

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese)

**Die prognostische Relevanz der Mehrherdigkeit des invasiven Mammakarzinoms  
im Vergleich zu einherdigen Mammakarzinomen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Madeleine Zschage  
aus  
Chemnitz

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ch. Schindlbeck

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Matthias Korell

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. T. M. Weissenbacher

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2010

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
2. Grundlagen der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms .....	10
2.1. Diagnosestellung.....	10
2.2. Pathomorphologie der Karzinome .....	11
2.2.1. Histologie.....	11
2.2.2. Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation.....	12
2.2.3. Grading.....	16
2.2.4. Hormonrezeptorstatus .....	16
2.2.5. Weitere Prognosefaktoren .....	17
2.2.6. Multizentrität und Multifokalität.....	17
2.3. Primär systemische Therapie.....	18
2.3.1. Primäre Chemotherapie.....	18
2.3.2. Primärer Einsatz von Antikörpern .....	19
2.3.3. Primär endokrine Therapie .....	19
2.3.4. Strahlentherapie .....	20
2.4. Operative Primärtherapie .....	20
2.4.1. Brusterhaltende Therapie (BET).....	20
2.4.2. Mastektomie (Ablatio mammae).....	21
2.4.3. Axilläre Lymphonodektomie.....	22
2.4.4. Sentinel Node Biopsy (SNB).....	22
2.5. Postoperative adjuvante Therapie.....	23
2.5.1. Strahlentherapie .....	25
2.5.2. Hormontherapie.....	26
2.5.3. Chemotherapie .....	27
2.5.4. Trastuzumab (Herceptin®) .....	31
2.5.5. Tumornachsorge und follow-up .....	31
2.6. Diagnose und Therapie von Rezidiven.....	32
2.6.1. Diagnose und Therapie des lokoregionären Rezidivs.....	33
2.6.2. Diagnose und Therapie des generalisierten Rezidivs.....	33
2.6.3. Verlaufsbeurteilung.....	34

3.	Patientinnen und Methoden .....	36
3.1.	Auswahl der Patientinnen.....	36
3.2.	Statistische Auswertung .....	36
3.2.1.	Erhebungsbögen zur Datenerfassung .....	36
3.2.2.	Statistische Methoden .....	38
4.	Ergebnisse.....	39
4.1.	Nachbeobachtungszeitraum.....	39
4.2.	Übersichtsdaten zum Gesamtkollektiv .....	39
4.2.1.	Altersverteilung .....	39
4.2.2.	Menopausenstatus .....	41
4.2.3.	Tumorstadium.....	42
4.2.4.	Tumorlokalisierung.....	42
4.2.5.	Lymphknotenstatus.....	44
4.2.6.	Befallene axilläre Lymphknoten zum Operationszeitpunkt .....	48
4.2.7.	Histologie.....	49
4.2.8.	Histologisches Grading.....	52
4.2.9.	Hormonrezeptorstatus .....	52
4.3.	Therapie .....	53
4.3.1.	Primärtherapie .....	53
4.3.2.	Operatives Verfahren.....	54
4.3.3.	Postoperative adjuvante Therapie .....	55
4.3.4.	Strahlentherapie .....	57
4.3.5.	Chemotherapie .....	59
4.3.6.	Hormontherapie.....	60
4.4.	Univariate Überlebensanalysen .....	61
4.4.1.	Aus der Nachsorge ausgeschieden.....	61
4.4.2.	Überlebensraten des Gesamtkollektivs .....	62
4.4.3.	Rezidivfreie Zeit.....	64
4.4.4.	Auftreten des lokoregionären Rezidivs .....	65
4.4.5.	Auftreten des generalisierten Rezidivs .....	66
4.5.	Multivariate Überlebensanalysen .....	67
4.5.1.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit verschiedener Faktoren .....	67
4.5.2.	Rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit verschiedener Faktoren.....	67
4.5.3.	Lokalrezidivaufreten in Abhängigkeit verschiedener Faktoren.....	68
4.5.4.	Fernmetastasenaufreten in Abhängigkeit verschiedener Faktoren..	68

5. Diskussion .....	69
6. Zusammenfassung .....	76
7. Anhang .....	78
7.1. Mamma-Datenerhebungsbogen.....	78
8. Literaturverzeichnis.....	81
9. Danksagung.....	90
10. Lebenslauf.....	91

# 1. Einleitung

Die TNM-Klassifikation dient seit über 50 Jahren als Standard zur Einteilung des Mammakarzinoms wie auch anderer Tumore. Die T-Kategorie beschreibt die Ausdehnung des Karzinomherdes. Im Falle von Multizentrität oder Multifokalität des Mammakarzinoms wird die T-Kategorie nur vom Durchmesser des größten Tumorherdes bestimmt. Der Begriff Multizentrität bezeichnet das Auftreten getrennter Karzinomherde in verschiedenen Quadranten und der Begriff Multifokalität das Auftreten getrennter Karzinomherde in einem Quadranten der Brust. Ziel dieser Arbeit war es, multifokale/multizentrische mit unifokalen Mammakarzinomen zu vergleichen und die prognostische Relevanz und den Einfluß des Faktors Mehrherdigkeit zu evaluieren.

In den vergangenen Jahren hat sich die TNM-Klassifikation in Bezug auf die Definition ihrer Parameter immer wieder verändert und an aktuelle Erkenntnisse angepasst. Seit 2003 besteht die TNM-Klassifikation nunmehr in der 6. Auflage [1-4]. Sowohl in den vergangenen als auch in der gegenwärtigen Version bildet die T-Kategorie einen Parameter mit sehr wichtiger prognostischer Relevanz [4]. Zu den prognostischen Faktoren mit gesicherter klinischer Relevanz zählen unter anderem die Tumorgroße, histopathologisches Grading und als stärkster Prognosefaktor der axilläre Lymphknotenstatus. Evidenzbasierte prädiktive Faktoren sind der Hormonrezeptorstatus, Menopausenstatus und das Vorhandensein des Her-2/neu Rezeptors. Therapie, Überleben und Prognose der am Mammakarzinom erkrankten Patienten hängen einerseits ab von prognostischen Faktoren wie der Tumorgroße, axillärer Lymphknotenstatus, und andererseits von bestimmten biologischen Eigenschaften des Tumor wie unter anderem histopathologisches Grading, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus oder HER-2/neu Status, welche auch Parameter für die Aggressivität und das biologische Verhalten des Tumors sein können [5]. Die etablierten Prognosefaktoren wie Tumorgroße, Grading, Hormonrezeptorstatus, histologischer Tumortyp, Nodalstatus, Her-2/neu Rezeptor und Patientenalter unter 35 Jahren führten in der St. Gallen Konferenz im Jahr 2007 zur Einteilung von drei Risikogruppen mit den jeweiligen Therapieempfehlungen [6-8]. Neben

etablierten und im allgemeinen Konsens anerkannten Prognosefaktoren [5, 9, 10] werden auch andere mögliche Prognosefaktoren wie E-Cadherin, Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp, Plasminogenaktivator Inhibitor (PAI -1) oder c-Jun activation binding protein 1 (Jab1) untersucht, aber diese werden derzeit noch kontrovers diskutiert [11-13]. Es muss jedoch angemerkt werden, dass sowohl Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp als auch Plasminogenaktivator Inhibitor (PAI-1) bereits von prognostischer und therapeutischer Relevanz sind und bereits heute in der Therapieentscheidung eine Rolle spielen bzw. als Prognoseparameter empfohlen werden [14-17]. Die Tumormarker Ca 15-3, Ca 27.29 und CEA sollten jedoch nur zum Therapiemonitoring und nicht zur Diagnosestellung eingesetzt werden. In der Diagnosestellung spielt neben der klinischen Tastuntersuchung, der Sonographie und auch der Magnetresonanztomographie (MRT), die Mammographie aufgrund von hoher Sensitivität und Spezifität die entscheidende Rolle [18-20]. Bei unklaren Befunden und Patientinnen mit erhöhtem Risiko sowie auch in Fällen von Multifokalität und Multizentrität kamen zusätzliche bildgebende Verfahren wie die Sonographie [21, 22] und Magnetresonanztomographie (MRT) [23-25] zum Einsatz. Speziell bei Patientinnen unter 40 Jahren ist jedoch aufgrund von dichterem Drüsenparenchym die Sonographie zu bevorzugen, da die Sensitivität der Mammographie mit hohem Anteil an Drüsenparenchym sinkt. Die Mammographie kommt bei sonographisch auffälligen Befunden dann sekundär zu tragen.

Die Therapie des Mammakarzinoms richtet sich nach weltweit etablierten und standardisierten Leitlinien, welche neben der Tumorbilogie unter anderem auch auf der TNM-Klassifikation basieren. Über die Jahre haben sich natürlich nicht nur die TNM-Klassifikation immer wieder verändert, sondern auch die Therapierichtlinien. In der Vergangenheit war, gerade auch bei Patienten mit mehrherdigen Mammakarzinomen, die modifizierte radikale Mastektomie das operative Standardverfahren. Im Gegensatz dazu wurde die brusterhaltende Therapie bezüglich der onkologischen Sicherheit lange Zeit kontrovers diskutiert, jedoch ist sie heute eine etablierte Alternative zur Mastektomie und führt mit entsprechender Nachbestrahlung der Brust zu äquivalenten Überlebens- und Lokalrezidivraten [26-29]. Gerade auch multizentrische oder multifokale

Karzinome sind keine Kontraindikation mehr für eine brusterhaltende Therapie, so dass in ausgesuchten Fällen auf eine für die Patientin traumatisierende Mastektomie verzichtet werden kann [30]. Sowohl prognostisch als auch für das Staging des Mammakarzinoms ist der Nodal-Status der TNM-Klassifikation besonders wichtig [31-34]. Dieser beschreibt die Anzahl und Lokalisation der metastatisch befallenen Lymphknoten und wurde im allgemeinen durch die axilläre Lymphknotendisektion erhoben. Im Verlauf der Jahre konnte jedoch gezeigt werden, dass die Sentinel Lymphknotenbiopsie eine onkologisch sichere Alternative zur Beurteilung und Staging der axillären Lymphknotenmetastasen darstellt [35-40], so dass vielen Patienten die traumatisierende und oftmals mit hoher Morbidität vergesellschaftete axilläre Lymphknotendisektion erspart werden konnte [41-44]. Im Anschluss an die primär operative Therapie folgten je nach Risikoprofil und vorausgegangenem operativen Verfahren eine Strahlentherapie [45-47] mit zusätzlicher Boostbestrahlung bei erhöhtem Risiko der Patientin [48-50]. Desweiteren erhielten die am Mammakarzinom erkrankten Patientinnen je nach Pathologie des Tumors und Risikoprofil eine zytostatische oder/und endokrine Therapie. Die Karzinomherde wurden auch auf die Expression des Her-2/neu Onkoproteinrezeptors untersucht. Durch die Stimulation dieses Rezeptors kommt es zu einem gesteigerten Tumorwachstum, so dass eine Überexpression mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist [51, 52]. Bei Überexpression des Her-2/neu Onkoproteinrezeptors erhielten die Patientinnen den monoklonalen Antikörper Trastuzumab, da dieser einen positiven Einfluss auf Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben hat [53-55]. Bei zum Diagnosezeitpunkt inoperablen Tumoren kam zur Tumorreduktion auch eine neoadjuvante Chemotherapie und gelegentlich eine neoadjuvante antihormonelle Therapie zum Einsatz, so dass nachfolgend der Tumor oft auf eine resektable Größe verkleinert werden konnte oder aber auch die Rate an brusterhaltenden Operationen aufgrund der Tumorregression erhöht werden konnte [56-58]. Nach Entlassung der Patientinnen aus dem stationären Aufenthalt erfolgte die Tumornachsorge nach den zur der Zeit aktuellen Leitlinien. Im Gegensatz zu Änderungen und Neuerungen in Bereichen wie Diagnostik und Therapie, wird die Tumorgöße bei multizentrischen oder multifokalen Mammakarzinomen nach wie vor vom Durchmesser des größten Tumorherdes bestimmt, welche nicht die

tatsächliche Gesamttumorlast widerspiegelt. Dies kann zu einer Unterschätzung der Gesamttumormasse führen, was weitreichende Folgen gerade im Hinblick auf die Therapie haben und schlimmstenfalls den Zugang zu adäquater Therapie versagen kann.

Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, tumorgrößenidentische mehrherdige und einherdige Mammakarzinome miteinander hinsichtlich ihrer Prognose, Überleben und Auftreten von Rezidiven und axillären Lymphknotenmetastasen als wichtigsten prognostischen Faktor zu vergleichen.

Dazu wurden zwei Gruppen mit jeweils einherdigen und mehrherdigen Mammakarzinomen mittels Matched-pair-Verfahren gebildet, welche sich hinsichtlich Tumorgröße, Grading und Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus nicht unterschieden. Die Tumorgröße bei der Gruppe der mehrherdigen Karzinome wurde gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation durch den Durchmesser des größten Tumorherdes bestimmt. Daraufhin wurde mittels Kaplan-Meier Überlebensanalyse und Cox-Regressionsanalyse der Einfluss von Mehrherdigkeit auf Überleben und axilläre Lymphknotenmetastasen untersucht.

## **2. Grundlagen der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms**

### **2.1. Diagnosestellung**

Die Diagnose des malignen Mammakarzinoms wurde durch die sog. Triple-Diagnostik bestehend aus klinischer Untersuchung (Inspektion und Palpation), Mammographie und Zytologie gesichert. Als additive Verfahren zur Diagnosesicherung bei unklaren Befunden kamen noch Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT), Galaktographie oder Pneumocystographie zum Einsatz. Im Bereich der Zytologie wurde das Verfahren der Feinnadelaspirationszytologie seit dem Jahr 2000 durch die Stanzbiopsie abgelöst.

Bei histologisch gesicherten invasiven Karzinomen wurde intraoperativ auf eine Schnellschnittuntersuchung des Tumorgewebes verzichtet und es erfolgte die Tumorektomie sowie eine Sentinel Node Biopsy (SNB) und gegebenenfalls eine axilläre Lymphonodektomie.

Das entnommene Tumorgewebe wurde postoperativ in Paraffin gebettet und histologisch aufgearbeitet und dadurch die Tumordiagnose bestätigt.

Die postoperative histologische Aufarbeitung umfasste sowohl die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronstatus als auch in den letzten Jahren die Evaluierung der Expression des Her-2/neu Rezeptorproteins.

Desweiteren wurde ein Basisscreening zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur Planung der weiteren Therapie durchgeführt. Üblicherweise bestand dies in einer Leber-sonographie, Röntgenthoraxuntersuchung und einer Skelettszintigraphie.

## **2.2. Pathomorphologie der Karzinome**

### **2.2.1. Histologie**

Die gewonnenen Operationspräparate wurden an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963-87) und I. Frauenklinik der Universität München im klinikeigenen Labor histopathologisch untersucht und beurteilt.

Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren wurde nach der WHO-Definition und in Anlehnung an die von BÄSSLER vorgeschlagene Einteilung vorgenommen. [59]

#### I. Duktale Karzinome

##### A. Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom

1. solides, szirrüses und medulläres Karzinom
2. adenomatöses (adenoides) Karzinom

##### B. Intraduktales Karzinom

1. Nicht-invasives Karzinom
2. Komedokarzinom
3. Solides und kribriiformes Karzinom
4. Papilläres und intrazystisches Karzinom
5. Morbus Paget

##### C. Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung

1. Muzinöses (gelatinöses) Karzinom
2. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
3. Adenoid-zystisches Karzinom
4. Tubuläres Karzinom
5. Apokrines Karzinom
6. Plattenepithelkarzinom
7. Karzinosarkom

#### II. Lobuläre Karzinome

##### A. Carcinoma lobulare in situ

##### B. Infiltrierendes lobuläres Karzinom

#### III. Sarkome

## **2.2.2. Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation**

Die Stadieneinteilung, das sogenannte Staging, erfolgt nach dem TNM System, das von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) erarbeitet worden ist. In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl die 5. Auflage (bis zum Jahr 2002) als auch die aktualisierte 6. Auflage (ab dem Jahr 2002) verwendet [1-4, 60], da sich das Patientenkollektiv über beide Zeiträume erstreckt.

### ***UICC-Klassifikation 5. Auflage im Jahr 1997:***

#### **pT - Primärtumor**

pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT 0 kein Anhalt für Primärtumor

pT is Carcinoma in situ

pT 1 Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung

pT 1a Tumor bis 0,5 cm

pT 1b Tumor 0,5-1cm

pT 1c Tumor 1-2 cm

pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

pT 4a mit Ausdehnung auf Brustwand

pT 4b mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust

pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam

pT 4d inflammatorisches Karzinom

#### **pN – Regionäre Lymphknoten**

pN X regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

pN 0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

pN 1a nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)

pN 1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm

pN 1b i Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm

pN 1b ii Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm

pN 1b iii Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)

pN 1b iv Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung

pN 2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

pN 3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

### **pM – Fernmetastasierung**

pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

pM 0 keine Fernmetastasen

pM 1 Fernmetastasen

### ***UICC-Klassifikation 6. Auflage im Jahr 2002:***

#### **pT – Primärtumor**

pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT 0 kein Anhalt für Primärtumor

pTis Karzinoma in situ

pTis (DCIS) duktales Karzinoma in situ

pTis (LCIS) lobuläres Karzinoma in situ

pTis (Paget) Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor

pT 1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1mic Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1a mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung

pT 1b mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung

pT 1c mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung

pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

- pT 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut  
Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralis-Muskulatur.
- pT 4a mit Ausdehnung auf die Brustwand
- pT 4b mit Ödem (einschließlich Apfelsinhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
- pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
- pT 4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

### **pN – Regionale Lymphknoten**

- pNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
- pN0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- pN1mi Mikrometastase (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm in max. Ausdehnung)
- pN1 Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.
- pN1a Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.
- pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.
- pN1c Metastasen in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.

- pN 2 Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.
- pN2a Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.
- pN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.
- pN3 Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten.
- pN3a Metastase(n) in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.
- pN3b Metastase(n) in klinisch erkennbarem(en) Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Sentinel Lymphknotendissektion, aber nicht klinisch erkennbar.
- pN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten.

### **pM – Fernmetastasen**

- pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM 0 keine Fernmetastasen
- pM 1 Fernmetastasen

### **2.2.3. Grading**

Zur Beurteilung des Malignitätsgrades des entnommenen Tumorgewebes wurde das histopathologische Grading nach BLOOM-RICHARDSON [61] bestimmt, das Kriterien wie Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate berücksichtigt.

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: schlecht differenziert

GX: Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

### **2.2.4. Hormonrezeptorstatus**

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des entfernten Tumorgewebes ist für die nachfolgende adjuvante Therapie als prädiktiver Faktor als auch zur Prognoseabschätzung von großer Wichtigkeit.

Der Nachweis für positive bzw. negative Ergebnisse wurde mittels des biochemischen Verfahrens, seit 1989 zusätzlich mit immunhistochemischen Verfahren ermittelt.

Bei der biochemischen Hormonrezeptorbestimmung galten 20fmol/mg als semiquantitative Nachweisgrenze.

Im Falle eines immunhistochemischen Verfahrens wurde ein Prozentsatz von 10% positiver Zellen als Grenzwert berücksichtigt.

Ein Karzinom wird als hormonrezeptor positiv eingestuft, wenn mindestens 10% der Tumorzellkerne bei Anfärbung des Östrogenrezeptors und/oder Progesteronrezeptors positiv reagierten. Aktuelle Daten deuten jedoch darauf hin, dass dem Progesteronrezeptorstatus eine geringere Bedeutung in Hinblick auf die Indikation zu einer endokrinen Therapie zukommt. Sind bis zu 10% der Tumorzellen positiv für den Progesteronrezeptor, jedoch negativ für den Östrogenrezeptor, scheint eine endokrine Therapie keinen wesentlichen Benefit zu bringen. Eindeutig hormonunempfindlich gilt ein Tumor, wenn sowohl Östrogenrezeptor als auch Progesteronrezeptor komplett negativ sind. Dagegen profitieren bei einem Tumor mit geringer Ausprägung der Rezeptoren (zwischen 1% und 10%) oder unbekanntem Rezeptorstatus die Patientinnen nach heutigem Erkenntnisstand nur fraglich von einer endokrinen Therapie.

### **2.2.5. Weitere Prognosefaktoren**

Für folgende Prognosefaktoren gibt es einen evidenzbasierten klinischen Nutzen:

- Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und sein Inhibitor PAI-1 sind am Abbau des Tumorstromas und Basalmembran der Mammakarzinome beteiligt. Hohe Konzentrationen von uPA und/oder PAI-1 gehen im Primärtumor mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und kürzerem Überleben einher.
- Tumormarker Ca15-3, Ca27.29 und CEA werden ausschließlich zum Therapiemonitoring und als Ergänzung bildgebender Restaginguntersuchungen empfohlen, da aufgrund zu geringer Spezifität und Sensitivität bisher kein Vorteil für einen früheren Therapiebeginn oder Umstellung adjuvanter Therapie lediglich aufgrund ansteigender Tumormarker belegt werden konnte.
- Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark haben eine unabhängige prognostische Relevanz sowohl zum Zeitpunkt der Primärdiagnose als auch während der rezidivfreien Nachsorge. Dies ist derzeit noch Gegenstand laufender Studien.
- Genexpressionstests: MammaPrint und OncotypeDx
- Histopathologie der Karzinome: duktale, medulläre und lobuläre Mammakarzinome weisen im Vergleich zu tubulären, muzinösen und papillären Karzinomen eine schlechtere Prognose auf

Alle weiteren neuen Prognosefaktoren, zellkinetische Parameter und tumorassoziierte Proteolysefaktoren sind derzeit Gegenstand der Forschung und sollten außerhalb von Studien nicht routinemäßig bestimmt werden, da sich bislang keine klinischen Konsequenzen ableiten lassen konnten.

### **2.2.6. Multizentrität und Multifokalität**

Als Multifokalität bezeichnet man das Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Brustquadranten, als Multizentrität das Auftreten getrennter Karzinomherde in verschiedenen Brustquadranten.

Hypothetisch hat die Arbeitsgruppe von R.HOLLAND als Definition von Multifokalität das Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Abstand von

<4cm und als Definition von Multizentrität das Auftreten von getrennten Herden in einem Abstand >4cm vorgeschlagen. [62]

In dieser Arbeit werden unter dem Begriff „Mehrherdigkeit“ sowohl Patientinnen mit nachgewiesenem multizentrischen als auch multifokalem Mammakarzinombefall zusammengefasst.

### **2.3. Primär systemische Therapie**

Die primär systemische Therapie bezeichnet alle medikamentösen Therapieformen, die nach histologischer Diagnosesicherung des Mammakarzinoms und vor Durchführung operativer Maßnahmen den Patientinnen verabreicht werden. Zusammenfassend verfolgt die primär systemische Therapie folgende Ziele: Überführung eines primär inoperablen Tumors in einen operablen Zustand, Ermöglichung einer brusterhaltenden Therapie, Abschätzung der Prognose in Abhängigkeit des primären Tumoransprechens, Nachweis des Therapieeffekts für Arzt und Patientin, Evaluation neuer Medikamente und Medikamentenkombinationen in kurzer Zeit und zeitnahe Beginn der adjuvanten Strahlentherapie nach erfolgter Operation.

Daraus ergeben sich folgenden Indikationen zur primär systemischen Therapie: Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms oder von weit fortgeschrittenen Karzinomen, die zunächst als nicht (sinnvoll) operabel beurteilt werden. Außerdem ist es möglich, unter anderem in Abhängigkeit von Größe des Tumors und des Verhältnisses von Tumor zur Brust, mit der primär systemischen Therapie die Voraussetzungen zur Durchführung einer brusterhaltenden Therapie zu erzielen.

#### **2.3.1. Primäre Chemotherapie**

Ziel der primären Chemotherapie ist unter anderem die histopathologische Komplettremission (pCR), welche signifikant mit einer günstigen Prognose korreliert. Aus den aktuellen Daten ergeben sich die höchsten Ansprechraten (pCR) einer primären Chemotherapie für eine sequenzielle Anthrazyklin- haltige Chemotherapie gefolgt von einem Taxan (4xAnthrazyklin (AC) + 4xDocetaxel).

Das Ansprechen auf die primäre Chemotherapie muss nach 3-4 Zyklen klinisch, sonographisch und/oder mammographisch beurteilt werden. Im Falle einer Tumorprogression unter Anthrazyklinen sollte auf Taxane umgestellt werden oder die Operation vorgezogen werden. Falls sich der Tumor unter Anthrazyklinen und Taxanen weiter ausbreitet sollte die operative Therapie erfolgen. Postoperativ ist eine zytostatische Therapie mit diesen Chemotherapeutika dann nicht anzuwenden. Bei Nicht-Ansprechen (no change) auf ein Anthrazyklin- und Taxan-haltiges Schema kann ohne Effektverlust auf die weniger toxische Kombination Vinorelbin/Capecitabin umgestellt werden.

### **2.3.2. Primärer Einsatz von Antikörpern**

Eine Überexpression des Her-2/neu Rezeptors (siehe Kapitel 2.6.5.) kann die Indikation zum neoadjuvanten Einsatz von Trastuzemab rechtfertigen. So konnte im Rahmen von Studien gezeigt werden, dass Patientinnen die in der neoadjuvanten Situation die Kombination Paclitaxel und FEC und zusätzlich Trastuzumab erhielten eine signifikant höhere pCR (pathologic complete response) Rate erreichten. Weitere Ergebnisse bleiben abzuwarten.

### **2.3.3. Primär endokrine Therapie**

Für viele ältere und/oder durch Begleiterkrankungen eingeschränkte Patientinnen besitzen Chemotherapien ein nicht tolerables Nebenwirkungsprofil. Außerdem zeigte sich, dass die Effektivität einer Chemotherapie mit dem Alter abnimmt. Daher wurde auch die Hormontherapie auf Grund ihrer guten adjuvanten Ansprechrate bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen in der primär systemischen Therapie eingesetzt.

Sowohl Tamoxifen als auch Aromatasehemmer zeigen gute Ansprechraten. Es ist jedoch noch Gegenstand aktueller Studien welches Schema der endokrinen Therapie in der neoadjuvanten Situation eingesetzt werden soll, so dass bislang eine neoadjuvante antihormonelle Therapie eher selten durchgeführt wird. Der Effekt einer neoadjuvanten endokrinen Therapie sollte nach drei Monaten evaluiert werden. Bei Therapieansprechen sollte die Therapie für mindestens sechs Monate fortgeführt werden. Bislang fehlen noch eindeutige Daten, aber die

Hormontherapie sollte postoperativ mit der Substanz fortgeführt werden, bei der sich präoperativ ein gutes Tumorsprechen gezeigt hat.

#### **2.3.4. Strahlentherapie**

Es gibt Hinweise darauf, dass es bei fortgeschrittenen Tumoren (>5cm) und klinisch befallenen axillären Lymphknoten evt. möglich ist die Strahlentherapie in ein neoadjuvantes Behandlungskonzept in Studien zu integrieren. Bislang findet jedoch die Strahlentherapie vornehmlich in der adjuvanten Situation ihre Anwendung.

#### **2.4. Operative Primärtherapie**

Bei der Tumorektomie wird die Resektion im Gesunden angestrebt (R0), der Sicherheitsabstand zum Resektionsrand sollte je nach histologischem Befund größer 1mm für invasive Karzinome und größer 5mm für ductale in situ Carcinome (DCIS) sein. Diesbezüglich gibt es jedoch bereits Diskussionen, ob nicht eine Sicherheitsabstand von 2mm bei duktalem in situ Karzinomen ausreichend ist. Nach heutigem Stand wird jedoch die Grenze von 5mm bei in situ Karzinomen gefordert.

Die Patientinnen im Untersuchungskollektiv erhielten entweder ein brusterhaltendes oder aber ein ablatives operatives Vorgehen.

##### **2.4.1. Brusterhaltende Therapie (BET)**

Die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms umfasst die Tumorektomie, abhängig von Tumorgöße auch Segment- oder Quadrantektomie genannt, als auch in gleicher Sitzung die Sentinel Node Biopsy (SNB) und/oder die axilläre Lymphonodektomie und die anschließende postoperative Bestrahlung der Restbrust zur Minimierung des Lokalrezidivrisikos. Somit ergibt sich durch dieses Vorgehen eine gleichwertige Prognose bezüglich Überleben und Lokalrezidivaufreten im Vergleich zur Mastektomie.

Voraussetzungen zur brusterhaltenden Therapie (BET) bestehen in fehlender Hautinfiltration und günstiger Relation von Tumor im Verhältnis zum Brustvolumen. Kontraindikationen zur BET sind gegeben bei einem ungünstigem Verhältnis von Tumorgöße zu Brustvolumen, bestehender Kontraindikation für eine Bestrahlung (z.B. extreme Makromastie, Wunsch der Patientin), inkompletter Tumorentfernung auch nach (evt. mehrmaliger) Nachresektion, Hinweis auf ein inflammatorisches Karzinom und ggf. Multifokalität bzw. Multizentrität.

In diesen Fällen wurde zum größten Teil eine modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt. Bei ausgesuchten Patientinnen mit mehrherdigen Karzinomen mit guter Operabilität, je nach Lage der Tumorherde, konnte auch eine brusterhaltende Therapie angewendet werden.

Stellte sich bei der anschließenden histopathologischen Untersuchung nach BET heraus, dass non in sano reseziert wurde, erfolgte die Nachresektion oder in Abhängigkeit des histopathologischen Befundes und der Gesamtsituation eine Mastektomie.

#### **2.4.2. Mastektomie (Ablatio mammae)**

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie werden die Brust, die Pektoralisfaszie und die ipsilateralen axillären Lymphknoten (Level I und II) reseziert. Die Pektoralismuskeln mitsamt ihrer Gefäß- und Nervenstränge bleiben im Gegensatz zur radikalen Mastektomie nach ROTTER/HALSTED erhalten.

Im Falle der Durchführung einer Sentinel Node Biopsy (SNB) wird die Mastektomie technisch wie die modifizierte radikale Mastektomie begonnen, der Drüsenkörper aber an den Ausläufern des axillären Fettkörpers abgesetzt. Davor oder danach kann über den Mastektomiezugang die Sentinel Node Biopsy erfolgen.

### **2.4.3. Axilläre Lymphonodektomie**

Bei klinisch und/oder sonographisch befallenen Lymphknoten oder bei Nachweis tumorbefallener Sentinellymphknoten galt als operativer Standard lange Zeit die axilläre Lymphonodektomie Level I und II. Für eine exakte und aussagekräftige pathologische Klassifikation und Staging zur weiteren Therapieplanung sollte eine Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten erfolgen.

Als Lymphknotenstation Level I werden alle Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor bezeichnet. Level II definiert alle Lymphknoten zwischen medialem und lateralem Rand des M. pectoralis minor sowie die interpektoralen Lymphknoten und Level III alle Lymphknoten medial des M. pectoralis minor.

Ergab sich intraoperativ ein makroskopischer Befall der Lymphknoten in Level I und II, so wurden noch die Lymphknoten in Level III entfernt. Aufgrund keiner Verbesserung der Prognose existiert für eine wie früher oft durchgeführte chirurgische Intervention im Level III heute keine Indikation mehr.

Neben der histologischen Untersuchung der Lymphknoten wurde die routinemäßige Bestimmung des Hormonrezeptorstatus des Tumorgewebes zur weiteren Therapieplanung und Prognoseabschätzung herangezogen.

### **2.4.4. Sentinel Node Biopsy (SNB)**

Die SNB ist ein minimal-invasives Operationsverfahren, bei dem der Nodalstatus bereits intraoperativ durch Entnahme eines oder mehrerer Wächterlymphknotens (Sentinellymphknoten) evaluiert wird. Dieses Verfahren trägt unter anderem dazu bei postoperative Morbidität insbesondere im Schulter-Arm-Bereich und deren Folgen im Gegensatz zur axillären Lymphonodektomie zu minimieren. Der/die Sentinellymphknoten sind der/die „erste(n)“ Lymphknoten des Lymphabflussgebietes (auch genannt Wächterlymphknoten), welches den Brusttumor drainiert und somit der/die Lymphknoten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit (Sensitivität 93-100%) für das Vorliegen einer Karzinominfiltration. Es erfolgt präoperativ eine radioaktive Markierung und ggf. eine Blaumarkierung des/der Sentinellymphknoten, welcher intraoperativ

entnommen und daraufhin histopathologisch untersucht wird [63]. Durchschnittlich werden 1,9-2,4 axilläre Lymphknoten als Sentinellymphknoten identifiziert. Sind einer oder mehrere Wächterlymphknoten metastatisch befallen, erfolgte die konventionelle Axilladisektion.

Die Sentinel Node Biopsy kann die konventionelle Axilladisektion ersetzen, wenn in dem Sentinellymphknoten sowohl in intraoperativer Schnellschnitt histologie als auch in der endgültigen histopathologischen Untersuchung keine Karzinominfiltration nachgewiesen wurde. In verschiedenen Studien konnte die hohe Übereinstimmung des histologischen Status des Sentinel-Lymphknoten mit dem definitiven Nodalstatus nachgewiesen werden.

Eine Indikation zur Durchführung der SNB empfiehlt sich bei histologisch nachgewiesenen, invasiven Mammakarzinome der Größe T1 und T2 sowie eine klinisch und sonographisch nicht tumorbefallene Axilla. Mögliche weitere Indikationen bestehen jedoch auch bei größeren Tumoren (T3/T4), Multizentrität und anderen Faktoren. Die Indikation wird somit heutzutage großzügiger gestellt.

## **2.5. Postoperative adjuvante Therapie**

Ziel der adjuvanten Therapie ist es das Auftreten von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen zu reduzieren. Um dieses Risiko zu minimieren, kommen grundsätzlich verschiedene Behandlungsformen zum Einsatz, die systemische und lokale Therapie, die je nach vorliegender Situation sowohl einzeln als auch kombiniert eingesetzt werden.

Als Grundlage zur Risikoabschätzung und damit verbundener Therapieempfehlungen dienen folgende Faktoren: Tumorgöße, Nodalstatus, histologischer Tumortyp, Hormonrezeptorstatus, Grading, Her-2/neu Status, peritumorale Gefäßinvasion sowie ein Alter unter 35 Jahren. Der Nodalstatus nimmt dabei zur Prognoseabschätzung den wichtigsten Stellenwert ein. Auf Grundlage dieser Kriterien werden 3 Risikokategorien unterschieden (St. Gallen Konferenz 2007).

Niedriges Risiko Nodal-negativ und alle folgenden Kriterien:

- pT ≤ 2cm
- Grading: gut differenziert

- Keine perivaskuläre Gefäßinvasion
- hormonrezeptorpositiv
- Her-2/neu negativ
- Alter  $\geq$  35 Jahre

Mittleres Risiko Nodal-negativ und mindestens eins der folgenden Kriterien:

- pT > 2cm
- Grading: mäßig oder undifferenziert
- peritumorale Gefäßinvasion
- hormonrezeptornegativ
- Her-2/neu positiv
- Alter < 35 Jahre

Nodal-positiv (1-3 Lymphknoten befallen) und

- hormonrezeptorpositiv und
- Her-2/neu negativ

Hohes Risiko

Nodal-positiv (1-3 Lymphknoten befallen) und

- hormonrezeptornegativ oder
- Her-2/neu positiv

Nodal-positiv (mehr als 4 Lymphknoten befallen)

Therapieempfehlungen gemäß Risikogruppeneinteilung (St. Gallen Konferenz 2007):

Niedriges Risiko: Endokrine Therapie

Mittleres Risiko: sicher hormonrezeptorpositiv:

- Endokrine Therapie oder
- Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie

fraglich hormonrezeptorpositiv:

- Chemotherapie (ggfs. gefolgt von endokriner Therapie)

hormonrezeptornegativ:

- Chemotherapie

Her-2/neu positiv:

- zusätzlich zur Chemotherapie Trastuzumab

Hohes Risiko:

sicher und fraglich hormonrezeptorpositiv:

- Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie

hormonrezeptornegativ:

- Chemotherapie

Her-2/neu positiv:

- zusätzlich zur Chemotherapie Trastuzumab

### **2.5.1. Strahlentherapie**

Im Anschluss an die brusterhaltende Therapie wurde allen Patientinnen zur Verminderung des Lokalrezidivrisikos eine Bestrahlung der Restbrust empfohlen. Sind mehr als 3 Lymphknoten befallen, sollte die supraclavikuläre Region mit in das Bestrahlungsgebiet einbezogen werden. Mastektomierte Patientinnen erhielten standardmäßig keine Radiatio, jedoch im Falle von nicht sicher im Gesunden entferntem Tumorgewebe, sehr großen Tumoren, ausgedehntem Lymphknotenbefall (> 3 befallenen Lymphknoten) oder anderweitig erhöhtem Risiko ebenfalls eine Strahlentherapie des Operationsgebietes.

Nach Abschluss der Wundheilung, oder im Falle einer adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an diese, wurde mit der Bestrahlung begonnen: über 2 tangential opponierende Bestrahlungsfelder mit Cobalt-60-Gamma-Strahlung wurde meist eine Gesamtdosis der Brust von 50 Gy angestrebt, welche in 5 mal 2 Gy wöchentlich fraktioniert war. Lymphabflussgebiete erhielten eine Gesamtdosis von 35-40 Gy.

Alternativ erhielten z.B. Raucherinnen oder Patientinnen höheren Alters Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Zielvolumendosis von 50,4 Gy.

Außerdem wurde bei unvollständiger Resektion oder Auftreten eines Rezidivs im ehemaligen Tumorbett ein Boostbestrahlung mit Elektronen mit einer Dosis von 10 Gy durchgeführt.

## 2.5.2. Hormontherapie

Nach operativer Primärtherapie wurde histologisch der Hormonrezeptorstatus der Patientinnen bestimmt.

Als Voraussetzung zur endokrinen Therapie muss ein positiver Hormonrezeptorstatus (endocrine responsiveness) vorliegen und die Tumorerkrankung nicht der Niedrigrisiko-Gruppe nach der Einteilung von St. Gallen von 2007 angehören. Die Art der adjuvanten endokrinen Therapie ist vom Menopausenstatus abhängig. Bei östrogen- und progesteronrezeptornegativen Tumoren ist keine adjuvante Hormontherapie indiziert. Zur Vermeidung einer Wirkungsabschwächung einer ebenfalls indizierten adjuvanten Chemotherapie, sollte die Patientin eine Hormontherapie sequenziell erst nach einer adjuvanten Chemotherapie erhalten.

Postmenopausale Patientinnen mit positivem Östrogen- bzw. Progesteronstatus wurden als alleinige adjuvante systemische Therapie oder im Anschluss an eine Chemotherapie mit Antiöstrogenen (z.B. Tamoxifen) behandelt. Bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen wurde auf Aromatasehemmer (z.B. Letrozol) umgestellt, da bei Aromataseinhibitoren signifikant weniger Thromboembolien, zerebrovaskuläre Ischämien oder Endometriumkarzinome auftreten. Die Einnahmedosis bei Antiöstrogenen betrug pro Tag 20mg Tamoxifen oral über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die meisten Patientinnen unseres Kollektivs erhielten diese lange Zeit als „Goldstandard“ angesehene Hormontherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. Nach heutigen Erkenntnissen sollte aber den Patientinnen abhängig von ihrem Risikoprofil immer ein Aromataseinhibitor im Rahmen adjuvanter Hormontherapie angeboten werden. In welcher Reihenfolge Aromataseinhibitoren und Tamoxifen verabreicht werden sollten, ist Inhalt aktueller onkologischer Studien. Es stehen drei Möglichkeiten zu Verfügung:

- *Primär adjuvant (upfront)*: Einsatz von Aromataseinhibitoren als Alternative zur fünfjährigen adjuvanten Tamoxifentherapie.
- *Sequenztherapie (switch)*: An eine verkürzte Tamoxifentherapie von 2 bis 3 Jahren wird die endokrine

Therapie auf Aromatasinhibitoren umgestellt bis eine Gesamttherapiedauer von 5 Jahren erreicht ist

- *Erweiterte adjuvante Therapie (EAT)*: Nach fünfjähriger Tamoxifentherapie wird die Hormontherapie mit Aromatasehemmern fortgesetzt.

Für Aromataseinhibitoren gibt es in der prämenopausalen Situation im Regelfall keine Indikation. Bei prämenopausalen Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus ist neben einer antihormonellen Therapie mit Tamoxifen die Ovarablation oder der Einsatz von GnRH-Analoga ein bewährtes Therapieprinzip. Jede der drei Therapieformen hat als Einzelmaßnahme eine gute Effektivität, jedoch ist die Frage der optimalen Effektivität noch nicht abschließend erklärt.

Die meisten prämenopausalen Patientinnen unseres Kollektivs mit positivem Hormonrezeptorstatus und erhöhtem Risiko wurden mit GnRH-Analoga über einen Zeitraum von 2 Jahren behandelt. Als Therapieergänzung erhielten sie ebenfalls das Antiöstrogen Tamoxifen.

### **2.5.3. Chemotherapie**

Das Ziel der systemischen Chemotherapie besteht in einem Abtöten maligner Zellen noch evt. vorhandener Mikrometastasen sowie ein Verhindern von Rezidiven und späterer Metastasierung.

Im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit wurden über die Jahre immer wieder die Richtlinien und Schemata als auch die Indikationsstellung zur Durchführung einer Chemotherapie geändert, so dass hier nur ein Überblick zu den verwendeten Zytostatika gegeben werden kann.

Die Indikationsstellung war vornehmlich abhängig von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, Tumorgröße, Menopausenstatus, Hormonrezeptorstatus und weiteren Tumorcharakteristika und entsprach somit einer entsprechenden Einteilung in ein Risikokollektiv. Gewöhnlich erhielten alle prämenopausalen Patientinnen mit befallenen Lymphknoten, prämenopausale Patientinnen mit nicht befallenen Lymphknoten aber erhöhtem Risiko (z.B. Alter unter 35 Jahren, ungünstiger Tumorbiologie) und postmenopausale Patientinnen mit befallenen

Lymphknoten aber negativem Hormonrezeptorstatus eine Chemotherapie. Postmenopausale Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus und nicht befallenen Lymphknoten erhielten größtenteils nur eine adjuvante Hormontherapie.

Bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und ohne erhöhtes Risiko wurde überwiegend auf eine Chemotherapie verzichtet.

Bei nodal-positiven Patientinnen gilt die Anthrazyklin-Taxan-haltige Chemotherapie heute als Standard, bei nodal-negativen Patientinnen die Anthrazyklin-haltige Dreierkombination (FEC/FAC) ohne Taxane.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über verwendete Therapieschemata (Quelle Tumormanual Mammakarzinom Tumorzentrum München, 11. Auflage):  
Dosisangaben pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche

Abbildung 1: Chemotherapieprotokolle

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m <sup>2</sup> KOF)	Zyklen	Indika- tion	Häufige Nebenwirkungen <sup>a</sup> (III. und IV. Grades)
1. Schemata der ersten Wahl					
FEC bzw. FAC	5-Fluorouracil Epirubicin (oder Doxorubicin) Cyclophosphamid	500 100 (50–60) 500	6 Zyklen alle 3 Wo.	N0 (N+)	febrile Neutropenie ca. 3 % Stomatitis ca. 4 % Kardiotoxizität < 2 %
FEC-DOC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid danach Docetaxel	500 100 500  100	3 Zyklen alle 3 Wo.  3 Zyklen alle 3 Wo.	N+	wie FEC (s. o.)  Stomatitis ca. 6 % Ödeme ca. 5 %
TAC	Docetaxel Doxorubicin Cyclophosphamid	75 50 500	6 Zyklen alle 3 Wo.	N+	febrile Neutropenie 24 % <sup>d</sup> Stomatitis 7 % Kardiotoxizität ca. 2 %
AC - T bzw. EC-T	Doxorubicin (oder Epirubicin) Cyclophosphamid danach Paclitaxel	60 (90) 600  175	4 Zyklen alle 3 Wo.  4 Zyklen alle 3 Wo.	N+	wie AC  zusätzl. bei Paclitaxel allerg. Reaktionen ca. 6 % Neuropathie II–IV <sup>o</sup> 15 %
2. Schemata der zweiten Wahl (bei Kontraindikation für obige Schemata sowie bei ausgewählten N0-Fällen)					
EC bzw. AC	Epirubicin (oder Doxorubicin) Cyclophosphamid	90 (60) 600	4 Zyklen alle 3 Wo.	N0	febrile Neutropenie 1–2 % Stomatitis ca. 4 % Kardiotoxizität < 2 %
TC	Docetaxel Cyclophosphamid	75 600	4 Zyklen alle 3 Wo.	N+ N0	febrile Neutropenie 5 %
CMF	Cyclophosphamid (oder Cyclophos- phamid Methotrexat 5-Fluorouracil	500–600 d1+8 100 mg/m <sup>2</sup> p. o. d1-14) 40 d1+8 600 d1+8	6 Zyklen alle 4 Wo.	N0	febrile Neutropenie 1–2 %  Stomatitis ca. 4 % Kardiotoxizität < 1 %
EC-CMF bzw. E-CMF bzw. A - CMF	Epirubicin Cyclophosphamid (oder Epirubicin mono oder Doxorubicin mono) danach Cyclophosphamid  Methotrexat 5-Fluorouracil	90 600 100)  75  500–600  40 600	4 Zyklen alle 3 Wo.  3 Zyklen (d1+8) alle 4 Wo.	N0 N+	vergleichbar zu reinem EC oder CMF, aber evtl. verstärkt durch kumulative Dosis und längere Dauer

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m <sup>2</sup> KOF)	Zyklen	Indika- tion	Häufige Nebenwirkungen <sup>a</sup> (III. und IV. Grades)
3. Dosisdichte Schemata, schon in Studien untersucht <sup>b</sup>					
dd-AC-T bzw. dd-EC-T	Doxorubicin (oder Epirubicin) Cyclophosphamid	60 (90) 600	4 Zyklen alle 2 Wo. mit G-CSF	N+	wie AC/T jedoch höhere Anämieraten
dosisdichte Therapie	Paclitaxel	175	4 Zyklen alle 2 Wo. mit G-CSF		Transfusionen 13 % Neuropathie III-IV <sup>o</sup> 4 %
E-T-C	Epirubicin	150	3 Zyklen alle 2 Wo. mit G-CSF	4 pos. LK	febrile Neutropenie ca. 7 % Transfusionen <sup>c</sup> (ohne Erythropoetin) 28 %
dosisdich- te, dosisin- tensive Sequenz- therapie	danach Paclitaxel	225	3 Zyklen alle 2 Wo. mit G-CSF	vor al- lem 10 pos. LK	Transfusionen (mit Erythropoetin) 12 % Neuropathie ca. 30 % II-IV <sup>o</sup>
	danach Cyclophosphamid	2500	3 Zyklen alle 2 Wo. mit G-CSF		

<sup>a</sup> Die Aufstellung umfasst nur die akute schwere und schwerste Toxizität, zu Langzeitfolgen existieren nur wenige suffiziente Untersuchungen.

<sup>b</sup> Diese Schemata wurden in die Auflistung wegen ihrer Diskussion im Textteil aufgenommen, vorzugsweise sollten sie in weiteren Studien eingesetzt werden (z. B. GAIN-Studie)

<sup>c</sup> mit anderen Therapien nur ca. 1-2 %.

<sup>d</sup> Primärer Einsatz von G-CSF leitliniengerecht empfohlen.

Über den Beobachtungszeitraum dieser Arbeit wurden viele Patientinnen unseres Kollektivs nach dem CMF sowie AC-Schema behandelt, welche allerdings aufgrund des schlechteren Abschneidens im Gegensatz zum FEC- Schema heute nicht mehr angewendet werden.

Zusätzlich zu den Anthrazyklin-haltigen Schemata kann durch Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) eine signifikante Überlebensverbesserung bei nodal-positivem Mammakarzinom erreicht werden. Sowohl Kombinationstherapien (z.B. 6xTAC) als auch Sequenztherapien (z.B. 4x AC/EC ->4x Paclitaxel; 3x FEC ->3x Docetaxel) sind möglich.

Aktuell laufende Studien in der adjuvanten Situation (Gain-Studie, Success C-Studie etc.) werden noch in Zukunft weitere Daten liefern. So scheinen Patientinnen bei Tumoren mit HER-2/neu-Überexpression von einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie aufgrund eine Co-Amplifikation der Topoisomerase II-alpha zu profitieren.

#### **2.5.4. Trastuzumab (Herceptin®)**

Bei rund einem Viertel der am Mammakarzinom erkrankten Patientinnen kann man eine Überexpression des Her-2/neu-Onkoproteinrezeptors nachweisen. Durch die Stimulation dieser transmembranösen Glykoproteine kommt es zu einem gesteigerten Tumorwachstum, sodass diese Überexpression mit einer signifikant schlechteren Gesamtprognose ebenso wie schlechterem Ansprechen auf Hormontherapie und bestimmte Chemotherapien assoziiert ist.

Unter Studienbedingungen erhielten einige Patientinnen bei überexprimiertem Her-2/neu Rezeptorstatus den monoklonalen Antikörper Herceptin®, welcher an den Her-2/neu-Rezeptor bindet. Die Therapie erfolgte sowohl als Monotherapie als auch im Rahmen einer Chemotherapie.

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass die Einnahme von Trastuzumab unter anderem eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bewirkt.

Im Rahmen von Studien werden auch sogenannte „neuere Prognosefaktoren“ wie z.B. Ki-67 und p53 untersucht, aber ein routinemäßiger Einsatz ist derzeit noch nicht gerechtfertigt.

#### **2.5.5. Tumornachsorge und follow-up**

Im Rahmen der postoperativen Tumornachsorge wurden die Patientinnen in regelmäßigen Abständen durch die onkologische Klinikambulanz oder durch ihre niedergelassenen Hausärzte oder Gynäkologen betreut.

Die Nachuntersuchungen erfolgten in den ersten 2 Jahren nach Operation in dreimonatigen Abständen, in den darauffolgenden 3 Jahren in halbjährlichen Abständen und danach einmal jährlich.

Die Nachsorgeuntersuchungen beinhalteten neben ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung insbesondere der Brust und Lymphabflussgebiete auch apparative Untersuchungen.

In den ersten 3 Jahren wurden halbjährliche Mammographiekontrollen, zusätzliche halbjährliche gynäkologische Untersuchungen und eine jährliche Sonographie und ggf, Magnetresonanztomographie (MRT) der operierten und gesunden Brust und ihrer Lymphabflussgebiete durchgeführt.

Dieses Vorgehen entsprach den Empfehlungen des Tumorzentrums München.

Da einige Patientinnen nicht mehr zu den Nachsorgeuntersuchungen in der klinikeigenen onkologischen Ambulanz erschienen, wurden die betreuenden niedergelassenen Gynäkologen und Hausärzte mit einem Fragebogen angeschrieben um so den weiteren postoperativen Verlauf dokumentieren zu können.

Im Falle eines Ausscheidens aus der Tumornachsorge wurde der Grund und Zeitpunkt des Ausscheidens dokumentiert. Im Todesfall wurde die Todesursache z.B. Tod als Folge des Mammakarzinom, Tod als Folge anderer Erkrankung, Todesursache unbekannt, festgehalten und dies sowohl als auch der Todeszeitpunkt nochmals zur Sicherheit mit dem Eintrag im Tumorregister verglichen.

## ***2.6. Diagnose und Therapie von Rezidiven***

Unter einem **Lokalrezidiv** versteht man den erneuten Befall der Brust nach brusterhaltender Therapie und den Befall von Brustwand und Narbe nach Mastektomie.

Als **regionäres Rezidiv** wird der nach Behandlung eines Mammakarzinoms erneute Befall von ipsilateralen Lymphknoten (axillär, supra- oder infraklavikulär oder entlang der Arteria mammaria) bezeichnet.

Ein **generalisiertes Rezidiv** bezeichnet den nach erfolgter Primärtherapie eines Mammakarzinoms auftretenden Tumor, der sich außerhalb der oben genannten Grenzen befindet. Häufige Lokalisationen sind Befall von Skelettsystem, Lunge, Pleura, Leber und Gehirn.

### **2.6.1. Diagnose und Therapie des lokoregionären Rezidivs**

Die Diagnose eines lokalen oder regionären Rezidivs wurde histologisch gestellt. Bei brusterhaltend operierten Patientinnen wurde zur Größen- und Lokalisationsbestimmung eine beidseitige Mammographieuntersuchung mit evt. Mammasonographie durchgeführt. Bei mastektomierten Patientinnen wurde die kontralaterale Brust mammographiert, während bei der ehemals betroffenen Brust CT und MRT zum Einsatz kamen. Außerdem sollte ein erneutes Tumorstaging erfolgen.

Als Therapie wurde in der Regel die „Salvage-Mastektomie“ durchgeführt, in einigen Fällen wurde in Abwägung der Risiken oder auf Patientenwunsch auch eine brusterhaltende Nachresektion angewandt. Bei mastektomierten Patientinnen wurden die Tumorherde möglichst im Gesunden entfernt.

Patientinnen mit hohem Risiko erhielten in Abhängigkeit von der Erstbestrahlungsdosis noch eine Bestrahlung der Brustwand.

Im Allgemeinen würde eine lokale Therapie durchgeführt, eine systemische Behandlung fand nur selten Anwendung.

### **2.6.2. Diagnose und Therapie des generalisierten Rezidivs**

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht wurden folgende apparative Untersuchungen durchgeführt um einen generalisierten Tumorbefall zu sichern oder auszuschließen: zum Nachweis von Knochenmetastasen dienten Röntgenzielaufnahmen der Speicherherde als auch die Skelettszintigraphie, unter Umständen folgte zur Beurteilung einer potentiellen Frakturgefährdung noch eine Magnetresonanztomographie (MRT). Lungenmetastasen diagnostizierte man mittels Röntgenthoraxuntersuchungen und ggf. Computertomographie (CT), Lebermetastasen mittels Ultraschall oder CT sowie Hirnmetastasen mit CCT oder Magnetresonanztomographie (MRT). Unterstützend wurden gelegentlich klinisch-chemische Untersuchungen (z.B. Tumormarker, siehe Kapitel 2.3.5.) angewendet.

Im generalisierten Stadium der Malignomerkrankung ist eine kurative Behandlung (mit Ausnahmen) nicht mehr möglich. Deshalb sollte die Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität und somit die palliative Situation bei der Therapie im

Vordergrund stehen. Es wird ein individuelles Therapieschema erstellt. Im Vordergrund steht die systemische medikamentöse Therapie.

Bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen und niedriger bis mäßig rascher Progredienz wurde mit einer Hormonbehandlung begonnen. Bei prämenopausalen Patientinnen erfolgte dies durch eine Ausschaltung der Ovarfunktion zumeist durch GnRH-Analoga, bei postmenopausalen Frauen in der Regel durch Verabreichung von Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern. Bei Progredienz des Tumorleidens unter Hormontherapie wurde eine zytostatische Therapie eingeleitet. Abhängig von Organbefall, Allgemeinzustand der Patientin und Ansprechen auf die Therapie wurden unterschiedlichen Chemotherapeutika angewendet.

Bei Hormonrezeptornegativität, rascher Progredienz oder großem Remissionsdruck aufgrund ausgeprägter klinischer Symptomatik der Patientinnen (z.B. Dyspnoe) wurde gleich chemotherapeutisch behandelt.

Im Falle von Knochenmetastasen kamen Bisphosphonate zur Anwendung, in der Regel in Kombination mit Hormon- und Chemotherapie.

Zusätzlich zur systemischen Therapie gab es folgende Optionen: Bestrahlung von ZNS-Metastasen und frakturgefährdeten Knochenmetastasen, Operation und/oder Bestrahlung von Hautmetastasen, Lungen- und Lebermetastasen sowie die gezielte Schmerztherapie.

### **2.6.3. Verlaufsbeurteilung**

Der weitere Verlauf der Metastasierung wurde entsprechend dem internationalen Standard (WHO) [64] wie folgt beurteilt:

#### **CR: vollständige Remission**

Alle direkt messbaren und nicht sicher messbaren Tumorzeichen sind für mindestens 4 Wochen verschwunden. Keine neue Tumormanifestation.

#### **PR: partielle Remission**

Mindestens 50%ige Remission der messbaren Tumorparameter, objektive Besserung aller bestimmbarer, aber nicht messbarer Parameter. Kein Auftreten

neuer Tumorparameter. Der Zustand hält mindestens 4 Wochen an. Keine Zunahme einzelner Metastasen.

**NC: keine Veränderung**

Die Tumorparameter bleiben gleich. Rückbildung unter 50% und Zunahme unter 25% wird als „no change“ bezeichnet. Es treten keine neuen Metastasen auf.

**PD: Progression**

Eine Zunahme der Tumorparameter um über 25%. Es finden neue Tumormanifestationen statt.

## **3. Patientinnen und Methoden**

### **3.1. Auswahl der Patientinnen**

Die Untersuchungsgruppe der vorliegenden Arbeit setzt sich aus insgesamt 630 Patientinnen zusammen, basierend auf einer konsekutiven Patientengruppe von n=5691, die im Zeitraum von Januar 1963 bis Januar 2007 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963 bis 1986, n=304, 48,25%) und I. Universitätsfrauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (1987 bis 2007, n=326, 51,75%) bei Erstdiagnose Mammakarzinom behandelt wurden.

Der Beobachtungszeitraum reichte von Juni 1963 bis Januar 2007.

Die Patientenauswahl erfolgte durch eine „Matched-Pair-Analyse“. Es wurden zwei Gruppen zu jeweils 315 Patientinnen gebildet, wobei eine Gruppe Patientinnen mit nur einem einzelnen Tumorherd enthielt und die zweite Gruppe Patientinnen, bei denen multizentrische und/oder multifokale Tumorherde nachgewiesen werden konnten.

Die beiden Patientenkollektive stimmten hinsichtlich Tumorgröße, Grading, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus überein.

Nicht berücksichtigt wurden Patientinnen mit bilateralem Karzinom, maligner Zweiterkrankung und einer gesicherten Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt. So ergaben sich 315 Patientenpaare, die hinsichtlich der Matchkriterien übereinstimmten.

Dadurch reduzierte sich die Gesamtzahl der dokumentierten Fälle der „Mammakarzinomdatenbank“ der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg und I. Universitätsfrauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München von 5691 letztlich auf 630 in dieser Arbeit berücksichtigte Patientinnen. Der Diagnosezeitpunkt in Jahren war in beiden Gruppen gleich verteilt.

### **3.2. Statistische Auswertung**

#### **3.2.1. Erhebungsbögen zur Datenerfassung**

Für die vorliegende Arbeit wurde das Pathogramm der am Mammakarzinom erkrankten Patientinnen erstellt, indem sämtliche Aufzeichnungen ambulanter präoperativer Untersuchungen, Krankengeschichten des stationären Aufenthalts (u.a. mit Operationsberichten, Histologiebefunden und Ergebnissen des

Metastasenscreenings) sowie auch Berichte der ambulanten und stationären Nachbehandlung ausgewertet wurden. Hierbei berücksichtigte man die Dokumentation sowohl der Strahlenabteilung, als auch der nachfolgenden Tumorsprechstunde der Klinik.

Waren Unterlagen unvollständig, so wurden die behandelnden Frauen- bzw. Hausärzte und andere Krankenanstalten angeschrieben und mittels eines Fragebogens um eine Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten.

Der eigene Beitrag zur Fortführung der longitudinalen Studie bestand in der fortlaufenden Nacherhebung aller in der onkologischen Nachsorge der I. Universitätsfrauenklinik der LMU eingeschlossenen Patientinnen, der Dokumentation diagnostizierter und therapierter Rezidive/Progressionen sowie Nachforschungen über den weiteren Krankheitsverlauf der Patientinnen bei niedergelassenen Haus- bzw. Frauenärzten. Außerdem erfolgte eine Abgleich der Daten aller Patientinnen der klinikeigenen Datenbank mit der Datenbank des Tumorzentrums München.

Bezüglich der in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen wurde Anfang der 90er Jahre ein großangelegtes Follow-up erhoben, eine weitere Nachforschung war aufgrund der Klinikschließung in den Folgejahren nicht mehr möglich.

Im folgenden ein Überblick über die Patientenerhebungsbögen (siehe Anhang):

Bogen 1 enthält die Personaldaten, Erstdatum (Datum der Erstoperation bzw. Erstvorstellung) und Seitenlokalisierung des Tumors sowie den aktuellen Stand bei Abschluss der Beobachtungen dieser Untersuchung, Angaben über Überleben und Tod, Todesursache bzw. Gründe für das Ausscheiden aus der Studie.

In Bogen 2 und 3 sind alle Diagnosen der prä- und postoperativen Maßnahmen erfaßt. Dazu gehören insbesondere die Operationsmodalitäten, Malignomcharakteristika wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus, pathomorphologischer Befund und histologisches Grading. Bogen 4 enthält Angaben über die Art und Quantität der adjuvanten Therapie sowie postoperative Komplikationen. Weiterhin beinhaltet er Details über eventuelle Rezidive, den Zeitpunkt ihres Auftretens, ihre Lokalisation und

Behandlung. Auch die Remission oder Progression der Erkrankung nach Rezidivtherapie wird registriert.

In Bogen 5 schließlich befindet sich die Adresse des jeweils betreuenden Hausarztes.

### **3.2.2. Statistische Methoden**

Die gewonnenen Daten wurden kodiert in eine Datenbank eingegeben. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und ggf. Fehlerkorrektur statt.

Ausgewertet wurde mit dem „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS®) Version 15.0 und Microsoft Excel® Version 2007.

Hierbei wurden unter anderem Kreuztabellen erstellt, die mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ausgewertet wurden um einen möglichen Unterschied nichtparametrischer Daten zu untersuchen. Außerdem wurde bei stetigen Variablen der Mann-Whitney-Test benutzt. Desweiteren wurden Überlebenskurven nach der Methode von Kaplan-Meier erstellt die auf einer univariaten Überlebensschätzung beruht. Hierbei interessierte das Zeitintervall zwischen Startereignis – in unserer Untersuchung: Tag der operativen Erstbehandlung der an Brustkrebs erkrankten Frau, und dem Zielereignis – in unserer Untersuchung: Tod der Patientin an den Folgen ihres Mammakarzinoms oder Auftreten eines Rezidives (lokal bzw. generalisiert). Die durch Teilkollektive erhaltenen Kurven wurden mit Hilfe des log-rank Tests miteinander verglichen und auf Signifikanz überprüft, wobei als Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  definiert wurde.

Zur multivariaten Analyse wurde das Cox-Regressions-Modell im sequentiellen Ausschlussverfahren verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Nachbeobachtungszeitraum

Der Zeitraum der erfassten Nachsorgeuntersuchungen und des weiteren Verlaufs der Erkrankungen (sog. Follow-up) des ausgewählten Patientenkollektivs erstreckte sich über einen Zeitraum bis einschließlich Mai 2006.

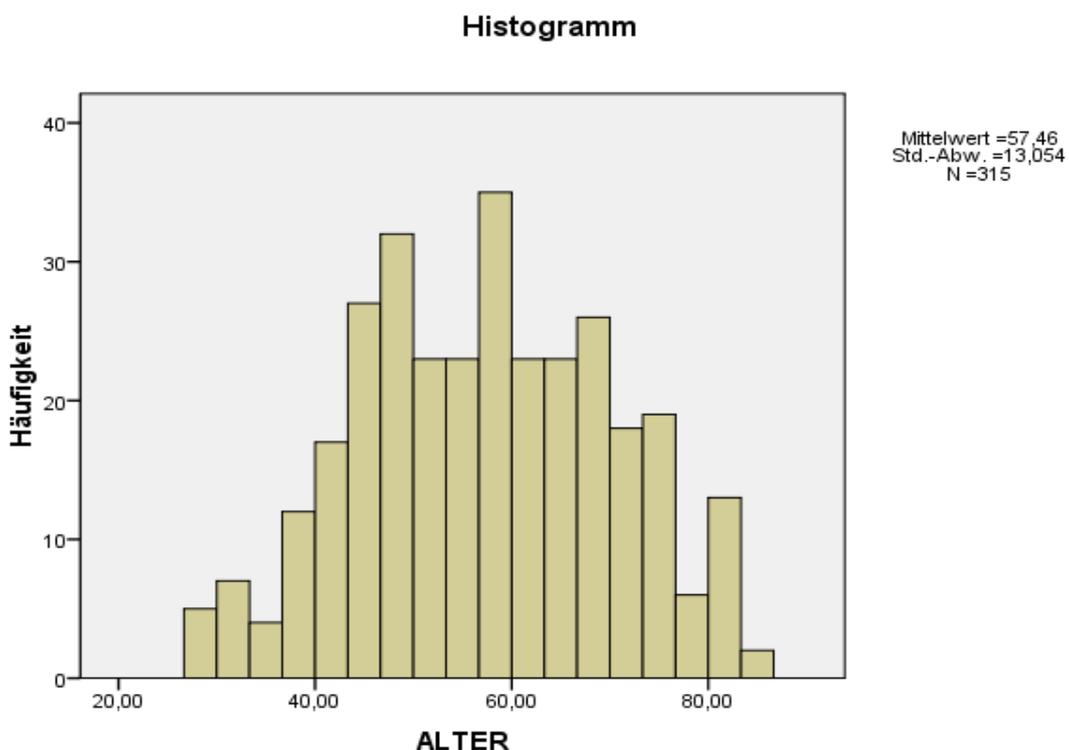
Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 62,5 Monaten, wobei der längste Beobachtungszeitraum 321 Monate betrug.

### 4.2. Übersichtsdaten zum Gesamtkollektiv

#### 4.2.1. Altersverteilung

Als Alter der Patientinnen wurde jenes bei Erstdiagnose (Operationszeitpunkt) verwendet, da am Operationstag das Tumorgewebe für das nachfolgende Staging gewonnen wurde. Die Altersverteilung der Patientinnen mit unifokalem Mammakarzinom stellt sich wie folgt dar:

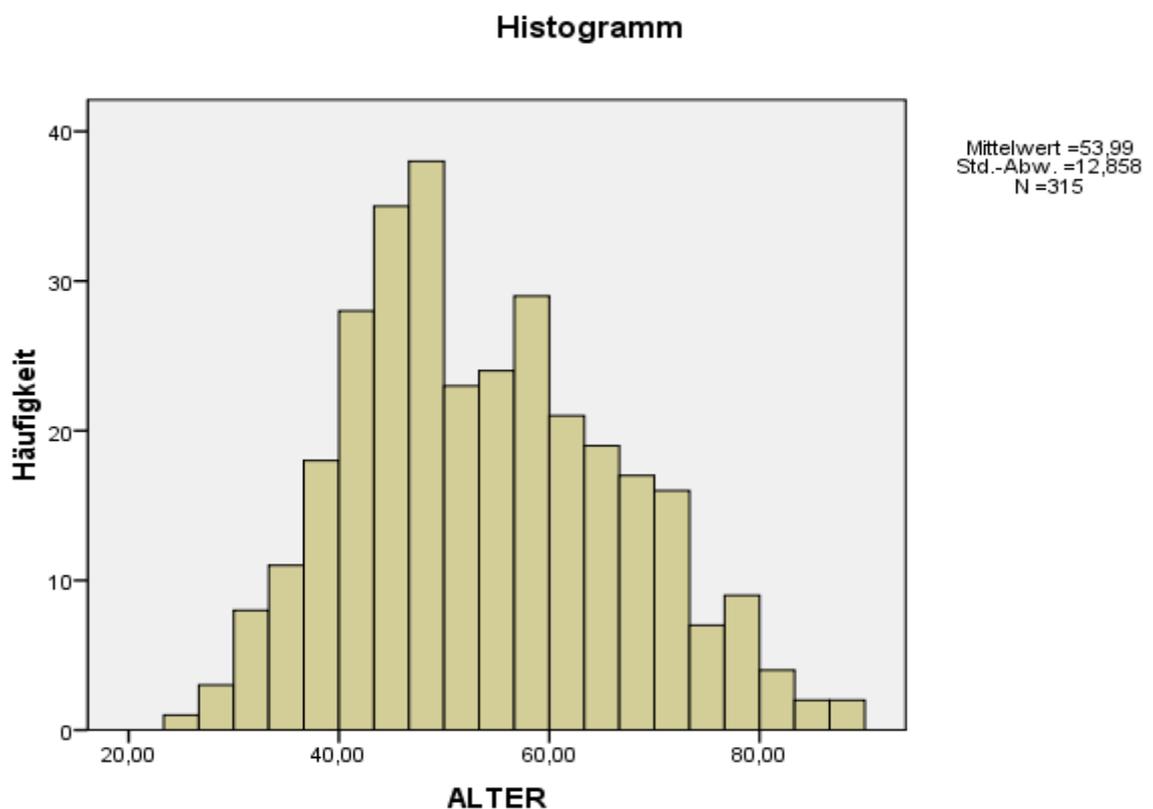
Abbildung 2: Alter Patientinnen mit einherdigem Mammakarzinom in Lebensjahren



Das Alter der jüngsten Patientin mit einherdigem Karzinom betrug 27 Jahre. Die älteste Patientin in unserem Kollektiv der einherdigen Mammakarzinome war 86 Jahre alt. Das mediane Alter betrug 57 Jahre.

Für die Gruppe der Patientinnen mit multizentrischem oder multifokalem Mammakarzinom zeigt sich eine ähnliche Altersverteilung.

*Abbildung 3: Alter Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom in Lebensjahren*



Die jüngste Patientin mit mehrherdigem Karzinom erkrankte im Alter von 25 Jahren und die älteste Patientin im Alter von 89 Jahren. Das mediane Alter betrug 52 Jahre, somit erkrankten Patientinnen mit einem mehrherdigem Tumorbefall im Median 5 Jahre früher als Patientinnen mit einherdigem Mammakarzinom.

#### 4.2.2. Menopausenstatus

In der Gruppe der einherdigen Mammakarzinome befanden sich die meisten Patientinnen im postmenopausalen Zustand (61,9%, n=195). Im prämenopausalen Zustand befanden sich 32,1% der Patientinnen mit einherdigem Tumorbefall (n=101) und in der Perimenopause lediglich 6% (=19).

*Tabelle 1: Menopausenstatus Gruppe der einherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	Prämenopause	101	32,1	32,1
	Perimenopause	19	6,0	38,1
	Postmenopause	195	61,9	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Im Unterschied dazu befanden sich weit mehr Patientinnen mit mehrherdigem Tumorbefall in der Prämenopause (45,4%, n=143) als in der Gruppe der einherdigen Patientinnen. Weniger Patientinnen waren in der Postmenopause (52,7%, n=166) und in der Perimenopause (1,9%, n=6) als im Vergleich zur Patientengruppe mit einherdigen Karzinomen.

*Tabelle 2: Menopausenstatus Gruppe der mehrherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	Prämenopause	143	45,4	45,4
	Perimenopause	6	1,9	47,3
	Postmenopause	166	52,7	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Zwischen beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) in Bezug auf den Menopausenstatus.

### 4.2.3. Tumorstadium

Die Tumorgöße der Mammakarzinome stellte ein Matchkriterium dar, so dass sich beide Patientengruppen in diesem Merkmal nicht unterschieden. Gematcht wurden Tumorgößen nach der quantitativen Angabe in Millimeter. Aus den Tumorgößen ergaben sich folgende Stadienverteilungen innerhalb der TNM-Klassifikation: am häufigsten wurde ein pT1c-Stadium festgestellt (44,3% n=279), gefolgt von 39,7% (n=250) der Patientinnen mit einem pT2-Tumorstadium. Desweiteren wiesen 7,3% (n=46) Patientinnen ein pT1b-Stadium auf. Am wenigsten traten die Stadien pT1a (2,1%, n=13), pT3 (3,7%, n=23) und pT4 (2,7%, n=17) auf. Diese anteiligen Tumorgößenverteilungen decken sich mit den Angaben des Tumormanuals München (Auflage 2007). Ein Carcinoma in situ zeigte sich nur bei zwei Patientinnen (0,3%).

*Tabelle 3: Tumorgöße (pT) – Verteilung Gesamtkollektiv*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig pT 2	250	39,7	39,7
pT 3	23	3,7	43,3
pT 4	17	2,7	46,0
pTis	2	,3	46,3
pT 1a	13	2,1	48,4
pT 1b	46	7,3	55,7
pT 1c	279	44,3	100,0
Gesamt	630	100,0	

### 4.2.4. Tumorlokalisation

Bei der Gruppe der einherdigen Karzinome (n=315) zeigte sich bei 172 Patientinnen (54,6%) ein Befall der linken Brust und bei 143 Patientinnen (45,4%) ein Karzinombefall der rechten Brust. Ein einherdiges Mammakarzinom fand man bei den meisten Patientinnen im oberen äußeren Brustquadranten (45,4%,

n=143), gefolgt von einem Tumor im oberen inneren Quadranten (11,4%, n=36). Im unteren äußeren Quadranten fanden sich 8,9% (n=28) und im unten inneren Quadranten 5,4% (n=17) der Karzinome. Zentrale Mammakarzinome hatten 6,3% (n=20) Patientinnen.

Es zeigten sich allerdings auch Tumorlokalisationen, die nicht eindeutig nur einem Quadranten der Brust zugeordnet werden konnten. So erwies sich ein Tumorbefall bei 7% (n=22) zwischen dem 1. und 2. Quadranten der Brust, bei 4,8% (n=15) zwischen 1. und 3. Quadranten, bei 8,6% (n=27) zwischen 3. und 4. Quadranten und am wenigsten bei 1,9% (n=6) zwischen dem 2. und 4. Quadranten. In einem Fall war die Tumorlokalisation unbekannt.

*Tabelle 4: Quadrantenlokalisation einherdige Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig unbekannt	1	,3	,3
oben-außen	143	45,4	45,7
unten-außen	28	8,9	54,6
unten-innen	17	5,4	60,0
oben-innen	36	11,4	71,4
zentral	20	6,3	77,8
zwischen 1. u. 2. Quadrant	22	7,0	84,8
zwischen 1. u. 3. Quadrant	15	4,8	89,5
zwischen 2. u. 4. Quadrant	6	1,9	91,4
zwischen 3. u. 4. Quadrant	27	8,6	100,0
Gesamt	315	100,0	

Die Gruppe der mehrherdigen Karzinome zeigte eine ähnliche Tumorlokalisation mit Befall der linken Brust bei 177 Patientinnen (56,2%) und Befall der rechten Brust bei 138 Patientinnen (43,8%). Auch fand man in der Gruppe der multizentrischen oder multifokalen Karzinome am häufigsten den größten Tumorherd im oberen äußeren Brustquadranten (41%, n=129) gefolgt vom

oberen inneren Quadranten (11,1%, n=35). Der Haupttumor fand sich bei 6,7% (n=21) der Patientinnen im unteren äußeren Quadranten und bei 5,7% (n=18) im unteren inneren Quadranten. Es zeigte sich bei 8,9% (n=28) ein zentraler Karzinombefall. Ein intermediärer Quadrantenbefall zeigte sich bei 9,2% (n=29) zwischen 1. und 2. Brustquadranten und bei 11,7% (n=37) zwischen 3. und 4. Quadranten. Am seltensten trat eine Tumorlokalisierung zwischen dem 1. und 3. Quadranten (3,5%, n=11) und zwischen dem 2. und 4. Quadranten (2,2%, n=7) auf.

*Tabelle 5: Quadrantenlokalisierung mehrherdige Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig oben-außen	129	41,0	41,0
unten-außen	21	6,7	47,6
unten-innen	18	5,7	53,3
oben-innen	35	11,1	64,4
zentral	28	8,9	73,3
zwischen 1. u. 2. Quadrant	29	9,2	82,5
zwischen 1. u. 3. Quadrant	11	3,5	86,0
zwischen 2. u. 4. Quadrant	7	2,2	88,3
zwischen 3. u. 4. Quadrant	37	11,7	100,0
Gesamt	315	100,0	

#### **4.2.5. Lymphknotenstatus**

Über die Hälfte der Patientinnen mit unifokalem Mammakarzinom (55,9%, n=176) wiesen zum Operationszeitpunkt einen negativen Lymphknotenstatus auf (pN0), bei 54,1% fand man axilläre Lymphknotenmetastasen.

14 Patientinnen (4,4%) wiesen lediglich Mikrometastasen auf (pN1a) und bei 95 Patientinnen (30,1%) fand man mindestens eine Metastase größer als 0,2 cm (pN1b).

Ein Tumorbefall in 1-3 Lymphknoten (pN1bi) zeigte sich bei 31 Patientinnen (9,8%), 8 Patientinnen (2,5%) wiesen mehr als drei Metastasen kleiner als 2 cm auf (pN1bii). Bei 52 Patientinnen mit einherdigem Tumorbefall (16,5%) hatten die axillären Metastasen bereits die Lymphknotenkapsel durchbrochen (pN1biii) und bei 4 Patientinnen (1,3%) übertraf ihre Ausdehnung einen Durchmesser von 2cm (pN1b iv). Lediglich 7 Patientinnen (2,2%) wiesen eine Fixierung der metastasierten Lymphknoten untereinander oder an umgebende Strukturen auf (pN2) und bei 3 Patientinnen (1%) fanden sich Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna.

Bei 20 Patientinnen war der histopathologische Nodalstatus nach der TNM-Klassifikation unbekannt.

*Tabelle 5: Lymphknotenstatus (pN) einherdige Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig pN0	176	55,9	55,9
pN2	7	2,2	58,1
pN3	3	1,0	59,0
pN1a	14	4,4	63,5
unbekannt	20	6,3	69,8
pN1b i	31	9,8	79,7
pN1b ii	8	2,5	82,2
pN1b iii	52	16,5	98,7
pN1b iv	4	1,3	100,0
Gesamt	315	100,0	

Eine andere Verteilung zeigt sich bei den Patientinnen mit mehrherdigem Tumorbefall. Nur 46,3% der Patientinnen (n=146) wiesen einen nodalnegativen Lymphknotenstatus auf (pN0). Die meisten Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen waren im Stadium pN1b iii zu finden (23,5%, n=74), gefolgt von Stadium pN1b i (13,7%, n=43). Nur 2,5% (n=8) der Patientinnen mit

mehrherdigem Mammakarzinom befanden sich im Stadium pN1a und 3,5% (n=11) im Stadium pN1b ii sowie 1,9% der Patientinnen (n=6) im Stadium pN1b iv. Eine höhere Anzahl von Patientinnen (8,3%, n=26) mit mehrherdigem Befall wiesen ein Stadium pN2 auf als in der Gruppe mit einherdigem Tumorbefall. Jedoch wurden bei nur einer Patientin der mehrherdigen Gruppe Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna (pN3) gefunden.

*Tabelle 6: Lymphknotenstatus (pN) mehrherdige Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig pN0	146	46,3	46,3
pN2	26	8,3	54,6
pN3	1	,3	54,9
pN1a	8	2,5	57,5
pN1b i	43	13,7	71,1
pN1b ii	11	3,5	74,6
pN1b iii	74	23,5	98,1
pN1b iv	6	1,9	100,0
Gesamt	315	100,0	

Einherdige und mehrherdige Patientinnen unterschieden sich signifikant ( $p < 0,001$ ) in Bezug auf den histopathologischen Lymphknotenstatus.

Im Folgenden soll, gemäß der TNM-Klassifikation von 2006, auf den Nodalstatus der untersuchten Gruppen eingegangen werden.

In der Gruppe der Einherdigen zeigten 54,9% der Patientinnen (n=173) keinen Lymphknotenbefall. Die meisten nodalpositiven Patientinnen wiesen einen metastatischen Befall von 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten auf (28,6%, n=90). Bei 10,5% der Betroffenen (n=33) waren 4-9 Lymphknoten befallen und bei nur 6% (n=19) mehr als 9 Lymphknoten.

*Tabelle 7: Lymphknotenstatus gemäß der 6. Auflage UICC-Klassifikation einherdige Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig keine Metastasen	173	54,9	54,9
1-3 Metastasen	90	28,6	83,5
4-9 Metastasen	33	10,5	94,0
>9 Metastasen	19	6,0	100,0
Gesamt	315	100,0	

Von diesen Ergebnissen unterschieden sich die Patientinnen mit mehrherdigem Tumorbefall in sofern, dass in dieser Gruppe weniger Patientinnen (46,3%, n=146) einen nodalnegativen Status aufwiesen als in der Gruppe der einherdigen Mammakarzinome, obwohl sie aufgrund der Matched-Pair-Analyse die gleiche Tumorgöße, Grading und denselben Hormonrezeptorstatus besaßen. Bei den meisten mehrherdigen Mammakarzinomen mit positivem Nodalstatus zeigte sich im Vergleich zu einherdigen Mammakarzinomen ein seltenerer Befall von 1-3 Lymphknoten (22,9%, n=72). Im Gegensatz dazu wiesen die mehrherdigen Mammakarzinome einen häufigeren Befall von 4-9 Lymphknotenmetastasen (15,6%, n=49) und mehr als 9 Lymphknotenmetastasen (15,2%, n=48) auf.

*Tabelle 8: Lymphknotenstatus gemäß der 6. Auflage UICC Klassifikation mehrherdige Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig keine Metastasen	146	46,3	46,3
1-3 Metastasen	72	22,9	69,2
4-9 Metastasen	49	15,6	84,8
>9 Metastasen	48	15,2	100,0
Gesamt	315	100,0	

#### **4.2.6. Befallene axilläre Lymphknoten zum Operationszeitpunkt**

Nach histologischer Aufarbeitung der entfernten Lymphknoten zeigte sich, dass in der Gruppe der mehrherdigen Mammakarzinome eine höhere Anzahl axillärer Lymphknoten zum Operationszeitpunkt als bei den einherdigen Mammakarzinomen metastatisch befallen waren. Der Mann-Whitney Test zum Vergleich der quantitativen Werte der befallenen Lymphknoten beider Gruppen ergab für den axillären Lymphknotenbefall der einherdigen Patientinnen einen mittleren Rang 290,28 und für die mehrherdigen Patientinnen einen mittleren Rang von 340,72. Das statistische Signifikanzniveau betrug  $p < 0,001$ .

#### 4.2.7. Histologie

In der Gruppe der einherdigen Karzinome fand man folgende Histologien vor:

*Tabelle 9: Histologie des Tumorgewebes der einherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig nicht eingegeben	1	,3	,3
Carcinoma solidum scirrhosum	112	35,6	35,9
muzinöses Karzinom	8	2,5	38,4
medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma	11	3,5	41,9
adenoid-zystisches Karzinom	1	,3	42,2
tubuläres Karzinom	3	1,0	43,2
Karzinom mit mesenchymaler und sarkomatöser Metaplasie	1	,3	43,5
invasives lobuläres Karzinom	15	4,8	48,3
Sarkom	1	,3	48,6
Carcinoma simplex	99	31,4	80,0
medulläres Karzinom	23	7,3	87,3
adenomatöses Karzinom	7	2,2	89,5
anaplastisches Karzinom	1	,3	89,8
Komedokarzinom	11	3,5	93,3
solides und kribriiformes Karzinom	15	4,8	98,1
papilläres und intrazystisches Karzinom	3	1,0	99,0
Morbus Paget	3	1,0	100,0
Gesamt	315	100,0	

Nachfolgend werden in Tabelle 9 die Histologien der mehrherdigen Karzinome dargestellt:

*Tabelle 9: Histologie des Tumorgewebes der mehrherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig Carcinoma solidum scirrhosum	82	26,0	26,0
muzinöses Karzinom	8	2,5	28,6
medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma	2	,6	29,2
invasives lobuläres Karzinom	82	26,0	55,2
Carcinoma simplex	69	21,9	77,1
Carcinoma ductale et lobulare	3	1,0	78,1
medulläres Karzinom	6	1,9	80,0
adenomatöses Karzinom	7	2,2	82,2
anaplastisches Karzinom	2	,6	82,9
Komedokarzinom	21	6,7	89,5
solides und kribriiformes Karzinom	24	7,6	97,1
papilläres und intrazystisches Karzinom	4	1,3	98,4
Morbus Paget	5	1,6	100,0
Gesamt	315	100,0	

Aus der Gründen der Übersichtlichkeit wurde nochmal eine zusammenfassende Einteilung in duktales Karzinome, lobuläre Karzinome und Sarkome vorgenommen (gemäß der Gruppen I, II und III der BÄSSLER-Klassifikation zur Pathomorphologie der Karzinome) sowie zusätzlich in Karzinome mit Anteilen von duktales als auch lobulären Komponenten.

Daraus ergab sich für die Gruppe der einherdigen Karzinome folgende Verteilung: in 94,6% der Fälle (n=298) handelte es sich um duktales Mammakarzinome. Der Anteil der lobulären Karzinome betrug nur 4,8% (n=15) sowie der Anteil der Sarkome 0,3% (n=1). Bei einer Patientin waren keine Angaben der zur Histologie verfügbar.

*Tabelle 11: Histologie (Gruppe I,II und III nach Bässler) der einherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig unbekannt	1	,3	,3
duktales Karzinom	298	94,6	94,9
lobuläres Karzinom	15	4,8	99,7
Sarkom	1	,3	100,0
Gesamt	315	100,0	

Für die Gruppe der dazu gematchten mehrherdigen Karzinome ergab sich ein anderes Ergebnis. Es fanden sich weniger duktales Karzinome (73%, n=230) als bei den einherdigen Karzinomen, dafür aber mehr lobuläre Karzinome (26%, n=82) und 3 Patientinnen (1%) mit einem Carcinoma ductale et lobular und keine Patientinnen mit einem Sarkom.

*Tabelle 12: Histologie (Gruppe I,II und III nach Bässler) der mehrherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	duktales Karzinom	230	73,0	73,0
	lobuläres Karzinom	82	26,0	99,0
	Carcinoma ductale et lobulare	3	1,0	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Im Vergleich der beiden Gruppen bezüglich Histologie der Karzinome ergab sich im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen einherdigen und mehrherdigen Mammakarzinomen.

#### **4.2.8. Histologisches Grading**

Das histologische Grading war ebenfalls ein Matchkriterium, d.h. es war in beiden Gruppen gleich verteilt ( $p=1$ ). Bei der histologischen Untersuchung des entnommenen Tumorgewebes hatte die überwiegende Hälfte der Patientinnen ( $n=388$ , 61,6%) Karzinome mit mittlerem Differenzierungsgrad (Grading 2). Bei lediglich 60 Patientinnen (9,5%) zeigte sich eine hohe Differenzierung des Tumorgewebes (Grading 1). Wiederum 182 Patientinnen (28,9%) wiesen Tumore mit geringer Differenzierung (Grading 3) auf.

#### **4.2.9. Hormonrezeptorstatus**

Beide Patientengruppen wurden bezüglich des Östrogen- und Progesteronstatus gemacht. Bei der Untersuchung des Hormonrezeptorstatus wurden sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren getrennt bestimmt.

350 Patientinnen (55,6%) wiesen einen positiven Östrogenrezeptorstatus auf, bei 280 Patientinnen (44,4%) konnte man keine positiven Östrogenrezeptoren nachweisen.

Wiederum hatten nur 286 Patientinnen (45,4%) einen positiven Progesteronrezeptorstatus, dagegen war die Mehrheit (n=344, 54,6%) progesteronrezeptornegativ.

### **4.3. Therapie**

#### **4.3.1. Primärtherapie**

Die meisten Patientinnen mit einherdigem als auch mehrherdigem Karzinombefall wurden primär operativ behandelt (98,7%).

In der Gruppe der einherdigen Mammakarzinome erhielten zwei Patientinnen (0,6%) eine neoadjuvante Bestrahlung und in einem Fall wurde auf Wunsch der Patientin auf Therapie verzichtet. Eine Patientin mit mehrherdigem Tumorbefall erhielt als Primärtherapie nur eine Radiatio und nachfolgend auf eigenen Wunsch keine Operation.

In insgesamt vier Fällen standen keine Informationen über die Primärtherapie zur Verfügung

*Tabelle 13: Primärtherapie der einherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig unbekannt	1	,3	,3
keine	1	,3	,6
Operation	311	98,7	99,4
Radiatio->Operation	2	,6	100,0
Gesamt	315	100,0	

*Tabelle 14: Primärtherapie der mehrherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig unbekannt	3	1,0	1,0
Operation	311	98,7	99,7
Radiatio	1	,3	100,0
Gesamt	315	100,0	

Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Primärtherapie ( $p=0,287$ ).

#### **4.3.2. Operatives Verfahren**

Ein brusterhaltendes operatives Verfahren (BET) erhielten 47,9% ( $n=151$ ) Patientinnen mit einherdiger Erkrankung, hingegen nur 42,2% ( $n=133$ ) der gematchten Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom.

Als operatives Verfahren wurde eine Mastektomie bei 52,1% ( $n=164$ ) Patientinnen mit unifokaler Erkrankung und 57,8% ( $n=182$ ) Patientinnen mit multifokaler oder multizentrischer Erkrankung durchgeführt.

*Tabelle 15: Operatives Primärverfahren der einherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig BET	151	47,9	47,9
Mastektomie	164	52,1	100,0
Gesamt	315	100,0	

*Tabelle 16: Operatives Primärverfahren der mehrherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig BET	133	42,2	42,2
Mastektomie	182	57,8	100,0
Gesamt	315	100,0	

Es bestand statistisch kein signifikanter Unterschied in der Art des operativen Verfahrens zwischen beiden Kollektiven ( $p=0,150$ ).

#### **4.3.3. Postoperative adjuvante Therapie**

Bei 20,3% ( $n=64$ ) der Gruppe der einherdigen Mammakarzinome wurde laut ärztlicher Empfehlung auf weitere Nachbehandlung verzichtet. Jedoch lehnten auch 3 Patientinnen eine adjuvante Therapie auf eigenen Wunsch ab. Die meisten Patientinnen mit einherdigem Mammakarzinom (31,4%,  $n=99$ ) erhielten postoperativ eine adjuvante Strahlentherapie. Eine Chemotherapie wurde bei 9,8% ( $n=31$ ) des Patientenkollektivs durchgeführt und 5,7% ( $n=18$ ) wurden endokrin behandelt. In der Gruppe der einherdigen Karzinome erhielten 11,7% Patientinnen ( $n=37$ ) sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Chemotherapie und ungefähr gleich viele Patientinnen (10,8%,  $n=34$ ) eine Strahlentherapie und adjuvante endokrine Therapie. Nur eine Patientin des einherdigen Kollektivs erhielt eine Chemotherapie und Hormontherapie. Bei 8,9% der Patientinnen war die Art der Nachbehandlung unbekannt.

Tabelle 17: Adjuvante Therapie der einherdigen Mammakarzinome

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	unbekannt	28	8,9	8,9
	keine (laut Empfehlung)	64	20,3	29,2
	keine (abgelehnt)	3	1,0	30,2
	Radiatio	99	31,4	61,6
	Chemotherapie	31	9,8	71,4
	Hormontherapie	18	5,7	77,1
	Radiatio+Chemotherapie	37	11,7	88,9
	Radiatio+Hormontherapie	34	10,8	99,7
	Chemotherapie+Hormontherapie	1	,3	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Die Nachbehandlung mittels Strahlentherapie (21%, n=66) oder Chemotherapie (21,6%, n=68) war im mehrherdigen Kollektiv weitgehend gleich verteilt, jedoch erhielten, im Vergleich zu den Patientinnen mit einherdigem Karzinom, eine größere Anzahl an Patientinnen mit mehrherdigem Tumorbefall eine adjuvante Chemotherapie. 8,3% (n=26) erhielten eine antihormonelle Behandlung. Bei 13,3% (n=42) der mehrherdigen Patientinnen wurden sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Chemotherapie durchgeführt, bei 6% (n=19) eine Bestrahlung und eine antihormonelle Therapie. Wiederum erhielt nur eine Patientin des Kollektivs eine Chemotherapie und im Anschluß eine endokrine Therapie. Bei 26% (n=82) der Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom wurde keine weitere Therapie durchgeführt und 10 Patientinnen (3,2%) haben auf eigenen Wunsch die Behandlung abgelehnt.

*Tabelle 18: Adjuvante Therapie der mehrherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	unbekannt	1	,3	,3
	keine (laut Empfehlung)	82	26,0	26,3
	keine (abgelehnt)	10	3,2	29,5
	Radiatio	66	21,0	50,5
	Chemotherapie	68	21,6	72,1
	Hormontherapie	26	8,3	80,3
	Radiatio+Chemotherapie	42	13,3	93,7
	Radiatio+Hormontherapie	19	6,0	99,7
	Chemotherapie+Hormontherapie	1	,3	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Beide Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) im Hinblick auf die postoperative Nachbehandlung zugunsten einer umfassenderen adjuvanten Therapie für Patientinnen mit mehrherdigem Tumorbefall.

#### **4.3.4. Strahlentherapie**

Über die Hälfte (53%,  $n=167$ ) der Gruppe der einherdigen Karzinome erhielt eine adjuvante Bestrahlung der operierten Brust (nach brusterhaltendem operativem Vorgehen) oder der Thoraxwand (nach Mastektomie). Bei 47% ( $n=148$ ) wurde keine Strahlentherapie durchgeführt.

*Tabelle 19: Strahlentherapie der einherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Strahlentherapie	148	47,0	47,0
	Strahlentherapie erhalten	167	53,0	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Im Vergleich zum einherdigen Kollektiv erhielt eine geringere Anzahl an Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom (40%, n=126) eine Radiatio. Bei 60% (n=189) der Patientinnen des mehrherdigen Kollektivs wurde keine Strahlentherapie durchgeführt.

*Tabelle 20: Strahlentherapie der mehrherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Strahlentherapie	189	60,0	60,0
	Strahlentherapie erhalten	126	40,0	100,0
Gesamt		315	100,0	

In Bezug auf den Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie unterschieden sich beide Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Bis zum Jahr 1979 wurde allen an Brustkrebs erkrankten Frauen eine postoperative Strahlentherapie empfohlen, nach diesem Zeitpunkt wurden mastektomierte Patientinnen nur noch nach besonderer Indikationsstellung bestrahlt.

In folgender Tabelle wird der Zusammenhang operatives Vorgehen und Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie verdeutlicht.

*Tabelle 21: Erhalt adjuvanter Strahlentherapie in Abhängigkeit von operativer Primärtherapie*

**Kreuztabelle operatives Verfahren/Strahlentherapie**

Anzahl		Strahlentherapie		
		keine Strahlentherapie	Strahlentherapie erhalten	Gesamt
Operatives Verfahren	BET	101	183	284
	Mastektomie	236	110	346
	Gesamt	337	293	630

### 4.3.5. Chemotherapie

Es erhielten 65 Patientinnen (20,6%) mit einherdigem Mammakarzinom eine adjuvante Chemotherapie, bei 250 (79,4%) Patientinnen der Gruppe wurde keine Chemotherapie durchgeführt.

*Tabelle 22: Chemotherapie der einherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent
Gültig keine Chemotherapie	250	79,4
Chemotherapie erhalten	65	20,6
Gesamt	315	100,0

Dahingegen erhielten weitaus mehr Patientinnen (n=111, 35,2%) des gematchten mehrherdigen Kollektivs eine adjuvante Chemotherapie. Über die Hälfte (n=204, 64,8%) der Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom erhielt aufgrund des derzeitigen Wissenstands keine zytostatische Therapie.

*Tabelle 23: Chemotherapie der mehrherdigen Mammakarzinome*

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig keine Chemotherapie	204	64,8	64,8
Chemotherapie erhalten	111	35,2	100,0
Gesamt	315	100,0	

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen bezüglich des Erhalts einer zytostatischen Therapie ( $p < 0,001$ ).

### 4.3.6. Hormontherapie

Eine adjuvante antihormonelle Therapie erhielten 19,4% (n=61) des einherdigen Patientkollektivs. Bei 80,6% (n=254) wurde keine antihormonelle Therapie durchgeführt.

*Tabelle 24: Antihormonelle Therapie der einherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Hormontherapie	254	80,6	80,6
	Hormontherapie erhalten	61	19,4	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Eine ähnliche Verteilung zeigt sich in der Gruppe der mehrherdigen Mammakarzinome. Es erhielten 17,8% (n=56) der Patientinnen in diesem Kollektiv eine antihormonelle Therapie, bei 82,2% (n=259) wurde darauf verzichtet.

*Tabelle 25: Antihormonelle Therapie der mehrherdigen Mammakarzinome*

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Hormontherapie	259	82,2	82,2
	Hormontherapie erhalten	56	17,8	100,0
	Gesamt	315	100,0	

Demzufolge gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der antihormonellen Therapie ( $p=0,608$ ).

## 4.4. Univariate Überlebensanalysen

### 4.4.1. Aus der Nachsorge ausgeschieden

Insgesamt verstarben von 315 Patientinnen im einherdigen Kollektiv 70 Patientinnen (22,2%), davon 54 (17,1%) an den Folgen des Mammakarzinoms. 16 Patientinnen (5,1%) verstarben aufgrund einer anderen Erkrankung. In 30 Fällen (9,5%) war die Todesursache unbekannt.

Von den 315 Patientinnen mit einem mehrherdigen Mammakarzinom verstarben insgesamt 115 Patientinnen (36,5%), der überwiegende Anteil (n=54, 31,1%) als Folge der bösartigen Erkrankung der Brust und 17 (5,4%) an den Folgen einer anderen Erkrankung. In 19 Fällen war die Todesursache unbekannt.

Beide Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) bezüglich der verschiedenen Sterberaten.

*Tabelle 26: Todesursache nach Herdigkeit der Mammakarzinome*

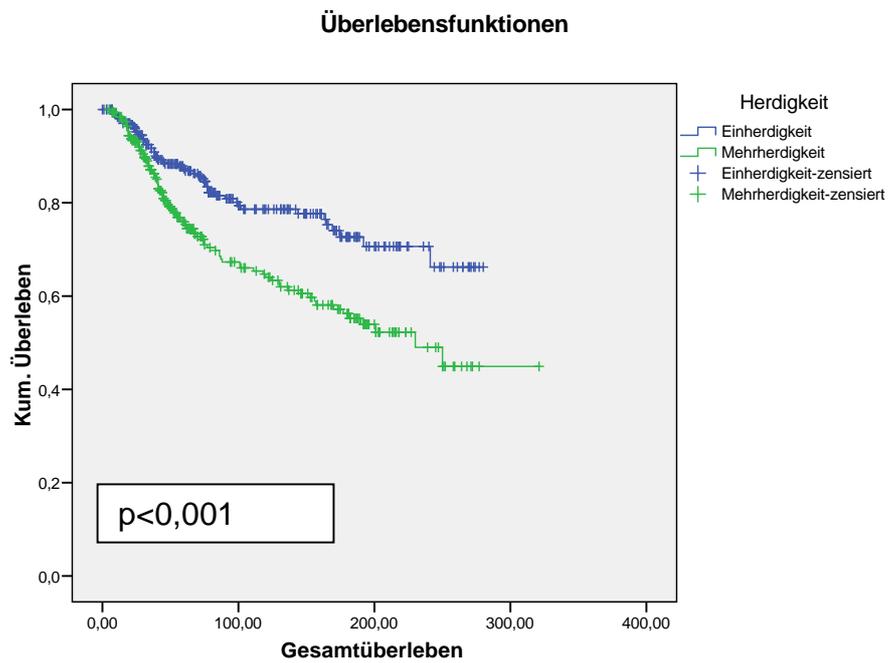
Anzahl		Kreuztabelle Todesursache/Herdigkeit		
		Herdigkeit		
		Einherdigkeit	Mehrherdigkeit	Gesamt
Todesursache	nicht verstorben	215	181	396
	unbekannt	30	19	49
	Tod als Folge des Mammakarzinoms	54	98	152
	Tod als Folge anderer Erkrankung	16	17	33
	Gesamt	315	315	630

#### 4.4.2. Überlebensraten des Gesamtkollektivs

Die im folgenden verwendeten Überlebenskurven basieren auf der Methode nach Kaplan-Meier, mit der Überlebensschätzungen vorgenommen werden können. Auf der Abszisse ist die Beobachtungszeit in Monaten eingetragen, wobei der Beginn der Primärtherapie bei  $x=0$  liegt. Die Ordinate stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen dar, welche zum Zeitpunkt des Beginns der Primärtherapie 100% (bzw. 1,0) beträgt. Im Laufe des Beobachtungszeitraums wird das Versterben aufgrund des Mammakarzinoms bzw. Überleben unseres Patientenkollektivs graphisch dargestellt. Als Ereignis gilt ausschließlich der Mammakarzinom-assoziierte Todesfall. Da der Beobachtungszeitraum nach oben hin offen ist, wird grundsätzlich der Median zur Darstellung der mittleren rezidivfreien Zeit bzw. der mittleren Überlebenszeit verwendet. Bei unserem Patientenkollektiv war dies jedoch oft nicht möglich da die Überlebenswahrscheinlichkeit nie unter 50% abfiel.

Nach Ablauf unseres Beobachtungszeitraumes verstarben 54 Patientinnen aus der Gruppe der einherdigen Mammakarzinome ( $n=315$ ) und 98 Patientinnen aus der Gruppe der mehrherdigen Karzinome ( $n=315$ ) an den Folgen des Mammakarzinoms. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen des einherdigen Kollektivs betrug somit 82,9% und die mittlere Überlebenszeit lag bei 220,73 Monaten. Für Patientinnen des mehrherdigen Kollektivs betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch nur 68,9% und die mittlere Überlebenszeit bei 199,55 Monaten (Abbildung 3). Der Log-Rank Test betrug  $p<0,001$  und ist damit als statistisch hoch signifikant zu bewerten.

Abbildung 3: Gesamtüberleben in Monaten

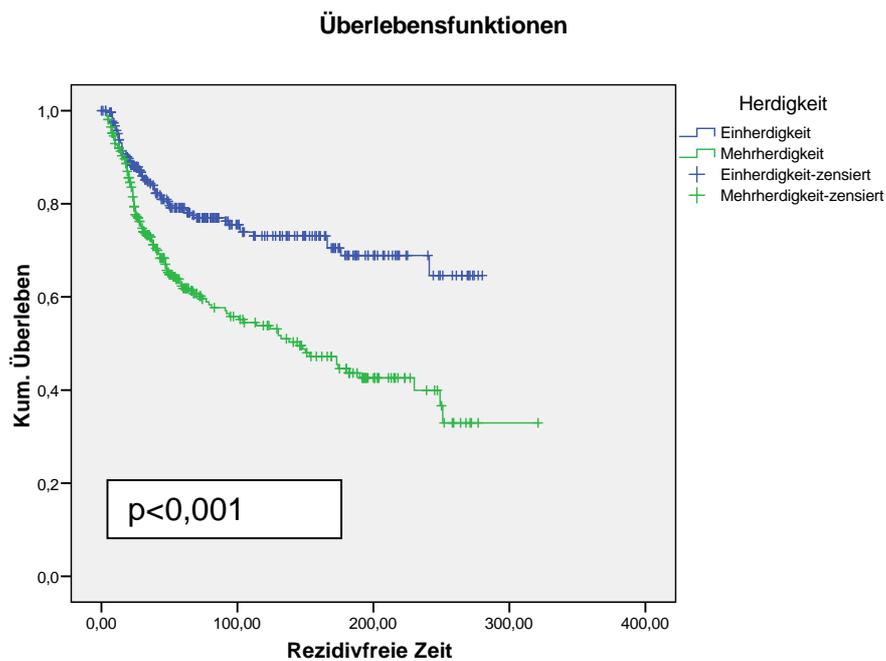


### 4.4.3. Rezidivfreie Zeit

Das rezidivfreie Überleben in der Gruppe der einherdigen Mammakarzinome betrug 77,8% mit 245 rezidivfreien Patientinnen nach Ablauf des Beobachtungszeitraums und die mittlere rezidivfreie Zeit betrug 208,77 Monate. In der Gruppe der mehrherdigen Mammakarzinome blieben nur 180 Patientinnen (57,1%) rezidivfrei und die mittlere rezidivfreie Zeit lag bei 164 Monaten (Abbildung 4).

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz betrug der Log-Rank Test  $p < 0,001$ . Auch der Chi-Quadrat Test nach Pearson Auftreten bzw. Nichtauftreten von Rezidiven ergab eine Signifikanz  $p < 0,001$ .

Abbildung 4: rezidivfreie Zeit in Monaten

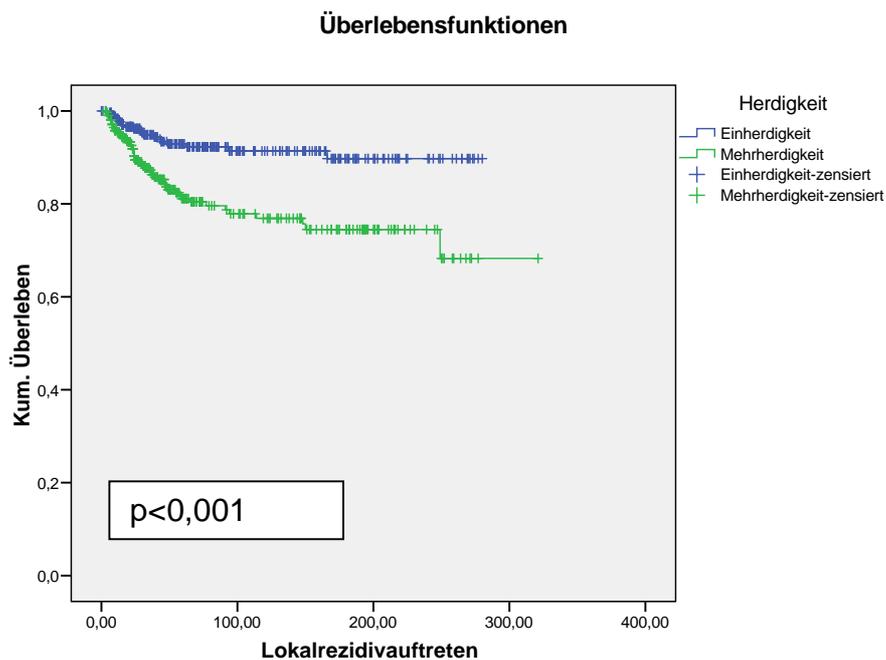


#### 4.4.4. Auftreten des lokoregionären Rezidivs

Bei 21 Patientinnen des einherdigen Kollektivs trat im Verlauf des Beobachtungszeitraums ein lokoregionäres Rezidiv auf, in der Gruppe der mehrherdigen Patientinnen waren es hingegen 54. Somit trat bei 93,3% der Patientinnen mit einherdigem Karzinom und 82,9% der Patientinnen mit mehrherdigem Karzinom kein lokoregionäres Rezidiv auf. Wie in Abbildung 5 ersichtlich betrug die mittlere Zeit bis zum Eintreten eines Lokalrezidives im einherdigen Kollektiv 256,98 Monate und im mehrherdigen Kollektiv 247,25 Monate.

Die statistische Signifikanz konnte wiederum mittels des Log-Rank Test und Chi-Quadrat Test nach Pearson mit  $p < 0,001$  nachgewiesen werden.

Abbildung 5: Lokalrezidivaufreten

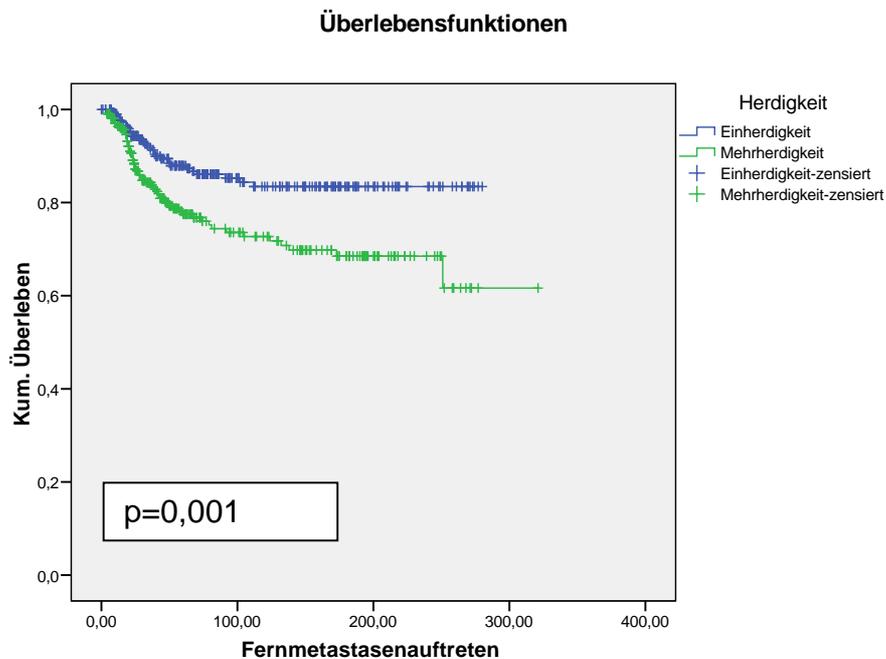


#### 4.4.5. Auftreten des generalisierten Rezidivs

Fernmetastasen traten bei 36 Patientinnen des einherdigen Kollektivs und bei 67 Patientinnen mit mehrherdigem Tumorbefall auf. Somit blieben nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes 88,6% der einherdigen Patientengruppe und nur 78,7% der mehrherdigen Patientengruppe fernmetastasenfrei. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten der Fernmetastasen betrug im einherdigen Kollektiv 240,97 Monate und im mehrherdigen Kollektiv 231,4 Monate.

Der Log-Rank Test und Chi-Quadrat Test nach Pearson zur Prüfung der statistischen Signifikanz betrug  $p=0,001$ .

Abbildung 6: Fernmetastasenauftreten



## **4.5. Multivariate Überlebensanalysen**

### **4.5.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit verschiedener Faktoren**

Es hatten verschiedene Faktoren Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientengruppe. Den stärksten Einfluss hatten Tumorgröße ( $p < 0,001$ , Hazard Ratio (HR) 1,023) und befallene axilläre Lymphknoten ( $p < 0,001$ , Hazard Ratio 1,067). Aber auch die Multizentrität oder Multifokalität zeigten sich als unabhängiger Einflussfaktor auf das mammarkarzinomspezifische Gesamtüberleben ( $p = 0,003$ , Hazard Ratio 1,664). Desweiteren hatten sowohl ein positiver Progesteronrezeptorstatus ( $p = 0,45$ , Hazard Ratio 0,712) und das histopathologische Grading ( $p = 0,019$ , Hazard Ratio 2,776) Einfluss auf das Überleben.

Das Alter ( $p = 0,2$ ), positiver Östrogenrezeptorstatus ( $p = 0,319$ ) und der Erhalt von systemischer Therapie ( $p = 0,532$ ) sowie die Durchführung einer Radiatio ( $p = 0,207$ ) zeigten keinen unabhängigen Einfluss auf das mammarkarzinomspezifische Gesamtüberleben unseres Kollektivs.

### **4.5.2. Rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit verschiedener Faktoren**

Als unabhängige Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Zeit zeigten sich, wie auch beim Gesamtüberleben, die Tumorgröße ( $p < 0,001$ , HR 1,019) und das Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen ( $p < 0,001$ , HR 1,061) als statistisch signifikant. Diesmal erwies sich die Herdigkeit der Karzinome ( $p < 0,001$ , HR 1,886) als noch stärkerer Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit als auf das Gesamtüberleben. Auch das histopathologische Grading ( $p = 0,028$ , Hazard Ratio 2,066) zeigte einen unabhängigen Einfluss auf die Rezidivrate.

Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Rezidivaufreten unseres Kollektivs hatten Alter ( $p = 0,828$ ), Östrogenrezeptorstatus ( $p = 0,685$ ), Progesteronrezeptorstatus ( $p = 0,585$ ), systemische Therapie ( $p = 0,218$ ) und Strahlentherapie ( $p = 0,137$ ).

### **4.5.3. Lokalrezidivaufreten in Abhängigkeit verschiedener Faktoren**

Folgende Faktoren zeigten sich als statistisch signifikante unabhängige Einflussgrößen auf das Lokalrezidivaufreten unseres Patientenkollektivs: Tumorgröße ( $p=0,58$ , HR 1,016), axilläre Lymphknotenmetastasen ( $p=0,002$ , HR 1,056), Grading ( $p=0,011$  Hazard Ratio 1,002), Strahlentherapie ( $p=0,014$ , HR 0,538) und als stärkster Einflussfaktor die Herdigkeit ( $p=0,001$ , HR 2,347). Das Patientenalter ( $p=0,278$ ), der Östrogenrezeptorstatus (0,138), der Progesteronrezeptorstatus ( $p=0,219$ ) und die systemische Therapie ( $p=0,178$ ) waren in unserer Untersuchung keine unabhängigen Einflussfaktoren auf das Lokalrezidivrisiko.

### **4.5.4. Fernmetastasenauftreten in Abhängigkeit verschiedener Faktoren**

Auch in Bezug auf das Fernmetastasenauftreten erwiesen sich Herdigkeit ( $p=0,012$ , HR 1,694), axilläre Lymphknotenmetastasen ( $p<0,001$ , HR 1,083) und Grading ( $p=0,11$  HR 1,575) als prognostisch unabhängige Parameter. Allerdings hatten Tumorgröße ( $p=0,198$ ), Alter ( $p=0,317$ ), Östrogenrezeptorstatus ( $p=0,261$ ), Progesteronrezeptorstatus ( $p=0,369$ ) und sowohl systemische Therapie ( $p=0,137$ ) als auch Strahlentherapie ( $p=0,089$ ) keinen eigenen unabhängigen Einfluss auf die Entwicklung von Fernmetastasen in unserem Patientenkollektiv.

## 5. Diskussion

Die TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms wurde in den letzten Jahrzehnten aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bereits mehrfach überarbeitet. Ziel ist es, gerade im Hinblick auf Prognose und Therapie der am Mammakarzinom erkrankten Patientinnen, eine immer zuverlässigere Einstufung der Karzinome zu ermöglichen. Die TNM-Klassifikation sollte somit den aktuellen Wissensstand widerspiegeln um dementsprechend eine stadiengerechte Therapie einzuleiten. Die Hauptkriterien der TNM Klassifikation sind Tumorgöße (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M).

Es wurde von verschiedenen Autoren vorgeschlagen, Karzinome nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation zu klassifizieren, da diese Version vor allem auch das Auftreten von Mikrometastasen berücksichtigt und eine exaktere Stadieneinteilung ermöglicht, welche besser mit den Überlebenschancen korreliert [4, 9, 60, 65, 66]. Zusätzlich dazu empfehlen einige Autoren, in die bisherige Einteilung der TNM-Klassifikation mit ihren festgelegten Parametern auch andere Prognoseparameter wie biologische Eigenschaften des Tumors mit einfließen zu lassen [4].

Natürlich haben sich über die Jahre auch vielfach Diagnosestellung und Therapie des multifokalen oder multizentrischen Mammakarzinoms geändert. So kommen neben Mammographie auch die Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz [21-25]. Auch ist die Mehrherdigkeit eines Mammakarzinoms derzeit keine Kontraindikation mehr für eine brusterhaltende Therapie und diese, je nach Befund, eine etablierte Alternative zur radikalen Mastektomie. Trotzdem gibt es verschiedene Therapieansätze und Vorschläge. Viele Autoren befürworten im Gegensatz zur radikalen Mastektomie ebenso eine brusterhaltende Resektion bei mehrherdigen Karzinomen, jedoch müssen bei der Wahl dieser operativen Therapieform die Resektionsgrenzen weiter ausgedehnt werden [30, 67, 68]. Allerdings sollte die Indikation für die brusterhaltende Therapie streng gestellt werden, da einige Autoren eine höhere Lokalrezidivrate nach konservativer Resektion beschreiben [69]. Mehrherdigkeit des Mammakarzinoms stellte bis vor kurzem noch eine absolute Kontraindikation für eine Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) dar. Dies wurde unter anderem in der Studie von Ferrari et al. [70] widerlegt, welche die Sensitivität und Spezifität der Sentinel Lymphknotenbiopsie

bei Patientinnen mit multifokalem oder multizentrischen Mammakarzinom untersuchte. Bei allen Patientinnen der Studie war es möglich den oder die Wächterlymphknoten des Lymphabflusses durch Detektionsverfahren mit einem Radioisotop als Tracer kenntlich zu machen. Die histopathologische Untersuchung der entfernten Wächterlymphknoten ergab eine Spezifität von 96,8% und eine Sensitivität von 92,8% der Sentinel Lymph Node Biopsy bei Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom. Ferrari et al. wie auch andere Autoren [70-73] ziehen daraus den Schluß, dass der axilläre Wächterlymphknoten den Lymphabfluß für die gesamte Brust repräsentiert ungeachtet der tatsächlichen Tumorverteilung innerhalb der Brust. Dadurch kann auch Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom und gegebener Indikation zur SLNB eine axilläre Lymphonodektomie mit der damit verbundenen erhöhten Morbidität erspart werden.

In Bezug auf die TNM-Klassifikation wird trotzdem immer noch die Kategorie der Tumorgroße (T) von dem Durchmesser des größten Tumorherdes bestimmt. Deshalb wurden in dieser Studie eine Gruppe mit einherdigen Mammakarzinomen und eine Gruppe mit mehrherdigen Mammakarzinomen miteinander hinsichtlich Überleben, Fernmetastasen und axillären Lymphknotenmetastasen verglichen. Unsere Ergebnisse zeigten, dass Patientinnen mit einem multifokalen/multizentrischen Mammakarzinom eine schlechteres Gesamtüberleben, häufigeres Lokalrezidiv- und Fernmetastasenvorkommen und eine höhere Rate von axillären Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Auch die Autoren Andea et al. und Sobin et al. konnten zeigen, dass Patientinnen mit mehrherdigen Mammakarzinomen häufiger axillären Lymphknotenmetastasen aufwiesen als Patientinnen mit unifokalem Karzinom [74-77]. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde jedoch noch nicht das Gesamtüberleben und die rezidivfreie Zeit bei Patientinnen mit einem mehrherdigen Mammakarzinom im Vergleich zu größenidentischen einherdigen Mammakarzinomen untersucht. Die Studien von Andea et al. zeigten, dass sich einherdige und mehrherdige Karzinome bezüglich dem Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen nicht unterscheiden, wenn man bei mehrherdigen Mammakarzinomen die Durchmesser aller Tumorherde addiert und diese kumulative Tumorgroße dann mit der gleich großen Tumorgroße eines einherdigen Karzinoms korreliert [74, 75]. Die derzeit benutzte Klassifikation,

welche nur den Durchmesser des größten Tumorherdes berücksichtigt, hat nach Ansicht der Autoren zur Folge, dass die Tumorlast unterschätzt wird und somit auch das Risiko für das Auftreten von Metastasen und die damit verbundenen Überlebensraten falsch eingeschätzt werden. Deshalb wurde vorgeschlagen, dass die Anzahl der makroskopisch erkennbaren Tumorherde in Klammer nach der T-Klassifikation angegeben werden sollte [76, 77].

Andea et al. [74, 75] zeigte, dass sich das Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen zwischen einherdigen und mehrherdigen Mammakarzinomen nicht unterschied, wenn man als Tumorgröße bei mehrherdigen Karzinomen die kumulierten Tumordurchmesser benutzte und diese dann mit unifokalen Karzinomen äquivalenter Tumorgröße verglich. In einer vergleichbaren späteren Studie untersuchte der Autor nochmals dieselbe Thematik mittels kumulierter Tumordurchmesser und zusätzlich mittels Tumolvolumina und kam zu demselben Ergebnis bezüglich des Auftretens axillärer Lymphknotenmetastasen. Beide Methoden, wie die Messung des Tumolvolumens (Odds Ratio 2,34,  $p < 0,001$ ) und die Messung der addierten Tumordurchmesser (Odds Ratio 2,2,  $p < 0,001$ ) waren vergleichbare Messmethoden. Wie der Autor kommen wir hingegen in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass sich das einherdige und mehrherdige Kollektiv bezüglich des Auftretens von Lymphknotenmetastasen signifikant unterscheiden, wenn einherdige Karzinome mit mehrherdigen Karzinomen verglichen werden, bei denen wie in der gegenwärtigen TNM-Klassifikation nur der Durchmesser des größten Tumorherdes berücksichtigt wird. In diesem Fall zeigte sich ein häufigeres Auftreten von metastatisch befallenen axillären Lymphknoten in der Gruppe der mehrherdigen Mammakarzinome. Zusammenfassend berichten alle Studien von dem eindeutigen Zusammenhang zwischen Gesamttumorlast und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen, was wiederum mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Ergebnissen unserer Studie.

Die Untersuchungen von Fish et al. [78] zeigten auch, dass mehrherdige Mammakarzinome eine höhere Rate an axillären Lymphknotenmetastasen aufweisen und unterstreichen wiederum die Wichtigkeit des kumulativen Tumolvolumens von allen Herden bei mehrherdigen Karzinomen. Ein weiterer

interessanter Aspekt der Studie von Fish et al. besteht darin, dass in der multivariaten Analyse der mehrherdigen Karzinome die Tumorgöße nur dann einen signifikanten unabhängigen Einfluss zeigte, wenn die Tumorgöße als Gesamttumorlast (sowohl in Durchmesser als auch gleichermaßen in Volumen) und nicht nur der Durchmesser des größten Tumorderdes in die Analyse einging. Unsere Ergebnisse sprechen auch für ein höheres Risiko für axilläre Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen bei mehrherdigen Karzinomen, jedoch hatte schon allein der Durchmesser des größten Tumordurchmessers in fast allen multivariaten Analysen Einfluss auf Überleben und Rezidivaufreten. Im Gegensatz dazu konstatierte Fajdic et al. das Fehlen eines erhöhten Risikos und schlechterer Prognose von mehrherdigen Mammakarzinomen [79]. Diese Studie umfasste 296 Patientinnen mit Mammakarzinom, jedoch waren nur 29 davon histopathologisch als multifokal oder multizentrisch eingestuft. Es zeigte sich, dass es speziell in früheren Stadien der Erkrankung (FIGO Stadium I oder II) keinen Unterschied zwischen einherdigen und mehrherdigen Mammakarzinomen hinsichtlich ihrer Prognose gab. Allerdings fand man auch nur statistisch minimal schlechtere Überlebensraten in fortgeschritteneren Stadien für mehrherdige Mammakarzinome, so dass die Autoren von annähernd gleichen Überlebensraten von mehrherdigen und einherdigen Karzinomen vor allem in frühen Tumorstadien sprechen. In unserer Studie hingegen hatten Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom auch bereits in frühen Tumorstadien ein statistisch schlechteres Überleben und höhere Rate an Lokalrezidiven und Fernmetastasen als Patientinnen mit einherdigem Mammakarzinom. In einer weiteren retrospektiven Studie, welche 706 Patienten untersuchte, die eine neoadjuvante anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhielten, wurde nicht beobachtet, dass mehrherdige Karzinome wie in unserer Studie eine schlechtere Prognose oder outcome hatten, sondern im Gegenteil ein gleiches Gesamtüberleben und rezidivfreie Zeit aufwiesen wie Patientinnen mit einherdigen Mammakarzinomen [80]. Auch Oh et al. unterstützen damit die Beobachtungen von Fajdic et al. bezüglich gleichen Überlebensraten von einherdigen und mehrherdigen Mammakarzinomen. Selbst wenn Tumorstadien von FIGO Stadium I-III vertreten waren, könnten jedoch die gleichen Überlebensraten eher auf den Einfluß der neoadjuvanten Therapie zurückgeführt werden. Es bleibt jedoch unklar, welchen

Einfluß die neoadjuvante Chemotherapie auf die Ergebnisse dieser Studie hat. Deshalb sollten die Ergebnisse dieser Studie zurückhaltend betrachtet werden. Vlastos et al. beschreibt eine Gruppe von 284 Patienten, in welcher 60 Patienten mit mehrherdigem Mammakarzinom untersucht wurden [81]. Auch in dieser Studie war das Risiko für ein schlechteres Überleben, Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen im Vergleich zu Patientinnen mit einherdigem Mammakarzinom nicht signifikant erhöht. Das gleiche outcome beider Gruppen bezüglich des Überlebens in dieser Studie sollte man jedoch zurückhaltend betrachten, da es signifikante Unterschiede hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus und Auftretens axillärer Lymphknotenmetastasen gab.

Im Gegensatz dazu zeigte unsere Untersuchung aufgrund der von uns festgelegten Matchingkriterien keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Hormonrezeptorstatus. Auch hatte das Patientenalter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es zeigte sich im Gegensatz zur Studie von Vlastos ein schlechteres Gesamtüberleben und ein früheres und häufigeres Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen.

Viele der sowohl vorangehend erläuterten Studien als auch unsere Ergebnisse sprechen für ein erhöhtes Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen bei mehrherdigen Mammakarzinomen.

O'Daly et al. [82] untersuchten 328 Patienten von denen 53 ein mehrherdiges Karzinom aufwiesen. Bei beiden Gruppen der sowohl einherdigen als auch mehrherdigen Mammakarzinome wurde die Korrelation von Auftreten axillärer Lymphknotenmetastasen mit der Tumorgröße untersucht. Die Autoren verwendeten als Maß der Tumorgröße sowohl den Durchmesser des größten Tumorherdes entsprechend der aktuellen TNM-Klassifikation als auch die addierten Durchmesser aller Tumorherde. Wurde bei den mehrherdigen Karzinomen der Durchmesser des größten Tumorherdes oder die Summe der Größe aller Tumorherde verwendet, so fanden die Autoren keinen Unterschied hinsichtlich befallener axillärer Lymphknotenmetastasen. O'Daly et al. sprechen viel eher davon, dass durch die Summe aller Tumorherde unnötigerweise ein schlechteres Staging und Tumorstadium erreicht würde als dies der Realität entspricht. Deshalb können die Autoren die Verwendung der Summe aller Tumorherde zur Klassifizierung der T-Kategorie nicht befürworten. Auf der

anderen Seite wurde ein höheres histopathologisches Grading bei mehrherdigen Mammakarzinomen mit gleicher Tumorgöße im Gegensatz zu einherdigen Karzinomen beobachtet. Im Vergleich dazu stellt das histopathologische Grading in unserer Studie ein Matchkriterium dar und deshalb konnte dessen Einfluß nicht untersucht werden.

Im Allgemeinen reflektiert jedoch die Tendenz zur Metastasierung die Tumorlast des Primärtumors des Mammakarzinoms [83]. Wenn die zusätzliche Tumorlast durch multifokale und multizentrische Karzinomherde nicht miterfasst wird, besteht die Gefahr, die Tumorlast und deren Auswirkung auf Prognose, Überleben und Metastasierung zu unterschätzen. Diese Unterschätzung der definitiven Tumorbelastung führt unter Umständen zu einer Fehleinschätzung im Hinblick auf die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Therapie.

Eine andere retrospektive Studie von Anastassiades et al. zeigte, dass das Patientenalter, die Tumorgöße, die Histopathologie des Tumors, der Progesteronrezeptorstatus und die makroskopische Gesamttumorlast eng mit dem Auftreten von Multizentrität korrelieren [84]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind damit jedoch nicht vergleichbar, da einige dieser Faktoren in unserer Studie Matchkriterien darstellten. Dennoch hatte unter anderem das histopathologische Grading in unserer Studie in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluß auf Überleben und Rezidiv- und Fernmetastasenauftreten. Im Gegensatz dazu stellte das Patientenalter in unserer Studie keinen unabhängigen Einflußfaktor dar. Anastassiades et al. kamen desweiteren zu dem Ergebnis, dass mehrherdige Mammakarzinome öfter bei jüngeren Patientinnen und in der Perimenopause auftreten. Diese Beobachtung machten auch wir in unserer Studie, in welcher sich ein signifikanter Unterschied der Patientengruppen bezüglich des Menopausenstatus zeigte.

Trotzdem unterstreichen viele Studien die Vermutung, dass Mehrherdigkeit von Mammakarzinomen mit einem höheren Risiko zur Metastasierung und daraus schlussfolgernd mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist [69, 74-77]. Dieser Zusammenhang wird leider in der gegenwärtigen TNM-Klassifikation nicht ausreichend berücksichtigt. Die Tumorgöße repräsentiert jedoch einen wichtigen Prognosefaktor [4]. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass dieser Prognosefaktor bislang noch nicht ausreichend durch die TNM-Klassifikation

erfasst und widergespiegelt wird. Basierend auf unseren Ergebnissen, lässt sich schlußfolgern, dass ein mehrherdiges Auftreten des Mammakarzinoms mit einem schlechterem Überleben und häufigeren Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen assoziiert ist. Die Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass Multizentrität oder Multifokalität einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellen. Deshalb sollte nicht nur der Durchmesser des größten Tumorherdes, sondern vielmehr die Durchmesser oder noch besser das Volumen aller Tumorherde in der T-Kategorie berücksichtigt werden, damit dadurch die Gesamttumorlast eines Mammakarzinoms erfasst werden kann. Trotzdem muss man hinsichtlich der Ergebnisse der vorgelegten Arbeit auch bedenken, dass sich das Patientenkollektiv über den sehr langen Beobachtungszeitraum von 1967-2007 erstreckt. In diesem Zeitraum haben sich natürlich sowohl die operative Therapie als auch die medikamentöse Therapie immer wieder grundlegend verändert. Auf eine Kohortenbildung innerhalb der einzelnen Gruppen wurde verzichtet, da man aufgrund der großen Patientenzahl von einer Normalverteilung der Diagnosezeitpunkte in beiden Gruppen ausgehen kann. Hinsichtlich zukünftiger Studien wäre jedoch eine weitere Einteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich operativem Vorgehen und Nodalstatus überlegenswert. Auch könnten Studien zu diesem Thema prospektiv ausgelegt sein, beispielsweise verschiedene Bestimmung der Tumorgöße wie Tumolvolumina und Zusammenfassung aller einzelnen Herde durch die Histopathologie. Jedoch ist zu bedenken, dass diese Vorgehensweise speziell für den Pathologen ungleich aufwendiger ist und erheblich mehr Zeit in Anspruch nehmen würde. Um diese wichtige Thematik näher zu untersuchen, wären randomisierte prospektive Studien wünschenswert. Dies ist jedoch aufgrund nur geringer Fallzahlen mehrherdiger Mammakarzinome schwierig. Zusammenfassend schließen wir aus den vorgelegten Daten unserer retrospektiven Arbeit, dass die tatsächliche Tumorlast von mehrherdigen Mammakarzinomen nicht ausreichend durch die TNM-Klassifikation erfasst wird und diese kritisch reevaluiert werden sollte.

## 6. Zusammenfassung

Die Klassifizierung der Mammakarzinome erfolgt über die TNM-Klassifikation. In der gegenwärtigen TNM-Klassifikation ist bei multifokalen und multizentrischen Mammakarzinomen bezüglich der T-Kategorie aktuell nur der Durchmesser des größten Tumorherdes ausschlaggebend. Die Anzahl und Größe weiterer Tumorherde wird derzeit nicht angegeben, so dass bei mehrherdigen Mammakarzinomen derzeit die tatsächliche Tumorbelastung nicht reflektiert wird. Deshalb war es Ziel dieser Arbeit, T-äquivalente einherdige und mehrherdige Karzinome hinsichtlich Überleben, Metastasierungsrate und Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen miteinander zu vergleichen und die unabhängige prognostische Relevanz der Herdigkeit zu prüfen.

Dazu wurden insgesamt 630 am Mammakarzinom erkrankte Patientinnen aus dem Zeitraum 1963-2007 untersucht. Es wurden 2 Gruppen mittels Matched-Pair-Analyse gebildet. Daraus ergaben sich jeweils eine Gruppe einherdiger Mammakarzinome (n=315) und eine Gruppe mehrherdiger Mammakarzinome (n=315). Beide Gruppen wurden hinsichtlich Tumorgroße, histopathologischem Grading und Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus gemacht, so dass sich bezüglich dieser Merkmale kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab (p=1). Untersucht wurden mittels der Überlebensschätzung nach Kaplan-Meier das mammakarzinomspezifische Gesamtüberleben, die rezidivfreie Zeit, Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven und desweiteren die Prävalenz von axillären Lymphknotenmetastasen. Zur multivariaten Analyse wurde das Cox-Regressionsmodell im sequentiellen Ausschlussverfahren verwendet.

In der Gruppe der einherdigen Patientinnen betrug das Gesamtüberleben 82,9%. Damit hatte diese Patientengruppe ein statistisch signifikant (p<0,001) besseres Gesamtüberleben als die Gruppe mit mehrherdigen Karzinomen (68,9%). Auch kam es in der Gruppe der mehrherdigen Mammakarzinome zu einem signifikant (p=0,001) häufigeren Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen. So trat bei 17,1 % der Patientinnen mit mehrherdigem Mammakarzinom ein Lokalrezidiv auf, im Gegensatz zu nur 6,7% der Patientinnen mit einherdigem Mammakarzinom. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich beim Auftreten von Fernmetastasen. Hier erkrankten im Verlauf 21,3 % des mehrherdigen Kollektivs an Fernmetastasen. In der Gruppe der einherdigen Karzinome war dies nur bei

11,4 % der Fall. In der multivariaten Analyse zeigte sich neben TumorgroÙe, Grading, Lymphknotenstatus unter anderem die Mehrherdigkeit als eigener unabhängiger signifikanter Prognoseparameter auf Gesamtüberleben ( $p=0,003$ ), Auftreten von Lokalrezidiven ( $p=0,001$ ) und Fernmetastasen ( $p=0,012$ ). AuÙerdem kam es in der Gruppe der mehrherdigen Mammakarzinome zu einem häufigeren Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen. Beide Gruppen unterschieden sich diesbezüglich statistisch signifikant ( $p<0,001$ ).

Es finden sich auch bei anderen Autoren ähnliche Beobachtungen wie in unserer Studie. Es zeigte sich in diesen Studien ein häufigeres Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen und damit eine schlechtere Prognose bei multifokalen und multizentrischen Mammakarzinomen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass Mehrherdigkeit des Mammakarzinoms einen unabhängigen prognostischen Parameter darstellt und in der gegenwärtigen TNM-Klassifikation nicht ausreichend abgebildet wird. Die gegenwärtige TNM-Klassifikation sollte kritisch überdacht werden und die T-Kategorie bei mehrherdigen Mammakarzinomen durch das kumulative Tumolvolumen aller Tumorherde bestimmt werden. Dies sollte auch weiterhin Gegenstand zukünftiger prospektiver und retrospektiver Studien sein.

## 7. Anhang

### 7.1. Mamma-Datenerhebungsbogen

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

Seite 1/5

**BASISDOKUMENTATION**

Name	<input type="text"/>	Vorname	<input type="text"/>
Geburtsdatum	<input type="text"/>	Alter (in Jahren)	<input type="text"/>
Histo-Nr.	<input type="text"/>	2. Histo-Nr.	<input type="text"/>
Journal-Nr.	<input type="text"/>		
Tumorsaß-Nr.	<input type="text"/>		
Erstdatum	<input type="text"/>	Seite	<input type="text"/>

**VERLAUF**

letztes Datum	<input type="text"/>		
Rezidiv	<input type="text"/>		
Nachsorge ausgeschieden	<input type="text"/>	Beobachtungszeit in Monaten	<input type="text"/>
Ursache	<input type="text"/>		
Bemerkung	<input type="text"/>		

Datensatz:  1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

Seite 2/5

**ANAMNESE**

Periodendauer	<input type="text"/>	Mammographie	<input type="text"/>	zusätzl. Mammadiagnostik	<input type="text"/>
Familienanamnese	<input type="text"/>	Zytologie	<input type="text"/>		
Klinische Diagnose	<input type="text"/>	Sonographie	<input type="text"/>		
Lokalisation	<input type="text"/>	Operabilität	<input type="text"/>		
Klinik	<input type="text"/>	Primärtherapie	<input type="text"/>		

**OPERATION**

Schnellschnitt	<input type="text"/>	OP-Art	<input type="text"/>
		Kontralaterale PE	<input type="text"/>

**HISTOLOGIE**

Tumorgroße (in mm)	<input type="text"/>	TYP:	<input type="text"/>
Ca in situ als/um Primärtum.	<input type="text"/>		

**BEGLEITREAKTION**

Tumorfront	<input type="text"/>	Tumorverteilung	<input type="text"/>
Lymphangiosis	<input type="text"/>	Infiltration	<input type="text"/>
Blutgefäßeinbruch	<input type="text"/>	Absetzungsrand	<input type="text"/>
Lymphozytäre Reaktion	<input type="text"/>	Grading	<input type="text"/>
Tumornekrose	<input type="text"/>	Grading (Summe)	<input type="text"/>

Datensatz:  1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

Seite 3/5

**LYMPHKNOTEN**

Gesamtanzahl  Gesamtmetastasen

Level I Level II Level III

Anzahl

Metastasen

Zusatz

pTNM-Klassifikation pT  pN  pM

Fernmetastasen (Op-Zeit)

**REZEPTOREN**

Östrogen  Östrogen

Progesteron  Progesteron

KI 67  KI 67

CERB  CERB

EGF  EGF

P-53  P-53

Stammhalter 1  Stammhalter 1

Stammhalter 2  Stammhalter 2

**KNOCHENMARKSPUNKTION**

Datum	ck-pos	Anzahl
1. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
3. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
4. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
5. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
6. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>

Datensatz:  von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

Seite 4/5

**NACHBEHANDLUNG**

Nachbehandlung  Chemotherapie

Strahlentherapie  Hormontherapie

**KOMPLIKATIONEN**

post-op. Komplikationen  Beginn

Arnödem  Ende

Dauer (in Monaten)

Strahlenfolgen

Extramammäre

**REZIDIVERFASSUNG**

Rezidiv <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Auftreten <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rezidiv-Lokalisation <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Kombinationen <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rezidiv-Therapie <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rezidiv-Verlauf <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Remissionsdauer (Mon) <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Datensatz:  von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Risk) Ende

NEUER SATZ

Seite 5/5

**ADRESSE**

Anrede

Titel

Nachname

Vorname

Straße

Postleitzahl Ort

Telefon

Anrede

Datensatz:  1  von 1

Formularansicht

Formularansicht

## 8. Literaturverzeichnis

1. Benson JR, Weaver DL, Mittra I, Hayashi M. The TNM staging system and breast cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 56-60.
2. Cserni G, Kulka J. [New TNM classification of breast tumors]. *Orv Hetil* 2003; 144: 1563-1568.
3. Escobar PF, Patrick RJ, Rybicki LA et al. The 2003 revised TNM staging system for breast cancer: results of stage re-classification on survival and future comparisons among stage groups. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 143-147.
4. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast* 2006; 15: 3-8.
5. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 137-142.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-1144.
7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583.
8. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD et al. First--select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 1772-1776.
9. Duraker N, Caynak ZC. Prognostic value of the 2002 TNM classification for breast carcinoma with regard to the number of metastatic axillary lymph nodes. *Cancer* 2005; 104: 700-707.
10. Garcia-Vilanova Comas A, Garcia Vilanova A, Fuster-Diana E et al. Prognostic value of the interpectoral lymph nodes in breast cancer. A 20-year survival study. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 108-118.

11. Wanami LS, Chen HY, Peiro S et al. Vascular endothelial growth factor-A stimulates Snail expression in breast tumor cells: Implications for tumor progression. *Exp Cell Res* 2008.
12. Wang J, Barnes RO, West NR et al. Jab1 is a target of EGFR signaling in ER-alpha negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R51.
13. Yildirim Y, Gunel N, Coskun U et al. Serum big endothelin-1 levels in female patients with breast cancer. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1119-1123.
14. Brooks M. Breast cancer screening and biomarkers. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 307-321.
15. Mariani L, Miceli R, Michilin S, Gion M. Serial determination of CEA and CA 15.3 in breast cancer follow-up: an assessment of their diagnostic accuracy for the detection of tumour recurrences. *Biomarkers* 2009; 14: 130-136.
16. Palmirotta R, Ferroni P, Savonarola A et al. Prognostic value of pre-surgical plasma PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) levels in breast cancer. *Thromb Res* 2009.
17. Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9: 32-71.
18. Cady B, Stone MD, Schuler JG et al. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996; 131: 301-308.
19. Jung H. [Mammography and radiation risk]. *Rofu* 1998; 169: 336-343.
20. Heywang-Kobrunner SH, Nahrig J, Hacker A. [Mammography screening. Concept, quality assurance and interdisciplinary cooperation]. *Pathologe* 2008; 29 Suppl 2: 163-167.
21. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1194-1199.

22. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999; 213: 889-894.
23. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1095-1102.
24. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 53-60.
25. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1147-1151.
26. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
27. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.
28. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-911.
29. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
30. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008.

31. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
32. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann Surg* 1997; 226: 279-286; discussion 286-277.
33. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-1557.
34. Zurrada S, Morabito A, Galimberti V et al. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int J Oncol* 1999; 15: 475-480.
35. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama* 1996; 276: 1818-1822.
36. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398; discussion 398-401.
37. Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
38. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271-276; discussion 276-278.
39. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
40. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 983-990.

41. Hack TF, Cohen L, Katz J et al. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 143-149.
42. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-138.
43. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg* 1993; 36: 315-320.
44. Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L, Mortimer PS. The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling. Psychological morbidity of lymphoedema. *Cancer* 1993; 72: 3248-3252.
45. Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2009; 360: 63-70.
46. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-673.
47. Mitsumori M, Hiraoka M, Inaji H et al. Impact of radiation therapy on breast-conserving therapy for breast cancer in Japanese women: A retrospective analyses of multi-institutional experience. Kansai Breast Cancer Radiation Therapy Study Group. *Oncol Rep* 2009; 21: 1461-1466.
48. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-1387.
49. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-968.
50. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP. [Radiation therapy after mastectomy--interdisciplinary consensus puts and end to a controversy. German Society of Senology]. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 1-9.

51. Carr JA, Havstad S, Zarbo RJ et al. The association of HER-2/neu amplification with breast cancer recurrence. *Arch Surg* 2000; 135: 1469-1474.
52. Hayes DF, Yamauchi H, Broadwater G et al. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 8662. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2703-2711.
53. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009; 14: 320-368.
54. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *Oncologist* 1998; 3: 237-252.
55. Ross JS, Gray GS. Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story. *Clin Leadersh Manag Rev* 2003; 17: 333-340.
56. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-1532.
57. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785.
58. Torrisi R, Dellapasqua S, Ghisini R et al. Preoperative concurrent chemo- and endocrine therapies for women with large operable breast cancer expressing steroid hormone receptors. *Breast* 2008; 17: 654-660.
59. The World Health Organization. Histological typing of breast tumors. *Neoplasma* 1983; 30: 113-123.
60. Gusterson BA. The new TNM classification and micrometastases. *Breast* 2003; 12: 387-390.

61. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377.
62. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 193-198.
63. Kuhn T, Bembenek A, Buchels H et al. [Sentinel node biopsy in breast cancer]. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 4-9.
64. [Histological typing of breast tumors. Second edition. World Health Organization. Geneva, 1981]. *Ann Pathol* 1982; 2: 91-105.
65. Johnson A. TNM classification Veronesi et al. *Breast* 2006; 15: 580.
66. Singletary SE, Greene FL. Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 53-59.
67. Spinelli C, Berti P, Ricci E, Miccoli P. Multicentric breast tumour: an anatomical-clinical study of 100 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 23-26.
68. Wakabayashi T, Tsuchiya SI, Asano G. Unilateral Multicentric Breast Carcinoma Studied by Whole Mammary Gland Serial Sectioning. *Breast Cancer* 1995; 2: 91-98.
69. Fowble B, Yeh IT, Schultz DJ et al. The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 567-573.
70. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 79.
71. Jin Kim H, Heerdt AS, Cody HS, Van Zee KJ. Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J* 2002; 8: 356-361.

72. Kim HJ, Lee JS, Park EH et al. Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 503-506.
73. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 529-535.
74. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 20-27.
75. Andea AA, Wallis T, Newman LA et al. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1383-1390.
76. Sobin LH, Greene FL. Multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2488-2489; author reply 2489.
77. Sobin LH, Greene FL. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1364; author reply 1365.
78. Fish EB, Chapman JA, Link MA. Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 442-446.
79. Fajdic J, Bukovic D, Gugic D et al. Unilateral multicentric breast cancer. *Coll Antropol* 2003; 27: 693-698.
80. Oh JL, Dryden MJ, Woodward WA et al. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4971-4975.
81. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 581-587.

82. O'Daly BJ, Sweeney KJ, Ridgway PF et al. The accuracy of combined versus largest diameter in staging multifocal breast cancer. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 282-285.
83. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7497-7502.
84. Anastassiades O, Iakovou E, Stavridou N et al. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 238-243.

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Janni für die Überlassung des interessanten Themas und seine zuverlässige und motivierte Betreuung am Anfang dieser Arbeit.

Desweiteren danke ich Herrn PD Dr. med. Ch. Schindlbeck für die engagierte Weiterbetreuung der Dissertation und hilfreichen Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. T. Weissenbacher für seine sachkundige und überaus engagierte Dissertationsbetreuung. Er nahm sich stets Zeit, mir bei inhaltlichen und strukturellen Fragen tatkräftig zur Hilfe zu sein.

Desweiteren danke ich Frau Dr. med. B. Strobl und Frau Dr. med. J. Straub für die kompetente Einführung in die Patienteneingabe und Datenerfassung der Datenbank.

In Fragen der statistischen Auswertung gebührt Frau Dr. Kriner und Frau Heinrich vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München ein großer Dank.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Madeleine Zschage  
Geburtsdatum 13.04.1984

### Schulbildung

1994-2002 Grundschule und Gymnasium in Chemnitz  
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

### Hochschulausbildung

04/2003 – 03/2005 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-  
Universität München  
03/2005 Ärztliche Vorprüfung  
04/2005 – 06/2009 Fortsetzung des Studiums an der Technischen Universität  
München  
04/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

08/2005 Radiologie – Radiologisches Zentrum München-Pasing  
02/2006 Innere Medizin – Klinikum Bogenhausen, München  
03/2006 Chirurgie – Krankenhaus Dritter Orden, München  
08/2006 Gynäkologie und Geburtshilfe – 1. Universitätsfrauenklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
03/2007 Anästhesie – Salmaniya Medical Complex, Arabian Gulf  
University Bahrain  
09/2007 Notfallmedizin – Manly Hospital, University of Sydney,  
Australien

### **Praktisches Jahr**

02 – 04/2008	III. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar München
04 – 06/2008	Kardiologie und Gastroenterologie, Beth Israel Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, New York City, USA
06 – 08/2008	Gynäkologie und Geburtshilfe, Health Science Centre, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Kanada
08 – 10/2008	Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik rechts der Isar, München
10 – 12/2008	Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hôpital Hôtel-Dieu, Université René Descartes, Paris, Frankreich

### **Wissenschaftliche Tätigkeit**

09/2008	Poster: Zschage M., Weissenbacher T., Janni W. et al. „Mehrherdiges vs einherdiges Mammakarzinom – Ist die einheitliche TNM-Klassifikation gerechtfertigt?“ 57. Kongress Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Hamburg
12/2008	Poster: Weissenbacher T., Zschage M., Dimpfl Th. et al. „Multicentric/-focal vs. unifocal breast cancer – is the TNM-classification justified?“ 31 <sup>st</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, USA
07/2010	Publikation: Weissenbacher T., Zschage M. “Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified?“ Breast Cancer Res. Treat. 2010 Jul;122(1):27-34.

### **Berufliche Tätigkeit**

seit 07/2009	Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Konstanz
--------------	---

Konstanz, den 09.11.2010