

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

**Die Prognose nach intramammärem Lokalrezidiv im Vergleich zum  
Thoraxwandrezidiv:  
Langzeitergebnisse einer Matched-Pair-Analyse**

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

vorgelegt von

Lilli Starflinger  
aus München  
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Th. Dimpfl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. R. Baumeister
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. W. Janni
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	10.04.2003

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>2. PATIENTINNEN UND METHODEN .....</b>	<b>7</b>
2.1. PATIENTINNEN .....	7
2.2. METHODEN.....	8
2.2.1. DIAGNOSESTELLUNG DES PRIMÄRTUMORS.....	8
2.2.2. CHIRURGISCHE BEHANDLUNG DES PRIMÄRTUMORS .....	9
2.2.3. PATHOMORPHOLOGIE .....	10
2.2.3.1. Histologie .....	10
2.2.3.2. Grading.....	11
2.2.3.3. pTNM-Klassifikation .....	12
2.2.3.4. Hormonrezeptoren.....	13
2.2.4. POSTOPERATIVE ADJUVANTE THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS .....	14
2.2.4.1. Adjuvante Strahlentherapie .....	14
2.2.4.2. Adjuvante Chemotherapie .....	15
2.2.4.3. Adjuvante Hormontherapie .....	17
2.2.5. LOKALREZIDIV .....	17
2.2.5.1. Definition.....	17
2.2.5.2. Diagnose.....	18
2.2.5.3. Therapie.....	18
2.2.6. REGIONÄRREZIDIV UND FERNMETASTASEN.....	19
2.2.7. VERLAUF DER METASTASIERUNG .....	20
2.2.8. VERLAUFSBEOBACHTUNG.....	21
2.2.9. DATENERFASSUNG .....	22

2.2.10. STATISTIK .....	22
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1. CHARAKTERISTIKA ZUM ZEITPUNKT DER PRIMÄRDIAGNOSE .....</b>	<b>24</b>
3.1.1. GLEICHGESETZTE VARIABLEN .....	24
3.1.1.1. Alter.....	25
3.1.1.2. Lymphknotenstatus .....	26
3.1.1.3. Tumorgröße .....	27
3.1.2. CHARAKTERISTIKA DES PRIMÄRTUMORS.....	28
3.1.2.1. Tumorlokalisation .....	28
3.1.2.2. Multifokalität und Multizentrität .....	29
3.1.2.3. Endokriner Status .....	30
3.1.2.4. Histologie .....	30
3.1.2.5. Grading.....	31
3.1.2.6. Hormonrezeptorstatus .....	32
3.1.2.7. Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa .....	32
<b>3.2. POSTOPERATIVE ADJUVANTE THERAPIE .....</b>	<b>33</b>
3.2.1. STRAHLENTHERAPIE.....	33
3.2.2. CHEMOTHERAPIE.....	34
3.2.3. HORMONTHERAPIE .....	34
<b>3.3. KRITERIEN DES LOKALREZIDIVES .....</b>	<b>35</b>
3.3.1. ALTER BEI AUFTRETEN DES LOKALREZIDIVES .....	35
3.3.2. REZIDIVFREIE ZEIT .....	35
3.3.3. GRÖSSE DES LOKALREZIDIVES.....	36
3.3.4. LYMPH- UND HÄMANGIOSIS CARCINOMATOSA .....	36
3.3.5. THERAPIE DES LOKALREZIDIVES.....	36

3.3.6.	VERLAUF NACH LOKALREZIDIV .....	37
<b>3.4.</b>	<b>ÜBERLEBENSANALYSEN.....</b>	<b>41</b>
3.4.1.	UNIVARIATE ANALYSE.....	41
3.4.1.1.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Operationsart .....	41
3.4.1.2.	Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Operationsart.....	43
3.4.1.3.	Untergruppenanalysen in Hinblick auf die rezidivfreie Zeit .....	44
3.4.1.4.	Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des rezidivfreien Intervalles .....	46
3.4.1.5.	Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Nodalstatus.....	47
3.4.1.6.	Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Primärtumorgröße .....	48
3.4.1.7.	Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Größe des Lokalrezidives.....	49
3.4.1.8.	Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Menopausenstatus .....	50
3.4.2.	MULTIVARIATE ANALYSE .....	51
<b>4.</b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>52</u></b>
<b>5.</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b>6.</b>	<b><u>TABELLENVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>61</u></b>
<b>7.</b>	<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>62</u></b>
<b>8.</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>63</u></b>

## 1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern der häufigste maligne Tumor der Frau. Die Anzahl der Neuerkrankungen hat in den letzten Jahren vor allem bei postmenopausalen Frauen stetig zugenommen (21). Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts Berlin erkrankten 1998 in Deutschland 46.295 Frauen neu an Brustkrebs, was einer Anzahl von 110,13 je 100 000 Frauen entspricht (50).

Auf der Basis der Inzidenz in den USA wird damit gerechnet, dass etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom erkrankt (23). Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter, bei Kinderlosigkeit, bei deutlichem Übergewicht, Hormonsubstitution in der Menopause, früher Menarche (<12 J) und später Menopause (>55 J). Ein dreifach erhöhtes Risiko ergibt sich bei Vorhandensein eines anderen Malignoms (Uterus, Ovar, Darm) in der Eigenanamnese oder bei dem Nachweis einer atypischen Hyperplasie. Hauptrisikofaktoren sind jedoch familiäre Belastung, vor allem Brustkrebs der Mutter oder Schwester, und ein Mammakarzinom in der eigenen Vorgeschichte (3;20;58). Dem höchsten Risiko unterliegen Frauen mit einer Mutation des BRCA1-Gens, welche jedoch lediglich bei weniger als 0,5% der weiblichen Bevölkerung vorkommt (58).

Während früher die Mastektomie die Operationsart der Wahl in der Behandlung bösartiger Erkrankungen der Brust war, geht der Trend heute zu immer weniger radikalen Operationen hin. Dank der modernen Methoden zur Früherkennung von Tumoren und zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Geschwulsten sowie der modernen Strahlentherapie werden heute bis zu 70% der Patientinnen brusterhaltend operiert, während bei lediglich etwa 30% der Patientinnen bestimmte Umstände, wie Multizentrität oder Größe des Tumors eine Mastektomie erfordern (60).

Zwischen 5% und 20% der Patientinnen mit Mammakarzinom entwickeln früher oder später ein Lokalrezidiv (24;43;46;66). Das Auftreten eines Lokalrezidives ist in vielen Fällen Ausdruck einer Generalisierung des Tumors, so dass die meisten Studien ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Vorhandensein eines Lokalrezidives nachweisen (1;18;22;29;46). Abzugrenzen hiervon sind Lokalrezidive, welche nach einem rezidivfreien Intervall von über 2 Jahren auftreten, und dadurch eine bessere Prognose haben als Frührezidive (71).

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidives gelten vor allem große Tumore (über 2cm), mehr als vier befallene Lymphknoten, eine ausgedehnte intraductale Komponente, Invasion in Blutgefäße und Alter der Patientin unter 35 Jahre. Am wichtigsten für die lokale Kontrolle ist die primäre Entfernung des Tumors im Gesunden mit ausreichendem Sicherheitsabstand (10;12). Als ungünstige Einflußfaktoren für das Langzeitüberleben nach einem Lokalrezidiv gelten neben dem kurzen rezidivfreien Intervall große, mehrknotige Rezidive, Lymphangiosis der Haut und eine entzündliche Komponente im Rezidivtumor (31;40;48).

Die meisten Studien zeigen ein schlechteres Gesamtüberleben für Frauen mit Thoraxwandrezidiv auf (2;5;13;15;27;31;56;70), verglichen mit Patientinnen mit intramammärem Rezidiv (26;29;37;43;52;57;67;69). Dieser Unterschied im Überleben liegt jedoch möglicherweise nicht an den verschiedenen operativen Primärtherapien, sondern an den unterschiedlichen Ausgangssituationen der Patientinnen. So erfolgte in der Regel in diesen Arbeiten keine Aufschlüsselung der Prognosefaktoren des Primärtumors. Patientinnen mit T1-Tumoren werden etwa häufiger primär brusterhaltend operiert, während Frauen mit einem fortgeschritteneren Tumorstadium und somit primär schon schlechterer Prognose mit Mastektomie behandelt werden.

Um die prognostische Bedeutung eines intramammären Lokalrezidives im Vergleich zum Thoraxwandrezidiv als Erstrezidiv zu untersuchen, bildeten wir durch eine Matched-Pair-Analyse zwei Patientinnenkollektive mit fast identischen Prognosefaktoren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose und konnten so die primären Unterschiede in den beiden Gruppen minimieren. Viele Studien beschreiben keinen Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen den Operationsarten modifiziert radikale Mastektomie und brusterhaltende Therapie (6;34;53;66). Der Einfluß der primär operativen Therapie auf das Auftreten von Lokalrezidiven sowie deren prognostische Bedeutung für das Überleben nach dem Rezidiv ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Durch die gleiche Ausgangssituation der Patientinnen bei Erstdiagnose des Karzinoms konnten in dieser Arbeit Überlebensanalysen durchgeführt werden, die den Einfluß der operativen Primärtherapie auf das Auftreten von Lokalrezidiven und auf die Prognose der Patientinnen nach dem Lokalrezidiv verdeutlichen.

## 2. Patientinnen und Methoden

### 2.1. Patientinnen

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir retrospektiv die Krankengeschichten von 4270 Patientinnen, die zwischen 1979 und 1998 in der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie der I. Frauenklinik der Universität München wegen eines Malignoms der Brust primär behandelt wurden. Hierbei berücksichtigten wir nur diejenigen Frauen, bei welchen die Primärtherapie in der operativen Entfernung des Tumors bestand, entweder mittels modifiziert radikaler Mastektomie und axillärer Lymphadenektomie oder mittels brusterhaltender Tumorektomie mit Axilladissektion und Nachbestrahlung.

Die Grundlage unseres Kollektives bildeten 354 (8,3%) der 4270 Patientinnen, welche an einem isolierten Lokalrezidiv als Erstmanifestation erkrankten. Mittels Matched-Pair-Analyse wurden von diesen 67 Paare aus je einer Patientin nach Mastektomie und einer nach primär brusterhaltender Therapie, also insgesamt 134 Patientinnen ausgewählt, deren Daten aufgrund gleicher Verteilung von Primärtumorgröße, Lymphknotenstatus und Alter bei Erstdiagnose des Karzinoms vergleichbar und so für die Auswertung geeignet waren. Der Unterschied der gematchten Variablen durfte gemäß T-Test  $>0,1$  sein. In Tabelle 1 ist jedoch durch den Vergleich der Mittelwerte mit zugehörigem T-Test dargestellt, daß in diesen Prognosefaktoren fast kein Unterschied in den beiden Therapiegruppen bestand.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen mit primär nicht operablem Mammakarzinom, Patientinnen mit Befall beider Mammae und Frauen, bei denen bereits zum Operationszeitpunkt Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten.

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Diagnosestellung des Primärtumors

Stellte sich eine Patientin mit Verdacht auf einen Tumor der Brust in der Klinik vor oder entdeckte man im Rahmen der Routineuntersuchungen zur Früherkennung von Brustkrebs einen suspekten Befund, wurde dieser weiter abgeklärt.

An erster Stelle stand die klinische Untersuchung beider Brüste sowie der axillären, supraklavikulären und infraklavikulären Lymphknoten. Bei auffälligen Befunden wurde eine Mammographie in zwei Ebenen durchgeführt, zur Differenzierung zwischen soliden und zystischen Tumoren sowie zur Einschätzung der Dignität und Ausdehnung des Tumors zusätzlich eine Mamma-Sonographie. Bei begründetem Verdacht auf eine Zyste kam in manchen Fällen die Pneumozystographie zur Anwendung sowie die Feinnadelpunktion zur zytologischen Abklärung. Präoperativ konnte auch histologisches Material durch eine Stanzbiopsie des Tumors gewonnen werden. Im Falle einer pathologischen Mamillensekretion konnten auch eine Sekretzytologie und eine Galaktographie erfolgen.

Die sog. Triple-Diagnostik (Mammographie, klinischer Befund und Zytologie) führte nur bei wenigen Patientinnen zur sicheren Diagnosestellung, in den meisten Fällen wurde zum Malignomnachweis eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung durchgeführt, von welcher auch das Ausmaß des weiteren operativen Vorgehens abhängig war.

Bei Diagnosestellung eines Malignoms wurden durch Röntgen, Ultraschall, Computertomographie und Szintigraphie primäre Fernmetastasen ausgeschlossen bzw. diagnostiziert.

### 2.2.2. Chirurgische Behandlung des Primärtumors

Wenn möglich, wurde stets eine brusterhaltende Therapie angestrebt. Voraussetzung war jedoch eine günstige Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen, um ein gutes kosmetisches Ergebnis zu erzielen. Die modifiziert radikale Mastektomie (ME) gilt als Standardoperation, wenn die Indikationen für eine brusterhaltende Vorgehensweise nicht gegeben sind. Die ME wurde durchgeführt bei

- Patientinnen mit multizentrischen Karzinomen oder multifokalen Herden
- bei ausgedehnter Lymphangiosis carcinomatosa
- bei Anzeichen eines inflammatorischen Karzinoms und
- bei Frauen, bei denen bereits die Haut oder die Muskulatur durch den Tumor infiltriert waren.

Bei manchen Patientinnen wurde aufgrund des hohen Alters eine Mastektomie bevorzugt, um die adjuvante Radiatio zu umgehen.

Die modifiziert radikale Mastektomie wird durchgeführt, indem von einem spindelförmigen Querschnitt aus der gesamte Drüsenkörper und das Fettgewebe einschließlich der Faszie des M. pectoralis major abpräpariert und mit Anteilen der bedeckenden Haut sowie der Mamille entfernt wird. Die Pectoralis-Muskulatur wird belassen, sofern sie nicht makroskopisch infiltriert ist.

Weiterhin erfolgt die Axilladisektion bis zur Vena axillaris unter Entfernung der Lymphknoten in Level I und II. Bei makroskopisch erkennbarem Befall und bei Tumoren größer als 2cm werden die Lymphknoten bis Level III reseziert.

Bei der brusterhaltenden Therapie (BET) muß auf die Entfernung des Tumors im Gesunden geachtet werden. Nicht palpable Mammatumore werden präoperativ mammographisch, sonographisch oder kernspintomographisch markiert.

Das Präparat wird während des Eingriffs hinsichtlich tumorfreier Randzonen kontrolliert und an mehreren Stellen markiert, um eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen, falls der Tumor nicht

vollständig entfernt sein sollte. Bei noch unvollständiger Tumorexzision nach mehrmaliger Nachresektion bestünde die Indikation zur Mastektomie.

Bei Malignomnachweis im Schnellschnitt wird die Lymphadenektomie meist einzeitig vorgenommen, in manchen Fällen wird das Ergebnis jedoch zunächst mit der Patientin besprochen, und ein zweizeitiges Vorgehen gewählt. Die Lymphknoten werden wie bei der Mastektomie bis Level II bzw. III reseziert.

### 2.2.3. Pathomorphologie

#### 2.2.3.1. Histologie

Das entfernte Tumorgewebe wird im klinikeigenen Labor untersucht und nach der zweiten Revision der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 1981 wie folgt eingeteilt (51):

- I. Nichtinvasive Karzinome
  - 1. intraduktales Karzinom
  - 2. lobuläres Carcinoma in situ
- II. Invasive Karzinome
  - 1. invasives duktales Karzinom
  - 2. invasives duktales Karzinom mit überwiegend intraduktaler Komponente
  - 3. invasives lobuläres Karzinom
  - 4. muzinöses Karzinom
  - 5. medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
  - 6. papilläres Karzinom
  - 7. tubuläres Karzinom

8. adenoid-zystisches Karzinom
9. sekretorisches (juveniles) Karzinom
10. apokrines Karzinom
11. Karzinom mit Metaplasie
  - a) Plattenepithelkarzinom
  - b) Spindelzellmetaplasie
  - c) Knorpel- und Knochenmetaplasie
  - d) Mischtyp
12. andere

## II. Pagetkarzinom der Mamille

### 2.2.3.2. Grading

Das histopathologische Grading zur Beurteilung des Malignitätsgrades des Karzinoms erfolgt entsprechend der Einteilung nach Bloom und Richardson (7):

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: schlecht differenziert

Gx: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Hierbei werden die Kriterien Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate beurteilt und entsprechende Scorewerte verteilt. Der Malignitätsgrad steigt dabei mit dem Grad der Entdifferenzierung.

### 2.2.3.3. pTNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung der Tumore erfolgt nach der von der Union Internationale contre le Cancer (UICC) erarbeiteten pTNM-Klassifikation (55):

pT x: Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT is: Carcinoma in situ

pT 1: Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1 a: 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung

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

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

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

pT 3: Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

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

pN x: regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)

pN 0: keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN 1: Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

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

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

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

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

- iii: Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus
- 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 A. mammaria interna
- pM x: Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM 0: keine Fernmetastasen
- pM 1: Fernmetastasen

#### 2.2.3.4. Hormonrezeptoren

Aus dem entnommenen, mit Formalin fixierten Tumorgewebe wurden die Östrogen- und Progesteronrezeptoren biochemisch, seit 1989 auch immunhistochemisch bestimmt.

Die semiquantitative Auswertung richtet sich nach der Anzahl der positiven Zellen und der Färbeintensität.

Eine Definition eines einheitlichen Schwellenwertes für die Abgrenzung positiver und negativer Fälle liegt bislang nicht vor. Der Hormonrezeptorstatus eines Tumors gilt als positiv, wenn Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor als positiv gewertet werden.

Die Hormonrezeptoren galten bei der biochemischen Bestimmung bei >20fmol/mg als positiv.

#### 2.2.4. Postoperative adjuvante Therapie des Primärtumors

Die adjuvante systemische Therapie war während des Untersuchungszeitraumes einem deutlichen Wandel zugunsten der systemischen zytostatischen und endokrinen Therapie unterworfen. Aus diesem Grunde änderten sich die Therapieschemata der Patientinnen. Die nachfolgenden Kapitel sollen einen Überblick über die Behandlungsstrategien im untersuchten Patientinnenkollektiv bieten.

##### 2.2.4.1. Adjuvante Strahlentherapie

Die brusterhaltend therapierten Patientinnen wurden in unserer Studie routinemäßig nachbestrahlt. Sobald die Wundheilung abgeschlossen war, wurde die betreffende Mamma mit einem Zielvolumen von 50 Gy, fraktioniert auf 5 mal 2 Gy wöchentlich, über tangentielle Gegenfelder mit Kobalt-60-Gamma-Strahlung bestrahlt. Im Bereich des Tumorbettes konnte zur lokalen Dosiserhöhung ein Boost von 10 Gy in Einzelfractionen von 2 Gy täglich folgen. Bei großen Mammæ erfolgte zur Reduzierung der lokalen Nebenwirkungen und zur Verbesserung des kosmetischen Resultates eine Einzeldosis von 1,8 Gy. Ebenso erfolgte diese Dosis bei Raucherinnen und bei gleichzeitig durchgeführter Chemotherapie. Eine Radiotherapie der Axilla erfolgte nur bei sehr ausgedehnter axillärer Metastasierung oder falls die Axilladisektion abgelehnt wurde. Bei einem Befall von mehr als 4 Lymphknoten oder ausgedehntem Befall kranio-medialer axillärer Lymphknoten wurde eine Radiatio der supra-/ infraclavikulären Lymphabflußgebiete empfohlen. Indikation für eine Bestrahlung parasternaler Lymphknoten war ein medialer oder zentraler Sitz des Primärtumors. Auf jeden Fall jedoch folgte die Radiotherapie bei Nachweis vergrößerter parasternaler Lymphknoten im CT oder im MR.

Nach Mastektomie erhielt die Thoraxwand eine Gesamtdosis von 50 Gy, ebenfalls 5 mal 2 Gy pro Woche, jedoch in der Regel nur bei folgenden Indikationen:

- T2-Tumore > 3 cm,
- T3 und T4-Tumore,
- bei knappem Resektionsrand, nicht vollständiger Resektion im Gesunden,
- bei Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa,
- bei Befall von > 3 axillären Lymphknoten und
- bei einem Alter der Patientin von weniger als 35 Jahren (61).

Die Bestrahlung der supraclaviculären und parasternalen Lymphknoten erfolgte nur bei nodal positiven Patientinnen und ausgedehnter Tumorgröße oder bei medialem Sitz des Tumors, mit einer Dosis von 35-40 Gy bei täglichen Einzelfraktionen von 2 Gy.

#### 2.2.4.2. Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante medikamentöse Therapie v.a. des nodal-negativen Mammakarzinoms erfolgt risikoadaptiert, da man die Toxizität einer möglicherweise unnötigen Therapie gegen den Erfolg mit Senkung des Rezidivrisikos und der Mortalität abwägen muß. Auf der 7. Internationalen Konferenz zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms im Februar 2001 in St. Gallen / Schweiz wurde versucht, allgemeine Richtlinien für die adjuvante Therapie zu erstellen. So ist nach den Empfehlungen von St. Gallen bei nodal-negativen Tumoren die Behandlung abhängig von der Risikogruppe, in die sich die Patientin aufgrund von Tumorgröße, Histologie, Grading, Rezeptorstatus und Alter einordnen läßt. In einigen Fällen konnte in unserem Kollektiv jedoch auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

Individuell, je nach Risikofaktoren der Patientin, konnte das Therapieschema variieren, in der Regel erhielten unsere Patientinnen in der Prämenopause jedoch, abhängig von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, folgende Therapien:

Bei 1-3 befallenen Lymphknoten 6 mal im Laufe eines halben Jahres das CMF-Schema:

Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. Tag

Methotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. Tag

Fluoruracil 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. Tag

Wiederholung alle 4 Wochen, Therapiedauer: 6 Zyklen

Bei Befall von mehr als 3 Lymphknoten wurde das NC-Schema angewandt und 6 mal innerhalb eines halben Jahres wiederholt.

Novantron 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. Tag

Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. Tag

Wiederholung alle 3 Wochen, Therapiedauer: 6 Zyklen

Alternativ zum NC-Schema wurde in jüngerer Zeit das EC-Schema verwendet.

Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1.Tag

Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. Tag

Wiederholung alle 3 Wochen, Therapiedauer: 4 Zyklen

Waren 4-9 axilläre Lymphknoten betroffen, erfolgte die Chemotherapie in vielen Fällen nach dem EC/CMF-Schema:

Epirubicin, Cyclophosphamid 60 mg/m<sup>2</sup>, 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.

Wiederholung alle 3 Wochen, Therapiedauer: 4 Zyklen

Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil 600mg/m<sup>2</sup>, 40 mg/m<sup>2</sup>, 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.

Wiederholung alle 4 Wochen, Therapiedauer: 3 Zyklen

Postmenopausale, nodal-positive Patientinnen erhielten bei negativem Rezeptorstatus ebenfalls eine Chemotherapie, bei positivem Rezeptorstatus nur in Ausnahmefällen.

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren einige neue Medikamente in der Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. So wurden immer häufiger auch Therapien mit aktuellen Zytostatika wie Taxanen durchgeführt, als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika. Diese Therapien erfolgten fast ausnahmslos innerhalb von klinischen Phase II/III Studien.

#### 2.2.4.3. Adjuvante Hormontherapie

Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen und positivem Rezeptorstatus wurden stets hormonell behandelt. Bei postmenopausalen Patientinnen erfolgte die Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen, mit einer Tagesdosis von 20mg p.o., über einen Zeitraum von 5 Jahren. GnRH-Analoga wurden als Mittel der Wahl in der Prämenopause eingesetzt, z.B. Goserelin 3,6mg s.c. alle 4 Wochen, eventuell in Kombination mit Tamoxifen.

Für nodal negative Patientinnen ergaben sich Risikogruppen, in welche Tumorgöße, Rezeptorstatus, Grading und Erkrankungsalter einbezogen wurden. So erfolgte bei mittlerem und hohem Risiko ebenfalls eine Therapie mit Tamoxifen.

#### 2.2.5. Lokalrezidiv

##### 2.2.5.1. Definition

Als Lokalrezidiv bezeichnen wir bei brusterhaltendem Vorgehen ein erneutes Auftreten des Malignoms in unmittelbarer Nähe des Primärtumorbettes im selben Quadranten der Mamma.

Nach Mastektomie ist das lokale Rezidiv im Bereich der Brustwand in der näheren Umgebung der Operationsnarbe, entsprechend der Unterminierung der Haut, oder als Narbenrezidiv im

Bereich des Hautschnittes anzusiedeln. Zusätzlich ist ein Wiederauftreten des Tumors an der Pektoralismuskulatur sowie an den Faszien des M. serratus lateralis und M. obliquus externus den Lokalrezidiven zuzurechnen (59).

#### 2.2.5.2. Diagnose

Bestand der klinische Verdacht auf ein intramammäres- oder ein Brustwandrezidiv, so wurde zur Abklärung der Lokalisation und Ausdehnung eine beidseitige Mammographie bzw. Sonographie durchgeführt und die Diagnose zudem histologisch gesichert.

#### 2.2.5.3. Therapie

Das Lokalrezidiv wurde in toto mit ausreichendem Sicherheitsabstand exzidiert, nach primärer BET, wenn möglich, unter Erhaltung der Restbrust. War dies aufgrund der Tumorgroße oder radiogener Weichteilveränderungen nicht möglich, wurde eine sekundäre Mastektomie vorgenommen. Rezidiven, welche in sano entfernt wurden, folgte in der Regel keine Bestrahlung. Konnten die Resektionsränder jedoch nicht sicher beurteilt werden oder lag eine Lymphangiosis carcinomatosa vor, war eine anschließende Radiatio der Restbrust indiziert. Eine erneute postoperative Bestrahlung der Restbrust konnte in Form einer interstitiellen Strahlentherapie erfolgen. Der Abstand zur primären adjuvanten Radiatio sollte jedoch nicht weniger als 1,5 Jahre betragen und es musste ein ausreichendes Gewebsvolumen sowie ein guter Lokalbefund der Haut vorliegen.

Eine perkutane Radiatio konnte in den meisten Fällen mit 30-35 Gy niedriger als üblich dosiert werden oder sie erfolgte mit der vollen Dosis von 50 Gy.

Rezidiven der Thoraxwand folgte nach der möglichst kompletten Exzision in der Regel eine Bestrahlung der gesamten Brustwand mit 50 Gy in 25 Fraktionen, bei verbleibendem Tumorrest

mit einer lokalen Dosis von 60-65 Gy. Bei bereits vorausgegangener adjuvanter Radiotherapie konnte unter Berücksichtigung der bereits applizierten Dosis sowie des Lokalbefundes eine erneute Radiatio stattfinden.

Für die systemische Therapie nach einem Lokalrezidiv bestehen derzeit keine allgemeinen Richtlinien. Individuell, je nach Rezeptorstatus und Risikofaktoren der Patientin konnte eine Hormon- oder Chemotherapie nach der Operation eines Lokalrezidives erfolgen.

#### 2.2.6. Regionärrezidiv und Fernmetastasen

Das regionäre Rezidiv beschreibt einen erneuten Befall homolateraler Lymphknoten der Axilla, infraklavikulär oder entlang der A. mammaria interna (59). Als Therapie wurde ebenfalls in erster Linie die Entfernung des Tumorrezidivs im Gesunden angestrebt, nach BET, wenn möglich, organerhaltend, unter Umständen gefolgt von einer Strahlentherapie.

Alle Tumorabsiedlungen außerhalb der oben angegebenen Regionen werden als Fernmetastasen bezeichnet (59).

Einzelne, gut zugängliche Metastasen in Leber, Lunge oder Hirn wurden, wenn dies aufgrund des Allgemeinzustandes der Patientin möglich war, operativ entfernt. Konnte eine Operation nicht durchgeführt werden, war die systemische Gabe von Zytostatika oder Hormonen die Therapie der Wahl. Prämenopausal bestand die Hormontherapie in der Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga oder Ovariectomie. Postmenopausal wurden primär Antiöstrogene verwendet. Die Art der Chemotherapie und der Zeitpunkt des Therapiebeginns waren abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem Allgemeinzustand der Patientin, ihren Beschwerden und der Progression des Tumorgeschehens. Bei lokal begrenzten oder symptomatischen Metastasen war auch ein gutes Ansprechen auf eine Strahlentherapie möglich.

Gegenstand dieser Arbeit sind jedoch nur Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose keine Fernmetastasen nachzuweisen waren und deren erste Wiederkehr der Erkrankung ein alleiniges Lokalrezidiv darstellte.

#### 2.2.7. Verlauf der Metastasierung

Nach den WHO und UICC- Kriterien wurde die Beurteilung des Metastasierungsverlaufes nach folgender Einteilung getroffen (68):

CR: Complete Remission = Vollständige Remission

Durch klinische, technische, invasive Untersuchungsmethoden und aufgrund von Labordaten darf innerhalb von mindestens 4 Wochen kein Tumorparameter nachweisbar sein.

PR: Partial Remission = Partielle Remission

Abnahme der Tumormasse um mindestens 50% und kein Auftreten neuer Tumorparameter für mindestens 4 Wochen.

NC: No Change = Keine Veränderung

Stillstand des Tumorwachstums, d.h. Reduktion der Tumormasse um weniger als 50% oder Zunahme um weniger als 25%.

PD: Progressive Disease = Progression

Zunahme der Tumormasse um mehr als 25% und/oder neue Tumormanifestationen.

### 2.2.8. Verlaufsbeobachtung

Die Daten unserer Patientinnen erhielten wir durch die exakte Dokumentation der Krankengeschichte inklusive aller durchgeführten Untersuchungen, den Operationsberichten, Befunden und Berichten über die Nachbehandlung und den gesamten postoperativen Verlauf.

Zur Nachkontrolle kamen die Patientinnen nach erfolgter operativer Primärtherapie und adjuvanter Therapie nach 6 Wochen, im 1. bis 3. Jahr alle 3 Monate, im 4. und 5. Jahr alle 6 Monate und ab dem 6. Jahr 1 mal jährlich in die Klinik. Hierbei wurde bei symptomfreien Frauen die Anamnese erhoben, das Operationsgebiet sowie die kontralaterale Mamma mit den Lymphabflüssen untersucht und alle 12 Monate eine Mammographie der Restbrust und der kontralateralen Brust durchgeführt. Falls die Patientin Beschwerden hatte oder suspekta Befunde auftraten wurden zusätzliche Untersuchungen veranlaßt wie Sonographie, Laboruntersuchungen, Tumormarker, Skelettszintigraphie oder Röntgen-Thorax.

Nach Auftreten eines Lokalrezidives unterzogen sich die Patientinnen nach dessen operativer Entfernung und Therapie wieder engmaschigeren Kontrollen mit Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung, Mammographien und gegebenenfalls weiteren apparativen Untersuchungen. Ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge war auch die Motivation der betroffenen Frauen zur Selbstuntersuchung und Selbstbeobachtung, so daß ein erneutes Auftreten des Tumors möglichst frühzeitig entdeckt wurde.

Kam eine Patientin über einen längeren Zeitraum nicht zur Nachsorge in die Klinik, schrieben wir den Hausarzt oder Gynäkologen an mit der Bitte um eine Dokumentation des Krankheitsverlaufes. Im Falle des Todes einer Patientin wurde möglichst genau die Todesursache und der Zusammenhang mit dem Mammakarzinom erforscht.

### 2.2.9. Datenerfassung

Bei Erstvorstellung der Patientin in der Klinik und nach der Operation wurden exakt alle Daten der Patientin und des Tumors erfaßt und verschlüsselt in einen speziellen Erhebungsbogen in den Computer eingegeben.

Dieser Erhebungsbogen enthält die persönlichen Daten der Patientin wie Alter, Menopausenstatus und Familienanamnese, den Zeitpunkt des ersten Auftretens des Tumors und die Lokalisation.

Weiterhin werden genaue Angaben über die Ergebnisse präoperativer Untersuchungen, die Operationsart sowie über Charakteristika des Primärtumors gemacht - Histologie, pTNM-Stadium, Grading, Hormonrezeptorstatus, Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa, Multizentrität und Multifokalität, Absetzungsrand und Infiltration in angrenzende Strukturen. Erfasst werden auch die adjuvante Therapie, postoperative Komplikationen und Details über das Auftreten von Rezidiven: deren Lokalisation, Ausmaß, Zeitpunkt des Auftretens, Behandlung und den weiteren Verlauf. Im Falle eines Ausscheidens der Patientin werden die Gründe bzw. die Todesursache notiert.

Zuletzt folgt die Adresse des Hausarztes oder Gynäkologen.

### 2.2.10. Statistik

Die gewonnenen Daten wurden verschlüsselt in den Computer eingegeben und mit dem Statistikprogramm für die Sozialwissenschaften (SPSS Version 10,0) ausgewertet.

Aufgrund der ungleichen Verteilung der Prognosefaktoren in unserem ursprünglichen Kollektiv von 354 Patientinnen mit Lokalrezidiv, führten wir eine Matched-Pair-Analyse durch. Hierbei wurde je einer Patientin nach brusterhaltender Therapie eine Patientin nach Mastektomie zugeordnet, welche in den wichtigsten Prognosefaktoren, also Primärtumorgröße, Anzahl der

Lymphknotenmetastasen und Alter bei Erstdiagnose des Tumors, möglichst genau übereinstimmte. So entstanden 67 Paare, deren Daten bei gleicher Ausgangssituation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Karzinoms im weiteren Verlauf vergleichbar waren.

Zur Bestimmung des Überlebens nach Lokalrezidiv (definiert als Zeitraum zwischen Auftreten des Rezidives und Tod als Folge des Tumors bzw. letztem dokumentierten Nachsorgedatum) wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt und mit dem Log-rank Test verglichen. Für multivariate Analysen wurde die Regressionsanalyse nach Cox benutzt. Als Ereignis wurde nur der Tod als Folge des Mammakarzinoms in die Statistik einbezogen.

Zum Vergleich von Mittelwerten wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt zum Vergleich von zwei Variablen einer Kreuztabelle. War die erwartete Häufigkeit kleiner als 5, so wurde zusätzlich der exakte Test nach Fisher ausgeführt.

Als signifikant wurden Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  betrachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Charakteristika zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

##### 3.1.1. Gleichgesetzte Variablen

Mittels Matched-Pair-Analyse wurden die wichtigsten Prognosefaktoren

- Alter zum Zeitpunkt der Primärdiagnose,
- Anzahl der Lymphknotenmetastasen und
- Primärtumorgröße

in den beiden Gruppen annähernd gleich gehalten, so dass kein signifikanter Unterschied bestand (Tabelle 1). Die Paarbildung erfolgte durch die Zuordnung von je einer brusterhaltend operierten Patientin zu einer Patientin nach Mastektomie, die in diesen Prognosefaktoren möglichst genau übereinstimmte.

Tabelle 1: Mittelwertvergleich der wichtigsten Prognosefaktoren

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>T-Test</b>
Alter bei Erstdiagnose (Mittelwert)	52,9	54,2	p=0,54
Lymphknotenmetastasen (Mittelwert)	11	10	p=0,21
Tumorgröße (Mittelwert)	19,2 mm	20,0 mm	p=0,68

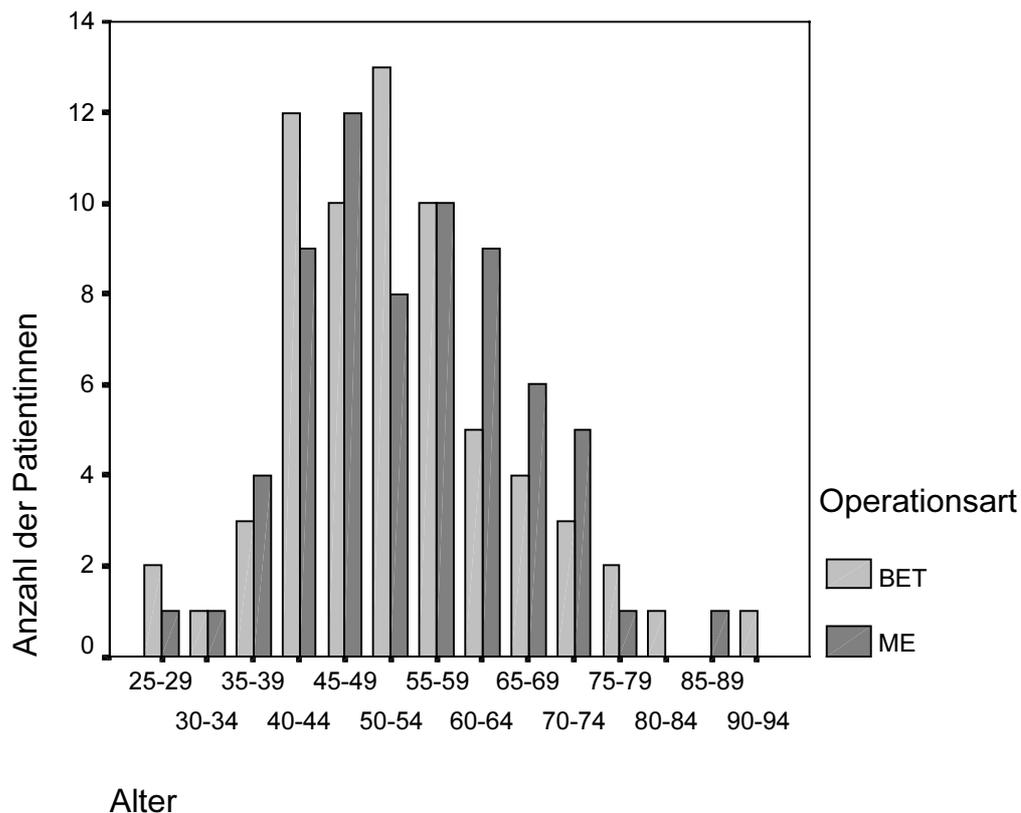
### 3.1.1.1. Alter

Durch die Matched-Pair-Analyse bestand kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Altersverteilung bei BET und ME ( $p=0,54$ ; T-Test).

Das Durchschnittsalter der brusterhaltend therapierten Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose betrug 52,9 Jahre, wobei bei Erstdiagnose die jüngste Patientin 28 und die älteste 94 Jahre alt war.

Die Frauen, bei denen eine Mastektomie vorgenommen wurde, waren im Alter zwischen 29 und 87, der Mittelwert lag bei 54,2 Jahren (Abbildung 1).

Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnenkollektive zum Zeitpunkt der Primärdiagnose



### 3.1.1.2. Lymphknotenstatus

Bei der Anzahl der betroffenen Lymphknoten konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tabelle 2).

Bei den brusterhaltend therapierten Patientinnen waren im Mittel 14 Lymphknoten entfernt worden, von welchen 11 metastatisch betroffen waren, verglichen mit durchschnittlich 14 entfernten und 10 befallenen Lymphknoten bei Mastektomie ( $p=0,21$ ; T-Test).

Nodal negativ waren 31 Patientinnen (46,3%) der BET- und 32 (47,8%) der ME-Gruppe.

Bei jeweils 10 (14,9%) der Frauen waren 1 bis 3 Lymphknotenmetastasen nachzuweisen. Zwischen 4 und 9 betroffene Noduli traten bei jeweils 5 Patientinnen auf (7,5%) und in insgesamt 41 Fällen waren mehr als 9 Lymphknoten metastatisch befallen (31,3% bzw. 29,8%).

Tabelle 2: Anzahl der Lymphknotenmetastasen

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
N0	31 46,3%	32 47,8%	63 47,0%
1-3 Lymphknoten	10 14,9%	10 14,9%	20 14,9%
4-9 Lymphknoten	5 7,5%	5 7,5%	10 7,5%
> 9 Lymphknoten	21 31,3%	20 29,8%	41 30,6%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

$p=0,99$  (Chi-Quadrat nach Pearson)

Im Stadium pN1 befanden sich 68 (50,8%) unserer Patientinnen (52,2% bzw. 49,2%), lediglich 3 Frauen (2,2%) mußten dem Stadium pN2 zugeordnet werden. Entlang der A. mammaria interna wurden bei keiner der Patientinnen Lymphknotenmetastasen festgestellt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Nodalstatus

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
N0	31 46,3%	32 47,8%	63 47,0%
N1	35 52,2%	33 49,2%	68 50,8%
N2	1 1,5%	2 3,0%	3 2,2%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

p=0,99 (Chi-Quadrat nach Pearson)

### 3.1.1.3. Tumorgröße

Mit einer Signifikanz von p=0,68 (T-Test) ergab sich auch im Vergleich der Tumorgrößen beider Untergruppen kein wesentlicher Unterschied (Tabelle 4).

Bei BET betrug der Mittelwert 19,2 mm, bei ME 20,0 mm.

Die Tumorstadien verteilten sich wie folgt:

Tabelle 4: Primärtumorgröße

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
pT 1a	3 4,5%	3 4,5%	6 4,5%
pT 1b	6 9,0%	5 7,5%	11 8,2%
pT 1c	35 52,2%	36 53,7%	71 53,0%
pT 2	21 31,3%	21 31,3%	42 31,3%
pT 3	2 3,0%	2 3,0%	4 3,0%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

p=0.99 (Chi-Quadrat nach Pearson)

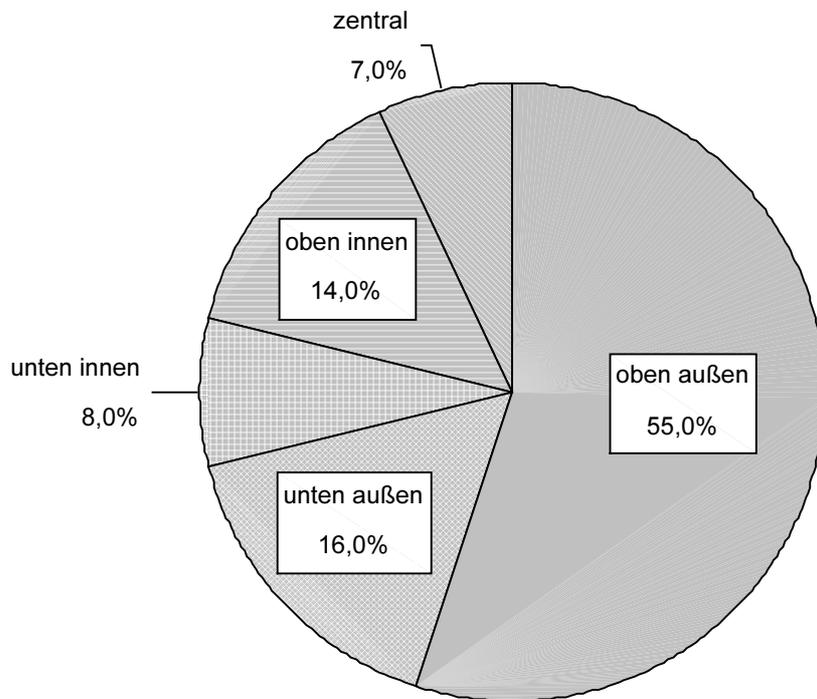
65.7% der brusterhaltend operierten Tumore hatten einen Durchmesser bis 2cm, was exakt der Verteilung bei Ablatio mammae entsprach. Zwischen 2cm und 5cm lagen in beiden Gruppen jeweils 31,3% und nur je 3% der Tumore waren größer als 5cm.

### 3.1.2. Charakteristika des Primärtumors

#### 3.1.2.1. Tumorlokalisation

Im Gesamtkollektiv befanden sich 55% der Tumore im oberen äußeren Quadranten, wobei in 74 Fällen (55,2%) die linke und in 60 Fällen (44,8%) die rechte Brust betroffen war (Abbildung 2). Dies entsprach auch der Verteilung in den beiden Untergruppen.

Abbildung 2: Tumorlokalisation



### 3.1.2.2. Multifokalität und Multizentrität

Multifokales Auftreten des Tumors, also getrennte Karzinomherde in einem Quadranten, wurde bei 6 (8,9%) der brusterhaltend operierten Patientinnen und bei 21 Frauen (31,3%) nach Mastektomie nachgewiesen.

Multizentrität, d.h. getrennte Herde in mehr als einem Quadranten, bestand lediglich bei 2 (3,0%, BET) bzw. 5 (7,5%, ME) Patientinnen.

Keine der brusterhaltend operierten und 3 (4,5%) der mit Mastektomie therapierten Geschwulste waren multizentrisch und multifokal ( $p=0,09$ ; Chi-Quadrat nach Pearson).

### 3.1.2.3. Endokriner Status

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 55,2% unserer Patientinnen in der Postmenopause, 41,1% hingegen in der Prämenopause (Tabelle 5). In Hinblick auf die Operationsart besteht, analog zur gepaarten Altersverteilung, kein signifikanter Unterschied im Menopausenstatus ( $p=0,75$ ; Chi-Quadrat nach Pearson).

Tabelle 5: Menopausenstatus

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Prämenopause	29 43,3%	26 38,8%	55 41,1%
Perimenopause	3 4,5%	2 3,0%	5 3,7%
Postmenopause	35 52,2%	39 58,2%	74 55,2%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

$p=0,75$  (Chi-Quadrat nach Pearson)

### 3.1.2.4. Histologie

Die Verteilung des histologischen Typs stellte sich zusammengefaßt folgendermaßen dar:

Tabelle 6: Histologie

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
invasives ductales Karzinom	51 76,1%	45 67,2%	96 71,6%
invasives lobuläres Karzinom	4 6,0%	13 19,4%	17 12,7%
Sonderformen	12 17,9%	9 13,4%	21 15,7%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

$p=0,04$  (Chi-Quadrat nach Pearson)

Das invasive ductale Karzinom war in beiden Gruppen der häufigste Typ (76,1% bzw. 67,2%), ein invasives lobuläres Karzinom dagegen war nur selten nachzuweisen. (Tabelle 6). Da lobuläre Karzinome häufig multizentrisches Wachstum aufweisen, sind diese deutlich öfter bei Patientinnen mit primärer Mastektomie anzutreffen (19,4% nach ME verglichen mit 6% nach BET). Es traten einzelne Sonderformen auf, wie das medulläre, adenoid-zystische, muzinöse oder tubuläre Karzinom, welche auch zu den invasiven Karzinomen gehören. Patientinnen mit Carcinoma in situ wurden in unserem Kollektiv nicht untersucht.

### 3.1.2.5. Grading

Der Differenzierungsgrad des Tumors war bei den Frauen mit alleiniger Tumorektomie insgesamt schlechter (40,3% G3, verglichen mit 25,4% G3 bei ME). Gut differenziertes Gewebe konnte nach Mastektomie in 16 Fällen (23,9%) nachgewiesen werden, nach brusterhaltender Therapie nur in 7 Fällen (10,4%), wobei ein mäßiger Differenzierungsgrad annähernd gleich häufig auftrat (46,3% bzw. 50,7%). Bei zwei Patientinnen nach BET wurde der Differenzierungsgrad des Primärtumors nicht bestimmt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Histopathologisches Grading

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
G1	7 10,4%	16 23,9%	23 17,2%
G2	31 46,3%	34 50,7%	65 48,5%
G3	27 40,3%	17 25,4%	44 32,8%
nicht bestimmt	2 3,0%		2 1,5%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

p=0,07 (Chi-Quadrat nach Pearson)

### 3.1.2.6. Hormonrezeptorstatus

Als rezeptorpositiv galten die Primärtumore, bei denen der Östrogen- oder der Progesteronrezeptor positiv waren. Dies war bei 27 (40,3%) der brusterhaltend operierten und bei 32 (47,8%) der mit Mastektomie therapierten Patientinnen der Fall.

Bei 15 (22,4%, BET) bzw. 12 (17,9%, ME) der Primärtumore wurden keine positiven Rezeptoren nachgewiesen. Da die Primärdiagnose bei einigen unserer Patientinnen zu einem Zeitpunkt erfolgte, bei dem die Bestimmung der Hormonrezeptoren noch nicht zum Routinestaging gehörte, war bei insgesamt 48 Frauen (35,8%; 37,3% der BET und 34,3% der ME) kein Rezeptorstatus bestimmt worden ( $p=0,66$ ; Chi-Quadrat nach Pearson).

### 3.1.2.7. Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa

Eine mehr oder weniger ausgedehnte Invasion in Lymphgefäße wurde im Tumorgewebe von 20 (29,9%) der brusterhaltend therapierten und bei 22 (32,8%) der Patientinnen mit Mastektomie nachgewiesen ( $p=0,71$ , Chi-Quadrat nach Pearson). Ein Tumoreinbruch in Blutgefäße hingegen trat nur bei 2 Frauen nach BET (3,0%) bzw. 6 Frauen nach ME (9,0%) auf ( $p=0,15$ ; Chi-Quadrat nach Pearson).

### 3.2. Postoperative adjuvante Therapie

#### 3.2.1. Strahlentherapie

Die Radiatio der Restbrust wurde nach brusterhaltender Therapie routinemäßig durchgeführt (Tabelle 8).

Bei 26 (38,8%) der Patientinnen erfolgte eine Nachbestrahlung nach Mastektomie, da der Verdacht bestand, daß das Malignom nicht im Gesunden entfernt wurde, oder weil eine ausgedehnte Lymph- bzw. Hämangiosis carcinomatosa nachzuweisen war. Eine Radiatio nach Mastektomie wurde auch durchgeführt, wenn mehr als drei Lymphknoten befallen waren oder aus weiteren, bereits oben genannten Gründen.

Tabelle 8: Adjuvante Radiatio

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Radiatio nicht erfolgt		41 61,2%	41 30,6%
Radiatio erfolgt	67 100%	26 38,8%	93 69,4%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

p<0,001 (Chi-Quadrat nach Pearson)

### 3.2.2. Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie erfolgte insgesamt bei 50 (37,3%) der Patientinnen (Tabelle 9), davon erhielten 15 Frauen (7 nach BET, 8 nach ME) das CMF-Schema, 13 Frauen nach Mastektomie und 16 nach brusterhaltender Therapie das EC-Schema und in beiden Therapiegruppen jeweils 3 Frauen das NC-Schema.

Tabelle 9: Adjuvante Chemotherapie

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Chemo nicht erfolgt	41 61,2%	43 64,2%	84 62,7%
Chemo erfolgt	26 38,8%	24 35,8%	50 37,3%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

p=0,86 (Chi-Quadrat nach Pearson)

### 3.2.3. Hormontherapie

In unserem Kollektiv wurde in 35 (26,1%) Fällen eine adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen durchgeführt, was etwa dem Anteil der postmenopausalen, rezeptorpositiven Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall entspricht (Tabelle 10).

Tabelle 10: Adjuvante Hormontherapie

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Hormontherapie nicht erfolgt	51 76,1%	48 71,6%	99 73,9%
Hormontherapie erfolgt	16 23,9%	19 28,4%	35 26,1%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

p=0,69 (Chi-Quadrat nach Pearson)

### 3.3. Kriterien des Lokalrezidives

Tabelle 11: Kriterien des Lokalrezidives im Überblick

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>T-Test</b>
Alter bei LR (Mittelwert)	56,7 J	56,7 J	p=0,99
Rez.freie Zeit (Mittelwert)	41 Mon	32 Mon	p=0,081
Größe des LR (Mittelwert)	13,5 mm	10,8 mm	p=0,24

#### 3.3.1. Alter bei Auftreten des Lokalrezidives

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose des Lokalrezidives (Tabelle 11) war in beiden Gruppen 56,7 Jahre (p=0,99; T-Test). Bei den brusterhaltend behandelten Frauen reichte das Rezidiv-Alter von 29 bis 96, bei den Patientinnen mit Mastektomie von 34 bis 89.

#### 3.3.2. Rezidivfreie Zeit

Trotz der gleichen Verteilung der primären Risikofaktoren in den beiden Therapie-Gruppen hatten die Patientinnen mit alleiniger Tumorektomie ein 1,3 fach längeres rezidivfreies Intervall. Die Zeit von der Erstdiagnose des Karzinoms bis zum Nachweis des Lokalrezidives (Tabelle 11) betrug bei BET 41 Monate, verglichen mit 32 Monaten bei ME (p=0,08; T-Test).

### 3.3.3. Größe des Lokalrezidives

Die durchschnittliche Größe des Lokalrezidives (Tabelle 11) war nach brusterhaltender Therapie 13,5mm und nach Mastektomie 10,8mm, was jedoch statistisch keinen signifikanten Unterschied darstellt ( $p=0,24$ ; T-Test).

### 3.3.4. Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa

Bei 17 (12,7%) der Lokalrezidive (7 nach BET, 10 nach ME) wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa festgestellt ( $p=0,27$ ; Chi-Quadrat nach Pearson), eine Invasion in Blutgefäße jedoch nur bei einem Lokalrezidiv nach primär brusterhaltender Operation (ges. 0,7%).

### 3.3.5. Therapie der Lokalrezidives

Nach primär brusterhaltender Therapie wurde nach Auftreten des Lokalrezidives bei 43 (64,2%) der Patientinnen eine Mastektomie vorgenommen, bei 24 (35,8%) Frauen mit Lokalrezidiven kleiner als 2cm erfolgte die operative Entfernung des neu aufgetretenen Tumors erneut brusterhaltend. Alle Lokalrezidive nach Mastektomie wurden ebenfalls mit ausreichend tumorfreien Randzonen operativ entfernt.

Die weitere Behandlung nach der Exzision des Rezidives teilte sich folgendermaßen auf (Tabelle 12):

Tabelle 12: Therapie des Lokalrezidives nach operativer Entfernung

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
keine weitere Therapie	43 64,1%	2 3,0%	45 33,6%
Radiatio	14 20,9%	48 71,6%	62 46,3%
Chemotherapie	4 6,0%	7 10,5%	11 8,2%
Hormontherapie	6 9,0%	10 14,9%	16 11,9%
GES	67 100%	67 100%	134 100%

Zusammengefaßt erfolgte die Nachbestrahlung bei 48 (71,6%) der primär mit Mastektomie behandelten Frauen und bei 14 (20,9%) der primär brusterhaltend operierten Frauen. Nach primärer BET war die erneute Radiatio abhängig vom Lokalbefund, vom Abstand zur adjuvanten Bestrahlung und von der Ausdehnung des Lokalrezidives. Chemotherapie nach dem Lokalrezidiv bekamen nur 4 (6,0%) der BET und 7 (10,5%) der ME-Gruppe, einer Hormontherapie unterzogen sich 6 (9,0%) der primär tumorektomierten Frauen und 10 (14,9%) der Patientinnen nach primärer Mastektomie.

### 3.3.6. Verlauf nach Lokalrezidiv

Tabelle 13: Verlauf nach dem ersten Lokalrezidiv

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>	
2. Rezidiv	24 35,8%	37 55,2%	61 45,5%	p=0,02
3. Rezidiv	11 16,4%	19 28,4%	30 22,4%	p=0,09
4. Rezidiv	5 7,5%	5 7,5%	10 7,5%	p=1,0
5. Rezidiv	2 3,0%	2 3,0%	4 3,0%	p=1,0

(p= Chi-Quadrat nach Pearson)

Nach Behandlung des Lokalrezidives traten bei 105 Patientinnen erneut Tumorherde auf (Tabelle 13). Ein zweites Rezidiv bekamen 61 Frauen (45,5%), davon 24 (35,8%) nach primär brusterhaltender Therapie und 37 (55,2%) nach primärer Mastektomie. Ein drittes Rezidiv trat noch bei 30 Patientinnen (22,4%; 16,4% nach BET und 28,4% nach ME), ein viertes bei 10 (7,5%) und ein fünftes bei 4 Patientinnen (3,0%) auf.

Die Lokalisation des Zweitrezidives verteilte sich wie folgt (Tabelle 14) :

Tabelle 14: Lokalisation des zweiten Rezidives

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Lokal	10 41,7%	5 13,5%	15 24,6%
Axilla ipsilateral		4 10,8%	4 6,6%
Axilla kontralateral		1 2,7%	1 1,6%
Haut	2 8,3%	3 8,1%	5 8,2%
Lunge	6 25,0%	11 29,8%	17 27,9%
Leber	3 12,5%	4 10,8%	7 11,5%
Knochen	3 12,5%	9 24,3%	12 19,6%
GES	24 100%	37 100%	61 100%

In 10 Fällen der Zweitrezidive waren Metastasen an verschiedenen Körperteilen nachzuweisen (Tabelle 15). Gleichzeitig Lunge und Knochen betroffen waren bei 3 Frauen nach Mastektomie und bei einer brusterhaltend operierten Frau. Bei jeweils einer Patientin nach Mastektomie waren gleichzeitig Leber und Haut, Knochen und Haut, Axilla ipsilateral und lokal im Narbenbereich

oder Axilla ipsilateral und supraclaviculär befallen. Und bei jeweils einer brusterhaltend operierten Frau traten gleichzeitig Leber- und Lungenmetastasen auf bzw. Lungen- und Hautmetastasen.

Tabelle 15: Gleichzeitiger Befall von zwei Regionen als Zweitrezidiv

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Lunge und Knochen	1 33,3%	3 42,8%	4 40,0%
Leber und Haut		1 14,3%	1 10,0%
Knochen und Haut		1 14,3%	1 10,0%
Axilla ipsilateral und Lokal		1 14,3%	1 10,0%
Axilla ipsilateral und supraclaviculär		1 14,3%	1 10,0%
Leber und Lunge	1 33,3%		1 10,0%
Lunge und Haut	1 33,4%		1 10,0%
<b>GES</b>	<b>3</b> <b>100%</b>	<b>7</b> <b>100%</b>	<b>10</b> <b>100%</b>

Bei den 30 Patientinnen, die ein drittes Rezidiv bekamen, war dieses bei 4 Patientinnen (13,8%) lokal im Narbenbereich, bei einer Patientin (3,5%) axillär ipsilateral und bei 2 Patientinnen (6,9%) supraclaviculär lokalisiert. Absiedlungen in der Haut fanden sich in 3 Fällen (10,3%), ebensoviele in der Leber und in den Knochen, das Gehirn war bei einer Frau mit Mastektomie betroffen (3,5%). Mit 41,4% (12 Frauen) fanden sich am häufigsten Metastasen in der Lunge, davon bei 4 Frauen (36,3%) nach Tumorektomie und bei 8 Frauen (44,3%) nach Mastektomie (Tabelle 16).

Tabelle 16: Lokalisation des dritten Rezidives

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Lokal	2 18,2%	2 11,1%	4 13,8%
Axilla ipsilateral		1 5,6%	1 3,5%
supraclaviculär	1 9,1%	1 5,6%	2 6,9%
Haut	2 18,2%	1 5,6%	3 10,3%
Lunge	4 36,3%	8 44,3%	12 41,4%
Leber	1 9,1%	2 11,1%	3 10,3%
Gehirn		1 5,6%	1 3,5%
Knochen	1 9,1%	2 11,1%	3 10,3%
<b>GES</b>	<b>11</b> <b>100%</b>	<b>18</b> <b>100%</b>	<b>29</b> <b>100%</b>

Bei 6 Patientinnen waren als 3. Rezidiv zwei Organe gleichzeitig befallen, wie folgt aufgeteilt (Tabelle 17) :

Tabelle 17: Gleichzeitiger Befall von zwei Regionen als drittes Rezidiv

	<b>BET</b>	<b>ME</b>	<b>GES</b>
Lunge und Knochen	1 25,0%		1 16,7%
Leber und Lunge	1 25,0%		1 16,7%
Lunge und Haut	1 25,0%	1 50,0%	2 33,2%
Leber und Knochen		1 50,0%	1 16,7%
Haut und supraclaviculär	1 25,0%		1 16,7%
<b>GES</b>	<b>4</b> <b>100%</b>	<b>2</b> <b>100%</b>	<b>6</b> <b>100%</b>

### 3.4. Überlebensanalysen

#### 3.4.1. Univariate Analyse

Zur Berechnung der Überlebenskurven verwendeten wir die Methode nach Kaplan-Meier. Auf der x-Achse ist die Beobachtungszeit in Monaten aufgetragen, der Zeitpunkt  $x=0$  zeigt hierbei je nach Kurve den Zeitpunkt der Operation des Primärtumors bzw. des Auftretens des Lokalrezidives an. Die y-Achse entspricht der Überlebenswahrscheinlichkeit, die zum Zeitpunkt Null 100% beträgt.

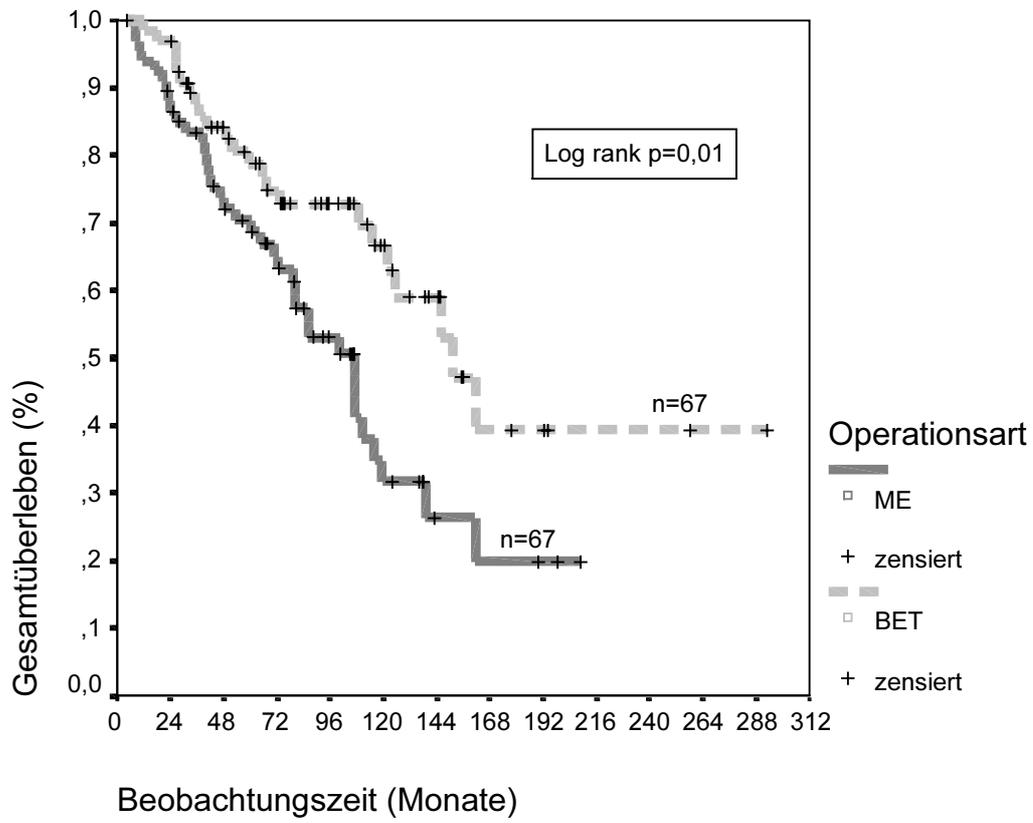
##### 3.4.1.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Operationsart

Im Laufe einer mittleren Beobachtungszeit von 8,4 Jahren wurden in unserem Kollektiv 60 Todesfälle als Folge des Mammakarzinoms beobachtet, davon 23 (34,3% der BET) nach brusterhaltender Therapie und 37 (55,2% der ME) nach Mastektomie ( $p=0,02$ ; Chi-Quadrat nach Pearson).

Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit Lokalrezidiv in Abhängigkeit von der operativen Primärtherapie zeigte einen signifikanten Unterschied für die beiden Gruppen ( $p=0,01$ ; Log rank Test). Während die mittlere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Primärdiagnose bei brusterhaltender Therapie 173 Monate betrug (137-210, 95% Confidenzintervall [CI]), waren es bei Mastektomie nur 105 Monate (86-124, 95% CI).

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem ersten Auftreten des Mammakarzinoms betrug 78% nach BET und 68% nach ME (Abbildung 3).

Abbildung 3: Überleben der beiden Therapiegruppen ab dem Zeitpunkt der Primärdiagnose



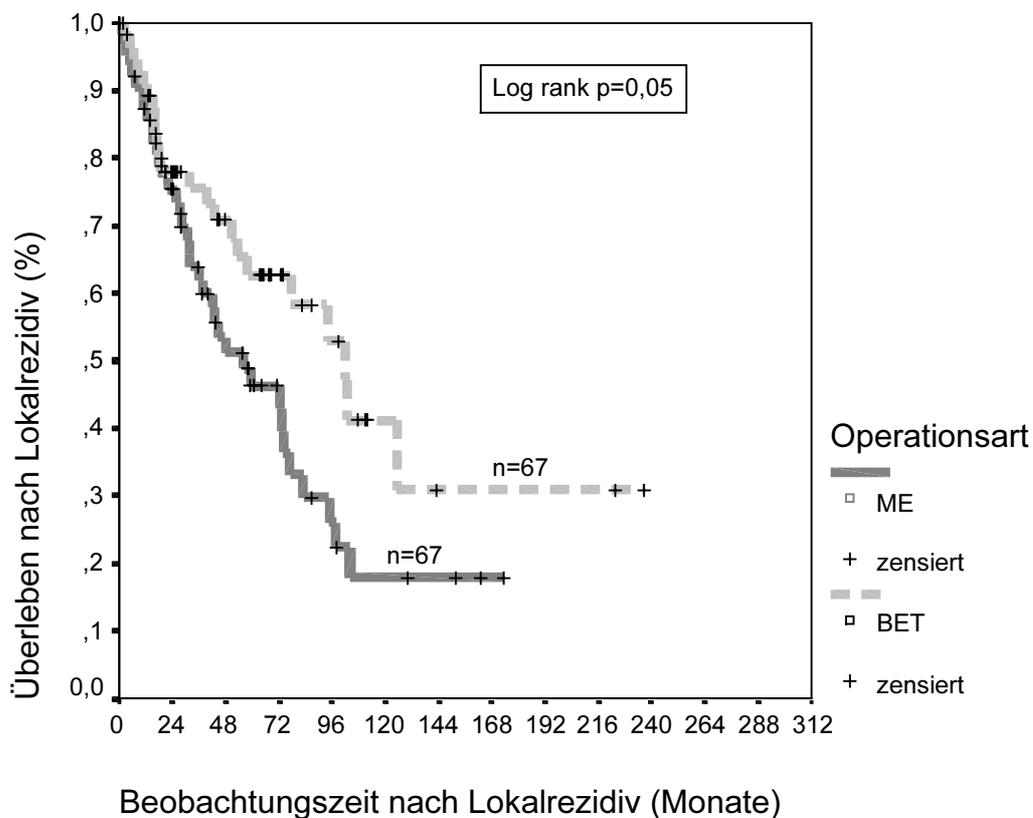
### 3.4.1.2. Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Operationsart

Die mittlere Überlebenszeit nach Lokalrezidiv bei BET war mit 116 Monaten (82-150, 95% CI) länger als bei ME (70 Monate, 53-87, 95% CI) ( $p=0,05$ ; Log rank Test). Der Überlebensunterschied erreichte nicht ganz das statistische Signifikanzniveau (Abbildung 4).

Ein Jahr nach dem Lokalrezidiv lebten in unserem Kollektiv noch 91% der betroffenen Patientinnen nach BET und 87% der Patientinnen nach ME.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lokalrezidiv war nach brusterhaltender Therapie mit 61% deutlich besser als nach Mastektomie (45%).

Abbildung 4: Überleben der beiden Therapiegruppen nach Lokalrezidiv

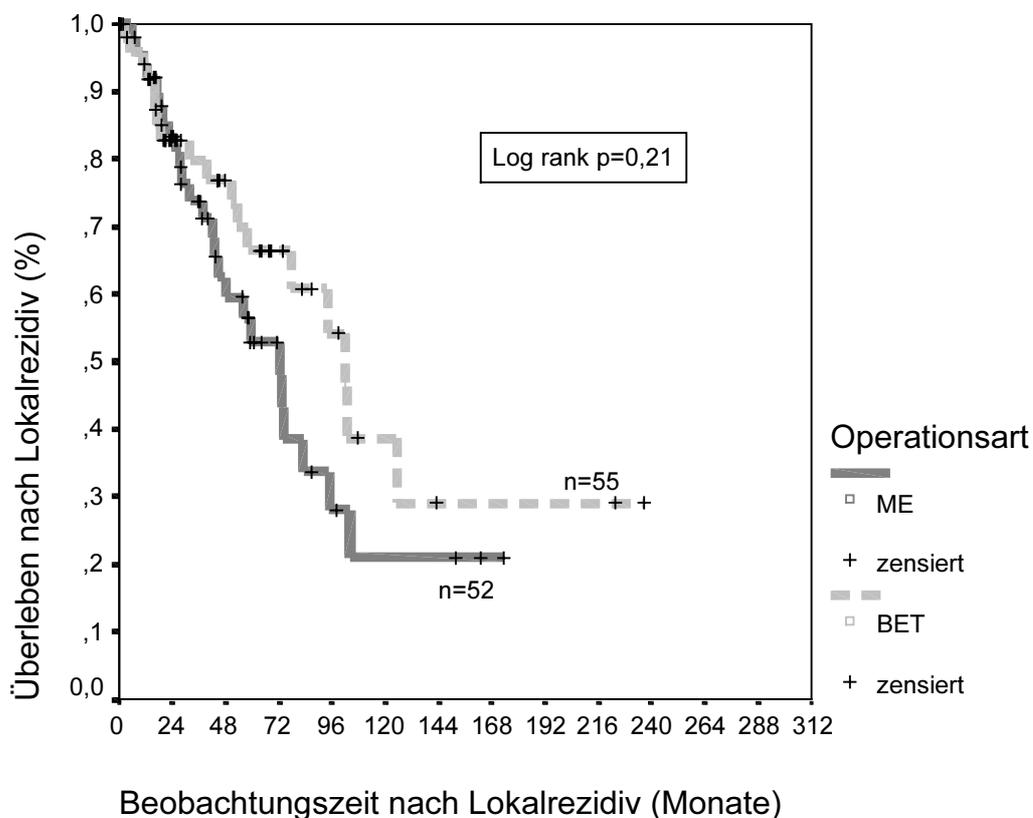


### 3.4.1.3. Untergruppenanalysen in Hinblick auf die rezidivfreie Zeit

Da sich das rezidivfreie Intervall (RFI) als stärkster Prognosefaktor in Hinblick auf das Überleben nach Lokalrezidiv herausstellte, der als Verlaufsparemeter absichtlich nicht in der Matched-Pair-Analyse berücksichtigt wurde, bildeten wir ein Subkollektiv mit einem rezidivfreien Intervall von über 12 Monaten (Abbildung 5).

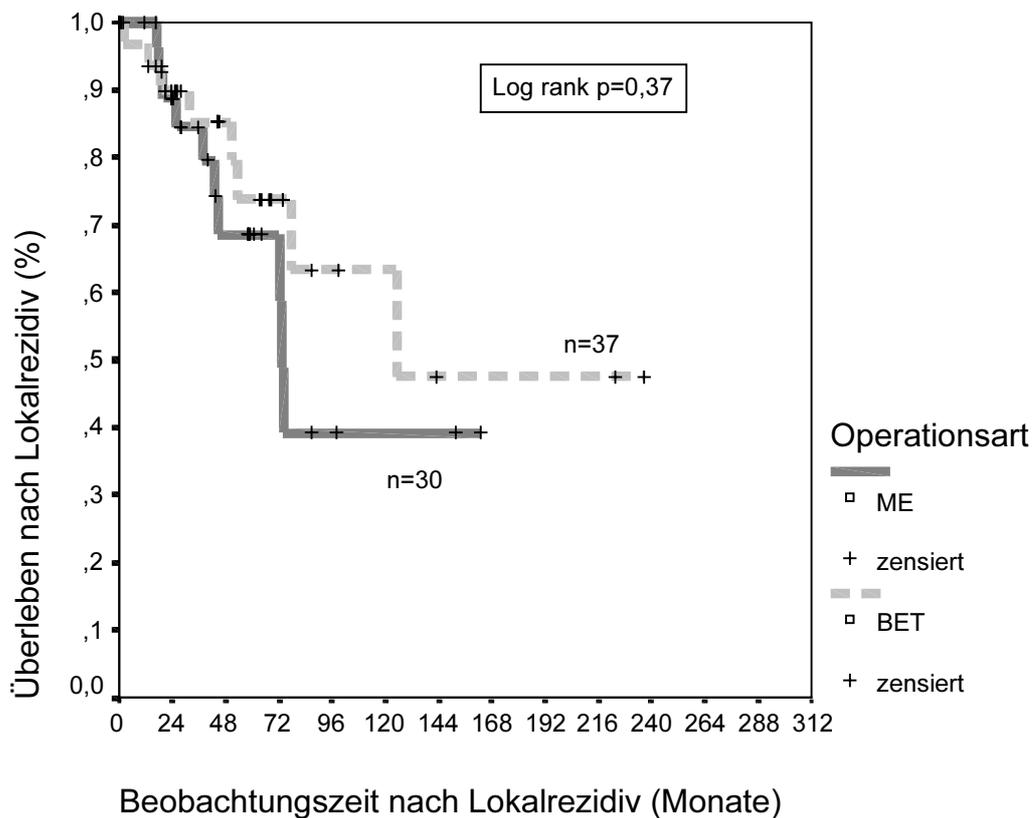
Bei den 55 brusterhaltend operierten Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von über einem Jahr betrug das mittlere Überleben nach Lokalrezidiv 117 Monate (81-153, 95% CI), verglichen mit 79 Monaten (58-99, 95% CI) bei den 52 Patientinnen nach Mastektomie (p=0,21; Log rank Test). Die Kaplan-Meier-Analyse für dieses Subkollektiv zeigte keinen signifikanten Einfluß der operativen Primärtherapie auf das Überleben nach dem Lokalrezidiv.

Abbildung 5: Überleben eines Subkollektives mit rezidivfreiem Intervall > 12 Monate



Verlängerte man die Zeit ohne Erstrezidiv auf über 25 Monate, wurde der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen noch geringer ( $p=0,37$ ; Log rank Test). Bei einer Fallzahl von 37 Patientinnen nach BET [mittleres Überleben 149 Monate (100-198, 95% CI)] und 30 Frauen nach ME [mittleres Überleben 95 Monate (66-124, 95% CI)] ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate nach dem Lokalrezidiv von 69% bei brusterhaltender Therapie und 63% bei Mastektomie (Abbildung 6).

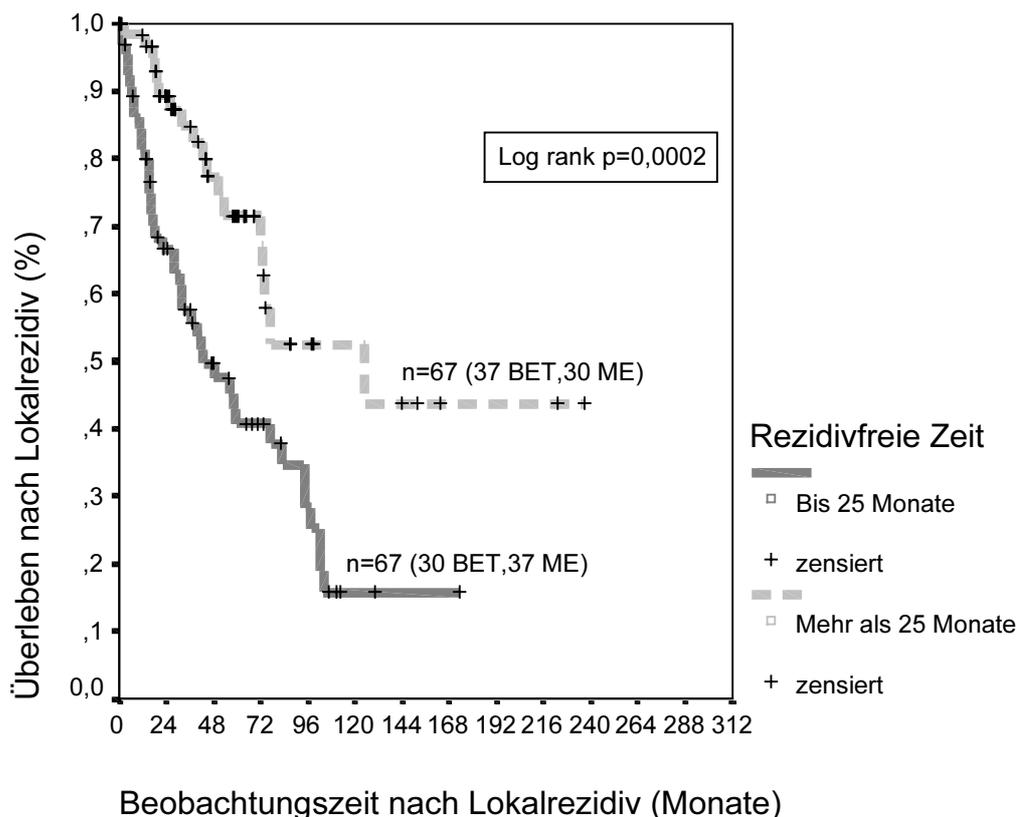
Abbildung 6: Überleben eines Subkollektives mit rezidivfreiem Intervall > 25 Monate



### 3.4.1.4. Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des rezidivfreien Intervalles

Ein kürzeres rezidivfreies Intervall vom Zeitpunkt der Primärdiagnose bis zum Auftreten des Lokalrezidives war signifikant mit einem kürzeren Überleben assoziiert, unabhängig von der operativen Primärtherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit RFI über 25 Monaten betrug 71%, im Gegensatz zu nur 40% bei Patientinnen mit RFI unter 25 Monaten. So war auch die mittlere Überlebenszeit mit 138 Monaten (103-173, 95% CI) bei Frauen mit späterem Rezidiv mehr als doppelt so lang als bei früherem Lokalrezidiv [65 Monate (49-81, 95% CI)] ( $p=0,0002$ ; Log rank Test) (Abbildung 7).

Abbildung 7: Überleben bei Subkollektiven mit rezidivfreiem Intervall  $>$  bzw.  $<$  25 Monate

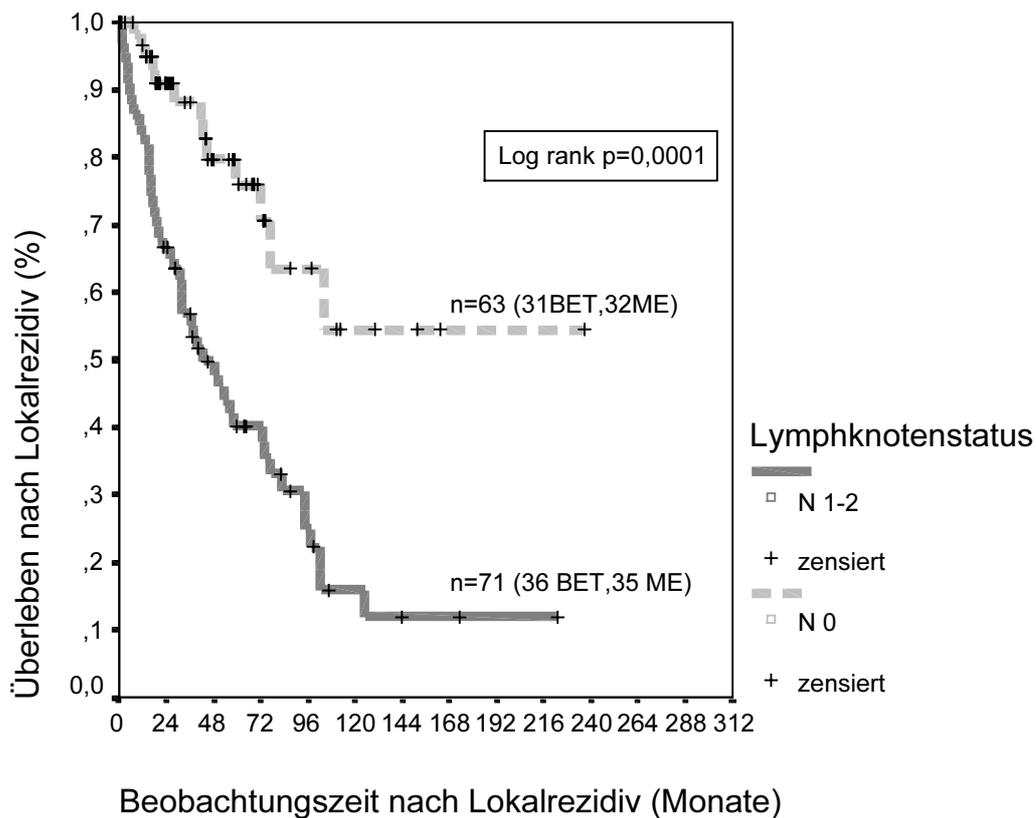


### 3.4.1.5. Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Nodalstatus

Der Nachweis von axillären Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose hatte neben dem rezidivfreien Intervall den größten Einfluß auf das Überleben nach Lokalrezidiv.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen ohne metastatisch betroffene Lymphknoten war mit 75% signifikant besser als die der nodal positiven (40%), wobei die mittlere Überlebensdauer bei N0 mit 156 Monaten (117-195, 95% CI) 2,3 mal länger war als bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen [68 Monate (49-87, 95% CI)] ( $p=0,0001$ ; Log rank Test) (Abbildung 8).

Abbildung 8: Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des primären Nodalstatus

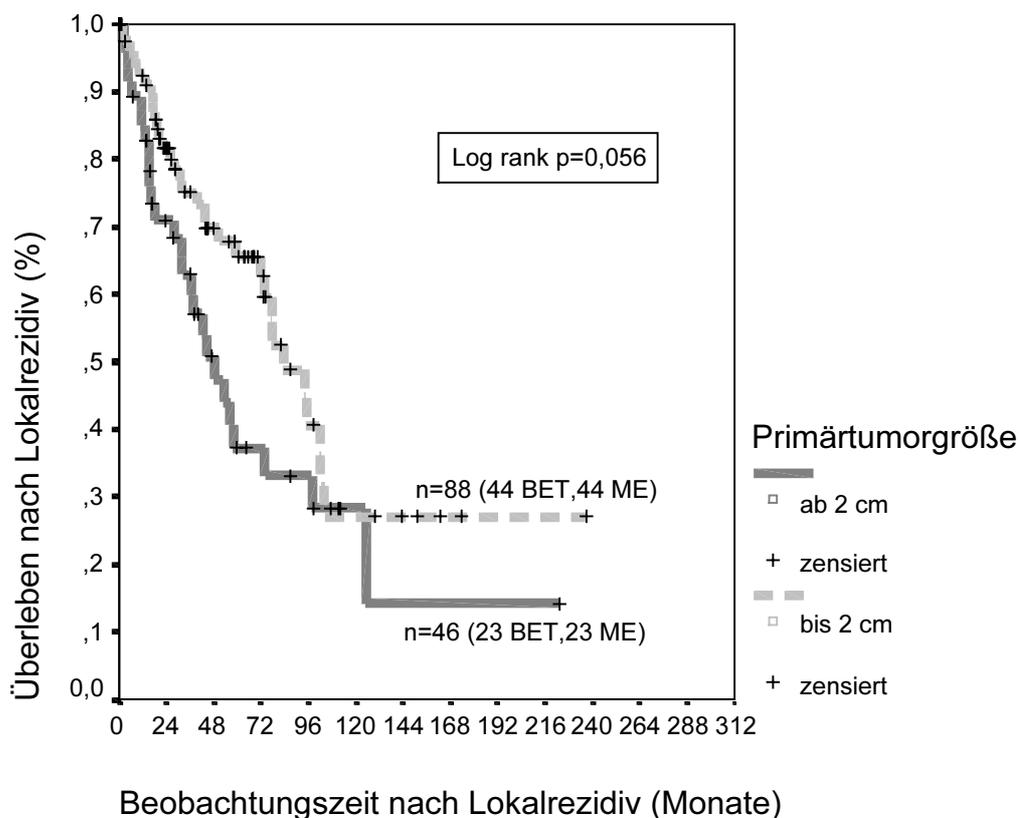


### 3.4.1.6. Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Primärtumorgröße

Der Einfluß der Größe des Primärtumors auf das Überleben unserer Patientinnen nach dem Lokalrezidiv zeigte in der univariaten Analyse mit  $p=0,056$  einen statistischen Trend, ohne das statistische Signifikanzniveau zu erreichen (Abbildung 9).

Bei einer mittleren Überlebenszeit jener 88 Patientinnen mit Tumoren bis zu 2cm von 107 Monaten (80-135, 95% CI), betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 65%. Die 46 Patientinnen mit einer primären Tumorausdehnung von mehr als 2cm hatten eine durchschnittliche Überlebensdauer von 75 Monaten (45-104, 95% CI) nach Lokalrezidiv und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37% ( $p=0,056$ ; Log rank Test).

Abbildung 9: Überleben nach Lokalrezidiv bei Primärtumorgröße  $>$  bzw.  $<$  2cm

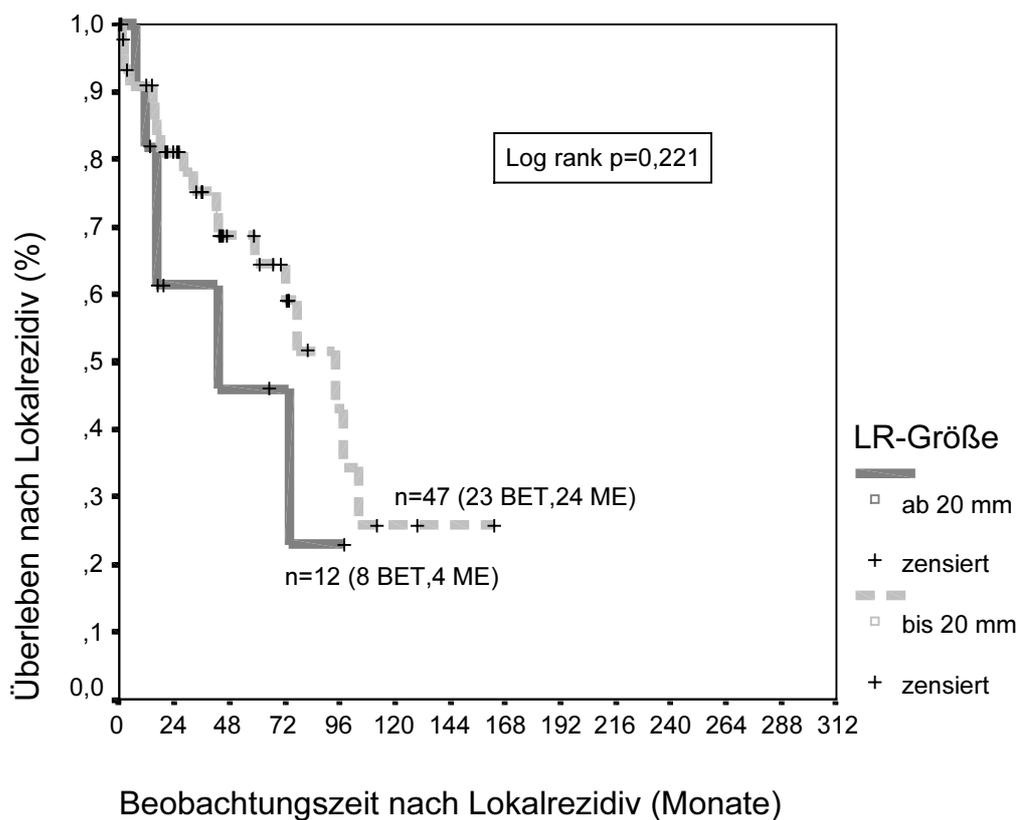


### 3.4.1.7. Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Größe des Lokalrezidives

Bei einer durchschnittlichen Größe des Lokalrezidives von 12,15mm waren 47 (35,1%) der Rezidivtumore kleiner und 12 (9%) größer als 20mm. Jedoch fehlten bei 75 Patientinnen (56%) der genaue Angaben über die Größe des Lokalrezidives.

Bis zu 2cm Rezidivgröße betrug die mittlere Überlebenszeit 86 Monate (64-108, 95% CI) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate nach dem Lokalrezidiv von 64% verglichen mit 51 Monaten (28-74, 95% CI) und 46% bei einer Größe über 2cm ( $p=0,221$ ; Log rank Test) (Abbildung 10).

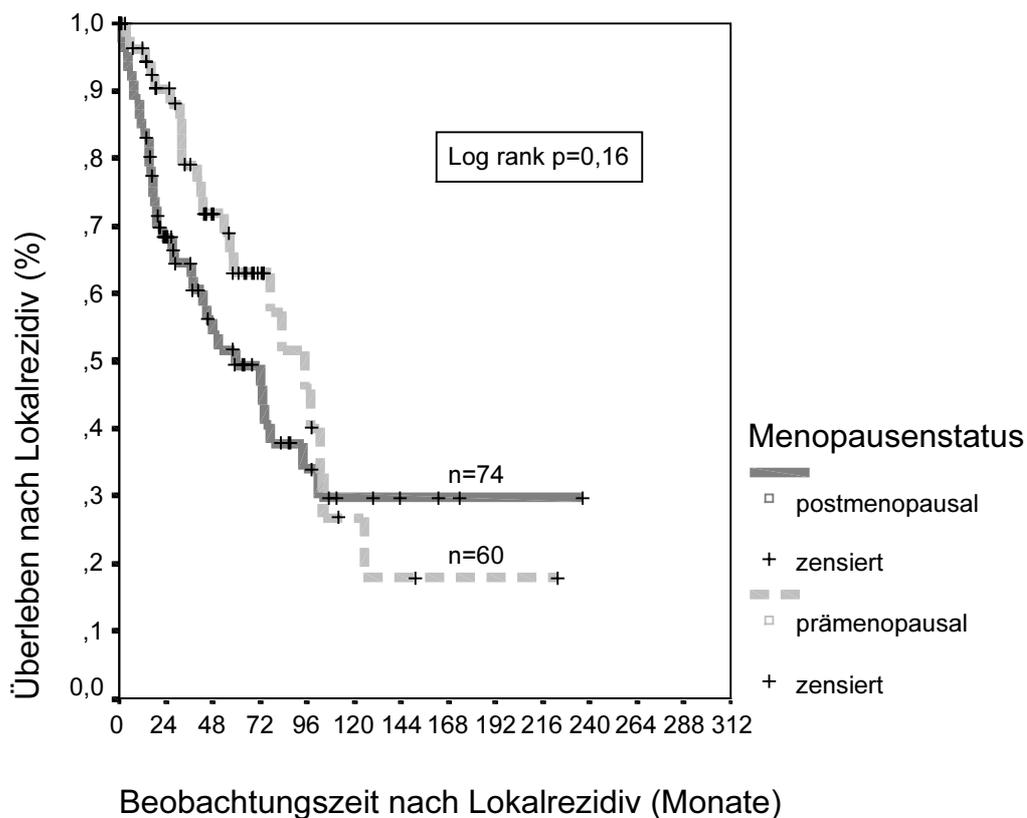
Abbildung 10: Überleben nach Lokalrezidiv bei Lokalrezidivgröße > bzw. < 20mm



### 3.4.1.8. Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Menopausenstatus

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten die prämenopausalen Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 63%, mit einer mittleren Überlebensdauer von 97 Monaten (70-125, 95% CI), während die postmenopausalen Frauen nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 49% mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 99 Monaten (71-126, 95% CI) aufwiesen, was jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellte ( $p=0,16$ ; Log rank Test) (Abbildung 11).

Abbildung 11: Überleben nach Lokalrezidiv bei prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen



### 3.4.2. Multivariate Analyse

In die multivariate Regressionsanalyse nach Cox wurden alle etablierten Prognosefaktoren für das Überleben nach einem Lokalrezidiv eingeschlossen (4;5;11;16;25;32;37;45;49), um den Einfluß der primären operativen Therapie auf die Überlebenszeit nach dem Lokalrezidiv zu beurteilen (Tabelle 18).

Die Cox-Regressionsanalyse unter Einbeziehung von rezidivfreiem Intervall, Primärtumorgröße, axillären Lymphknotenmetastasen und Alter bei Auftreten des Lokalrezidives zeigte, dass die primäre operative Therapie signifikant das Überleben nach Lokalrezidiv beeinflusst ( $p=0,048$ ).

Die primäre Operationsart stellt einen unabhängigen Prognosefaktor für den Tod durch das Mammakarzinom dar, mit einer Hazard ratio (HR) für den Tod durch das Karzinom von 1,71 (1,01-2,91, 95% CI).

Die signifikantesten Prognosefaktoren waren der primäre Lymphknotenstatus (HR 3,22; 1,73-5,99, 95% CI;  $p=0,0002$ ) und das rezidivfreie Intervall (HR 2,37; 1,35-4,16, 95% CI;  $p=0,003$ ).

Tabelle 18: Cox-Regressionsanalyse

	<b>Signifikanz</b>	<b>HR (95% CI)</b>
RFI (Monate) <25 (67/134) bzw. >25 (67/134)	0,003	2,37 (1,35-4,16)
Primärtumorgröße <2cm (88/134) bzw. >2cm (46/134)	0,32	nicht sign.
Nodalstatus N0 (63/134) bzw. N1-2 (71/134)	0,0002	3,22 (1,73-5,99)
Primäre operative Therapie BET (67/134) bzw. ME (67/134)	0,048	1,71 (1,01-2,91)
Alter bei Lokalrezidiv (Jahre) <56 (67/134) bzw. >56 (67/134)	0,96	nicht sign.

#### 4. Diskussion

In dieser Arbeit werteten wir die Daten von 4270 Patientinnen aus, welche an zwei Kliniken vergleichbar therapiert wurden. Wir verglichen zwei Gruppen von Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen als Erstrezidiv ein isoliertes Lokalrezidiv auftrat. Die erste Gruppe bildeten Frauen, die als operative Primärtherapie eine Mastektomie erhalten haben, die zweite bestand aus primär brusterhaltend operierten Patientinnen. Beide Gruppen wurden durch eine Matched-Pair-Analyse so gebildet, dass die Prognosefaktoren Primärtumorgröße, Nodalstatus und Alter bei Primärdiagnose des Karzinoms möglichst genau übereinstimmten und die Therapiegruppen so die gleiche Ausgangssituation aufwiesen.

Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 8,4 Jahren zeigten unsere Ergebnisse, dass ein isoliertes Lokalrezidiv nach Mastektomie deutlich früher auftritt als nach brusterhaltender Therapie (im Mittel 41 Monate bis zum intramammären Rezidiv verglichen mit 32 Monaten bis zum Thoraxwandrezidiv), was mit einem Großteil der Literatur übereinstimmt (4;34).

Die Tatsache, dass ein Lokalrezidiv die Gesamtüberlebenszeit der Patientin verkürzt und dass das Auftreten eines Lokalrezidives oft Ausdruck der Generalisierung des Tumors und somit der folgenden Fernmetastasierung sein kann, scheint ausreichend geklärt (18;22;29;46;63;70). Dagegen sind Untersuchungen der Überlebenszeit nach einem Lokalrezidiv in Hinblick auf die primäre Operationsart rar, ebenso wie Studien über die Behandlung eines Lokalrezidives.

In unserer Arbeit hatten Patientinnen mit einem Thoraxwandrezidiv mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 45% ein schlechteres Überleben nach dem Lokalrezidiv als Patientinnen mit einem intramammären Rezidiv (5-Jahres-Überlebensrate von 61%). Unsere Untersuchungen ergaben, dass ein kurzes rezidivfreies Intervall vom Zeitpunkt der Primärtherapie bis zum

Auftreten eines Lokalrezidives nach Mastektomie mit der schlechtesten Überlebensprognose assoziiert war.

Während genügend Literatur vorhanden ist, welche das Gesamtüberleben nach brusterhaltender Therapie mit dem nach Mastektomie vergleicht (6;24;34;53;62;66), existieren nur wenige Studien über einen Vergleich des Überlebens nach einem Lokalrezidiv in Hinblick auf die primäre operative Therapie. Wir fanden bei der Literatursuche (Medline bis einschließlich Februar 2002) lediglich zwei Studien, die das Überleben nach Lokalrezidiv in Hinblick auf die primäre operative Therapie untersuchen, die eine von van Tienhoven et al und die andere von Verhoef et al (63;64), welche im folgenden kurz zusammengefaßt werden.

Van Tienhoven et al kombinierten in ihrer Arbeit zwei große europäische randomisierte Studien, die EORTC 10801 und die DBCG-Studie 82-TM, welche insgesamt 1807 Patientinnen untersuchten, von denen bei 133 ein Lokalrezidiv als Erstrezidiv auftrat. Die Patientinnen wurden nach brusterhaltender Therapie und Mastektomie aufgeteilt und die Überlebenszeit im Gesamten und nach dem Lokalrezidiv untersucht. Beide Studien folgten einem prospektiv randomisierten Design. Für die beiden Therapiegruppen ergaben sich gleiche Überlebenskurven mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 58% (ME) bzw 59% (BET). Die primäre Operationsart schien keinen Einfluß auf das Überleben nach Lokalrezidiv zu haben. Obwohl diese Kombinationsstudie unter der Problematik leidet, Daten verschiedener Studien zu kombinieren, bildet sie als prospektive randomisierte Studie eine gute Grundlage für die Analyse unserer Fragestellung. Die Ergebnisse müssen jedoch noch durch weitere Arbeiten bestätigt werden.

Verhoef et al fügten mehrere geeignete Studien zusammen, um einen umfassenden Vergleich des Überlebens insgesamt und nach einem Lokalrezidiv in Abhängigkeit der operativen Primärtherapie zu erlangen. Es wurden zwei Analysen durchgeführt, die eine mit T1-Tumoren,

die andere mit T1 und T2 Tumoren. Beide Analysen ergaben eine bessere Lebenserwartung nach brusterhaltender Therapie im Vergleich zur Mastektomie. Zusammenfassend ergaben die Untersuchungen jedoch, daß Patientinnen mit hohem Lokalrezidiv-Risiko identifiziert werden müssen, da diese von einer primären Mastektomie profitieren würden. Doch auch diese Ergebnisse sind in ihrer Aussagefähigkeit aufgrund der Kombination verschieden gestalteter Studien eingeschränkt.

Die Hauptursache für die fehlende Literatur über die Überlebensprognose nach einem Lokalrezidiv in Abhängigkeit der primären Operationsart liegt unter anderem in der geringen Fallzahl von Patientinnen mit isoliertem Lokalrezidiv. Bei einer Inzidenz für das Auftreten eines Lokalrezidives von etwa 8%, was dem Lokalrezidiv-Anteil in unserem Kollektiv und dem in der allgemeinen Literatur entspricht (4;33;67), würde man 1875 Patientinnen benötigen, um 150 Lokalrezidiv-Fälle zu analysieren. Dies übersteigt den Rahmen der meisten randomisierten Studien. Aus der Kombination von verschiedenen Studien, so wie es beispielsweise in der von van Tienhoven et al gemacht wurde (63), resultieren jedoch zu viele Unterschiede im operativen Vorgehen und den einzelnen Therapieschemata.

In dieser Arbeit wurde durch die einheitlichen primären Behandlungsmethoden und die Matched-Pair-Analyse ein hohes Maß an Vergleichbarkeit erlangt, ähnlich wie in kontrollierten randomisierten Studien. Der einzige Unterschied, der in unseren beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bestand, war das histopathologische Grading. Während in der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen 40,3% G3-Tumore aufwiesen, traten schlecht differenzierte Karzinome nur bei 25,4% der Patientinnen mit Ablatio auf ( $p=0,07$ ; Chi-Quadrat nach Pearson). Daher ist es umso interessanter, dass die Gruppe mit dem schlechteren Differenzierungsgrad und damit den aggressiveren Primärtumoren ein längeres rezidivfreies

Intervall aufwies. Somit deutet unsere Arbeit darauf hin, daß das histopathologische Grading des Primärtumors keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben nach einem Lokalrezidiv hat.

Das rezidivfreie Intervall, also die Zeit von der Operation des Primärtumors bis zum Auftreten eines Lokalrezidives, stellt sowohl in unserer Arbeit, als auch in der Literatur den wichtigsten Prognoseparameter dar, der zum Zeitpunkt des Rezidives das Risiko für ein späteres Auftreten von Fernmetastasen aufzeigt (28;44;49;65). Allein Dunst et al fanden in Ihrer retrospektiven Analyse im Gegensatz dazu, dass das rezidivfreie Intervall keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit nach dem Rezidiv bei Patientinnen nach primärer Mastektomie hat (18), aber als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben gilt. Die Patientinnen in dieser Studie erhielten jedoch alle eine adjuvante Radiatio der Thoraxwand, so dass das Lokalrezidiv-Risiko im Vergleich zu den Patientinnen unserer Arbeit deutlich niedriger lag und das rezidivfreie Intervall verlängert war.

Im Gegensatz zu unseren Auswertungen ergab sich bei van Tienhoven et al (63) kein Unterschied im Gesamtüberleben der ME- und der BET-Gruppe, obwohl sie ebenso wie wir ein signifikant kürzeres rezidivfreies Intervall nach Mastektomie aufzeigten (1,2 Jahre;  $p=0,02$ ). Dieses kürzere rezidivfreie Intervall war jedoch in der multivariaten Analyse abhängig von anderen Prognoseparametern und es konnte so kein Unterschied im Überleben der beiden Therapiegruppen nachgewiesen werden. Das längere rezidivfreie Intervall bis zum Auftreten eines intramammären Rezidives könnte zum einen an der Schwierigkeit der frühzeitigen Diagnose im Gegensatz zum Thoraxwandrezidiv liegen, es könnte jedoch auch Ausdruck neu aufgetretener Tumore nach brusterhaltender Therapie sein, die erst nach einem längeren Intervall nach der Operation entstehen.

Die Tatsache, dass wir bei gleichgesetztem rezidivfreiem Intervall keinen signifikanten Unterschied im Überleben der beiden Therapiegruppen nachweisen konnten (Abbildung 5 und 6), unterstützt die Annahme, dass die primäre Operationsart selbst einen geringen Einfluß auf das Überleben nach Lokalrezidiv hat. Der Unterschied im rezidivfreien Intervall zwischen den beiden Gruppen kann Ausdruck der unterschiedlichen Tumorbiologie der Lokalrezidive sein. Dass die intramammären Rezidive zu einer besseren Prognose neigen als die Rezidive der Thoraxwand bedeutet nicht, dass die brusterhaltende Therapie sicherer als die Mastektomie ist, sondern dass möglicherweise Unterschiede im Verhalten, also der Aggressivität des Rezidivtumors in den Gruppen bestehen könnten.

Einige Studien zeigen, dass sich die Prognose nach einem frühen Lokalrezidiv wesentlich von der eines späteren Rezidives unterscheidet (17;12;25;28;41;42). Spätere Lokalrezidive, welche mit einem besseren Überleben assoziiert sind als frühe, könnten tatsächlich vielleicht Ausdruck neu aufgetretener Tumore sein, unabhängig vom Primärtumor, was einen erheblichen Unterschied in der Überlebensprognose verursachen kann (54). Im Gegensatz dazu weisen frühe Rezidive oft schlechtere „flow-cytometrische“ Eigenschaften (30) und histopathologische Kriterien (19;44) auf, was die Annahme unterstützt, dass diese Tumore ein aggressiveres Verhalten haben (17).

Da bei der modifiziert radikalen Mastektomie durch die Entfernung des gesamten Brustdrüsenkörpers eindeutig tumorfreie Randzonen geschaffen werden, entwickelten die Patientinnen nach Mastektomie in dieser Arbeit ein Lokalrezidiv nicht nur früher als nach brusterhaltender Therapie, sondern man kann davon ausgehen, dass sie das Rezidiv nach einem primär lokal im Gesunden entfernten Tumor bekamen. Mikrometastasen, welche durch die operative Therapie nicht entfernt werden oder durch diese nicht erreichbar sind, führen mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem Rezidiv (8;9) und bestimmen die Überlebenszeit (36), was auch die Ergebnisse unserer Arbeit bestätigen. Da in der Gruppe nach Ablatio mammae neu

aufgetretene Tumore der Brustdrüse unwahrscheinlich sind, spricht ein Lokalrezidiv bei diesen Patientinnen eher für eine erneute Proliferation einzelner verbliebener Primärtumorzellen in der Umgebung des Operationsgebietes. Eine adjuvante Radiatio wäre demnach bei Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Lokalrezidiv auch nach Mastektomie zu erwägen. Solche Risikofaktoren sind unter anderem die Primärtumorgröße, Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa, ein ausgedehntes in situ Karzinom in der Tumorumgebung und der Befall von mehr als vier Lymphknoten (10;12;38).

Die Rolle der systemischen Therapie zum Zeitpunkt des Lokalrezidives ist in der Literatur noch nicht zufriedenstellend geklärt. Während die Notwendigkeit der vollständigen Resektion eines Lokalrezidives allgemein akzeptiert ist (2;4;14;47), bleibt unklar, in welchen Fällen eine systemische Therapie angewandt werden soll.

Clemons et al geben in Ihrer Arbeit einen Überblick über die Effektivität verschiedener systemischer Therapien eines Lokalrezidives nach brusterhaltender Therapie und nach Mastektomie (12) und zeigen die Schwierigkeiten in der Durchführbarkeit von Studien zu diesem Thema auf. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass in Zukunft verschiedene Risikogruppen von Patientinnen identifiziert werden müssen, die von einer systemischen Therapie oder Radiatio zum Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidives profitieren.

Diese Risikogruppen könnte man nach Studien von Haffty et al (29) und Andry et al (4) unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren des Primärtumors und des Lokalrezidives bilden. So spielen vor allem die Größe des Lokalrezidives, das Grading des Primärtumors, der Rezeptorstatus und der Lymphknotenstatus eine Rolle für das weitere Überleben und die Notwendigkeit einer systemischen Therapie nach dem Rezidiv. Der entscheidendste Faktor scheint jedoch auch nach der Meinung anderer Autoren die Zeit bis zum Auftreten des ersten

Lokalrezidives zu sein. Da bei kurzem rezidivfreiem Intervall die Prognose des weiteren rezidivfreien Überlebens entscheidend verschlechtert wird, sollte bei diesen Patientinnen eine systemische Therapie nach dem Lokalrezidiv durchgeführt werden (4;12;28;29). Ob diese als Chemotherapie oder Hormontherapie stattfindet, hängt ab vom Rezeptorstatus, von der Größe des Rezidives und vom Menopausenstatus (4;29).

Donegan et al empfehlen aufgrund ihrer Untersuchungen eine Hormontherapie zum Zeitpunkt eines Lokarezidives nur, falls zugleich generalisierte Metastasen auftreten oder wenn eine lokale Radiatio und die Excision des Rezidives nicht den gewünschten Erfolg erbringen (16). Eine vergleichende Studie über Frauen mit Lokarezidiv nach Mastektomie von Janjan et al (35) ergab einen Überlebensvorteil bei der Kombination von Radiatio und Chemotherapie nach Lokalrezidiv. Diese Kombination sei jedoch nur bei Patientinnen mit großem Rezidiv und ausgedehntem Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Primärtherapie notwendig.

Wir nehmen auf der Grundlage unserer Daten an, dass weder ein isoliertes intramammäres noch ein einzelnes Thoraxwandrezidiv unbedingt systemische Therapie nach der kompletten Excision erfordert. Unsere multivariate Analyse zeigt jedoch, dass ein frühes Lokalrezidiv der Brustwand den stärksten unabhängigen Risikofaktor für den Tod als Folge des Mammakarzinoms darstellt. Diese Patientinnen mit frühem Thoraxwandrezidiv könnten nach unserer Meinung von einer individuell abgestimmten Chemotherapie oder Hormontherapie profitieren.

Bei der eingeschränkten Aussagekräftigkeit der retrospektiven Arbeiten zu diesem Thema sollte ein solcher hypothetischer Vorteil der zusätzlichen systemischen Therapie jedoch durch weitere prospektive randomisierte Studien untersucht werden.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit bildeten wir zwei Patientengruppen von jeweils 67 Patientinnen mit Lokalrezidiv, welches jeweils im einen Kollektiv nach primär brusterhaltender Therapie und im anderen Kollektiv nach Mastektomie auftrat. Durch Matched-Pair-Analyse waren die Faktoren Lymphknotenstatus, Alter bei Erstdiagnose und Tumorgröße zum Zeitpunkt der Primärdiagnose in unseren beiden Kollektiven ausgeglichen verteilt.

Ein isoliertes Lokalrezidiv trat bei Frauen nach Mastektomie durchschnittlich neun Monate früher auf als bei Frauen nach brusterhaltender Therapie ( $p=0,08$ ). Die univariate Analyse zeigte, dass das rezidivfreie Intervall, also die Zeit von der Erstdiagnose des Tumors bis zum Auftreten eines Lokalrezidives, und der primäre Lymphknotenstatus die wichtigsten unabhängigen Prognosefaktoren für das Überleben nach dem Lokalrezidiv sind ( $p=0,0002$  und  $p=0,0001$ , respektive). Die primäre Operationsart des Tumors hingegen hatte statistisch einen geringeren, grenzwertig signifikanten Einfluß auf das Überleben der Patientinnen nach dem Lokalrezidiv ( $p=0,05$ ).

Durch eine Subgruppenanalyse von Patientinnen mit rezidivfreiem Intervall von über einem Jahr und einer zweiten Analyse von Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von über 2 Jahren konnte die rezidivfreie Zeit der beiden Therapiegruppen angenähert werden. So konnte der Einfluß dieser rezidivfreien Zeit auf das Überleben der Patientinnen verdeutlicht und die Primärtherapie als zweitrangiger Prognosefaktor dargestellt werden. Unabhängig davon, ob als primäre Operation eine Mastektomie oder eine Tumorektomie durchgeführt wurde, verlängerte sich das Überleben der Patientin nach dem Lokalrezidiv deutlich mit zunehmendem rezidivfreiem Intervall (5-Jahres-Überlebensrate 71% bei rezidivfreiem Intervall über 25 Monaten verglichen mit 40% bei weniger als 25 Monaten).

Somit hat nach unseren Ergebnissen ein isoliertes Thoraxwandrezidiv bei Frauen nach Mastektomie vor allem dann eine schlechtere Überlebensprognose als ein isoliertes intramammäres Rezidiv, wenn es nach einem kurzen rezidivfreien Intervall auftritt. Diese Patientinnengruppe könnte von einer systemischen Therapie zum Zeitpunkt der Manifestation des Lokalrezidives profitieren.

## 6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwertvergleich der wichtigsten Prognosefaktoren .....	24
Tabelle 2: Anzahl der Lymphknotenmetastasen .....	26
Tabelle 3: Nodalstatus .....	27
Tabelle 4: Primärtumorgröße .....	28
Tabelle 5: Menopausenstatus .....	30
Tabelle 6: Histologie .....	30
Tabelle 7: Histopathologisches Grading .....	31
Tabelle 8: Adjuvante Radiatio.....	33
Tabelle 9: Adjuvante Chemotherapie.....	34
Tabelle 10: Adjuvante Hormontherapie .....	34
Tabelle 11: Kriterien des Lokalrezidives im Überblick .....	35
Tabelle 12: Therapie des Lokalrezidives nach operativer Entfernung.....	37
Tabelle 13: Verlauf nach dem ersten Lokalrezidiv .....	37
Tabelle 14: Lokalisation des zweiten Rezidives .....	38
Tabelle 15: Gleichzeitiger Befall von zwei Regionen als Zweitrezidiv.....	39
Tabelle 16: Lokalisation des dritten Rezidives .....	40
Tabelle 17: Gleichzeitiger Befall von zwei Regionen als drittes Rezidiv.....	40
Tabelle 18: Cox-Regressionsanalyse .....	51

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnenkollektive zum Zeitpunkt der Primärdiagnose	25
Abbildung 2: Tumorlokalisation .....	29
Abbildung 3: Überleben der beiden Therapiegruppen ab dem Zeitpunkt der Primärdiagnose...	42
Abbildung 4: Überleben der beiden Therapiegruppen nach Lokalrezidiv .....	43
Abbildung 5: Überleben eines Subkollektives mit rezidivfreiem Intervall > 12 Monate .....	44
Abbildung 6: Überleben eines Subkollektives mit rezidivfreiem Intervall > 25 Monate .....	45
Abbildung 7: Überleben bei Subkollektiven mit rezidivfreiem Intervall > bzw. < 25 Monate ..	46
Abbildung 8: Überleben nach Lokalrezidiv in Abhängigkeit des primären Nodalstatus.....	47
Abbildung 9: Überleben nach Lokalrezidiv bei Primärtumorgröße > bzw. < 2cm.....	48
Abbildung 10: Überleben nach Lokalrezidiv bei Lokalrezidivgröße > bzw. < 20mm .....	49
Abbildung 11: Überleben nach Lokalrezidiv bei prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen.....	50

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Adam R, Tulusan AH, Hupfer E, Merkle E. Das Lokalrezidiv beim Mammakarzinom. Geburtshilfe Frauenheilkd 1988; 48:322-325.
- [2] Ames FC, Balch CM. Management of local and regional recurrence after mastectomy or breast-conserving treatment. Surg Clin North Am 1990; 70(5):1115-1124.
- [3] Anderson D. Familial versus sporadic breast cancer. Cancer 1992; 70(Suppl.):1740-1746.
- [4] Andry G, Suciú S, Vico P, Faverly D, Andry tM, Verhest A et al. Locoregional recurrences after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. Eur J Surg Oncol 1989; 15(6):476-485.
- [5] Bedwinek JM, Lee J, Fineberg B, Ocwieza M. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. Cancer 1981; 47(9):2232-2235.
- [6] Blichert TM, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11:19-25.
- [7] Bloom HJG, Richardson WW. Histologic Grading and Prognosis in Breast Cancer. Br.J.Cancer 15, 359-377. 1957.
- [8] Braun S, Muller M, Hepp F, Schlimok G, Riethmuller G, Pantel K. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1099-1101.
- [9] Braun S, Pantel K. Biological characteristics of micrometastatic cancer cells in bone marrow. Cancer Metastasis Rev 1999; 18:75-90.
- [10] Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J et al. Predictors of Local-Regional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy without Radiation. J Clin Oncol 2002; 20(No 1):17-23.

- [11] Clark GM, Sledge-GW J, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5(1):55-61.
- [12] Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:67-82.
- [13] Crile G, Esselstyn-CB J. Factors influencing local recurrence of cancer after partial mastectomy. *Cleve Clin J Med* 1990; 57(2):143-146.
- [14] Dahlstrom KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993; 72(3):774-777.
- [15] Demicheli R, Terenziani M, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Bonadonna G. Local recurrences following mastectomy: support for the concept of tumor dormancy. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(1):45-48.
- [16] Donegan WL, Perez MC, Watson FR. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122(3):529-540.
- [17] Doyle T, Schultz DJ, Peters C, Harris E, Solin LJ. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1):74-80.
- [18] Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, et al. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:504-510.
- [19] Elkhuizen PH, Voogd AC, van den Broek LC, Tan IT, van Houwelingen HC, Leer JW et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving therapy for invasive carcinomas: a case-control study of histological factors and alterations in oncogene expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(1):73-83.
- [20] Eng C, Stratton M, Ponder B. Familial cancer syndromes. *Lancet* 1994; 343:709-713.
- [21] Feige A, Rempfen A, Würfel W, Caffier H. *Frauenheilkunde*, Urban & Schwarzenberg, Stuttgart 1997.

- [22] Fentiman IS, Matthews PN, Davison OW, Millis RR, Hayward J. Survival following local skin recurrence after mastectomy. *Br J Surg* 1985; 72:14-16.
- [23] Feuer EJ, Wun LM, Boring CC. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:892-897.
- [24] Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320(13):822-828.
- [25] Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(4):719-725.
- [26] Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(4):833-842.
- [27] Greco M, Cascinelli N, Galluzzo D, Testori A, Baldini M, Levene A. Locally recurrent breast cancer after 'radical' surgery. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(3):209-214.
- [28] Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2):293-298.
- [29] Haffty BG, Reiss M, Beinfield M, Fischer D, Ward B, McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):52-57.
- [30] Haffty BG, Toth M, Flynn S, Fischer D, Carter D. Prognostic value of DNA flow cytometry in the locally recurrent, conservatively treated breast cancer patient. *J Clin Oncol* 1992; 10(12):1839-1847.
- [31] Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(2):285-291.

- [32] Hietanen P, Miettinen M, Makinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22(8):913-919.
- [33] Humphrey LJ, Moore DL, Lytle GH. Postmastectomy Locally Recurrent Breast Cancer. *J Surg Oncol* 1990; 43:88-91.
- [34] Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L 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(14):907-911.
- [35] Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MJ. Management of locoregional recurrent breast cancer. *Cancer* 1986; 58(7):1552-1556.
- [36] Janni W, Gastroph S, Hepp F, Kentenich C, Rjosk D, Schindlbeck C et al. Incidence and prognostic significance of an increased number of tumor cells in bone marrow of patients with first recurrence of breast cancer. *Cancer* 2000; 88:2252-2259.
- [37] Kamby C, Sengelov L. Survival and pattern of failure following locoregional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1999; 11(3):156-163.
- [38] Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese M, Theriault RL et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(2):397-403.
- [39] Kurebayashi J, Sonoo H, Inaji H, Nishimura R, Iino Y, Toi M et al. Endocrine therapies for patients with recurrent breast cancer: predictive factors for responses to first- and second-line endocrine therapies. *Oncology* 2000; 59(suppl 1):31-37.
- [40] Kurtz JM, et al. Is breast-conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27:240-244.
- [41] Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C et al. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(2):271-276.
- [42] Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(1):87-93.

- [43] MacMillan RD, Purushotham AD, George WD. Local recurrence after breast-conserving surgery for breast cancer. *Br J Surg* 1996; 83(2):149-155.
- [44] Meijer-van-Gelder ME, Look MP, Bolt d, V, Peters HA, Klijn JG, Foekens JA. Breast-conserving therapy: proteases as risk factors in relation to survival after local relapse. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1449-1457.
- [45] Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Singh G, Ames FC, Feig BW et al. Local recurrence and survival among black women with early-stage breast cancer treated with breast-conservation therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(3):241-248.
- [46] O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, Euhus D, Pinder S, Ellis IO et al. Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surg* 1994; 81(3):386-389.
- [47] Osteen RT. Risk factors and management of local recurrence following breast conservation surgery. *World J Surg* 1994; 18(1):76-80.
- [48] Recht A, et al. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery. *Diseases of the breast*; Lippincott-Raven, Philadelphia. Harris JR (ed) , 649-667. 1996.
- [49] Reid IM, Donohue JH. The biological significance of locoregional recurrence following breast conserving therapy. *Semin Surg Oncol* 1992; 8(3):113-116.
- [50] Robert Koch Institut Bh, [www.rki.de](http://www.rki.de). RKI (2000) Krebskrankheiten. 2000.
- [51] Rosen PP OH. *Tumors of the mammary gland*, 3rd ser. AFIP, Washington, D.C. 1993.
- [52] Salvadori B. Local recurrences after breast-conserving treatment: an open problem. *Semin Surg Oncol* 1996; 12(1):46-52.
- [53] Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14(3):177-184.

- [54] Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5):1281-1289.
- [55] 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* 80, 1803-1804. 1997.
- [56] Stadler B, Kogelnik HD. Local control and outcome of patients irradiated for isolated chest wall recurrences of breast cancer. *Radiother Oncol* 1987; 8(2):105-111.
- [57] Stotter A, Atkinson EN, Fairston BA, McNeese M, Oswald MJ, Balch CM. Survival following locoregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. *Ann Surg* 1990; 212(2):166-172.
- [58] Tumorzentrum München. *Manual Mammakarzinome*, 8. Auflage 2001; S.10
- [59] Tumorzentrum München. *Manual Mammakarzinome*, 8. Auflage 2001; S.129
- [60] Tumorzentrum München. *Manual Mammakarzinome*, 8. Auflage 2001; S.53
- [61] Tumorzentrum München. *Manual Mammakarzinome*; 8. Auflage 2001, S.70
- [62] van-Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):15-18.
- [63] van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(1):32-38.
- [64] Verhoef LC, Stalpers LJ, Verbeek AL, Wobbles T, van-Daal WA. Breast-conserving treatment or mastectomy in early breast cancer: a clinical decision analysis with special reference to the risk of local recurrence. *Eur J Cancer* 1991; 27(9):1132-1137.

- [65] Veronesi U, Marubini E, Del-Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(1):19-27.
- [66] Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, Del-Vecchio M et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A(10):1574-1579.
- [67] Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, van de Velde CJ 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(2):437-446.
- [68] Wander H.-E. NGA. Mammakarzinome. München, W. Zuckschwerdt Verlag 1986.
- [69] Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1):11-16.
- [70] Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4):853-863.
- [71] Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O, Bohndorf W, Bohndorf W. Die prognostische Relevanz des lokoregionären Rezidivs nach Mastektomie beim Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 1991; 167:465-471.

## **CURRICULUM VITAE**

### Persönliche Daten:

Name: Lilli Starflinger  
Geburtsdatum: 06.02.1974  
Geburtsort: München  
Eltern: Dr. Heide Starflinger, Tierärztin und Familientherapeutin  
Dr. Dr. Franz Starflinger, Tierarzt und Gynäkologe  
Bruder: Dr. Florian Starflinger, Gynäkologe

### Schulbildung:

1980-1984 Johannes-Heß-Grundschule Burghausen  
1984-1993 Aventinus-Gymnasium Burghausen

### Hochschulbildung:

11/1994-03/2001 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

### Ärztliche Prüfungen:

09/1996 Ärztliche Vorprüfung  
09/1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Praktisches Jahr:

Gynäkologie Prof. Dr. med. Dittmar, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Kreiskrankenhaus Starnberg  
Innere Medizin Prof. Dr. med. Lindlbauer, III. Medizinische Abteilung, Städtisches  
Krankenhaus München-Harlaching  
Chirurgie Prof. Dr. med. Horn, Allgemein- und Viszeralchirurgie/  
Prof. Dr. med. Hertlein, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie ,  
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching

### Ärztin im Praktikum:

08/2001-02/2003 Prof. Dr. med Strigl, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Klinikum Landshut