28
4.14	Lokalrezidive nach Hormonrezeptoren . . . . .	28
4.15	Gesamtüberleben und Rezeptorstatus . . . . .	29
4.16	Fernmetastasenfreies Überleben und Rezeptorstatus . . . . .	29
4.17	Lokalrezidivrate und Alter . . . . .	30
4.18	Fernmetastasierung und Alter . . . . .	31
4.19	Gesamtüberleben und Alter . . . . .	31

# Tabellenverzeichnis

4.1	Charakterisierung der Patientinnen . . . . .	19
4.2	Lokalrezidive-Charakteristika der Patientinnen . . . . .	32
4.3	Fernmetastasen-Charakteristika der Patientinnen . . . . .	33

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Beobzeit	Beobachtungszeit
bzw.	beziehungsweise
cereb	cerebral
cm	Zentimeter
CMF	Cyclophosphamid/Metothrexat/5-Fluoruracil
CT	Computertomograph(ie)
DDFS	metastasenfreies Überleben (distant disease free survival)
Dir.	Direktor
EC	Epirubicin/Cyclophosphamid
ER	estrogene receptor (Östrogenrezeptor)
Fa.	Firma
Gy	Gray
hep	hepatisch
Hormonrez.	Hormonrezeptor
inkl.	inklusive
intramamm	intra mammear
KM	Knochenmark
Lokal Met	Lokalisation der Metastasen
Lokal Rez	Lokalisation der Rezidive
M	Musculus
Mamma-Ca	Mammakarzinom
max	Maximum
met	Metastase
Metastasenfrei	Metastasenfreies Intervall (Monate)

MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
min	Minimum
mm	Milimeter
n	Anzahl (number)
neg	negativ
o.ä.	oder ähnliches
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
oss	ossär
p	p-Wert (Signifikanzniveau)
pleur	pleural
pos	positiv
postop Inter	postoperatives Intervall (Tage)
PR	progesterone receptor (Progesteronrezeptor)
pulm	pulmonal
Q	Quadrant
R	Resektionsstatus
R-Status	Resektionsstatus
Reidivfrei	rezidivfreie Zeit (Monate)
rez	Rezidiv
RIA	Radioimmunoassay
S.	Seite
s.o.	siehe oben
syst Ther	systemische Therapie
T	Tumorgröße
TAM	Tamoxifen
TNM	Tumorgröße/Nodalstatus/Metastasierung
vs	versus

# Kapitel 1

## Einleitung

Die Diagnose eines Mammakarzinoms bedeutet für die betroffenen Frauen einen tiefen Einschnitt in ihr Leben, löst eine Vielzahl von Ängsten aus und stellt bei vielen Patientinnen ihr gesamtes Selbstbild in Frage. Das Mammakarzinom ist die häufigste Karzinomerkrankung der Frau, an der in Mitteleuropa derzeit 10 % der Frauen erkranken.

Früher bedeutete die Diagnose Mammakarzinom für die Patientinnen fast immer auch eine äußerliche Zeichnung durch die verstümmelnde Ablatio mammae. Heute werden immer mehr Frauen der brusterhaltenden Therapie zugeführt, die, wie zahlreiche Studien belegen [13] (S.1238), [44] (S.1230), [3] (S.1562), [11] (S.1759), ein gleichwertiges Verfahren zur Mastektomie darstellt.

Wird die brusterhaltende Therapie bei einer Patientin angewandt, ist jedoch die postoperative Strahlentherapie bis auf wenige, kritisch zu definierende Ausnahmen unabdingbar. Ziel der Strahlenbehandlung ist, möglicherweise in der Restbrust verbliebene mikroskopische Tumoranteile zu vernichten. Die Nachbestrahlung senkt nachgewiesenermaßen die Häufigkeit intramammärer Rezidive [11] (S.1759). Dabei konnte in verschiedenen Studien eine Senkung der Lokalrezidivrate um das dreifache [13] (S.1235), [10] (S.1448) bis vierfache gezeigt werden. Auch über einen positiven Einfluß auf das Gesamtüberleben wird berichtet [15] (S.671).

In der Literatur wird meist eine Bestrahlung mit tangentialen Gegenfeldern mit Dosen zwischen 45 und 60 Gy an Brust und Brustwand mit oder ohne Boost von 10 bis 20 Gy beschrieben [39] (S.547), [45] (S.1587).

Besondere Bedeutung kommt der adjuvanten Strahlentherapie in all jenen Fällen zu, bei denen der Tumor nicht (R1) oder nur sehr knapp im Gesunden entfernt wurde,



oder eine vollständige Entfernung histopathologisch nicht sicher nachgewiesen werden konnte (RX). In der Literatur wird nahezu einstimmig die Breite des Resektionsrandes als einer der besten Prädiktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven angesehen. Die vollständige Entfernung des Tumors gilt als unabdingbar für niedrige Lokalrezidivraten [50] (S.117), [25] (S.1562), [29] (S.1675), [9] (S.686), [7] (S.310), [22] (S.1215), [2] (S.27), [43] (S.955), [41] (S.312), [8] (S.2219), [20] (S.1013). Umstritten ist nach wie vor die erforderliche Breite des Resektionsrandes. Einige Autoren sehen Resektionsränder von mehr als 1mm als negativ und Ränder zwischen 0 und 1 mm als knapp an [21] (S.1922). Die Mehrheit fordert Ränder  $> 2$ mm [42] (S.280), [20] (S.1007), [31] (S.1030). Wenige Autoren fordern einen Sicherheitsrand von einem Zentimeter und mehr [12] (S.650). In der Literatur wird zumeist nur zwischen positiven und negativen Resektionsrändern unterschieden, nur wenige Autoren unterscheiden verschiedene Gruppen nach Millimeterangaben. In der vorliegenden Arbeit werden knappe Abtragungsränder mit 1-2mm, und sicher R0 als Sicherheitsrand von 3mm und mehr definiert.

Einen entscheidenden Einfluß auf das Behandlungsergebnis hat der Operateur. Seine Erfahrung und Geschick wirken sich unmittelbar auf die Operationsergebnisse aus. In der Literatur kann zumeist nicht nachvollzogen werden, wieviele Operateure in die Behandlung der Patientinnen involviert waren, so dass Qualitätsunterschiede zwischen den Operationen nicht objektiviert werden können. An der Behandlung unseres Patientinnenkollektivs war nur ein einziger Operateur beteiligt, was im Vergleich zu anderen Arbeiten eine Besonderheit darstellt.

Bei einer Beurteilung der Behandlungsergebnisse nach brusterhaltender Therapie kommt auch anderen adjuvanten Verfahren wie Chemo- oder Hormontherapie eine große Bedeutung zu. Sie können die adjuvante Strahlentherapie nicht ersetzen, sind aber für den Krankheitsverlauf sicherlich von großer Bedeutung. Eine adäquate Therapie kann nur in einem wohlüberlegten, für jede Patientin individuell angepaßten Zusammenwirken aller Komponenten der brusterhaltenden Therapie bestehen. In diesem Zusammenhang ist auch die Frage der zeitlichen Koordination der adjuvanten Verfahren von Belang. Die Problematik des postoperativen Zeitintervalls zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie wurde in der Vergangenheit immer wieder diskutiert [53] (S.152). Steht auf der einen Seite der Wunsch, die Strahlentherapie im Hinblick auf das Lokalrezidivrisiko zeitnah zur Operation durchzuführen, möchte man andererseits auch die systemische Therapie in Anbetracht des Risikos einer Fernmetastasie-

rung nicht zu lange hinauszögern.

Konnte auch durch alle Therapiebemühungen ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung nicht vermieden werden, kommt der weiterführenden Therapie eine zentrale Bedeutung zu, sei es erneut mit kurativem oder aber palliativem Ansatz. Alle Komponenten der primären Therapie des Mammakarzinoms können hier zum Einsatz kommen.

# Kapitel 2

## Fragestellung

Die brusterhaltende Therapie des frühen Mammakarzinoms (T1/T2) ist heutzutage Standard. Gegenargument ist häufig das von der Restbrust ausgehende Risiko für ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen, insbesondere, wenn nach der operativen Tumorentfernung nachweisbar Tumorreste in der Brust verblieben oder nicht sicher auszuschließen sind (sog. R1- bzw. RX-Resektion).

Wichtig ist deshalb die Frage nach der Häufigkeit von Rezidiven und Fernmetastasen in diesen Fällen im Vergleich zu primär oder im Nachresektat sicher im Gesunden resezierten Mammakarzinomen.

Auch das zeitliche Management adjuvanter Therapien, insbesondere der Beginn der Strahlentherapie, ist ein Aspekt, über den nach wie vor keine Einigkeit besteht. Deshalb stellt die Betrachtung des postoperativen Zeitintervalls, vor allem auch im Zusammenhang mit dem Resektionstatus, eine interessante Fragestellung dar.

Aus diesen speziellen Überlegungen in der Zusammenschau mit Tumorparametern, vorbestehenden Risikofaktoren, sowie der Therapie von Rezidiven und Metastasen und ihrer Bedeutung für den Krankheitsverlauf ergeben sich folgende Hauptfragestellungen:

- Wie stellen sich Mortalität, Gesamtüberleben, Lokalrezidivrate sowie fernmetastasenfreies Überleben im Patientinnenkollektiv dar?
- Welchen Einfluß hat die Breite des tumorfreien Absetzungsrandes auf den weiteren Krankheitsverlauf?
- Welche Bedeutung hat das postoperative Zeitintervall zwischen Operation und Strahlentherapie im Hinblick auf die Prognose?

Darüberhinaus wurden weiterhin untersucht

- der Einfluß von Tumorgröße, Nodal- und Rezeptorstatus und weiterer Parameter auf das Krankheitsgeschehen
- das Muster von Rezidiven und Fernmetastasen und deren Therapie
- der Verlauf der Erkrankung nach dem Auftreten von Rezidiven / Fernmetastasen.

# Kapitel 3

## Patientinnen, Material und Methoden

### 3.1 Datenerhebung

Ausgewertet wurden die Daten von 91 Patientinnen, die an der I. Gynäkologischen und Geburtshilflichen Abteilung der Frauenklinik vom Roten Kreuz von deren Direktor Professor Dr. med. Wolfgang Eiermann als einzigem Operateur im Zeitraum zwischen dem 01.06.1992 und dem 19.06.1997 primär am Mammakarzinom brusterhaltend operiert wurden.

Durch eine retrospektive Auswertung wurden verschiedene Parameter mit dem Auftreten von Rezidiven und Fernmetastasen nach brusterhaltender Therapie korreliert, wobei der Betrachtung von Resektionsstatus und postoperativem Zeitintervall eine besondere Bedeutung zukam.

Hierzu wurden die Krankengeschichten, Operationsberichte, pathologischen Befunde, Bestrahlungsprotokolle, Arztbriefe und Nachsorgeakten sowohl aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (Dir.: Prof. Dr. med. Michael Molls), als auch der Frauenklinik vom Roten Kreuz herangezogen und die daraus gewonnenen Informationen durch telefonische Rücksprache mit weiterbehandelnden Ärzten, sowie eine schriftliche Datenerhebung bei Patientinnen und Ärzten mittels Fragebogen ergänzt und aktualisiert.

## 3.2 Patientinnenkollektiv

### 3.2.1 Auswahlkriterien

Für die Auswertung wurden Daten von Patientinnen herangezogen, die ausschließlich von Professor Eiermann selbst operiert und in der Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums Rechts der Isar nachbestrahlt wurden. An anderen Operationsorten oder von anderen Operateuren primär am Mammakarzinom operierte Patientinnen fanden keine Aufnahme in die Studie, an anderen Strahlentherapieabteilungen primär postoperativ bestrahlte Patientinnen nur dann, wenn die therapeutischen Bedingungen und Maßnahmen den am Klinikum Rechts der Isar angewandten entsprachen.

Nur Daten von Patientinnen, die brusterhaltend mit Tumorektomie und axillärer Lymphonodektomie operiert wurden, wurden ausgewertet. Patientinnen, die primär eine Quadrantektomie, eine Reduktionsplastik, eine modifiziert radikale Mastektomie oder eine Ablatio mammae erhielten, wurden nicht berücksichtigt.

Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom wurden von der Auswertung ausgeschlossen, ebenso Patientinnen mit multizentrischem Tumorwachstum.

Patientinnen, bei denen die Primärtherapie des Karzinoms aus welchen Gründen auch immer abgebrochen wurde, fanden nur dann Eingang in die Auswertung, wenn sie, was die Strahlentherapie betrifft, vor Therapieende eine Gesamtdosis von mindestens 45 Gy erhielten, was den Anforderungen in der Literatur (siehe oben) entspricht. Das Abbrechen oder die Umstellung anderer adjuvanter Therapien (Hormon-, Chemotherapie) wurde nicht gesondert ausgewertet.

Für alle Patientinnen wurde eine möglichst lange Beobachtungszeit angestrebt. Von den in der Zwischenzeit verstorbenen Patientinnen (8 Patientinnen) sollten nur die gesondert betrachtet werden, die am Karzinomleiden verstorben waren.

Da andere Todesursachen nicht gefunden wurden, gingen die Patientinnen, für die nach einer gewissen Beobachtungszeit keine neuen Daten mehr ermittelt werden konnten, sowie die, welche die Nachsorge beendet haben, ohne Beachtung der Gründe in die Auswertung ein.

Alle Daten wurden soweit wie möglich aktualisiert (Stand: Juli 1999). Patientinnen, die nach eigener oder der Auskunft ihrer Ärzte nicht zu Angaben über ihren aktuellen Gesundheitszustand bereit waren (4 Patientinnen), Frauen, deren Ärzte mit Hinweis auf die ärztliche Schweigepflicht keine Informationen weitergaben, und die selbst

nicht erreichbar waren (8 Patientinnen), sowie solche, die unbekannt verzogen waren (3 Patientinnen), gingen mit dem Datum der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung in die Auswertung ein.

### 3.2.2 Korrelationsparameter

Die beobachteten Patientinnen wurden zur Auswertung der erhobenen Daten jeweils in verschiedene Gruppen eingeteilt: nach der Therapie (Breite des Resektionsrandes, postoperatives Zeitintervall), tumorassozierten (Tumorgröße, Nodalstatus, Rezeptorstatus) und individuellen Faktoren (Alter bei Diagnosestellung). Zu diesen Parametern erfolgte die Korrelation von Gesamtmortalität sowie Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven und Fernmetastasen. In diesem Zusammenhang wird mit "Rezidiv" erneut aufgetretenes Tumorgewebe in der behandelten Brust und den benachbarten Lymphabflußwegen (ipsilaterale axilläre Lymphknoten der Level I und II) bezeichnet; wo es die Auswertung erfordert, wird nochmals zwischen "Lokal-" (Brust) und "lokoregionärem" (Lymphabfluß) Rezidiv unterschieden. "Fernmetastasen" sind alle Absiedelungen von Tumorgewebe, die sich nicht in der selben Brust oder deren benachbarten Lymphabflußwegen befinden. Als ereignisfreier Überlebenszeitraum wird die Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs oder von Fernmetastasen innerhalb der Beobachtungszeit bezeichnet, bzw. das Ende der Beobachtungszeit ohne Auftreten von Rezidiven oder Metastasen.

Die Krankheitsverläufe bei Patientinnen mit Lokalrezidiven und Fernmetastasen wurden anschließend noch gesondert ausgewertet, mit besonderem Augenmerk auf die angewandten Therapien.

#### Therapeutische Aspekte

**Operation** Sämtliche Patientinnen wurden brusterhaltend operiert und lymphadenektomiert. Die Daten zur Breite des Resektionsrandes und zur Nachresektion stammen zumeist aus den histologischen Befundberichten im Abgleich mit den Operationsberichten.

Die Einteilung in Gruppen erfolgte nach folgenden Randbreiten:

Resektionsränder  $\geq 3\text{mm}$  bzw. mit Nachresektion sowie Ränder von 1-2mm bzw. "knapp im Gesunden" entsprechen der R0-Situation, Randbreiten von 0mm bzw. "nicht im gesunden", werden als R1-Situation gewertet.

Patientinnen, bei denen der Tumor "nicht sicher im Gesunden" entfernt wurde, das heißt ein Exzisionsrand histopathologisch nicht sicher festgelegt und beurteilt werden konnte (RX), bilden eine eigene Gruppe, die aufgrund der geringen Fallzahl keinen Eingang in die statistische Auswertung fand, über die jedoch gesondert zu sprechen sein wird.

**Operationstechnik** Bei der brusterhaltenden Operation des Mammakarzinoms wird nach einem bogenförmigen Hautschnitt der Tumor mit umliegendem Drüsengewebe entfernt, wobei das entnommene Präparat vor der histologischen Untersuchung zur Identifikation der Lage in situ an den Rändern markiert werden sollte, was im Operationsbericht zu vermerken ist. Zur Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses wird oft ein subkutaner Drüsenkörperrotationslappen in die Defekthöhle geschwenkt. Bei kleineren Tumoren ohne größere Defekte wird lediglich das Drüsengewebe adaptiert, um Konturenveränderungen sowie Komplikationen im Sinne einer Serombildung o.ä. gering zu halten.

Nach einer Schnellschnittuntersuchung des entnommenen Gewebes schließt sich bei Malignität zumeist die axilläre Lymphonodektomie an, bei der über einen zweiten Hautschnitt die Lymphknoten der Level I und II entfernt werden (lateral und dorsal des M. pectoralis minor); die Lymphknoten im Level III (medial des M. pectoralis minor) werden zumeist geschont, um einen ausreichenden Lymphabfluss aus der Mamma zu gewährleisten. Die axilläre Lymphonodektomie kann auch zweizeitig nach endgültiger histologischer Abklärung des Primärtumors erfolgen. Auch das hierbei gewonnene Gewebe soll selbstverständlich der histopathologischen Untersuchung zugeführt werden.

**Strahlentherapie** Die Strahlenbehandlung der gesamten operierten Brust der Patientinnen erfolgte mit Dosen von 40 bis 56 Gy über zwei tangentielle Gegenfelder mit 6/10 MeV Photonenstrahlung am Linearbeschleuniger. Die Einzelfraktionen betragen 1,8 oder 2 Gy, wobei fünfmal die Woche bestrahlt wurde. Zwei Drittel der Patientinnen erhielten zudem einen Boost (6-15MeV Elektronen) auf das Tumorbett mit insgesamt 8 bis 16,4 Gy (1 Patientin). Diese Behandlung schloß sich der Tangentialbestrahlung direkt an (fünfmal 2 Gy pro Woche). Es ergaben sich Gesamtdosen von 45 bis 66 Gy (Median 58 Gy). Bei elf Patientinnen wurden zudem die supra- und infraklavikulären Lymphknotenstationen mit Dosen zwischen 40 und 50 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy bestrahlt. Die Axilla wurde in keinem Fall bestrahlt.



**Bestrahlungstechnik** Vor Beginn einer Strahlenbehandlung wird diese geplant und simuliert. Eine CT-gestützte Planung mit Darstellung der Isodosenverteilung in mehreren Ebenen wurde in der Regel durchgeführt. Die Bestrahlungsfelder werden auf der Haut der Patientin angezeichnet und mit Hilfe von Simulatorröntgenaufnahmen dokumentiert.

Mittels eines Lasersystems kann die Patientin für jede Bestrahlung in der exakt gleichen Position gelagert werden, wobei sie auf dem Rücken liegt und den Arm der befallenen Seite abduziert hält (mit der Hand auf der Stirn). Ein Keil unter dem Oberkörper stellt das Brustbein horizontal und erlaubt eine größtmögliche Lungenschonung. Die Verwendung von Keilfiltern dient der Dosishomogenisierung (die Inhomogenität sollte 10 bis 15% nicht überschreiten). Durch Kollimatordrehung wird die Axilla geschont.

Die Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten erfolgt über ein ventrales Stehfeld (6MeV Elektronen), wobei eine Kippung der Gantry um 15° die Schonung des Rückenmarks erlaubt.

**Weitere Verfahren** Je nach Menopausenstatus, Steroidrezeptorsituation des Tumors, Lymphknotenmetastasen und Tumorgrading wurde ein Teil der Patientinnen einer adjuvanten systemischen Therapie zugeführt. In 21 Fällen kam eine zytostatische Therapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil (CMF) über drei bzw. sechs Zyklen zur Anwendung. Eine Patientin erhielt vier Zyklen Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid. Vierzig, zumeist postmenopausale Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren, erhielten eine antihormonelle Therapie. In 36 Fällen kam das Antiöstrogen Tamoxifen (30mg) über zwei Jahre zur Anwendung, vier Patientinnen erhielten Goserelin (ein Gonadotropinanalogen).

### **Tumorassoziierte Faktoren**

**Tumorgröße** Die Tumorgröße wurde, soweit den Akten zu entnehmen, in cm angegeben. Tumoren, deren Absolutgröße in cm nicht nachvollziehbar war, da beispielsweise kein primärer histologischer Befundbericht gefunden werden konnte, wurden nach ihrer Klassifizierung nach der TNM-Klassifikation der entsprechenden Gruppe zugeteilt, die sich aus der Berechnung des Medians der Tumorgrößen ergab. Es handelte sich hierbei um 17 Patientinnen, in deren Akte lediglich der histologische Nachbericht bei zweizeitiger Nachresektion vorhanden war. Darin war jeweils der tumor-

freie Abtragungsrand, nicht jedoch die absolute Tumorgröße beschrieben. Verglichen wurden zwei Gruppen mit Tumorgröße T1 vs. T2.

**Nodalstatus** Die Patientinnen wurden in eine Gruppe mit negativem und eine mit positivem (axilläre Metastasen) Nodalstatus gruppiert.

**Rezeptorstatus** Die immunhistochemisch bzw. durch Radioimmunoassay (RIA) bestimmten Östrogenrezeptoren wurden ab einem Wert von zwei auf einer zwölfstelligen Skala als positiv gewertet, darunter als negativ. Entsprechendes gilt für Progesteronrezeptoren. Positivität und Negativität für Steroidhormonrezeptoren verteilten sich ungefähr gleich, keine Dokumentation einer Hormonrezeptorbestimmung fand sich in sieben Fällen, die in diesen Teil der Auswertung deshalb keinen Eingang fanden.

### **Individuelle Faktoren**

**Alter der Patientinnen** Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms wurde in Jahren erfasst. Es ergab sich ein Minimum von 35 und ein Maximum von 84 Jahren, der Median liegt bei 55 Jahren. Es erscheint ein Vergleich zweier Gruppen, nämlich der Altersgruppe  $\leq 45$  und der ab 46 Jahre sinnvoll, da nach der Literatur für die jüngeren Frauen ein besonderes Risiko für Lokalrezidive besteht. Im betrachteten Patientinnenkollektiv sind 25% der Frauen jünger als 46 Jahre.

**Hormonelle Situation** Die meisten Patientinnen im Kollektiv waren bei Erstdiagnose des Tumorleidens bereits postmenopausal (62%), ein geringerer Teil prämenopausal (30%) und noch weniger Patientinnen perimenopausal (8%).

### **Rezidive und Fernmetastasen**

**Charakteristik der Patientinnen** Kam es nach Abschluss der Primärtherapie zum erneuten Auftreten eines Mammakarzinoms im Sinne eines lokalen Rezidivs in der behandelten Brust, zu Lymphknotenmetastasen als lokoregionäres Rezidiv oder wurde eine Fernmetastasierung festgestellt, wurden diese Daten erfasst und gesondert ausgewertet. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Zeitpunkt des Auftretens nach Abschluss der Primärtherapie, also die Dauer des ereignisfreien Intervalls (s.o.), und

die Lokalisation gelegt. Außerdem wurden die Ausgangsdaten der betroffenen Patientinnen nochmals einer eingehenden Betrachtung unterzogen, um gegebenenfalls Risikofaktoren und prognostisch bedeutsame Parameter aufzeigen zu können.

**Therapie und Verlauf** Der Einfluss der Therapie von Rezidiven und Fernmetastasen (Salvage-Therapie) auf den weiteren Krankheitsverlauf wurde ebenfalls untersucht. Operative, strahlentherapeutische und systemische Maßnahmen wurden hinsichtlich ihres Zeitpunktes und des weiteren Verlaufs der Erkrankung sowie der Mortalität ausgewertet.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in einer "EXCEL" (Fa. Microsoft)-Datei erfasst und anschließend mit Hilfe von "EXCEL" und "SPSS" (Fa. SPSS), sowie "Graph pad prism" (Fa. Graph pad) ausgewertet. Die klinischen Daten der Patientinnen wurden in Prozenten oder als Median mit Minimum und Maximum angegeben. Die grafische Analyse hinsichtlich Mortalität und dem Auftreten von lokalen bzw. lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen erfolgte mit Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Zur Prüfung auf statistische Signifikanz für die unterschiedlichen Faktoren wurde der log-Rank-Test verwendet. Als parametrischer Test zum Vergleich zweier Stichproben und Prüfung der Signifikanz wurde die Cox-Regression verwendet. Als Signifikanzniveau wurde 95% gewählt. Die aufgeführten Rezidiv- bzw. Überlebensraten sind 3-Jahresraten.

# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Kollektiv der Patientinnen

Analysiert wurden die Daten von 91 brusterhaltend operierten Patientinnen. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 39 Monate bei einer minimalen Zeit von 12 (Patientin an multipel metastasiertem Mamma-Ca verstorben) und maximal 68 Monaten. Die zur Charakterisierung der Patientinnen relevanten Parameter zeigt Tabelle 4.1.

### 4.2 Verlauf nach brusterhaltender Therapie

Im Beobachtungszeitraum entwickelten zehn Patientinnen Rezidive, davon lagen drei im Quadranten des Primärtumors, fünf intramammär und zwei waren regionäre (axilläre) Rezidive. Zehn Patientinnen entwickelten im Verlauf Fernmetastasen, wobei drei Patientinnen zusätzlich auch lokale Rezidive aufwiesen, sieben nur Fernmetastasen. Acht Patientinnen verstarben am Tumorleiden, zwei befanden sich am Ende der Beobachtungszeit in präfinalen Stadien. Andere Todesursachen als das Mammakarzinom wurden nicht beobachtet. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug 95%, das Gesamtüberleben

Alter	median 55J	(min 35J, max 84J)
Tumorgröße	median 1,3cm	(min 0,2cm, max 4,0cm)
T-Stadien	T1(n=66; 72,5%)	T2(n=25; 27,5%)
Nodalstatus	positiv (n=32; 35,2%)	negativ (n=59; 64,8%)
Rezeptorstatus	positiv (n= 42; 46%)	negativ (n=42; 46%) unbekannt (n=7; 8%)

Tabelle 4.1: Charakterisierung der Patientinnen

88%. Das fernmetastasenfreie 3-Jahresüberleben betrug 90%. Die folgende Grafik zeigt Gesamtüberleben (OS) und fernmetastasenfreies Überleben (DDFS) (Abb. 4.1).

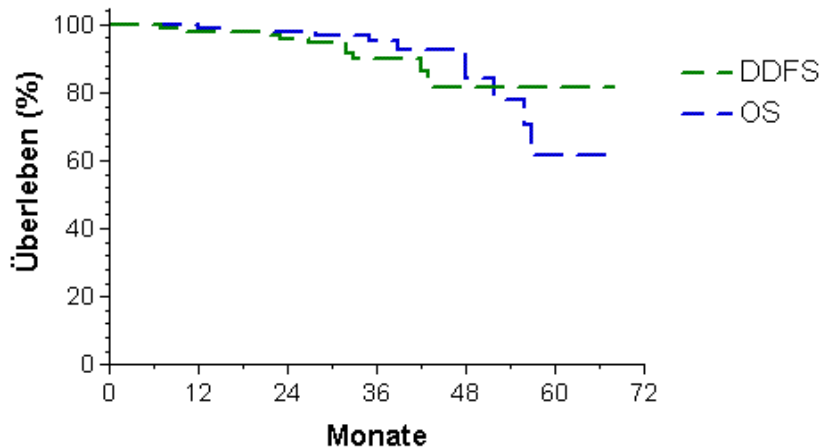


Abbildung 4.1: Gesamtüberleben (OS) und fernmetastasenfreies Überleben (DDFS)

Die Lokalrezidivrate nach drei Jahren betrug 10%, die Gesamtlokalrezidivrate betrug 11%. Die zeitliche Abfolge des Auftretens von Rezidiven gestaltete sich wie folgt: Nach zehn Monaten traten drei Rezidive (zwei intramammär, eines axillär) auf. Bis zum Ablauf von 24 Monaten erlitten zwei weitere Patientinnen ein Lokalrezidiv, im darauffolgenden Jahr drei weitere. Im vierten und fünften Jahr trat jeweils ein Rezidiv auf, danach ereigneten sich keine weiteren Rezidive. Das längste beobachtete lokalrezidivfreie Intervall betrug 68 Monate.

## 4.3 Einfluß bestimmter Parameter auf das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen und das Gesamtüberleben

### 4.3.1 Breite des Resektionsrandes

Die Breite des Resektionsrandes hatte signifikanten Einfluß auf das Auftreten eines Lokalrezidivs innerhalb der ersten 36 Monate. Betrug der Sicherheitsabstand lediglich 1-2mm ("knapp R0") oder wurde nicht im Gesunden reseziert (R1), ergab sich eine

Lokalrezidivrate von 14% im Vergleich zu einer Rate von 6% bei Resektionsrändern  $\geq 3\text{mm}$  ( $p=0,038$ ), wie Abbildung 4.2 zeigt.

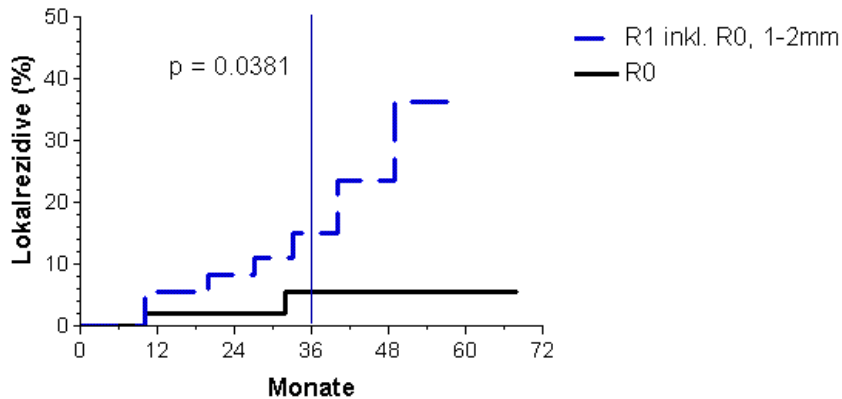


Abbildung 4.2: Lokalrezidivrate R1 vs R0

Auch der Vergleich knapp R0- und sicher R0 ( $\geq 3\text{mm}$ ) resezierter Patientinnen kommt zu einem ähnlichen Ergebnis (15% vs 6%;  $p=0,039$ ) (Abb. 4.3). In der Grup-

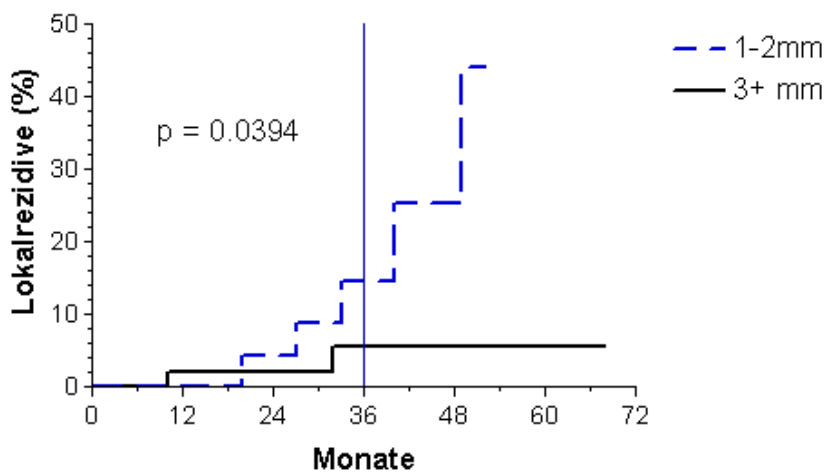


Abbildung 4.3: Lokalrezidive R0 ( $\geq 3\text{mm}$ ) vs knapp R0(1-2mm)

pe der Patientinnen mit unklassifiziertem Sicherheitsabstand (RX) ereignete sich ein Rezidiv nach 24 Monaten.

Für das fernmetastasenfreie Überleben zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen knapp und sicher im Gesunden resezierten Primärtumoren (8,3% vs 11%). Ebenso wenig fand sich ein Einfluß auf das Gesamtüberleben. Die folgenden Abbildungen zeigen den Einfluß der Resektionsränder auf das fernmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben (Abb. 4.4, Abb. 4.5).

In der Gruppe der Patientinnen mit nicht klassifizierbarem Sicherheitsabstand traten in zwei Fällen Fernmetastasen auf, an denen beide Patientinnen nach 48 bzw. 52 Monaten verstarben.

### 4.3.2 Postoperatives Intervall bis zur Strahlentherapie

Der Zeitraum zwischen Operation und Strahlentherapie betrug im Median 48 Tage (19-171 Tage). Es zeigte sich kein signifikanter Einfluß des postoperativen Zeitintervalls  $\leq 6$  Wochen bzw.  $> 6$  Wochen auf die Lokalrezidivrate (Abb 4.6), das fernmetastasenfreie Überleben (nicht gezeigt) oder das Gesamtüberleben (Abb. 4.7). Ein Vergleich von weiteren Gruppen mit unterschiedlicher Dauer des postoperativen Zeitintervalls erschien aufgrund der Fallzahl statistisch nicht sinnvoll.

Innerhalb der knapp oder nicht im Gesunden resezierten Gruppe zeigte sich ebenfalls kein Einfluß auf Lokal- bzw. Fernmetastasierungsrate sowie das Gesamtüberleben (Abb 4.8).

### 4.3.3 Einfluß der Tumorgröße

Die nach TNM-Stadium eingeteilte, histologisch bestimmte Tumorgröße (T1 vs. T2) hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Lokalrezidivrate (Abb. 4.9). Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Einfluß auf das Gesamtüberleben (Abb. 4.10), wobei sich hier ein gewisser Trend zugunsten kleinerer T-Stadien andeutet. Für das fernmetastasenfreie 3-Jahres-Gesamtüberleben zeigt sich eine grenzwertige Signifikanz (T1 vs. T2 = 94% vs. 79%;  $p=0,085$ )(Abb. 4.11)

### 4.3.4 Einfluß des Nodalstatus

Die Häufigkeit von Lokalrezidiven (5/35) bei nodal positiven Patientinnen erbrachte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu nodal negativen Patientinnen (5/59) (Abb. 4.12). Ebenso wenig ergab sich im beobachteten Kollektiv eine Signifikanz für

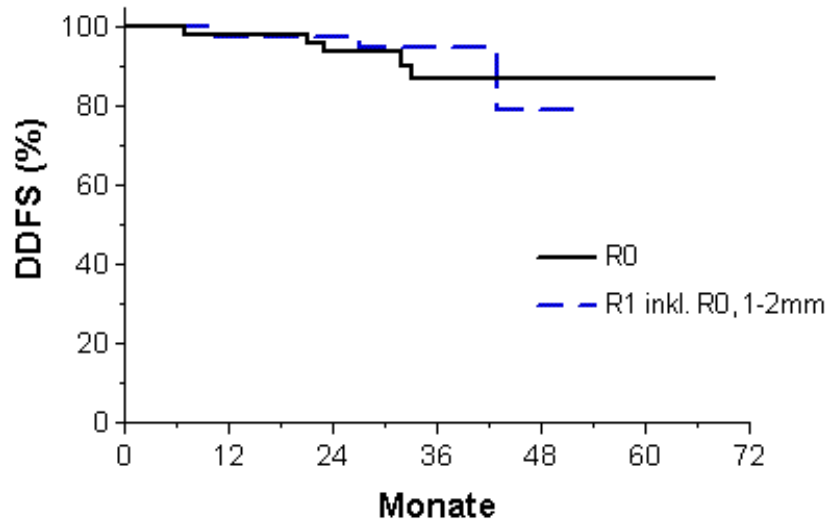


Abbildung 4.4: Fernmetastasenfreies Überleben R0 vs R1 und knapp R0

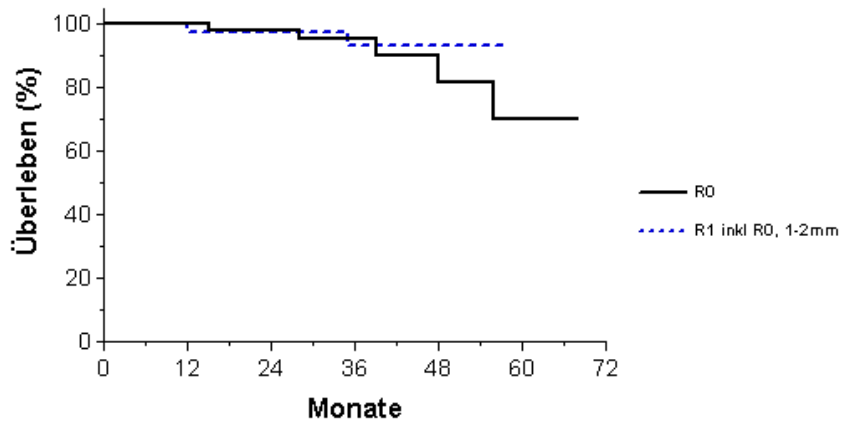


Abbildung 4.5: Gesamtüberleben R0 vs R1



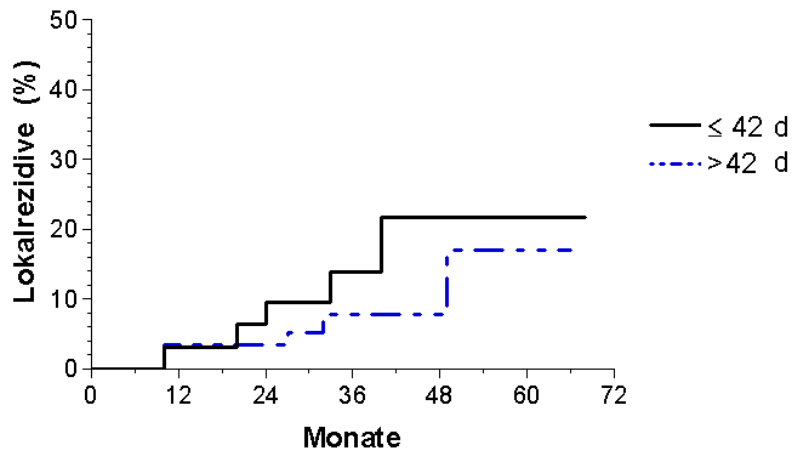


Abbildung 4.6: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall in Tagen

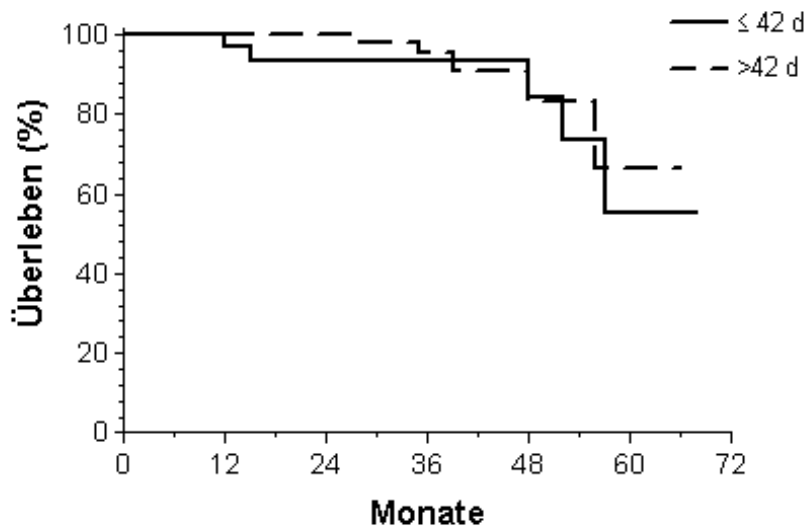


Abbildung 4.7: Gesamtüberleben und postoperatives Intervall

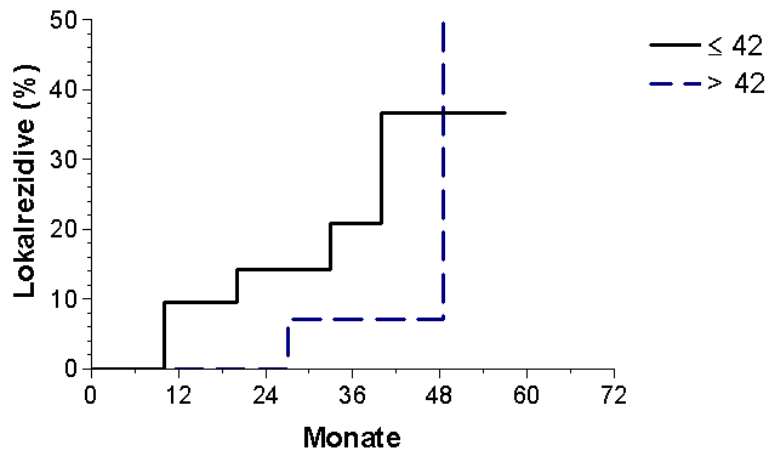


Abbildung 4.8: Lokalrezidivrate und postoperatives Intervall bei R1-resezierten Patientinnen

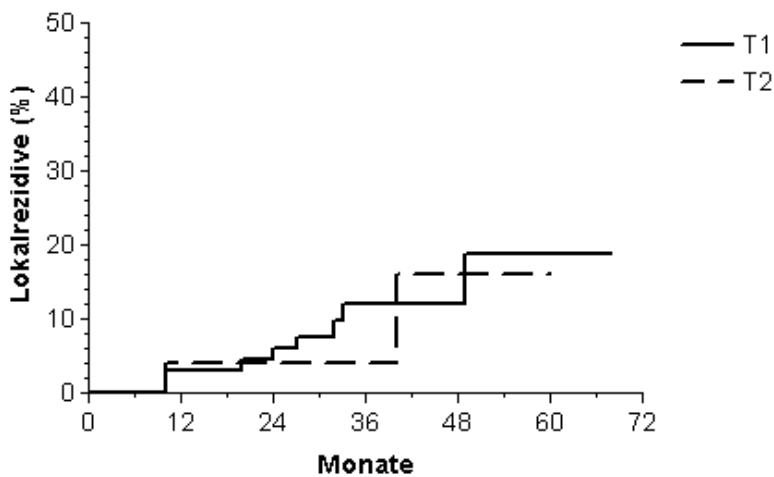


Abbildung 4.9: Lokalrezidivrate und Tumorgröße

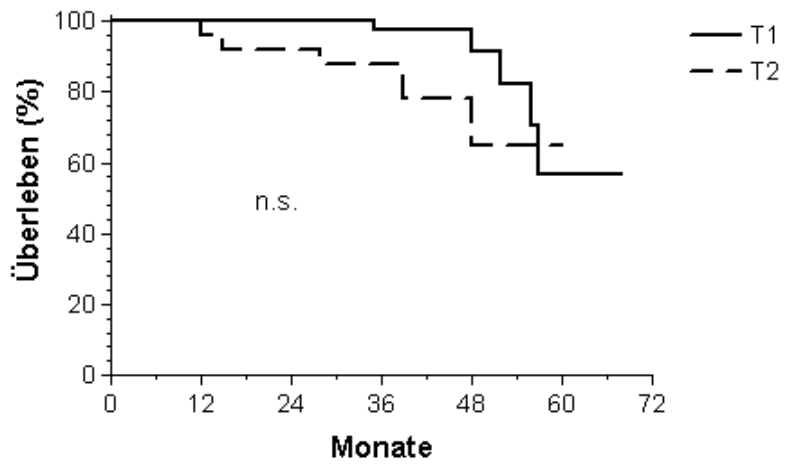


Abbildung 4.10: Gesamtüberleben und Tumorgrosse

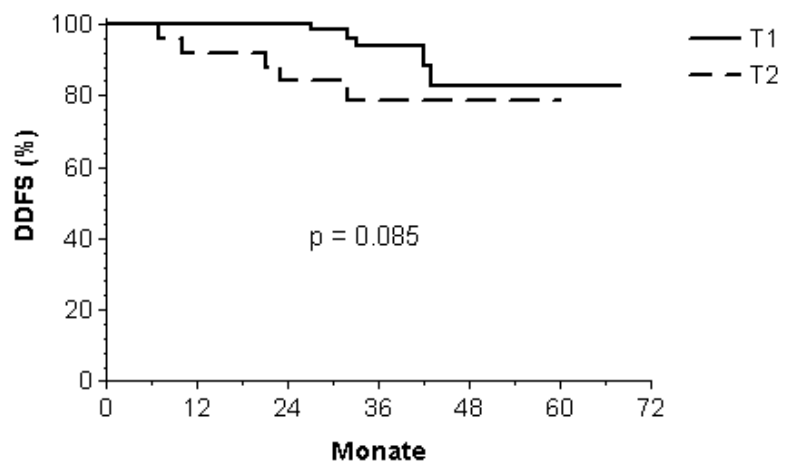


Abbildung 4.11: Fernmetastasenfreies Überleben und Tumorgrosse

das metastasenfrees Überleben (nicht gezeigt) sowie das Gesamtüberleben (Abb. 4.13).

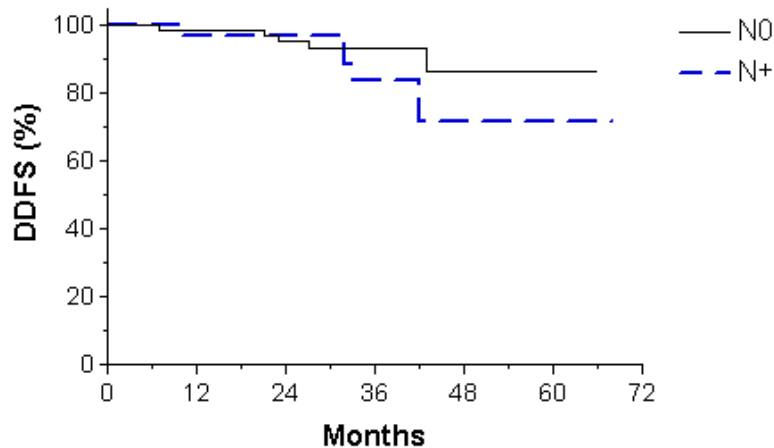


Abbildung 4.12: Fernmetastasenfreies Überleben und Nodalstatus

### 4.3.5 Einfluß des Steroidhormonrezeptorstatus

Die Lokalrezidivraten für Östrogenrezeptorpositive (n=42) und -negative Patientinnen (n=42) waren nicht signifikant unterschiedlich (9 vs. 13% nach 3 Jahren), obwohl sich im Zeitpunkt des Auftretens der Rezidive ein Trend zum späteren Auftreten bei rezeptorpositiven Patientinnen abzeichnet (Abb. 4.14). Auf das Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluß ( $p=0,1091$ ) (Abb. 4.15), jedoch wie oben ein gewisser Trend zum Vorteil der Rezeptorpositivität.

Lediglich bei Betrachtung des fernmetastasenfreien Überlebens zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz (96%ER+, 82%ER- nach 3 Jahren;  $p=0,0626$ ) (Abb. 4.16).

Für den Progesteronrezeptorgehalt ergaben sich ähnliche Ergebnisse.

### 4.3.6 Alter

Bezüglich des Alters der Patientinnen ( $\leq 45$  vs.  $>45$  Jahre) scheint sich nach drei Jahren ein Trend zur erhöhten Lokalrezidivrate bei jüngeren Patientinnen (16%) im Vergleich zu älteren (8%) anzudeuten (Abb. 4.17).

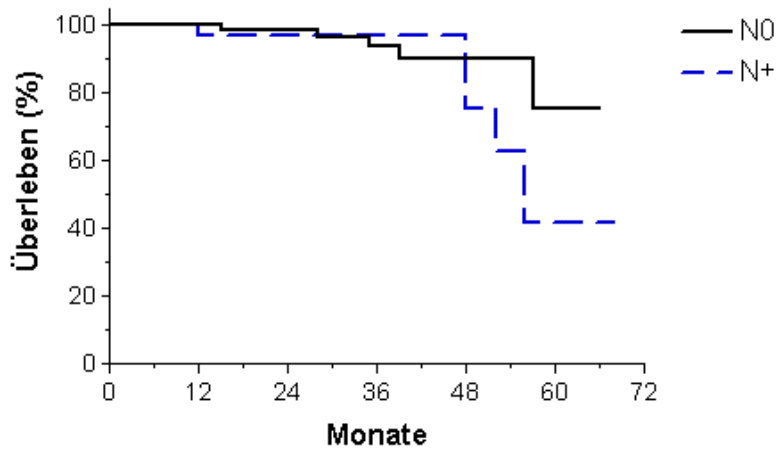


Abbildung 4.13: Gesamtüberleben und Nodalstatus

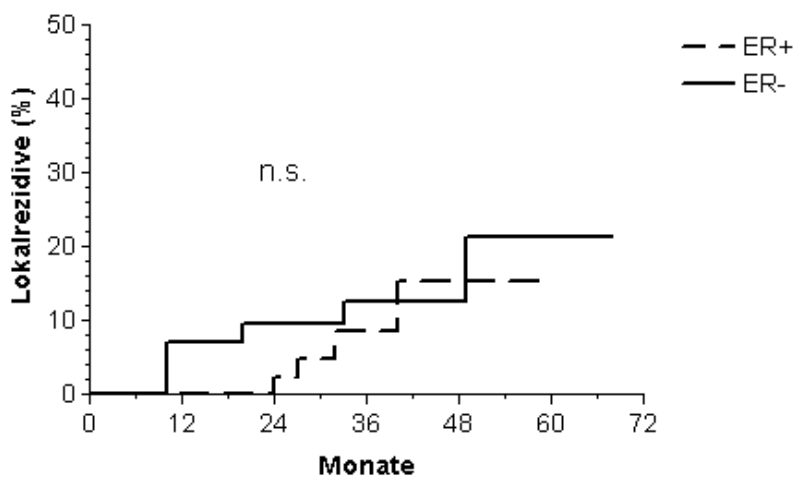


Abbildung 4.14: Lokalrezidive nach Hormonrezeptoren

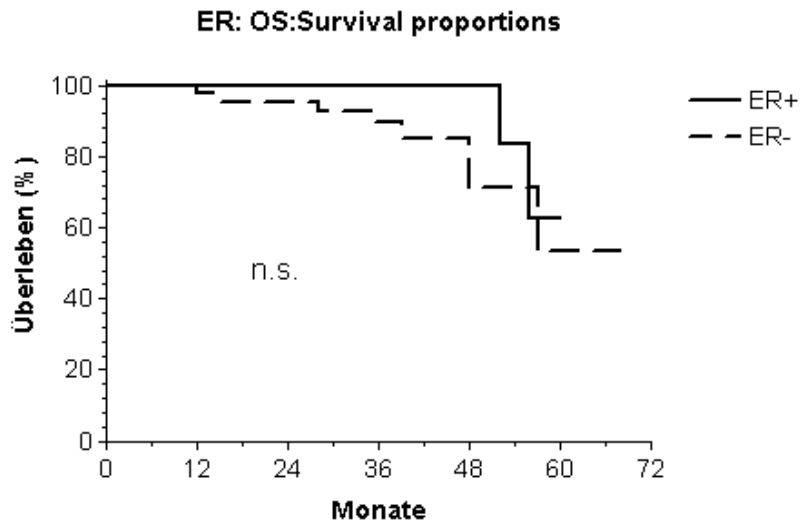


Abbildung 4.15: Gesamtüberleben und Rezeptorstatus

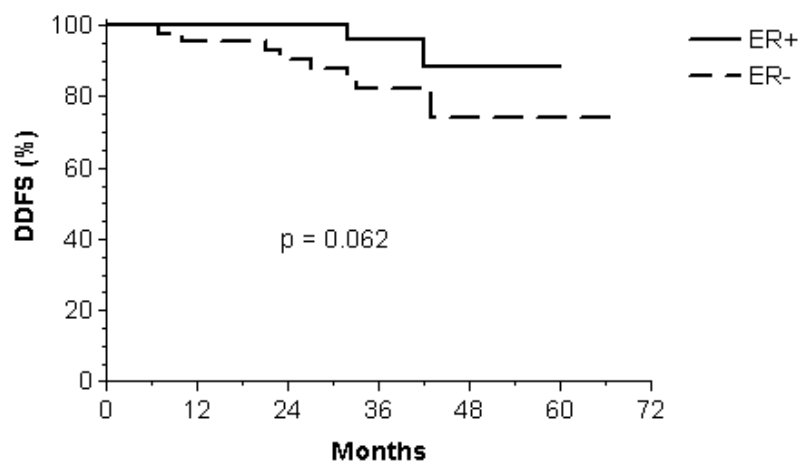


Abbildung 4.16: Fernmetastasenfreies Überleben und Rezeptorstatus

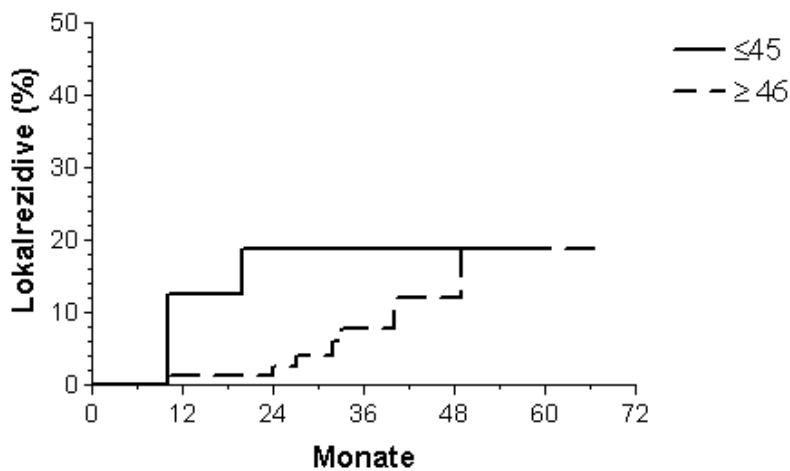


Abbildung 4.17: Lokalrezidivrate und Alter

Der Einfluß auf das fernmetastasenfreie Überleben zeigt eine grenzwertige Signifikanz ( $p=0,077$ ) zugunsten älterer Patientinnen (60% vs. 88%)(Abb. 4.18). Betrachtet man das Gesamtüberleben, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patientinnen ( $p=0,22$ ); die auseinanderlaufenden Kurven ergeben sich aus der geringeren Beobachtungszeit bei jüngeren Patientinnen (Abb. 4.19).

## 4.4 Weiterführende Therapie bei Rezidiven und Fernmetastasen

### 4.4.1 Charakteristik der Patientinnen

Bei zehn Patientinnen traten im Verlauf Lokalrezidive auf. Die folgende Tabelle 4.2 zeigt die Eigenschaften der Patientinnen in Bezug auf Tumorgroße und Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Primärtherapie sowie Angaben zu Zeitpunkt und Lokalisation des Rezidivs.

Die sich anschließende Tabelle 4.3 zeigt in analoger Darstellungsweise die Charakteristika der Patientinnen, die im Verlauf Fernmetastasen entwickelt hatten.

Die Lokalisation der Lokalrezidive zeigte im Vergleich zum Primärtumor folgendes Muster: Drei Rezidive fanden sich im selben Quadranten wie der Primärtumor, fünf Rezidive waren in der selben Brust beschrieben, zwei als lokoregionäre Rezidive.

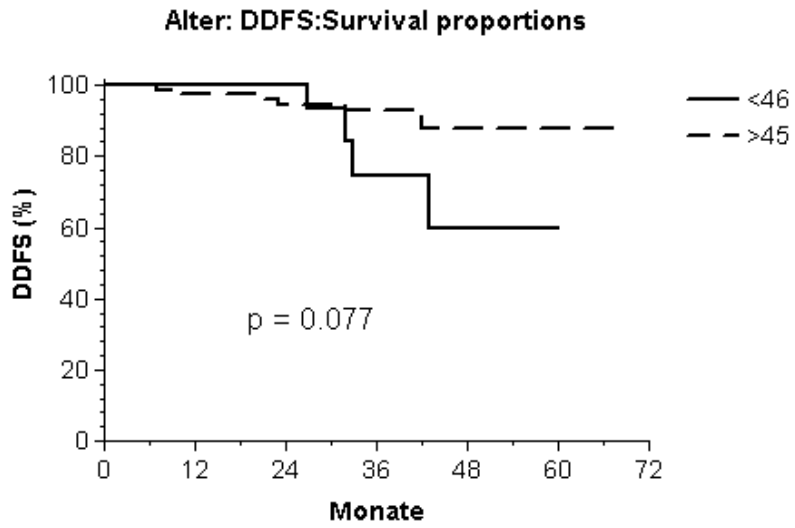


Abbildung 4.18: Fernmetastasierung und Alter

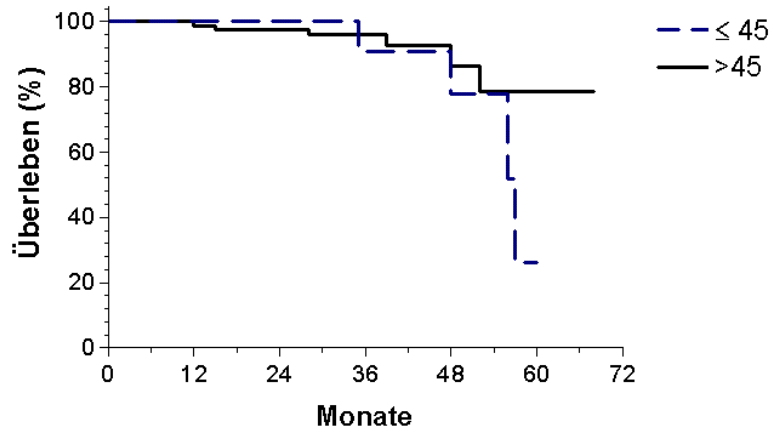


Abbildung 4.19: Gesamtüberleben und Alter



Patientin	Tumor- größe	Nodal- status	R- Status	Hormon- rez.	Gesamt- dosis	syst. Ther.	postop. Inter	Alter	Lokal. Rez.	Rezidiv- frei	Beob.- zeit	Salvage- therapie
MH met	T1	N+	RX	pos / pos	50.0	TAM	40	53	im Q	24	52	OP
HH met	T2	N+	R1	neg / neg	60.0	CMF x3	24	51	intramamm	10	12	n.a.
US met	T1	N0	R1	neg / neg	60.0	CMF x3	44	35	intramamm	10	35	OP+RT
RH	T2	N0	R0(1-2)	pos / pos	60.4	TAM	40	78	loko-regionär	40	42	n.a.
RK	T1	N0	R0(1-2)	neg / pos	50.0	TAM	48	59	intramamm	49	49	n.a.
SO	T1	N0	R0(1-2)	neg / pos	60.0		27	46	intramamm	33	39	OP+RT
MR	T1	N+	R0(1-2)	neg / neg	60.0	CMF x3	41	35	intramamm	20	41	OP+RT
EZ	T1	N0	R0>3	neg / neg	55.8		48	61	im Q	27	48	OP
RJ met	T1	N+	R0>3	neg / pos	56.0	Zoladex	56	37	loko-regionär	10	48	n.a.
MT	T1	N+	R0>3	pos / neg	60.0	TAM	49	55	im Q	32	37	OP

Tabelle 4.2: Lokalrezidive-Charakteristika der Patientinnen

Patientin	Tumor- größe	Nodal- status	R- Status	Hormon- rez.	Gesamt- dosis	syst. Ther.	postop. Inter	Alter	Lokal. Met.	Metas- tasen-frei	Beob.- zeit
MB rez	T2	N+	RX	neg / neg	50.0	CMF x6	40	61	oss / hep / cereb	32	48
HH	T2	N+	R1	neg / neg	60.0	CMF x3	24	51	ossär	10	12
TJ	T1	N0	R1	neg / neg	55.0		19	37	oss / pulm / hep / Auge	43	57
HH	T2	N0	R0>3	neg / neg	56.0		63	56	pulm / hep	23	39
RJ rez	T1	N0	R0>3	neg / pos	56.0	Zoladex	56	37		33	48
UP	T2	N0	R0>3	neg / neg	56.2	CMF x3	33	55	pulm / hep / pleur	7	15
HK	T2	N0	R0>3	neg / neg	56.0		52	62	oss / pulm / KM	21	28
MM	T1	N+	R0>3	pos / pos	60.0	ECx4 / CMF	171	41	oss / pulm	32	56
MH rez	T1	N+	RX	neg / neg	50.0	TAM	40	53	oss / pulm / hep / cereb / cutan	42	52
US rez	T1	N0	R1	neg / neg	60.0	CMF x3	44	35	oss / hep / cereb	27	35

Tabelle 4.3: Fernmetastasen-Charakteristika der Patientinnen

Vier der Patientinnen mit Lokalrezidiv entwickelten nach im Mittel 21 Monaten ab Primäroperation Fernmetastasen. Sechs weitere Patientinnen entwickelten Fernmetastasen, ohne vorher ein Lokalrezidiv erlitten zu haben, insgesamt somit zehn Patientinnen (im Mittel nach 27 Monaten). Die Fernmetastasen waren hauptsächlich ossär und pulmonal lokalisiert, weitere Lokalisationen sind der Tabelle 4.3 zu entnehmen.

#### 4.4.2 Salvagetherapie

Es zeigte sich, dass drei der Patientinnen abladiert wurden, eine mit anschließender erneuter Strahlentherapie der Brustwand bis 50 Gy (kumulative Gesamtdosis mit erster Strahlentherapie 110 Gy) und des periclavikulären Lymphabflusses bis 39,9 Gy; anschließend erhielt die Patientin eine Chemotherapie mit Epirubicin / Cyclophosphamid. Als adjuvante systemische Therapie hatte diese Patientinnen initial drei Zyklen CMF erhalten. Die beiden anderen Patientinnen erhielten im Anschluß an die Ablatio mammae eine hormonablative Therapie mit Arimidex, vor dem Rezidiv hatten diese beiden Patientinnen Tamoxifen erhalten. Bei drei Patientinnen wurde eine Tumorexzision durchgeführt; bei zweien erfolgte im Anschluß eine erneute Strahlentherapie bis 50 bzw. 50,4 Gy, jeweils gefolgt von einer Dosisaufsättigung auf die Rezidivregion bis zu einer Gesamtdosis von 60 (kumulative Gesamtdosis mit erster Strahlentherapie 120 Gy) bzw. 60,4 Gy (120,4 Gy). Eine dieser Patientinnen erhielt zudem Tamoxifen. Bei vier Patientinnen war die Salvagetherapie nicht zu eruieren.

Analog zu den Lokalrezidiven wurde auch die Salvagetherapie bei Fernmetastasen untersucht. Auch hier konnte ebenfalls kein vollständiges Bild des Behandlungsverlaufs gezeichnet werden. Eine Patientin erhielt bei pulmonalen, ossären, hepatischen cerebralen und cutanen Metastasen Navelbine, Megestat und Aredia, sowie eine palliative Strahlentherapie der cutanen Metastasen bis 50 Gy. Eine weitere Patientin erhielt bei ossären, hepatischen und cerebralen Fernmetastasen Epirubicin, bei Progress Mitomycin; anschließend erfolgte eine Umstellung auf Novantron und Endoxan, daraufhin ebenfalls Progreß. Zudem erhielt die Patientin eine Ganzschädelbestrahlung bis 30 Gy. Bei ossären, pulmonalen, hepatischen und cerebralen Metastasen erhielt eine Patientin Paclitaxel und Docetaxel, sowie ebenfalls eine Ganzschädelbestrahlung. Eine weitere Patientin erhielt bei pulmonalen und cerebralen Metastasen vier Zyklen Epirubicin/Docetaxel, anschliessend Navelbine sowie eine Ganzschädelbestrahlung bis 30 Gy. Eine Patientin erhielt bei pulmonalen, pleuralen und hepatischen Metastasen Epirubicin, sowie eine nicht näher bezeichnete Antikörpertherapie. Bei ossären, pulmonalen

Metastasen wurde eine Patientin mit Novaldex, Navelbine, CMF, Aredia sowie einer palliativen Strahlentherapie von Knochenmetastasen behandelt. Eine weitere Patientin erhielt bei pulmonalen und hepatischen Metastasen fünf Zyklen Epirubicin / Cyclophosphamid und Endoxan, sowie jeweils palliative Strahlentherapie bei ossären Metastasen und einer Fernmetastase am Auge. Bei zwei Patientinnen konnten keine Daten zur Salvagetherapie gefunden werden.

# Kapitel 5

## Diskussion

### 5.1 Lokalrezidive, Fernmetastasen, Gesamtüberleben

In der Literatur werden viele Aspekte zur Klärung der Problematik des Lokalrezidivs nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms diskutiert. Hervorzuheben sind insbesondere große Studien mit hoher Fallzahl und langer Beobachtungszeit, beispielsweise aus Mailand und Pittsburgh [15] (S.668), [45] (S.1589), [14] (S.1458), [46] (S.25).

Die Arbeiten sind jedoch nicht in allen Punkten vergleichbar; so werden Unterschiede in Indikation, Therapieansätzen, Strahlentherapiekonzepten, Protokollen adjuvanter systemischer Therapie und verschiedener Definitionen - beispielsweise die Definition des Lokalrezidivs oder der geforderten Breite des Resektionsrandes - immer wieder deutlich. Die vorliegende Analyse greift verschiedene Aspekte auf und vergleicht diese mit verfügbaren Daten der Literatur. Hier wie dort mögen die Inhomogenität der Patientinnenkollektive und die nicht in allen Punkten vergleichbaren Therapiekonzepte ein Kritikpunkt sein.

Die statistische Auswertung zum Einfluß verschiedener Faktoren auf Lokalrezidivrate, fernmetastasenfreies Intervall und Gesamtüberleben erfolgte in univariater Analyse; eine multivariate Analyse erscheint bei der begrenzten Fallzahl (n=91) und der geringen Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven und Fernmetastasen nicht sinnvoll.

Wie in den meisten Literaturdaten wird die Beobachtungszeit auch in der vorliegenden Arbeit ab dem Datum der Primäroperation gerechnet. Die mediane Beobachtungszeit von 36 Monaten ist im Vergleich zu den grossen Studien der gesichteten

Literatur [14] (S.1458) eher begrenzt, erlaubt aber dennoch einen Vergleich der Ergebnisse.

Die Lokalrezidivrate liegt mit 11% nach drei Jahren im mittleren Bereich der verfügbaren Literaturdaten (0,3-18%) [45] (S.1588), [43] (S.953), [52] (S.853), [29] (S.1669), [19] (S.28), [23] (S.166), [41] (S.309). Das fernmetastasenfreie Überleben (90% nach drei Jahren), sowie das Gesamtüberleben (95%) erwiesen sich als ebenfalls gut vergleichbar mit den Daten der Literatur [24] (S.1313), [9] (S.682).

## 5.2 Strahlentherapie

Die in der vorliegenden Arbeit erfassten Patientinnen wurden mit einer Gesamtdosis von 45-66 Gy behandelt. Die meisten Patientinnen erhielten 60 Gy mit unterschiedlicher Verteilung der applizierten Gesamtdosis auf Brust und Brustwand bzw. das ehemalige Tumorbett; eine Einteilung in Untergruppen erschien somit nicht sinnvoll, so dass die Strahlentherapie nicht als eigene Gruppe innerhalb der Einflußfaktoren betrachtet wurde, sondern gleichsam die homogene Basis für die Auswertung darstellte, eine Grösse, die für alle Patientinnen gleich war und somit die einzelnen Untergruppen vergleichbar machte.

Bereits 1985 zeigte Fisher, dass die adjuvante Strahlentherapie in der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms einen bedeutenden Stellenwert hat, da die Lokalrezidivrate signifikant gesenkt werden konnte [15] (S.668). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Veronesi, der eine Senkung des Lokalrezidivrisikos von 8,8% auf 0,3% bei kleinen Tumoren zeigen konnte [45] (S.1588), und andere Autoren [11] (S.1761).

Die Rolle der Boostdosis war und ist ein viel diskutierter Aspekt der postoperativen Strahlentherapie, gerade auch im Zusammenhang mit der Betrachtung der Breite des Resektionsrandes. Bartelink fand eine Reduktion der Lokalrezidivrate bei frühem Mammakarzinom von 7,3% auf 4,3% durch Applikation einer Boostdosis von 16 Gy auf das Tumorbett [6] (S.1381). Der Verzicht auf eine Dosiserhöhung im ehemaligen Tumorbett scheint dagegen nur in wenigen Fällen vertretbar [32] (S.876), [37] (S.967), [19] (S.28). Ob auf eine postoperative Strahlentherapie unter gewissen Voraussetzungen (niederes Grading, geringe Tumorgrösse, hohes Alter der Patientin) ganz verzichtet werden kann, wird diskutiert [12] (S.658), [49] (S.494).

### 5.3 Resektionsränder

Im betrachteten Patientinnenkollektiv wurden Signifikanzen für das Auftreten von Lokalrezidiven sowohl zwischen R1 (einschließlich R0 mit 1 und 2mm) und R0, als auch zwischen R0 mit 1-2mm und R0 mit mehr als 3mm Sicherheitsrand gefunden. Für fernmetastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied.

Peterson sieht keinen Unterschied in Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben zwischen R1 und R0 [31] (S.1031), Assersohn ebensowenig, sofern eine systemische Therapie erfolgte [4] (S.1454). Hallahan [22] (S.1213), Park [29] (S.1669), Kodaira [24] (S.1313) und Wazer [50] (S.113) fanden eine Erhöhung der Lokalrezidivrate, Wazer empfiehlt daher Dosen bis 70 Gy bei positiven Rändern. Macmillan sieht einen Zusammenhang zwischen Tumorrest und frühem Auftreten von Lokalrezidiven [25] (S.1560), Spivack [43] (S.955) sieht einen Einfluß auf die Lokalrezidivrate wenn höher dosiert bestrahlt wird, ebenso Solin [42] (S.282) und Ryoo [38] (S.557). Dahingegen fanden Schuck [41] (S.311), Freedman [20] (S.1012), DiBiase [9] (S.684) und Wazer [52] (S.856) bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko für positive Ränder keine Verbesserung der lokalen Kontrolle durch Dosiserhöhung. Cowen zeigte bei erhöhter Lokalrezidivrate für positive Ränder auch eine Verschlechterung im fernmetastasenfreien Überleben [7] (S.309), ebenso DiBiase [8] (S.2219). Die meisten Autoren sahen jedoch keinen signifikanten Einfluß auf Fernmetastasierung und Gesamtüberleben.

Insgesamt läßt sich sagen, dass tumorfreie Ränder zur Sicherung der lokalen Kontrolle unbedingt zu fordern sind; adjuvante Therapieansätze, insbesondere Dosismodifizierungen in der Strahlentherapie, scheinen Versäumnisse in der operativen Therapie nur teilweise ausgleichen zu können.

### 5.4 Postoperatives Zeitintervall

Der zeitlichen Abstimmung adjuvanter Therapien in der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms kommt, gerade auch wegen der Fülle systemischer Therapieansätze, eine grosse Bedeutung zu. Es gilt abzuwägen, ob eine rasch begonnene systemische Therapie zur Verhinderung einer Fernmetastasierung der lokalen Therapie zur Senkung des Lokalrezidivrisikos voranzustellen ist, oder umgekehrt zuerst mit der Strahlentherapie begonnen werden sollte. Relativ wenige Arbeiten haben bislang die Frage beleuchtet, zu welchem Zeitpunkt die adjuvante Strahlentherapie idealerweise

appliziert werden sollte, oder umgekehrt, ob zeitliche Verzögerungen - aus welchen Gründen auch immer - den Verlauf in Hinblick auf die lokale Kontrolle negativ beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Zeitintervall nach der Operation bis zum Beginn der Strahlentherapie keinen signifikanten Einfluß auf das Auftreten lokaler Rezidive, das fernmetastasenfreie Überleben, sowie das Gesamtüberleben hat, insbesondere auch dann nicht, wenn man den Resektionsstatus in die Auswertung mit einbezieht. Dies folgt den Daten der Literatur [53] (S.151), [26] (S.617), [47] (S.872). In diesen Arbeiten wurden auch längere postoperative Intervalle untersucht, ohne Unterschiede zu finden. Nixon konnte zeigen, dass ein verzögerter Beginn der Strahlentherapie auch dann keinen Einfluß hat, wenn im Intervall keine systemische Therapie gegeben wurde, allerdings setzt er eine Mindestdosis von 60 Gy voraus [28] (S.20). Die International Breast Cancer Study Group verglich Gruppen mit und ohne systemische Therapie und kam zum selben Ergebnis [48] (S.658). Dagegen fordern andere Autoren, dass eine Verzögerung des Strahlentherapiebeginns nur in gewissen Grenzen zu tolerieren sei. Ein längeres Intervall als 24 Wochen wirke sich negativ auf die lokale Kontrolle aus, und zwar unabhängig von einer adjuvanten systemischen Therapie [1] (S.256), [36] (S.9).

## 5.5 Tumorgröße

Die vorliegenden Daten zeigen einen grenzwertigen Einfluß der Tumorgröße auf das fernmetastasenfreie Überleben zugunsten kleinerer Tumoren. Ein Einfluß auf die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben ließ sich nicht nachweisen. Zum selben Ergebnis kommt Veronesi [46] (S.995). Bartelink zeigte an seinen Daten, dass die Tumorgröße nur bei gleichzeitigem Vorhandensein eines DCIS die lokale Kontrolle beeinflusst [5] (S.301). Der Pathologe E.R. Fisher hingegen konnte nachweisen, dass bei einer Tumorgröße  $>2\text{cm}$  im Gegensatz zu kleineren Tumoren bei nicht bestrahlten Patientinnen ein höheres Lokalrezidivrisiko zu erwarten ist [16] (S.1720). Andere Autoren finden ebenfalls ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bzw. ein kürzeres rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Tumorgröße [27] (S.200), [33] (S.317).



## 5.6 Nodalstatus

Im untersuchten Patientinnenkollektiv konnte kein Einfluß des Nodalstatus auf das Auftreten intramammärer Rezidive gezeigt werden, ebensowenig auf das Auftreten von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben. Es ist jedoch die relativ kurze mediane Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten hervorzuheben, so dass bei längeren Nachbeobachtungszeiten eine größere Differenz zwischen nodalpositiven und nodalnegativen Patientinnen zu erwarten ist. In der Literatur zeigt sich häufig ein günstigerer Verlauf bei positivem Nodalstatus, wenn eine systemische Therapie appliziert wird; Bernard Fisher forderte dies bereits 1985 [15] (S.672). Recht zeigte, dass ein ungünstiger Einfluß eines positiven Nodalstatus auf die Lokalrezidivrate selten ist, fordert aber im Hinblick auf die insgesamt ungünstigere Prognose nodal positiver Patientinnen die Axilladissektion oder -bestrahlung [35] (S.993), [34] (S.1505). Diesem Ansatz folgen auch andere Autoren [45] (S.1589), [3] (S.1563).

## 5.7 Steroidhormonrezeptorstatus

Die Bedeutung des Rezeptorstatus für die Prognose des Mammakarzinoms ist unbestritten. Auch in den vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass ein zumindest grenzwertiger Zusammenhang zwischen Östrogenrezeptorpositivität und dem fernmetastasenfreien Überleben besteht. Für das Auftreten von Lokalrezidiven und das Gesamtüberleben ergab sich keine Signifikanz. Im Unterschied hierzu finden einige Autoren auch für das Lokalrezidiv Zusammenhänge [27] (S.201), [7] (S.308). Cowen betont jedoch den weitaus überwiegenden Einfluß des Steroidhormonrezeptorstatus auf die Fernmetastasenrate.

Nicht zu unterschätzen ist natürlich die Bedeutung des Rezeptorstatus für die Möglichkeiten der adjuvanten Therapie und deren mögliche Beeinflussung der Prognose [51] (S.738).

## 5.8 Alter

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein Trend zum häufigeren Auftreten lokaler Rezidive bei jüngeren Patientinnen (< 45 Jahre). Dies entspricht den Daten der verfügbaren Literatur, wo sich jüngeres Alter (Grenze meist bei 40 oder 50 Jahren) häufig als

Prädiktor für Lokalrezidive und eine insgesamt schlechtere Prognose erwies, ebenso der günstigere Verlauf bezüglich der Entstehung von Fernmetastasen bei älteren Frauen [17] (S.723), [46] (S.22, S.24), [38] (S.556, S.557), der sich jedoch im hier untersuchten Patientinnenkollektiv nur als Trend abzeichnet. Veronesi geht sogar soweit, bei Patientinnen, die älter als 55 Jahre sind und niedrige Tumorstadien aufweisen, aufgrund des seltenen Auftretens von Lokalrezidiven den Verzicht auf die adjuvante Strahlentherapie zu postulieren [45] (S.1590).

Ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen aggressiverer Tumorbilogie und / oder höheren Stadien bei der Primärdiagnose bei jungen Frauen besteht, wie es sich in manchen Studien abzuzeichnen scheint, sei dahingestellt und ließ sich anhand der vorliegenden Daten auch nicht klären. Möglicherweise spielt auch die mit dem Alter zunehmende fettige Involution der weiblichen Brust eine Rolle, mit der die Dichte der Milchgänge abnimmt und somit weniger Möglichkeiten für die Ausbreitung des Karzinoms bestehen könnten, was auch von Veronesi diskutiert wird [45][S.1589].

## 5.9 Verlauf bei Lokalrezidiven und Fernmetastasen

Die Verläufe nach einem Rezidiv - ob nun lokal oder systemisch - und die sich anschließenden Salvagetherapien waren im untersuchten Kollektiv sehr individuell. Die Fallzahl war insgesamt relativ gering und die Konzepte der Salvagetherapie änderten sich im Laufe der Zeit. Trotz dieser Einschränkungen soll ein kurzer Vergleich mit der Literatur unternommen werden.

Viele Autoren konnten zeigen, dass eine systemische Therapie das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen hinauszögern kann, auch bei Patientinnen mit positivem Resektions- oder Nodalstatus [20] (S.1013), [4] (S.1454). Als für die Salvagetherapie nach Lokalrezidiv geeignetste Methode wird von den meisten Autoren die Mastektomie angesehen. Das 5-Jahresüberleben nach Lokalrezidiv wird mit 60-80% angegeben, beeinflusst von Alter und Menopausenstatus [18] (S.1559), [40] (S.1281). Patanaphan zeigte an nicht vorbestrahlten Patientinnen, dass durch Strahlentherapie mit mindestens 40 Gy auf Brust und lokoregionäre Felder 70% der Rezidive kontrolliert werden konnten [30] (S.231). Die Zweitbestrahlung von drei Patientinnen des betrachteten Kollektivs mit daraus resultierenden Gesamtdosen an der betroffenen Brust von kumulativ bis  $\geq 100$  Gy stellt keine Standardtherapie in der Rezidivsituation dar. Es zeigt sich jedoch, dass nach ausreichend langem Intervall eine zweite Bestrahlung

derselben Region durchführbar und tolerabel ist und in die Planung einer Salvagetherapie miteinzubeziehen ist.

Einige Autoren wiesen nach, dass ein Lokalrezidiv das Auftreten von Fernmetastasen begünstigt [7] (S.310), während andere Lokalrezidiv und Fernmetastasierung für voneinander unabhängige Ereignisse ansehen [46] (S.26). Die systemischen Therapiemöglichkeiten in der rezidierten und metastasierten Situation sind derart vielfältig und komplex, dass eine Diskussion der verschiedenen Ansätze den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms ist radikaleren Methoden nicht unterlegen, was in der Literatur immer wieder bewiesen wurde. Ihre Effektivität in Bezug auf lokale Kontrolle, fernmetastasenfreies Intervall und Gesamtüberleben ist von den verschiedensten Faktoren abhängig.

Die vorliegende Arbeit konnte den Einfluß einiger dieser Faktoren auf den Verlauf bei 91 Patientinnen der Frauenklinik vom Roten Kreuz nachvollziehen. Die Besonderheit der Daten besteht darin, dass zum einen sämtliche Patientinnen von demselben Operateur operiert wurden, was qualitative Unterschiede weitgehend ausschließt; zum anderen wurden nicht nur R1 und R0, sondern innerhalb der R0-Resektionen noch verschiedene Gruppen unterschieden und die gefundenen Ergebnisse mit dem postoperativen Zeitintervall korreliert.

Zentrale Bedeutung kommt der Breite des tumorfreien Resektionsrandes zu. Drei Millimeter sind hier zum Schutz vor einem Lokalrezidiv mindestens anzustreben, was offenbar nicht immer ohne weiteres zu erreichen ist, auch wenn man Qualitätsunterschiede zwischen Operateuren als Variable ausschließen kann.

Es konnte gezeigt werden, dass das postoperative Zeitintervall bis zum Beginn der Strahlentherapie, auch im Zusammenhang mit dem Resektionsstatus, wenn überhaupt nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Weiteren Faktoren, wie der Tumorgröße, dem Nodalstatus, dem Steroidhormonrezeptorstatus und dem Alter der Patientinnen kommt ebenfalls Bedeutung für den Krankheitsverlauf, insbesondere für Fernmetastasierung und Gesamtüberleben zu. Auf Grund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und der wenigen Ereignisse ist es nicht verwunderlich, dass keine signifikanten Korrelationen gefunden wurden.

Die Daten zu Lokalrezidivrate, Fernmetastasierung und eingeschränkt auch zum Gesamtüberleben aus der vorliegenden Arbeit reihen sich gut in die bekannten Literaturdaten ein. Die Verläufe nach dem Wiederauftreten der Erkrankung zeigten sich aber bei kleiner Fallzahl inhomogen. Sie waren nur im Rahmen von Fallbeschreibungen darstellbar, wie auch die sekundären Therapiekonzepte.

Zusammenfassend sei gesagt, dass die hier gefundenen Ergebnisse, sowohl bereits bekannte Aspekte in der Therapie des Mammakarzinoms bestätigen, als auch Zusammenhänge und Details aufzeigen konnten, denen bislang nur wenig Beachtung geschenkt wurde. Eine Bestätigung der Ergebnisse in grösseren Kollektiven und mit längerer Nachbeobachtungszeit muß das Ziel zukünftiger Projekte sein.

# Literaturverzeichnis

- [1] AMPIL, F.L. ; BURTON, G.V. ; LI, B.D.L. ; MILLS, G.M.: Radiotherapy with and without chemotherapy after breast conservation surgery for early stage breast cancer: a review of timing. In: *Eur J Gynaecol Oncol* 20 (1999), S. 254–257
- [2] ANSCHER, M.S. ; JONES, P. ; PROSNITZ, L.R. ; BLACKSTOCK, W. ; HEBERT, M. ; REDDICK, R. ; TUCKER, A. ; DODGE, R. ; LEIGHT, G. ; IGLEHART, J.D. ; ROSEMAN, J.: Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. In: *Ann Surg* 218 (1993), S. 22–28
- [3] ARRIAGADA, R. ; LE, M.G. ; ROCHARD, F. ; CONTESSO, G.: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. In: *J Clin Oncol* 14 (1996), S. 1558–1564
- [4] ASSERSOHN, L. ; POWLES, T.J. ; ASHLEY, S. ; NASH, A.G. ; NEAL, A.J. ; SACKS, N. ; J.CHANG ; ROVERE, U. Q. ; NAZIRI, N.: Local relapse in primary breast cancer patients with unexcised positive surgical margins after lumpectomy, radiotherapy and chemoendocrine therapy. In: *Ann Oncol* 10 (1999), S. 1451–1455
- [5] BARTELINK, H. ; BORGER, J.H. ; DONGEN, J.A. van ; PETERSE, J.L.: The impact of tumorsize and histology on local control after breast-conserving therapy. In: *Radiother Oncol* 11 (1988), S. 297–303
- [6] BARTELINK, H. ; HORIOT, J.C. ; POORTMANS, P. ; BOGAERT, W. van d. ; BARRILLOT, I. ; FOURQUET, A. ; BORGER, J. ; JAGER, J. ; HOOGENRAAD, W. ; COLLETTE, L. ; PIERAT, M.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. In: *N Engl J Med* 345 (2001), S. 1378–1387

- [7] COWEN, D. ; HOUVENAEGHEL, G. ; BARDOU, V.-J. ; JACQUEMIER, J. ; BAUTRANT, E. ; CONTE, M. ; VIENS, P. ; LARGILLIER, R. ; PUIG, B. ; RESBEUT, M. ; MARANINCHI, D.: Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast-cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000), S. 305–312
- [8] DIBIASE, S.J. ; KORMANICKY, L.T. ; HERON, D.E. ; SCHWARTZ, G.F. ; MANSFIELD, C.M.: The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. In: *Cancer* 82 (1998), S. 2212–2220
- [9] DIBIASE, S.J. ; KORMANICKY, L.T. ; SCHWARTZ, G.F. ; XIE, Y. ; MANSFIELD, C.M.: Influence of radiation dose on positive surgical margins in womwn undergoing breast conservation therapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 (2002), S. 680–686
- [10] EBCTCG: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of randomized trials. In: *N Engl J Med* 333 (1995), S. 1444–1455
- [11] EBCTCG: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trial. In: *Lancet* 355 (2000), S. 1757–1770
- [12] FAVERLY, D.R.G. ; HENDRIKS, J.H.C.L. ; HOLLAND, R.: Breast carcinomas of limited extend. Frequency, radiology-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. In: *Cancer* 91 (2001), S. 647–659
- [13] FISHER, B. ; ANDERSON, S. ; BRYANT, J. ; MARGOLESE, R.G. ; DEUTSCH, M. ; FISHER, E.R. ; JEONG, J.-H. ; WOLMARK, N.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy , and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. In: *N Engl J Med* 347 (2002), S. 1233–41
- [14] 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. In: *N Engl J Med* 333 (1995), S. 1456–1461

- [15] FISHER, B. ; M.BAUER ; MARGOLESE, R. ; POISSON, R. ; PILCH, Y. ; REDMOND, C. ; FISHER, E. ; WOLMARK, N. ; DEUTSCH, M. ; MONTAGUE, E. ; SAFFER, E. ; WICKERHAM, L. ; LERNER, H. ; GLASS, A. ; SHIBATA, H. ; DECKERS, P. ; KETCHAM, A. ; OISHI, R. ; I.RUSSELL: Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. In: *N Engl J Med* 312 (1985), S. 665–673
- [16] FISHER, E.R. ; SASS, R. ; FISHER, B. ; GREGORIO, R. ; BROWN, R. ; WICKERHAM, L. ; COLLABORATING NSABP INVESTIGATORS: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). In: *Cancer* 5 (1986), S. 1717–1723
- [17] FOURQUET, A. ; CAMPANA, F. ; ZAFRANI, B. ; MOSSERI, V. ; VIELH, P. ; DURAND, J.-C. ; VILCOQ, J.R.: Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989), S. 719–725
- [18] FRANCIS, M. ; CAKIR, B. ; UNG, O. ; GEBSKI, V. ; BOYAGES, J.: Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. In: *Br J Surg* 86 (1999), S. 1556–1562
- [19] FRAZIER, R.C. ; KESTIN, L.K. ; KINI, V. ; MARTINEZ, A.A. ; CHEN, P.Y. ; BAGLAN, K.L. ; VICINI, F.A.: Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. In: *Am J Clin Oncol* 24 (2001), S. 26–32
- [20] FREEDMAN, G.M. ; FOWBLE, B. ; HANLON, A. ; NICOLAOU, N. ; FEIN, D. ; HOFFMANN, J. ; SIGURDSON, E. ; BORAAS, M. ; GOLDSTEIN, L.: Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (1999), S. 1005–1015
- [21] GAGE, I. ; SCHNITT, S.J. ; NIXON, A.J. ; SILVER, B. ; RECHT, A. ; TROYAN, S.L. ; EBERLEIN, T. ; LOVE, S.M. ; GELMAN, R. ; HARRIS, J.R. ; CONNOLLY, J.L.: Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. In: *Cancer* 78 (1996), S. 1921–1928



- [22] HALLAHAN, D.E. ; MICHEL, A.G. ; HALPERIN, H.J. ; AWAN, A.M. ; DESSER, R. ; BITRAN, J. ; RECANT, W. ; WYMAN, B. ; SPELRING, D.R. ; WEICHSELBAUM, R.R.: Breast conserving surgery and definitive irradiation for early stage breast cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989), S. 1211–1216
- [23] HOLLI, K. ; SAARISTO, R. ; ISOLA, J. ; JOENSUU, H. ; HAKAMA, M.: Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. In: *Br J Cancer* 84 (2001), S. 164–169
- [24] KODAIRA, T. ; FUWA, N. ; ITOH, Y. ; MATSUMOTO, A. ; KAMATA, M. ; FURUTANI, K. ; SASAOKA, M. ; MIURA, S. ; TAKEUCHI, T.: Aichi Cancer Center 10-year experience with conservative breast treatment of early breast cancer: retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 (2001), S. 1311–6
- [25] MACMILLAN, R.D. ; PURUSHOTAM, A.D. ; MALLON, E. ; LOVE, J.G. ; GEORGE, W.D.: Tumor bed positivity predicts outcome after breast conserving therapy. In: *Br J Surg* 84 (1997), S. 1559–1562
- [26] MEEK, A.G. ; PARK, T.L. ; WEISS, T.A. ; BETHUNE, W.A.: Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. In: *Radiology* 200 (1996), S. 615–9
- [27] MORENO-RICHTER, I. ; OPRI, F. ; TORSTEN, U. ; WEITZEL, H.: 137 Lokalrezidive nach Mammakarzinom - Eine retrospektive Untersuchung. In: *Geburtsh Frauenheilk* 56 (1996), S. 198–203
- [28] NIXON, A.J. ; RECHT, A. ; NEUBERG, D. ; CONNOLLY, J.L. ; SCHNITT, S. ; ABNER, A. ; HARRIS, J.R.: The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 (1994), S. 17–21
- [29] PARK, C.C. ; MITSUMORI, M. ; NIXON, A. ; RECHT, A. ; CONNOLLY, J. ; GELMAN, R. ; SILVER, B. ; HETEEKIDIS, S. ; ABNER, A. ; HARRIS, J.R. ;

- SCHNITT, S.J.: Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: Influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. In: *J Clinl Oncol* 18 (2000), S. 1668–1675
- [30] PATANAPHAN, V. ; SALAZAR, O.M. ; POUSSIN-ROSILLO, H.: Prognosticators in recurrent breast cancer. A 15-year experience with irradiation. In: *Cancer* 54 (1984), S. 228–234
- [31] PETERSON, M.E. ; SCHULTZ, D.J. ; REYNOLDS, C. ; SOLIN, L.J.: Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999), S. 1029–1035
- [32] PEZNER, R.D. ; LIPSETT, J.A. ; DESAI, K. ; VORA, N. ; TERZ, J. ; HILL, L.R. ; LUCK, K.H.: To boost or not to boost: decreasing radiation therapy in conservative breast cancer treatment when inked tumor resection margins are pathologically free of cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (1988), S. 873–877
- [33] RAUSCHECKER, H.F. ; SAUERBREI, W. ; GATZEMEIER, W. ; SAUER, R. ; SCHAUER, A. ; SCHMOOR, C. ; SCHUMACHER, M.: Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. In: *Eur J Cancer* 34 (1998), S. 315–323
- [34] RECHT, A. ; HOULIHAN, M.: Axillary lymph nodes and breast cancer. In: *Cancer* 76 (1995), S. 1491–1507
- [35] RECHT, A. ; PIERCE, S.M. ; ABNER, A. ; VICINI, F. ; OSTEEEN, R.T. ; LOVE, S.M. ; SILVER, B. ; HARRIS, J.R.: Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. In: *J Clin Oncol* 9 (1991), S. 988–996
- [36] REDDA, M.G. R. ; VERNA, R. ; GUARNERI, A. ; SANNAZZARI, G.L.: Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. In: *Cancer Treat Rev* 28 (2002), S. 5–10
- [37] ROMESTAING, P. ; LEHINGUE, Y. ; CARRIE, C. ; COQUARD, R. ; MONTBARON, X. ; ARDIET, J-M. ; MAMELLE, N. ; GERARD, J-P.: Role of a 10-Gy Boost in the Conservative Treatment of Early Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial in Lyon, France. In: *J Clin Oncol* 15 (1997), S. 963–968

- [38] RYOO, M.C. ; KAGAN, A.R. ; WOLLIN, M. ; TOME, M.A. ; TEDESCHI, M.A. ; RAO, A.R. ; HINTZ, B.L. ; KURUVILLA, A.M. ; NUSSBAUM, H. ; STREETER, O.E. ; JABOLA, B. R. ; MILLER, M.J.: Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. In: *Radiology* 172 (1989), S. 555–559
- [39] SCHMIDT-ULLRICH, R.K. ; WAZER, D.E. ; DiPETRILLO, T. ; MARCHANT, D.J. ; SMITH, T.J. ; SAFAII, H. ; SCHMID, C. ; HOMER, M.J.: Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27 (1993), S. 545–552
- [40] SCHNITT, S.J. ; CONNOLLY, J.L. ; RECHT, A. ; SILVER, B. ; HARRIS, J.R.: Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. II. Detection, pathologic features and prognostic significance. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 (1985), S. 1277–1284
- [41] SCHUCK, A. ; KÖNEMANN, S. ; HEINEN, K. ; RÜBE, C.E. ; HESSELMANN, S. ; REINARTZ, G. ; SCHÜLLER, P. ; MICKE, O. ; SCHÄFER, U. ; WILLICH, N.: Microscopic residual disease is a risk factor in the primary treatment of breast cancer. In: *Strahlenther Onkol* 178 (2002), S. 307–313
- [42] SOLIN, L.J. ; FOWBLE, B.L. ; SCHULTZ, D.J. ; GOODMAN, R.L.: The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991), S. 279–287
- [43] SPIVACK, B. ; KHANA, M.M. ; TAFRA, L. ; JUILLARD, G. ; GIULIANO, A.E.: Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. In: *Arch Surg* 129 (1994), S. 952–957
- [44] VERONESI, U. ; CASCINELLI, N. ; MARIANI, L. ; GRECO, M. ; SACCOZZI, R. ; LUINI, A. ; AGUILAR, M. ; MARUBINI, E.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. In: *N Engl J Med* 347 (2002), S. 1227–32
- [45] VERONESI, U. ; LUINI, A. ; VECCHIO, M. del ; GRECO, M. ; GALIMBERTI, V. ; MERSON, M. ; RILKE, F. ; SACCHINI, V. ; SACCOZZI, R. ; SAVIO, T. ; ZUCALI,

- R. ; ZURRIDA, S. ; SALVADORI, B.: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. In: *N Engl J Med* 328 (1993), S. 1587–1591
- [46] VERONESI, U. ; MARUBINI, E. ; VECCHIO, M. del ; MANZARI, A. ; ANDREOLA, S. ; GRECO, M. ; LUINI, A. ; MERSON, M. ; SACCOZZI, R. ; RILKE, F. ; SALVADORI, B.: Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. In: *J Nat Cancer Inst* 87 (1995), S. 19–27
- [47] VUJOVIC, O. ; PERERA, F. ; DAR, A. R. ; STITT, L. ; YU, E. ; VORUGANTI, S.M. ; TRUONG, P.T.: Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998), S. 869–74
- [48] WALLGREN, A. ; BERNIER, J. ; GELBER, R.D. ; GOLDBIRSCH, A. ; RONCADDIN, M. ; JOSEPH, D. ; CASTIGLIONE-GERTSCH, M.: Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 (1996), S. 649–659
- [49] WANNENMACHER, M. ; FOURNIER, D. von ; ANTON, H-W.: Strahlentherapie der Restbrust als Voraussetzung für limitierte Chirurgie . In: *Chirurg* 63 (1992), S. 491–494
- [50] WAZER, D.E. ; JABRO, G. ; RUTHAZER, R. ; SCHMID, C. ; SAFARI, H. ; SCHMIDT-ULLRICH, R.K.: Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. In: *Radiat Oncol Investig* 7 (1999), S. 111–117
- [51] WAZER, D.E. ; MORR, J. ; ERBAN, J.K. ; SCHMID, C.H. ; RUTHAZER, R. ; SCHMIDT-ULLRICH, R.K.: The effects of postradiation treatment with tamoxifen on local control and cosmetic outcome in the conservatively treated breast. In: *Cancer* 80 (1997), S. 732–740
- [52] WAZER, D.E. ; SCHMIDT-ULLRICH, R.K. ; RUTHAZER, R. ; SCHMID, C.H. ; GRAHAM, R. ; SAFARI, H. ; ROTHSCHILD, J. ; MCGRATH, J. ; ERBAN, J.K.: Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed

dose escalation to the tumor bed. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998), S. 851–858

- [53] WÜRSCHMIDT, F. ; WILLERS, H. ; JANIK, I. ; BÜNEMANN, H. ; HEILMANN, H-P.: Kombinierte brusterhaltende Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms. In: *Strahlenther Onkol* 173 (1997), S. 148–154

# **Anhang A**

## **Fragebögen**

**Fragebogen für Ärzte Nr.**

**Patientendaten vorhanden bis \_\_\_\_\_ . Die folgenden Angaben brauchen sich nur auf den Zeitraum ab diesem Datum bis heute zu beziehen.**

Datum der letzten Nachsorge/ Untersuchung :

*Im Folgenden bitte Zutreffendes markieren:*

Die Patientin befindet sich in gutem Zustand. Rezidive oder ein Fortschreiten der Erkrankung (Metastasen) wurden nicht beobachtet.

Bei der Patientin ist ein Rezidiv aufgetreten

Lokalrezidiv  im Quadranten des Primärtumors  anderer Quadrant  Datum:

Lymphknotenrezidiv  Lokalisation: axillär/ supraclav./ infraclav./cervical/ Mammaria

**Therapie:** Excision  Chemotherapie  Strahlentherapie  Datum:

Bei der Patientin sind Metastasen aufgetreten.

Datum: \_\_\_\_\_ Fernmetastasen

Ossär  
Pulmonal  
Hepatisch  
Cerebral  
Sonstiges

Die Patientin ist verstorben am \_\_\_\_\_

**Fragebogen für Patientinnen Nr**

**Ihre Daten liegen bereits vor bis . Die Beantwortung der Fragen braucht sich nur auf den Zeitraum danach zu beziehen.**

*Im folgenden Zutreffendes bitte markieren. Leerfelder ggf. ausfüllen.*

Es geht mir soweit gut. Die Erkrankung ist nicht wieder aufgetreten (Rezidiv) oder weiter fortgeschritten (Metastasen).

Die Erkrankung ist wieder aufgetreten. Datum:  
In derselben Brust  an derselben Stelle (im Quadranten des ersten Tumors)  an einer anderen Stelle   
In der anderen Brust   
In den Lymphknoten

Therapie:  Operation  Chemo-/Hormontherapie  Bestrahlung

Die Erkrankung ist fortgeschritten.  
Wo:  Knochen  Leber  Lunge  Gehirn  Sonstiges:  
Seit wann:  
Therapie:

Wenn Sie möchten, können Sie im Folgenden eigene Bemerkungen, Beobachtungen oder was Ihnen am Herzen liegt, notieren.



## **Danksagung**

Mein Dank gilt

Herrn Professor Dr. med. Michael Molls für die Überantwortung des Themas und seine Unterstützung bei meinen ersten wissenschaftlichen Schritten auf dem Gebiet der Strahlentherapie,

Herrn Privatdozent Dr. med. Florian Würschmidt für seine Professionalität und uneingeschränkte Unterstützung als Betreuer der Arbeit,

Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Eiermann und seinen Mitarbeitern für ihre Kooperationsbereitschaft, vor allem Herrn Oberarzt Dr. med. Günter Raab für die Unterstützung bei der Datenaquisition,

meinen Kollegen Frau Carolin Krenz, Herrn Dr. med. Florian Auer und Herrn Reinhard Thamm, denen ich als Diskussionspartner wichtige Impulse verdanke,

meinen Eltern Ingeborg und Rainer Schramm, meinem Ehemann Thorsten Lück, sowie meinen Geschwistern Dr. sc. hum. Oliver Schramm und Beatrix Baumüller für alles.

Ich widme die Arbeit meiner Schwester Beatrix stellvertretend für alle Patientinnen.