

**Das regionäre Rezidiv des Mammakarzinoms  
Einflussfaktoren seiner Entwicklung**

**Julia Straub**





Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Das regionäre Rezidiv des Mammakarzinoms  
Einflussfaktoren seiner Entwicklung**

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

vorgelegt von

**Julia Straub**

aus  
München

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. W. Janni

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Hölzel  
Prof. Dr. E.-M. Grischke

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. D. Dian

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2006

Meinen Eltern  
Barbara und Frank Straub



1	EINLEITUNG .....	1
2	GRUNDLAGEN .....	3
2.1	Epidemiologie des Brustkrebs .....	3
2.2	Brustkrebs–Diagnostik und -Screening .....	3
2.3	Entwicklung der Brustkrebschirurgie .....	6
2.4	Axilläre Lymphknoten-Dissektion und Wächterlymphknotenexzision .....	7
2.5	Prognostisch und prädiktiv bedeutsame Faktoren des Mammakarzinoms.....	10
2.6	Adjuvante Therapie .....	11
2.6.1	Lokale/Regionäre Therapie .....	11
2.6.1.1	Radiatio.....	11
2.6.2	Systemische Therapie.....	12
2.6.2.1	Chemotherapie.....	13
2.6.2.2	Hormontherapie .....	14
2.6.2.3	Trastuzumab (Herceptin).....	16
2.7	Metastasen-Diagnostik und -Therapie.....	17
3	KRANKENGUT UND METHODEN .....	19
3.1	Krankengut .....	19
3.2	Nachbeobachtungszeitraum.....	19
3.3	Methoden.....	20
3.3.1	Diagnosestellung und -sicherung .....	20
3.3.2	Operative Therapie .....	21
3.3.3	Postoperative adjuvante Therapie.....	22
3.3.3.1	Strahlentherapie .....	22
3.3.3.2	Chemotherapie.....	23
3.3.3.3	Hormontherapie .....	25
3.3.3.4	Trastuzumab (Herceptin).....	25
3.3.4	Tumornachsorge .....	26
3.3.5	Rezidivdiagnostik und –therapie .....	27

3.4	Auswertung.....	28
3.4.1	Klinische Auswertung.....	28
3.4.1.1	Histologie.....	28
3.4.1.2	Stadieneinteilung.....	29
3.4.1.3	Grading.....	29
3.4.1.4	Hormonrezeptoren.....	29
3.4.1.5	Bestimmung des Her-2/neu-Status.....	29
3.4.1.6	Rezidiveinteilung.....	30
3.4.2	Statistische Auswertung.....	30
3.4.2.1	Datenerhebungsbögen.....	30
3.4.2.2	Statistische Methoden.....	31
4	ERGEBNISSE.....	32
4.1	Patientinnencharakteristika.....	32
4.1.1	Altersverteilung.....	32
4.1.2	Menopausaler Status.....	34
4.1.3	Familiäre Vorbelastung.....	35
4.1.4	Tumorlokalisation.....	35
4.1.4.1	Brustseite.....	35
4.1.4.2	Quadranten.....	36
4.1.5	Operationsart.....	36
4.1.6	Histologie.....	38
4.1.6.1	Tumortyp.....	38
4.1.6.2	Tumorstadium.....	39
4.1.6.3	Absetzungsrand.....	40
4.1.6.4	Multifokalität und Multizentrität der Tumoren.....	41
4.1.6.5	Lymphgefäßeinbruch.....	42
4.1.6.6	Blutgefäßeinbruch.....	42
4.1.6.7	Grading.....	43



4.1.6.8	Lymphknotenstatus.....	45
4.1.6.9	Hormonrezeptoren.....	49
4.1.7	Postoperative adjuvante Therapie.....	50
4.1.7.1	Strahlentherapie.....	51
4.1.7.2	Chemotherapie.....	53
4.1.7.3	Hormontherapie.....	53
4.1.8	Komplikationen der Brustkrebstherapie.....	54
4.1.8.1	Komplikationen nach operativer Therapie.....	54
4.1.8.2	Komplikationen nach Bestrahlung.....	55
4.1.8.3	Extramammäre Komplikationen.....	56
4.1.8.4	Das Armödem.....	56
4.1.9	Metastasenentwicklung.....	57
4.1.9.1	Entwicklung des lokalen Erstrezidivs.....	58
4.1.9.2	Entwicklung des regionären Erstrezidivs.....	58
4.1.9.3	Entwicklung eines generalisierten Erstrezidivs.....	59
4.2	Überlebensdaten allgemein.....	60
4.2.1	Todesfälle innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums.....	60
4.2.2	Mammakarzinombedingte Überlebensraten.....	60
4.3	Univariate Analysen des Gesamtüberlebens.....	61
4.3.1	Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkollektivs.....	61
4.3.2	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter.....	62
4.3.3	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie.....	63
4.3.3.1	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumortyp.....	63
4.3.3.2	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	64
4.3.3.3	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading.....	66
4.3.3.4	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.....	67
4.3.3.5	Überlebensraten in Abhängigkeit von den Hormonrezeptoren.....	70
4.3.4	Überleben in Abhängigkeit von der Entwicklung von Metastasen.....	71

4.4	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens .....	72
4.5	Regionärrezidiventwicklung.....	73
4.5.1	Dauer bis zur Entwicklung des regionären Rezidivs.....	73
4.5.1.1	Gesamtkollektiv.....	73
4.5.1.2	Negativer Nodalstatus .....	74
4.5.1.3	Positiver Nodalstatus .....	75
4.5.2	Regionärrezidiventwicklung im Gesamtkollektiv.....	76
4.5.3	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Alter .....	77
4.5.4	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	78
4.5.5	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Grading.....	79
4.5.6	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	80
4.5.7	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom..... Hormonrezeptorstatus .....	81
4.6	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der .....	
	resezierten Lymphknoten.....	82
4.6.1.1	Gesamtkollektiv.....	83
4.6.1.2	Negativer Nodalstatus .....	85
4.6.1.3	Positiver Nodalstatus .....	87
5	DISKUSSION .....	89
5.1	Hintergrund.....	89
5.2	Vergleich mit aktuellen Studien .....	90
5.2.1	Regionäre Rezidiventwicklung und axilläre Lymphknotendissektion...	92
5.2.2	Regionäre Rezidiventwicklung und Wächterlymphknoten-Entfernung.	95
5.3	Kritisches Resümee .....	97
6	AUSBLICK .....	99
7	ZUSAMMENFASSUNG .....	100
8	ANHANG.....	101
8.1	TNM-Klassifikation .....	104

8.1.1	UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer), .....	
	5.Auflage <sup>(102)</sup> .....	104
8.1.2	Änderungen in der 6. Auflage <sup>(3)</sup> .....	105
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	106
10	TABELLENVERZEICHNIS .....	108
11	LITERATURANGABEN .....	110
12	LEBENS LAUF .....	120
13	DANKSAGUNG .....	122



# 1 EINLEITUNG

Das regionäre Rezidiv des Mammakarzinoms ist ein sehr seltenes Ereignis, das mit einer Wahrscheinlichkeit von lediglich 1-3% bei primär operativ behandelten Brustkrebspatientinnen beobachtet wird.<sup>(37,49,77,81,90,100)</sup> Sein Auftreten ist jedoch für die betroffenen Frauen von entscheidender Bedeutung, da es mit einer wesentlichen Erhöhung des Risikos der Generalisierung assoziiert ist<sup>(49,81)</sup> und somit zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtprognose führt. Die bestmögliche Gewährleistung einer axillären Sicherheit ist in der Brustkrebs-Therapie deswegen von großer Wichtigkeit.

Jahrzehntlang war die systematische axilläre Dissektion das allgemein anerkannte Standardverfahren zur Verwirklichung dieses Zieles. Sie diente dem akkuraten nodalen Staging und bildete die Grundlage der Entscheidung für und wider eine adjuvante Chemotherapie. Gefürchtet waren allerdings die häufig auftretenden postoperativen Komplikationen, die hauptsächlich die Beeinträchtigung oder den Verlust der Sensibilität, die Entwicklung eines Lymphödems und Einschränkungen der Beweglichkeit im Schulter- und Armbereich betrafen.<sup>(52)</sup> Diese stellten für die betroffenen Frauen auch psychisch eine große Belastung dar.<sup>(72,107)</sup>

Mit der Beschreibung des Sentinel-Lymphknotens 1992 beim malignen Melanom der Haut<sup>(78)</sup> und der Übertragung der dortigen Erkenntnisse auf das Mammakarzinom<sup>(41)</sup> wurde die systematische axilläre Lymphknotenentfernung als selbstverständliches Verfahren in Frage gestellt. In vielen Studien konnte bereits eine hohe Übereinstimmung der Wächterlymphknoten-Entnahme mit dem etablierten Goldstandard der axillären Dissektion nachgewiesen werden.<sup>(5,41,59,108,113,114)</sup> Somit ist es möglich geworden, einer großen Anzahl von Patientinnen die Folgen der systematischen axillären Lymphknotenentfernung zu ersparen, ohne dabei auf Staging-Genauigkeit verzichten zu müssen. Auf der Internationalen Konsensus Konferenz St. Gallen 2003 wurde die Wächterlymphknotenexzision als ausreichende chirurgische Therapie der Axilla bei Lymphknoten-negativen Patientinnen mit kleinen Tumoren etabliert.<sup>(60)</sup>

Trotz der außerordentlich positiven ersten Ergebnisse wird es erst in vielen Jahren möglich sein, die Sentinel-Lymphknotenentfernung bezüglich ihrer Langzeitprognose abschließend zu beurteilen.<sup>(47,68)</sup>

Zudem liegen bisher kaum Untersuchungen vor, ob die Resektion lediglich einiger weniger Lymphknoten zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von regionären Rezidiven führt.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Einflussfaktoren, die für die Entwicklung eines axillären Rezidivs von Bedeutung sind. Insbesondere soll dieses Risiko unter dem Aspekt der Anzahl der resezierten Lymphknoten beleuchtet werden und somit ein Beitrag zu den anhaltenden Diskussionen über die Notwendigkeit der konventionellen Axilladisektion geleistet werden.

## **2 GRUNDLAGEN**

### **2.1 Epidemiologie des Brustkrebs**

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau. Jährlich erkranken in der Bundesrepublik Deutschland 110 von 100.000 Frauen neu an Brustkrebs, wobei zusätzlich noch ein Anstieg der Morbiditätsrate zu beobachten ist. Somit betrifft Brustkrebs im Laufe ihres Lebens jede 10. Frau. Das Risiko wächst dabei prinzipiell mit zunehmendem Lebensalter an. In den letzten Jahren hat allerdings durch die frühere Detektion kleiner Tumoren auch der Anteil der jüngeren Frauen zugenommen.<sup>(28,103)</sup>

### **2.2 Brustkrebs–Diagnostik und -Screening**

Nach wie vor suchen mehr als 80% der Mammakarzinom-Patientinnen einen Arzt auf, weil ihnen selbst sicht- oder tastbare Veränderungen an ihrer Brust aufgefallen sind.<sup>(103)</sup> Die weiteren Fälle werden im Rahmen der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen oder im Rahmen eines Mammographie-Screenings entdeckt.

Die Inspektion und Palpation der Mammae und ihrer Lymphabzugsgebiete bilden nach wie vor die Basis jeder Erstdiagnostik. Mit ihrer Hilfe kann ohne größeren Aufwand ein orientierendes Bild sowohl über Größe und Stadium eines Tumorgeschehens als auch über eine eventuelle axilläre Beteiligung gewonnen werden. Eine definitive Diagnose ist allerdings durch diese klinische Untersuchung allein nicht möglich und auch die Beurteilungsmöglichkeit einer unter Umständen bereits erfolgten axillären Metastasierung ist gering.<sup>(23)</sup>

Im Laufe der Jahre sind zu diesen einfachen Mitteln wichtige apparative Möglichkeiten zur Brustkrebsdiagnostik hinzugekommen. Die wohl bedeutendste Neuerung stellte die Entwicklung der Mammographie in den 50er Jahren dar, die sich durch stete qualitative Verbesserungen zu einem Instrument der frühzeitigen Detektion sogar nicht palpabler, sehr kleiner Tumoren entwickelt hat. Die ursprünglich entstandene Strahlenbelastung konnte dabei mittlerweile auf ein so geringes Maß reduziert werden, dass sie nicht nur zur Diagnostik bei begründetem Verdacht, sondern sogar für den Einsatz als Screening-Methode vertretbar ist und dennoch eine hochwertige Beurteilung der Gewebeverhältnisse der Brust zulässt.<sup>(56)</sup>

Zusätzlich zur Mammographie steht zur weiteren Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren die Mammasonographie zur Verfügung.<sup>(88)</sup> Diese erleichtert vor allem die Abgrenzung zu zystischen Raumforderungen und ist auch zur Abklärung bei dichtem Brustdrüsengewebe meist jüngerer Frauen geeignet.<sup>(80)</sup> Ihre größte Aussagekraft liegt dabei im Bereich der palpablen Tumoren.<sup>(34)</sup> Die Ultraschalluntersuchung wird in der Regel vor einer Mammographie durchgeführt um eine eventuell erforderliche Pneumozystographie im selben Untersuchungsschritt anschließen zu können.

“Goldstandard“ zur definitiven Sicherung eines Mammakarzinoms ist die Stanzbiopsie. Der besondere Vorteil der Stanzbiopsie liegt dabei in der Möglichkeit die Invasivität des Tumorgeschehens und weitere histopathologische Eigenschaften (wie z.B. Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-neu-Status) beurteilen zu können. Sie kann bei kleineren Tumoren auch durch eine gesteuerte Markierung vor der Gewebsentnahme vereinfacht werden.

Additiv können zu dieser Routinediagnostik in bestimmten unklaren Fällen spezielle Verfahren wie die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittelgabe oder die Galaktographie als weitere Entscheidungshilfen hinzugezogen werden. Da die Magnetresonanztomographie mit relativ hohen Kosten verbunden ist und zudem eine nur mäßige Spezifität (ca. 60%) aufweist<sup>(101)</sup>, eignet sie sich bisher nicht als allgemeine Screeningmethode, kann aber zum Beispiel bei der Abklärung verdächtiger Befunde nach Prothesenimplantation<sup>(101)</sup> oder bei Hochrisiko-Patientinnen einen wichtigen Beitrag leisten.<sup>(105,106)</sup> Außerdem ist sie bei der Diagnose von Lokalrezidiven in der bereits operierten Brust von großem Vorteil.<sup>(79)</sup> Die Galaktographie ermöglicht hingegen eine genauere Beurteilung des Milchgangsystems bei pathologischer Mamillensekretion und die Lokalisation etwaiger Gangunregelmäßigkeiten.

Die früher häufig angewandte Thermographie wird heute wegen ihrer geringen und oftmals sogar irreführenden Aussagekraft nicht mehr eingesetzt. Ihr wird höchstens noch ein prognostischer Wert bei bereits diagnostizierten Tumoren zugesprochen.<sup>(104)</sup>

Ebenso wird die Feinnadelaspiration zur regulären Diagnostik suspekter Befunde nicht mehr eingesetzt, da sie zwar die Beurteilung einzelner Zellen, nicht aber der gesamten Gewebearchitektur zulässt<sup>(75)</sup> und in diesen Fällen aber ausnahmslos eine histologische Klärung erforderlich ist. Bei der Untersuchung symptomatischer Zysten und unklarer Verdichtungen kommt sie in seltenen Fällen nach wie vor zur Anwendung.



Da die Langzeit-Prognose der betroffenen Frauen direkt mit ihrem Tumorstadium bei der Erstdiagnose korreliert <sup>(18)</sup>, ist eine möglichst frühzeitige Erfassung von malignen Veränderungen für die Patientinnen von größtem Interesse.

Neben einer verstärkten Sensibilisierung der Frauen für das Thema Brustkrebs und der gezielten Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust wurden wiederholt die Eignung der verschiedenen apparativen Möglichkeiten für eine Erweiterung des Vorsorgeprogramms im Rahmen der regelmäßigen gynäkologischen Vorsorge diskutiert.

Als einzige sinnvoll zum Screening geeignete Methode hat sich aus der Vielzahl bislang nur die Mammographie durchgesetzt. Durch den Nachweis von gruppiertem Mikrokalk können durch sie bereits kleinste Tumoren (bis zu 10-12mm) erfasst und einer weiteren Abklärung zugeführt werden. Unter den entdeckten Tumoren stieg zudem der Anteil der duktafen nicht-invasiven Veränderungen auf 10-20%.<sup>(101)</sup> Für die Patientinnen bedeutet dies einen wesentlichen Vorteil hinsichtlich der chirurgischen und adjuvanten Therapieoptionen.<sup>(15)</sup> Ob durch diese frühere Detektion aber auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden kann, konnte bislang nicht abschließend geklärt werden und wird in verschiedenen aktuellen Studien diskutiert. Zudem mussten bislang die Kosten für diese Vorsorgeuntersuchung selbst getragen werden. Seit dem 1.1.2004 können Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre eine Früherkennungs-Mammographie im Rahmen eines Vorsorgeprogramms in Anspruch nehmen. Eine bundesweit flächendeckende Einführung sollte ursprünglich bis Ende 2005 umgesetzt werden, wird sich aber aufgrund struktureller Probleme voraussichtlich bis zum Jahr 2007 verzögern. Derzeit ist eine systematische Screening-Versorgung nur in Bayern, Berlin, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen und teilweise in Hessen und Niedersachsen möglich. Eine definitive Beurteilung der Erfolge dieser Früherkennungs-Maßnahme wird aber erst in einigen Jahren möglich sein. Ebenfalls wird eine fundierte Analyse hinsichtlich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses durchgeführt werden müssen,<sup>(61,120)</sup> um eine dauerhafte Implementierung zu rechtfertigen.

### 2.3 Entwicklung der Brustkrebschirurgie

Mehr als 80 Jahre lang war die radikale Mastektomie nach Halsted und Rotter<sup>(45,94)</sup> die Behandlung der Wahl für das Mammakarzinom jeder Art und Größe, unabhängig vom Alter der Patientinnen. Verglichen mit früheren Verfahren konnte mit dieser Operationsmethode eine deutlich geringere Lokalrezidivrate nachgewiesen werden.<sup>(46)</sup> Bis auf wenige kleinere Punkte wurde dabei über Jahrzehnte die ursprüngliche Vorgehensweise beibehalten. Erst Ende der 70er Jahre wurde die Gleichwertigkeit der modifizierten radikalen Mastektomie, die von Patey bereits 1927 entwickelt worden war, gegenüber der radikalen Mastektomie in vielen Studien nachgewiesen.<sup>(7,71,115)</sup> Diese bot gegenüber der radikalen Form bereits eine wesentliche Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses und der Schulter- und Armbeweglichkeit.

Die klassische radikale Mastektomie nach Halsted und Rotter beinhaltete die Entfernung des Brustdrüsenkörpers mit Haut und Unterhautfettgewebe, der Pektoralismuskeln, der ipsilateralen axillären, eventuell auch der parasternalen Lymphknoten und des axillären Fettgewebes „en bloc“, d.h. über einen entsprechend großen Schnitt. Bei der modifizierten radikalen Mastektomie werden die Musculi pectorales geschont und nur noch ihre Faszie entfernt. Von den axillären Lymphknoten werden mindestens zehn Lymphknoten der Level I und II bis zum medialen Rand des M. pectoralis minor reseziert.

Anfang der 80er Jahre kam es mit der Etablierung der brusterhaltenden Therapie zu einem grundlegenden Wandel der Brustkrebschirurgie. Hierbei wird der Tumor nur noch mit einem Sicherheitssaum von mindestens 1 mm entfernt und anschließend die axillären Lymphknoten, meistens über einen zweiten Schnitt, reseziert. In mehreren randomisierten Studien konnte die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Chirurgie kombiniert mit nachfolgender Bestrahlung gegenüber der Mastektomie bei pT 1 - und pT 2 -Tumoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden.<sup>(31)</sup> Lediglich das Risiko des Auftretens von Lokalrezidiven blieb mit der schonenderen Methode erhöht, ließ sich aber durch die anschließende Radiatio signifikant reduzieren.<sup>(35)</sup> Somit war es möglich, den meisten Patientinnen eine deutlich weniger verstümmelnde Methode anzubieten. Die (meist modifizierte) Mastektomie muss seitdem nur noch in bestimmten Fällen durchgeführt werden, wie bei einem ungünstigen Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust, einer bereits erfolgten Infiltration der Haut oder Brustwand, einer vorliegenden Multifokalität oder -zentrität oder einem Tumorrezidiv in einer voroperierten Brust. In diesen Fällen kann inzwischen den Patientinnen meist ein simultaner oder sekundärer Wiederaufbau der Brust angeboten werden. Lediglich in den

seltenen Fällen, in denen der Tumor die Pektoralismuskulatur bereits infiltriert, aber noch keine Fernmetastasierung verursacht hat, ist nach wie vor die radikale Mastektomie unvermeidbar. Die mittlerweile aktualisierten Auswertungen der Langzeitergebnisse bestätigten erneut die damals beobachteten positiven Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie.<sup>(6,33,53,111)</sup>

Halsted's damalige radikale Vorgehensweise gründete auf einem Tumorverständnis, das primär von einem lokalen Geschehen mit einer nachfolgenden kontinuierlichen Ausbreitung der Tumorzellen über die Lymphbahnen ausging.<sup>(45)</sup> Heute nimmt man dagegen an, dass es bereits sehr früh zu einer disseminierten Ausbreitung von Tumorzellen über die Lymphbahnen und die Blutwege kommt und somit die Radikalität der lokalen Therapie einen geringen Einfluss auf die Generalisierung und somit auf die Langzeitprognose hat.<sup>(29,30)</sup> Die entscheidende Frage für das spätere Auftreten von Fernmetastasen ist, ob der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits disseminiert ist. Dies lässt sich jedoch durch das Ausmaß der Operation nicht beeinflussen.

## **2.4 Axilläre Lymphknoten-Dissektion und Wächterlymphknotenexzision**

Unabhängig von dem sich ändernden Umfang der chirurgischen Behandlung der Brust war die routinemäßig bei allen an Brustkrebs erkrankten Frauen durchgeführte konventionelle axilläre Lymphknoten-Dissektion bis vor wenigen Jahren eine Selbstverständlichkeit.<sup>(76)</sup> Obwohl die postoperativen physischen Komplikationen vor allem im Schulter- und Armbereich<sup>(43,52)</sup> und deren psychische Folgen<sup>(72,107)</sup> erheblich waren, galt sie über beinahe ein Jahrhundert als unabdingbarer Staging-Parameter, diente der axillären (regionären) Sicherheit und war unerlässlich für die Planung der adjuvanten Therapie.<sup>(18,25,32,123)</sup>

Unter einer konventionellen axillären Dissektion versteht man dabei die operative Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten der Level I und II nach Berg (Level I: Nodi lymphatici lateral des lateralen Randes des Musculus pectoralis minor, Level II: Nodi lymphatici zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor und interpektorale Lymphknoten, Level III: Nodi lymphatici medial des medialen Randes des Musculus pectoralis minor einschließlich der als subklavikulär, infraklavikulär oder apikal bezeichneten Lymphknoten). Ausgehend von dem Gedanken, dass in der Regel eine nodale Metastasierung von Level I zu Level III

fortschreitet <sup>(112)</sup>, werden die Lymphknoten des Level III nur bei makroskopischem Befall der Level I und II ebenfalls reseziert.

1991 beschrieben Morton et al erstmals die Markierung eines sogenannten Sentinel-Node beim malignen Melanom der Haut. <sup>(78)</sup> Schon bald darauf konnte in gleicher Weise beim Mammakarzinom ein entsprechender Wächterlymphknoten identifiziert werden. <sup>(41)</sup> Beim Wächterlymphknoten handelt es sich dabei um den oder die ersten Lymphknoten im Lymphabflussgebiet eines Karzinoms mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall. Seine oder auch ihre Markierung erfolgt lymphographisch über radioaktive Tracer und/oder durch Farbstoffe. Alle Lymphknoten, bei denen entweder eine zuführende Lymphbahn identifiziert werden kann oder die den Farbstoff, das Radionuklid oder beide Tracer aufnehmen, werden als Wächterlymphknoten bezeichnet. <sup>(60)</sup>

Die selektive Entnahme und Untersuchung des Sentinel-Node soll einerseits die möglichst vollständige Erfassung aller Frauen mit positiven axillären Lymphknoten sicherstellen als auch die Vermeidung der axillären Dissektion und der mit dieser verbundenen postoperativen Morbidität bei lymphknotennegativen Frauen ermöglichen. Die hohe Übereinstimmung des histologischen Status des Sentinel-Lymphknoten mit dem definitiven Nodalstatus konnte mittlerweile in verschiedenen Studien gezeigt werden. <sup>(5,41,59,108,113,114)</sup> Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass durch die Identifikation und Entfernung des Wächterlymphknotens eine hohe Staging-Genauigkeit einerseits, bei vernachlässigbarer postoperativer Morbidität andererseits, <sup>(40,44,84,98)</sup> gewährleistet wird. Einige Untersuchungen gehen sogar von einer verbesserten Staging-Möglichkeit durch den Wächterlymphknoten gegenüber der systematischen axillären Dissektion aus, da durch die Beschränkung auf den Sentinel eine wesentlich genauere histologische, sowie zusätzlich eine immunhistochemische Untersuchung möglich wird. Somit können mit größerer Wahrscheinlichkeit sogar Mikrometastasen (Metastasen  $\leq 2\text{mm}$ ) entdeckt werden. <sup>(27,39,99)</sup> Die Bedeutung dieser Mikrometastasen und ihre therapeutische Konsequenz ist bislang allerdings noch ungeklärt. <sup>(26)</sup>

In der Internationalen Konsensus Konferenz von St. Gallen 2003 wurde die Wächterlymphknotenexzision als akzeptiertes Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus beim Mammakarzinom eingestuft. <sup>(60)</sup> Damit ist es jetzt bei geeigneten Patientinnen unter bestimmten Voraussetzungen auch außerhalb von Studien möglich auf die systematische Axilladissektion zu verzichten.

Grundvoraussetzung für die Erreichung der hohen Sensitivität ist eine kontrollierte Implementierung der Methode an einer Institution. Die Anforderungen an Operateure

und Einrichtungen sind von der Deutschen Gesellschaft für Senologie zusammengefasst worden.<sup>(59,60)</sup> Außerdem bedarf es einer klaren Indikationsstellung. Die Standardindikation für eine Wächterlymphknotenexzision ist das unifokale Mammakarzinom mit einer Größe bis zu 2cm Durchmesser bei klinisch negativem Lymphknotenstatus. Weitere mögliche Indikationen nach individueller Abwägung sind das bifokale Karzinom, ein ausgedehntes DCIS mit vermuteter Mikroinvasion und Tumoren bis 3cm Durchmesser.

Durch moderne Screening-Methoden ist es heute möglich geworden, Mammakarzinome bereits in einem vergleichsweise früheren Stadium zu diagnostizieren.<sup>(15,109)</sup> Da zwischen Tumorgröße und Lymphknotenbeteiligung ein direkter linearer Zusammenhang besteht<sup>(18)</sup>, ist bei diesen kleineren Tumoren eine axilläre Beteiligung noch relativ unwahrscheinlich.<sup>(103)</sup> Auch die Entdeckung eines Tumors allein durch Mammographie wurde als ein unabhängiger günstiger Prognosefaktor des Nodalstatus beschrieben.<sup>(51)</sup> Die Untersuchung des Sentinel ist somit auch diesbezüglich von zunehmender Bedeutung, da bei diesen frühzeitig erfassten Tumoren in der Mehrzahl der Fälle die Indikationsvoraussetzungen für eine Wächterlymphknotenexzision erfüllt sind und zudem gerade diese Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die Folgeschäden durch eine systematische axilläre Dissektion unnötigerweise erleiden müssten.

Bis vor wenigen Jahren galt das histologische Ergebnis der Lymphknotenuntersuchung auch zur Festlegung der adjuvanten Therapie als unerlässlich und bestimmte maßgeblich die Entscheidung für oder gegen eine nachfolgende Chemotherapie. Heute ist diese zunehmend auch von anderen Faktoren abhängig.<sup>(11,13,70,73,74)</sup> Im Zuge der neueren Erkenntnisse über die Ausbreitung von Tumoren wurde klar, dass der Nodalstatus keine definitive Aussage darüber machen kann, ob ein Tumor bereits Fernmetastasen gesetzt hat, da die Dissemination von Tumorzellen nicht ausschließlich über die axillären Lymphknoten, sondern auch auf anderen Wegen stattfindet. Über den primären Lymphknotenstatus lassen sich jedoch Rückschlüsse auf das Tumoralter und die prinzipielle Potenz eines Tumors zu streuen ziehen.<sup>(18)</sup> Somit ist der Nodalstatus weiterhin ein wesentlicher Indikator der Tumoraggressivität.<sup>(86)</sup>

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Axilladisektion neben einem akkuraten Staging und der adjuvanten Therapieplanung ist die Minimierung des axillären, d.h. regionären Rezidivrisikos. Dieser Aspekt ist ein Hauptbestandteil der vorliegenden Arbeit und wird ausführlich in der abschließenden Diskussion besprochen.

## 2.5 Prognostisch und prädiktiv bedeutsame Faktoren des Mammakarzinoms

Die Bestimmung und Bewertung prognostischer Faktoren strebt eine möglichst genaue individuelle Abschätzung des weiteren Verlaufs der Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung des lokoregionären und generalisierten Rezidivrisikos und der Gesamtüberlebenschance für die einzelne Patientin an.

Die Erfassung prädiktiver Faktoren ermöglicht hingegen Vorhersagen bezüglich des persönlichen Ansprechens auf die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten.

Allgemein können diese Faktoren drei verschiedenen Kategorien zugeordnet werden: erkrankungsunabhängige Patientinnencharakteristika (z.B. Alter, Nationalität), Tumorcharakteristika (z.B. Größe, histologischer Typ) und weitere biologische Kriterien des Gewebes (z.B. Steroidhormonrezeptorstatus, Proliferation). Jeder einzelne Parameter kann sowohl von rein prognostischer, rein prädiktiver, als auch von doppelter Bedeutung sein.

Nach wie vor gilt der axilläre Lymphknotenstatus als der stärkste Prognosefaktor beim Mammakarzinom im Hinblick auf Rezidive und Langzeitüberleben. Es besteht dabei ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten und der Rezidivhäufigkeit sowie dem Gesamtüberleben.<sup>(18,32,48,123)</sup>

Außerdem allgemein anerkannte Parameter mit gesicherter prognostischer Relevanz sind derzeit das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung, der Tumorstatus, eine etwaige Fernmetastasierung, der histologische Tumortyp, das histopathologische Grading, die peritumorale lymphatische Invasion und der Steroidhormonrezeptorstatus.<sup>(2,48)</sup>

Dem Steroidhormonrezeptorstatus kommt neben seiner prognostischen hauptsächlich eine besonders entscheidende prädiktive Bedeutung zu, da von seinem Ergebnis maßgeblich weitere adjuvante Therapieentscheidungen, vor allem natürlich die Verordnung einer Hormontherapie, abhängen. Er ist zum derzeitigen Zeitpunkt der einzige etablierte prädiktive Faktor.

In jüngerer Zeit wird als weiterer sowohl prognostisch als auch prädiktiv relevanter Faktor die Bedeutung der Überexpression des Her-2/neu-Rezeptorproteins in mehreren Studien untersucht. Diese ist mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben und einer verminderten Ansprechrate auf bestimmte adjuvante Therapieformen assoziiert. Geeigneten Patientinnen mit nachgewiesener Überexpression kann die Aufnahme in

unterschiedliche Studien angeboten werden, in denen die Wirksamkeit eines Her2-neu-bindenden Antikörpers untersucht wird. Erste Auswertungen dieser Studien zeigten ausnahmslos sehr positive Ergebnisse, so dass hier langfristig eine allgemeine Etablierung erwartet werden kann.

In der aktuellen Literatur werden zusätzlich etliche neuere Faktoren (uPA, PAI-1, Kathepsine, Ploidie, S-Phase, RNA-Expressionsmuster usw.) hinsichtlich ihres klinischen Nutzens diskutiert. Von ihrer Vielzahl hat in den letzten Jahren lediglich die Bestimmung der Her2-neu/Onkoprotein-Expression auf der Tumorzellmembran breitere praktische Bedeutung erlangt. Ebenso scheinen die wiederholte Untersuchung auf disseminierte Tumorzellen im Knochenmark sowie die Messung der tumorassoziierten Proteolysefaktoren uPA und PAI-1 von klinischem Nutzen zu sein (Monitoring von Chemotherapien, Abschätzung des Metastasierungsrisikos und Chemotherapienutzens). Die tatsächliche Bedeutung aller neuerer Faktoren muss jedoch langfristig durch weitere Studien und Metaanalysen belegt werden.<sup>(48)</sup>

## **2.6 Adjuvante Therapie**

Die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms verfolgt zwei maßgebliche Ziele, zum einen die Reduktion des lokoregionären Rezidivrisikos und zum anderen die Austilgung bereits eventuell vorhandener disseminierter Mikrometastasen. Zur Erreichung dieser Ziele werden im Ansatz grundsätzlich unterschiedliche Behandlungsformen eingesetzt, die systemische und die lokale Therapie, die je nach vorliegender Situation sowohl einzeln, als auch kombiniert angewandt werden können.

### **2.6.1 Lokale/Regionäre Therapie**

#### **2.6.1.1 Radiatio**

Als lokale oder regionäre Therapie wird die postoperative Bestrahlung durchgeführt. Sie ist unabhängig vom Nodalstatus eine Standardtherapie nach jeder brusterhaltenden Chirurgie. Durch die Bestrahlung der Restbrust kann hier eine deutliche Senkung der Lokalrezidivrate und eine Verbesserung der Langzeitprognose erreicht werden.<sup>(31,62)</sup> Somit wird sie heute bis auf wenige Ausnahmefälle bei allen brusterhaltend operierten Patientinnen durchgeführt. Additiv sollte insbesondere bei jüngeren Frauen (<50 Jahre) eine lokale Dosiserhöhung („Boost“) erfolgen, da bis zu 70% der intramammären Rezidive in der Region des ursprünglichen Tumorbetts auftreten und der signifikante Nutzen der Boostbestrahlung in mehreren Studien belegt wurde.<sup>(9,93)</sup>

Für die Indikation zur postoperativen Radiatio bei mastektomierten Patientinnen müssen verschiedene Kriterien herangezogen werden. Bei nodalnegativen Patientinnen mit den Tumorstadien pT1-pT2 konnte durch eine Bestrahlung zwar ebenfalls eine Senkung des Lokalrezidivrisikos, jedoch kein Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden.<sup>(54)</sup> Sie kann aber auch hier in bestimmten Fällen indiziert sein, so z.B. wenn eine Tumorfreiheit der Resektionsränder nicht sicher gewährleistet werden kann oder eine Lymphangiomas carcinomatosa nachgewiesen wurde. Bei nodalpositiven mastektomierten Frauen wurde dagegen durch eine Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie eine signifikante Verbesserung ihrer Gesamtprognose erreicht.<sup>(87,118)</sup> Neben diesen prognostischen Überlegungen sollten die meist unbefriedigenden Operationsmöglichkeiten eines etwaigen Thoraxwandrezidivs und die häufig damit verbundene beachtliche psychische Belastung in die individuelle Entscheidung mit einbezogen werden. Die einzelnen Indikationen zur postoperativen Radiatio nach Mastektomie sind 1999 von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie festgelegt worden.<sup>(97)</sup>

Die Radiatio der axillären Lymphknoten ist als allgemeine Therapie nicht indiziert und wird lediglich in einigen wenigen Fällen durchgeführt, wie z.B. falls eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung bestand oder eine Axilladissektion von der Patientin abgelehnt wurde. Eine Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten muss bei einem nicht unwesentlichen axillären Befall ( $\geq 4$  Lymphknoten) in Erwägung gezogen werden. Des Weiteren ist die Mitbestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten eindeutig indiziert, falls computertomographisch oder magnetresonanztomographisch vergrößerte parasternale Lymphknoten nachgewiesen wurden.<sup>(64)</sup>

### **2.6.2 Systemische Therapie**

Hauptziel der systemischen adjuvanten Therapien ist die Elimination oder die Wachstumshemmung von vermuteten, okkulten Mikrometastasen in der Hoffnung, damit das Auftreten von Rezidiven zu vermindern, bzw. im Idealfall ganz zu verhindern. Wie bereits erwähnt, findet nach heutiger Vorstellung eine hämatogene oder lymphogene Streuung von Tumorzellen bereits in einem sehr frühen Stadium, häufig noch vor Diagnosestellung, statt. Diese Mikrometastasen können über Jahre oder auch Jahrzehnte klinisch stumm bleiben und erst sehr spät zum Tragen kommen, haben aber einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen.<sup>(21,27,55,69,73)</sup> Erstmanifestationen generalisierter Metastasen treten in absteigender Reihenfolge am häufigsten ossär, lokoregionär, pulmonal, gemischt und in weiteren viszerale Organen



auf. Eine Senkung des Generalisierungsrisikos ist für die Patientinnen von entscheidender Bedeutung.

Systemische Behandlungsmöglichkeiten sind die Polychemotherapien und die Hormontherapien. Diese werden sowohl einzeln als auch ergänzend durchgeführt, im Falle einer Kombination sollte die endokrine Therapie aber immer erst im Anschluss an eine Chemotherapie erfolgen. Die Entscheidungskriterien für die Wahl der systemischen Therapie werden immer wieder den neuesten Erkenntnissen angepasst und ändern sich somit regelmäßig, hauptsächlich orientieren sie sich aber am Alter, Menopausenstatus, Lymphknotenstatus, Progesteron- bzw. Östrogenrezeptorstatus, Tumorgröße und histologischem Grading der Patientin. Grundsätzlich wird die Entscheidung über eine systemische Therapie bestimmt von der Abschätzung des individuellen Risikos einer Patientin Metastasen zu entwickeln.

#### **2.6.2.1 Chemotherapie**

Bei den Polychemotherapien werden unterschiedliche, sich immer wieder ändernde Behandlungsschemata eingesetzt, wobei neuerdings auch Kombinationen mit Taxanen durchgeführt werden. Die Indikationsstellung erfolgte dabei in den letzten zehn Jahren zunehmend unabhängig vom axillären Lymphknoten-Status unter Berücksichtigung des Gesamtrisikoprofils. Somit erhalten immer mehr auch nodal-negative Frauen eine Chemotherapie. Die Einschätzung des individuellen Metastasierungsrisikos bestimmte jeweils die Aggressivität des verordneten Regimes. Eine individuelle Kalkulation des potentiellen Benefits einer aggressiveren Therapie ist wegen der erhöhten Toxizität der eingesetzten Substanzen unbedingte Voraussetzung (z.B. Kardiotoxizität der Anthrazykline). Als zusätzliche Entscheidungshilfe für oder wider eine adjuvante Therapie steht seit Kurzem im Internet auch ein Online-Programm zur Verfügung. Unter „[www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)“ kann hier unter kategorischer Angabe der Tumorcharakteristika und Patientinnendaten eine Abschätzung des individuellen Therapiebenefits zytostatischer und endokriner Therapie ermittelt werden. In der Konsensuskonferenz St. Gallen 2005 wurde der Einsatz dieses Kalkulationsprogramms als additives Entscheidungskriterium anerkannt.

Auch wenn es bislang nicht sicher möglich ist, eine vollständige Beseitigung disseminierter Tumorzellen durch eine Chemotherapie zu erreichen, kommt es dennoch zu einer deutlichen Verbesserung der Gesamtprognose. Bei der Untersuchung des Knochenmarks von Hochrisikopatientinnen konnte nachgewiesen werden, dass eine Chemotherapie zwar keinen Einfluss auf einzelne ruhende Tumorzellen nehmen kann, allgemein aber schon zu einer Reduktion von Mikrometastasen führt.<sup>(14)</sup> In einer von der

„Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)“ im Jahr 2005 publizierten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass durch die alleinige Verabreichung einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie unabhängig von den jeweiligen Tumorcharakteristika eine deutliche Reduktion des jährlichen Mortalitätsrisikos erwartet werden kann. Der größte Benefit konnte dabei unter den jüngeren Frauen (<50 Jahre) mit einer Risikosenkung um 38% beobachtet werden, wohingegen sich in der Gruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren eine 20% Reduktion des jährlichen Mortalitätsrisikos zeigte. Durch die zusätzliche Kombination mit einer antihormonellen Therapie bei rezeptorpositiven Tumoren konnte dieser Vorteil nochmal entscheidend auf insgesamt 57% (<50 Jahre), bzw. 45% (50-69 Jahre) verbessert werden.<sup>(4)</sup>

### **2.6.2.2 Hormontherapie**

Eine Hormontherapie wird heute üblicherweise in der additiven Form, d.h. im Falle des Mammakarzinoms durch Verabreichung von Antihormonpräparaten, durchgeführt. Hormone regulieren das Wachstum des Tumors oder eines Tumorrezidivs, wobei der Einfluss des Hormons auf die Zelle davon abhängt wie stark der jeweilige Hormonrezeptor auf der Tumorzelle exprimiert wird. Die Bestimmung der Hormonrezeptoren ist von therapieentscheidender Bedeutung, da prinzipiell alle rezeptorpositiven Patientinnen von einer Hormontherapie profitieren können, ob als alleinige adjuvante Therapie oder als Zusatz, wohingegen bei rezeptornegativen Patientinnen letztlich nur die wesentlich nebenwirkungsreichere Chemotherapie als systemische Therapiemöglichkeit bleibt. Tumore postmenopausaler Patientinnen sind dabei häufiger rezeptorpositiv als die prä- oder perimenopausaler Frauen. Rezeptornegative Patientinnen weisen im allgemeinen eine schlechtere Prognose auf.<sup>(103)</sup>

Die Wahl der endokrinen Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem Menopausenstatus der Frauen. Während mit GnRH-Analoga bei praemenopausalen Frauen durch Störung des Feed-back-Mechanismus eine medikamentöse Ovarablation erreicht werden kann, führt die Verabreichung von Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Frauen zu einer Synthesestörung der körpereigenen Hormonproduktion. Unabhängig vom menopausalen Status profitieren alle Frauen von der Gabe von Antiöstrogenen oder Antigestagenen, welche eine Blockade der jeweiligen Zielrezeptoren bewirken.

Am häufigsten wurde bislang das Antiöstrogen Tamoxifen bei rezeptorpositiven postmenopausalen Frauen eingesetzt. Es wird in der Regel über eine Dauer von 5 Jahren

gegeben. Im Vergleich zu kürzeren Verabreichungszeiträumen (z.B. 1-2 Jahre) zeigte sich bei diesem Einnahme-Intervall eine signifikant höhere Effektivität auf die Senkung der jährlichen Mortalitätsrate. Unabhängig vom Alter, den individuellen Tumorcharakteristika oder auch etwaiger vorangegangener Chemotherapien konnte diese mit einer Risikoreduktion um etwa 31% beobachtet werden.<sup>(4)</sup>

Bei Fortschreiten der Tumorerkrankung unter Tamoxifen oder als Ersttherapie bei Vorliegen von Kontraindikationen (erhöhtes Thromboembolierisiko, Veränderungen des Endometriums) können auch Aromataseinhibitoren verordnet werden, die jedoch bislang mit einem erhöhten Osteoporose/-penie-Risiko in Verbindung gebracht wurden.<sup>(57)</sup> Mittlerweile unterscheidet man zwei Klassen von Aromataseinhibitoren, nämlich die steroidalen und die nicht-steroidalen Enzymhemmer. Diese haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Lipid- und Knochenstoffwechsel der Patientinnen, wobei den steroidalen ein positiver Effekt und den nicht-steroidalen ein eher negativer Effekt auf den Stoffwechsel zugesprochen wird. Ein Wechsel zwischen den Klassen ist möglich, da bislang Kreuzresistenzen zwar bestehen, aber dennoch eine Restaktivität der anderen Substanzgruppe beobachtet wird.<sup>(16)</sup>

Prämenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen kann unter bestimmten Bedingungen alternativ zur Chemotherapie mit nachfolgender Tamoxifengabe die Gabe von GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen angeboten werden. Diese Möglichkeit ist gerade für jüngere Patientinnen von großer Bedeutung, da durch die medikamentöse Ausschaltung der Ovarien die permanente Ovarialinsuffizienz als Folge einer Chemotherapie vermieden und somit ihre Fertilität erhalten werden kann.<sup>(57)</sup>

Eine ablative Therapie durch Entfernung oder Bestrahlung der Eierstöcke wird heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

Außerhalb von Studien sind momentan das Antiöstrogen Tamoxifen, die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol, sowie die GnRH-Analoga zugelassene Präparate im Rahmen der Primärtherapie.

### 2.6.2.3 *Trastuzumab (Herceptin)*

In den letzten Jahren wurde zunehmend als weiterer prognostisch wichtiger und therapiebeeinflussender Faktor die Expression des Her-2/neu-Onkoproteinrezeptors untersucht. Bei etwa einem Viertel der Patientinnen kann eine übermäßige Expression dieses Rezeptors im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Durch die Stimulation dieser transmembranösen Glycoproteine kommt es zu einem gesteigerten Tumorwachstum, so dass diese Überexpression mit einer signifikant schlechteren Gesamtprognose assoziiert ist.<sup>(17,50)</sup> Ebenso wird in diesem Zusammenhang eine verminderte Ansprechrate auf Hormontherapien und bestimmte Chemotherapien diskutiert. Anthrazyklin-haltige Schemata scheinen bei einer Überexpression zu vergleichsweise günstigeren Ergebnissen zu führen.<sup>(82)</sup> Dieser Aspekt eines eventuellen therapeutischen Nutzens ist allerdings immer noch nicht endgültig geklärt.<sup>(66,121)</sup> Innerhalb von Studien wird heute bei geeigneten Patientinnen Trastuzumab (Herceptin®), ein monoklonaler Antikörper, der an den Her-2/neu Rezeptor bindet, in der adjuvanten oder auch neoadjuvanten Therapie eingesetzt. Erste Ergebnisse der HERA-Studie, der NSABP-B 31- und der NCCTG-N9831-Studie wurden kürzlich auf der ASCO-Konferenz 2005 (American Society of Clinical Oncology) in Orlando vorgestellt. Diese zeigten bei der postadjuvanten Einnahme von Trastuzumab über einen Zeitraum von einem Jahr eine deutliche Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens der Patientinnen. (HERA-Studie). Ebenso kam es bei der Hinzunahme von Trastuzumab zu Placitaxel im Anschluss an die Kombination von Doxorubicin und Cyclophosphamid zu einem signifikanten Vorteil bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens und darüberhinaus auch des Gesamtüberlebens (NSABP-B 31- und NCCTG-N9831-Studie). Die optimale Länge des Einnahmeintervalls wird allerdings erst in einigen Jahren beurteilt werden können. Desweiteren wurde die Gabe von Trastuzumab mit einer Risikoerhöhung des Auftretens kardialer Ereignisse assoziiert, so dass eine engmaschige Überwachung der Herzfunktion der Patientinnen obligat ist. Erst die langfristigen Ergebnisse werden definitiv zeigen können, bei welchem Einnahmemodus ein optimaler Nutzen mit einem moderaten Risiko für die Patientinnen erreicht werden kann.

Abschließend möchte ich noch die Möglichkeit der neoadjuvanten Strahlentherapie oder Chemotherapie erwähnen, die zur Verkleinerung eines primär inoperablen Tumors oder zur Ermöglichung einer weniger radikalen Operationsform durchgeführt werden kann.

## 2.7 Metastasen-Diagnostik und -Therapie

Zur frühzeitigen Detektion von Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird im Anschluss an die Primärtherapie üblicherweise ein Metastasenscreening durchgeführt, das die Röntgenuntersuchung des Thorax, die Skelettszintigraphie und die Ultraschalluntersuchung der Leber umfasst. In letzter Zeit ist der Wert dieses Screenings jedoch in Frage gestellt worden.<sup>(8,122)</sup>

Da die Mehrzahl der Metastasen nicht durch perioperative Diagnostik, sondern durch das Auftreten klinischer Symptome diagnostiziert werden und durch falsch positive Befunde die Lebensqualität der Patientinnen deutlich eingeschränkt wird, empfehlen Gerber et al die Durchführung eines perioperativen Screenings bei klinischer Metastasenfreiheit höchstens bei Hochrisikopatientinnen zur Vermeidung einer etwaigen Übertherapie.<sup>(38)</sup> Hat eine Metastasierung jedoch bereits stattgefunden, sollten zur Optimierung der individuellen Therapie weitere Kontrolluntersuchungen erfolgen.

Metastasen können entweder lokal, regionär oder in generalisierter Form auftreten.

Lokale Rezidive oder der Befall der regionären Lymphknoten werden histologisch gesichert und nach Möglichkeit operativ behandelt. Im Falle einer regionären Lymphknotenbeteiligung ist die Wahrscheinlichkeit einer bereits zeitgleich vorhandenen Generalisierung oder einer nachfolgenden Dissemination deutlich erhöht, so dass von einer signifikanten Verschlechterung der Gesamtprognose ausgegangen werden kann.<sup>(49)</sup>

Ebenso hat bei einer lymphogenen Hautmetastasierung eine Generalisierung meistens bereits stattgefunden.<sup>(116)</sup> Somit wird neben der lokalen Strahlentherapie der Haut auch hier eine systemische Therapie erwogen.

Generalisierte Metastasen treten am häufigsten in Form von Knochen-, Lungen- oder Lebermetastasen auf. Je nach dem Ort des Auftretens werden mit ihnen unterschiedliche Prognosen verbunden, wobei viszerale Metastasen mit der schlechtesten Prognose assoziiert sind.<sup>(65)</sup>

Die Therapie von Fernmetastasen ist immer eine sehr individuelle Entscheidung unter bestmöglicher Berücksichtigung der Wünsche der Patientinnen und ihrer Belastbarkeit. In den meisten Fällen kann sie lediglich palliativ das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten, jedoch keine Heilung mehr bewirken. Im Vordergrund der palliativen Behandlung steht die Erhaltung der Lebensqualität der Patientin.

Eine systemische Therapie in Form einer Hormontherapie ist bei rezeptorpositiven Tumoren immer indiziert, bei Auftreten eines Rezidivs unter Tamoxifen erfolgt die Umstellung auf Aromatasehemmer oder GnRH-Analoga. Bei Fortschreiten des Tumors unter dieser Behandlung müssen die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie und ihr Nutzen im speziellen Fall erwogen werden.

Im Falle von Knochenmetastasen steht außerdem primär die Vermeidung pathologischer Frakturen mit der Gefahr von Rückenmarkskompressionen bis hin zu Querschnittslähmungen im Vordergrund. Zu diesem Zweck kann eine Bestrahlung oder auch die Gabe von Bisphosphonaten durchgeführt werden. Bisphosphonate bewirken dabei im Knochen eine Osteoklasteninhibition und haben somit einen positiven Einfluss auf die tumorbedingte Hyperkalzämie. Zusätzlich werden ihnen schmerzreduzierende Eigenschaften zugesprochen.<sup>(83)</sup>

Beim Auftreten isolierter Leber- oder Lungenmetastasen muss ein operatives Vorgehen in Erwägung gezogen werden.

## **3 KRANKENGUT UND METHODEN**

### **3.1 Krankengut**

Unsere Untersuchungsgruppe setzt sich zusammen aus 2961 Brustkrebs-Patientinnen, die im Zeitraum vom Januar 1963 bis Januar 2001 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963 bis 1987, n=1319, 44,5%) und an der I. Frauenklinik der Universität München (I.UFK, ab 1987, n=1642, 55,5%) bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms primär operiert wurden und bei denen mindestens ein axillärer Lymphknoten entfernt worden war. Hierbei erhielt keine der Patientinnen eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung, da diese Methode zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand.

Ausgeschlossen von diesem Kollektiv wurden Frauen mit primärer Fernmetastasierung, primärer systemischer Therapie, In-situ-Karzinomen, Cystosarkoma phylloides-Tumoren, sowie solche mit unbekanntem Lymphknotenstatus.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen ihre Brusterkrankung bereits primär beidseitig auftrat, die im weiteren Verlauf ein Zweitkarzinom entwickelten, sowie diejenigen Frauen, die zusätzlich an anderen Malignomen litten.

### **3.2 Nachbeobachtungszeitraum**

Das Follow-up der Patientinnen, d.h. die Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen und des weiteren Verlaufs der Erkrankung, umfasst den Zeitraum bis einschließlich August 2002.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Lebenden betrug dabei 72,73 Monate (6,1 Jahre) wobei sich der längste Beobachtungszeitraum über 296 Monate (24,7 Jahre) erstreckte.

Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums verstarben insgesamt 723 Patientinnen (24,4%), bei 509 von ihnen war die Brustkrebserkrankung ursächlich für den Eintritt ihres Todes.

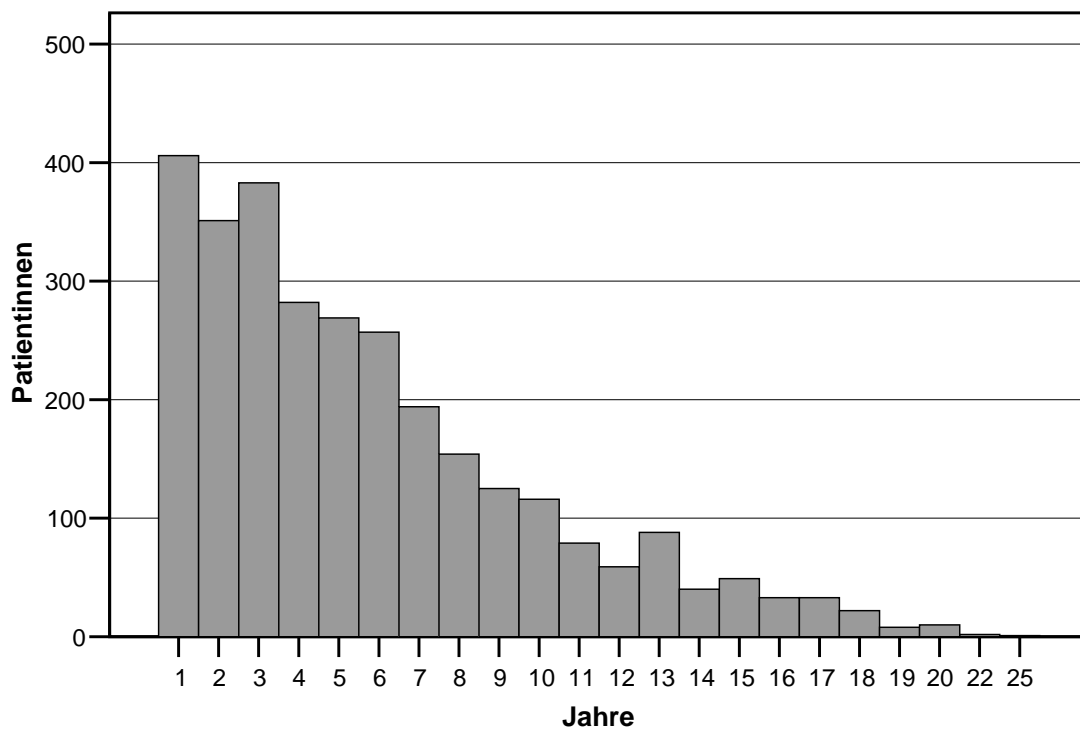


Abbildung 1: Nachbeobachtungszeitraum der Patientinnen in Jahren, n=2961

### 3.3 Methoden

#### 3.3.1 Diagnosestellung und -sicherung

Die Diagnose des Brustkrebses umfasste eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung (Inspektion und Palpation), die Mammographie, die Zytologie und zunehmend auch die Sonographie. In den letzten Jahren wurde die Feinnadelaspirationszytologie überwiegend von der Stanzbiopsie abgelöst. Additiv wurde in einigen unklaren Fällen die Pneumocystographie, Galaktographie oder die Magnetresonanztomographie eingesetzt.

Bei zweifelhaften Ergebnissen wurde der Verdacht intraoperativ durch eine Schnellschnittuntersuchung gesichert.

Das entnommene und in Paraffin gebettete Material wurde postoperativ bei allen Patientinnen histopathologisch aufgearbeitet und damit die Tumordiagnose bestätigt.

Die histologische Aufarbeitung umfasste in der überwiegenden Anzahl der Fälle auch die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (79,6%) und des



Malignitätsgrads (86,9%). In den letzten Jahren wurde bei vielen Frauen ebenfalls die Expression des Her-2/neu Rezeptorproteins bestimmt.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur Planung der weiteren Therapie wurde ein Basis-Screening durchgeführt. Dieses beinhaltete üblicherweise eine Leber-sonographie, eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine Skelettszintigraphie.

### **3.3.2 Operative Therapie**

Das Ziel der primären Operation der Patientinnen bestand immer in der Entfernung des Tumors im Gesunden, d.h. mit einem mikroskopisch gemessenem Sicherheitsabstand vom Resektionsrand von mindestens 1mm für die invasive Tumorkomponente und von mindestens 5-10mm für die intraduktale Tumorkomponente („R0-Resektion“). Bis Anfang der 80er Jahre wurde zur Erreichung dieses Zieles überwiegend die modifizierte radikale Mastektomie, danach immer mehr die brusterhaltende Therapie eingesetzt.

Voraussetzungen für die brusterhaltende Therapie waren ein geeignetes Verhältnis von Tumor- zu Brustgröße, eine Verschieblichkeit gegenüber Muskulatur und Haut und eine Unifokalität bzw. -lokalität.

Wenn eine Exzision im Gesunden durch die erste Operation nicht sicher gewährleistet werden konnte, wurden gezielte Nachresektionen durchgeführt, gegebenenfalls auch eine sekundäre Mastektomie.

Gleichzeitig oder in einem zweiten Schritt erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle (70,72%) die ipsilaterale Axilladisektion mit der Entfernung der Lymphknoten der Level I und II, bei makroskopischem Befall der unteren Level zusätzlich des Levels III. Zur zuverlässigen Beurteilung des Nodalstatus wurde, vor allem seit den 90er Jahren, hierbei die Resektion von mindestens 10 Lymphknoten angestrebt. Bei 5,07% der Patientinnen wurden lediglich 1-3 Lymphknoten entfernt. Ursächlich für diese reduzierte Anzahl waren unterschiedliche Gründe, wie z.B. das Ablehnen der weiteren axillären Dissektion durch die Patientinnen oder die Unzumutbarkeit des längeren operativen Eingriffs im Falle eines schlechten Allgemeinzustands. 24,21% der Frauen erhielten ein Lymphknoten-Sampling, bei dem zwischen 4 und 9 Nodi reseziert wurden, und welches vor allem in den 70er und 80er Jahren als Alternative zur Axilladisektion favorisiert wurde. Alle gewonnenen Materialien wurden sorgfältig histopathologisch aufgearbeitet und untersucht.

### **3.3.3 Postoperative adjuvante Therapie**

#### **3.3.3.1 Strahlentherapie**

Zur Senkung des Lokalrezidivrisikos wurde obligat allen brusterhaltend operierten Patientinnen eine Radiatio nach abgeschlossenem Heilungsprozess empfohlen.

Die Bestrahlung der Restbrust erfolgte über 5-6 Wochen mit Cobalt-60-Gammastrahlung im tangentialen Strahlengang, wodurch eine homogene Durchstrahlung des Gewebes erreicht wurde. Je nach Tumorlokalisation wurden auch die jeweiligen Lymphabflussgebiete einbezogen.

Die angestrebte Gesamtdosis nach brusterhaltender Therapie betrug meist 50 Gray, unterteilt in Einzeldosen zu je 2 Gy. Alternativ wurde gerade in letzter Zeit auch eine Zielvolumendosis von 50,4 Gy eingesetzt, fraktioniert in Einzeldosen zu 1,8 Gy. Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko wurden zusätzlich mit Elektronen bestrahlt, wobei eine einmalige Boostdosis von 10 Gy auf das Tumorbett verabreicht wurde.

Eine zusätzliche Bestrahlung der Axilla wurde nicht durchgeführt.

Mastektomierte Patientinnen erhielten seit 1979 keine routinemäßige postoperative Bestrahlung mehr. Lediglich in den Fällen, in denen eine Resektion nicht sicher im Gesunden erreicht werden konnte, eine ausgeprägte Invasion der peritumoralen Lymphgefäße oder ein anderweitig erhöhtes Risiko vorlag, wurde ebenfalls eine adjuvante Radiatio der Brustwand durchgeführt. In diesen Fällen wurden Gesamtdosis und Einzelfractionen individuell festgelegt.

### **3.3.3.2 Chemotherapie**

Innerhalb der letzten Jahrzehnte änderten sich immer wieder die aktuellen Richtlinien zur Durchführung einer Polychemotherapie. Somit soll hier nur ein Überblick über die wichtigsten Chemotherapeutika und einige übliche verwendete Therapieschemata gegeben werden. Die Behandlung erfolgte gemäß den Empfehlungen des Tumorzentrums München.

Die Indikationsstellung war vornehmlich abhängig von der Anzahl der positiven Lymphknoten, dem Menopausenstatus und weiteren Tumorcharakteristika der Patientinnen. Bei nodal-negativen Patientinnen mit niedrigem Risiko wurde auf eine zytostatische Therapie verzichtet. Dagegen erhielten gewöhnlich alle prämenopausalen nodal-positiven Patientinnen und prämenopausale nodal-negative Patientinnen mit erhöhtem Risiko eine Chemotherapie, ebenso die meisten postmenopausalen nodalpositiven Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus. Postmenopausale nodalpositive Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus erhielten größtenteils nur eine adjuvante Hormontherapie.

Die Wahl des Therapieschemas wurde dabei von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten bestimmt.

Bei vielen Patientinnen erfolgte die Verabreichung im Rahmen einer klinischen Studie unter Berücksichtigung der jeweiligen Studienprotokolle.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verwendeten Therapieschemata.

Tabelle 1: Chemotherapieprotokolle

Kurzbezeichnung	Substanzen	Dosis/ Appl. / Intervall
AC-Paclitaxel (Henderson)	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	gefolgt von	
	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
CMF i.v.(Bonadonna)	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	5- Fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
CMF oral (Bonadonna)	Cyclophosphamid	100 mg/m <sup>2</sup> / p.o. / d1-14, q4w, 6 Zyklen
	Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	5- Fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
4x EC	Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
EC-Docetaxel	Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	gefolgt von	
	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
FEC100 (Bonneterre)	5- Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w
	Epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w
	Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w
FEC120 (Levine)	5- Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	Epirubicin	60 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	Cyclophosphamid	75 mg/m <sup>2</sup> / p.o. / d1-14, q4w, 6 Zyklen
NEAT	Epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	gefolgt von	
	Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 3 Zyklen
	Methotrexat	60 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 3 Zyklen
	5- Fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 3 Zyklen

### **3.3.3.3 Hormontherapie**

Bei postmenopausalen Patientinnen mit positivem Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus wurde als alleinige systemische adjuvante Behandlung oder im Anschluß an eine zytostatische Therapie eine Hormontherapie mit Antiöstrogenen (Tamoxifen) durchgeführt. Bei Kontraindikationen gegen oder Nebenwirkungen unter Tamoxifen wurde in den letzten Jahren auf einen Aromatasehemmer umgestellt. Die Einnahmedauer betrug jeweils 5 Jahre bei einer Tagesdosis von 20 mg Tamoxifen oral.

Praemenopausale rezeptorpositive Patientinnen mit erhöhtem Risiko wurden statt einer Chemotherapie oder zusätzlich zu der zytostatischen Therapie mit GnrH-Analoga über 2 Jahre behandelt. Als Ergänzung erhielten sie ebenfalls das Antiöstrogen Tamoxifen.

### **3.3.3.4 Trastuzumab (Herceptin)**

Unter Studienbedingungen erhielten einige geeignete Patientinnen mit überexprimierten Her-2/neu Rezeptorstatus außerdem den monoklonalen Antikörper Herceptin. Die Therapie erfolgte sowohl als Monotherapie als auch unter Einbindung in eine Chemotherapie.

### 3.3.4 Tumornachsorge

Als Basisuntersuchungen wurden postoperativ zur Abschätzung der Prognose und weiteren Therapie eine Skelettszintigraphie, ein Röntgenthorax und eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt.

Danach stellten sich die entlassenen Patientinnen in regelmäßigen Abständen, bei Beschwerden jederzeit, in der onkologischen Klinikambulanz oder bei ihren Hausärzten bzw. Gynäkologen vor. Der Verlauf auswärts examinierter Patientinnen wurde von den zuständigen weiterbehandelnden Ärzten erfragt.

Die Nachuntersuchungen erfolgten in den ersten zwei Jahren in vierteljährlichen Abständen, in den darauf folgenden 3 Jahren in halbjährlichen Intervallen und danach einmal im Jahr.

Sie beinhalteten immer eine sorgfältige klinische Untersuchung, insbesondere der Brust und der Lymphabflussgebiete beidseitig, und eine ausführliche Befragung der Patientinnen.

Zusätzlich wurden verschiedene apparative Untersuchungen durchgeführt: In den ersten 3 Jahren halbjährliche, in den folgenden Jahren jährliche Mammographiekontrollen, zusätzlich halbjährliche gynäkologische Untersuchungen. Eine Sonographie der operierten und der gesunden Mamma und ihrer jeweiligen Lymphabflussgebiete fand jährlich statt.

Dieses Vorgehen entsprach den Empfehlungen des Tumorzentrums München.

Im Falle des Ausscheidens einer Patientin aus der Nachsorge wurden Zeitpunkt und Grund dokumentiert. Im Todesfall wurde die Todesursache festgehalten und zur Sicherheit mit dem Eintrag im Tumorregister verglichen.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Lebenden betrug 73 Monate.

### 3.3.5 Rezidivdiagnostik und –therapie

Lokale oder regionäre Rezidive wurden histologisch gesichert.

Bei einer etwaigen Fernmetastasierung wurde die Verdachtsdiagnose durch den Einsatz verschiedener apparativer Untersuchungsmethoden mit höchstmöglicher Wahrscheinlichkeit bestätigt oder ausgeschlossen. Je nach betroffenem Organ und Symptomen kamen hierbei Ultraschalluntersuchungen, Skelettszintigraphien, Röntgenaufnahmen, Computertomographien oder Magnetresonanztomographien zum Einsatz. Außerdem konnte durch klinisch-chemische Untersuchungen, wie z.B. der Bestimmung der alkalischen Phosphatase oder gamma-GT, ein orientierendes Bild über den Gesamtverlauf gewonnen werden.

Die Therapie der lokalen und regionären Rezidive erfolgte entweder rein operativ oder in Kombination mit einer systemischen Therapie oder Strahlentherapie. Das Ausmaß der operativen Entfernung wurde von der vorausgegangenen Primäroperation und der Größe und Lokalisation des Rezidivtumors abhängig gemacht. Primär brusterhaltend operierte Patientinnen wurden bei lokalen Rezidiven nachreseziert oder sekundär mastektomiert, bei bereits primär mastektomierten Patientinnen wurde durch eine großzügige Resektion eine Rezidiventfernung im Gesunden mit ausreichendem Sicherheitsabstand angestrebt. Regionäre Rezidive wurden ebenfalls entsprechend ihrer Größe mit dem Ziel der R0-Resektion chirurgisch saniert. Patientinnen, die noch nicht primär nachbestrahlt worden waren, erhielten nun eine postoperative Radiatio. In einigen Fällen wurde eine erneute Chemotherapie und/oder eine hormonelle Behandlung durchgeführt.

Fernmetastasen wurden je nach dem Ort ihres Auftretens behandelt. Skelettmetastasen wurden in der Regel bestrahlt und zusätzlich systemisch mit einer Hormontherapie behandelt, bei einigen Patientinnen auch mit einer Chemotherapie. Additiv erfolgte bei Knochenmetastasen in letzter Zeit zunehmend die Gabe von Bisphosphonaten. Hautmetastasen wurden bei vereinzeltm Auftreten exzidiert und nachfolgend ebenfalls einer Bestrahlung und einer systemischen Therapie zugeführt. Viszerale Metastasen wurden vorwiegend systemisch behandelt, unter Umständen bestand die Notwendigkeit durch eine Operation das lokale Tumorgeschehen einzudämmen.

Aufgrund der Gesamtprognose bei einer Generalisierung der Erkrankung stand bei der palliativen Behandlung der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund.

## 3.4 Auswertung

### 3.4.1 Klinische Auswertung

#### 3.4.1.1 Histologie

Die Operationspräparate wurden an den klinikeigenen Laboren der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (bis 1987) und der I. Frauenklinik der Universität München (ab 1987) histopathologisch aufbereitet und beurteilt. Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren wurden gemäß der WHO-Definition und der von BÄSSLER vorgeschlagenen Einteilung vorgenommen:<sup>(10,119)</sup>

- I. Duktale Karzinome
  - A Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom
    1. solides, szirröses und medulläres Karzinom
    2. adenomatöses (adenoides) Karzinom
  - B Intraduktales Karzinom
    1. nicht-invasives Karzinom
    2. Komedokarzinom
    3. solides und kribiformes Karzinom
    4. papilläres und intrazystisches Karzinom
    5. Morbus Paget
  - C Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung
    1. muzinöses 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



### **3.4.1.2 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung erfolgte nach dem pTNM-System der UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer).<sup>(102)</sup> Im Jahr 2002 erfolgte eine Aktualisierung des pTNM-Systems, welche in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht verwendet wurde, da die Erstopoperationen unseres Kollektivs sämtlich vor dieser Aktualisierung stattfanden. Eine Beschreibung der jeweiligen Stadien findet sich im Anhang, Seite 104.

Außerdem wurde alternativ zur Klassifizierung des Lymphknotenstatus gemäß dem pN-System der 5. Auflage eine Unterteilung der befallenen Lymphknoten nach der in der 6. Auflage empfohlenen Einteilung vorgenommen. Diese unterscheidet zwischen keinem, 1-3, 4-9 und mehr als 9 metastasierten Lymphknoten.<sup>(3)</sup>

### **3.4.1.3 Grading**

Für die Beurteilung des pathomorphologischen Malignitätsgrads wurde das Bloom-Richardson-System des histologischen Gradings verwendet.<sup>(12)</sup>

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- GX: nicht beurteilbar

### **3.4.1.4 Hormonrezeptoren**

Es wurde sowohl eine Bestimmung des Östrogen- als auch des Progesteronrezeptorstatus durchgeführt. Die Rezeptoren wurden dabei auf biochemischem, seit 1989 auch auf immunhistochemischen Weg nachgewiesen. Bei der biochemischen Nachweismethode galten 20 fmol/mg als semiquantitative Nachweisgrenze. Reagierten mehr als 10% der Tumorzellkerne bei einer Anfärbung des Östrogenrezeptors und/oder des Progesteronrezeptors positiv, wurde ein Karzinom als hormonrezeptorpositiv eingestuft.

### **3.4.1.5 Bestimmung des Her-2/neu-Status**

Zusätzlich wurde in letzter Zeit zunehmend eine Bestimmung des Her-2/neu-Rezeptorstatus durchgeführt. Der Nachweis erfolgte ebenfalls durch immunhistochemische Untersuchung. Zeigten mehr als 10% der Tumorzellen eine zirkuläre Reaktion ihrer Zellmembran von schwacher bis starker Intensität wurde der Tumor als positiv gewertet. Von einer Her-2/neu-Überexpression wurde bei einer starken Intensität (3+) der Reaktion ausgegangen.

### **3.4.1.6 Rezidiveinteilung**

Beim Auftreten von Rezidiven wurde zwischen der lokalen, regionären oder generalisierten Form unterschieden. Die Zuordnungen erfolgten gemäß dem im Folgenden beschriebenen Schema.

**Lokale Rezidive:** Wiederkehr des Karzinoms in der behandelten Brust zwischen der Mitte des Sternums, der vorderen Axillarlinie sowie unterhalb der Fossa infraklavikularis und oberhalb der 7. Rippe (bei brusterhaltender Therapie). Außerdem Rezidive an der Pektoralismuskulatur oder an den Faszien des Muskulus serratus lateralis und Muskulus obliquus externus.

**Regionäre Rezidive:** Erneuter oder erstmalig auftretender Befall der ipsilateralen axillären Lymphknoten zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie oder der ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten. Außerdem befallene ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna.

**Generalisierte Rezidive:** Jedes Auftreten von Metastasen außerhalb der oben genannten Grenzen.

Trat zeitgleich neben einer anderen Rezidivlokalisierung eine Generalisierung auf, wurde der betreffende Fall den generalisierten Rezidiven zugeordnet.

Bei einem gleichzeitigen Auftreten eines lokalen und regionären Rezidives fand eine Zuordnung zu den regionären Rezidiven statt.

## **3.4.2 Statistische Auswertung**

### **3.4.2.1 Datenerhebungsbögen**

Die ausführliche kontinuierliche Dokumentation der Patientendaten umfasste sämtliche prae-, peri- oder postoperativ durchgeführten Untersuchungen und Therapien sowie die Ergebnisse der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen. Postoperative oder strahlentherapeutisch bedingte Komplikationen wurden ebenfalls festgehalten. Unvollständige Unterlagen wurden nach Möglichkeit vervollständigt, indem ein Fragebogen an die behandelnden Ärzte versandt wurde. Im Falle des Ausscheidens aus der Nachsorge wurden Datum und Grund dokumentiert.

Im Falle der in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen ist die letzte Nacherhebung 1990 dokumentiert worden, eine aktuelle Überarbeitung war in diesen Fällen aufgrund der zwischenzeitlichen Klinikschließung nicht möglich.

Als eigener Beitrag zur Fortführung der longitudinalen Studie wurde die umfassende Neudokumentation aller innerhalb von 2 Jahren in der I.UFK erstbehandelten

Mammakarzinom-Patientinnen durchgeführt, sowie die Auswertung sämtlicher fortlaufender Folgeerhebungen aller sich an der I.UFK in der onkologischen Nachsorge befindenden Patientinnen, inklusive der Dokumentation von Rezidiven und ihrer Behandlung, bzw. ihres Verlaufs. Außerdem erfolgte eine Anpassung der Datenbank an die sich ändernden Anforderungen, beispielsweise durch den Einsatz neuartiger Therapiemethoden.

Eine Abbildung der verwendeten Mamma-Datenerhebungsbögen findet sich im Anhang, Seite 101.

#### **3.4.2.2 Statistische Methoden**

Die erhobenen Daten aller Patientinnen wurden mittels einer Datenbank erfasst und gespeichert. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und, falls erforderlich, eine Fehlerkorrektur statt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Version 12.0.

Für die Darstellung von Überlebenskurven wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet, die auf einer univariaten Überlebensschätzung basiert.<sup>(58)</sup> Startereignis war in unserer Untersuchung der Tag der primären chirurgischen Therapie des Brustkrebs, das Zielereignis bestand je nach Fragestellung entweder in dem Tod der Patientin als Folge ihres Mammakarzinoms oder der Entwicklung eines regionären Rezidivs.

Die erhaltenen Kurven der Teilkollektive wurden mittels des log-rank-Tests verglichen, wobei  $p \leq 0,05$  als signifikanter Wert definiert wurde.

Zur multivariaten Analyse wurde das Cox-Regressions-Modell im sequentiellen Ausschlussverfahren verwendet.<sup>(22)</sup>

## **4 ERGEBNISSE**

Alle folgenden Auswertungen basieren grundsätzlich auf der Grundgesamtheit n= 2961. Sollten für einzelne Berechnungen weniger Daten zur Verfügung gestanden haben, ist die jeweils zugrunde gelegte Anzahl n immer angegeben. Prozentuale Angaben beziehen sich dann auf diese verfügbare Anzahl.

### **4.1 Patientinnencharakteristika**

#### **4.1.1 Altersverteilung**

Die Altersverteilung der Patientinnen bezieht sich auf das jeweilige Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Das Alter der jüngsten Patientin betrug 23 Jahre, das der ältesten 91 Jahre. Das mediane Alter unseres Krankengutes lag bei 56,0 Jahren.

Die meisten erstdiagnostizierten Erkrankungen traten bei den 45 - 49jährigen mit 14,2% und bei den 55 - 59jährigen mit 13,5% auf, gefolgt von den 50 - 54jährigen mit 13,1% und den 60 - 64jährigen mit 12,0%.

Bezogen auf Lebensjahrzehnte erkrankten am häufigsten Frauen im Alter von 50 bis 60 Jahren (26,6%), zwischen 40 und 50 Jahren waren es 23,5% und 22,2% der Betroffenen waren zwischen 60 und 70 Jahren alt. Jünger als 40 Jahre waren lediglich 8,4% der Patientinnen.

Insgesamt traten 80,7% der Erkrankungen vor dem Erreichen des 70. Lebensjahres auf.

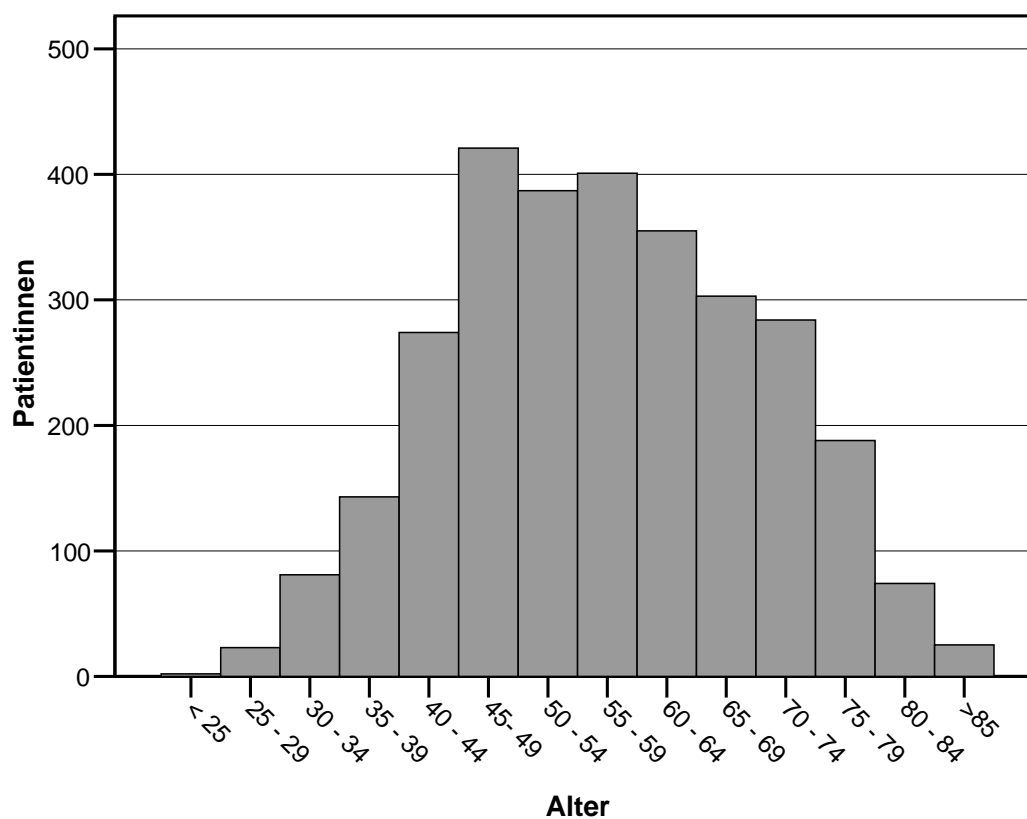


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen in Jahren, n=2961

Tabelle 2 zeigt die Altersverteilung unseres Kollektivs im Detail.

Tabelle 2: Prozentuale Altersverteilung der Patientinnen

Alter in Jahren	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
< 25	2	,1	,1
25 – 29	23	,8	,8
30 – 34	81	2,7	3,6
35 – 39	143	4,8	8,4
40 – 44	274	9,3	17,7
45- 49	421	14,2	31,9
50 – 54	387	13,1	45,0
55 – 59	401	13,5	58,5
60 – 64	355	12,0	70,5
65 – 69	303	10,2	80,7
70 – 74	284	9,6	90,3
75 – 79	188	6,3	96,7
80 – 84	74	2,5	99,2
>85	25	,8	100,0
<i>Gesamt</i>	2961	100,0	

### 4.1.2 Menopausaler Status

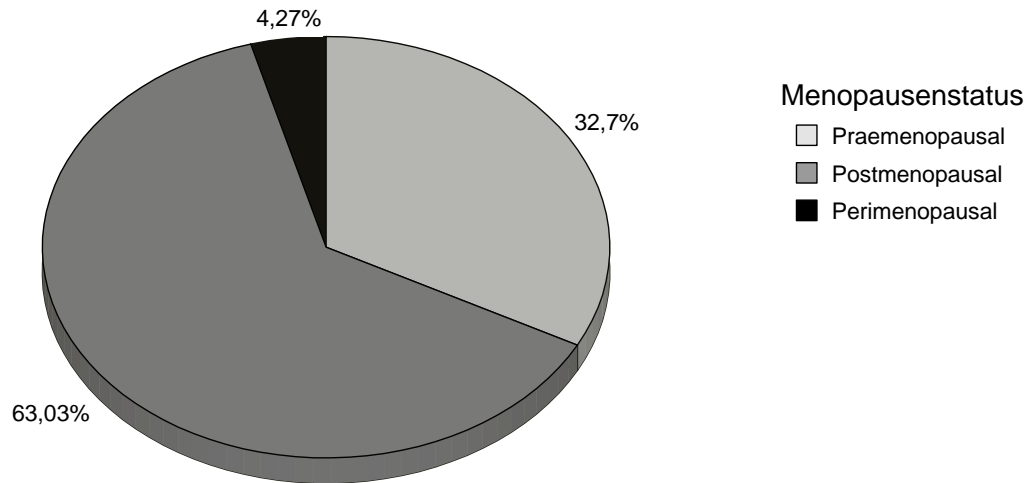


Abbildung 3: Endokriner Status bei Erstdiagnose in Prozent, n=2948

Der größte Teil der Patientinnen mit bekanntem Menopausenstatus (n=2948) befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Postmenopause (n=1858, 63,03%). Prämenopausal waren 984 Patientinnen (32,70%), perimenopausal (d.h. ein Jahr mit großen Pausen zwischen den einzelnen Perioden) 126 Frauen (4,27%). Bei nur 13 Patientinnen unserer Untersuchungsgruppe war der Menopausenstatus unbekannt.

### 4.1.3 Familiäre Vorbelastung

Die Mehrheit der erkrankten Frauen waren nicht familiär vorbelastet (n=2478, 83,7%). Bei 467 (15,8%) war mindestens ein weiterer Fall von Brustkrebs im direkten Verwandtschaftskreis aufgetreten. In 35,3% von diesen Fällen handelte es sich hierbei um die Mutter der Patientin. Ebenfalls häufig war hier mit 21,2% die Tante betroffen, gefolgt von der Schwester mit 19,1%. Sowohl Mutter als auch Tante waren in 10,1% der Fälle mit familiärer Vorbelastung erkrankt.

*Tabelle 3: Weiteres Vorkommen von Brustkrebs in der Familie*

		Häufigkeit	Prozent
Familiäre Vorbelastung	Keine	2478	83,7
	Mutter	165	5,6
	Schwester	89	3,0
	Großmutter	51	1,7
	Tante	99	3,3
	Mutter und Schwester	10	,3
	Mutter und Großmutter	6	,2
	Mutter und Tante	47	1,6
	unbekannt	16	,5
	<i>Gesamt</i>		2961

### 4.1.4 Tumorlokalisation

#### 4.1.4.1 Brustseite

*Tabelle 4: Verteilung bezüglich der Brustseite*

		Häufigkeit	Prozent
Seite	Links	1540	52,0
	Rechts	1421	48,0
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Bei 1540 Patientinnen trat ihr Karzinom auf der linken Brustseite auf, wogegen 1421 Patientinnen auf der rechten Seite betroffen waren. Es zeigte sich somit ein geringgradig höherer Befall der linken Brust.

#### 4.1.4.2 Quadranten

Die häufigsten Tumoren wurden im oberen äußeren Quadranten der Brust gefunden (43,9%), ebenfalls gehäuft waren der obere innere Quadrant (13,1%) und der Bereich zwischen den oberen Quadranten (11,4%) betroffen. Eher selten trat die Erkrankung dagegen im unteren inneren Quadranten (4,9%) sowie in seinen angrenzenden Zwischenbereiche (innen 1,9%, außen 3,6%) auf. Die genaue Verteilung der Tumoren auf die einzelnen Bereiche der Brust zeigt die folgende Tabelle 5.

Tabelle 5: Verteilung bezüglich der Quadranten und ihrer Zwischenbereiche, n=2953

		Häufigkeit	Prozent
Tumorlokalisation	Oben-außen	1297	43,9
	Unten-außen	248	8,4
	Unten-innen	144	4,9
	Oben-innen	386	13,1
	Zentral	172	5,8
	Außen zwischen den Quadranten	208	7,0
	Unten zwischen den Quadranten	105	3,6
	Innen zwischen den Quadranten	57	1,9
	Oben zwischen den Quadranten	336	11,4
	<i>Gesamt</i>	2953	100,0

#### 4.1.5 Operationsart

Bei der Mehrzahl der Frauen unseres Kollektivs wurde eine primäre Mastektomie durchgeführt (52,5%), bei 20 Patientinnen (0,7%) sogar eine Mastektomie nach Halsted. 46,8% (n=1385) wurden primär brusterhaltend operiert.

Bei diesen brusterhaltend therapierten Frauen mussten jedoch in 35,8% (n=496) der Fälle im Anschluss weitere operative Eingriffe durchgeführt werden. Zeigte die postoperative histologische Untersuchung ein Heranreichen des Tumorgewebes bis nahe an den Resektionsrand oder war dieser sogar mit betroffen, wurden soweit möglich Nachresektionen durchgeführt (9,1% der Patientinnen mit BET, n=121). Eine sekundäre Mastektomie (20,8% der BET-Fälle, n=288) war in der Regel dann unvermeidbar, wenn eine Entfernung des Tumors im Gesunden auch durch gezielte Nachresektionen nicht mehr gewährleistet werden konnte oder die Größenverhältnisse der Brust keine Nachresektionen mehr zuließen. Sekundäre Lymphonodektomien betrafen meist



diejenigen Patientinnen, bei denen die Dignität des Tumors zum Operationszeitpunkt nicht sicher festgestellt werden konnte und die Malignität erst durch die nachfolgende feingewebliche Untersuchung bestätigt wurde (6,3%, n=87). Ein geringer Teil dieser Patientinnen entschieden sich trotz gegensätzlichem ärztlichen Rat gegen einen weiteren operativen Eingriff (2,0%, n=28).

*Tabelle 6: Operatives Vorgehen*

		Häufigkeit	Prozent
Operationsart	BET (brusterhaltende Therapie)	861	29,1
	BET + sekundäre Nachresektion	121	4,1
	BET + sekundäre Mastektomie	288	9,7
	BET + sekundäre Lymphonodektomie	87	2,9
	BET – sekundäre Nachresektion abgelehnt	2	,1
	BET – sekundäre Mastektomie abgelehnt	26	,9
	Mastektomie Halsted	1555	52,5
	Mastektomie + Aufbau	20	,7
		1	,0
	<i>Gesamt</i>	2961	100,0

In Tabelle 7 wurde zur Vereinfachung die Gesamtzahl aller brusterhaltend operierten Patientinnen allen mastektomierten Patientinnen gegenübergestellt.

*Tabelle 7: Verteilung brusterhaltende Therapie (BET) versus Mastektomie*

		Häufigkeit	Prozent
Operationsart	BET	1097	37,0
	Mastektomie	1864	63,0
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

## 4.1.6 Histologie

### 4.1.6.1 Tumortyp

Die Untersuchung unseres Patientinnenkollektivs hinsichtlich der feingeweblichen Charakteristika der Tumoren ergab die in Tabelle 8 gezeigte Verteilung. Hierbei stellten die duktales Karzinome mit 83,0% der Karzinome den bei weitem größten Anteil dar, in 15,6% der Fälle traten lobuläre Karzinome auf. Ein Sarkom wurde nur bei 6 der betroffenen Frauen diagnostiziert (0,2%). Bei 1,1% der Patientinnen konnte ihr Tumor keiner Einteilung zugeordnet werden oder es lagen lückenhafte Angaben zur Histologie vor.

Tabelle 8: Verteilung der histologischen Tumortypen

		Häufigkeit	Verteilung insgesamt in %	Verteilung der klassifizierten Tumore in %
Histologie	Duktales Karzinom	2459	83,0	84,0
	Lobuläres Karzinom	462	15,6	15,8
	Sarkom	6	,2	,2
<i>Gesamt klassifiziert</i>		2927	98,9	100,0
<i>Gesamt</i>	unklassifiziert	34	1,1	
		2961	100,0	

#### 4.1.6.2 Tumorstadium

Bei der histologischen Untersuchung der Tumoren unserer Untersuchungsgruppe fanden sich hinsichtlich der Tumorgöße die in Tabelle 9 gezeigten Werte.

Tabelle 9: Tumorgöße

		Häufigkeit	Prozent
pT 1	pT 1a	118	4,0
	pT 1b	364	12,3
	pT 1c	1242	41,9
pT 2		1077	36,4
pT 3		94	3,2
pT4		66	2,2
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Die meisten Karzinome wiesen somit zum Operationszeitpunkt einen maximalen Durchmesser von 2cm (Stadium pT 1, 58,2%) auf, unter diesen waren am häufigsten die Tumore des Stadiums pT 1c vertreten (41,9%), d.h. diejenigen mit einer Größe von 1-2cm. Zwischen 2 und 5cm Größe (pT 2) waren 36,4% der Karzinome. Relativ selten wurde ein Brustkrebs mit einer Größe über 5 cm (pT 3, 3,2%) oder einer Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut (pT 4, 2,2%) gefunden.

Eine Gegenüberstellung der prognostisch günstigeren Stadien pT 1a-c und der fortgeschritteneren Stadien pT 2-4 ist in der folgenden Tabelle 10 erfolgt. Hieraus wird ersichtlich, dass zwar mit 58,2% der Großteil der Patientinnen bereits in einem frühen Stadium (pT 1) operiert werden konnte, jedoch bei 41,8% der Betroffenen die Tumorerkrankung bereits fortgeschritten war (pT 2-4).

Tabelle 10: Prozentuale Verteilung der Größenstadien unter Zusammenfassung der Stadien pT2-pT4

		Häufigkeit	Prozent
Tumorgöße	pT1	1724	58,2
	pT2-4	1237	41,8
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

In Abbildung 4 soll die prozentuale Verteilung der Stadien noch einmal graphisch verdeutlicht werden.

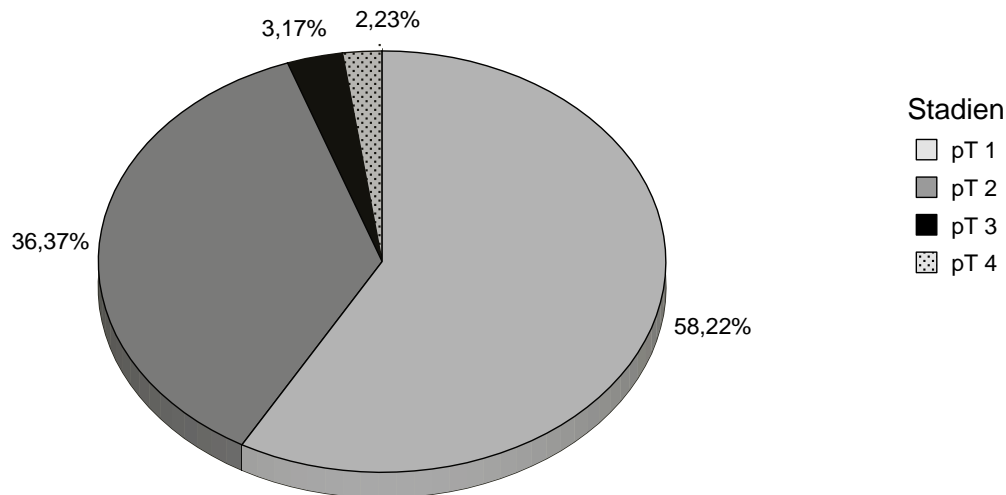


Abbildung 4: Verteilung der Größenstadien unter Zusammenfassung von pT 1a-c zu pT 1, n=2961

#### 4.1.6.3 Absetzungsrand

Unter Berücksichtigung der Fälle mit bekanntem Absetzungsrand, konnte die angestrebte R0-Resektion, d.h. die sichere Entfernung des Tumors im Gesunden, in 81,5% der Fälle erreicht werden (n=2208 von n-bekannt=2710). Bei 194 Patientinnen (7,2% der bekannten Fälle) waren Karzinomzellen bis an den Absetzungsrand nachweisbar. Die Resektion einer den invasiven Tumor begleitenden In-situ-Komponente war in 5,6% der Fälle nicht restlos gelungen. Tabelle 11 zeigt die prozentuale Verteilung des Gesamtkollektivs unter zusätzlicher Berücksichtigung der unbekanntenen Fälle.

Tabelle 11: Histologische Beurteilung der Resektionsränder

	Häufigkeit	Prozent
Resektionsrand frei	2404	81,2
bis an den Rand	194	6,6
in situ bis an den Rand	112	3,8
unbekannt	251	8,5
<i>Gesamt</i>	2961	100,0

#### 4.1.6.4 Multifokalität und Multizentrität der Tumoren

Als Multifokalität wurde das Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bezeichnet. Mit dem Begriff der Multizentrität wurde dagegen das Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten beschrieben. In unserem Kollektiv traten am häufigsten Karzinome mit nur einem Ausbreitungsort auf (d.h. unifokal und unizentrisch). Diese machten unter den Fällen mit bekanntem Ausbreitungsmodus einen prozentualen Anteil von 66,9% aus. Wurden weitere getrennte Karzinomherde gefunden, befanden sich diese am häufigsten im selben Quadranten (22,3%), d.h. multifokal. Deutlich seltener wurde eine Multizentrität gefunden (6,6%) und in lediglich 4,2% der Fälle waren getrennte Karzinomherde sowohl im selben als auch in einem anderen Quadranten nachweisbar. In Tabelle 12 werden wiederum Patientinnen mit unbekannter Verbreitung ihres Tumors in die Berechnungen einbezogen.

Tabelle 12: Tumorfokalität und -zentrität

	Häufigkeit	Prozent
Tumorverteilung unifokal und unizentrisch	1833	61,9
multizentrisch	181	6,1
multifokal	611	20,6
multifokal und multizentrisch	115	3,9
unbekannt	221	7,5
<i>Gesamt</i>	2961	100,0

#### 4.1.6.5 Lymphgefäßeinbruch

Die meisten Karzinome zeigten keinen Einbruch von Tumorzellen in die umgebenden Lymphgefäße (68,1% der bekannten Fälle, n-bekannt=2692). Eine geringgradige Lymphangiosis carcinomatosa in Tumornähe zeigte sich in 15,1% der bekannten Fälle, in 9,1% war diese sogar hochgradig nachweisbar. Bei weiteren 208 Patientinnen zeigten sich Karzinomzellen bereits in weiterer Entfernung von ihrem Tumor (7,7%).

Tabelle 13: Einbruch von Tumorzellen in die Lymphgefäße

		Häufigkeit	Prozent
Lymphangiosis	keine	1833	61,9
	gering in Tumornähe	407	13,7
	massiv in Tumornähe	244	8,2
	gering in Tumorferne	58	2,0
	massiv in Tumorferne	150	5,1
	unbekannt	269	9,1
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

#### 4.1.6.6 Blutgefäßeinbruch

Ein Einbruch von Tumorzellen in die umgebenden Blutgefäße wurde bei lediglich 202 Patientinnen gefunden, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 7,5% der Fälle mit bekanntem Blutgefäßeinbruch (n-bekannt=2678). In 92,5% dieser Fälle waren keine Karzinomzellen in den Blutgefäßen nachweisbar.

Tabelle 14: Einbruch von Tumorzellen in die Blutgefäße

		Häufigkeit	Prozent
Hämangiosis	keine	2476	83,6
	vorhanden	202	6,8
	unbekannt	283	9,6
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

#### 4.1.6.7 Grading

Bei der histologischen Untersuchung des nach Bloom und Richardson definierten Gratings<sup>(12)</sup> ergab sich für unsere Patientinnengruppe die in Tabelle 15 dargestellte prozentuale Verteilung.

Tabelle 15: Histologisches Grading

		Häufigkeit	Prozent
Grading	G 1	360	12,2
	G 2	1443	48,7
	G 3	769	26,0
	G x	389	13,1
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Werden bei der Auswertung lediglich die Fälle mit bekanntem histologischen Grading (G1-3) berücksichtigt, zeigen sich die in Abbildung 5 demonstrierten Prozentwerte. Hierbei wird deutlich, dass mehr als die Hälfte (56,1%) der Karzinome einen mittleren Malignitätsgrad, d.h. eine mäßige Differenzierung (Grad 2), aufwiesen. In lediglich 14,0% der Tumoren zeigte sich eine gute Differenzierung (Grad 1) und in 29,9% der Fälle fanden sich Tumore von hohem Malignitätsgrad (Grad 3).

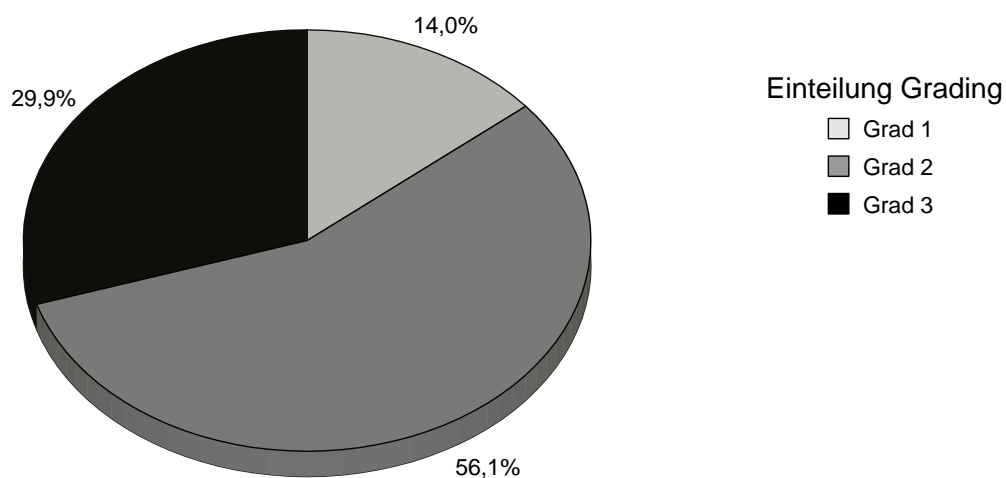


Abbildung 5: Histologisches Grading G1-3 in Prozent, n=2572

Stellt man zusätzlich noch die undifferenzierten Tumoren (G3) den gut und mäßig differenzierten Karzinomen (G1-2) gegenüber, ergeben sich die Prozentwerte in Tabelle 16.

Tabelle 16: Verteilung des Grading unter Zusammenfassung der Grade 1 und 2

		Häufigkeit	Prozentuale Verteilung gesamt	Prozentuale Verteilung G 1-3
Grading	G 1-2	1803	60,9	70,1
	G 3	769	26,0	29,9
Gesamt G 1-3		2572	86,9	100,0
	G x	389	13,1	
Gesamt		2961	100,0	



#### 4.1.6.8 Lymphknotenstatus

##### 4.1.6.8.1 Entfernte Lymphknoten

Bei allen Patientinnen unseres Kollektivs wurde, den Einschlusskriterien entsprechend, mindestens ein axillärer Lymphknoten entfernt, die umfassendste Resektion beinhaltete die Entfernung von 54 Lymphknoten. Durchschnittlich wurden dem ipsilateralen axillären Gewebe 13,0 Lymphknoten (=mediane Anzahl) entnommen. Bei einem Großteil der Patientinnen wurden hierbei mehr als 9 axilläre Lymphknoten entfernt ( $n > 9 = 2094$ ). Bei lediglich 150 Frauen wurde eine geringe Anzahl von bis zu 3 Lymphknoten reseziert, zwischen 4 und 9 Lymphknoten waren es bei 717 Betroffenen. Die prozentuale Aufteilung zeigt die folgende Abbildung 6.

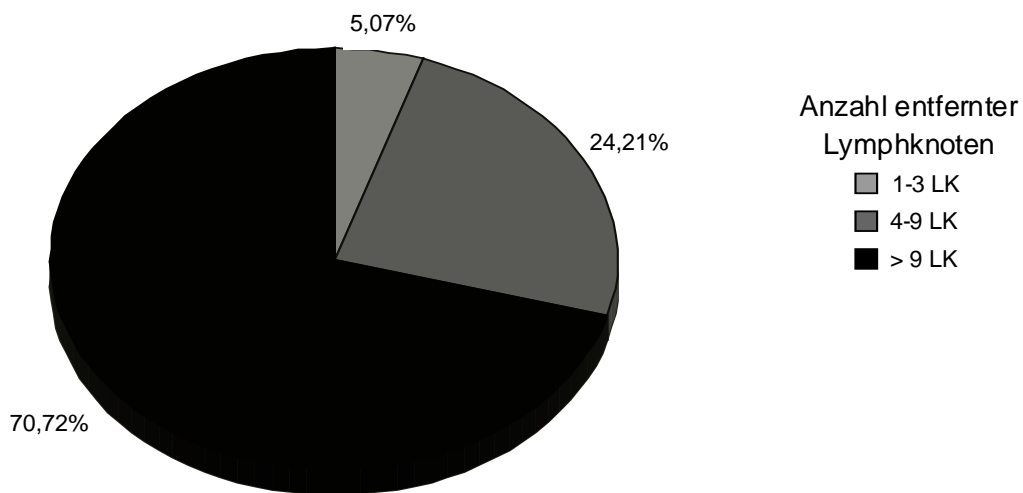


Abbildung 6: Anzahl der entfernten Lymphknoten,  $n=2961$

#### 4.1.6.8.2 Befallene Lymphknoten

Innerhalb unserer Untersuchungsgruppe wiesen 55,4% der Patientinnen zum Operationszeitpunkt einen negativen Lymphknotenstatus auf, bei 44,6% wurde mindestens ein positiver Lymphknoten im Operationspräparat nachgewiesen.

*Tabelle 17: Lymphknotenstatus unseres Patientinnenkollektivs*

		Häufigkeit	Prozent
Nodalstatus	negativ	1640	55,4
	positiv	1321	44,6
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Metastasen in beweglichen Lymphknoten, d.h. Im Stadium pN 1, fanden sich bei insgesamt 1180 Patientinnen (39,8%). Von diesen handelte es sich in 8,4% der Fälle lediglich um Mikrometastasen (bis zu 0,2cm Größe), so dass die Patientinnen dem Stadium pN 1a zugeordnet wurden. 91,6% dieser Patientinnen befanden sich im Stadium pN 1b, d.h. es war mindestens eine Metastase mit mehr als 0,2cm Größe bei der histologischen Gewebeuntersuchung nachgewiesen worden. Eine Tumorausssaat in 1-3 Lymphknoten (pN 1bi) zeigte sich bei 377 dieser Frauen, 100 Betroffene wiesen mehr als 3 Metastasen kleiner als 2cm (pN 1bii) auf. In 536 Fällen hatten die axillären Metastasen bereits die Lymphknotenkapsel durchbrochen (pN 1biii) und bei 68 Patientinnen übertraf ihre Ausdehnung einen Durchmesser von 2cm (pN 1biv). Lediglich in 4,8% fand sich bereits eine Fixierung der metastasierten Lymphknoten untereinander oder an umgebende Strukturen (pN 2). Diese Einteilung erfolgte gemäß der TNM-Klassifikation in der 5. Auflage, entsprechend der überwiegend gültigen Einteilung bei Erstdiagnose.<sup>(102)</sup>

Tabelle 18: Lymphknotenstatus

Lymphknotenstatus	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
pN 0	1640	55,4	55,4
pN1	1180	39,8	
pN 1a	99	3,3	58,7
pN 1b	1081	36,5	
pN 1bi	377	12,7	71,5
pN 1bii	100	3,4	74,8
pN 1biii	536	18,1	92,9
pN 1biv	68	2,3	95,2
pN 2	141	4,8	100,0
<i>Gesamt</i>	2961	100,0	

Eine graphische Darstellung der prozentualen Verteilung des nodulären Befalls gemäß der Einteilung in der aktuellen TNM-Klassifikation (6. Auflage) erfolgte in der folgenden Abbildung 7. In den meisten Fällen waren bei einem positiven Lymphknotenbefund nur 1-3 der Lymphknoten betroffen, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 55,4% (732 von n-nodalpositiv=1321). Bei 27,2% der Frauen mit positivem Nodalstatus fanden sich 4-9 betroffene Lymphknoten im Untersuchungsgewebe (359 von n-nodalpositiv=1321) und bei 17,4% der Patientinnen zeigten sich mehr als 9 metastasierte Lymphknoten (230 von nodalpositiv=1321).

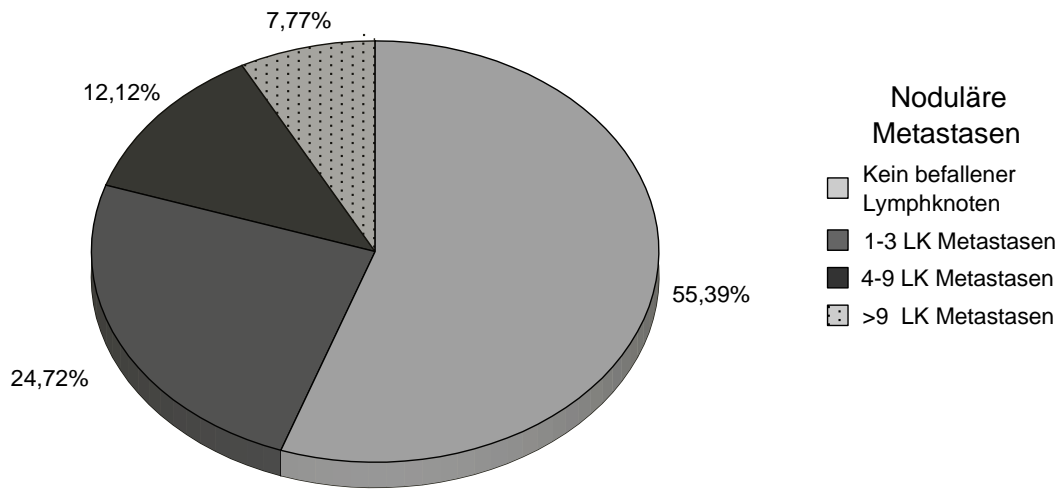


Abbildung 7: Lymphknotenmetastasen, n=2961

In folgender Tabelle 19 werden die prozentuale Verteilung und die Häufigkeiten der Anzahl nodulärer Metastasen zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 19: Anzahl nodulärer Metastasen

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Lymphknoten- metastasen	Keine Metastase	1640	55,4	55,4
	1-3 Metastasen	732	24,7	80,1
	4-9 Metastasen	359	12,1	92,2
	>9 Metastasen	230	7,8	100,0
<i>Gesamt</i>		2961	100,0	

#### 4.1.6.9 Hormonrezeptoren

Bei einer allgemeinen Unterteilung der Tumoren in hormonrezeptornegative und hormonrezeptorpositive Fälle zeigt sich, dass bei einem Großteil der Karzinome (52,9%) Hormonrezeptoren nachweisbar waren. Als hormonrezeptorpositiv wurden hierbei alle Tumoren gewertet, die entweder Östrogen-Rezeptoren, Progesteron-Rezeptoren oder auch beide Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche aufwiesen. Bei 604 der Patientinnen war der Rezeptorstatus unbekannt, d.h. eine Beurteilung dessen war nicht möglich oder es war keine diesbezügliche Untersuchung erfolgt.

Tabelle 20: Hormonrezeptoren

		Häufigkeit	Prozent	Bekannte Fälle in %
Rezeptorstatus	negativ	792	26,7	33,6
	positiv	1565	52,9	66,4
	<i>Gesamt</i>	2357	79,6	100,0
	unbekannt	604	20,4	
<i>Gesamt</i>		2961	100,0	

In Tabelle 21 wurde zusätzlich eine Aufschlüsselung nach den jeweiligen Hormonrezeptoren durchgeführt. Wie dort erkennbar, erfolgte bei unseren Patientinnen öfter ein Nachweis von Östrogen- als von Progesteronrezeptoren (45,3% versus 39,2%). Etwa in einem Fünftel der Fälle (20,3% und 20,4%) war der Rezeptorstatus jeweils unbekannt.

Tabelle 21: Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus

		Häufigkeit	Prozent	Bekannte Fälle in %
Östrogen-Rezeptor	negativ	1020	34,4	43,2
	positiv	1340	45,3	56,8
	<i>Gesamt</i>	2360	79,7	100,0
	unbekannt	601	20,3	
<i>Gesamt</i>		2961	100,0	
Progesteron-Rezeptor	negativ	1196	40,4	50,8
	positiv	1160	39,2	49,2
	<i>Gesamt</i>	2356	79,6	100,0
	unbekannt	605	20,4	
<i>Gesamt</i>		2961	100,0	

Die Beurteilung des Rezeptorstatus wurde erst im Laufe unseres Untersuchungszeitraums als Routineuntersuchung etabliert, so dass sich zu

verschiedenen Zeitpunkten prozentuale Schwankungen hinsichtlich der untersuchten Tumore ergeben. Diese zeitliche Entwicklung ist in der folgenden Tabelle 22 dargestellt. So wurden bis zum Jahr 1981 im Durchschnitt nur bei 37,9% der Tumore Hormonrezeptoren nachgewiesen, zwischen 1981 und 1991 stieg dieser Anteil bereits auf 81,9% und in den letzten untersuchten 10 Jahren bis 2001 war der jeweilige Rezeptorstatus in 95,6% der Fälle bekannt.

Tabelle 22: Zeitliche Entwicklung der Bestimmung des Hormonrezeptorstatus

		Hormonrezeptorstatus			Gesamt
		negativ	positiv	unbekannt	
Operation	Bis 1981	81	75	308	464
	1981-1991	443	669	246	1358
	1991-2001	268	821	50	1139
<i>Gesamt</i>		792	1565	604	2961

#### 4.1.7 Postoperative adjuvante Therapie

Eine allgemeine Übersicht über die postoperative Nachbehandlung der Betroffenen zeigt Tabelle 23. Insgesamt erhielten 2230 unserer Patientinnen eine adjuvante Therapie (75,3%). In 24,2% der Fälle erfolgte keine weitere Behandlung (n=715), in 69 Fällen entgegen dem ärztlichen Rat (9,7% der Patientinnen ohne Nachbehandlung).

Tabelle 23: Adjuvante Therapie

		Häufigkeit	Prozent
Nachbehandlung	Radiatio	1193	40,3
	Chemotherapie	328	11,1
	Hormontherapie	193	6,5
	Radiatio + Chemoth.	263	8,9
	Radiatio + Hormonth.	247	8,3
	Chemoth. + Hormonth.	6	,2
	keine (abgelehnt)	69	2,3
	keine (Empfehlung)	646	21,8
	unbekannt	16	,5
	<i>Gesamt</i>		2961

#### 4.1.7.1 Strahlentherapie

Über die Hälfte (56,8%, n=1682) der Patientinnen unseres Kollektivs erhielt im Anschluss an die postoperative Heilungsphase eine Bestrahlung der Restbrust (nach brusterhaltendem Vorgehen) oder der Thoraxwand (nach Mastektomie). Bis zum Jahr 1979 wurde üblicherweise allen Frauen eine postoperative Radiatio empfohlen, nach diesem Zeitpunkt wurden mastektomierte Patientinnen in der Regel nicht mehr bestrahlt. Abbildung 8 zeigt eine allgemeine Übersicht über den Anteil der bestrahlten Frauen in unserem Kollektiv.

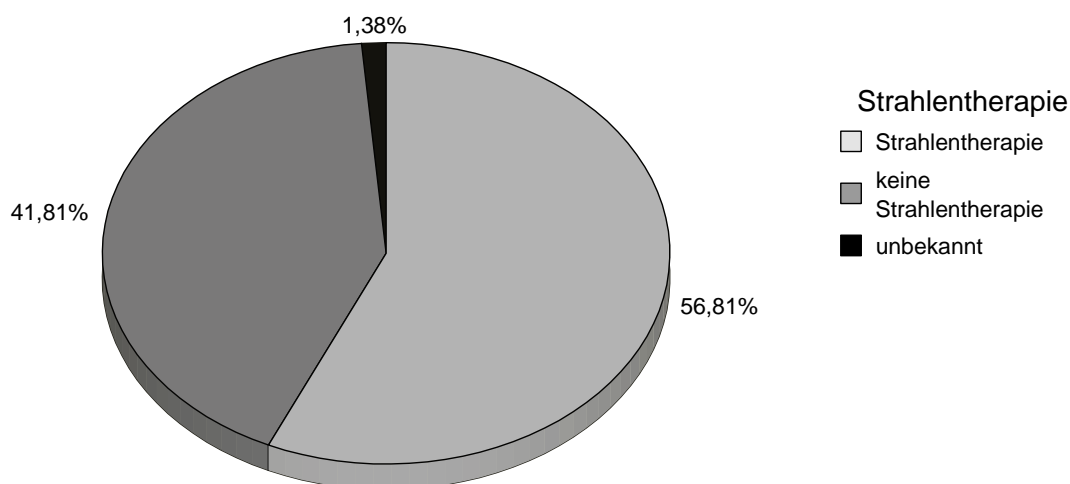


Abbildung 8: adjuvante Strahlentherapie, n=2961

In Tabelle 24 wird der Zusammenhang zwischen dem operativen Vorgehen und dem Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie verdeutlicht. So erhielten insgesamt 87,1% der brusterhaltend therapierten Patientinnen eine anschließende Bestrahlung, gegenüber lediglich 39,0% der mastektomierten Patientinnen.

Tabelle 24: Postoperative Strahlentherapie hinsichtlich der Operationsart

		Strahlentherapie			<i>Gesamt</i>
		ja	nein	unbekannt	
Operation	BET	955	104	38	1097
	Mastektomie	727	1134	3	1864
<i>Gesamt</i>		1682	1238	41	2961

Eine zusätzliche Berücksichtigung des Operationszeitpunktes erfolgte in Tabelle 25 wegen des ab dem Jahre 1979 geänderten Vorgehens bezüglich der adjuvanten Strahlentherapie bei mastektomierten Patientinnen. Es wird ersichtlich, dass bis zum Jahr 1979 noch 94,6% der mastektomierten Patientinnen bestrahlt wurden. Nach diesem Zeitpunkt reduzierte sich dieser prozentuale Anteil auf 26,9%. Bei den brusterhaltend operierten Frauen kam es ebenfalls prozentual zu einem Rückgang der strahlentherapierten Patientinnen, allerdings war dieser Unterschied mit einer Abnahme um 4,4% eher geringfügig (91,3% vor 1979, 86,9% nach 1979).

Tabelle 25: Strahlentherapie hinsichtlich des Operationszeitpunkts

Zeitpunkt		Strahlentherapie			<i>Gesamt</i>
		ja	nein	unbekannt	
vor 1979	BET	42	4	-	46
	Mastektomie	316	18	-	334
	<i>Gesamt</i>	358	22	-	380
nach 1979	BET	913	100	38	1051
	Mastektomie	411	1116	3	1530
	<i>Gesamt</i>	1324	1216	41	2581
<i>Gesamt</i>		1682	1238	41	2961



#### 4.1.7.2 Chemotherapie

Die Durchführung einer Chemotherapie wurde insgesamt bei 19,1% (n=565) der betroffenen Frauen begonnen, 7,3% (n=41) von diesen 565 Patientinnen brachen die Therapie jedoch aus unterschiedlichen Gründen vorzeitig ab. Die Mehrzahl der Patientinnen erhielt keine Chemotherapie (79,3%, n=2347).

Tabelle 26: Adjuvante Chemotherapie

		Häufigkeit	Prozent
Chemotherapie	komplett	524	17,7
	abgebrochen	41	1,4
	keine	2347	79,3
	unbekannt	49	1,7
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

#### 4.1.7.3 Hormontherapie

Im Ganzen erhielten 467 der 2961 Patientinnen eine anschließende Hormontherapie (15,8%), 97,7% (n=456) von ihnen in Form von Antiöstrogenen.

Tabelle 27: Adjuvante Hormontherapie

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Hormontherapie	Antiöstrogene	456	15,4	15,4
	andere	11	,4	15,8
	keine	2482	83,8	99,6
	unbekannt	12	,4	100,0
<i>Gesamt</i>		2961	100,0	

Analog zu Tabelle 22 auf Seite 50 wird in der folgenden Tabelle 28 die zeitliche Entwicklung der Hormontherapie während des untersuchten Zeitraums dargestellt. Bis zum Jahr 1981 wurde somit bei lediglich 2 der in diesem Zeitraum behandelten Patientinnen eine Hormontherapie durchgeführt (0,4%), zwischen 1981 und 1991 erfolgte eine Behandlung bereits in 14,6% der Fälle und bis zum Jahr 2001 wurde bei 23,4% der Frauen eine endokrine Therapie verordnet.

Tabelle 28: Zeitliche Entwicklung der Hormontherapie

		Hormontherapie				<i>Gesamt</i>
		Anti- östrogene	andere	keine	unbekannt	
Operation	Bis 1981	0	2	462	0	464
	1981-1991	195	3	1159	1	1358
	1991-2001	261	6	861	11	1139
<i>Gesamt</i>		456	11	2482	12	2961

#### 4.1.8 Komplikationen der Brustkrebstherapie

##### 4.1.8.1 Komplikationen nach operativer Therapie

Alle Frauen unserer Untersuchungsgruppe wurden den Einschlusskriterien entsprechend primär operativ behandelt (n=2961). Bei 2163 Patientinnen (73,0%) kam es postoperativ zu keinen Schwierigkeiten im Heilungsverlauf. Dagegen entwickelten 718 Patientinnen (24,3%) Komplikationen. Am häufigsten trat bei diesen Frauen eine Lymphzyste oder ein Serom auf (n=449, das entspricht 62,5% der Patientinnen mit Komplikationen), welche in der Regel eine Punktion erforderlich machten. 13,8% der Komplikationen (n=99) wurden durch ein Hämatom verursacht, 9,2% (n=66) von ihnen durch eine Wundinfektion, bzw. durch die Entwicklung eines Abszesses. In 55 Fällen kann es zu einer Sekundärheilung (7,7% der Patientinnen mit Komplikationen). Relativ selten erlitten die Frauen postoperativ eine Nachblutung (n=18), ein Ödem der Mamma (n=10) oder eine Kombination unterschiedlicher Komplikationen (n=18). 3 Frauen unseres Kollektivs verstarben postoperativ, 2 von ihnen aufgrund von Lungenembolien, 1 Frau erkrankte postoperativ an einer letal verlaufenden Pneumonie.

Tabelle 29: Postoperative Komplikationen

		Häufigkeit	Prozent
Komplikationen	Keine	2163	73,0
	Lymphzyste	240	8,1
	Serom	209	7,1
	Hämatom	99	3,3
	Infektion/Abszess	66	2,2
	Sekundärheilung	55	1,9
	Mammaödem	10	,3
	Nachblutung	18	,6
	Kombinationen	18	,6
	Tod post operationem	3	,1
	unbekannt	80	2,7
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

#### 4.1.8.2 Komplikationen nach Bestrahlung

Von den 2961 Frauen unseres Kollektivs erhielten 1682 Patientinnen (56,8%) eine anschließende Strahlentherapie. Von diesen zeigten sich bei 533 (31,7% der bestrahlten Frauen) postradiäre Komplikationen. Entwickelten die Frauen verschiedene radiär bedingte Komplikationen, wurden diese in der folgenden Auswertung einzeln berücksichtigt. Dadurch entsteht insgesamt eine Abweichung von der Gesamtzahl der Frauen n=2961 und eine prozentuale Gesamtsumme von mehr als 100%.

Tabelle 30: Radiäre Komplikationen

		Häufigkeit	Prozent
Komplikation	keine	2428	82,0
	Erythem	330	11,1
	Ödem	157	5,2
	Epidermiolyse	83	2,8
	Pigmentstörung	74	2,7
	Sklerose und Induration	36	1,2
	Teleangiektasien	27	,9
	Dermatitis	16	,5
	Tod	1	,0
	<i>Gesamt</i>		3152

Am häufigsten kam es postradiär zu der Entwicklung eines Hauterythems (n=330), gefolgt von einem Ödem der Mamma (n=157). Eine Epidermiolyse der Haut wurde in

83 Fällen beobachtet, bei 74 Patientinnen traten Pigmentstörungen auf. Vergleichsweise selten kam es zu einer Sklerose und Induration des Brustgewebes (n=36), zu Teleangiectasien (n=27) oder zu einer Dermatitis des bestrahlten Areals (n=16).

In einem Fall musste im Verlauf der Radiatio der Tod aufgrund eines akut auftretenden massiven Larynxödems verzeichnet werden.

#### **4.1.8.3 Extramammäre Komplikationen**

Bei 102 Patientinnen (3,4%) traten weitere Komplikationen außerhalb des Brustbereichs auf. Störungen im Nervenbereich fanden sich in insgesamt 28 Fällen, wobei sich häufiger sensorische (n=24) als motorische (n=4) Beeinträchtigungen fanden. 32 Frauen klagten über eine Bewegungseinschränkung im Schultergelenk, 7 Patientinnen erlitten eine Knochennekrose und/oder -fraktur. Am häufigsten wurde eine Pneumonitis oder auch eine Lungenfibrose beobachtet (n=43), die auf die adjuvante Strahlentherapie zurückzuführen war.

#### **4.1.8.4 Das Armödem**

88,9% unserer Patientinnen entwickelten postoperativ oder postradiär kein Lymphödem des gleichseitigen Armes. In insgesamt 11,1% der Fälle kam es zu einer Lymphabflussstörung, wobei es bei 7,0% der Frauen lediglich zu einer Umfangsvermehrung bis zu 2cm kam (Ödem Grad 1). Bei 3,4% der Patientinnen wurden Vergrößerungen des Umfangs zwischen 2 und 6 cm gemessen, 21 Frauen bildeten ein Armödem dritten Grades (=Umfangsvergrößerung von 6-8 cm) aus (0,7%). Keine Patientin unseres Kollektivs erlitt ein Lymphödem, dessen Ausmaß den dritten Grad überschritt.

*Tabelle 31: Lymphödem*

		Häufigkeit	Prozent
Armödem	Keines	2632	88,9
	Grad 1	206	7,0
	Grad 2	102	3,4
	Grad 3	21	,7
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

#### 4.1.9 Metastasenentwicklung

Zum Operationszeitpunkt waren alle Patientinnen frei von Metastasen. Im weiteren Verlauf entwickelten 25,0% von ihnen Metastasen (n=739). Der längste Zeitraum bis zur Entstehung von Erstmetastasen betrug dabei 179,40 Monate (14,95 Jahre). Durchschnittlich vergingen bis zur Ausbildung eines Rezidivs 37,19 Monate (3,10 Jahre). Die jeweilige Lokalisation der Rezidive zeigt Tabelle 32.

Tabelle 32: Rezidiventwicklung

		Häufigkeit
Erstrezidiv	keines	2222
	lokal	211
	regionär	50
	generalisiert	478
<i>Gesamt</i>		2961

#### 4.1.9.1 Entwicklung des lokalen Erstrezidivs

211 Patientinnen bildeten ein lokales Erstrezidiv aus (7,13%). Bis zu seiner Entwicklung vergingen im Median 26,43 Monate, längstens 157,73 Monate (=13,14 Jahre). In Abbildung 9 wird der zeitliche Verlauf bis zur Diagnose eines lokalen Rezidivs graphisch dargestellt.

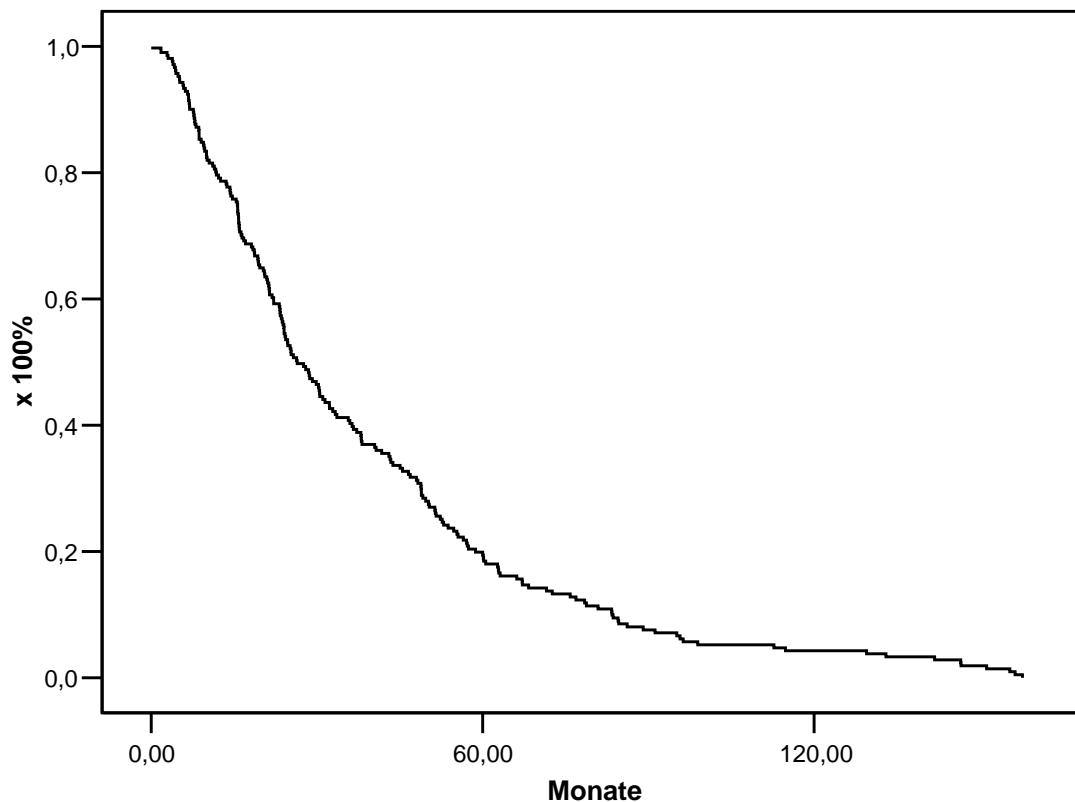


Abbildung 9: Dauer bis zur Entwicklung des lokalen Erstrezidivs, n=226

#### 4.1.9.2 Entwicklung des regionären Erstrezidivs

Die Entwicklung des regionären Rezidivs ist Schwerpunkt dieser Arbeit und wird ausführlich ab Kapitel 4.5, Seite 73 besprochen.

#### 4.1.9.3 Entwicklung eines generalisierten Erstrezidivs

478 Frauen entwickelten ein generalisiertes Erstrezidiv (16,13%). Im Median dauerte die Entwicklung einer Generalisierung 24,90 Monate. Der längste Zeitraum bis zu seiner Entwicklung betrug 179,40 Monate (=14,95 Jahre) nach Erstdiagnose.

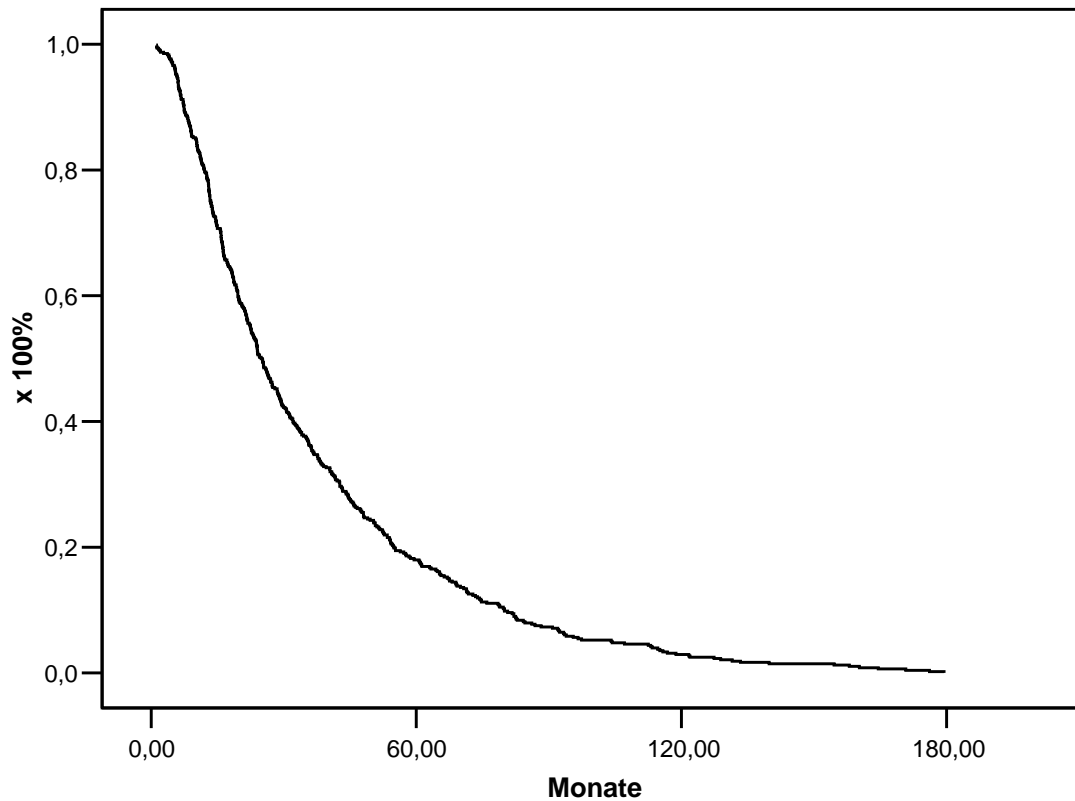


Abbildung 10: Dauer zur Entwicklung des generalisierten Erstrezidivs, n=478

## 4.2 Überlebensdaten allgemein

### 4.2.1 Todesfälle innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums

Insgesamt verstarben von den 2961 Patientinnen unseres Kollektivs während des Nachbeobachtungszeitraums 722 Frauen (24,4%). Bei 509 der Verstorbenen war ihre Brustkrebserkrankung ursächlich für ihren Tod (17,2%), 136 Betroffene verstarben aufgrund anderer Erkrankungen (4,6%). In 2,6% der Todesfälle (n=77) konnte die Ursache ihres Ablebens nicht festgestellt werden.

*Tabelle 33: Ausscheiden aus der Nachbeobachtung durch Tod*

		Häufigkeit	Prozent
Todesursache	Tod als Folge des Mammakarzinoms	509	70,5
	Tod aus anderer Erkrankung	136	18,8
	unbekannt	77	10,7
<i>Gesamt</i>		722	100,0

### 4.2.2 Mammakarzinombedingte Überlebensraten

In den folgenden Kurven wird das Überleben, bzw. das Versterben unseres Kollektivs graphisch dargestellt. Die Berechnungen basieren sämtlich auf der von Kaplan-Meier begründeten Methode zur Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die Ordinate stellt dabei die prozentuale Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Einheit % (100% zum Zeitpunkt  $x=0$ ) dar. Auf der Abszisse ist die Beobachtungszeit der Patientinnen in Monaten aufgetragen, d.h. eine 5-Jahres-, bzw. 10-Jahres-Überlebensrate ist in unseren Kurven anhand der 60-, bzw. 120-Monatswerte ersichtlich.  $X=0$  entspricht jeweils dem Operationszeitpunkt. Berücksichtigt wurde in allen folgenden Kurven ausschließlich der Mammakarzinom-assoziierte Todesfall.



### 4.3 Univariate Analysen des Gesamtüberlebens

#### 4.3.1 Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkollektivs

In Abbildung 11 wird ein Überblick über die Überlebensraten unserer Untersuchungsgruppe insgesamt gegeben.

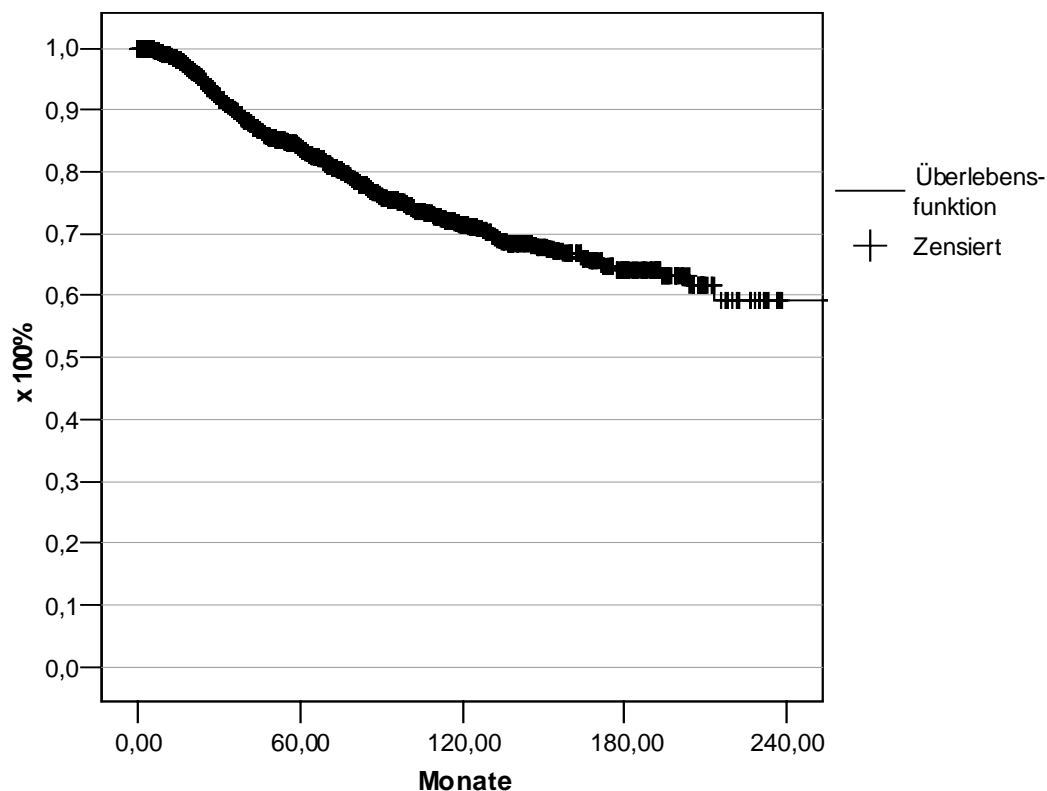


Abbildung 11: Überlebensraten des Gesamtkollektivs, n=2961

Im Verlauf ihrer Erkrankung verstarben innerhalb der ersten 5 Jahre (=60 Monate) nach ihrer Operation 349 der Patientinnen (11,79%), innerhalb von 10 Jahren (=120 Monaten) 478 (16,14%) und innerhalb von 15 Jahren (=180 Monaten) 506 der Betroffenen (17,09%).

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 83,80%, die 10-Jahres-Überlebensrate 71,44% und die Ermittlung der 15-Jahres-Überlebensrate ergab einen Wert von 63,95%.

Die bedingte Wahrscheinlichkeit weitere 5 Jahre zu überleben, nachdem die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung überlebt wurden, betrug in unserem Kollektiv 85,25% (10-Jahresüberleben/5-Jahresüberleben).

### 4.3.2 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Inwieweit das Alter bei Erstdiagnose das Gesamtüberleben beeinflusst, soll durch die folgende Darstellung gezeigt werden.

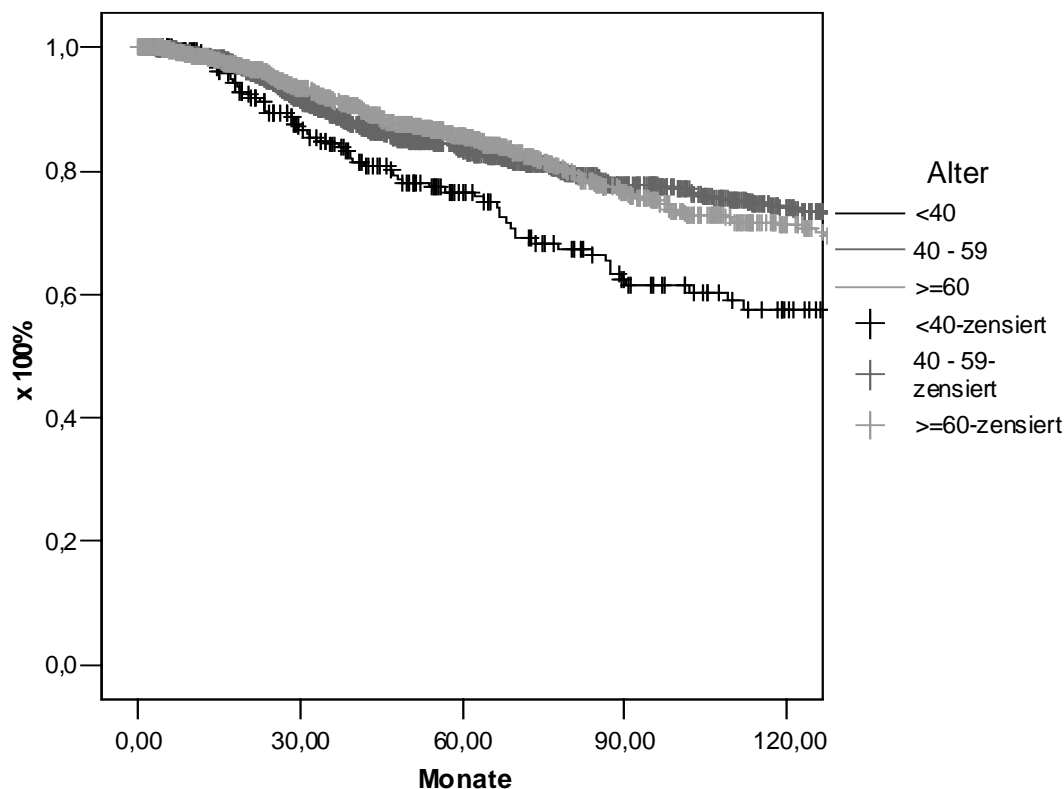


Abbildung 12: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter,  $n_{\text{gesamt}}=2961$ ,  $n_{<40}=249$ ,  $n_{40-59}=1483$ ,  $n_{\geq 60}=1229$

Von den Frauen, die bei Diagnosestellung weniger als 40 Jahre alt waren ( $n=249$ ), starben postoperativ innerhalb der ersten 5 Jahre 43 Patientinnen (17,27%), innerhalb von 10 Jahren waren 63 Betroffene nicht mehr am Leben (25,30%). Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit dieser Altersgruppe betrug 76,18%, die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 56,72%.

In der Gruppe der 40-59jährigen ( $n=1483$ ) verstarben innerhalb der ersten 5 Jahre 183 Patientinnen (12,34%), innerhalb von 10 Jahren 233 (15,71%). Hier ergab die Überlebenszeitschätzung einen Wert von 83,32% für das 5-Jahresüberleben und 73,81% für das 10-Jahresüberleben.

Unter den Patientinnen, die bei der Entdeckung ihres Karzinoms mindestens 60 Jahre alt gewesen waren ( $n=1229$ ), verstarben während der ersten 5 Jahre 124 Frauen (10,09%), nach 10 Jahren 182 (14,81%). Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit dieser Gruppe

wurde mit 85,74% errechnet, die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 71,02%.

Das Alter zeigte sich in der univariaten Analyse als signifikanter Faktor (log-rank Test,  $p < 0,001$ ) bezüglich des Gesamtüberlebens.

### 4.3.3 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie

In den folgenden Auswertungen wird die Untersuchung der wichtigsten histopathologischen Kriterien hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben durchgeführt.

#### 4.3.3.1 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumortyp

Zur Berechnung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten hinsichtlich ihrer Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp wurden die unterschiedlichen Karzinome zur vereinfachten Darstellung den jeweiligen Übergruppen der duktaalen und lobulären Tumore, sowie den Sarkomen zugeordnet.

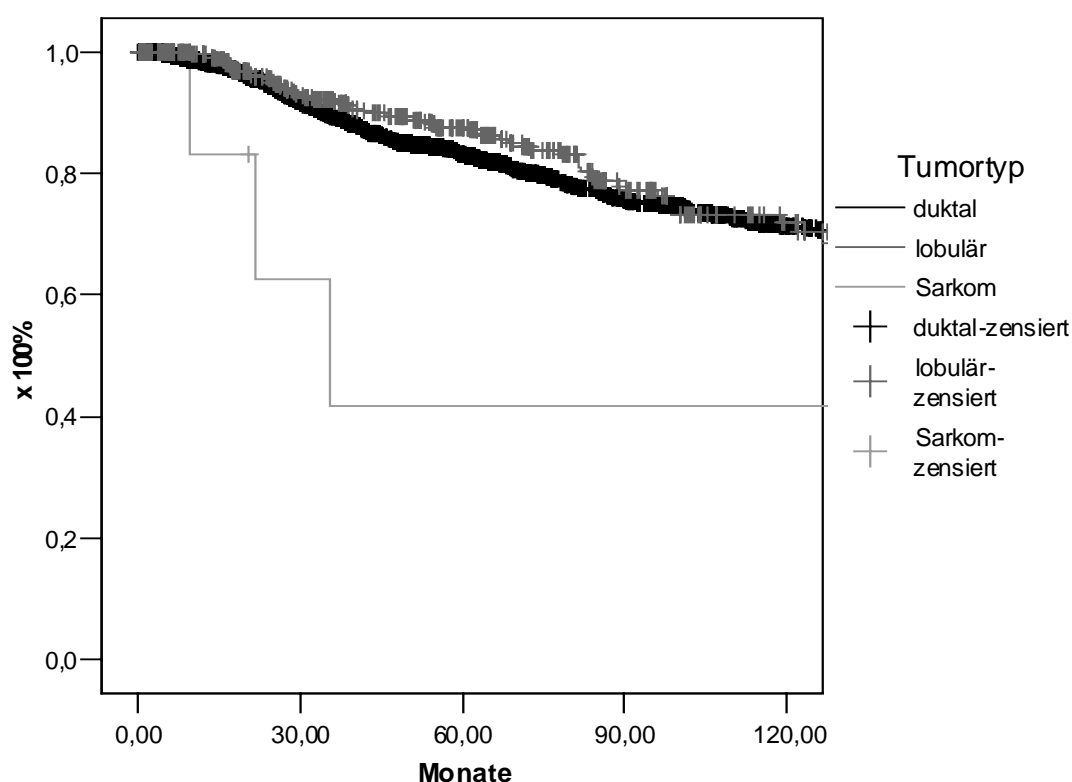


Abbildung 13: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumortyp,  $n_{\text{gesamt}}=2927$ ,  $n_{\text{duktal}}=2459$ ,  $n_{\text{lobulär}}=462$ ,  $n_{\text{Sarkom}}=6$

Von den Patientinnen mit duktaalen Tumoren ( $n=2459$ ) verstarben innerhalb von 5 Jahren 305 (12,40%), innerhalb von 10 Jahren 413 (16,80%). Ihre 5-

Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 83,26%, entsprechend ihr 10-Jahresüberleben 71,32%.

Bei den Patientinnen mit lobulären Karzinomen waren nach 5 Jahren 39 (8,44%) nicht mehr am Leben, nach 10 Jahren 60 (12,99%). Hier errechneten sich ein 5-Jahresüberleben von 87,32% und ein 10-Jahresüberleben von 71,22%.

Eine Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Frauen mit Sarkomen konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt werden.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumortypen ( $p=0,1064$ ).

#### 4.3.3.2 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Im Folgenden soll der Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben in unserer Untersuchungsgruppe analysiert werden. Es erfolgte eine Einteilung der Karzinome in die Stadien pT1-4.

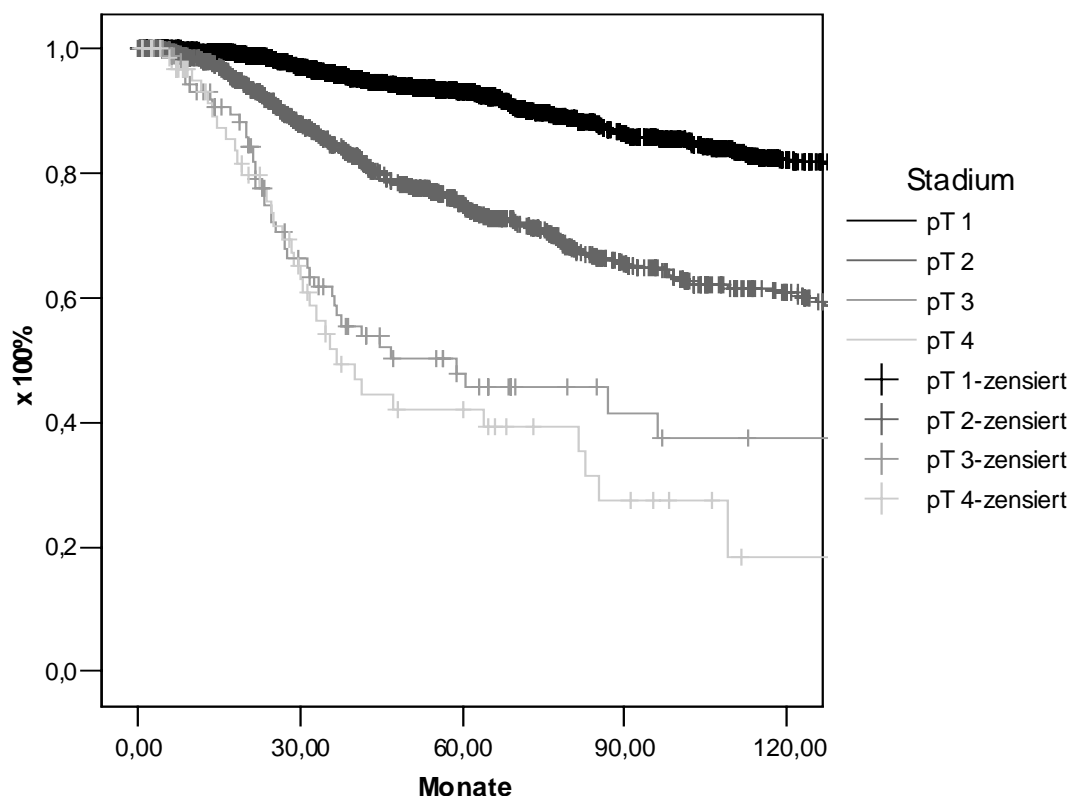


Abbildung 14: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1-4),  $n_{\text{gesamt}}=2961$ ,  $n_{\text{pT1}}=1724$ ,  $n_{\text{pT2}}=1077$ ,  $n_{\text{pT3}}=94$ ,  $n_{\text{pT4}}=66$

85 (4,93%) der Patientinnen mit pT1-Tumoren ( $n=1724$ ) verstarben innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre, nach 10 Jahren waren insgesamt 152 Frauen (8,82%) dieser

Gruppe nicht mehr am Leben. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 92,96%, das 10-Jahresüberleben 81,88%.

In der Gruppe der Betroffenen mit pT2-Karzinomen (n=1077) betrug die Anzahl der Verstorbenen 199 (18,48%) in den ersten 5 Jahren und 253 (23,49%) in den ersten 10 Jahren. Hier wurden eine 5-Jahresüberlebensrate von 74,86% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 60,52% ermittelt.

Bei denjenigen, deren Tumore zum Diagnosezeitpunkt bereits dem Stadium pT 3 zugeordnet werden mussten (n=94), waren nach 5 Jahren 37 (39,36%) der Frauen nicht mehr am Leben, nach 10 Jahren 40 (42,55%). Die 5-Jahresüberlebensrate errechnete sich mit 39,85%.

Die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit ergab sich mit einem 5-Jahresüberleben von 39,85% erwartungsgemäß unter den Patientinnen mit pT 4-Karzinomen (n=66). 28 dieser Frauen (39,85%) waren nach 5 Jahren nicht mehr am Leben, innerhalb von 10 Jahren waren 33 (50,00%) verstorben.

Es ergab sich ein deutlich signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei den Tumorstadien ( $p < 0,001$ ).

### 4.3.3.3 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading

Den Einfluss des histopathologischen Gradings auf das Gesamtüberleben zeigt folgende Abbildung.

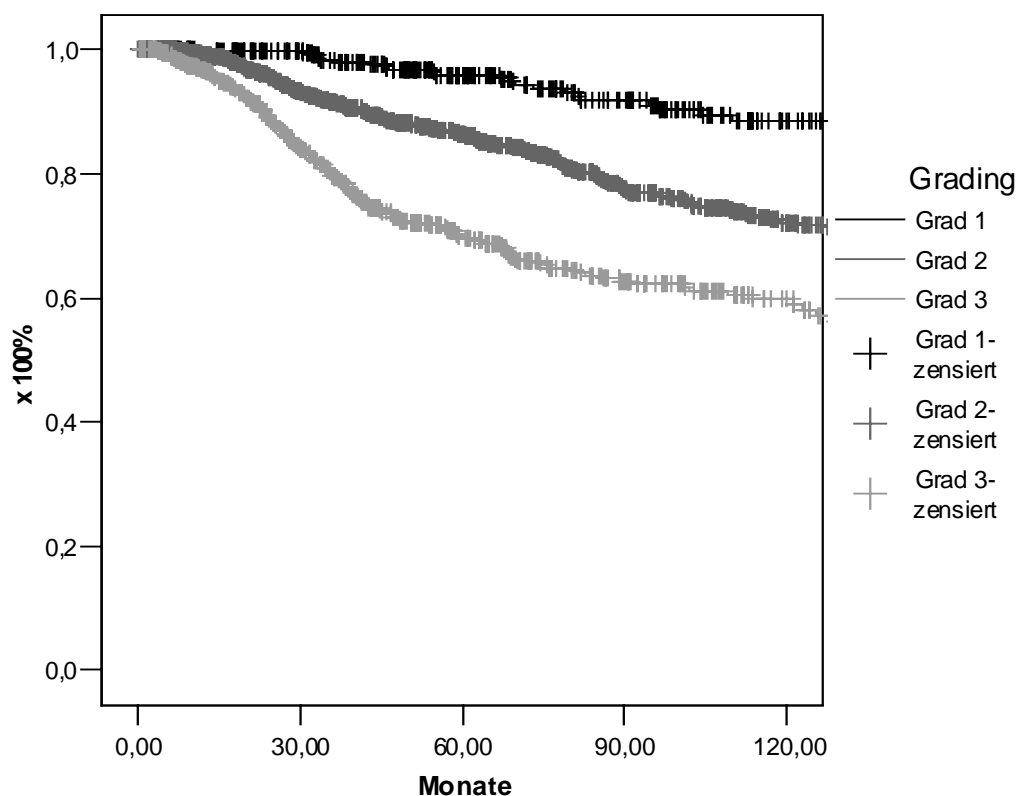


Abbildung 15: Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Grading,  $n=2572$ ,  $n\text{-Grad 1}=360$ ,  $n\text{-Grad 2}=1443$ ,  $n\text{-Grad 3}=769$

Zu der prozentual geringsten Anzahl an Todesfällen, nämlich 11 (3,10%) innerhalb von 5 und 22 (6,11%) innerhalb von 10 Jahren, kam es bei den Tumorpatientinnen, deren Tumore im histologischen Grading dem Grad 1 entsprachen ( $n=360$ ). Das 5-Jahresüberleben ergab hier 95,65%, das 10-Jahresüberleben wurde mit 87,77% ermittelt.

In der Gruppe der Frauen mit einem Grading Grad 2 ( $n=1443$ ) starben binnen 5 Jahren 147 (10,19%), in einem Zeitraum von 10 Jahren waren 226 (15,66%) dieser Patientinnen nicht mehr am Leben. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei diesen 86,32%, die 10-Jahresüberlebensrate 72,05%.

Am prozentual häufigsten kam es unter den Patientinnen mit einem Grading Grad 3 zu Todesfällen ( $n=769$ ). So waren nach 5 Jahren 171 (22,24%) dieser Patientinnen

verstorben, innerhalb von 10 Jahren 196 (25,49%). Es errechnete sich ein 5-Jahresüberleben von 69,75% und ein 10-Jahresüberleben von 59,09%.

Für den Faktor histopathologisches Grading ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich des Überlebens.

#### 4.3.3.4 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Welchen Einfluss der Nodalstatus zum Operationszeitpunkt auf das Gesamtüberleben ausübt, wird in folgender Abbildung dargestellt.

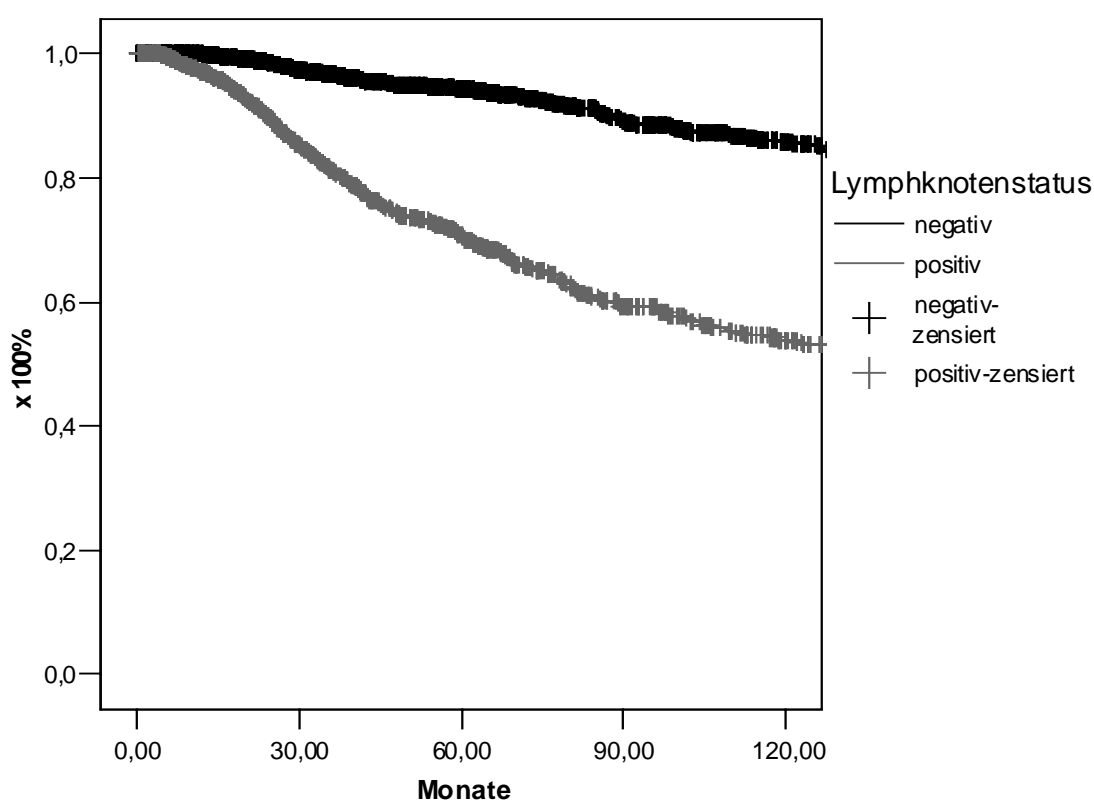


Abbildung 16: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Nodalstatus,  $n_{\text{gesamt}}=2961$ ,  $n_{\text{negativ}}=1640$ ,  $n_{\text{positiv}}=1321$

Von denjenigen Patientinnen, bei denen kein positiver Lymphknoten bei der histologischen Untersuchung nachgewiesen wurde ( $n=1640$ ), verstarben innerhalb von 5 Jahren 66 (4,02%) und binnen 10 Jahren 115 (7,01%). Ihre 5-Jahresüberlebensrate betrug 94,31%, die 10-Jahresüberlebensrate 85,48%.

Eine deutlich ungünstigere Prognose zeigte sich bei den Frauen mit positiven Lymphknoten im Gewebepräparat. Hier mussten binnen 5 Jahren 283 Todesfälle (21,42%) verzeichnet werden, im 10-Jahreszeitraum 363 (27,48%). Die 5-

Jahresüberlebensrate betrug hier lediglich 70,61%, die 10-Jahresüberlebensrate sogar nur noch 53,69%.

Im Vergleich der Überlebenskurven (Log-Rank-Test) zeigte sich erwartungsgemäß ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den beiden Kurven.

Inwiefern die Anzahl der positiven Nodi eine Rolle spielt, wurde in der weiteren Auswertung untersucht. Die Einteilung der positiven Lymphknoten erfolgte abermals gemäß der in der 6. Auflage der pTNM-Klassifikation vorgeschlagenen Einteilung.

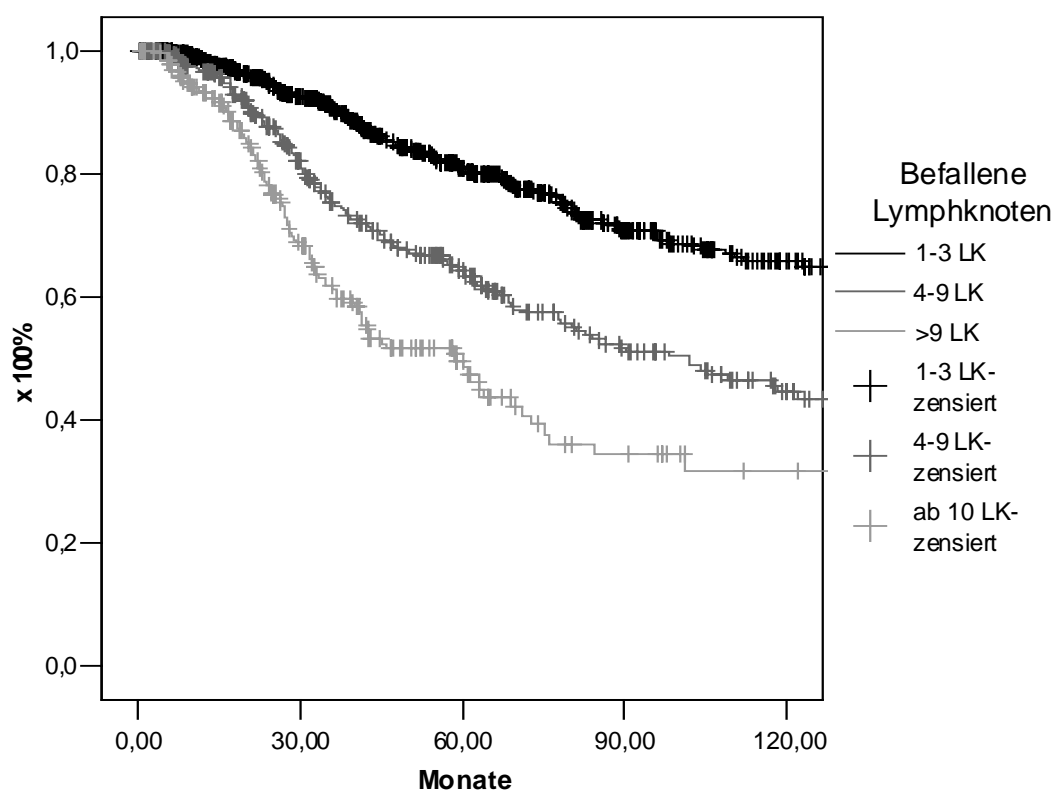


Abbildung 17: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven Lymphknoten,  $n_{\text{gesamt}}=1321$ ,  $n_{1-3LKs}=732$ ,  $n_{4-9LKs}=369$ ,  $n_{>9LKs}=230$

Die prozentual geringste Anzahl an Todesfällen wurde in der Gruppe der Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten registriert ( $n=732$ ), nämlich 97 innerhalb von 5 Jahren (13,25%) und 135 innerhalb von 10 Jahren (18,44%). In diesem Teilkollektiv wurden auch die höchsten Überlebensraten mit 80,65% für das 5-Jahresüberleben und 65,15% für das 10-Jahresüberleben errechnet.



Waren 4-9 positive Lymphknoten nachgewiesen worden (n=369), verstarben von diesen Frauen innerhalb des 5-Jahreszeitraums 99 (26,83%), innerhalb von 10 Jahren 130 (35,25%). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten dieser Gruppe beliefen sich auf 63,88% für das 5-Jahres- und 44,01% für das 10-Jahresüberleben.

Die geringste 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich mit 48,36% erwartungsgemäß in der Fraktion der Frauen mit mehr als 9 positiven Lymphknoten (n=230). Hier waren nach 5 Jahren 87 (37,83%) und nach 10 Jahren 98 (42,61%) der Frauen nicht mehr am Leben.

Auch bei der Anzahl der befallenen Lymphknoten errechnete sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ).

Die prognostische Bedeutung des besonderen Falles einer bereits erfolgten Fixierung der befallenen Lymphknoten untereinander oder an die Umgebung (Stadium pN 2), soll im Folgenden untersucht werden.

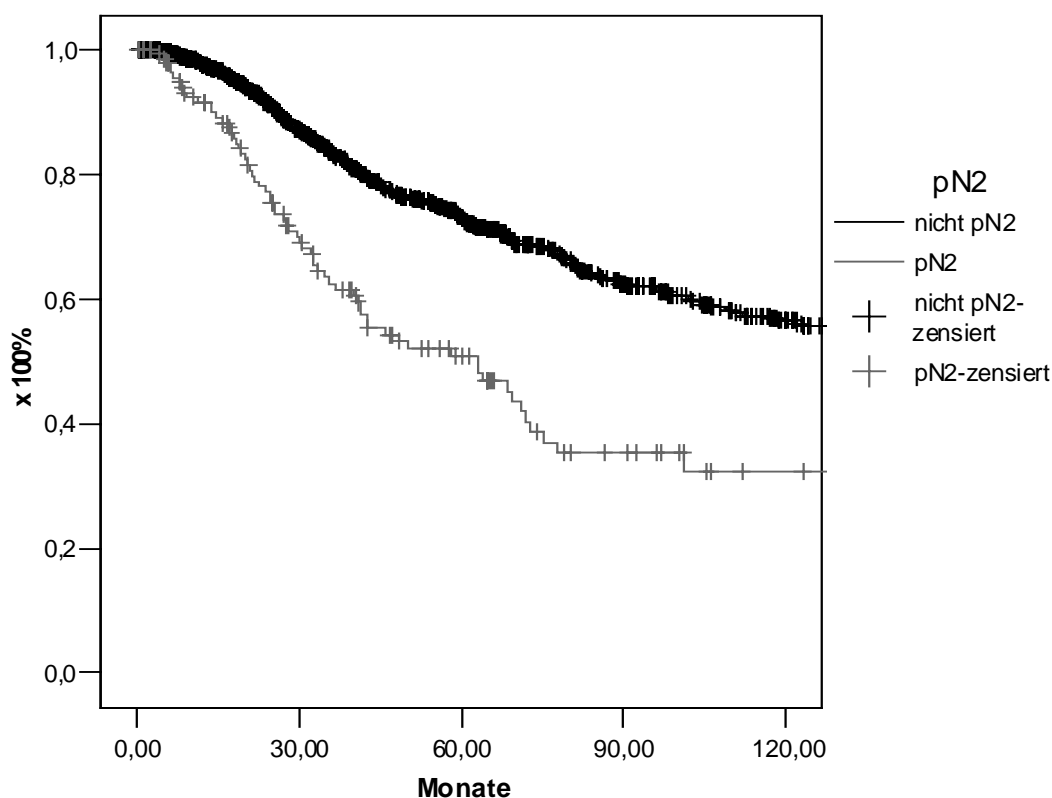


Abbildung 18: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstadium pN 2, n-gesamt=1321, n-nicht pN2=1180, n-pN2=141

In der Fraktion der Frauen mit fixierten Lymphknoten (n=141), verstarben binnen 5 Jahren 55 Patientinnen (39,01%), innerhalb von 10 Jahren 66 (46,81%). Ihre 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 50,26%.

Prozentual deutlich geringer fielen die Todesraten der Patientinnen mit positiven Lymphknoten, aber ohne Fixierung dieser aus (n=1180). Von ihnen verstarben während 5 Jahren 226 (19,15%), innerhalb von 10 Jahren 297 (25,17%). Die Überlebensraten dieser Gruppe wurden mit 73,07% für das 5- und mit 56,37% für das 10-Jahresüberleben ermittelt.

Auch hier zeigte sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den Kaplan-Meier-Kurven.

#### 4.3.3.5 Überlebensraten in Abhängigkeit von den Hormonrezeptoren

Der Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und dem Hormonrezeptorstatus der Tumore in unserem Kollektiv wurde im Folgenden untersucht. Alle Karzinome, bei denen sich Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren auf der Zelloberfläche nachweisen ließen, wurden als rezeptorpositiv gewertet.

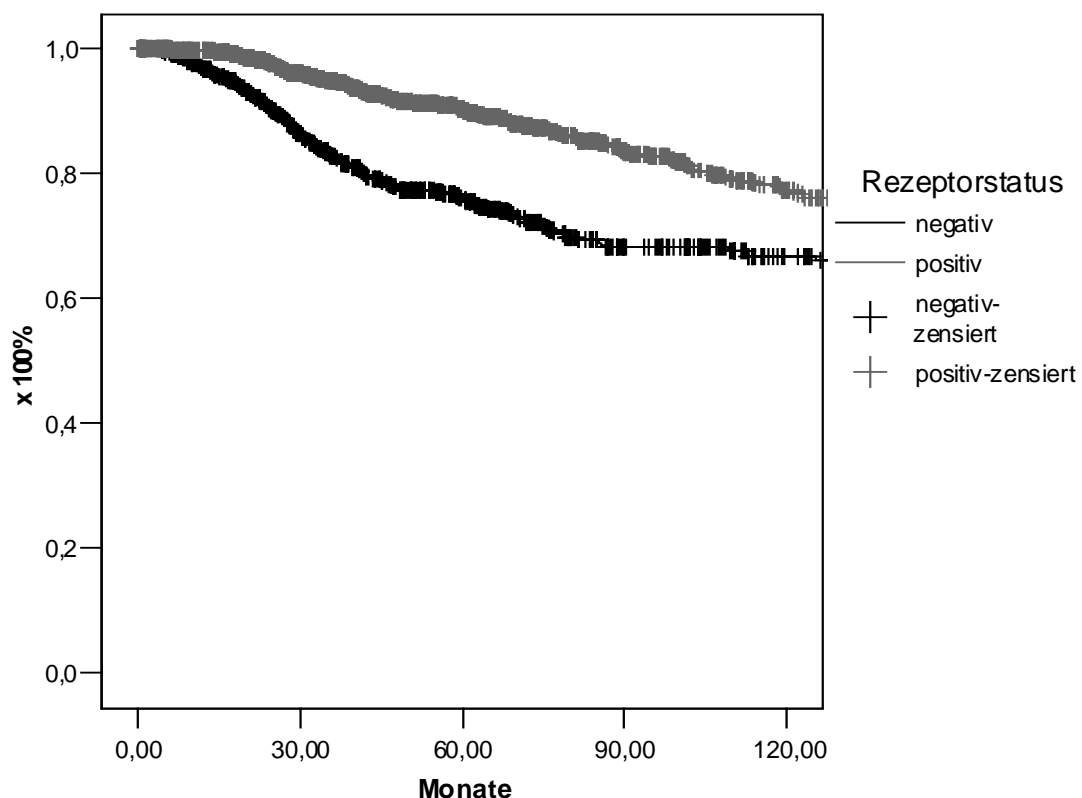


Abbildung 19: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus,  $n$ -gesamt=2357,  $n$ -negativ=792,  $n$ -positiv=1565

Von den 792 Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus verstarben im 5-Jahresintervall 144 (18,18%), während der ersten 10 Jahre 169 (21,34%). Die 5-

Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der rezeptornegativen Frauen lag bei 75,87%, das 10-Jahresüberleben wurde mit 66,32% ermittelt.

Eine wesentlich günstigere Prognose wurde bei den rezeptorpositiven Frauen ermittelt (n=1565). Von diesen starben binnen 5 Jahren lediglich 100 Patientinnen (6,39%) und innerhalb von 10 Jahren 157 (10,03%). Es ergaben sich in dieser Teilgruppe auch die erheblich größeren Überlebensraten von 90,08% nach 5 und 77,12% nach 10 Jahren.

In der Log-Rank-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den Überlebenskurven.

#### 4.3.4 Überleben in Abhängigkeit von der Entwicklung von Metastasen

Die folgenden Berechnungen untersuchen die unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten bei der Ausbildung von Rezidiven in Abhängigkeit von der jeweiligen Rezidivlokalisierung.

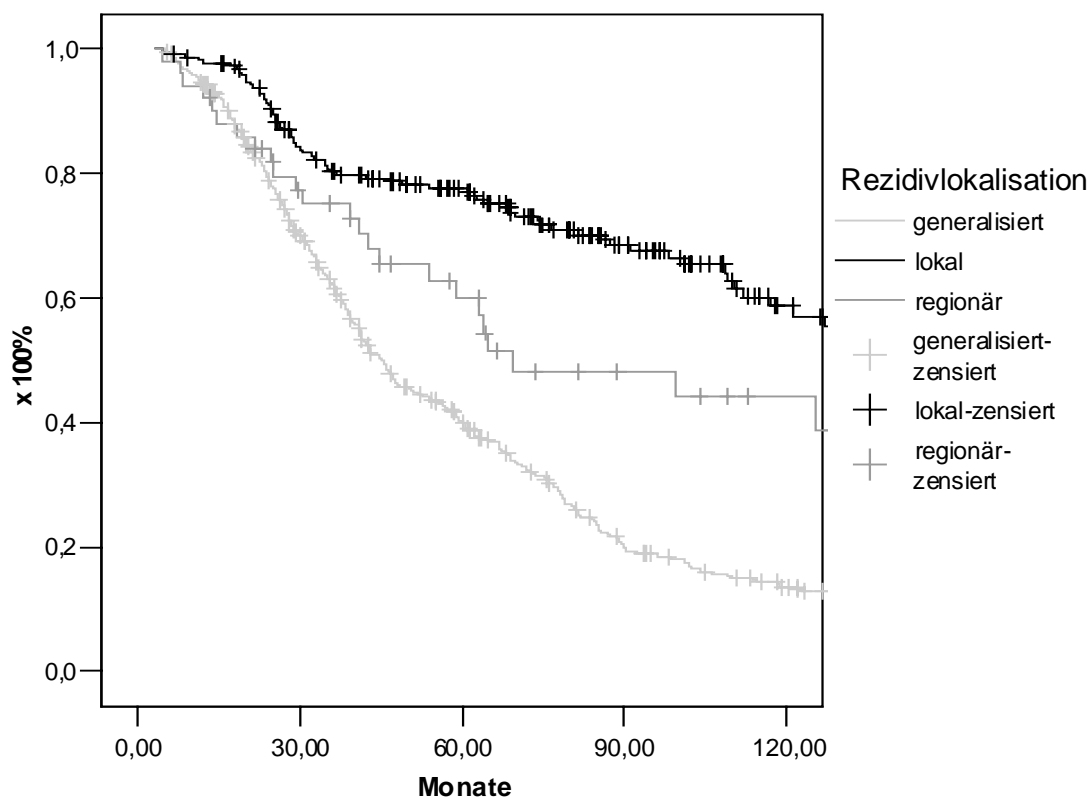


Abbildung 20: Überleben in Abhängigkeit von der Rezidiventwicklung,  $n_{\text{gesamt}}=739$ ,  $n_{\text{lokal}}=211$ ,  $n_{\text{regionär}}=50$ ,  $n_{\text{generalisiert}}=748$

Von den Patientinnen mit der Entwicklung eines lokalen Erstrezidivs ( $n=211$ ) verstarben binnen 5 Jahren 45 Frauen (21,33%), innerhalb von 10 Jahren waren hier 66

Frauen nicht mehr am Leben (31,28%). Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten waren in dieser Gruppe mit 76,96% für das 5-Jahresüberleben und 57,42% für das 10-Jahresüberleben mit Abstand am günstigsten.

Geringere Überlebensraten wurden bei den Frauen, die ein regionäres Erstrezidiv entwickelten (n=50), beobachtet. Von ihnen waren nach 5 Jahren 18 (36%) und nach 10 Jahren 23 (46%) verstorben. Hier betrug das 5-Jahresüberleben 59,23%, das 10-Jahresüberleben wurde mit 39,72% ermittelt.

Die ungünstigsten Ergebnisse wurden erwartungsgemäß unter den Frauen mit der Entwicklung einer Generalisierung ermittelt (n=478). Innerhalb von 5 Jahren mussten in dieser Gruppe 269 Todesfälle (56,28%) dokumentiert werden, binnen 10 Jahren 366 (76,57%). Das 5-Jahresüberleben betrug hier lediglich 40,00%, das 10-Jahresüberleben sogar nur noch 13,46%.

Erwartungsgemäß zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Unter Einschluss der wichtigsten anerkannten Prognosefaktoren wurde nach einer jeweiligen Dichotomisierung zur Beurteilung einer unabhängigen Relevanz eine multivariate Analyse durchgeführt.

Tabelle 34: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens, n=2961

	Signifikanz	B	RR 95% CI	Signifikanz univariat
Alter <sup>a</sup> >56 vs. ≤56 Jahre	ns (0,484)	(0,080)	(1,084)	ns (0,793)
<b>Tumorstadium</b> pT 1 vs. pT2-4	<0,001	0,788	2,199 1,727-2,801	<0,001
<b>Hormonrezeptorstatus</b> positiv vs. negativ	<0,001	0,769	2,157 1,715-2,712	<0,001
<b>Nodalstatus</b> N 0 vs. N1-2	<0,001	1,216	3,375 2,614-4,357	<0,001
<b>Grading</b> G1-2 vs. G3	<0,001	0,422	1,524 1,208-1,924	<0,001

RR: Relatives Risiko = Exp (B)

CI: Konfidenzintervall

a: Dichotomisierung anhand des Altersmedians

Es zeigten alle eingeschlossenen Parameter außer dem Alter der Patientinnen unabhängig voneinander eine prognostische Relevanz ( $p < 0,001$ ).

## 4.5 Regionärrezidiventwicklung

Im Folgenden wurden eingehend die Besonderheiten der regionären Rezidiventwicklung untersucht. Zunächst wurde eine Analyse der Einflussfaktoren im Gesamtkollektiv vorgenommen. Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der regionären Rezidivierung erfolgte eine Aufteilung des Gesamtkollektivs gemäß des Nodalstatus. Abschließend wurden alle Faktoren in einer multivariaten Analyse nach ihrer unabhängigen Relevanz beurteilt.

### 4.5.1 Dauer bis zur Entwicklung des regionären Rezidivs

#### 4.5.1.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt entwickelten die Frauen unserer Untersuchungsgruppe in 50 Fällen ein regionäres Erstrezidiv (1,69%). Dieses trat nach einem medianen Zeitraum von 18,90 Monaten ein, das letzte regionäre Rezidiv wurde 141,57 Monate (=11,78 Jahre) nach Erstdiagnose festgestellt.

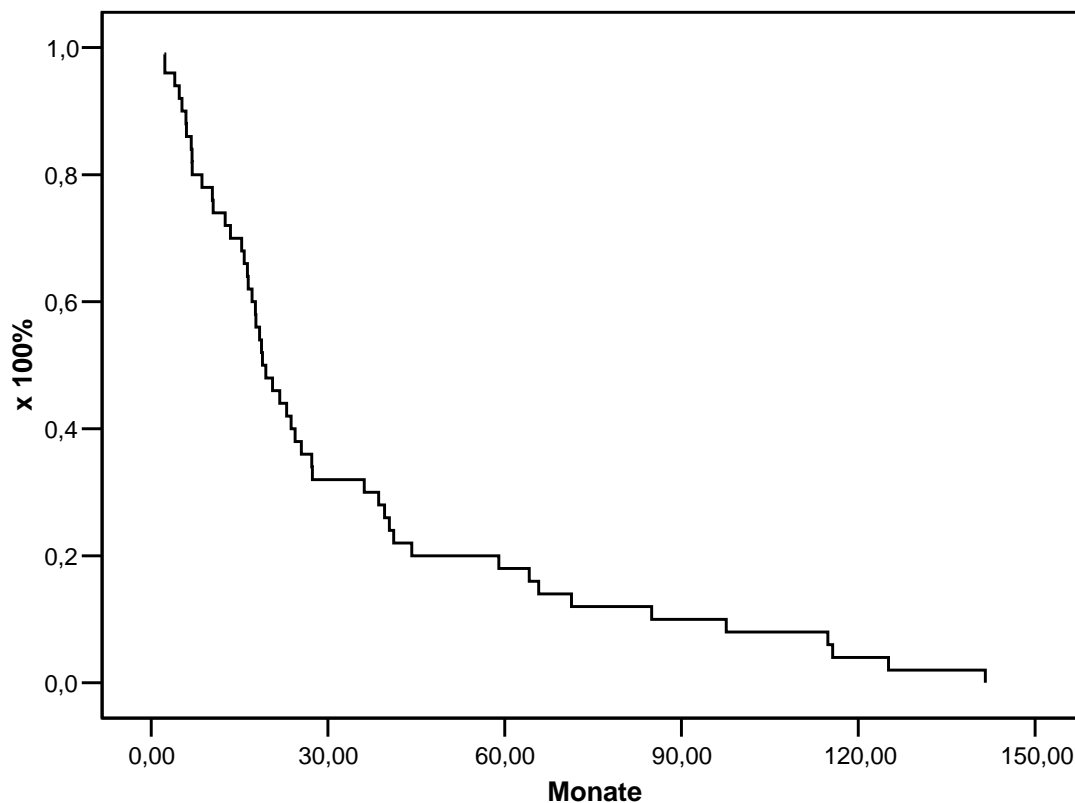


Abbildung 21: Dauer bis zur Entwicklung des regionären Erstrezidivs gesamt, n=50

#### 4.5.1.2 Negativer Nodalstatus

Im Teilkollektiv der nodalnegativen Patientinnen (n=1640) entwickelten 21 Frauen ein regionäres Erstrezidiv (1,28%). Die mediane Entwicklungszeit betrug 19,47 Monate. 75% der Rezidive entstanden innerhalb einem Zeitraum von 39,6 Monaten (3,4 Jahren).

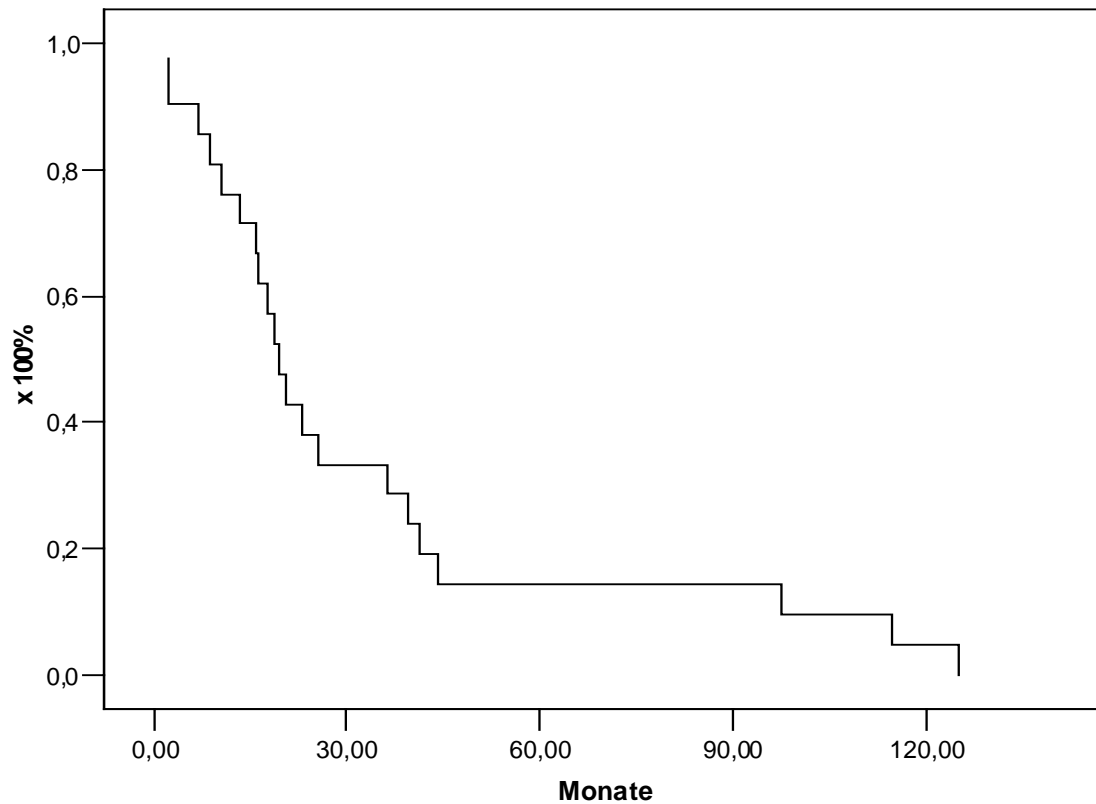


Abbildung 22: Dauer bis zur Entwicklung des regionären Erstrezidivs bei negativem Nodalstatus, n=21

#### 4.5.1.3 Positiver Nodalstatus

Bei den Frauen mit positivem Nodalstatus (n=1321) kam es in 29 Fällen zu einer regionären Erstrezidivierung (2,20%). Die mediane Entwicklungszeit dieser Gruppe betrug 18,9 Monate. Binnen 40,4 Monaten waren 75% der Rezidive entstanden.

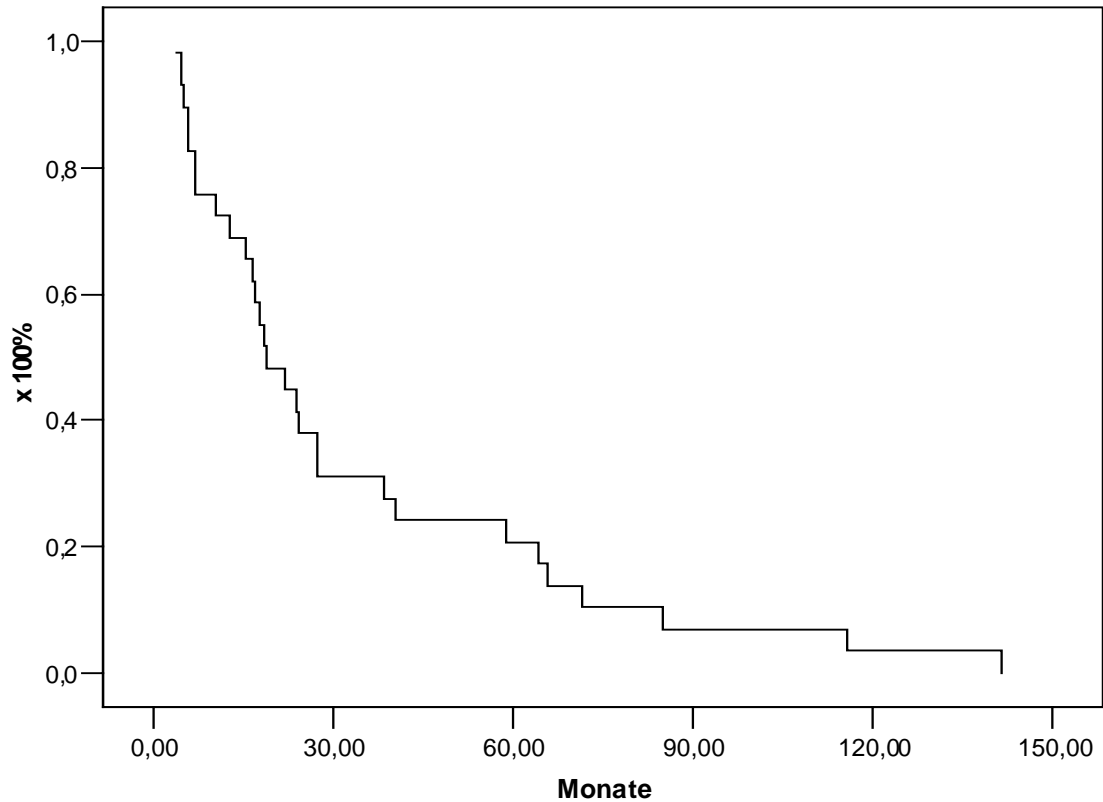


Abbildung 23: Dauer bis zur Entwicklung des regionären Erstrezidivs bei positivem Nodalstatus, n=29

#### 4.5.2 Regionärrezidiventwicklung im Gesamtkollektiv

In der folgenden Abbildung wird die Regionärrezidiv-Entwicklung für das Gesamtkollektiv dargestellt.

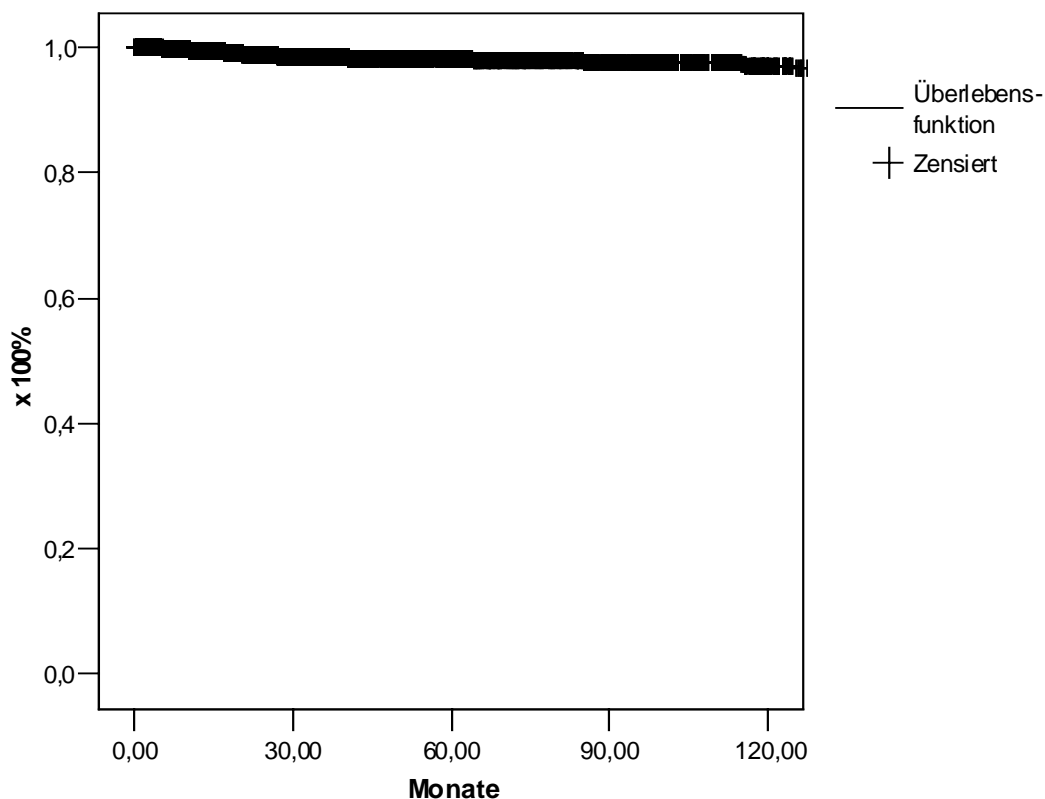


Abbildung 24: Regionärrezidivfreiheit des Gesamtkollektivs,  $n=2961$

Insgesamt entwickelten innerhalb von 5 Jahren 41 Frauen ein regionäres Rezidiv (1,39%). Die 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate ergab 98,05%.

Die entsprechenden 2- und 10-Jahresraten des Gesamtkollektivs betragen 98,73% ( $n=30$ , 1,01%) und 96,83% ( $n=48$ , 1,62%).

In den folgenden Analysen erfolgte die Überprüfung der für das Gesamtüberleben wesentlichen prognostischen Parameter hinsichtlich ihrer Bedeutung bezüglich der Entwicklung regionärer Rezidive. Da sich ein Großteil der regionären Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre entwickelt, wurden hier ebenfalls neben den 5-Jahres-Regionärrezidivfreiheitsraten jeweils die 2-Jahresraten berechnet.



### 4.5.3 Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Alter

Es wurde der Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines regionären Rezidivs und dem Alter der Patientinnen untersucht. Die Dichotomisierung erfolgte anhand des Altersmedians.

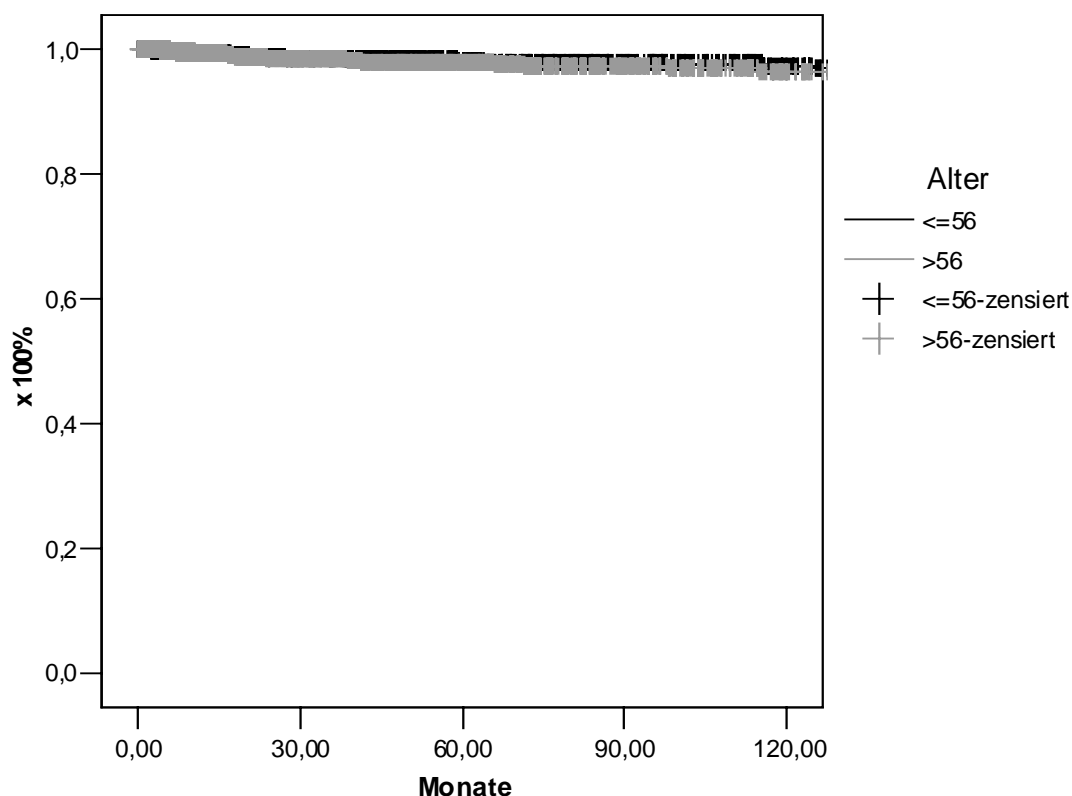


Abbildung 25: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Alter

Von den Frauen die bis zu 56 Jahre alt waren (n=1495), entwickelten 20 in den ersten 5 Jahren ein regionäres Rezidiv (1,34%). In der Gruppe der Älteren (n=1466) kam es binnen 5 Jahren bei 22 Frauen zu regionären Rezidiven (1,5%).

Die 5- Jahres-Regionärrezidivfreiheitsraten errechneten sich mit 98,21% für die Frauen ≤ 56 Jahre und mit 97,75% für die Patientinnen > 56 Jahre.

Die 2-Jahresrate der Frauen ≤ 56 Jahre betrug 98,90% (n=14, 0,94%), die der Frauen > 56 Jahre 98,59% (n=16, 1,09%).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,4065).

#### 4.5.4 Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Inwiefern die Entwicklung des regionären Rezidivs mit der Größe des Primärtumors korreliert, soll im Folgenden untersucht werden. Es erfolgte eine Dichotomisierung unter Zusammenfassung der Stadien pT 2-4.

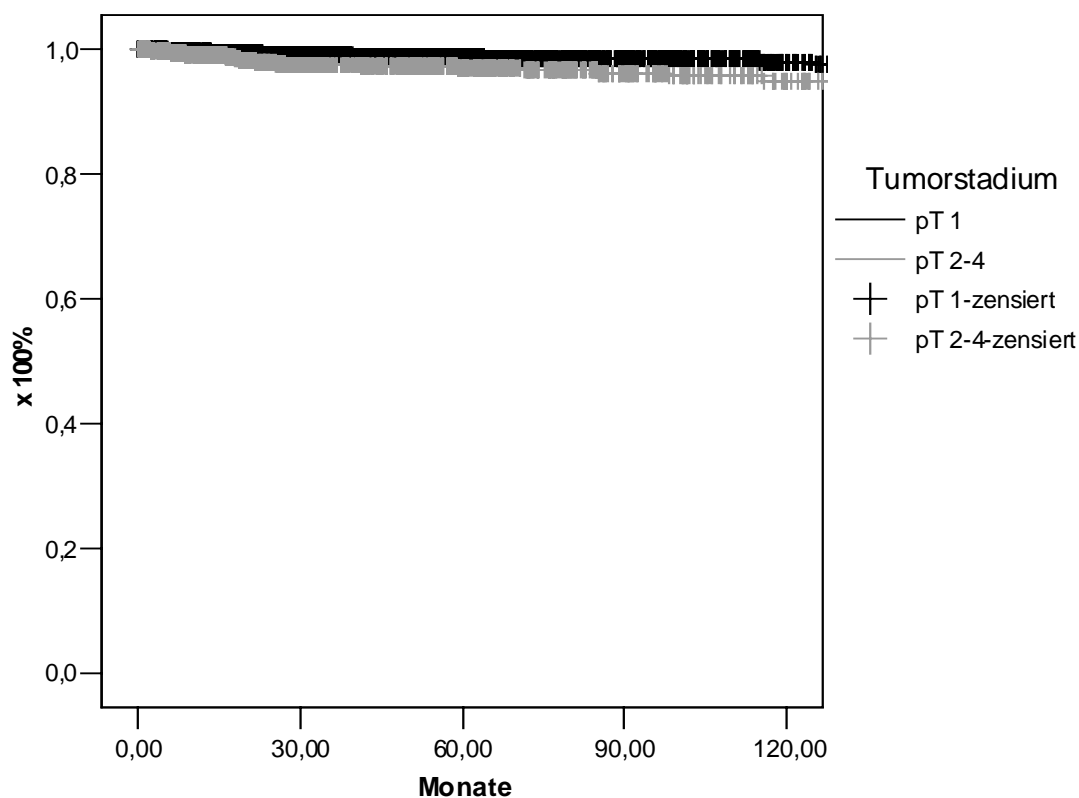


Abbildung 26: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Bei den Frauen im Stadium pT 1 (n=1724) kam es im 5-Jahreszeitraum zur Ausbildung von 16 regionären Rezidiven (0,92%). War der Primärtumor bereits fortgeschritten (pT2-4, n=1237), entwickelten 25 Frauen (2,02%) ein regionäres Rezidiv.

Die 5-Jahresrezidivfreiheitsraten ergaben 98,61% für die Patientinnen mit pT 1-Tumoren und 97,03% für die Stadien pT 2-4.

Die 2-Jahresraten betragen 99,25% für die Patientinnen mit pT 1-Karzinomen und 97,90% (n=10, 0,58%) für die Frauen mit den Tumorstadien pT2-4 (n=20, 1,62%).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,0032$ ).

#### 4.5.5 Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Grading

Im Weiteren wurde die Ausbildung regionärer Rezidive in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading des Primärtumors untersucht. Die Dichotomisierung erfolgte unter Zusammenfassung von Grad 1-2.

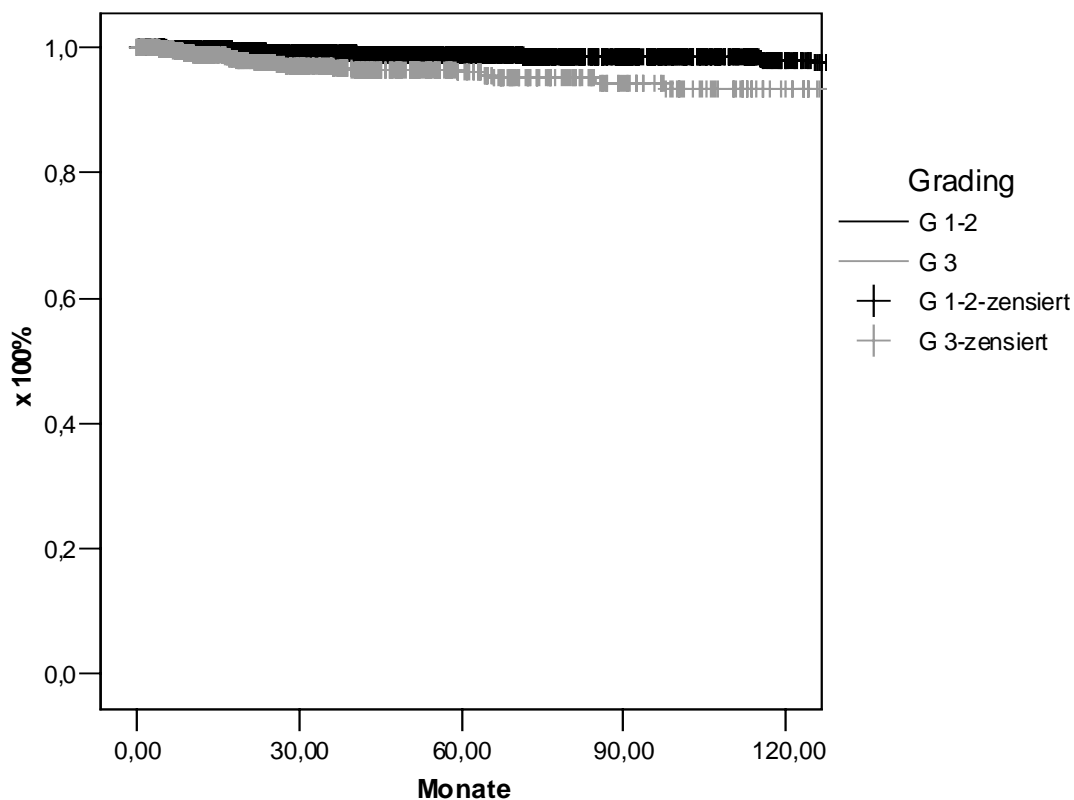


Abbildung 27: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Grading,  $n=2572$

Unter den Patientinnen mit Tumoren Grad 1-2 ( $n=1803$ ) kam es innerhalb von 5 Jahren zu 18 regionären Rezidiven (1,00%). Dagegen entwickelten 2,60% der Frauen ( $n=20$ ) mit einem Grading Grad 3 ( $n=769$ ) im selben Zeitraum Rezidive.

Die 5-Jahresrezidivfreiheitsraten betragen hier 98,58% für die Gruppe der Frauen mit G1-2 Tumoren und 95,98% für die G3 Patientinnen.

Die jeweiligen 2-Jahresraten waren 99,18% bei den G1-2 Karzinomen ( $n=12$ , 0,67%) und 97,40% bei den Frauen mit Tumoren im Stadium G3 ( $n=15$ , 1,95%).

Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied von  $p<0,001$ .

#### 4.5.6 Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Als Nächstes wird der Zusammenhang zwischen dem Nodalstatus der Patientinnen und der Entwicklung regionärer Rezidive dargestellt.

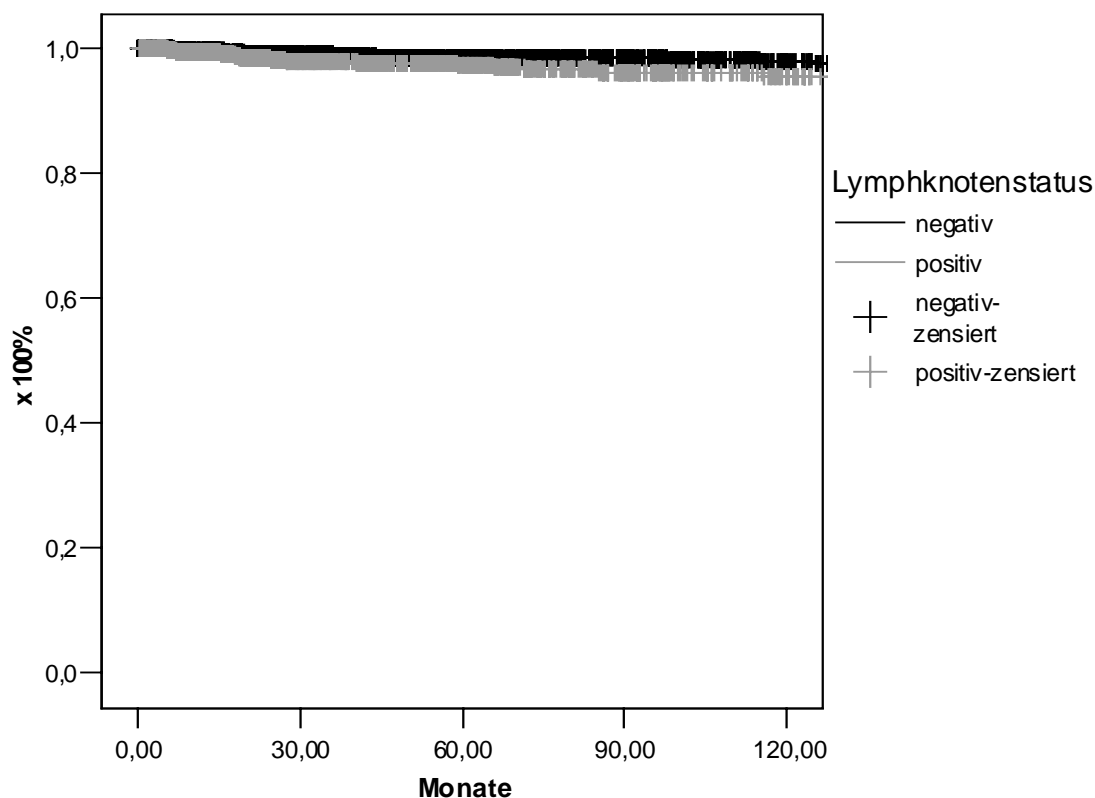


Abbildung 28: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Nodalstatus

In der Gruppe der Patientinnen mit negativem Nodalstatus (n=1640) wurde innerhalb von 5 Jahren bei 18 von ihnen (1,10%) ein regionäres Rezidiv diagnostiziert. Waren die Frauen zum Operationszeitpunkt nodalpositiv (n=1321), entwickelten sie binnen 5 Jahren 23 regionäre Rezidive (1,74%).

Die 5-Jahresregionärrezidivfreiheit betrug für die nodalnegativen Frauen 98,47%, für die nodalpositiven 97,34%.

Die 2-Jahresrate bei negativem Nodalstatus ergab 99,02% (n=13, 0,79%), die bei positivem Nodalstatus 98,32% (n=17, 1,29%).

Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (p=0,0093).

#### 4.5.7 Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Inwiefern die Bildung regionärer Rezidive vom Hormon-Rezeptor-Status des Primärtumors beeinflusst wird, zeigt die folgende Auswertung.

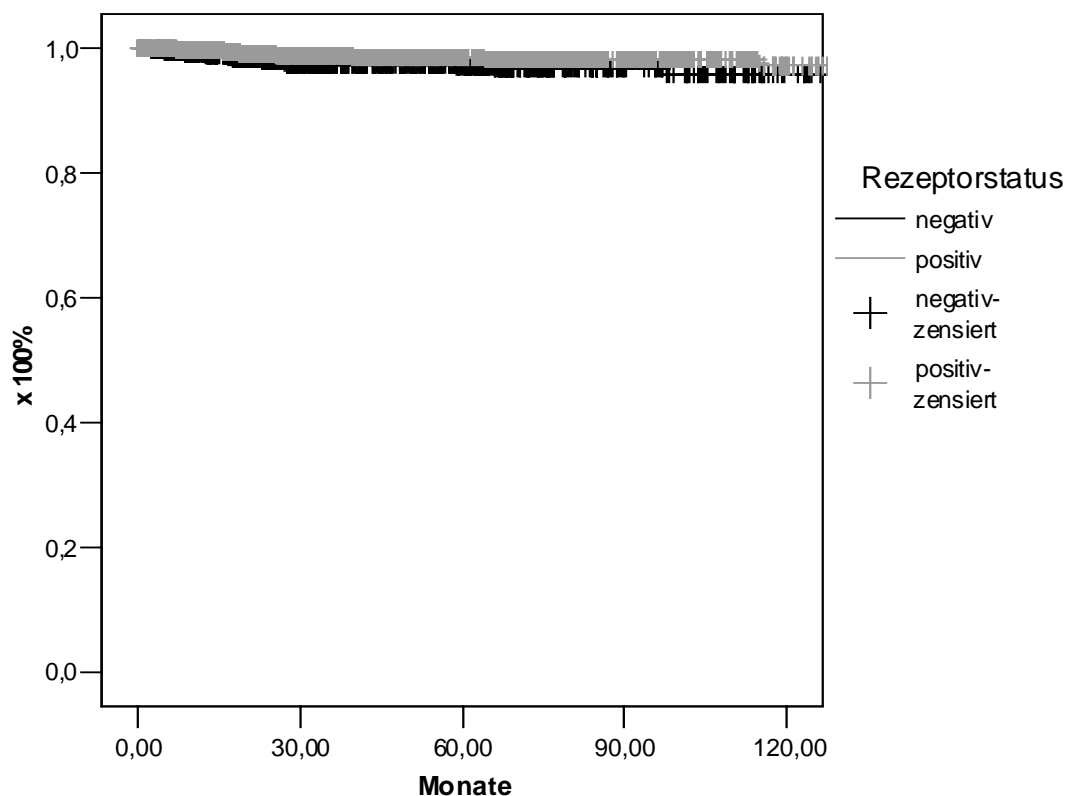


Abbildung 29: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, n=2357

In der Gruppe der Frauen mit negativem Rezeptorstatus (n=792) kam es bei 17 (2,15%) innerhalb von 5 Jahren zu einer Regionärrezidiventwicklung. Bei den Frauen mit positivem Rezeptorstatus (n=1565) kam es im selben Zeitraum zu 16 Rezidiven (1,02%).

Die 5-Jahresregionärrezidivfreiheit der Rezeptornegativen betrug 97,03%, die der Rezeptorpositiven 98,34%.

Die 2-Jahresraten errechneten sich hier mit 97,81% für die rezeptornegativen Patientinnen (n=14, 1,77%) und mit 99,02% für die rezeptorpositiven (n=11, 0,70%).

Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, p=0,0424.

#### **4.6 Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten Lymphknoten**

Im Weiteren wurde der spezielle Fall der Abhängigkeit der regionären Rezidiventwicklung von der Anzahl der bei der Axilladissektion entfernten Lymphknoten untersucht. Unter den Frauen, die ein Regionärrezidiv entwickelten, betrug die mediane Anzahl der resezierten Lymphknoten 11,5 (Spanne 2-42).

Es erfolgte zunächst eine Berechnung für das Gesamtkollektiv. Im nächsten Schritt wurde nach der Untersuchung des Gesamtkollektivs eine Aufteilung in zwei Untergruppen durchgeführt, nämlich die der Patientinnen mit negativem (n=1640) und die der Patientinnen mit positivem Nodalstatus (n=1321). Es wurde zunächst jeweils die univariate Analyse nach Kaplan-Meier ausgewertet, daraufhin erfolgte die multivariate Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell. In das multivariate Modell eingeschlossen wurden als Faktoren jeweils das Alter, das Tumorstadium, das Grading, der Lymphknotenstatus und die Anzahl der resezierten Lymphknoten.

#### 4.6.1.1 Gesamtkollektiv

##### 4.6.1.1.1 Kaplan-Meier-Analyse

Folgende Abbildung zeigt das Ergebnis der Analyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv.

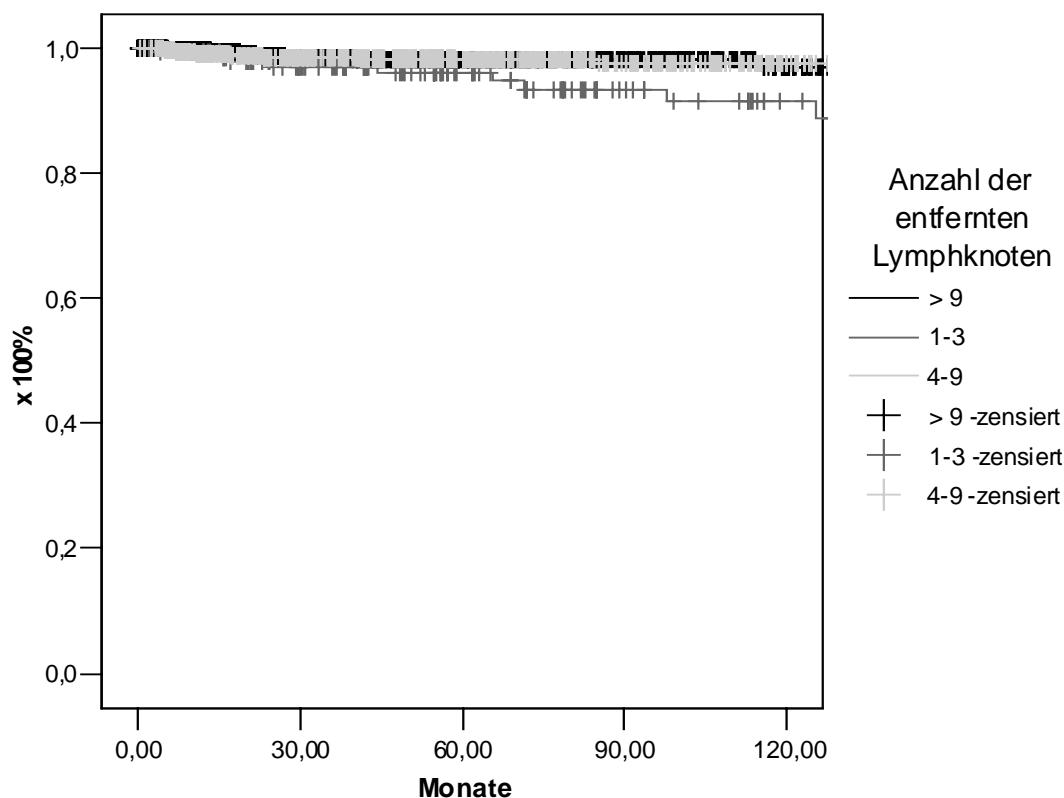


Abbildung 30: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten Lymphknoten,  $n_{\text{gesamt}}=2961$ ,  $n_{1-3}=150$ ,  $n_{4-9}=717$ ,  $n_{>9}=2094$

Am häufigsten kam es zur Entwicklung eines Regionärrezidivs in der Gruppe der Frauen, bei denen lediglich 1-3 Lymphknoten entfernt wurden ( $n=150$ ). Hier kam es im Verlauf von 5 Jahren zur Entstehung von 5 (3,3%), in einem Zeitraum von 10 Jahren zu 8 axillären Rezidiven (5,3%). Die 5-Jahresregionärrezidivfreiheitswahrscheinlichkeit wurde mit 95,98%, die 10-Jahresregionärrezidivfreiheitsrate mit 89,35% errechnet.

Eine günstigere Prognose zeigte sich bei den Frauen mit 4-9 resezierten Lymphknoten ( $n=717$ ). In diesem Teilkollektiv entwickelten innerhalb von 5 Jahren 11 Frauen ein regionäres Rezidiv (1,5%), binnen 10 Jahren wurde bei 12 (1,7%) ein axilläres Rezidiv dokumentiert. Die Rezidivfreiheitsraten betragen hier 98,07% für die 5-Jahres- und 97,15% für die 10-Jahresrezidivfreiheit.

Ebenfalls günstiger waren die Ergebnisse für die Frauen mit einer Lymphknotenentfernung, die mehr als 9 Nodi umfasste (n=2094). Bei diesen Frauen kam es im 5-Jahreszeitraum zu 25 (3,5%) axillären Rezidiven, im 10-Jahreszeitraum zu 28 (1,3%). Es errechnete sich hier eine 5-Jahresregionärrezidivfreiheitsrate von 98,13%.

Insgesamt zeigte sich im Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied (p=0,0038) für die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines regionären Rezidivs beim gemeinsamen Vergleich der Gruppen.

#### 4.6.1.1.2 Multivariate Analyse

Zunächst wurde die multivariate Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv (n=2961) berechnet.

Tabelle 35: Multivariate Analyse der Regionärrezidiventwicklung des Gesamtkollektiv (n=2961)

	Signifikanz	B	RR 95% CI	Signifikanz univariat
Alter <sup>a</sup> >56 vs. ≤56 Jahre	ns (0,230)	(0,418)	(1,518)	ns (0,408)
Tumorstadium pT 1 vs. pT2-4	ns (0,164)	(0,492)	(1,636)	0,004
Hormonrezeptorstatus positiv vs. negativ	ns (0,289)	(0,372)	(1,451)	0,046
<b>Nodalstatus</b> N0 vs. N1-2	0,038	0,738	2,091 1,042-4,198	0,011
<b>Grading</b> G1-2 vs. G3	<0,001	1,298	3,663 1,855-7,232	<0,001
<b>LK-Anzahl<sup>b</sup></b> <b>LK-1-3 vs. 4-9</b>	0,001	-1,512	0,220 0,071-0,682	0,007
<b>LK 1-3 vs. &gt;9</b>	0,009	-1,852	0,150 0,058-0,428	0,002

RR: Relatives Risiko = Exp (B)

CI: Konfidenzintervall

a: Dichotomisierung anhand des Altersmedians

b: Anzahl der resezierten Lymphknoten

Als signifikante Faktoren stellten sich für die Entwicklung von axillären Rezidiven im Gesamtkollektiv der Nodalstatus, das Grading, sowie die Anzahl der resezierten Lymphknoten heraus.

Zwischen dem Hormonrezeptorstatus, der Tumorgröße, dem Alter der Patientinnen und der Entwicklung axillärer Rezidive bestand kein signifikanter Zusammenhang.



#### 4.6.1.2 Negativer Nodalstatus

##### 4.6.1.2.1 Kaplan-Meier-Analyse

Die Berechnungen nach Kaplan-Meier für das Teilkollektiv der nodalnegativen Patientinnen sind im Weiteren dargestellt worden.

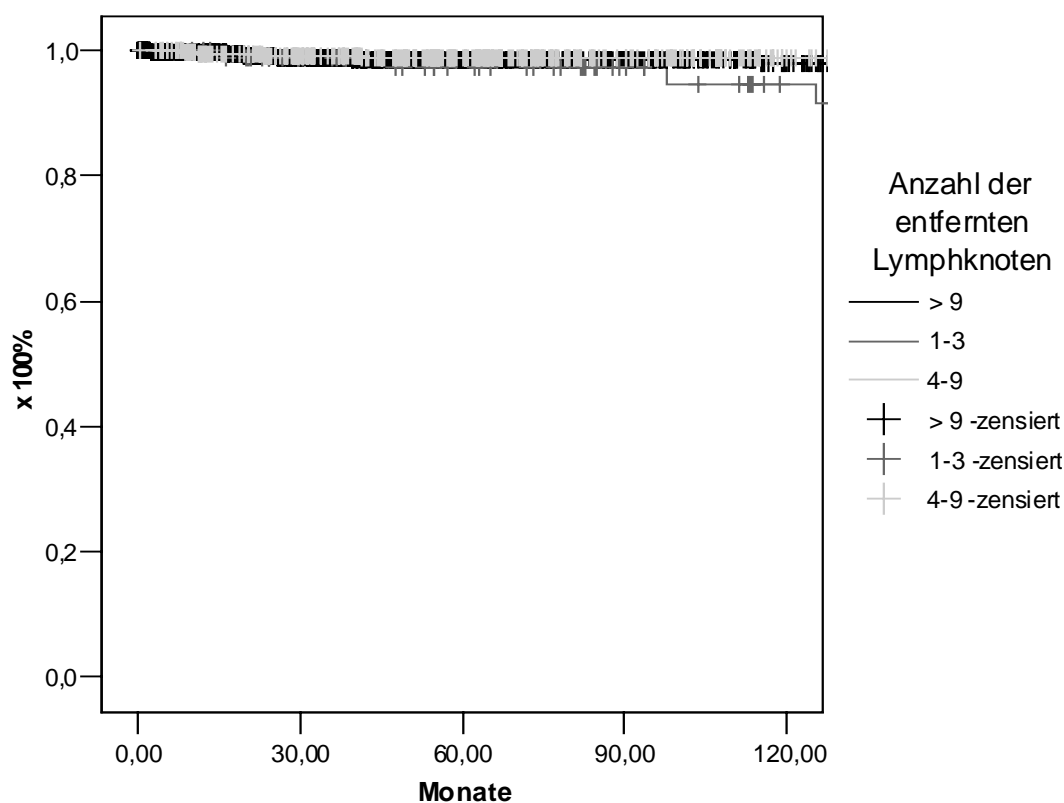


Abbildung 31: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten Lymphknoten,  $n_{\text{nodalnegativ}}=1640$ ,  $n_{1-3}=86$ ,  $n_{4-9}=418$ ,  $n_{>9}=1136$

Unter den Frauen mit 1-3 resezierten Lymphknoten ( $n=86$ ) entwickelten 2 innerhalb der ersten 5 Jahre ein regionäres Rezidiv (2,3%), nach 10 Jahren insgesamt 3 (3,5%). Die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate betrug hier 96,41%, die entsprechende 10-Jahresrate 92,05%.

Waren den Frauen 4-9 Nodi entfernt worden ( $n=418$ ), bildeten innerhalb von 5 Jahren 4 von ihnen regionäre Rezidive aus (0,96%), nach 10 Jahren war kein weiteres Rezidiv hinzugekommen.

Nach der Entfernung von mehr als 9 axillären Lymphknoten ( $n=1136$ ) kam es in 12 Fällen innerhalb von 5 Jahren zu einem regionären Rezidiv (1,1%), binnen 10 Jahren in 13 Fällen (1,1%). Die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate belief sich in dieser Gruppe auf 98,34%.

Im Teilkollektiv der Nodalnegativen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,0664).

#### 4.6.1.2.2 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell wurde im Folgenden für das Teilkollektiv der nodalnegativen Patientinnen (n=1640) errechnet.

Eingeschlossen wurden ebenfalls das Alter, die Tumorgröße, das histopathologische Grading, der Hormonrezeptorstatus und die Anzahl der entfernten Lymphknoten.

*Tabelle 36: Multivariate Analyse der Regionärrezidiventwicklung der nodalnegativen Patientinnen (n=1640)*

	Signifikanz	B	RR 95% CI	Signifikanz univariat
Alter <sup>a</sup> >56 vs. ≤56 Jahre	ns (0,696)	(0,215)	(1,240)	ns (0,790)
Tumorstadium pT 1 vs. pT2-4	ns (0,148)	(0,762)	(2,142)	ns (0,058)
Hormonrezeptorstatus positiv vs. negativ	ns (0,615)	(-0,281)	(0,755)	ns (0,862)
LK-Anzahl <sup>b</sup>	ns (0,455)			ns (0,066)
LK-1-3 vs. 4-9	ns (0,236)	(-1,095)	(0,334)	ns (0,239)
LK 1-3 vs. >9	ns (0,259)	(-0,922)	(0,398)	ns (0,976)
<b>Grading</b> G1-2 vs. G3	0,002	1,670	5,315 1,890-14,942	0,008

RR: Relatives Risiko = Exp (B)

CI: Konfidenzintervall

a: Dichotomisierung anhand des Altersmedians

b: Anzahl der resezierten Lymphknoten

Bei den nodalnegativen Patientinnen zeigte sich als einziger signifikanter Einflussfaktor auf die Regionär-Rezidiventwicklung das histopathologische Grading.

### 4.6.1.3 Positiver Nodalstatus

#### 4.6.1.3.1 Kaplan-Meier-Analyse

Inwieweit in der Kaplan-Meier-Analyse ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Entwicklung von Regionärrezidiven bei den nodalpositiven Patientinnen besteht, sollen folgende Auswertungen ermitteln.

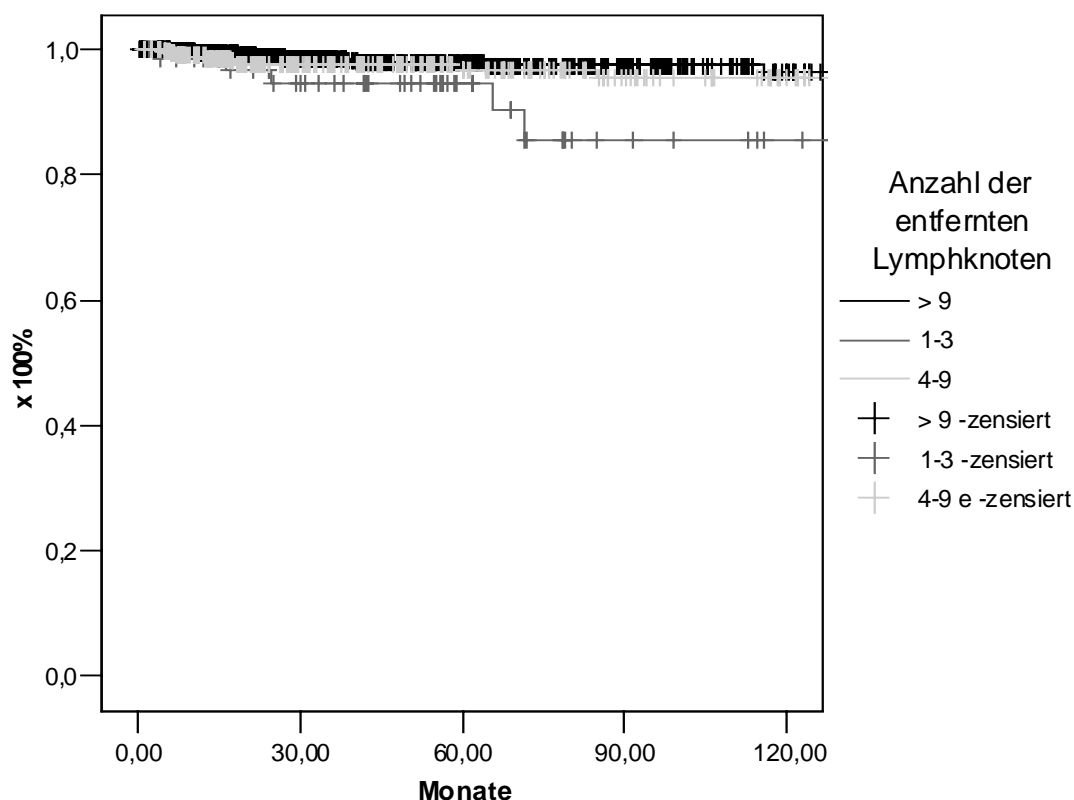


Abbildung 32: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten Lymphknoten,  $n_{\text{nodalpositiv}}=1321$ ,  $n_{1-3}=64$ ,  $n_{4-9}=299$ ,  $n_{>9}=958$

Unter den Frauen mit 1-3 resezierten Lymphknoten ( $n=64$ ) entwickelten 3 binnen 5 Jahren regionäre Rezidive (4,7%), binnen 10 Jahren 5 (7,8%). Die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate errechnete sich mit 90,63%.

Bei den Patientinnen mit 4-9 entfernten Nodi ( $n=299$ ) zeigte sich ein positiverer Verlauf. Hier entwickelten 7 Frauen (2,3%) im Zeitraum von 5 Jahren ein axilläres Rezidiv, in einem 10-Jahreszeitraum waren es 8 (2,7%). Die 5-Jahresregionärrezidivfreiheit errechnete sich hier mit 96,67%, die 10-Jahresrezidivfreiheit mit 93,39%.

Auch die Frauen mit mehr als 9 resezierten Nodi (n=958) zeigten günstigere Ergebnisse im Vergleich zu denjenigen mit 1-3 entfernten Lymphknoten. Nach 5 Jahren waren in dieser Gruppe bei 13 Patientinnen Regionärrezidive nachweisbar (1,6%), im 10-Jahreszeitraum kam es hier zu 15 Fällen (1,6%). Es ergab sich eine 5-Jahresregionärrezidivfreiheitsrate von 97,50%.

Bei den nodalpositiven zeigte sich in Abweichung zu den nodalnegativen Patientinnen ein signifikanter Unterschied mit  $p=0,0120$ .

#### 4.6.1.3.2 Multivariate Analyse

Zum Abschluss erfolgte die Berechnung der multivariaten Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell für die Gruppe der nodalpositiven Patientinnen (n=1321).

*Tabelle 37: Multivariate Analyse der Regionärrezidiventwicklung der nodalpositiven Patientinnen (n=1320)*

	Signifikanz	B	RR (95% CI)	Signifikanz univariat
Alter <sup>a</sup> >56 vs. ≤56 Jahre	ns (0,232)	(0,563)	(1,755)	ns (0,131)
Tumorstadium pT 1 vs. pT2-4	ns (0,409)	(0,388)	(1,474)	ns (0,143)
Hormonrezeptorstatus positiv vs. negativ	ns (0,090)	(0,808)	(2,244)	0,007
<b>Grading</b> G1-2 vs. G3	0,002	1,670	5,315 (1,890-14,942)	0,020
<b>LK-Anzahl<sup>b</sup></b> <b>LK-1-3/4-9</b>	<0,001	-2,100	0,122	0,021
<b>LK 1-3/&gt;9</b>	0,005	-2,699	0,067	ns (0,096)
	<0,001			0,006

RR: Relatives Risiko =  $\text{Exp}(B)$

CI: Konfidenzintervall

a: Dichotomisierung anhand des Altersmedians

b: Anzahl der resezierten Lymphknoten

Übereinstimmend mit dem Ergebnis der multivariaten Analyse bei den nodalnegativen Frauen zeigte sich das Grading als signifikanter Einflussfaktor auf eine Regionär-Rezidiventstehung.

Zusätzlich stellte sich jedoch hier im Gegensatz auch die Anzahl der resezierten Lymphknoten als entscheidender Faktor heraus.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Hintergrund

Die axilläre Lymphknotendisektion beim Mammakarzinom war in den vergangenen Jahren wiederholt Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Über Jahrzehnte war sie anerkannt als wichtigster Staging-Parameter, diente der axillären Sicherheit und lieferte bedeutsame Entscheidungskriterien für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten Therapie.<sup>(25,76,89)</sup> Von entscheidendem Nachteil waren allerdings ihre verhältnismäßig häufig auftretenden Folgeerscheinungen, die sich vor allem im Schulter- und Armbereich manifestierten<sup>(43,52)</sup> und eine nicht unerhebliche psychische Belastung für die Patientinnen darstellten.<sup>(72,107)</sup>

Mit der Entdeckung des Sentinel-Lymphknotens beim malignen Melanom der Haut<sup>(78)</sup> und der Übertragung der dortigen Erkenntnisse auf das Mammakarzinom<sup>(41)</sup> wurde in neuester Zeit endlich eine wesentlich weniger traumatische Möglichkeit geschaffen, eine möglichst hohe Staging-Genauigkeit zu erreichen, ohne dafür allen Patientinnen die systematische axilläre Dissektion zumuten zu müssen.<sup>(108)</sup> Die Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung ist heute unter bestimmten Voraussetzungen anerkanntes Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus und ermöglicht in den nodalnegativen Fällen den Verzicht auf die systematische axilläre Dissektion.<sup>(60)</sup>

In bezug auf die adjuvante Therapieplanung verlor das akkurate nodale Staging in den letzten Jahren ohnehin zunehmend an Bedeutung, nachdem nicht nur für die nodalpositiven Patientinnen, sondern gleichsam für die nodalnegativen Patientinnen durch die Durchführung einer adjuvanten Polychemotherapie ein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde.<sup>(1)</sup> Seit einigen Jahren stellt somit nicht mehr der Nodalstatus den ausschlaggebenden Faktor für die Festsetzung der adjuvanten Therapie dar, sondern das Gesamtrisikoprofil der Patientin, bei dessen Bewertung die Charakteristika des Primärtumors die Hauptrolle spielen.<sup>(2,63)</sup>

Hinsichtlich des Aspektes der axillären Sicherheit liegen allerdings bislang lediglich wenige Untersuchungen vor, so dass eine abschließende Klärung, ob eine Reduktion der resezierten axillären Lymphknoten auf einige wenige zu einer Erhöhung des Risikos einer späteren Entwicklung regionärer Rezidive führt, nach wie vor ausstehend ist. Die Hauptursache für die geringe Studienzahl liegt hierbei sicherlich in der Rarität des

Auftretens regionärer Rezidive und der somit für eine sinnvolle statistische Analyse hohen benötigten Fallzahlen.

Das regionäre Rezidiv des Mammakarzinoms wird bei operativ behandelten Patientinnen mit einer relativ geringen Wahrscheinlichkeit von 1-3% beobachtet.<sup>(37,49,77,81,90,100)</sup> Für die betroffenen Frauen bedeutet seine Entwicklung allerdings eine deutliche Verschlechterung der Gesamtprognose, da sie mit einer massiven Erhöhung des Risikos der Generalisierung assoziiert ist.<sup>(49,81)</sup> Die bestmögliche Gewährleistung einer axillären Sicherheit ist in der Brustkrebs-Therapie deswegen von großer Wichtigkeit.

## 5.2 Vergleich mit aktuellen Studien

Bisher wurden die Risikofaktoren, welche die Entstehung eines regionären Rezidivs begünstigen, nur in wenigen anderen Studien untersucht. Da sich durch die Entwicklung des Sentinel im Vergleich zu herkömmlichen Arbeiten über die axilläre Lymphknotendisektion eine wesentliche Änderung der Studienansätze und ihrer Fragestellungen ergeben hat, werden die jeweils zugehörigen Arbeiten getrennt besprochen.

Grundsätzlich unterliegt der direkte Vergleich der vorliegenden Studie mit anderen verschiedenen Einschränkungen, auf die im Folgenden ausführlich eingegangen werden soll.

So können aufgrund der unterschiedlichen medianen Nachbeobachtungszeiträume der angeführten Studien die jeweiligen prozentualen Rezidivzahlen nur bedingt nebeneinander gestellt werden. Durchführbar wäre ein direkter Vergleich durch die Gegenüberstellung der jeweiligen Rezidiventwicklungswahrscheinlichkeiten, diese liegen jedoch nur in wenigen Fällen vor. Da es sich beim regionären Rezidiv allerdings um ein Ereignis handelt, dessen Entwicklung meist innerhalb einer relativ kurzen medianen Zeitspanne beobachtet wird, kann davon ausgegangen werden, dass in Studien mit einem medianen Nachbeobachtungsintervall, das innerhalb dieses Zeitrahmens liegt, der Großteil der zu erwartenden regionären Rezidive erfasst sein sollte. In unserer Studie traten 75% der diagnostizierten Regionär-Rezidive binnen eines Intervalls von 40 Monaten (3,3 Jahre) auf.

Eine weitere Schwierigkeit beim Vergleich mit Arbeiten der neuesten Zeit liegt in der im Jahr 2002 aktualisierten pTNM-Klassifikation, in der zahlreiche Änderungen bei der Einteilung der regionären Rezidive vorgenommen wurden.<sup>(3)</sup> Die wesentlichen Neuerungen betrafen im Unterschied zu der von uns verwendeten Einteilung (siehe

Anhang, Seite 104) die Abgrenzung der isolierten Tumorzellen ( $\leq 0,2\text{mm}$ ) von den Mikrometastasen (0,2-2mm), sowie die besondere Dokumentation der lediglich bei der Wächterlymphknotenexzision entdeckten Metastasen. Des Weiteren wurde eine genauere Unterteilung der Anzahl der metastasierten Lymphknoten durchgeführt und die Definition der regionären Lymphknoten um die supraklavikulären Nodi ergänzt. Vor allem diese Erweiterung der Begriffsbestimmung muss bei der Beurteilung der Ergebnisse neuerer Arbeiten berücksichtigt werden.

Ebenfalls beachtet werden muss die jeweils durchgeführte Zuordnung beim zeitgleichen Auftreten verschiedener Rezidivlokalisationen. In unserer Studie erfolgte gemäß der prognostischen Relevanz eine Subsummierung unter die jeweils „höhere“ Rezidivform. Da diesbezüglich jedoch keine einheitliche Vorgehensweise festgelegt ist, wurden auch abweichende Einteilungen verwendet. Schwierig erscheint hier insbesondere die Einbeziehung der zeitgleich generalisierten Rezidive in die Auswertung von regionären Rezidiven. Eine Abgrenzung der spezifischen Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines regionären Rezidivs von den allgemeinen begünstigenden Kriterien einer Tumorstreuung dürfte hier kaum möglich sein.

### 5.2.1 Regionale Rezidiventwicklung und axilläre Lymphknotendisektion

Die in verschiedenen Arbeiten beschriebenen Häufigkeiten des Auftretens regionärer Rezidive nach axillärer Lymphknoten-Entfernung unterschiedlicher Radikalität und ihre Entwicklungszeit wurden in Tabelle 38 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 38: Entwicklung regionärer Rezidive ohne zeitgleiche Generalisierung

Studie, Jahr	Patientenzahl	Anzahl der regionären Rezidive (%)	mediane Regionär-Rezidiv-Entwicklungszeit (Monate)	mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)
Fowble, 1989 <sup>(37)</sup>	914	19 (2,1%)	27	40
Recht, 1991 <sup>(90)</sup>	1624	38 (2,3%)		77
Newman, 2000 <sup>(81)</sup>	4255	42 (1,0%)	19,8	70,8
Sinha 2002 <sup>(100)</sup>	734	20 (2,7%)	keine Angabe	65,5
Harris, 2003 <sup>(49)</sup>	1293	26 (2,0%)	37	102
Eigene Auswertung	2961	50 (1,7%)	18,9	72,7

Es sollen im Folgenden die Unterschiede und Übereinstimmungen der genannten Arbeiten im Vergleich zu unserer Auswertung im Einzelnen untersucht werden.

Harris et al<sup>(49)</sup> berichteten in ihrer Studie von 39 Patientinnen mit regionären Rezidiven als Erstmetastasierung, entsprechend einem prozentualen Anteil von 3,0% ihres Gesamtkollektivs (n=1293). Ein Drittel dieser Frauen wies zeitgleich eine Generalisierung auf. Sie untersuchten die Risikofaktoren für die Entstehung regionärer Rezidive und die Prognose dieser Frauen nach ihrer Entwicklung. In einer multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs zeigte sich das Tumorstadium pT 2 (p=0,004), das Alter < 50 Jahre (p=0,006) und das Stadium II (AJCC-Klassifikation, p=0,017) signifikant mit dem Auftreten regionärer Rezidive assoziiert. Zudem fand sich ein häufigeres Auftreten axillärer Rezidive nach der Dissektion von weniger als 10 Lymphknoten im Vergleich zur Entfernung von mehr als 10 Lymphknoten, dieser Unterschied erwies sich allerdings als nicht signifikant (p=0,56). Diese Ergebnisse sind abweichend von unseren Analysen. Möglicherweise liegt die Ursache hierfür in



folgenden Unterschieden im untersuchten Kollektiv. So untersuchten Harris et al ausschließlich brusterhaltend operierte Frauen mit Tumoren im Stadium pT 1-2. Desweiteren wurden bereits die supraklavikulären Lymphknoten den regionären Rezidiven zugeordnet. Eingeschlossen waren in ihrer Auswertung außerdem die Frauen, die zeitgleich ein generalisiertes Rezidiv entwickelt hatten. Eine Unterteilung des Gesamtkollektivs nach dem Nodalstatus ist nicht erfolgt. Denkbar wäre somit, dass die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der prognostischen Faktoren durch die Einbeziehung der zeitgleichen Generalisierung zustande gekommen sind. Desweiteren wäre vorstellbar, dass der von ihnen beobachtete nicht signifikante Unterschied des Auftretens regionärer Rezidive in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten Lymphknoten eventuell bei der Unterteilung des Kollektivs nach dem Nodalstatus ebenfalls eine Signifikanz für die nodalpositiven Patientinnen ergeben hätte.

Sinha et al<sup>(100)</sup> verglichen in einer retrospektiven Arbeit die Entwicklung lokaler und regionärer Rezidive, sowie das Gesamtüberleben nach radikaler axillärer Dissektion (Level III) mit der entsprechenden Entwicklung nach einem Lymphknotensampling (mind. 4 entfernte Nodi). Das Kollektiv umfasste 734 Frauen, davon 350 in der radikal operierten und 384 in der Sampling-Gruppe. Im Verlauf entwickelte sich bei 3% (n=13) der Frauen in der Sampling-Gruppe ein Regionär-Rezidiv, in der radikal operierten Gruppe in 2% der Fälle (n=7). Zwischen den beiden Teilkollektiven fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gratings, des Nodalstatus und der Tumorgöße. In der univariaten Analyse fand sich weder für die lokale oder regionäre Rezidiventstehung noch für das Gesamtüberleben ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Denkbar wäre, dass dieses Ergebnis durch die ungleichen Risiken der Patientinnen, ein regionäres Rezidiv zu entwickeln, beeinflusst war. In der Clearance-Gruppe fanden sich deutlich mehr Tumore mit undifferenziertem Grating und ein erheblich größerer Anteil nodalpositiver Frauen. Diese zwei Faktoren waren in unserer Studie die entscheidenden Kriterien für eine regionäre Rezidivierung. Es wäre somit vorstellbar, dass sich der Unterschied in der Rezidiventwicklung bei einer Gleichverteilung der Risiken in den Gruppen noch weiter herausgebildet hätte. Leider liegt von den Autoren keine multivariate Analyse unter Einbeziehung dieser Faktoren vor, so dass hierüber keine Aussage gemacht werden kann.

Newman et al<sup>(81)</sup> untersuchten bei 4255 Patientinnen die Häufigkeiten des Auftretens axillärer Rezidive und den Erfolg ihrer jeweiligen Behandlung. Insgesamt kam es in ihrem Kollektiv zu 44 axillären Rezidiven (1,03%), von denen 2 zur gleichen Zeit Fernmetastasen entwickelten. Es fand sich eine mediane Rezidiventwicklungszeit von 19,8 Monaten. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Beobachtungen weitgehend

überein. Eine weitere Analyse des Einflusses der Tumorcharakteristika auf die Entstehung wird nicht beschrieben. Es fand eine Auswertung des Erfolgs der verschiedenen Therapieversuche bei Auftreten eines axillären Rezidivs statt. Es zeigte sich, dass ein bestmögliches Therapieergebnis mit einer multimodalen Behandlung, die eine operative Komponente beinhaltet, erreicht werden kann.

Recht et al<sup>(90)</sup> fanden bei der Untersuchung von 1634 Patientinnen 38 regionäre Rezidive (2,3%). Im Unterschied zu unserer Untersuchung beinhaltete die Behandlung der Frauen entweder eine systematische axilläre Dissektion oder eine Strahlentherapie. In der Dissektions-Gruppe kam es bei den nodalnegativen Frauen im Verlauf bei 1,9% zu regionären Rezidiven, die gleiche prozentuale Anzahl zeigte sich bei den Frauen mit 1-3 befallenen Lymphknoten. Weiter berichteten sie, dass bei etwa der Hälfte der Patientinnen nach Auftreten einer Rezidivierung durch verschiedene Rezidivtherapien ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden konnte.

Fowble et al<sup>(37)</sup> berichteten von 914 Frauen, bei denen es in 31 Fällen zu einer regionären Rezidiventwicklung kam. Bei 19 dieser Rezidive kam es wiederum zeitgleich zu einer Generalisierung der Erkrankung. Die mediane Entwicklungszeit betrug hier 27 Monate. In Übereinstimmung mit unserer Arbeit zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung regionärer Rezidive und der Anzahl der resezierten Lymphknoten. Außerdem berichteten sie von einer Erhöhung des Risikos bei einem Erkrankungsalter <35 Jahre.

In einer zusammenfassenden Arbeit über die axilläre Lymphknotendissektion kamen Moore et al<sup>(76)</sup> ebenfalls zu dem Schluss, dass bei der Beschränkung der axillären Therapie auf ein Lymphknoten-Sampling von einer deutlichen Erhöhung des regionären Rezidiv-Risikos ausgegangen werden muss. Zur Gewährleistung der axillären Sicherheit und des akkuraten Stagings sprachen sie sich für eine Dissektion von mindestens 10 Lymphknoten aus.

### 5.2.2 Regionäre Rezidiventwicklung und Wächterlymphknoten-Entfernung

Durch die Entwicklung der Wächterlymphknotenexzision<sup>(41)</sup> haben sich die Überlegungen bezüglich der Minimierung des axillären Rezidivrisikos grundlegend geändert. Ging man bis vor Kurzem mehrheitlich davon aus, dass die systematische axilläre Dissektion für ein akkurates Staging unverzichtbar ist, so scheint dieser entscheidende Punkt heute mit relativ hoher Sicherheit auf dem weit weniger aggressiven Weg der Wächterlymphknotenexzision erreichbar.<sup>(114)</sup> Auch wenn selbstverständlich noch keine Langzeitergebnisse dieser Untersuchungsmethode vorliegen und auch noch gar nicht vorliegen können, ist die derzeitige Datenlage bereits so viel versprechend, dass ein Vorenthalten dieser Alternative den geeigneten Frauen gegenüber nicht gerechtfertigt scheint.

Für das axilläre Risiko kommt es hierdurch zu einer Änderung der Problemstellung. Die entscheidende Frage ist jetzt, ob der Verzicht auf die Lymphknoten-Dissektion bei den Frauen mit negativem Wächterlymphknoten zu einer Erhöhung des regionären Rezidiv-Risikos führt. Dieser Gesichtspunkt wurde bereits in mehreren Arbeiten diskutiert.

Die folgende Tabelle 39 zeigt eine Auswahl verschiedener Studienergebnisse im Vergleich.

Tabelle 39: Entwicklung regionärer Rezidive ohne zeitgleiche Generalisierung nach negativer Wächterlymphknotenexzision

Studie, Jahr	Patientenzahl	Anzahl der regionären Rezidive (%)	Durchschnittliche Anzahl entfernter Sentinel-Nodi	mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)
Reitsamer, 2004 <sup>(91)</sup>	200	0	2,1	36
Ponzone, 2003 <sup>(85)</sup>	150	0	1,4	15
Veronesi, 2003 <sup>(114)</sup>	167	0	1,7	46
Chung, 2002 <sup>(20)</sup>	208	1 (0,5%)	2	26
Roumen, 2001 <sup>(95)</sup>	100	1 (1,0%)	keine Angabe	24
Giuliano, 2000 <sup>(40)</sup>	67	0	2,1	39

Aus dieser Übersicht ist unschwer ersichtlich, dass von allen aufgeführten Autoren ausnahmslos eine äußerst geringe Rezidiv-Entwicklung nach negativer Sentinel-Lymphknotenentfernung beobachtet wurde (0-1,0%).

Es soll somit nur auf einige wenige Besonderheiten der einzelnen Ergebnisse hingewiesen werden.

Die Arbeiten von Chung et al,<sup>(20)</sup> Roumen et al<sup>(95)</sup> und insbesondere die von Ponzone et al<sup>(85)</sup> leiden natürlich unter einem sehr kurzen Nachbeobachtungszeitraum. Dennoch kann wohl davon ausgegangen werden, dass eine Verlängerung des Beobachtungsintervall maximal zu einer leichten Erhöhung der Rezidivzahlen, aber nicht zu einer drastischen Veränderung geführt hätte.

Chung et al<sup>(20)</sup> beobachteten bei 208 Patientinnen in 3 Fällen (1,4%) die Entwicklung regionärer Rezidive nach einer negativen Sentinel-Untersuchung, 2 dieser Fälle entwickelten jedoch zeitgleich Fernmetastasen, so dass letztlich nur eine Frau (0,5%) eine rein regionäre Rezidivierung zeigte.

Veronesi et al<sup>(114)</sup> verglichen in einer randomisierten Studie insgesamt 516 Patientinnen mit systematischer Lymphknotendisektion oder Sentinel-Lymphknoten-Entfernung. Keine der Frauen mit negativem Sentinel entwickelte im Verlauf ein regionäres Rezidiv. In der Gruppe der Sentinel-Frauen zeigten sich deutlich weniger postoperative Komplikationen. Ebenso wurde ein leichter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens beobachtet, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,15$ ).

Allen aktuellen Studien zur Thematik der Wächterlymphknotenentfernung sind naturgemäß eine sehr geringe Fallzahl und die ebenfalls bereits erwähnten geringen Nachbeobachtungszeiträume gemeinsam, die in der Neuheit der Methode begründet liegen.

In unserer Studie beobachteten wir in der Gruppe der nodalnegativen Frauen in 1,28% der Fälle regionäre Rezidive. Dieser prozentuale Anteil liegt leicht über dem Prozentsatz der oben besprochenen Arbeiten von 0-1,0%. Hierbei sind verschiedene Ursachen denkbar. Zum einen ist wie bereits erwähnt der Nachbeobachtungszeitraum der oben besprochenen Studien zum Teil äußerst kurz, wohingegen in unserem Kollektiv der mediane Nachbeobachtungszeitraum 72,7 Monate umfasste und somit natürlich auch die zu einem späteren Zeitpunkt auftretenden Rezidive erfasst werden konnten. Desweiteren wurde bei denjenigen nodalnegativen Frauen, denen lediglich wenige Lymphknoten entfernt wurden, keine dem Sentinel entsprechende Markierung durchgeführt. Somit dürfte es in dieser Gruppe sicherlich zu einigen falsch negativen Zuordnungen gekommen sein, die ebenfalls zu den vergleichsweise leicht erhöhten Rezidivzahlen geführt haben könnten.

### 5.3 Kritisches Resümee

Wir folgten in unserer Arbeit der Überlegung, dass unter der Voraussetzung, dass durch die Wächterlymphknoten-Entfernung der Nodalstatus tatsächlich vorhersehbar sein sollte, das Risiko einer regionären Rezidivierung unter diesem speziellen Aspekt betrachtet werden muss. Also führten wir eine spezifische Beurteilung der jeweiligen Entwicklungswahrscheinlichkeiten durch, so dass eine gesonderte Beurteilung der nodalnegativen und nodalpositiven Patientinnen möglich war. Dies entspricht dem Entscheidungskriterium für und wieder eine systematische Dissektion bei der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung.

Selbstverständlich hat auch diese Arbeit berechtigte Kritikpunkte. Ein ganz allgemeiner liegt in der bekannten Problematik retrospektiver Studien, die immer die Gefahr des Behandlungs-Bias in sich tragen. Des Weiteren umfasst unsere Auswertung einen sehr weiten Zeitrahmen von nahezu 40 Jahren, in dem sich wiederholt ein Wandel der Therapierichtlinien sowohl im operativem, als auch im adjuvanten Bereich vollzogen hat. Besonders einschneidend war hier vor allem die Etablierung der brusterhaltenden Therapie gegenüber der Mastektomie in den 80er Jahren und die massive Ausweitung der Chemotherapieindikationen, so dass aus heutiger Sicht viele Patientinnen unseres Kollektivs einerseits adjuvant unter- und andererseits operativ übertherapiert worden sind.

Allerdings liegt aber gerade in diesem großen Zeitrahmen in dem speziellen Fall der Beurteilung des Regionär-Rezidivs ein wesentlicher Vorteil unserer Studie, da hier lange Nachbeobachtungszeiträume für die Auswertung unabdingbar sind. Es spiegelt sich somit möglicherweise ein wesentlich realistischeres Bild wieder, als in Studien mit kurzen Beobachtungszeiträumen.

Ein weiterer wichtiger Vorteil unserer Studie liegt in unserem vergleichsweise großen Patientinnenkollektiv mit einer Gesamtzahl von 2961 Frauen, durch das mit 50 aufgetretenen Ereignissen eine relativ günstige Auswertungsgrundlage zur Verfügung stand. Dennoch liegt hier ein für alle Arbeiten zum Thema des Regionär-Rezidivs gleichermaßen geltender Kritikpunkt, nämlich der des Vorliegens niedriger Ereigniszahlen. Diesem kann jedoch in herkömmlichen Studien kaum begegnet werden, da das regionäre Rezidiv durch seine Seltenheit immer ein statistisch schwer auszuwertendes Problem darstellen wird.

Selbstverständlich sind wir uns bewusst, dass mit unserer Studie keine direkten Rückschlüsse auf die Rezidiv-Risiken nach einer Sentinel-Lymphknoten-Entfernung

gezogen werden können. Dies ist mit den vorliegenden Zahlen nicht möglich und es soll dieser Anspruch auch nicht erhoben werden. Auch wenn einige Autoren davon ausgehen, dass im Zuge eines axillären Sampling häufig eine Mitresektion des Sentinel stattfindet,<sup>(24,67)</sup> ist natürlich in Betracht zu ziehen, dass es bei der Entfernung weniger Lymphknoten in einigen Fällen zu einer falsch negativen Zuordnung gekommen sein kann. Außerdem waren in unserer Studie im Gegensatz zur Sentinel-Lymphknoten-Resektion auch Frauen mit höheren Tumorstadien eingeschlossen. Trotzdem zeigte sich in unserer Analyse bei den nodalnegativen Patientinnen kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und dem Risiko der Regionär-Rezidiv-Entstehung. Wir gehen daher davon aus, dass es aller Wahrscheinlichkeit nach durch eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung im Vergleich zu den Frauen mit wenigen resezierten Lymphknoten zu einer weiteren Optimierung der Staging-Genauigkeit gekommen wäre, die mit einiger Sicherheit zu einem noch deutlicheren Ergebnis geführt hätte.

Auffallend war, dass in der multivariaten Analyse weder das Tumorstadium, noch der Hormonrezeptorstatus als signifikantes Kriterium für die Entstehung des regionären Rezidives bestätigt wurden. Wir nehmen jedoch an, dass die prognostischen Faktoren, die für das Gesamtüberleben gelten, nicht notwendigerweise auf das Risiko der Entwicklung von Rezidiven übertragbar sind und Abweichungen durchaus möglich sind. Vorwiegend entscheidend für das Gesamtüberleben ist die Potenz eines Tumors zu streuen. Dies kann jedoch auch auf anderem Weg erfolgen und ist nicht mit dem Risiko der Entwicklung regionärer Metastasen gleichzusetzen.

Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass bei den nodalnegativen Patientinnen das Risiko einer regionären Rezidivierung durch die Entfernung einer geringen Anzahl Lymphknoten nicht erhöht wird. Bei den nodalpositiven Frauen sollte dagegen nach wie vor auf die systematische axilläre Dissektion nicht verzichtet werden.

Dieses Ergebnis entspricht den aktuellen Richtlinien zur Vorgehensweise bei der Wächterlymphknotenexzision.

## 6 AUSBLICK

In den letzten Jahrzehnten erlebten wir eine grundsätzliche Revolutionierung des tumorbiologischen Verständnisses zum Mammakarzinom von einem primär lokalem zu einem bereits frühzeitig disseminierenden Geschehen. Im Gegensatz zu früher begreifen wir heute das Mammakarzinom als Systemerkrankung.

Folgerichtig führte dies zu einschneidenden Veränderungen in der Therapie, so dass inzwischen nicht mehr die möglichst radikale lokale Tumorkontrolle im Vordergrund der Behandlung steht, sondern vielmehr frühzeitig systemische Therapieformen einbezogen werden.

Dieser Trend zu weniger Invasivität einerseits und einer Ausweitung der systemischen Therapieindikationen andererseits wird mit Sicherheit auch künftig die weitere Entwicklung der Mammakarzinomtherapie beeinflussen.

Nachdem mit der Etablierung der Wächterlymphknotenexzision erst vor wenigen Jahren ein bedeutender Schritt zu weniger Invasivität gelang, werden in aktuellen Arbeiten bereits weitere Möglichkeiten der Differenzierung des Vorgehens nach positiver Wächterlymphknotenexzision diskutiert.

Ein wesentlicher Punkt ist hier die Komplettierung der axillären Dissektion bei der Detektion von lediglich Mikrometastasen (Metastasen  $\leq 2\text{mm}$ ) im Sentinel-Lymphknoten, deren Auftreten vermutlich nur zu einer relativ geringen Wahrscheinlichkeit mit dem Vorliegen weiterer Lymphknotenmetastasen verbunden ist.<sup>(19,36,92,96)</sup> Unter Berücksichtigung entscheidender Charakteristika des Primärtumors scheint unter bestimmten Voraussetzungen hier ebenso wie bei den Sentinel-negativen Frauen ein Verzicht auf die komplette axilläre Dissektion möglich.<sup>(110,117)</sup> Von einigen Autoren wurde sogar selbst bei dem Vorliegen von Makrometastasen ( $>2\text{mm}$ ) im Wächterlymphknoten die Notwendigkeit der Komplettierung der axillären Dissektion in Frage gestellt.<sup>(42)</sup>

Mit einiger Sicherheit können in den nächsten Jahren diesbezüglich zusätzliche Erkenntnisse erwartet werden, die auf eine weitere Reduzierung der Invasivität hoffen lassen. Für die betroffenen Frauen wäre dies ein neuer wichtiger Schritt zu einer bestmöglich differenzierten, risikoadaptierten Behandlung.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Die systematische axilläre Dissektion wurde vor allem im Zuge der Etablierung der Wächterlymphknotenexzision zunehmend in Frage gestellt. Das aktuelle Vorgehen, im Falle eines negativen Sentinel-Lymphknotens auf eine weitere axilläre Dissektion zu verzichten, wurde zwar in mehreren Studien bezüglich der Staging-Genauigkeit, weniger aber bezüglich des Langzeitrisikos für das Auftreten von regionären Rezidiven eingehend untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, dieses Risiko des Auftretens eines axillären Rezidivs im Generellen und in Abhängigkeit von einer unterschiedlich großen Anzahl resezierter Lymphknoten im Speziellen in der Langzeitbeobachtung zu prüfen.

Es wurde ein Patientinnenkollektiv von 2961 Frauen untersucht, von denen 50 (1,69%) Patientinnen postoperativ an einem regionären Rezidiv erkrankten. Von diesen Frauen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 21 Patientinnen ein negativer und bei 29 ein positiver Nodalstatus vor. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Lebenden betrug 72,73 Monate, die mediane Entwicklungszeit des regionären Rezidivs 18,90 Monate.

In der multivariaten Analyse stellte sich heraus, dass die Anzahl der resezierten Lymphknoten bei den nodalnegativen Patientinnen keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Regionär-Rezidivs hat ( $p=0,455$ ). Dagegen zeigte sich bei den nodalpositiven Patientinnen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten regionärer Rezidive und der Anzahl der entfernten Lymphknoten ( $p<0,001$ ).

Wir gehen somit davon aus, dass bei negativem Nodalstatus von einer weiteren axillären Dissektion kein Vorteil hinsichtlich des regionären Rezidiv-Risikos erwartet werden kann. Somit sollte diesen Frauen die Komplikationen einer systematischen Lymphknotenentfernung erspart werden. Nodalpositive Patientinnen dagegen scheinen deutlich von ihr zu profitieren, so dass bei ihnen weiterhin eine systematische Entfernung vorgenommen werden sollte.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die aktuelle Vorgehensweise der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung auch bezüglich des regionären Rezidivrisikos.



## 8 ANHANG

### Mamma-Datenerhebungsbögen

**Mamma-Datenbank** Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

**NEUER SATZ**

**BASISDOKUMENTATION**

Name  Vorname   
 Geburtsdatum  Alter (in Jahren)   
 Histo-Nr.  2. Histo-Nr.   
 Journal-Nr.   
 Tumorpaß-Nr.   
 Erstdatum  Seite

**VERLAUF**

letztes Datum   
 Rezidiv   
 Nachsorge ausgeschieden  Beobachtungszeit in Monaten   
 Ursache   
 Bemerkung

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Seite 1/5

Neue Patientin  
Suche Patientin  
Patientin löschen

**Mamma-Datenbank** Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

**NEUER SATZ**

**ANAMNESE**

Periodendauer  Mammographie  zusätzl. Mammadiagnostik   
 Familienanamnese  Zytologie   
 Klinische Diagnose  Sonographie   
 Lokalisation  Operabilität   
 Klinik  Primärtherapie

**OPERATION**

Schnellschnitt  OP-Art   
 Kontralaterale PE

**HISTOLOGIE**

Tumorgroße (in mm)  TYP:   
 Ca in situ als/um Primärtum.

**BEGLEITREAKTION**

Tumorfront  Tumorverteilung   
 Lymphangiosis  Infiltration   
 Blutgefäßeinbruch  Absetzungsrand   
 Lymphozytäre Reaktion  Grading   
 Tumornekrose  Grading (Summe)

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Seite 2/5

**Mamma-Datenbank** Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

**LYMPHKNOTEN** Seite 3/5

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"/> 0
2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 0
3. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 0
4. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 0
5. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 0
6. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 0

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

**Mamma-Datenbank** Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

**NACHBEHANDLUNG** Seite 4/5

Nachbehandlung  Chemotherapie

Strahlentherapie  Hormontherapie

**KOMPLIKATIONEN**

post-op. Komplikationen  Beginn

Armödem  Ende

Dauer (in Monaten)

Strahlenfolgen

Extramammäre

**REZIDIVERFASSUNG**

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

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

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

NEUER SATZ

**ADRESSE** Seite 5/5

Anrede	<input type="text"/>
Titel	<input type="text"/>
Nachname	<input type="text"/>
Vorname	<input type="text"/>
Straße	<input type="text"/>
Postleitzahl Ort	<input type="text"/>
Telefon	<input type="text"/>
Anrede	<input type="text"/>

Datensatz:   1   von 1

Formularansicht

## 8.1 TNM-Klassifikation

### 8.1.1 UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer), 5. Auflage<sup>(102)</sup>

Fassung entsprechend der überwiegend gültigen Einteilung bei Erstdiagnose

#### 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 0,5-1 cm
  - 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

### 8.1.2 Änderungen in der 6. Auflage<sup>(3)</sup>

#### pT - Primärtumor

zusätzlich pT 1mic Tumor bis 0,1 cm

#### pN - Regionale Lymphknoten

pN X regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden

pN 0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

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

pN 1a 1-3 Metastasen in axillären Lymphknoten

pN 1b Arteria mammaria interna Lymphknoten

pN 1c 1a und 1b

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

pN 2a 4-9 Metastasen in axillären Lymphknoten

pN 2b Arteria mammaria interna Lymphknoten

pN 3 Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten

pN 3a mehr als 10 Metastasen in axillären Lymphknoten oder infraklavikulär

pN 3b a) axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar  
b) mehr als 3 axillär und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar

pN 3c supraklavikulär

## 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Nachbeobachtungszeitraum der Patientinnen in Jahren, n=2961 .....	20
Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen in Jahren, n=2961 .....	33
Abbildung 3: Endokriner Status bei Erstdiagnose in Prozent, n=2948 .....	34
Abbildung 4: Verteilung der Größenstadien unter .....	
Zusammenfassung von pT 1a-c zu pT 1, n=2961 .....	40
Abbildung 5: Histologisches Grading G1-3 in Prozent, n=2572 .....	44
Abbildung 6: Anzahl der entfernten Lymphknoten, n=2961 .....	45
Abbildung 7: Lymphknotenmetastasen, n=2961 .....	48
Abbildung 8: adjuvante Strahlentherapie, n=2961 .....	51
Abbildung 9: Dauer bis zur Entwicklung des lokalen Erstrezidivs, n=226 .....	58
Abbildung 10: Dauer zur Entwicklung des generalisierten Erstrezidivs, n=478 .....	59
Abbildung 11: Überlebensraten des Gesamtkollektivs, n=2961 .....	61
Abbildung 12: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter.....	62
Abbildung 13: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumortyp.....	63
Abbildung 14: Überlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1-4) .....	64
Abbildung 15: Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Grading .....	66
Abbildung 16: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Nodalstatus, n-gesamt=2961 ....	67
Abbildung 17: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven Lymphknoten .....	68
Abbildung 18: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstadium pN 2.....	69
Abbildung 19: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus .....	70
Abbildung 20: Überleben in Abhängigkeit von der Rezidiventwicklung.....	71
Abbildung 21: Dauer bis zur Entwicklung des regionären Erstrezidivs gesamt, n=50..	73
Abbildung 22: Dauer bis zur Entwicklung des regionären Erstrezidivs bei .....	
negativem Nodalstatus, n=21 .....	74

Abbildung 23: Dauer bis zur Entwicklung des regionären Erstrezidivs bei positivem Nodalstatus, n=29 .....	75
Abbildung 24: Regionärrezidivfreiheit des Gesamtkollektivs, n=2961 .....	76
Abbildung 25: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Alter .....	77
Abbildung 26: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der TumorgroÙe.....	78
Abbildung 27: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Grading, n=2572 .....	79
Abbildung 28: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Nodalstatus.....	80
Abbildung 29: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, n=2357 .....	81
Abbildung 30: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten... Lymphknoten, n-gesamt=2961, n1-3=150, n4-9=717, n>9=2094 .....	83
Abbildung 31: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten.. Lymphknoten, n-nodalnegativ=1640, n1-3=86, n4-9=418, n>9=1136.	85
Abbildung 32: Regionärrezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten.. Lymphknoten, n-nodalpositiv=1321, n1-3=64, n4-9=299, n>9=958....	87

## 10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Chemotherapieprotokolle .....	24
Tabelle 2: Prozentuale Altersverteilung der Patientinnen .....	33
Tabelle 3: Weiteres Vorkommen von Brustkrebs in der Familie .....	35
Tabelle 4: Verteilung bezüglich der Brustseite .....	35
Tabelle 5: Verteilung bezüglich der Quadranten und ihrer Zwischenbereiche, n=2953	36
Tabelle 6: Operatives Vorgehen .....	37
Tabelle 7: Verteilung brusterhaltende Therapie (BET) versus Mastektomie .....	37
Tabelle 8: Verteilung der histologischen Tumortypen .....	38
Tabelle 9: Tumorgröße .....	39
Tabelle 10: Prozentuale Verteilung der Größenstadien unter .....	
Zusammenfassung der Stadien pT2-pT4 .....	39
Tabelle 11: Histologische Beurteilung der Resektionsränder .....	41
Tabelle 12: Tumorfokalität und -zentrität .....	41
Tabelle 13: Einbruch von Tumorzellen in die Lymphgefäße .....	42
Tabelle 14: Einbruch von Tumorzellen in die Blutgefäße .....	42
Tabelle 15: Histologisches Grading .....	43
Tabelle 16: Verteilung des Grading unter Zusammenfassung der Grade 1 und 2 .....	44
Tabelle 17: Lymphknotenstatus unseres Patientinnenkollektivs .....	46
Tabelle 18: Lymphknotenstatus .....	47
Tabelle 19: Anzahl nodulärer Metastasen .....	48
Tabelle 20: Hormonrezeptoren .....	49
Tabelle 21: Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus .....	49
Tabelle 22: Zeitliche Entwicklung der Bestimmung des Hormonrezeptorstatus .....	50
Tabelle 23: Adjuvante Therapie .....	50
Tabelle 24: Postoperative Strahlentherapie hinsichtlich der Operationsart .....	52



Tabelle 25: Strahlentherapie hinsichtlich des Operationszeitpunkts.....	52
Tabelle 26: Adjuvante Chemotherapie .....	53
Tabelle 27: Adjuvante Hormontherapie .....	53
Tabelle 28: Zeitliche Entwicklung der Hormontherapie .....	54
Tabelle 29: Postoperative Komplikationen .....	55
Tabelle 30: Radiäre Komplikationen.....	55
Tabelle 31: Lymphödem.....	56
Tabelle 32: Rezidiventwicklung.....	57
Tabelle 33: Ausscheiden aus der Nachbeobachtung durch Tod.....	60
Tabelle 34: Multivariate Analyse des Gesamtüberleben, n=2961.....	72
Tabelle 35: Multivariate Analyse der Regionärrezidiventwicklung des Gesamtkollektiv (n=2961).....	84
Tabelle 36: Multivariate Analyse der Regionärrezidiventwicklung der nodalnegativen Patientinnen (n=1640).....	86
Tabelle 37: Multivariate Analyse der Regionärrezidiventwicklung der nodalpositiven Patientinnen (n=1320).....	88
Tabelle 38: Entwicklung regionärer Rezidive ohne zeitgleiche Generalisierung .....	92
Tabelle 39: Entwicklung regionärer Rezidive ohne zeitgleiche Generalisierung nach..... negativer Wächterlymphknotenexzision .....	95

## 11 LITERATURANGABEN

1. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group *Lancet* 1998;352:930-42.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000 *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;5-15.
3. UICC TNM classification of malignant tumors 6 ed. New York: 6th ed. Wiley-Liss, Inc; 2002.
4. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet* 2005;365:1687-717.
5. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
6. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-64.
7. Baker RR, Montague AC, Childs JN. A comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer. *Ann Surg* 1979;189:553-9.
8. Barry MC, Thornton F, Murphy M, Younis F, Watson RG. The value of metastatic screening in early primary breast cancer. *Ir J Med Sci* 1999;168:248-50.
9. 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;345:1378-87.
10. Bässler R. Pathologie der Brustdrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, editors. *Spezielle pathologische Anatomie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 1978.
11. Baum M. The changing face of breast cancer--past, present and future perspectives. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75 Suppl 1:S1-S5.

12. 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;11:359-77.
13. Braun S, Cevatli BS, Assemi C, et al. Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:1468-75.
14. Braun S, Kantenich C, Janni W, et al. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:80-6.
15. 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;131:301-8.
16. Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *Oncologist* 2004;9:126-36.
17. Carr JA, Havstad S, Zarbo RJ, et al. The association of HER-2/neu amplification with breast cancer recurrence. *Arch Surg* 2000;135:1469-74.
18. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
19. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
20. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310-4.
21. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999;354:896-900.
22. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
23. Cserni G. The impact of axillary lymphadenopathy on further treatment in breast cancer? A model for clinical staging. *Pathol Oncol Res* 1998;4:301-3.
24. Cserni G. Estimating the overlap between sentinel lymph nodes and axillary node samples in breast cancer. *Pathol Oncol Res* 1999;5:129-33.
25. 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;226:279-86.
26. Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, et al. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: A preliminary study. *Cancer* 1999;86:990-6.
  27. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
  28. Engel J, Hölzel D, Kerr J, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. 9 ed. München Wien New York: W. Zuckschwerdt Verlag; 2003. p.1-11.
  29. Epstein AH, Connolly JL, Gelman R, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:755-60.
  30. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338:327-31.
  31. 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;312:665-73.
  32. 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;52:1551-7.
  33. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
  34. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med* 2003;163:1194-9.
  35. Fodor J, Major T, Polgar C, Toth J, Nemeth G. The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. *Neoplasma* 2000;47:181-6.
  36. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004;239:859-63.

37. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:703-10.
38. Gerber B, Seitz E, Muller H, et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:29-37.
39. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-9.
40. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
41. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
42. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003;138:52-6.
43. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:143-9.
44. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:31-6.
45. Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg* 1898;28:557-76.
46. Halsted WS. The results of radical operation for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-19.
47. Hansen NM, Grube BJ, Giuliano AE. The time has come to change the algorithm for the surgical management of early breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:1131-5.
48. Harbeck N, Eiermann W, Engel J, et al. Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. 9 ed. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag München; 2003. p.67-71.

49. Harris EE, Hwang WT, Seyednejad F, Solin LJ. Prognosis after regional lymph node recurrence in patients with stage I-II breast carcinoma treated with breast conservation therapy. *Cancer* 2003;98:2144-51.
50. 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;7:2703-11.
51. Heimann R, Munsell M, McBride R. Mammographically detected breast cancers and the risk of axillary lymph node involvement: is it just the tumor size? *Cancer J* 2002;8:276-81.
52. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136-8.
53. 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;332:907-11.
54. Janni W, Dimpfl T, Braun S, et al. Radiotherapy of the chest wall following mastectomy for early-stage breast cancer: impact on local recurrence and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:967-75.
55. Janni W, Gastroph S, Hepp F, et al. Prognostic significance of an increased number of micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:2252-9.
56. Jung H. [Mammography and radiation risk]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998;169:336-43.
57. Kahlert St, Bischoff FvB, Eiermann W, et al. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. 9 ed. München Wien New York: Zuckwerdt Verlag München; 2003. p.111-24.
58. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.
59. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
60. Kuhn T, Bembenek A, Buchels H, et al. [Sentinel node biopsy in breast cancer]. *Nuklearmedizin* 2004;43:4-9.
61. Leivo T, Sintonen H, Tuominen R, et al. The cost-effectiveness of nationwide breast carcinoma screening in Finland, 1987-1992. *Cancer* 1999;86:638-46.

62. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME. The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis. *Cancer* 1996;78:1035-42.
63. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1536-44.
64. Lindner H, Panzer M, Rottkay Pv, et al. Radioonkologische Behandlung. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. 9 ed. München Wien New York: W. Zuckschwerdt Verlag; 2003. p.96-103.
65. Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF, et al. Survival of patients with relapsing breast cancer: analysis of 302 patients. *Oncology* 1986;43:278-82.
66. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1467-72.
67. Macmillan RD, Barbera D, Hadjiminis DJ, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers. results of a prospective comparison study. *Eur J Cancer* 2001;37:1076-80.
68. Mansel RE, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31:304-10.
69. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, et al. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet* 1999;354:197-202.
70. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. An intergroup study. *N Engl J Med* 1989;320:485-90.
71. Martin JK, Jr., van Heerden JA, Taylor WF, Gaffey TA. Is modified radical mastectomy really equivalent to radical mastectomy in treatment of carcinoma of the breast? *Cancer* 1986;57:510-8.
72. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg* 1993;36:315-20.
73. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996;73:88-95.
74. McGuire WL. Adjuvant therapy of node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:525-7.
75. Meunier M, Clough K. Fine needle aspiration cytology versus percutaneous biopsy of nonpalpable breast lesions. *Eur J Radiol* 2002;42:10-6.

76. Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997;66:2-6.
77. Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 2002;8:81-7.
78. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
79. 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;84:1147-51.
80. Muth CP. [Value of mammography and ultrasound in diagnosis of breast carcinoma]. *Zentralbl Chir* 1998;123 Suppl 5:33-6.
81. Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:252-6.
82. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1991-8.
83. Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003474.
84. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:648-52.
85. Ponzzone R, Biglia N, Maggiorotto F, et al. Sentinel node dissection as definitive treatment for node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:703-6.
86. Rack B, Janni W, Gerber B, et al. Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:83-92.
87. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
88. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999;213:889-94.
89. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 1995;76:1491-512.



90. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:988-96.
91. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection -- no axillary recurrences after a 3-year follow-up. *Br J Cancer* 2004;90:1551-4.
92. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.
93. 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;15:963-8.
94. Rotter. Günstigere Dauerfolgen durch ein verbessertes Operationsverfahren der Mammakarzinome. *Berlin Klin Wochenschr* 1896;33:69-72.
95. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88:1639-43.
96. Rutledge H, Davis J, Chiu R, et al. Sentinel node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol* 2005;18:762-8.
97. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP. [Radiation therapy after mastectomy--interdisciplinary consensus puts an end to a controversy. German Society of Senology]. *Strahlenther Onkol* 2001;177:1-9.
98. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
99. Schrenk P, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel lymph-node biopsy compared to axillary lymph-node dissection for axillary staging in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:378-82.
100. Sinha PS, Thrush S, Bendall S, Bates T. Does radical surgery to the axilla give a survival advantage in more severe breast cancer? *Eur J Cancer* 2002;38:1474-7.
101. Sittek H, de Waal J, Eiermann W, et al. Screening und Diagnostik. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. 9 ed. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag München; 2003. p.29-40.

102. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80:1803-4.
103. Stauber M, Weyerstahl T. Mammakarzinom. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme ed. 2001. p.366-89.
104. Sterns EE, Zee B. Thermography as a predictor of prognosis in cancer of the breast. *Cancer* 1991;67:1678-80.
105. 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;93:1095-102.
106. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63:53-60.
107. Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L, Mortimer PS. The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling. Psychological morbidity of lymphoedema. *Cancer* 1993;72:3248-52.
108. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-6.
109. Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, Foster RS, Jr. Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer detection in Vermont, 1975-1999. *Cancer* 2002;94:2160-8.
110. van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, von Smitten K. Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:39-45.
111. 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;347:1227-32.
112. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:127-33.
113. 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;349:1864-7.

114. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
115. Veronesi U, Zurrada S. Breast cancer surgery: a century after Halsted. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:74-7.
116. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999;85:437-46.
117. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001;8:145-9.
118. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
119. WHO. International histological classification of tumors No2: Histological typing of breast tumors. 2 ed. Geneva: 1981.
120. Wright CJ, Mueller CB. Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet* 1995;346:29-32.
121. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. The Role of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *Breast Cancer* 2001;8:171-83.
122. Yeh KA, Fortunato L, Ridge JA, et al. Routine bone scanning in patients with T1 and T2 breast cancer: a waste of money. *Ann Surg Oncol* 1995;2:319-24.
123. 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;15:475-80.

## 12 LEBENSLAUF

### Persönliche Daten

Name	Straub, Julia Elisabeth
Geboren	19.12.1971
Geburtsort	München
Eltern	Frank Straub, Architekt Barbara Straub, geb. Wild, Sozialpädagogin
Wohnort	München
Konfession	römisch-katholisch
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Kinder	Janina Straub, *1993 Fabian Straub, *1994

### Schulbildung

1978-1982	Grundschule an der Haimhauserstraße, München
1982-1991	humanistisches Maximiliansgymnasium, München
09/88-01/89	Canyon Highschool, Kalifornien
1991	Abschluss der Schulzeit mit dem Abitur

### Studium

05/1992	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/92-05/95	Erziehungsurlaub
08/1998	Ärztliche Vorprüfung
03/2000	erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08/2002	zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2003	dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

**Praktika und Famulaturen**

- 1992 Pflagedienstpraktikum Kinderchirurgie im KH München-Schwabing  
1999 Praxisfamulatur Pädiatrie bei Dr. med. Dieter Beckmann, München  
2000 Famulatur Innere Medizin im KH Dritter Orden, München  
2001 Famulatur Urologie im KH der Barmherzigen Brüder, München  
2002 Famulatur Dermatologie in der dermatologischen Klinik der LMU, München

**Praktisches Jahr 2002/2003**

1. Tertial Innere Medizin, Medizinische Poliklinik der Universität München
2. Tertial Gynäkologie und Geburtshilfe, I. Frauenklinik der Universität München
3. Tertial Chirurgie, städt. KH München-Neuperlach

**Klinische Tätigkeit**

seit 07/2005 Assistenzärztin an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Direktor Prof. Dr. med. Christian Stief

## 13 DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. med. Wolfgang Janni herzlich für die freundliche Überlassung des interessanten und aktuellen Dissertationsthemas. Ein besonderer Dank gebührt ihm ebenfalls für die stets zuverlässige, motivierte und zeitnahe Zusammenarbeit im Rahmen der Datenverarbeitung, der Auswertungs- sowie der Korrekturarbeiten. Bei jeglichen Fragen konnte ausnahmslos mit seiner hilfreichen Unterstützung gerechnet werden.

Bei Frau Dr. med. Barbara Strobl möchte ich mich für die Empfehlung ihres in der Tat sehr engagierten ehemaligen Betreuers als Doktorvater sowie für die freundliche Einführung in die Arbeit mit der Datenbank bedanken.

Ebenfalls danke ich Herrn M. Schmidt vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) im Klinikum Großhadern für seine geduldige Beratung in Fragen der statistischen Datenauswertung.

Meiner Schwester Susanne Straub, Architektin, danke ich für ihr sehr nützliches, sorgfältiges Korrekturlesen, das insbesondere für medizinische Laien eine sicherlich mühsame Aufgabe darstellt. Des Weiteren möchte ich mich bei ihr für ihre aufmunternde Gesellschaft und Unterstützung in etlichen Kaffee-Pausen bedanken.

Ein ehrliches Dankeschön möchte ich außerdem meinem Lebensgefährten Dr. Christoph Scholz aussprechen für seine anhaltende, aber doch liebevolle Verkörperung meines schlechten Gewissens und sein ruhiges Aufrichten in Zeiten eines meinerseits doch arg strapazierten und angegriffenen Optimismus.

Tiefe aufrichtige Dankbarkeit empfinde ich gegenüber meinen Eltern, ohne deren schier unermüdlichem Einsatz bei der Versorgung und Erziehung meiner beiden Kinder weder ein Medizinstudium noch eine Doktorarbeit für mich möglich gewesen wäre. Sie haben mich stets mit beispielhafter Selbstlosigkeit und vorbehaltloser Toleranz in bewundernswertester Weise unterstützt. Für dieses großherzige Selbstverständnis werde ich ihnen immer dankbar sein.