

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

**Brusterhaltende Therapie versus Mastektomie beim Mammakarzinom:  
Langzeitergebnisse einer Matched-Pair-Analyse**

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

vorgelegt von

Roland Muggendorfer  
aus Kelheim

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. W. Janni

Mitberichterstatter: PD Dr. med. M. Untch

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. B. Rack

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2005

1	Einleitung.....	6
2	Patientinnen und Methoden.....	7
2.1	Auswahl der Patientinnen .....	7
2.2	Operative Primärtherapie .....	8
2.3	Postoperative Therapie.....	9
2.3.1	Strahlentherapie .....	9
2.3.2	Hormontherapie .....	10
2.3.3	Chemotherapie .....	10
2.4	Postoperative Nachbeobachtung.....	11
2.4.1	Diagnose und Therapie von Rezidiven.....	11
2.5	Pathomorphologie der Karzinome .....	12
2.5.1	Histologie.....	12
2.5.2	Einteilung der Tumorgrößen gemäß der TNM-Klassifikation .....	12
2.5.3	Einteilung des Lymphknotenstatus gemäß der TNM-Klassifikation.....	13
2.5.4	Klassifizierung des Tumorstadiums gemäß der TNM-Klassifikation .....	14
2.5.5	Grading.....	14
2.5.6	Hormonrezeptorstatus .....	15
2.6	Rezidive .....	15
2.6.1	Lokalrezidive .....	15
2.6.2	Regionäre Rezidive.....	15
2.6.3	Lokoregionäre Rezidive.....	16
2.6.4	Fernmetastasen.....	16
2.7	Statistik .....	16
2.7.1	Datenrekrutierung .....	16
2.7.2	Auswahl der Patientinnen durch Matched-Pair-Bildung .....	16
2.7.3	Statistische Methoden .....	17
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Beschreibung der Patientinnen.....	19
3.1.1	Alter .....	19
3.1.2	Menopausenstatus der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt.....	20
3.2	Beschreibung der Malignome .....	21
3.2.1	Tumorgröße.....	21
3.2.2	Lokalisation der Tumoren.....	22

3.2.3	Histologie der Karzinome .....	23
3.2.4	Tumorgrading.....	24
3.2.5	Hormonrezeptorstatus .....	25
3.2.6	Histologische Untersuchung des Resektionsrandes hinsichtlich eines Tumorbefalles .....	26
3.3	Lymphknotenstatus .....	28
3.3.1	Anzahl entfernter Lymphknoten bei der Primäroperation .....	28
3.3.2	Lymphknotenbefall nach der TNM-Klassifikation.....	29
3.4	Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa .....	30
3.5	Postoperative Verlaufsbeobachtung der Patientinnen.....	32
3.5.1	Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum .....	32
3.6	Postoperatives Überleben der Patientinnen im Nachbeobachtungszeitraum.....	34
3.6.1	Postoperatives Überleben der Patientinnen nach brusterhaltender bzw. ablativer Primäroperation.....	34
3.6.2	Postoperatives Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter .....	35
3.6.3	Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Menopausenstatus .....	38
3.6.4	Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	40
3.6.5	Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Grading.....	43
3.6.6	Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Nodalstatus.....	47
3.7	Loko-regionäre und generalisierte Erstrezidive im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum.....	50
3.7.1	Übersichtsdaten der aufgetretenen Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum 52	
3.7.1.1	Loko-regionäre Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum .....	52
3.7.1.2	Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen ..	53
3.7.1.3	Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Menopausenstatus der Patientinnen .....	54
3.7.1.4	Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	56
3.7.1.5	Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Tumorgrading.....	58
3.7.1.6	Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Nodalstatus.....	61
3.8	Generalisierte Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum .....	65
3.8.1	Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen.....	66
3.8.2	Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Menopausenstatus der Patientinnen.....	66

3.8.3	Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit von der TumorgroÙe.....	68
3.8.4	Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Tumorgrading.....	70
3.8.5	Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Nodalstatus.....	74
3.9	Multivariate Regressionsanalysen nach Cox .....	77
3.9.1	Multivariate Regressionsanalyse nach Cox unter Berücksichtigung des postoperativen Überlebens im Nachbeobachtungszeitraum .....	77
3.9.2	Multivariate Regressionsanalyse nach Cox unter Berücksichtigung des Auftretens eines loko-regionären Erstrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum	78
3.9.3	Multivariate Regressionsanalyse nach Cox unter Berücksichtigung des Auftretens eines generalisierten Erstrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum .	79
4	Diskussion .....	81
4.1	Postoperatives Überleben der Patientinnen im Nachbeobachtungszeitraum.....	81
4.2	Loko-regionäre Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum.....	84
4.3	Generalisierte Rezidive im Nachbeobachtungszeitraum .....	88
5	Zusammenfassung .....	92
6	Tabellenverzeichnis .....	95
7	Abbildungsverzeichnis .....	96
8	Literaturverzeichnis.....	98

## 1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Neubildung des weiblichen Geschlechtes (11). Bei etwa 51000 Neuerkrankungen und 19000 karzinombedingten Todesfällen pro Jahr ist nur der Tod aufgrund von Herz-Kreislauf Erkrankungen häufiger. Bei den 40-50 jährigen Patientinnen ist das Mammakarzinom gar die häufigste Todesursache (50).

Die 5-Jahresüberlebensrate aller Patientinnen in Deutschland beträgt etwa 70% und liegt damit im europäischen Durchschnitt. Innereuropäisch haben Frauen aus Schweden, Finnland, Frankreich, Italien und der Schweiz eine bessere Prognose (24; 44). Um die Mortalitätsrate des Mammakarzinoms insgesamt weiter zu senken ist nach internationalem Vorbild mit der Einführung von Mammographiescreeningprogrammen begonnen worden. Studien haben gezeigt dass durch Screeningmaßnahmen durchaus ein mortalitätssenkender Effekt zu erzielen ist (20; 23; 35; 63). Das Ziel muss sein, neben Präventionsmaßnahmen auch in Zukunft die operative Primärtherapie (und adjuvante Therapie) weiter zu optimieren, um bestmögliche Ergebnisse für unsere Patientinnen zu erreichen.

Im Verlauf der letzten Jahrhunderte hat sich die operative Primärtherapie des Mammakarzinoms grundlegend geändert. Während bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts relativ radikale Operationsverfahren durchgeführt wurden (21; 22; 37; 62), kam es im Verlauf der 20er und 30er Jahre zum Beginn des additiven Einsatzes der Bestrahlung in der Brustkrebsbehandlung (29), wodurch auch versucht wurde, ein moderateres operatives Vorgehen zu etablieren. Veronesi und Fisher (15; 61) kombinierten schließlich ein lokal begrenztes, brusterhaltendes Vorgehen mit einer obligaten postoperativen Bestrahlung sofern bestimmte Kriterien vorlagen. Es setzte sich die Erkenntnis durch, dass das Mammakarzinom eine systemische Erkrankung ist, bei der die lokale Therapie (bei richtiger Indikationsstellung) das Gesamtüberleben nicht nachteilig beeinflusst. Während Mammakarzinome bis weit in die 80er Jahre überwiegend durch eine Mastektomie primär operativ therapiert wurden, hat sich das Verhältnis Mastektomie – brusterhaltende Therapie inzwischen umgekehrt. Etwa 70% der erkrankten Frauen werden heute primär brusterhaltend operiert (52).

Die in dieser Arbeit berücksichtigten 1574 Patientinnen wurden zwischen 1963 und 1998 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg und der I. Frauenklinik der Universität München aufgrund eines Mammakarzinoms operiert. Durch Matched-pair Bildung entstanden

zwei Patientinnenkollektive, die bei gleichem pTNM-Stadium je zur Hälfte primär durch eine brusterhaltende Operation bzw. durch eine Mastektomie therapiert wurden.

Ziel der Arbeit ist es, die postoperativen Nachbeobachtungszeiträume der Patientinnen hinsichtlich dem Gesamtüberleben der Patientinnen und den aufgetretenen loko-regionären und generalisierten Erstrezidiven in Abhängigkeit von der operativen Primärtherapie darzustellen.

## **2 Patientinnen und Methoden**

### **2.1 Auswahl der Patientinnen**

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 1574 Patientinnen berücksichtigt, die an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg bzw. an der I. Frauenklinik der Universität München aufgrund eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms operativ mit Mastektomie oder brusterhaltender Therapie behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum reichte hierbei von 6/1963 bis 12/1998. Die Diagnose wurde durch eine Triple-Diagnostik (klinische Untersuchung, Mammographie, Feinnadelaspirationszytologie) gestellt und histologisch gesichert.

Die Auswahl der Patientinnen erfolgte durch eine „Matched-pair Analyse“, wobei die Patientinnen in erster Linie hinsichtlich Tumorgröße und Nodalstatus „gematched“ wurden. Weiterhin wurde versucht auch beim Grading, Alter und Menopausenstatus weitgehend identische Patientinnenkollektive zu bilden. Es ergaben sich dadurch 787 Patientinnenpaare, die sich hinsichtlich der Tumorgröße und dem Nodalstatus gemäß der TNM Klassifikation nicht unterschieden, die aber dennoch je zur Hälfte brusterhaltend operiert bzw. mastektomiert wurden. Beim Grading konnten in der überwiegenden Mehrzahl identische Gradingstadien zugeordnet werden. Mussten dennoch verschiedene Stufen zugeordnet werden, wurden nur G1-G2 und G2-G3-Paare gebildet. G1-G3-Tumoren wurden nicht miteinander „gematched“. Des Weiteren wurden Patientinnen mit unbekanntem Grading aus beiden Gruppen einander zugeordnet. Auch in der Altersverteilung sowie im Menopausenstatus konnte in der Mehrzahl ein weitgehend vergleichbarer Status zugeordnet werden, wenngleich die Priorität doch in erster Linie auf die Tumorgröße und den Nodalstatus gesetzt wurde.

Nicht berücksichtigt wurden Patientinnen, die an einem doppelseitigem Mammakarzinom oder an einem Karzinoma in situ erkrankten, Frauen die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen aufwiesen oder eine maligne Zweiterkrankung hatten. Patientinnen, denen keine entsprechende „Match-Partnerin“ zugeordnet werden konnten, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Die Gesamtzahl der letztendlich berücksichtigten 1574 Patientinnen ergab sich somit aus den 4785 in der Datenbank dokumentierten Fällen. Der Beobachtungszeitraum reichte wie bereits erwähnt von 06/1963 bis einschließlich 12/1998.

## **2.2 Operative Primärtherapie**

Je 787 Patientinnen der vorliegenden Arbeit wurden entweder brusterhaltend operiert oder mastektomiert. Beim brusterhaltenden Vorgehen wurde stets eine vollständige Entfernung des Tumors im Gesunden angestrebt und ein Sicherheitsabstand von 1cm des makroskopisch sichtbaren Tumoranteils zugrundegelegt. Ergab sich in der histologischen Untersuchung des Resektates eine unvollständige Exzision wurde eine sekundäre Nachresektion durchgeführt. Stellte sich auch hierbei eine unvollständige Tumorentfernung heraus wurde erneut nachreseziert bzw. eine Mastektomie durchgeführt.

Neben der Tumorentfernung wurde intraoperativ eine Dissektion der ipsilateralen Axilla-Lymphknotenlevel I und II vorgenommen. Es wurde hierbei versucht mindestens 10 Lymphknoten zu entfernen. War bei der histologischen Untersuchung der entfernten Lymphknoten auf Level I und II ein makroskopischer Befall festgestellt worden, wurde auch Level III medial des M. pectoralis minor reseziert.

Die Indikation zur brusterhaltenden Therapie wurde gestellt, wenn folgende Kriterien vorlagen: ein im Verhältnis zum Brustvolumen kleiner Tumor, ein isolierter Tumor, freie Beweglichkeit des Tumors gegenüber der Muskulatur und Haut, fehlende Multifokalität und Multilokalität des Tumors. Lagen die genannten Kriterien nicht vor, wurde nicht brusterhaltend vorgegangen.



## **2.3 Postoperative Therapie**

Ziel der adjuvanten Therapie ist es, Tumorreste oder Mikrometastasierungen (Makrometastasierung im Patientinnenkollektiv ausgeschlossen!) in kurativer Intention zu therapieren. Im Wesentlichen wurden hierbei eine adjuvante Chemotherapie, Hormontherapie und Strahlentherapie unter jeweiliger Berücksichtigung der Tumorstadien durchgeführt.

### **2.3.1 Strahlentherapie**

Um das Risiko einer Rezidivierung nach Tumorektomie zu minimieren, wurde postoperativ in Abhängigkeit vom Tumorstadium und dem operativen Vorgehen eine adjuvante Radiatio durchgeführt. Nach brusterhaltender Therapie bzw. Mastektomie wurden je nach vorliegendem Tumorstadium unterschiedliche Zielvolumina mit unterschiedlichen Bestrahlungsdosen bestrahlt.

Bei der brusterhaltenden Therapie ergab sich die Indikation für eine Radiatio der betroffenen Brust sowie der Thoraxwand in der Regel unabhängig von der Tumorgöße bzw. des Nodalstatus. Um das Risiko eines intramammären Rezidivs zu vermeiden, wurde eine lokale Dosiserhöhung (Boost) des Tumorbettes vorgenommen. Regionäre Lymphknoten wurden nicht bestrahlt. Eine Supraclaviculäre Radiatio erfolgte nur bei nodal-positiven Patientinnen mit einem Befall kranio-medialer axillärer Lymphknoten bzw. zum Teil auch bei einem axillären Lymphknotenbefall von mehr als drei axillären Nodi lymphatici. Eine Radiatio ipsilateraler, parasternaler Lymphknoten wurde ebenfalls nach histologischer Bestätigung eines

metastatischem Befalles genannter Lymphabflussgebiete durchgeführt. Bestrahlungen von axillären Lymphknotenstationen wurden nicht vorgenommen.

In der Gruppe der Patientinnen mit Mastektomie wurde die Indikation zur Radiatio bei einem Tumorstadium pT2 größer 3cm sowie pT3, pT4 gestellt, sowie weiter bei knappem Resektionsrand (kleiner 5mm), R1- und R2-Resektionen, Lymphangiosis, Gefäßabbrüchen, axillärem Befall von mehr als drei Lymphknoten und bei einem Alter von jünger als 35 Jahren. Eine Mitbestrahlung von Lymphknotenstationen erfolgte im Wesentlichen analog dem Vorgehen bei brusterhaltend therapierten Frauen.

Auch hier noch einmal der Hinweis, dass sich die jeweiligen Indikationen und auch Vorgehensweisen einer Radiatio aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes geändert haben.

### **2.3.2 Hormontherapie**

Nach operativer Primärtherapie und Erhalt der Ergebnisse der histologischen Untersuchungsergebnisse wurden die Patientinnen bei einem positiven Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen adjuvant hormonell nachbehandelt. Hinsichtlich einer antiöstrogenen Therapie erhielten die postmenopausalen Frauen eine orale Tamoxifentherapie, 20mg/d, in der Regel über fünf Jahre. Patientinnen mit prämenopausalem Periodenstatus wurden z.B. mit GnRH-Analoga behandelt.

### **2.3.3 Chemotherapie**

Je nach metastatischem Befall der operativ entfernten Lymphknoten und dem vorliegenden Menopausenstatus wurden unterschiedliche adjuvante Chemotherapien durchgeführt. Da sich im Untersuchungszeitraum die Schemata veränderten, wird in der vorliegenden Arbeit auf die häufigsten Therapieformen eingegangen.

Waren bis zu 3 Lymphknoten befallen, wurden 6 Zyklen nach dem CMF-Schema (Cyclophosphamid/Methotrexat/5-FU) durchgeführt. Alternativ wurden 4 Zyklen nach dem EC-Schema (Epirubicin/Cyclophosphamid) verabreicht.

Ebenfalls als „First-Line“-Therapie wurde die Kombination FEC/FAC (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid bzw. Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) eingesetzt.

Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten bzw. bei einem pT2 oder pT3-Stadium nach der TNM-Klassifikation wurden Chemotherapien mit 6 Zyklen Novantron/Cyclophosphamid (bzw. 4-6 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid) angewendet.

Mit dem Einsatz von Taxanen (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika) konnte in den letzten Jahren eine weitere effiziente Therapieform etabliert werden.

## **2.4 Postoperative Nachbeobachtung**

Im Anschluss an die Operation des neudiagnostizierten Mammakarzinoms wurden die Patientinnen im Rahmen der Tumornachsorge von niedergelassenen Gynäkologen bzw. Hausärzten betreut. Des Weiteren erhielten die Patientinnen Termine zur Nachbetreuung mit ambulanten Vorstellungen in der Klinik. Die erste postoperative Nachkontrolle erfolgte nach sechs Wochen, weiterhin dann in den ersten drei Jahren in dreimonatigen Abständen, im vierten und fünften Jahr nach der Primäroperation halbjährlich und schließlich nach dem fünften Jahr fanden jährliche Nachkontrollen statt. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung wurden in erster Linie Sonographie, Röntgen-Thorax, Mammographie und Szintigraphie diagnostisch eingesetzt. Ergaben sich dabei suspekte Befunde schlossen sich weiterführende Untersuchungen (z.B. CT) konsequenterweise an.

Da die Patientinnen zum Teil zu den vergebenen Terminen in der Klinik nicht mehr erschienen, wurden die behandelnden Gynäkologen/Hausärzte mit einem Verlaufsbogen angeschrieben, um so die postoperativen Nachbeobachtungen der Patientinnen in der Datenbank zu dokumentieren.

### **2.4.1 Diagnose und Therapie von Rezidiven**

Nach histologischer Sicherung eines lokalen oder regionären Rezidivs in der Nachsorge wurde in der Regel eine Mastektomie durchgeführt. Lehnten Patientinnen diese Operationsform ab, wurde alternativ ausgedehnt nachreseziert. Bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil erfolgte auch eine Radiatio der Brustwand. Regionäre Rezidive wurden lokal chirurgisch entfernt.

Waren im Nachbeobachtungszeitraum generalisierte Rezidive aufgetreten, erfolgte in der überwiegenden Mehrzahl eine systemische Chemotherapie/Hormontherapie in palliativer Intention. Hierzu wurden bei den verschiedenen Indikationen Antiöstrogene, Aromatasehemmer bzw. bei Progression des Tumors Zytostatika angewandt. Bei ossären Metastasierungen wurde mit dem Einsatz von Bisphosphonaten und Bestrahlungen versucht, Komplikationen (wie zum Beispiel pathologische Frakturen oder neurologische Ausfälle bei einem ZNS-Befall), eine klinische Besserung der bestehenden Beschwerden zu erzielen. Isolierte Metastasen, z.B. der Lunge oder Leber wurden operativ entfernt.

## **2.5 Pathomorphologie der Karzinome**

### **2.5.1 Histologie**

Anhand der operativ entfernten Gewebe/Tumorpräparate wurde im klinikeigenen histologischen Labor nach Aufbereitung die Pathomorphologie der Mammapräparate bestimmt. Die Einteilung der Karzinome erfolgte dabei in Anlehnung an die modifizierte WHO-Klassifikation der nicht-invasiven und invasiven Mammakarzinome (3; 64).

Duktale Karzinome werden hierbei in drei Gruppen differenziert:

A, Duktale invasive Karzinome (nicht differenziert)

B, Intraduktale Karzinome

C, Duktale invasive Karzinome mit spezieller Differenzierung

Lobuläre Karzinome werden unterschieden in Carcinoma in situ und infiltrierende lobuläre Karzinome.

Sarkome stellen in dieser Klassifikation die dritte Karzinomgruppe dar.

### **2.5.2 Einteilung der Tumorgrößen gemäß der TNM-Klassifikation**

Im Rahmen der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen der Karzinome wurde die Tumorausdehnung in mm-Angaben bestimmt und eine Einteilung gemäß der pTNM-Klassifikation vorgenommen (53):

Es ergaben sich folgende Einteilungen:

pTx Primärtumor nicht beurteilbar

pT0 kein Anhalt für einen Primärtumor

pTis Carcinoma in situ

pT1 Tumorgröße kleiner oder gleich 2cm in der max. Ausdehnung

pT1a Tumorgröße max. 0.5cm

pT1b Tumorgröße mehr als 0.5cm bis max. 1cm

- pT1c Tumorgröße mehr als 1cm bis max. 2cm
- pT2 Tumorgröße 2cm bis max. 5cm
- pT3 Tumorgröße mehr als 5cm
- pT4 Tumoren jeder Größe mit einer direkten Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
- pT4a Ausdehnung auf die Brustwand
- pT4b Ödembildung (inkl. Apfelsinenhaut), Ulzerationen der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
- pT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
- pT4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

### **2.5.3 Einteilung des Lymphknotenstatus gemäß der TNM-Klassifikation**

Bei der brusterhaltenden Therapie bzw. Mastektomie wurden entfernte Lymphknoten in regionäre Lymphknoten eingeteilt, wenn folgende anatomische Voraussetzungen erfüllt waren:

Axilläre, ipsilaterale Lymphknoten: Interpektorale Lymphknoten, Lymphknoten entlang der Vena axillaris und ihrer Äste mit Unterteilung in Level I (untere Axilla), also lateral des M. pectoralis minor; Level II (mittlere Axilla) mit Lage zwischen dem medialen und lateralen Rand des M. pectoralis minor sowie der subclavikulären, intraclavikulären oder apikal bezeichneten Lymphknoten. Intramammäre Lymphknoten wurden als axilläre Lymphknoten klassifiziert.

Ipsilaterale Lymphknoten, die an der Arteria mammaria interna lokalisiert waren, wurden ebenfalls als regionäre Lymphknoten eingestuft.

Jede andere Lymphknotenmetastasierung wurde in Anlehnung an diese Einteilung als Fernmetastasierung (pM1) angesehen.

Auch hier erfolgte schließlich eine Einteilung nach der TNM-Klassifikation (53). Die inzwischen etablierte Einteilung nach Singletary (48) wurde für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt, da unser Beobachtungszeitraum wie erwähnt lediglich bis 12/1998 reichte.

- pNx regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- pN0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
- pN1a Mikrometastasen (max. 2mm)

pN1b Metastasen in Lymphknoten; zumindest eine größer als 2mm

pN1bi Metastasen in einem bis drei Lymphknoten; eine größer als 2mm; alle jedoch kleiner als 2cm

pN1bii Metastasen in vier oder mehr Lymphknoten; eine größer als 2mm; alle jedoch kleiner als 2cm

pN1biii Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2cm)

pN1biv Metastasen in Lymphknoten 2cm oder größer

pN2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

pN3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

In der statistischen Auswertung wurde die von der Consensus Conference (7) vorgeschlagene Einteilung verwendet, bei der die operativ entfernten, tumorbefallenen Lymphknoten berücksichtigt werden. Unterschieden wird hier in 0, 1-3, 4-9 und mehr als 9 positive Lymphknoten.

#### **2.5.4 Klassifizierung des Tumorstadiums gemäß der TNM-Klassifikation**

Nach Bestimmung der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus wurden die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Karzinome im pTNM-System klassifiziert. Die hierbei zugrundeliegende Einteilung wurde bereits in den vorangegangenen Kapiteln Tumorgröße/Lymphknotenstatus beschrieben.

Zur Komplettierung soll hier noch die Einteilung einer Fernmetastasierung erwähnt werden:

pM x Fernmetastasierung nicht beurteilbar

pM 0 keine Fernmetastasierung nachweisbar

pM 1 Fernmetastasierung nachgewiesen

#### **2.5.5 Grading**

Zur Beurteilung des Malignitätsgrades der gewonnenen Präparate wurde neben dem histologischen Typ auch das histopathologische Grading bestimmt. Eine Einteilung in G1 (gut

differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3 (schlecht differenziert) und GX (Differenzierungsgrad nicht beurteilbar) wurde hierbei entsprechend dem Summenscore nach Elston und Ellis (9) vorgenommen, der die von Bloom und Richardson (5) vorgeschlagenen Kriterien Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate berücksichtigt.

### **2.5.6 Hormonrezeptorstatus**

Entsprechend der therapeutischen Konsequenz ist die Bestimmung des Steroidhormonrezeptorstatus medizinischer Standard in der Diagnostik des Mammakarzinoms geworden. Da sich die Nachweismethoden für positive/negative Ergebnisse verändert haben, ist in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung mit unterschiedlichen Verfahren (biochemisch/immunhistochemisch) möglich. Für die immunhistochemische Hormonrezeptorbestimmung wurde aktuell ein Prozentsatz von 10% positiven Zellen als Grenzwert berücksichtigt. Bei der biochemischen Bestimmung galten Hormonrezeptoren als positiv, wenn eine Konzentration von  $> 20$  fmol/mg vorlag.

## **2.6 Rezidive**

### **2.6.1 Lokalrezidive**

Trat in der Nachsorge der operierten Patientinnen ein Rezidiv auf, wurde es als lokales Rezidiv eingestuft, wenn die anatomische Lage nach brusterhaltender Therapie im Bereich der ipsilateralen Mamma lag. Lokalrezidive bei den mastektomierten Patientinnen wurden als erneute Tumormanifestationen im Bereich der Brustwand bzw. der Operationsnarbe definiert.

### **2.6.2 Regionäre Rezidive**

Regionäre Rezidive wurden als solche definiert, wenn ein erneuter Befall ipsilateraler, axillärer bzw. infraclavikulärer Lymphknoten vorlag oder wenn die Rezidive im Verlauf der Arteria mammaria interna auftraten.

### **2.6.3 Lokoregionäre Rezidive**

Für die Statistische Auswertung wurden lokale und regionäre Rezidive nach den bereits genannten Definitionen zusammengefasst und als loko-regionäre Rezidive bezeichnet.

### **2.6.4 Fernmetastasen**

Lagen die Rezidive außerhalb der lokoregionären Grenzen wurden sie als Fernmetastasierungen eingestuft (42; 65).

## **2.7 Statistik**

### **2.7.1 Datenrekrutierung**

Die insgesamt 1574 Patientinnen der vorliegenden Arbeit entstammen der „Mammakarzinom-Datenbank“ der I. Frauenklinik der Universität München. In dieser werden neben persönlichen Daten sämtliche relevanten Parameter zur Karzinomerkrankung und Verlaufsbeobachtung dokumentiert. Der Erfassungszeitraum der Patientinnen reicht dabei von 1963 bis zur Gegenwart und umfasste am 31.12.1998 4785 Patientinnen.

Neben invasiven Mammakarzinomen werden auch in situ Karzinome erfasst, sodass nicht alle Frauen der Datenbank für die vorliegende Studie berücksichtigt wurden.

### **2.7.2 Auswahl der Patientinnen durch Matched-Pair-Bildung**

Von den insgesamt 4785 Patientinnen wurden für die Auswahl der Studiengruppe lediglich die Frauen berücksichtigt, die an einem histologisch gesicherten Mammakarzinom erkrankten und deren Primärtherapie entweder eine brusterhaltende Operation oder aber eine Mastektomie der betroffenen Brust war. Wie bereits erwähnt, wurden alle anderen Patientinnen von vornherein für die Auswahl ausgeschlossen, sodass sich die prinzipiell in



Frage kommenden Frauen auf ca. 3000 Patientinnen reduzierten. Nach Bildung von zwei großen Gruppen in eine Mastektomie-Gruppe und eine BET-Gruppe durch Sortieren der Datensätze nach der Primärtherapie, konnten diese wiederum hinsichtlich der „Match-Kriterien“ geordnet werden, um so eine Zuordnung von jeweils einer Patientin aus jeder Gruppe zu erreichen und möglichst identische Tumorstadien/Patientinneneigenschaften später miteinander vergleichen zu können. Die beiden wichtigsten Parameter waren einerseits die Tumorgröße in mm bzw. im TNM-Stadium und zweitens der Nodalstatus, wobei hier die Anzahl der befallenen Lymphknoten miteinander gematched wurden. Bei allen 1574 Frauen konnte hierbei ein vollkommen identisches Stadium aus beiden Gruppen einander zugeordnet werden, sodass sich bei der Tumorgröße und dem Nodalstatus völlig identische Voraussetzungen ergaben. Das dritte Kriterium stellte das Tumorgrading dar. Nach Zuordnung der Patientinnen nach Tumorgröße und Nodalstatus wurde versucht möglichst wieder gleiche Gradingstadien einander gegenüberzustellen. Konnten gleiche Stadien nicht zugeordnet werden, wurden lediglich G1-G2-Paare und G2-G3-Paare gebildet, sowie außerdem GX-Paare miteinander gematched. G1-G3-Paare wurden nicht gebildet. Es wurde auch vermieden G1-GX-Paare und G3-GX-Paare zu bilden.

Als viertes und fünftes „Match-Kriterium“ wurden die Patientinnen nach Alter und Menopausenstatus einander zugeordnet. Beim Alter wurde versucht jeweils möglichst gleich alte Patientinnenpaare zu bilden. Konnte dies nicht erreicht werden, wurde auf die Bildung von deutlich unterschiedlichen Altersstufen weitgehend verzichtet. Bezüglich des Menopausenstatus wird in der Datenbank nach Prämenopause, perimenopausalem Status und Postmenopause unterschieden, sodass bei der Zuordnung wieder versucht wurde, jeweils einen gleichen Menopausenstatus der betroffenen Frauen zu erreichen.

Nach Abschluss der Zuordnungen nach den genannten Kriterien ergaben sich schließlich 1574 Patientinnen (je 787 Frauen also aus den beiden Gesamtgruppen mit Mastektomie bzw. brusterhaltender Operation), die für die statistische Auswertung zugrundegelegt wurden

### **2.7.3 Statistische Methoden**

Nach Bildung der 787 Patientinnenpaare wurden mit dem SPSS-Programm (Version 10,0) die jeweiligen „Match-Kriterien“ in Untergruppen aufgeteilt und Kaplan-Meier-Überlebenszeitschätzungen (26) für die brusterhaltend therapierten Frauen und die

mastektomierten Patientinnen dargestellt, um somit das „outcome“ der unterschiedlichen Primärtherapien miteinander vergleichen zu können. Als „events“ wurden hierbei entweder Rezidive (loko-regionäre Rezidive/Fernmetastasierungen) oder der Tod als Folge des Mammakarzinoms gewertet.

Um signifikante Unterschiede beider Primärtherapien darzustellen, wurde der Log-rank Test durchgeführt, wobei sich ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von kleiner/gleich 0.05 ergab (36).

Neben den univariaten Analysen wurden auch multivariate Regressionsanalysen nach Cox (8) unter Einbeziehung unterschiedlicher Einflussfaktoren (Operationsart, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus) berechnet. Als Ereignis wurden auch hier der Tod als Folge des Mammakarzinoms und loko-regionäre/generalisierte Rezidive gewertet.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Beschreibung der Patientinnen**

In der vorliegenden Arbeit wurden 1574 Patientinnen berücksichtigt, die im Zeitraum vom Juni 1963 bis Dezember 1998 aufgrund eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms an der Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (bis 1987) und der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (ab 1982) operiert wurden. Diese operative Primärtherapie wurde dabei entweder brusterhaltend (n= 787) oder mittels Mastektomie (n= 787) durchgeführt.

Nicht mit eingeschlossen wurden Patientinnen mit doppelseitigen Mammakarzinomen, duktalem und lobulärem in situ Karzinom und bei Erstdiagnose bereits fernmetastasierten Tumoren der weiblichen Brust. Der postoperative Nachbeobachtungszeitraum der Patientinnen erstreckte sich bis zum 07.11.2000. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hierbei insgesamt bei allen Frauen (n=1574) 58 Monate, in der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen (n=787) waren es 50 Monate, im Mastektomiekollektiv (n=787) 68 Monate. Die kürzesten Verläufe betrugen in der BET-Gruppe und in der Mastektomiegruppe 0,3 Monate, die längsten postoperativen Nachbeobachtungszeitspannen betrugen 229 Monate (BET) bzw. 254 Monate (ME).

##### **3.1.1 Alter**

Tabelle 1 zeigt die Altersverteilung der beiden Patientinnengruppen in 5-Jahresschritten. In der gesamten Studiengruppe betrug der Altersmedian 55 Jahre zum Zeitpunkt der Primäroperation, in der BET-Gruppe war der Altersmedian 54 Jahre, die jüngste Patientin war 25 Jahre alt, die älteste 89 Jahre. Bei den Frauen mit erfolgter Mastektomie errechnete sich ein Altersmedian von 57 Jahren, hier war die jüngste Patientin 26-jährig, die älteste 86 Jahre alt. Das Ergebnis des Chi-Quadrat Testes ergab einen signifikanten Unterschied der Altersverteilungen in der Gesamtstudiengruppe ( $p=0,004$ ). Bezogen auf den Altersmedian waren die Patientinnen mit Mastektomie 3 Jahre älter als die Frauen, die brusterhaltend operiert wurden.

**Tabelle 1**

Altersverteilung der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt;  $p=0,004$

<b>Alter</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
25-29 Jahre	10(0,6%)	6(0,8%)	4(0,5%)
30-34 Jahre	34(2,2%)	23(2,9%)	11(1,4%)
35-39 Jahre	84(5,3%)	52(6,6%)	32(4,1%)
40-44 Jahre	149(9,5%)	77(9,8%)	72(9,2%)
45-49 Jahre	236(15,0%)	112(14,2%)	124(15,8%)
50-54 Jahre	236(15,0%)	135(17,1%)	101(12,8%)
55-59 Jahre	201(12,8%)	107(13,6%)	94(11,9%)
60-64 Jahre	192(12,2%)	85(10,8%)	107(13,6%)
65-69 Jahre	169(10,7%)	69(8,8%)	100(12,7%)
70-74 Jahre	157(9,8%)	75(9,5%)	82(10,4%)
75-79 Jahre	78(4,9%)	30(3,8%)	48(6,1%)
80-84 Jahre	25(1,6%)	14(1,8%)	11(1,4%)
85-89 Jahre	3(0,2%)	2(0,3%)	1(0,1%)
<b>Median</b>	<b>55</b>	<b>54</b>	<b>57</b>
Insgesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

### 3.1.2 Menopausenstatus der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt

In der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen befanden sich zum Zeitpunkt der Operation 41 Patientinnen (BET  $n=282$ ; ME  $n=259$ ) in der Prämenopause, 75 Frauen (BET  $n=42$ ; ME  $n=33$ ) waren perimenopausal und 953 Patientinnen (BET  $n=462$ ; ME  $n=491$ ) gaben zum Zeitpunkt der Primärdiagnose an, keine Periodenblutungen mehr zu haben. Bei insgesamt fünf Frauen konnte der menopausale Status anhand der vorliegenden Unterlagen nicht geklärt werden (BET  $n=1$ ; ME  $n=4$ ). Tabelle 2 zeigt neben den absoluten Häufigkeiten auch die prozentuale Verteilung. Bezüglich des Menopausenstatus errechnete sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ( $p=0,23$ ).

**Tabelle 2**

Menopausenstatus der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt; p=0,23

<b>Menopausenstatus</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Prämenopause	541(34,4%)	282(35,8%)	259(32,9%)
Perimenopause	75(4,8%)	42(5,4%)	33(4,2%)
Postmenopause	953(60,5%)	462(58,7%)	491(62,4%)
Unbekannt	5(0,3%)	1(0,1%)	4(0,5%)
Insgesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

## **3.2 Beschreibung der Malignome**

### **3.2.1 Tumorgröße**

Hinsichtlich Tumorgröße ergab sich in unserem Kollektiv folgende Verteilung. Im Stadium pT1 befanden sich jeweils 662 Frauen, wobei sich auf die Stadien pT1a je 43, pT1b je 155 und pT1c je 464 Patientinnen verteilten. Auf das Stadium pT2 entfielen jeweils 124 Patientinnen. Bei je einer Frau wurde schließlich das Stadium pT3 festgestellt. Im Median betrug die Tumorgröße in beiden Kollektiven 15 mm. Tabelle 3 zeigt die einzelnen Verteilungen der Tumorgröße. Da die Auswahl der Patientinnen durch Matched-pair in erster Linie hinsichtlich Tumorgröße und Lymphknotenstatus erfolgte, ergaben sich bei den Tumorgrößen jeweils gleiche Häufigkeiten in allen pT-Stadien. Konsequenterweise ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der diagnostizierten Tumorgröße (p=1,0).

### Tabelle 3

Verteilung der Tumorgröße in der TNM-Klassifikation; p=1,0

<b>Tumorgröße</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
pT1	1324(84,1%)	662(84,1%)	662(84,1%)
pT1a	86(5,5%)	43(5,5%)	43(5,5%)
pT1b	310(19,7%)	155(19,7%)	155(19,7%)
pT1c	928(59,0%)	464(59,0%)	464(59,0%)
pT2	248(15,8%)	124(15,8%)	124(15,8%)
pT3	2(0,1%)	1(0,1%)	1(0,1%)
Insgesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

#### 3.2.2 Lokalisation der Tumoren

Insgesamt wurden bei allen 1574 Patientinnen 752 rechtsseitige (BET n=389; ME n=398) und 822 linksseitige Mammakarzinome diagnostiziert. Wie in Tabelle 4 dargestellt, verteilten sich die Malignome folgendermaßen auf die einzelnen Quadranten bzw. auf die Lage zwischen den Quadranten. Für die Verteilung der Malignome innerhalb der Quadranten wurde der Chi-Quadrat Test berechnet. Bei einem p-Wert von 0,006 ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied in der Gesamtverteilung.

**Tabelle 4**

Verteilung der Tumorlokalisation auf die einzelnen Quadranten; p=0,006

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Rechts	752(47,8%)	389(49,4%)	363(46,1%)
Links	822(52,2%)	398(50,6%)	424(53,9%)
Unbekannt	0	0	0
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)
Oben außen	704(44,7%)	355(45,1%)	349(44,3%)
Oben innen	215(13,7%)	118(15,0%)	97(12,3%)
Unten außen	143(9,1%)	75(9,5%)	68(8,6%)
Unten innen	80(5,1%)	33(4,2%)	47(6,0%)
Zentral	77(4,9%)	20(2,5%)	57(7,2%)
Zw. den äußeren Quadranten	92(5,8%)	44(5,6%)	48(6,1%)
Zw. den inneren Quadranten	35(2,2%)	16(2,0%)	19(2,4%)
Zw. den oberen Quadranten	182(11,6%)	105(13,3%)	77(9,8%)
Zw. den unteren Quadranten	42(2,7%)	20(2,5%)	22(2,8%)
Unbekannt	4(0,3%)	1(0,1%)	3(0,4%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

**3.2.3 Histologie der Karzinome**

Die postoperative histopathologische Untersuchung der entfernten Mammamalignome erbrachte in den jeweiligen Patientengruppen folgende Häufigkeiten. Bei den brusterhaltend operierten Frauen waren 701 Patientinnen an einem invasiven duktalem Mammakarzinom erkrankt, bei 86 Frauen ergab die histologische Untersuchung die Diagnose eines invasiven lobulären Mammakarzinoms. In der Mastektomiegruppe fanden sich 672 invasive duktales und 115 invasive lobuläre Karzinome. Prozentual betrug in der Gruppe der brusterhaltend operierten Patientinnen der Anteil der duktales Karzinome 89,1%, der lobulären Malignome 10,9%. Der Anteil der duktales Karzinome betrug 85,4% in der Mastektomiegruppe, 14,6%

der Patientinnen hatten ein lobulär-invasives Karzinom. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der histopathologischen Untersuchungsergebnisse. Die beiden Patientinnenkollektive unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit signifikant voneinander ( $p=0,02$ ).

**Tabelle 5**

Histologische Verteilung der lobulären und duktaalen Mammakarzinome;  $p=0,02$

<b>Tumorhistologie</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Duktale Karzinome	1373(87,2%)	701(89,1%)	672(85,4%)
Lobuläre Karzinome	201(12,8%)	86(10,9%)	115(14,6%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

### 3.2.4 Tumorgrading

In der histopathologischen Differenzierung der entfernten Karzinome konnten bei 138 Patientinnen in den vorliegenden Unterlagen keine Angaben bezüglich des Gradings gefunden werden oder war beim Differenzierungsgrad des Malignoms eine eindeutige Zuordnung in die drei Gradingstadien nicht möglich. Hierunter befanden sich auch 59 der insgesamt 201 lobulären Karzinome, bei denen ein eindeutiges Grading nicht bestimmt werden konnte. Bei den 1436 verbliebenen Patientinnen wiesen 240 ein Stadium G1 auf (BET  $n=109$ ; ME  $n=131$ ), 834 Frauen hatten einen G2-Tumor (BET  $n=416$ ; ME  $n=418$ ) und bei 362 entfernten Malignomen wurde ein Stadium G3 diagnostiziert (BET  $n=201$ ; ME  $n=161$ ). In der Verteilung der Gesamtgruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,04$ ). Da sich bei den G2-Tumoren annähernd identische Häufigkeiten ergaben, ist der signifikante Unterschied zum einen durch die größere Anzahl der G1-Tumoren bei den mastektomierten Frauen zu erklären (Differenz  $n=21$ ); entsprechend fanden sich bei den brusterhaltend operierten Frauen 40 G3-Tumoren mehr als in der Mastektomiegruppe. Bei den nicht eindeutig zu bestimmenden GX-Tumoren errechnete sich eine Differenz von 16 (BET  $n=61$ , ME  $n=77$ ). Berücksichtigt man die nicht bestimmten (oder nicht zu bestimmenden) GX-Tumoren nicht, so ergibt sich dennoch ein signifikanter Unterschied ( $p=0,02$ ).



Da die Auswahl der Patientinnen durch Matched-pair Bildung in erster Linie durch die Kriterien TumorgroÙe und Lymphknotenstatus erfolgte, wurde der bestehende signifikante Unterschied im Grading bei der statistischen Auswertung toleriert, wenngleich anzumerken ist, dass dieser Unterschied eine Schwachstelle der vorliegenden Arbeit ist. Tabelle 6 zeigt die einzelnen Verteilungen im Grading.

**Tabelle 6**

Verteilung der Malignome nach dem Tumorigradung;  $p=0,04$

<b>Tumorigradung</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
G1	240(15,2%)	109(13,9%)	131(16,6%)
G2	834(53,0%)	416(52,9%)	418(53,1%)
G3	362(23,0%)	201(25,5%)	161(20,5%)
GX	138(8,8%)	61(7,6%)	77(9,8%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

### 3.2.5 Hormonrezeptorstatus

Bei 731 von insgesamt 1574 Patientinnen (46,4%) wurden Östrogen- und Progesteronrezeptoren entweder als positiv oder negativ bestimmt. In der Gesamtgruppe waren dabei 420 Östrogen- (57,5%) und 415 Progesteronrezeptoren (56,8%) positiv nachweisbar. Negativ fielen die Untersuchungen von 311 Östrogen- (42,5%) und 316 Progesteronrezeptoren (43,2%) aus. Die Verteilung bei den brusterhaltend operierten Frauen war folgendermaßen: Von 503 bestimmten Hormonrezeptoren (63,9%) waren 289 Östrogen- (57,5%) und 299 Progesteronrezeptoren (59,4%) positiv. Entsprechend negativ waren 214 Östrogen- (42,5%) und 204 Progesteronrezeptoren (40,6%). In der Mastektomiegruppe wurden die Hormonrezeptoren von 228 Präparaten (29,0%) bestimmt, davon waren 131 Östrogen- (57,5%) und 116 Progesteronrezeptoren (50,9%) positiv nachweisbar. Bei diesen Untersuchungen ergaben sich 97 negative Östrogen- (42,5%) und 112 negative Progesteronrezeptoren (49,1%). Die Anzahl der positiven Östrogenrezeptoren unterschieden sich in der BET und Mastektomiegruppe nicht signifikant voneinander ( $p=0,53$ ). Allerdings

errechnete sich ein signifikanter Unterschied für die positiv bestimmten Progesteronrezeptoren ( $p=0,02$ ).

Die deutlich höhere Anzahl der nicht bestimmten Steroidhormonrezeptoren in der Mastektomiegruppe ist auf den relativ höheren Anteil älterer Fälle zurückzuführen.

### **Tabelle 7**

Verteilung der Steroidhormonrezeptoren; (Östrogenrezeptoren  $p=0,53$ ; Progesteronrezeptoren  $p=0,02$ )

<b>Östrogenrezeptoren</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Bestimmt	731(46,4%)	503(63,9%)	228(29,0%)
Positiv	420(57,5%)	289(57,5%)	131(57,5%)
Negativ	311(42,5%)	214(42,5%)	97(42,5%)
Nicht bestimmt/unbekannt	843(53,6%)	284(36,1%)	559(71,0%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)
<b>Progesteronrezeptoren</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Bestimmt	731(46,4%)	503(63,9%)	228(29,0%)
Positiv	415(56,8%)	299(59,4%)	116(50,9%)
Negativ	316(43,2%)	204(40,6%)	112(49,1%)
Nicht bestimmt/unbekannt	843(53,6%)	284(36,1%)	559(71,0%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

### **3.2.6 Histologische Untersuchung des Resektionsrandes hinsichtlich eines Tumorbefalles**

Bei der histologischen Untersuchung der entfernten Tumoren wurde eine Einteilung vorgenommen, die den Absetzungsrand hinsichtlich eines Malignombefalles beurteilt. Im Wesentlichen wurde in drei große Gruppen unterteilt: tumorfreier Resektionsrand, in-situ-Veränderungen bis zum Resektionsrand (bzw. nahe an diesen heran) und invasive Veränderungen bis zum/nahe an den Absetzungsrand heran. Es zeigte sich, dass bei 1124 Patientinnen der Absetzungsrand tumorfrei war, 109 Frauen hatten in-situ Veränderungen bis

zum Resektionsrand bzw. nahe an diesen heran und bei 235 der untersuchten Präparate reichten die invasiven Veränderungen bis zum Absetzungsrand oder nahe an diesen heran. Bei den brusterhaltend operierten Frauen war bei 536 Frauen der Absetzungsrand ohne Tumorbefall, bei 81 Frauen erreichten in-situ Veränderungen den Resektionsrand und 163 Patientinnen hatten invasive Veränderungen im Resektionsrandgebiet. Durch eine Mastektomie operierte Frauen hatten in 588 Fällen tumorfreie Resektionsränder, in 28 Fällen fanden sich in-situ Veränderungen bis zum (bzw. nahe an ihn heran) Absetzungsrand und bei 72 histologischen Untersuchungen des Resektionsrandes wurden invasive Veränderungen nachgewiesen.

Bei 106 Frauen konnten hinsichtlich des Resektionsrandbefalls in den Krankenblättern keine Angaben gefunden werden (BET n=7; ME n=99). Die überwiegende Mehrzahl war hier wiederum in der Mastektomiegruppe aufgrund älterer Fälle mit unvollständiger Dokumentation im Vergleich zur BET-Gruppe. Die Beurteilung des Resektionsrandes ergab zwischen der BET- und der Mastektomiestudiengruppe einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ). Bei weitgehend ähnlichen Fallzahlen mit tumorfreiem Resektionsrand (BET n=536; ME n=588) unterschieden sich bei den in-situ Veränderungen und invasiven Veränderungen am Resektionsrand die beiden Kollektive signifikant voneinander. Da bei brusterhaltend durchgeführten Operationen mit in-situ- oder invasiven Resektionsrändern eine Nachresektion (bzw. Mastektomie) erfolgte, können die jeweils höheren Fallzahlen hierdurch erklärt werden. Tabelle 8.

**Tabelle 8**

Beurteilung des Resektionsrandes hinsichtlich Tumorbefall/Tumorfreiheit;  $p < 0,0001$

<b>Resektionsrand</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Tumorfrei	1124(71,5%)	536(68,1%)	588(74,7%)
In-situ Veränderungen	109(6,9%)	81(10,3%)	28(3,6%)
Invasive Veränderungen	235(14,9%)	163(20,7%)	72(9,1%)
Unbekannt	106(6,7%)	7(0,9%)	99 (12,6%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

### 3.3 Lymphknotenstatus

#### 3.3.1 Anzahl entfernter Lymphknoten bei der Primäroperation

In der Gesamtstudiengruppe (n=1574) wurden im Median 13 Lymphknoten bei der operativen Primärtherapie entfernt. Die maximal entfernte Lymphknotenanzahl betrug 41, minimal war es einer. Im Kollektiv der BET-Patientinnen wurden im Median 15 Lymphknoten entfernt, maximal 41, minimal einer. In der Mastektomiegruppe betrug der Median der entfernten Lymphknoten 11. Maximal wurden 41 und minimal 1 Lymphknoten entfernt. Die insgesamt geringere Anzahl entfernter Lymphknoten in der Mastektomiegruppe erklärt sich durch das relative Überwiegen älterer Fälle ohne systematische Lymphonodektomie (28) im Vergleich zum BET-Kollektiv. Entsprechend resultierte ein signifikanter Unterschied im durchgeführten Chi-Quadrat Test ;  $p < 0,0001$ ). Tabelle 9.

**Tabelle 9**

Verteilung der entfernten Lymphknoten;  $p < 0,0001$

<b>Entfernte Lymphknoten</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
< 6	190(12,1%)	46(5,8%)	144(18,3%)
6 bis 10	384(24,4%)	136(17,3%)	248(31,5%)
11 bis 15	460(29,2%)	240(30,5%)	220(28,0%)
16 bis 20	326(20,7%)	220(28,0%)	106(13,5%)
21 bis 25	156(9,9%)	105(13,3%)	51(6,5%)
> 25	58(3,7%)	40(5,1%)	18(2,9%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)
<b>Median</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>11</b>
Minimum	1	1	1
Maximum	41	41	41

### 3.3.2 Lymphknotenbefall nach der TNM-Klassifikation

Die histopathologische Untersuchung der entfernten Lymphknoten erbrachte im vorliegenden Gesamtkollektiv folgende Verteilung: Frei von einem mikroskopisch nachweisbaren Tumorbefall waren die Lymphknoten von insgesamt 1162 Patientinnen, jeweils also 581 Frauen in der BET und Mastektomiegruppe (in der TNM-Klassifikation entsprechend pN0). Bei 412 Frauen (BET, ME je n=206) wurde bei der histologischen Lymphknotenuntersuchung ein Tumorbefall nachgewiesen. Auf das Stadium pN1 entfielen hiervon 402 Frauen (BET, ME je n=201). Das Stadium pN2 wurde zehn Mal diagnostiziert (BET, ME je n=5). Aufgrund der Patientinnenauswahl durch Matched-pair mit identischen TNM-Stadien ergab sich kein signifikanter Unterschied der beiden Kollektive ( $p=1,0$ ). Tabelle 10.

**Tabelle 10**

Verteilung des Lymphknotenstatus in der TNM-Klassifikation;  $p=1,0$

<b>Lymphknotenbefall</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
N0	1162(73,8%)	581(73,8%)	581(73,8%)
N1	402(25,5%)	201(25,5%)	201(25,5%)
N1a	42(2,7%)	21(2,7%)	21(2,7%)
N1b	360(22,9%)	180(22,9%)	180(22,9%)
N1bi	164(10,4%)	85(10,8%)	79(10,0%)
N1bii	13(0,8%)	8(1,0%)	5(0,6%)
N1biii	170(10,8%)	80(10,2%)	90(11,4%)
N1biv	13(0,8%)	7(0,9%)	6(0,8%)
N2	10(0,6%)	5(0,6%)	5(0,6%)
Gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

Neben der TNM-Klassifikation wurde auch eine Einteilung hinsichtlich mikroskopisch nachweisbarer Metastasierungen entfernter Lymphknoten vorgenommen. Wie bereits beschrieben waren 1162 Patientinnen (BET, ME je n=581) ohne nachweisbaren Tumorbefall der entfernten Lymphknoten. Bei 304 Frauen (BET, ME je n=152) wurden in 1 bis 3 Lymphknoten Tumorzellen nachgewiesen, 72 Frauen (BET, ME je n=36) hatten 4 bis 9 malignombefallene Lymphknoten und bei 36 Patientinnen (BET, ME je n=18) wurden mehr als 9 Lymphknoten exstirpiert, die maligne Zellen enthielten. Da die Patientinnen hinsichtlich des Lymphknotenstatus „gematched“ wurden, ergaben sich vollkommen identische Verteilungen der beiden Kollektive; p=1,0. Tabelle 11.

**Tabelle 11**

Tumorbefall der entfernten Lymphknoten; p=1,0

<b>Tumorbefallene Lymphknoten</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
0	1162(73,8%)	581(73,8%)	581(73,8%)
1 bis 3	304(19,3%)	152(19,3%)	152(19,3%)
4 bis 9	72(4,6%)	36(4,6%)	36(4,6%)
mehr als 9	36(2,3%)	18(2,3%)	18(2,3%)
gesamt	1574(100%)	787(100%)	787(100%)

### **3.4 Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa**

Bei insgesamt 1134 Patientinnen konnte im Resektat mikroskopisch keine Lymphangiosis nachgewiesen werden (BET n=615; ME n=519). Eine in unterschiedlichem Ausmaß nachweisbare Lymphangiosis (gering in Tumorferne, massiv in Tumorferne, gering in Tumornähe, massiv in Tumornähe) trat in 310 Fällen auf (BET n=145; ME n=165). Der Vergleich beider Verteilungen ergab einen signifikanten Unterschied; p=0,01. Tabelle 12.

**Tabelle 12**

Histolog. Untersuchungsergebnisse hinsichtlich einer Lymphangiosis carcinomatosa; p=0,01

<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Unbekannt	130(8,3%)	27(3,4%)	103(13,1%)
Keine Lymphangiosis vorhanden	1134(72,0%)	615(78,1%)	519(66,0%)
Lymphangiosis gering in Tumornähe	203(12,9%)	97(12,4%)	106(13,5%)
Lymphangiosis massiv in Tumornähe	86(5,5%)	44(5,6%)	42(5,3%)
Lymphangiosis gering in Tumorferne	11(0,7%)	1(0,1%)	10(1,3%)
Lymphangiosis massiv in Tumorferne	10(0,6%)	3(0,4%)	7(0,8%)
<b>Gesamt</b>	<b>1574(100%)</b>	<b>787(100%)</b>	<b>787(100%)</b>

Eine Hämangiosis carcinomatosa wurde bei 45 Patientinnen (BET n=21; ME n=24) festgestellt. Entsprechend negativ waren die untersuchten Präparate bei 738 Frauen aus der BET-Studiengruppe, bei den mastektomierten Patientinnen waren es 658 dahingehend negative Untersuchungsbefunde. Im Chi-Quadrat Test ergab sich kein signifikanter Unterschied; p=0,25. Tabelle13.

**Tabelle 13**

Histolog. Untersuchungsergebnisse hinsichtlich einer Hämangiosis carcinomatosa; p=0,25

<b>Hämangiosis carcinomatosa</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Unbekannt	133(8,4%)	28(3,5%)	105(13,3%)
Keine Hämangiosis vorhanden	1396(88,7%)	738(93,8%)	658(83,6%)
Hämangiosis vorhanden	45(2,9%)	21(2,7%)	24(3,1%)
<b>Gesamt</b>	<b>1574(100%)</b>	<b>787(100%)</b>	<b>787(100%)</b>

Der doch deutlich größere Anteil unbekannter Lymphangiosis bzw. Hämangiosis in der Mastektomiestudiengruppe ist wiederum durch das relative Überwiegen älterer Fälle in dieser zu erklären.

### **3.5 Postoperative Verlaufsbeobachtung der Patientinnen**

Im Folgenden wird der postoperative Verlauf der Mammakarzinompatientinnen hinsichtlich dem Überleben nach erfolgter operativer Primärtherapie der Malignome und dem Auftreten von loko-regionären und generalisierten Erstrezidiven dargestellt. Hierbei wird jeweils die Untergliederung in die BET und Mastektomiegruppe graphisch mittels Kaplan-Meier Kurven vorgenommen, und diese beiden Hauptgruppen zusätzlich in fünf Subgruppen gegliedert, in denen das Alter der Patientinnen, der menopausale Status, die Tumorgröße, das Tumorgrading und der Lymphknotenstatus berücksichtigt werden.

#### **3.5.1 Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum**

Im Anschluss an die operative Primärtherapie und den stationären Krankenhausaufenthalt wurden die Patientinnen in den jeweiligen Kliniken bzw. beim niedergelassenen Gynäkologen nachbetreut. Im Median ergab sich für alle Patientinnen eine Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten. Bei den kürzesten Follow-up Zeiten schieden die Frauen bereits kurz nach dem stationären Aufenthalt aus, die längste Verlaufsbeobachtung belief sich auf 254 Monate. In der BET-Gruppe ergab sich folgende Verteilung: Median 50 Monate, Minimum 0.3 Monate, Maximum 229 Monate. Bei der Mastektomiegruppe war die mediane Nachbeobachtung 68 Monate lang, Minimum 0.3 Monate, Maximum 254 Monate. Insgesamt unterschieden sich die beiden Kollektive signifikant voneinander ( $p < 0,0001$ ). Die mastektomierten Patientinnen hatten deutlich längere Nachbeobachtungszeitspannen. Durch das relative Überwiegen brusterhaltender Operationen der jüngeren Vergangenheit und relativ hoher Fallzahlen von Mastektomien zu Beginn des Beobachtungszeitraumes ergeben sich längere Nachbeobachtungen bei den mastektomierten Patientinnen. Tabelle 14.



**Tabelle 14**Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum;  $p < 0,0001$ 

<b>Postop. Nachbeobachtungszeit</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
0-12 Monate	166(10,5%)	104(13,2%)	62(7,9%)
13-24 Monate	174(11,1%)	88(11,2%)	86(10,9%)
25-36 Monate	177(11,2%)	102(13,0%)	75(4,8%)
37-48 Monate	145(9,2%)	87(11,1%)	58(7,4%)
49-60 Monate	157(10,0%)	98(12,5%)	59(7,5%)
61-72 Monate	148(9,4%)	67(8,5%)	81(10,3%)
73-84 Monate	124(7,9%)	62(7,9%)	62(7,9%)
85-96 Monate	76(4,8%)	31(3,9%)	45(5,7%)
97-108 Monate	75(4,8%)	38(4,8%)	37(4,7%)
109-120 Monate	83(5,3%)	46(5,8%)	37(4,7%)
mehr als 120 Monate	249(15,8%)	64(8,1%)	185(23,5%)
<b>Gesamt</b>	<b>1574(100%)</b>	<b>787(100%)</b>	<b>787(100%)</b>
<b>Median</b>	<b>58</b>	<b>50</b>	<b>68</b>
Minimum	0.3	0.3	0.3
Maximum	254	229	254

Ein Ausscheiden aus diesen Nachsorgeuntersuchungen war entweder durch Todesfall aufgrund des Mammakarzinoms, anderer Erkrankungen oder unbekannter Ursache bedingt. Selbstverständlich schieden Patientinnen auch aufgrund anderer Ursachen, wie zum Beispiel Wohnungsortwechsel o.ä. aus der Nachbeobachtung aus. In der Verteilung der Todesfälle ergab sich für beide Kollektive (unter Berücksichtigung aller Patienten) kein signifikanter Unterschied ( $p=0,57$ ). Tabelle 15.

**Tabelle 15**

Verteilung der Todesursachen im Nachbeobachtungszeitraum; p=0,57

<b>Todesfälle in der Nachbeobachtungszeit</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Anzahl BET</b>	<b>Anzahl ME</b>
Tod als Folge des Mammakarzinoms	147(9,3%)	52(6,6%)	95(12,1%)
Tod aufgrund anderer Erkrankung	84(5,3%)	24(3,0%)	60(7,6%)
Unbekannte Todesursache	36(2,3%)	12(1,5%)	24(3,0%)
Gesamt	267(16,9%)	88(11,1%)	179(22,7%)

### **3.6 Postoperatives Überleben der Patientinnen im Nachbeobachtungszeitraum**

Im Folgenden werden die Überlebenszeitschätzungen der Patientinnen nach der operativen Primärtherapie in Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Als Ereignis wurde hierbei ausschließlich der Tod als Folge des Mammakarzinoms berücksichtigt. Es ergeben sich somit relative Überlebenskurven, bei denen die Todesfälle aufgrund anderer Ursachen nicht berücksichtigt wurden, mit ihren Nachbeobachtungszeiten aber dennoch in die Kurve miteinfließen. Da bei den meisten dieser Kurven der Median nicht erreicht wurde (d.h. weniger als 50% der untersuchten Patientinnen verstarben an einem Mammakarzinom), sind in der hier vorliegenden Arbeit die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten dargestellt.

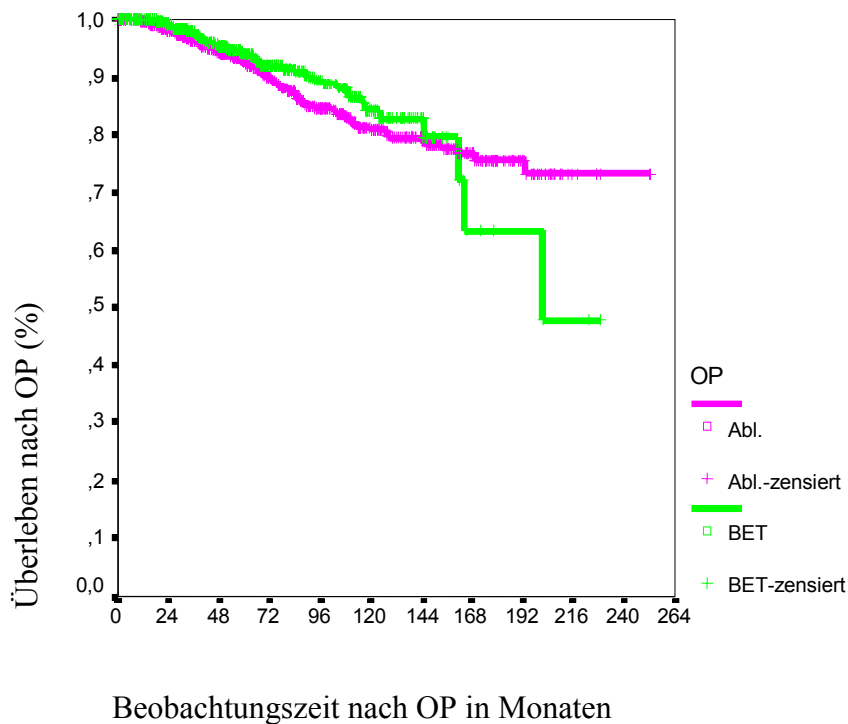
#### **3.6.1 Postoperatives Überleben der Patientinnen nach brusterhaltender bzw. ablativer Primäroperation**

An den Folgen eines Mammakarzinoms verstarben von den insgesamt 1574 Patientinnen 147 Frauen. Davon waren 52 Patientinnen in der BET-Gruppe, 95 waren in der Mastektomiegruppe. In der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen war der kürzeste Überlebenszeitraum 9,0 Monate, der längste betrug 201,3 Monate. Im Mastektomiekollektiv verstarb die erste Patientin karzinombedingt nach 7,0 Monaten, die zuletzt verstorbene Patientin hatte eine postoperative Überlebenszeit von 192,9 Monaten.

Abb. 1 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Gesamtgruppen. Im Verlauf der ersten 5 postoperativen Jahre verstarben karzinombedingt in der BET- Gruppe 30 Frauen, in der Gruppe der mastektomierten Frauen waren es 43, was 5-Jahresüberlebensraten von 94,0% (BET) und 92,7% (ME) entspricht. Im Log-rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied der beiden Kurven,  $p=0.29$ . Abb.1.

### Abbildung 1

Postoperatives Überleben der beiden Gesamtgruppen;  $p=0,29$



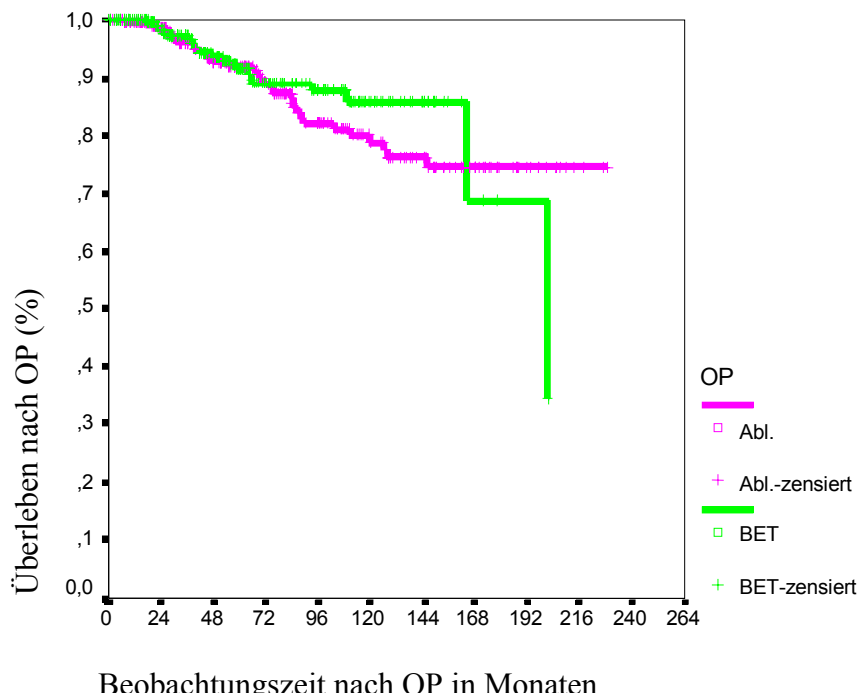
### 3.6.2 Postoperatives Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

In den drei nachfolgenden Kurven wird der Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben dargestellt, wobei drei Altersgruppen gebildet wurden. In der Gruppe der unter 50 Jahre alten Frauen ( $n=514$ ; BET  $n=271$ ; ME  $n=243$ ) verstarben in den ersten 5 Jahren 30 Patientinnen (BET, ME je  $n=15$ ) was 5-Jahresüberlebensraten von 91,8% (BET) und 92,2% (ME) ergibt.

Im Log-rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Überlebenskurven ( $p=0.48$ ). Abb. 2.

## Abbildung 2

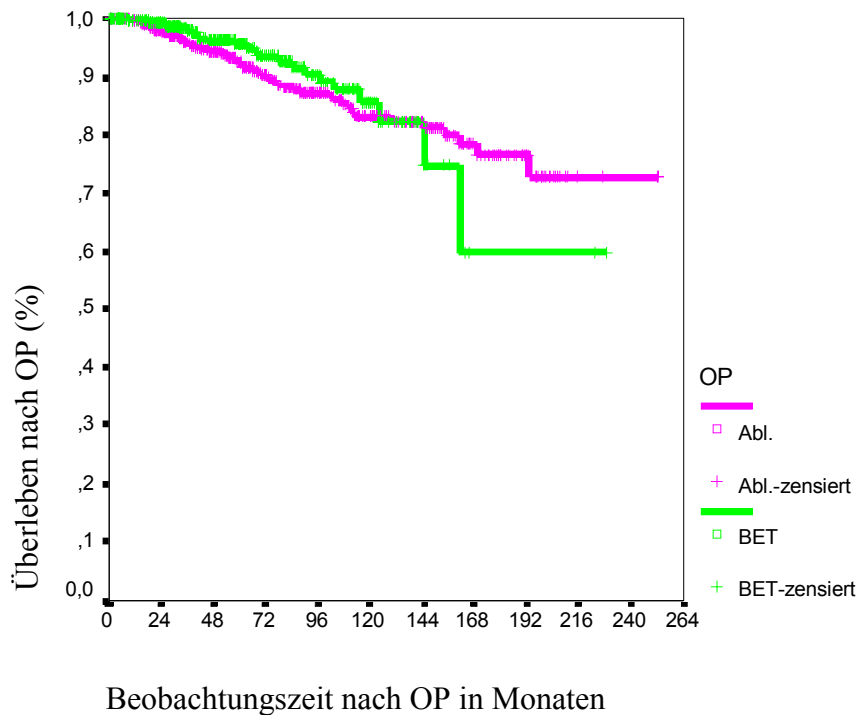
Postoperatives Überleben der jünger als 50 Jahre alten Patientinnen;  $p=0,48$



Im Alter von 50-70 Jahren zum Diagnosezeitpunkt ( $n=824$ ; BET  $n=402$ ; ME  $n=422$ ) verstarben in den ersten 5 Jahren nach der Operation 35 Frauen (BET  $n=11$ ; ME  $n=24$ ). Es ergaben sich 5-Jahresüberlebensraten von 95,6% (BET) und 92,8% (ME). Das Ergebnis des Log-rank Testes war ohne signifikanten Unterschied.  $p=0.46$ . Abb.3.

### Abbildung 3

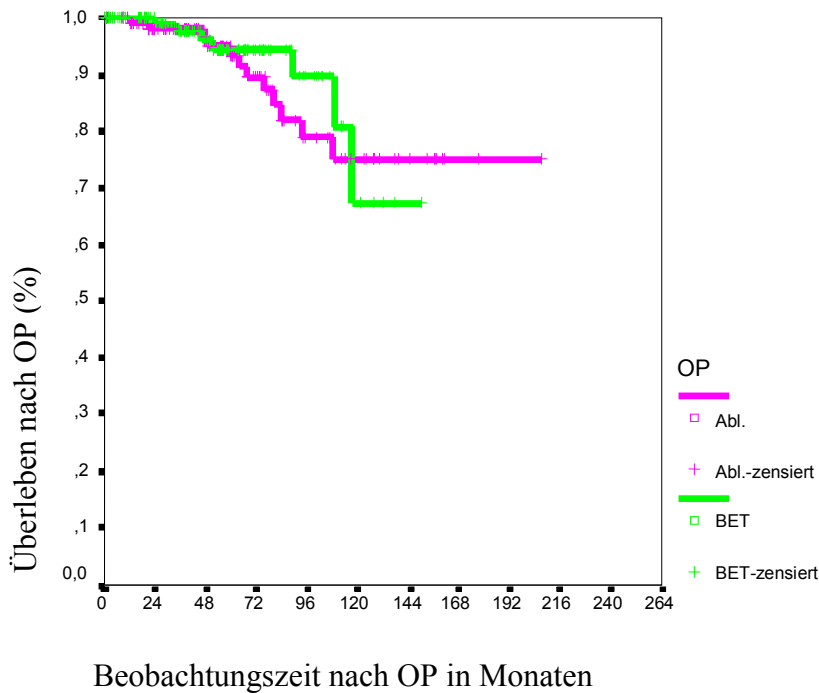
Postoperatives Überleben der 50-70 Jahre alten Patientinnen;  $p=0,46$



In der Altersgruppe der über 70-jährigen Patientinnen ( $n=236$ ; BET  $n=114$ ; ME  $n=122$ ) verstarben 19 Patientinnen (BET  $n=7$ ; ME  $n=12$ ). Davon war der Todeszeitpunkt bei 4 Frauen des BET-Kollektivs und bei 5 Patientinnen mit Mastektomie innerhalb von 5 postoperativen Jahren. 5-Jahresüberlebensraten: BET 94,5%, ME 93,5%. Der p-Wert im Log-rank Test war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0.59$ ). Abb.4.

#### Abbildung 4

Postoperatives Überleben der über 70 Jahre alten Patientinnen;  $p=0,59$

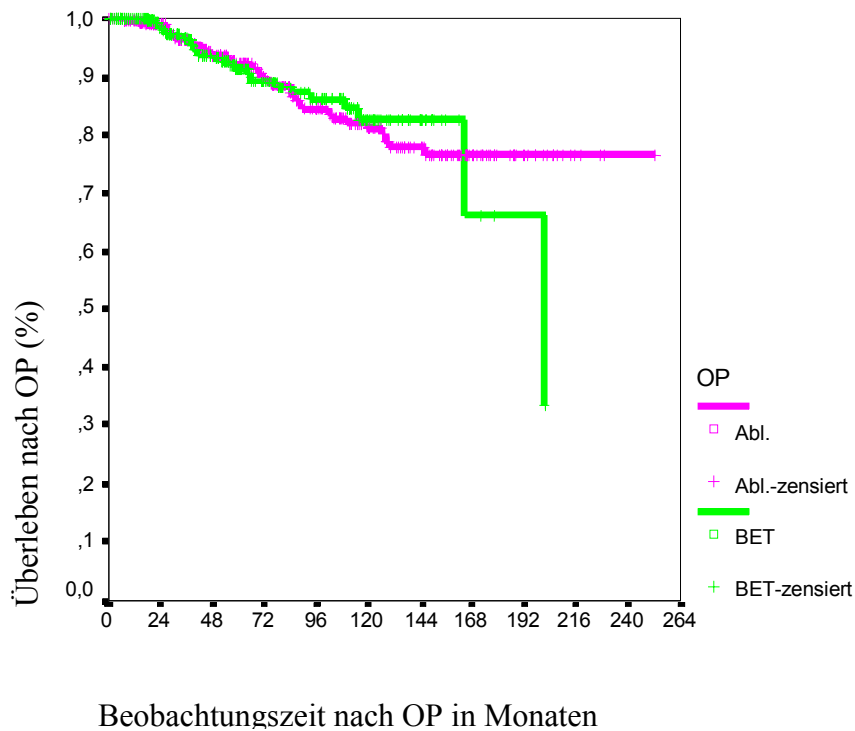


#### 3.6.3 Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

In der Gesamtstudiengruppe waren zum Zeitpunkt der operativen Primärtherapie 616 Patientinnen im prä- bzw. perimenopausalen Periodenstatus (BET  $n=324$ ; ME  $n=292$ ). Von diesen verstarben tumorbedingt im Nachbeobachtungszeitraum 67 Frauen (BET  $n=28$ ; ME  $n=39$ ), hiervon in beiden Gruppen jeweils 18 Frauen innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre. Die 5-Jahresüberlebensraten waren in der BET-Gruppe 91,5 %, in der Mastektomiestudiengruppe 92,4 %. Das Ergebnis des Log-rank Testes der beiden Kurven war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,99$ ). Abb.5.

### Abbildung 5

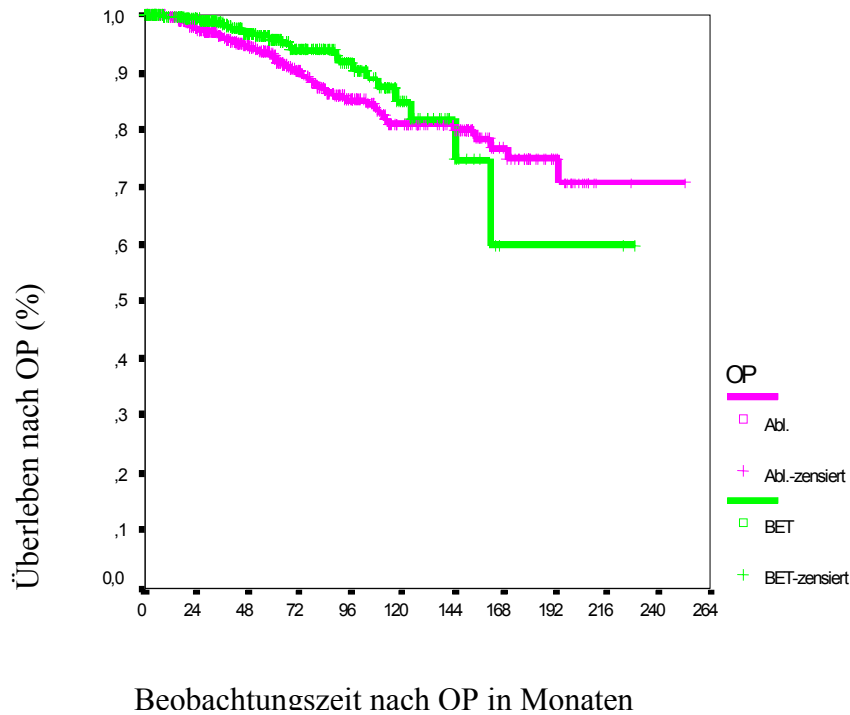
Postoperatives Überleben der Patientinnen im prä- bzw. perimenopausalen Periodenstatus;  
p=0,99



Postmenopausal waren zum Operationszeitpunkt 953 Patientinnen (BET n=462; ME n=491). Von diesen Patientinnen verstarben malignombedingt insgesamt 79 Frauen (BET n=24; ME n=55). Innerhalb der ersten fünf Jahre waren dies 12 Frauen bei den brusterhaltend operierten Frauen (5-Jahresüberlebensrate 95,9%) und 26 bei den mastektomierten Frauen (5-Jahresüberlebensrate 92,9%). Im Log-rank Test errechnete sich ein p-Wert von 0,16. Abb.6.

## Abbildung 6

Postoperatives Überleben der Patientinnen im postmenopausalen Periodenstatus;  $p=0,16$



Bei den verbleibenden 5 Patientinnen (BET  $n=1$ ; ME  $n=4$ ) konnte in den vorliegenden Unterlagen der Menopausenstatus am Operationstag nicht eindeutig zugeordnet werden.

### 3.6.4 Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit von der Tumorgroße

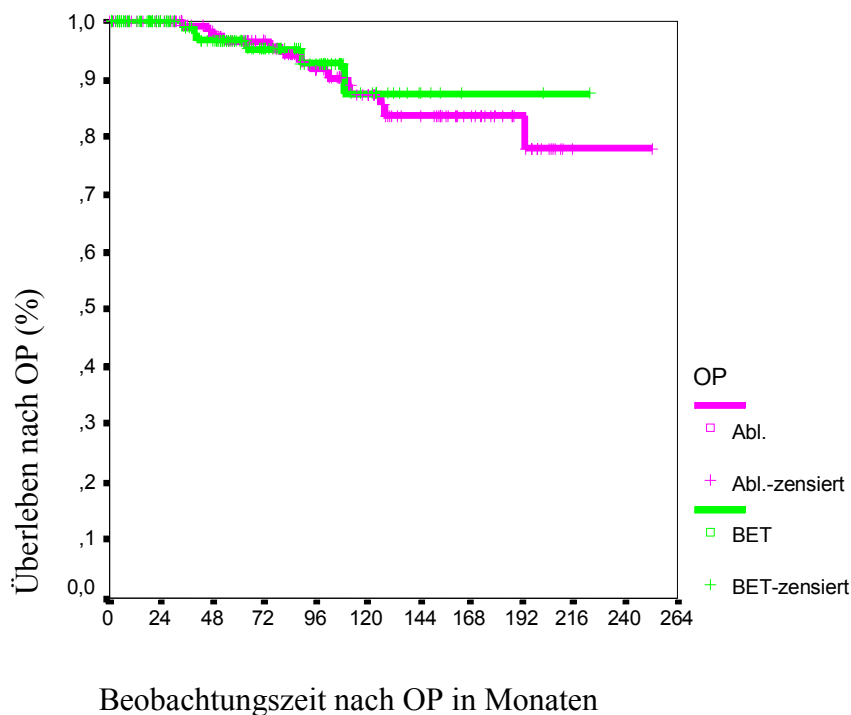
Im Stadium pT1a ( $n=86$ ; BET/ME je  $n=43$ ) verstarben insgesamt zwei Frauen (beide ME) im Nachbeobachtungszeitraum. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde von einer detaillierteren statistischen Auswertung abgesehen.



Im Stadium pT1b (n=310; BET/ME je n=155) starben im gesamten Nachbeobachtungszeitraum 20 Patientinnen (BET n=6; ME n=14). Davon innerhalb der ersten fünf Jahre in der BET-Gruppe 3 Frauen, im Mastektomiekollektiv starben 4 Frauen, was 5 JÜR von 96,9% (BET) bzw. 96,6% (ME) entspricht. (Log-Rank-Test: p=0.77). Abb.7.

### Abbildung 7

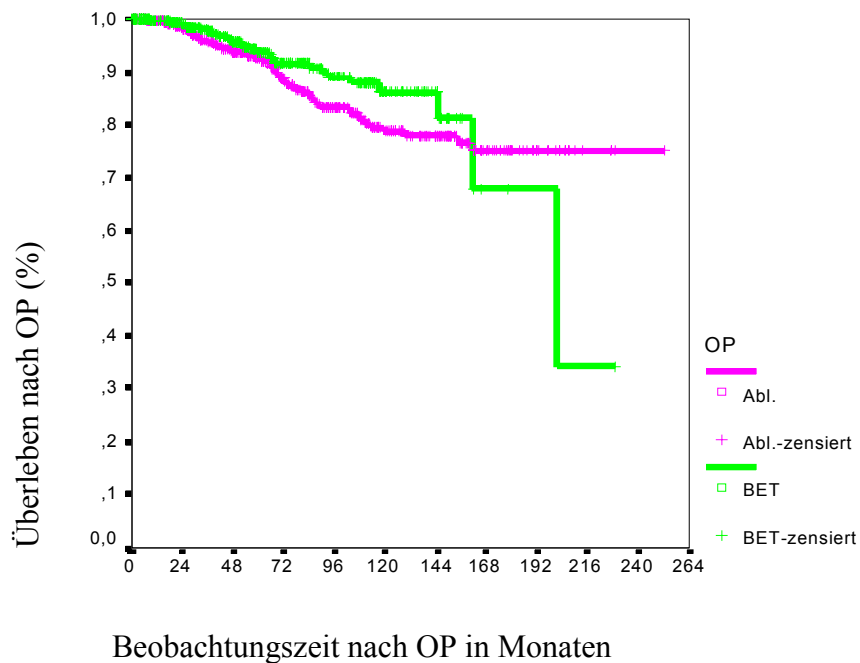
Postoperatives Überleben der Patientinnen bei einer TumorgroÙe pT1b; p=0,77



928 Frauen (BET/ME je n=464) hatten einen Tumor der Größe pT1c. Von diesen Frauen kamen 89 im Verlauf malignombedingt zu Tode (BET n=30; ME n=59). Auf die ersten 5 postoperativen Jahre entfielen hiervon 18 Todesfälle auf die BET-Gruppe, 26 auf die Mastektomieteilstudiengruppe. Die entsprechenden 5-JÜR lagen bei 93,9% (BET) bzw. 92,9% (ME). Im Log-rank Test hier ein p-Wert von 0,16, kein signifikanter Unterschied. Abb.8.

## Abbildung 8

Postoperatives Überleben der Patientinnen bei einer TumorgroÙe pT1c; p=0,16

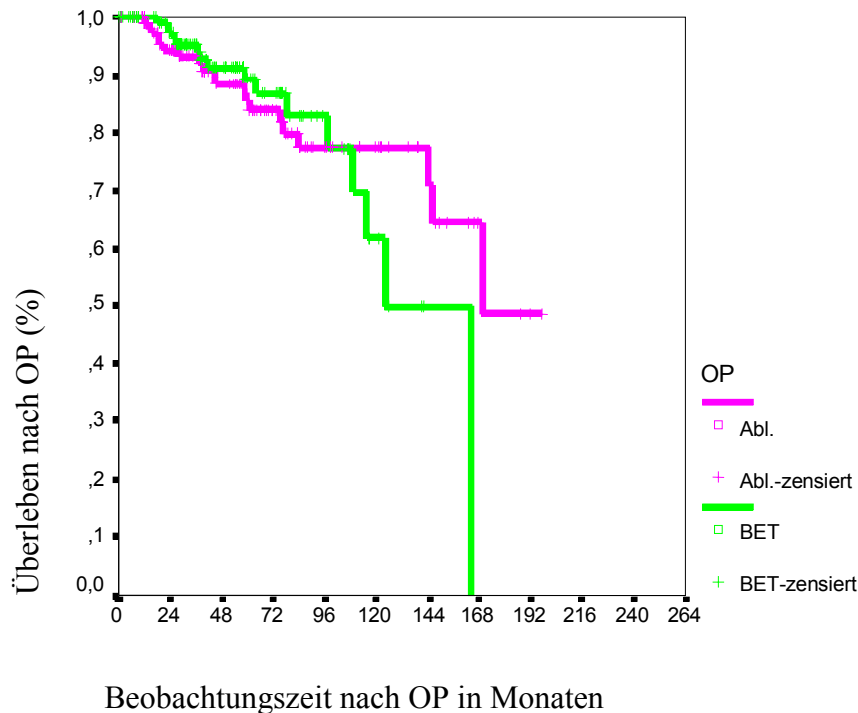


Bei 248 Frauen (BET/ME je n=124) wurde ein Tumorstadium pT2 diagnostiziert. Insgesamt traten 36 Todesfälle im Nachbeobachtungszeitraum auf (BET n=16; ME n=20). Innerhalb von fünf postoperativen Jahren waren in der BET-Gruppe 9 und in der Mastektomiegruppe 13 Todesfälle dokumentiert. Es ergaben sich 5-JÜR von 89,3% (BET) und 85,4% (ME). Im Log-rank Test hier ein p-Wert ohne signifikanten Unterschied (p=0,64).

Abb.9.

## Abbildung 9

Postoperatives Überleben der Patientinnen bei einer Tumorgroße pT2; p=0,64



Bei zwei Frauen (BET/ME je n=1) wurden pT3-Tumoren diagnostiziert, die in den bisher vorangegangenen Kurven nicht mitberücksichtigt wurden. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

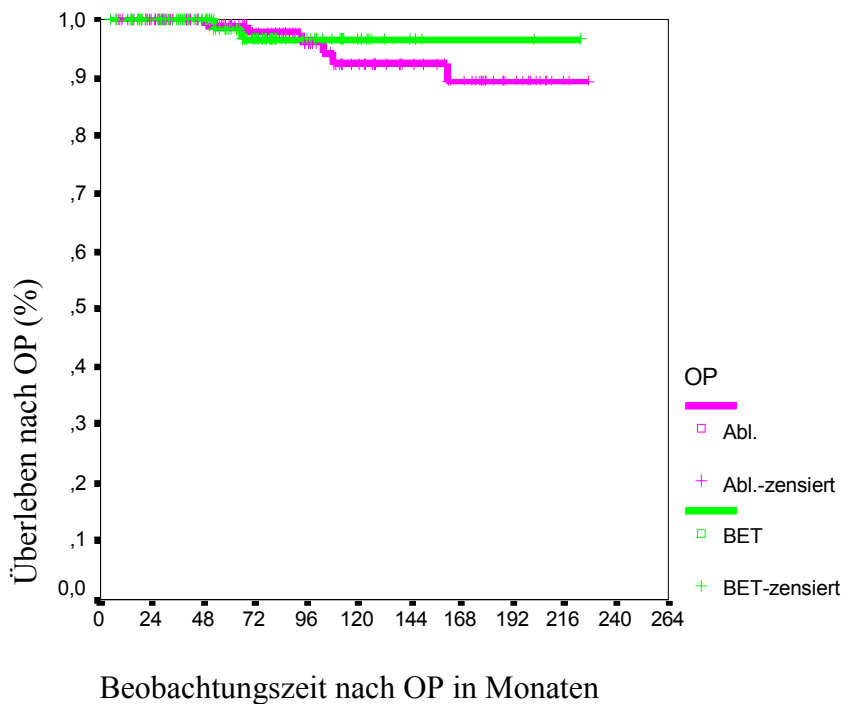
### 3.6.5 Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Grading

Berücksichtigt man das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Grading des Karzinoms, so ergeben sich folgende Ergebnisse.

Tumoren mit einem Tumorigradung von G1 fanden sich in 240 Fällen (BET n=109; ME n=131). Im Verlauf der Tumorerkrankung starben hiervon 8 Patientinnen (BET n=2; ME n=6), wobei auf die ersten fünf Jahre jeweils eine Patientin aus der BET- und Mastektomiegruppe entfiel. Die 5-JÜR lagen somit bei 98,5% (BET) bzw. 98,9% (ME). Im Log-rank Test der beiden Kurven hier ein p-Wert von 0,73. Abb.10.

## Abbildung 10

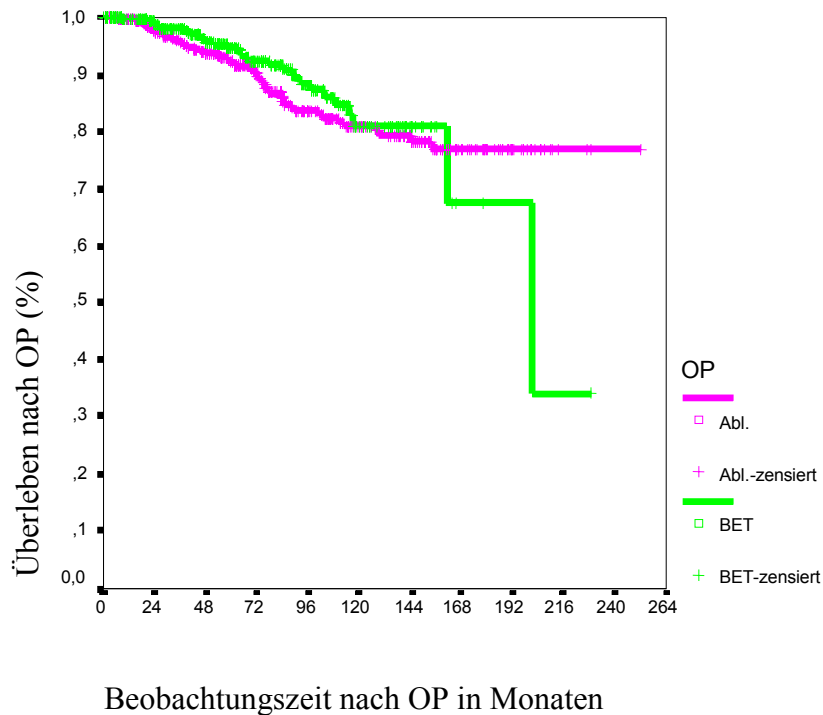
Postoperatives Überleben der Patientinnen bei einem Tumorgrading G1;  $p=0,73$



G2-Malignome fanden sich bei insgesamt 834 Patientinnen (BET  $n=416$ ; ME  $n=418$ ). Aufgrund der Karzinomerkrankung verstarben von diesen insgesamt 82 Frauen (BET  $n=30$ ; ME  $n=52$ ). Innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre verstarben bei den brusterhaltend operierten Frauen 14, bei den mastektomierten Frauen 15. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen 94,9% (BET) bzw. 92,4% (ME). Der Vergleich beider Kurven erbrachte einen p-Wert von 0,41 ohne signifikanten Unterschied. Abb.11.

## Abbildung 11

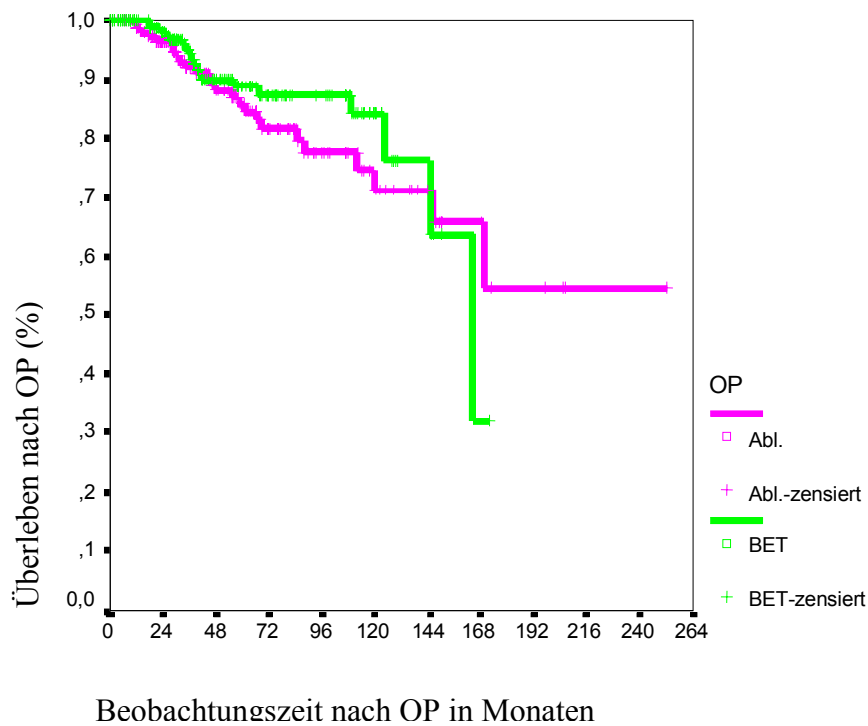
Postoperatives Überleben der Patientinnen bei einem Tumorgrading G2;  $p=0,41$



Bei 362 Frauen wurde ein G3-Tumor festgestellt (BET  $n=201$ , ME  $n=161$ ). Innerhalb dieser Gruppe kamen im Verlauf der Erkrankung 44 Patientinnen zu Tode (BET  $n=19$ ; ME  $n=25$ ). Im ersten 5-Jahreszeitraum waren bei den brusterhaltend operierten Frauen 14 Todesfälle, bei den mastektomierten Frauen waren es 16. Es ergaben sich 5-JÜR von 88,9% (BET) bzw. 85,7% (ME). Der Vergleich beider Kurven im Log-rank Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,44$ ). Abb.12.

## Abbildung 12

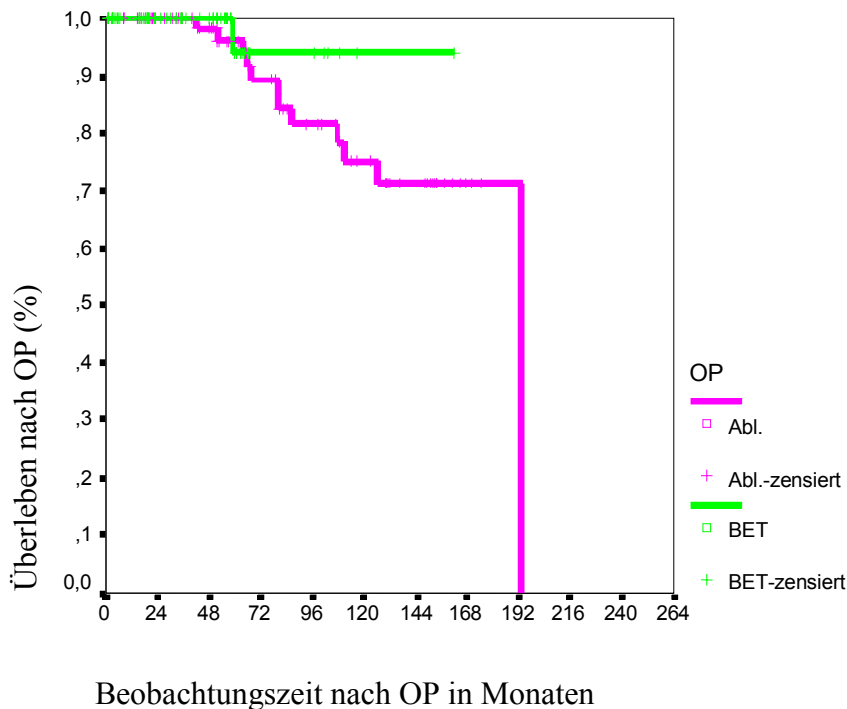
Postoperatives Überleben der Patientinnen bei einem Tumorgrading G3; p=0,44



In 138 Fällen konnte das histologische Grading entweder nicht eindeutig bestimmt werden oder es fanden sich in den vorliegenden Unterlagen keine Angaben diesbezüglich (BET n=61; ME n=77). In dieser Gruppe waren 13 malignombedingte Todesfälle aufgetreten (BET n=1; ME n=12). Davon in den ersten fünf postoperativen Jahren in der BET-Gruppe 1, im Mastektomieteilkollektiv 2. Es ergaben sich 5-JÜR von 94,1% (BET) bzw. 96,2% (ME). Der p-Wert im Log-rank Test betrug 0,38; kein signifikanter Unterschied. Abb.13.

### Abbildung 13

Postoperatives Überleben der Patientinnen bei einem Tumorgrading GX;  $p=0,38$



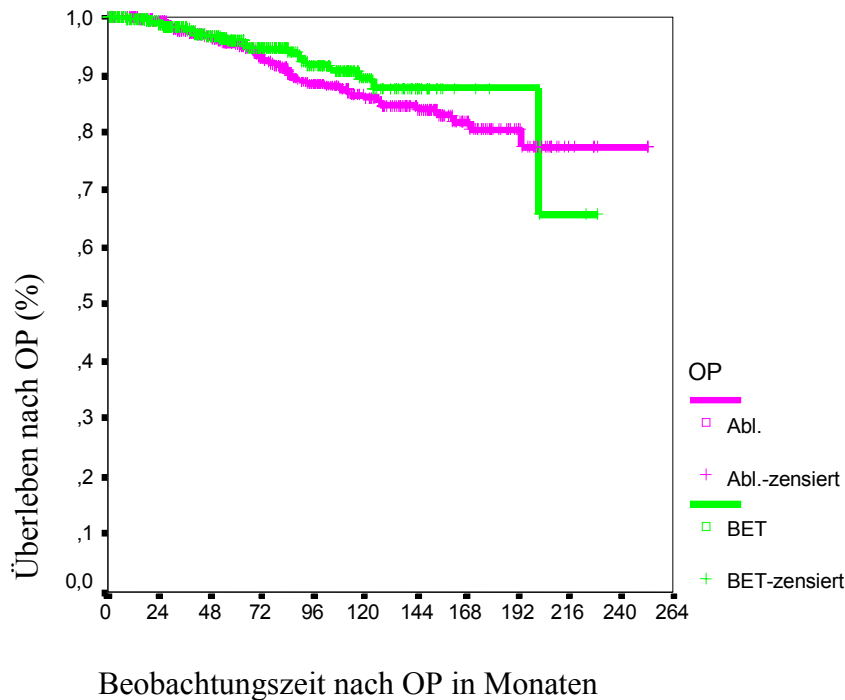
### 3.6.6 Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Beim Vergleich der Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus wurden je nach Tumorbefall vier Gruppen gebildet: kein metastatischer Lymphknotenbefall, einer bis drei, vier bis neun und mehr als neun befallene Lymphknoten.

Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen ( $n=1162$ ; BET/ME  $n=581$ ) hatte keinen mikroskopisch nachweisbaren Tumorbefall der entnommenen Lymphknoten. Im Krankheitsverlauf verstarben in dieser Gruppe 80 Frauen (BET  $n=27$ ; ME  $n=53$ ). Innerhalb der ersten 5 Jahre davon 16 (BET) bzw. 20 (ME) Patientinnen in den beiden Gruppen. Die 5-Jahresüberlebensraten beliefen sich hier auf 95,2% (BET) bzw. 95,5% (ME). Das Resultat des log-rank Testes war 0,33, kein signifikanter Unterschied. Abb.14.

## Abbildung 14

Postoperatives Überleben der Patientinnen ohne mikroskopisch nachweisbaren Lymphknotenbefall;  $p=0,33$

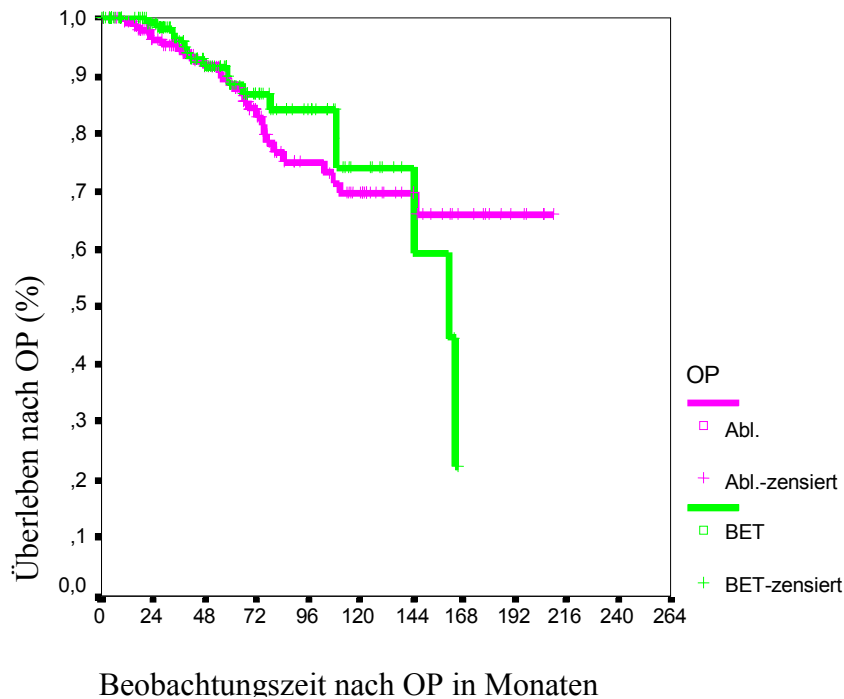


304 Patientinnen (BET/ME je  $n=152$ ) hatten 1 bis 3 metastatisch befallene Lymphknoten. Tumorbedingt verstarben 44 Frauen im Nachbeobachtungszeitraum (BET  $n=17$ ; ME  $n=27$ ). Hiervon wiederum 10 (BET) bzw. 13 (ME) Frauen in den ersten fünf Jahren nach der Operation. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen in der BET-Gruppe 88,6%, in der Mastektomieteilstudiengruppe 88,7%. Ein  $p$ -Wert von 0,93 bedeutete auch hier keinen signifikanten Unterschied beider Kurven. Abb.15.



### Abbildung 15

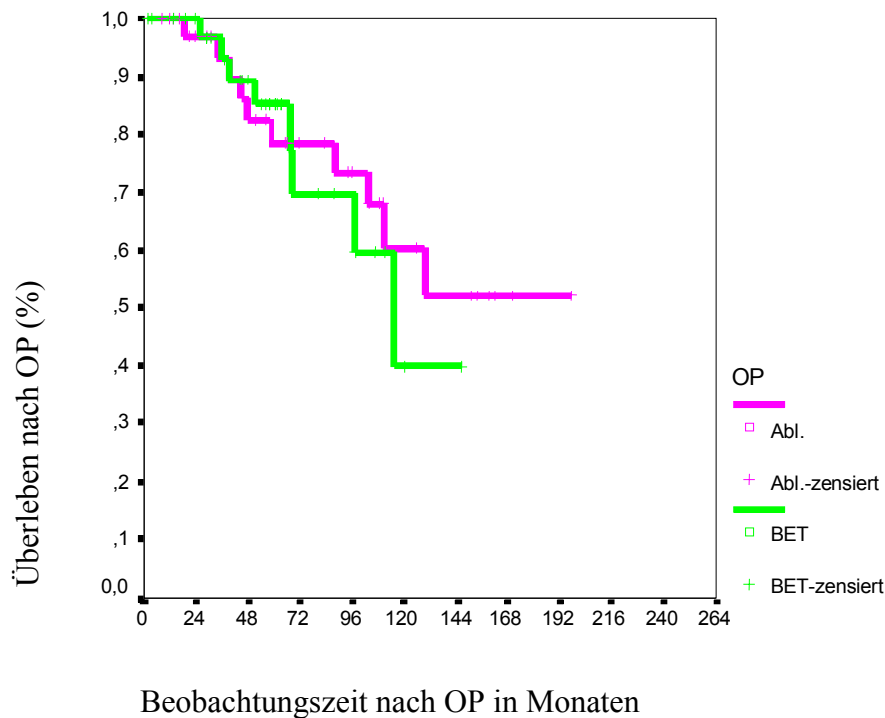
Postoperatives Überleben der Patientinnen bei 1-3 metastatisch befallenen Lymphknoten;  
 $p=0,93$



4 bis 9 metastatisch befallene Lymphknoten waren bei 72 Patientinnen festgestellt worden (BET/ME je  $n=36$ ). Karzinombedingte Todesfälle waren bei insgesamt 18 Frauen eingetreten (BET  $n=8$ ; ME  $n=10$ ). Davon traten 4 (BET) bzw. 6 (ME) innerhalb von fünf Jahren auf. Die 5-Jahresüberlebensraten waren 85,2% (BET) bzw. 78,6% (ME). Das Ergebnis des Log-rank Test war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,72$ ). Abb.16.

## Abbildung 16

Postoperatives Überleben der Patientinnen bei 4-9 metastatisch befallenen Lymphknoten;  
 $p=0,72$



Bei 36 Frauen (BET/ME jeweils  $n=18$ ) ergab sich im Rahmen der histopathologischen Untersuchung ein Tumorbefall von mehr als 9 Lymphknoten. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven verzichtet.

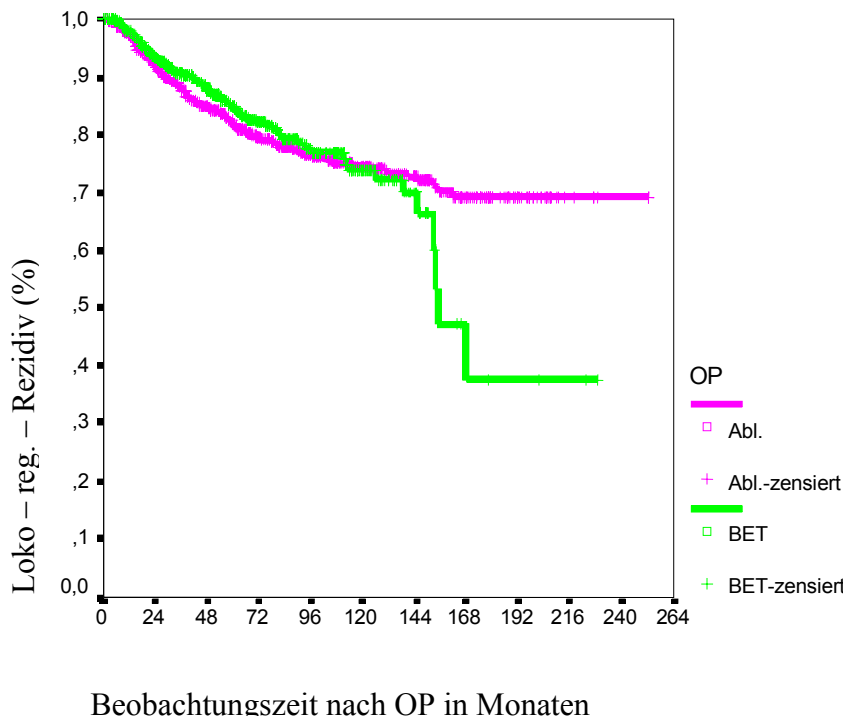
### 3.7 Loko-regionäre und generalisierte Erstrezidive im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum

Wie im Kapitel 3.7.1.1. detaillierter beschrieben und untergliedert, kam es bei 263 der untersuchten 1574 Patientinnen im Krankheitsverlauf zum Auftreten eines Rezidivs (lokal,

regionär, generalisiert). 1311 Frauen blieben also frei von einem Rezidivgeschehen. In den beiden Gruppen ergab sich folgende Verteilung: In der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen traten insgesamt 112 Rezidive auf, entsprechend rezidivfrei waren im Nachbeobachtungszeitraum 675 Patientinnen. Im 5-Jahreszeitraum nach der Primäroperation ereigneten sich 84 Erstrezidive, 703 Patientinnen blieben im gleichen Zeitraum rezidivfrei. Der prozentuale Anteil rezidivfreier Frauen in der BET-Gruppe betrug 84,8%. In der Mastektomiestudiengruppe traten 151 Rezidive der Mammakarzinome auf, 636 Frauen blieben von einem derartigen Ereignis verschont. In den 5 postoperativen Jahren traten 114 Rezidive auf, 673 Patientinnen blieben in diesem Zeitabschnitt rezidivfrei, was prozentual 82,3% entspricht. Der Vergleich beider Verläufe im Log-rank Test war ohne signifikanten Unterschied;  $p=0,78$ . Abb.17.

### Abbildung 17

Postoperativer Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs (loko-regionär und generalisiert) im Nachbeobachtungszeitraum beider Gesamtgruppen;  $p=0,78$



### **3.7.1 Übersichtsdaten der aufgetretenen Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum**

Im Folgenden wird das Auftreten von lokalen, regionären und generalisierten Erstrezidiven in unserer Studiengruppe beschrieben. Neben den einzelnen Häufigkeiten wird auch hier in Kaplan-Meier Kurven die Dauer bis zum Auftreten dieser Erstrezidive dargestellt. Lokale und regionäre Erstrezidive wurden hierbei als loko-regionäre Rezidive zusammengefasst. Analog dem Vorgehen beim Überleben nach der Primäroperation soll auch hier die Abhängigkeit des Rezidivauftritts vom Alter der Patientinnen, dem Menopausenstatus, der Tumorgröße, dem Tumorgrading und dem Lymphknotenstatus dargestellt werden.

Bei 263 Patientinnen kam es im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes zu einem Rezidiv (BET n=112; ME n=151), 1311 Frauen blieben rezidivfrei (BET n=675; ME n=636).

In 100 Fällen kam es im Krankheitsverlauf zum Auftreten von lokalen Erstrezidiven (BET n=51; ME n=49), bei 16 der insgesamt 263 Rezidive wurden regionäre Erstrezidive diagnostiziert. Bei den brusterhaltend operierten Frauen waren dies 7, bei den mastektomierten Frauen waren es 9 regionäre Rezidive.

Fasst man die vorangehenden lokalen und regionären Rezidive zusammen, traten bei unseren 1574 Patientinnen 116 loko-regionäre Erstrezidive auf (BET n=58; ME n=58).

In 147 postoperativen Verläufen kam es zum Auftreten eines generalisierten Erstrezidivs. 54 davon entfielen auf die brusterhaltend operierten Frauen, 93 traten bei den mit einer Mastektomie behandelten Frauen auf.

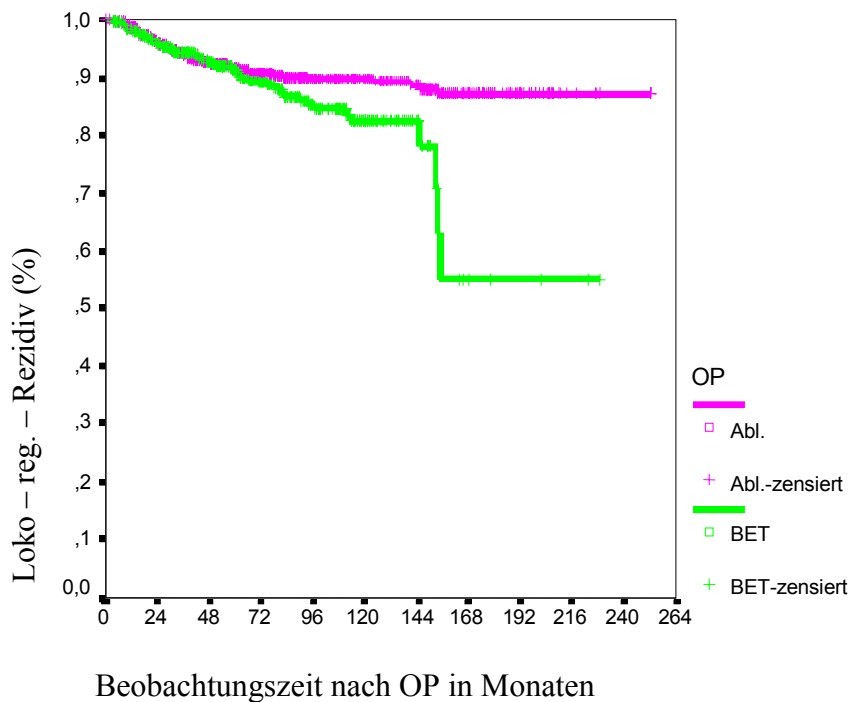
#### **3.7.1.1 Loko-regionäre Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum**

Wie bereits im Kapitel 3.7.1. dargestellt, kam es bei der Gesamtstudiengruppe in 116 Fällen zum Auftreten eines loko-regionären Erstrezidivs (BET n=58; ME n=58). Von diesen Rezidiven trat das erste in der BET-Gruppe 3,0 Monate nach der Operation auf, das letzte loko-regionäre Rezidiv wurde in dieser Gruppe nach 155,7 Monaten diagnostiziert. Im Kollektiv der Patientinnen mit Mastektomie kam es erstmalig nach 2,3 Monaten und längstens nach 154,3 Monaten zu einem loko-regionären Rezidiv im Nachbeobachtungszeitraum. Im

postoperativen 5-Jahreszeitabschnitt kam es in der brusterhaltenden Gruppe zu 38 loko-regionären Rezidiven, in der Mastektomiestudiengruppe waren es 47 Frauen. Die Rezidivfreiheiten in diesem Zeitraum betrugen 92,9% (BET) bzw. 92,4% (ME). Im Log-rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,13$ ). Abb.18.

### Abbildung 18

Loko-regionäre Erstrezidive der beiden Gesamtgruppen;  $p=0,13$



#### 3.7.1.2 Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen

Bei den Patientinnen die am Operationstag jünger als 50 Jahre alt waren ( $n=514$ ; BET  $n=271$ ; ME  $n=243$ ) traten im Nachbeobachtungszeitraum 47 loko-regionäre Erstrezidive auf (BET  $n=25$ ; ME  $n=22$ ). Davon traten bei den brusterhaltend operierten Frauen 17 sowie

18 bei den mastektomierten Frauen in den ersten fünf Jahren auf. Die entsprechenden fünfjährigen loko-regionären Rezidivfreiheiten ergaben 91,1% (BET) bzw. 90,8% (ME). Das Ergebnis des p-Wertes war 0.38.

Im Alter zwischen 50 und 70 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=824; BET n=402; ME n=422), entwickelten im Krankheitsverlauf 55 Patientinnen loko-regionäre Erstrezidive (BET n=28; ME n=27). Innerhalb von 5 postoperativen Jahren davon 16 Frauen aus dem BET-Kollektiv und 21 Patientinnen, die mastektomiert wurden. Die 5-Jahresrezidivfreiheiten von einem loko-regionären Rezidiv betragen 93,9% (BET) bzw. 93,6% (ME). Das Resultat des p-Wertes im Log-rank Test war 0,07, kein signifikanter Unterschied.

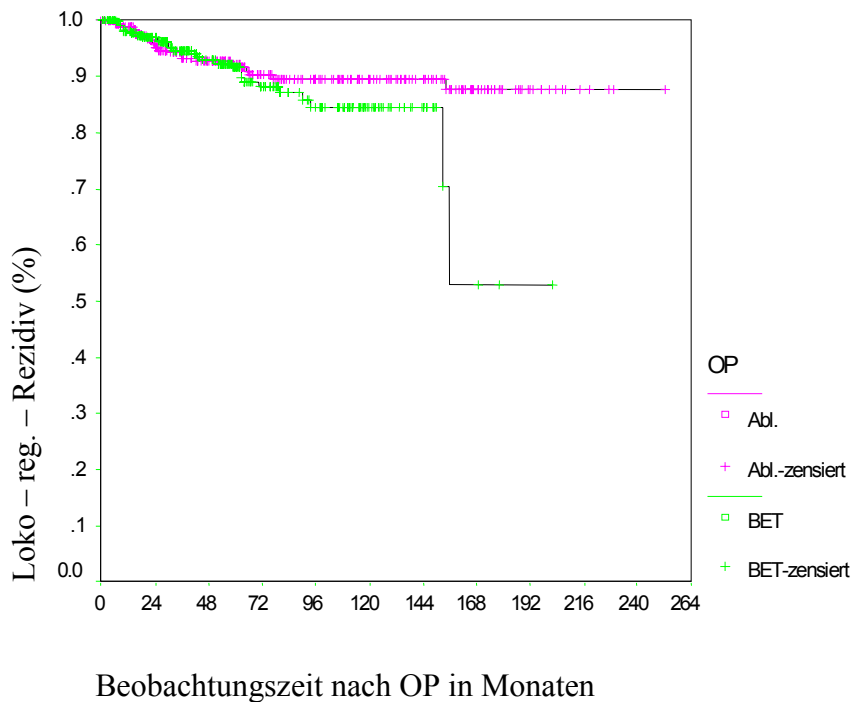
Bei den über 70 Jahre alten Patientinnen (n=236; BET n=114; ME n=122) kam es zu 14 loko-regionären Erstrezidiven (BET n=5; ME n=9), wovon innerhalb von 5 Jahren bei den brusterhaltend operierten Frauen alle 5, bei den mit einer Mastektomie operierten Frauen 8 solcher Rezidive auftraten. Die loko-regionären Rezidivfreiheiten waren 94,2% (BET) bzw. 91,3% (ME). Das Ergebnis des Log-rank Testes war ohne signifikanten Unterschied (p=0,37).

### **3.7.1.3 Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Menopausenstatus der Patientinnen**

In der Gruppe der prä- und perimenopausalen Patientinnen (insgesamt n=616; BET n=324; ME n=292) traten 52 loko-regionäre Erstrezidive auf (BET n=28; ME n=24). In den ersten 5 postoperativen Jahren hiervon jeweils 19 in beiden Gruppen. Es ergaben sich loko-regionäre Rezidivfreiheiten im gleichen Zeitraum von 91,5% (BET) und 92,2% (ME). Im Log-rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,21). Abb.19.

## Abbildung 19

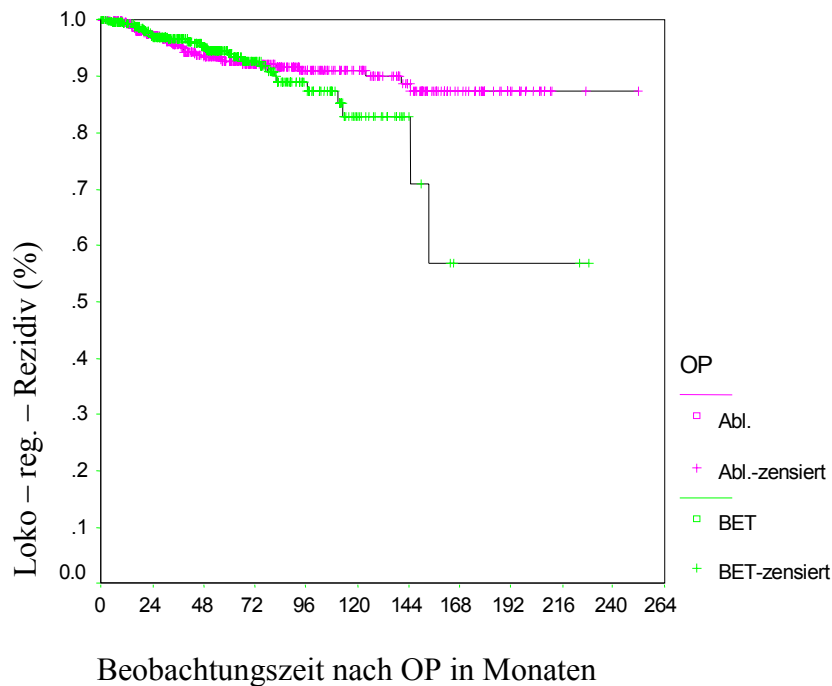
Loko-regionäre Erstrezidive bei den prä- und perimenopausalen Patientinnen;  $p=0,21$



Bei den 953 postmenopausalen Patientinnen (BET  $n=462$ ; ME  $n=491$ ) kam es im Verlauf zu 63 loko-regionären Erstrezidiven (BET  $n=30$ ; ME  $n=33$ ). Im postoperativen 5-Jahreszeitraum waren hiervon 19 Fälle in der brusterhaltend operierten Gruppe und 27 in der Mastektomiegruppe. Die loko-regionären Rezidivfreiheiten im gleichen Abschnitt betragen in der BET-Studienteilgruppe 93,9% und 92,6% im Mastektomieteilkollektiv. Auch hier erbrachte der Log-rank Test keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,30$ ). Abb.20.

## Abbildung 20

Loko-regionäre Erstrezidive bei den postmenopausalen Patientinnen;  $p=0,30$



Fünf Patientinnen mit unbekanntem Menopausenstatus (BET  $n=1$ , ME  $n=4$ ) wurden in den dargestellten Statistiken nicht berücksichtigt.

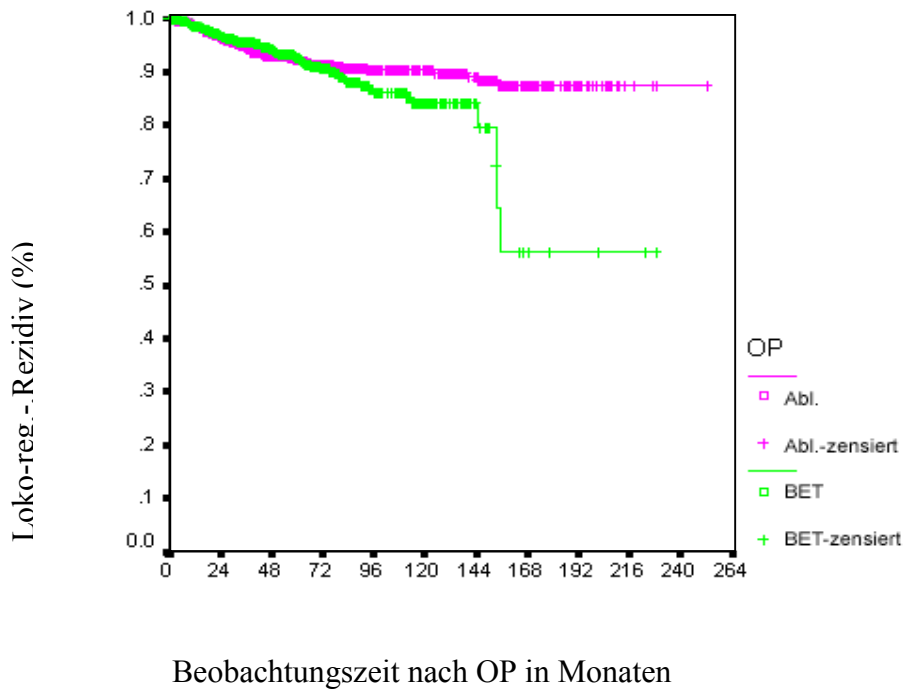
### 3.7.1.4 Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Bei den pT1a-c-Malignomen ( $n=1324$ ; BET/ME je  $n=662$ ) kam es zu 94 loko-regionären Erstrezidiven im Nachsorgezeitraum (BET  $n=6$ ; ME  $n=48$ ). Innerhalb von fünf Jahren nach der Primäroperation waren hiervon 32 Frauen (BET) und 39 Patientinnen (ME) betroffen. Die Rezidivfreiheiten von einem loko-regionären Ereignis lagen hier bei 93,4% (BET) und 92,6% (ME). Der Log-rank Test ergab einen p-Wert von .0,25. Abb.21.



## Abbildung 21

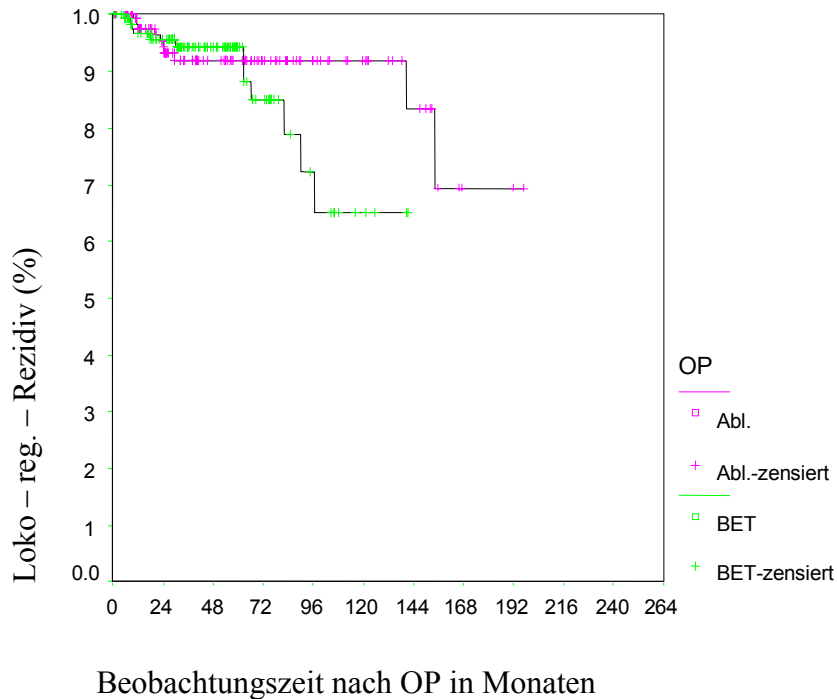
Loko-regionäre Erstrezidive bei einer Tumorgröße pT1a-c; p=0,25



Ein diagnostizierter pT2-Tumor (n=248; BET/ME je n=124) führte in 22 Verläufen (BET n=12; ME n=10) zu einem loko-regionären Erstrezidiv. In den ersten 5 postoperativen Jahren ereigneten sich davon 6 (BET) und 8 loko-regionäre Rezidive (ME). Die hiervon prozentualen Rezidivfreiheiten im selben Zeitraum betragen 94,3% (BET) und 91,8% (ME). Ein p-Wert von 0,22 im Log-rank Test bedeutete hierbei keinen signifikanten Unterschied beider Verläufe. Abb.22.

## Abbildung 22

Loko-regionäre Erstrezidive bei einer Tumorgroße pT2;  $p=0,22$



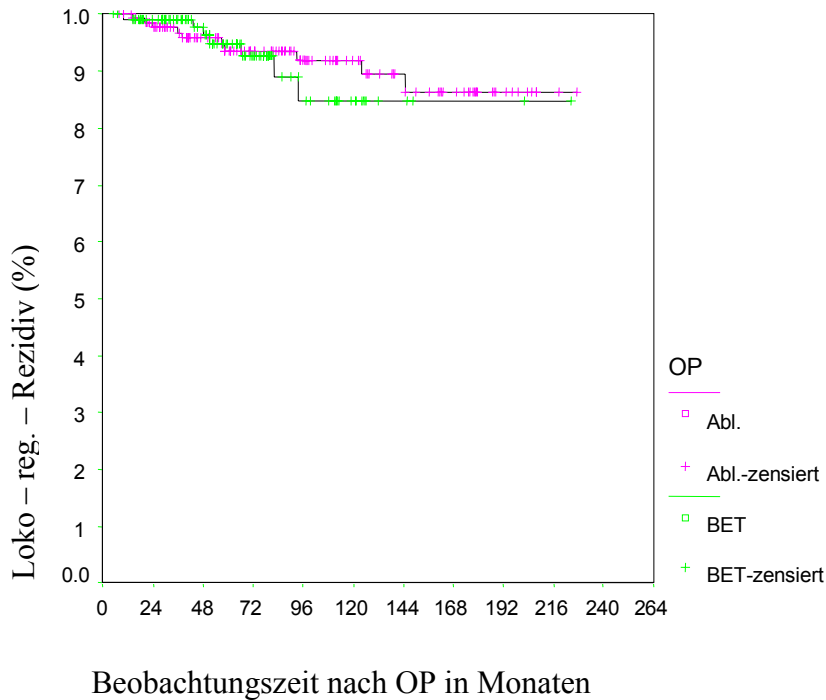
Zwei Patientinnen mit pT3-Tumoren (BET/ME je n=1) wurden in dieser Untergliederung nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

### 3.7.1.5 Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Tumorigradung

Bei 17 Patientinnen mit einem Tumorigradung G1 (n=240; BET n=109; ME n=131) kam es im Krankheitsverlauf zu einem loko-regionären Erstrezidiv (BET n=7; ME n=10). Hiervon traten in der BET-Gruppe 4 Rezidive innerhalb von 5 postoperativen Jahren auf, bei der Mastektomieteilstudiengruppe waren es 7 Rezidive. Die 5-Jahresrezidivfreiheiten (loko-regionär) betragen 94,8% (BET) bzw. 93,5% (ME). Kein signifikanter Unterschied beider Kurven im Log-rank Test;  $p=0,70$ . Abb.23.

### Abbildung 23

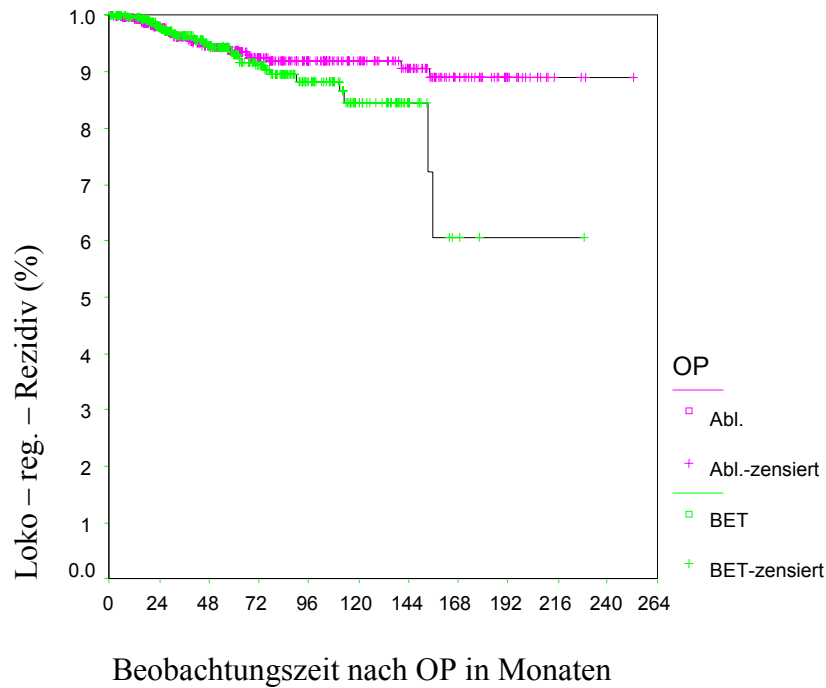
Loko-regionäre Erstrezidive bei einem Tumorgrading G1;  $p=0,70$



Bei den untersuchten 834 G2-Malignomen (BET n=416; ME n=418) traten 55 loko-regionäre Erstrezidive auf (BET n=29; ME n=26), wobei hiervon wiederum im BET-Teilkollektiv 19 und bei den mit einer Mastektomie operierten Frauen 20 Rezidive innerhalb von 5 postoperativen Jahren auftraten. Der 5-jährige loko-regionär rezidivfreie Anteil war bei den brusterhaltend operierten Patientinnen 92,9%, bei den Frauen aus dem Mastektomieteilkollektiv 93,8%. Das Ergebnis des Log-rank Testes war ohne signifikanten Unterschied;  $p=0,14$ . Abb.24.

## Abbildung 24

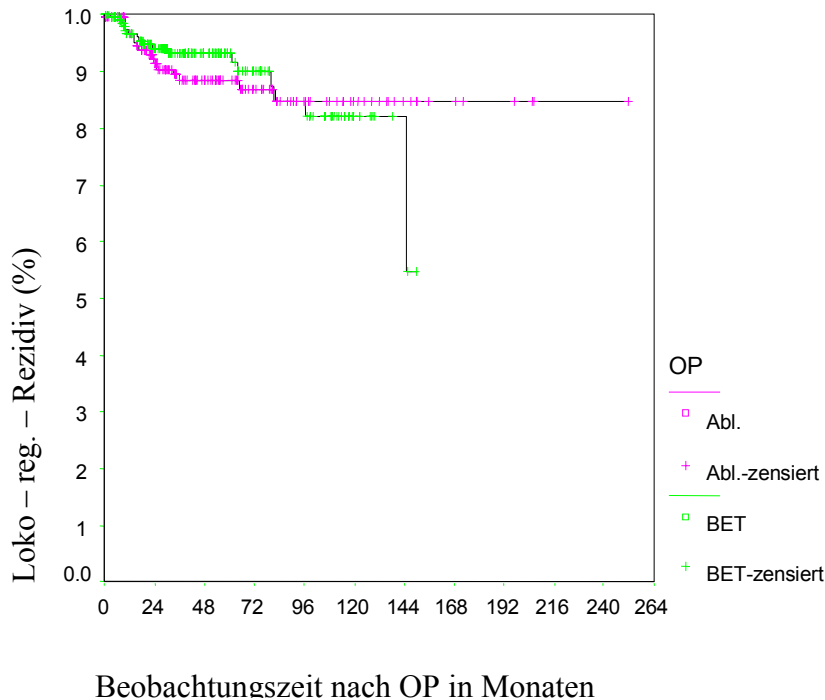
Loko-regionäre Erstrezidive bei einem Tumorgrading G2;  $p=0,14$



362 G3-Tumore (BET  $n=201$ ; ME  $n=161$ ) führten in jeweils 17 Krankheitsverläufen zu einem loko-regionären Erstrezidiv. In den ersten 5 Jahren nach der Operation waren dies 11 loko-regionäre Rezidive in der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen, in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen waren es 15 derartige Rezidive. Die loko-regionären Rezidivfreiheiten der ersten 5 Jahre bezifferten sich auf 93,2% (BET) und 88,4% (ME). Der  $p$ -Wert im Log-rank Test war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,84$ ). Abb.25.

## Abbildung 25

Loko-regionäre Erstrezidive bei einem Tumorgrading G3;  $p=0,84$



Bei den 138 Patientinnen ohne eindeutigen (bzw. unbekanntem) Grading (BET  $n=61$ ; ME  $n=77$ ) kam es in jeweils 5 Fällen zum Auftreten eines loko-regionären Erstrezidivs. 4 davon bei den brusterhaltend operierten Frauen und 5 bei den mastektomierten Patientinnen in den ersten 5 postoperativen Jahren. Der Anteil loko-regionär rezidivfreier Patientinnen war 89,4% (BET) bzw. 91,5% (ME). Es errechnete sich kein signifikanter Unterschied im Log-rank Test ( $p=0,32$ ).

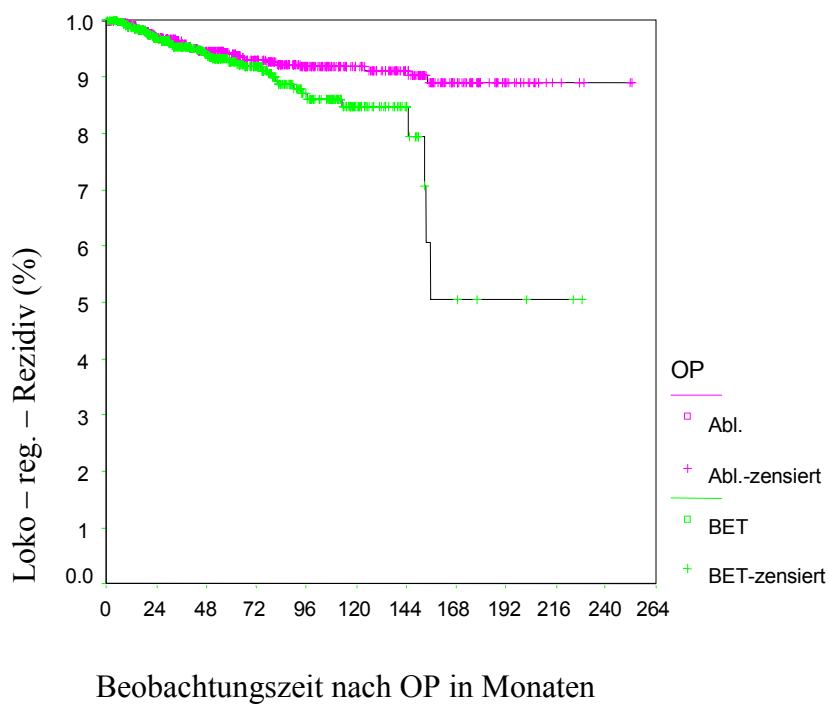
### 3.7.1.6 Loko-regionäre Erstrezidive in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Bei 1162 Patientinnen ohne mikroskopisch nachweisbaren Tumorbefall der entfernten Lymphknoten (BET/ME je  $n=581$ ) kam es in 82 Verläufen (BET  $n=45$ ; ME  $n=37$ ) zu einem

loko-regionären Erstrezidiv. Im postoperativen 5-Jahreszeitraum waren hiervon im BET-Teilkollektiv 30 Frauen und in der Mastektomieteilstudiengruppe 28 Patientinnen betroffen. Somit ergaben sich 5-Jahresrezidivfreiheiten (loko-regionär) von 92,7% (BET) und 94,0% (ME). Der Vergleich beider Kurven ergab einen signifikanten Unterschied ( $p=0,02$ ). Die Patientinnen aus der BET-Studiengruppe hatten also ein signifikant höheres Risiko im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum ein loko-regionäres Rezidiv zu entwickeln. Abb.26.

### Abbildung 26

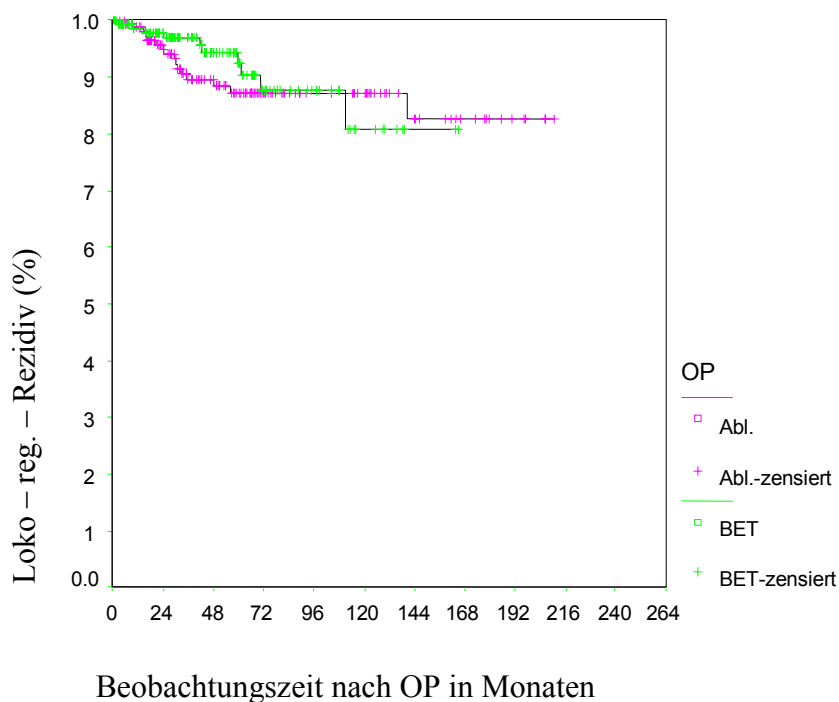
Loko-regionäre Erstrezidive bei den Patientinnen ohne mikroskopisch nachweisbaren Lymphknotenbefall;  $p=0,02$



Waren 1 bis 3 Lymphknoten mit Tumorbefall bei der Primäroperation entfernt worden (n=304; BET/ME je n=152), kam es in dieser Teilstudiengruppe insgesamt zu 26 loko-regionären Erstrezidiven (BET n=10; ME n=16). Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Primäroperation traten hierbei 7 Rezidive bei den brusterhaltend operierten Frauen auf, 15 loko-regionäre Rezidive mussten bei den durch eine Mastektomie behandelten Frauen diagnostiziert werden. Der prozentuale Anteil der loko-regionär rezidivfreien Frauen nach 5 Jahren betrug in der BET-Gruppe 92,4%, in der Mastektomiegruppe 87,2%. Es errechnete sich kein signifikanter Unterschied im Log-rank Test (p=0,58). Abb.27.

### Abbildung 27

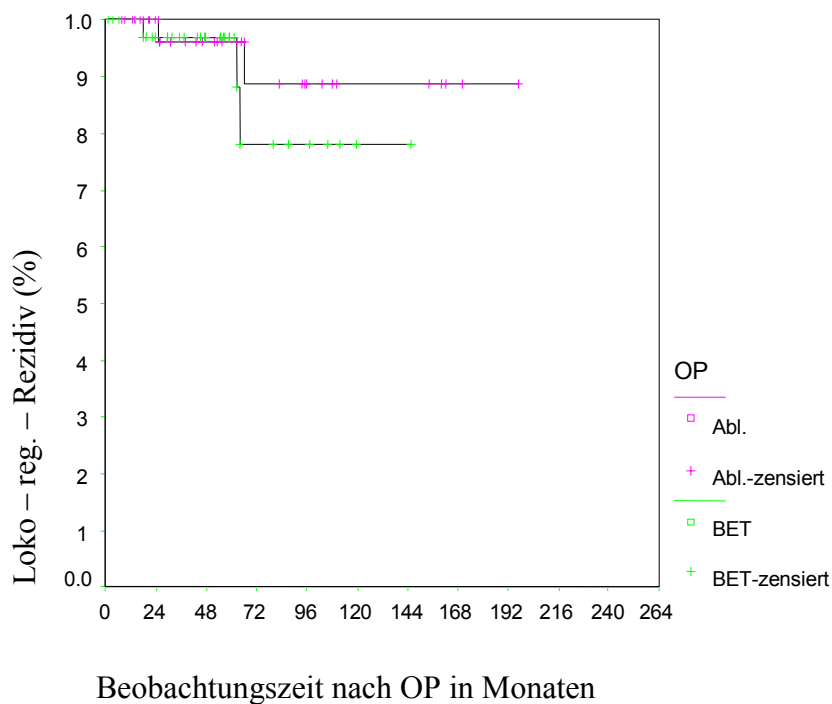
Loko-regionäre Erstrezidive bei den Patientinnen mit 1-3 metastatisch befallenen Lymphknoten; p=0,58



In 72 Fällen mit 4 bis 9 mikroskopisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall (BET/ME je n=36) wurden im Nachbeobachtungszeitraum 5 loko-regionäre Erstrezidive diagnostiziert (BET n=3; ME n=2). Im Zeitintervall bis zu 5 postoperativen Jahren war dies jeweils 1 Patientin in beiden Teilkollektiven. Die loko-regionären Rezidivfreiheiten betragen 96,9% (BET) und 96,2% (ME). Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,44$ ). Abb.28.

### Abbildung 28

Loko-regionäre Erstrezidive bei den Patientinnen mit 4-9 metastatisch befallenen Lymphknoten;  $p=0,44$



Da im Rahmen der Primäroperation nur in insgesamt 36 Fällen mehr als 9 befallene Lymphknoten entfernt worden waren (BET/ME je n=18), wurde aufgrund der zu geringen Fallzahl auf eine weitere statistische Auswertung verzichtet.

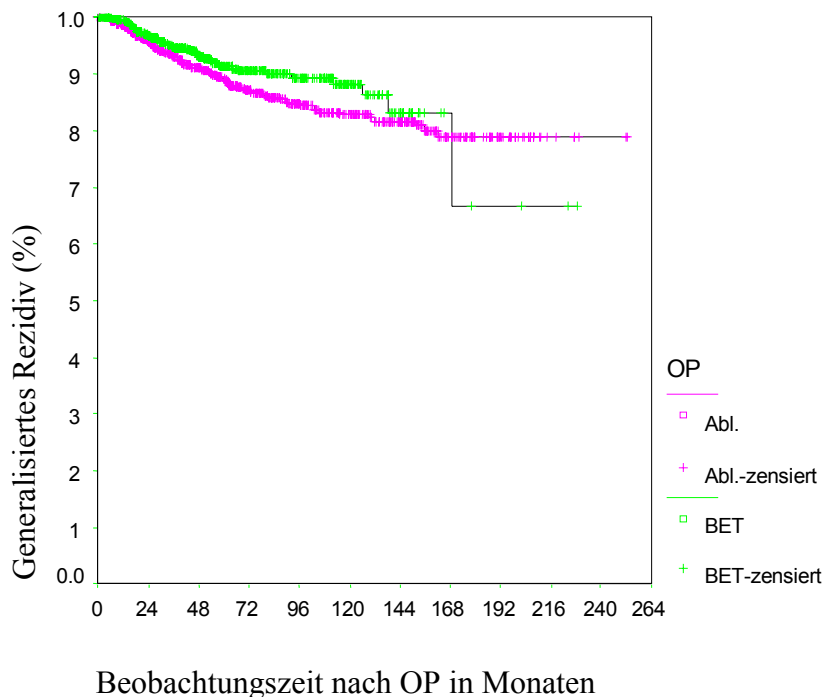


### 3.8 Generalisierte Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum

Wie bereits im Kapitel 3.7.1. dargestellt, kam es im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum bei unseren Patientinnen in 147 Fällen zu einem generalisierten Erstrezidiv (BET n=54; ME n=93). 46 von diesen Erstrezidiven wurden in der BET-Gruppe und 67 in der Mastektomiegruppe bereits im Zeitraum bis zu 5 Jahren nach der Primäroperation diagnostiziert. Die prozentualen Rezidivfreiheiten hinsichtlich eines generalisierten Erstrezidivs betrugen demnach im 5 Jahreszeitraum 91,2% (BET) und 89,1% (ME). Der Vergleich beider Kurven im Log-rank Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,09$ ). Abb.29.

#### Abbildung 29

Generalisierte Erstrezidive der beiden Gesamtstudiengruppen;  $p=0,09$



### **3.8.1 Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen**

Im Alter unter 50 Jahren zum Diagnosezeitpunkt (n=514; BET n=271; ME n=243) traten insgesamt 58 generalisierte Erstrezidive auf (BET n=25; ME n=33). In der BET-Gruppe waren dies 22 Patientinnen, die innerhalb der ersten 5 Jahre ein generalisiertes Rezidiv entwickelten, in der Mastektomieteilstudiengruppe erkrankten 26 Frauen an einem derartigen Rezidiv. Die 5-Jahresrezidivfreiheiten betragen 88,8% (BET) bzw. 85,9% (ME). Der Vergleich beider Teilkollektive im Log-rank Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied (p=0,44).

824 Patientinnen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren (BET n=402; ME n=422) entwickelten in 70 Fällen generalisierte Erstrezidive (BET n=21; ME n=49). Dabei manifestierten sich diese bei 17 brusterhaltend operierten Frauen und bei 34 Patientinnen der Mastektomiegruppe im ersten 5-Jahresabschnitt nach der Operation. Die 5-Jahresrezidivfreiheiten hinsichtlich einem generalisierten Erstrezidiv betragen 93,3% (BET) bzw. 90,0% (ME). Ein p-Wert von 0,07 bedeutete keinen signifikanten Unterschied.

Bei den 236 Patientinnen über 70 Jahren (BET n=114; ME n=122) kam es im Verlauf der Erkrankung bei 19 Frauen (BET n=8; ME n=11) zum generalisierten Erstrezidiv. In den ersten 5 Jahren nach der Operation waren in der BET-Gruppe und in der Mastektomieteilstudie jeweils 7 Frauen betroffen. Die entsprechenden Rezidivfreiheiten betragen 90,4% (BET) und 92,4% (ME). Kein signifikanter Unterschied im Log-rank Test; p=0,72.

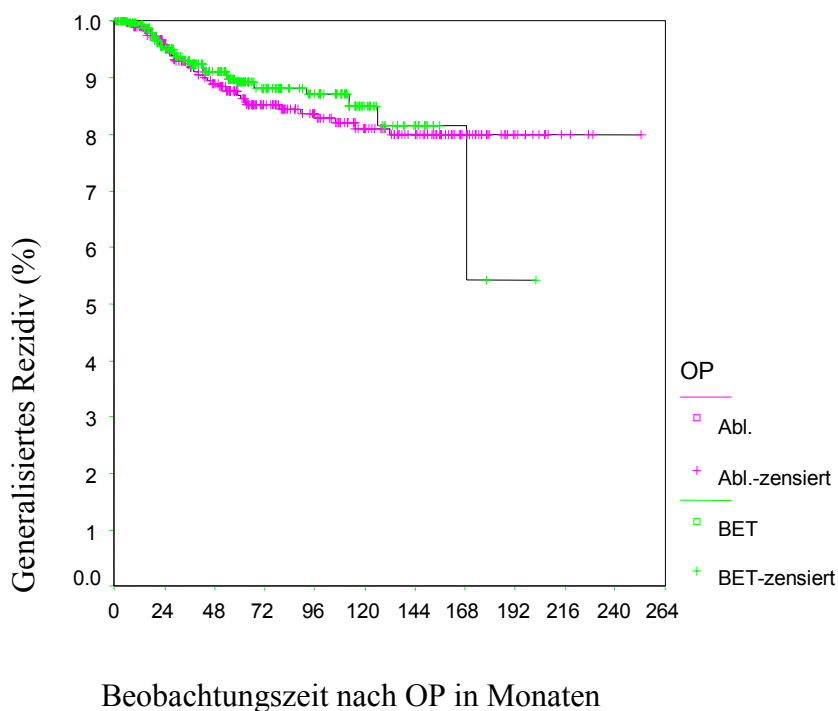
### **3.8.2 Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Menopausenstatus der Patientinnen**

Zum Zeitpunkt der Operation waren 616 Frauen entweder im prä- oder perimenopausalen Periodenstatus (BET n=324; ME n=292). Innerhalb dieser Gruppe kam es bei 68 Patientinnen zu einem generalisierten Erstrezidiv (BET n=29; ME n=39). Bis zu 5 Jahre nach der

Primäroperation waren bei den brusterhaltend operierten Patientinnen 24 Frauen betroffen, bei den durch eine Mastektomie therapierten Patientinnen waren es 30. Die Rezidivfreiheiten (5 Jahre; generalisiertes Erstrezidiv) betragen hier 89,2% (BET) und 87,0% (ME). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Log-rank Test ( $p=0,58$ ). Abb.30.

### Abbildung 30

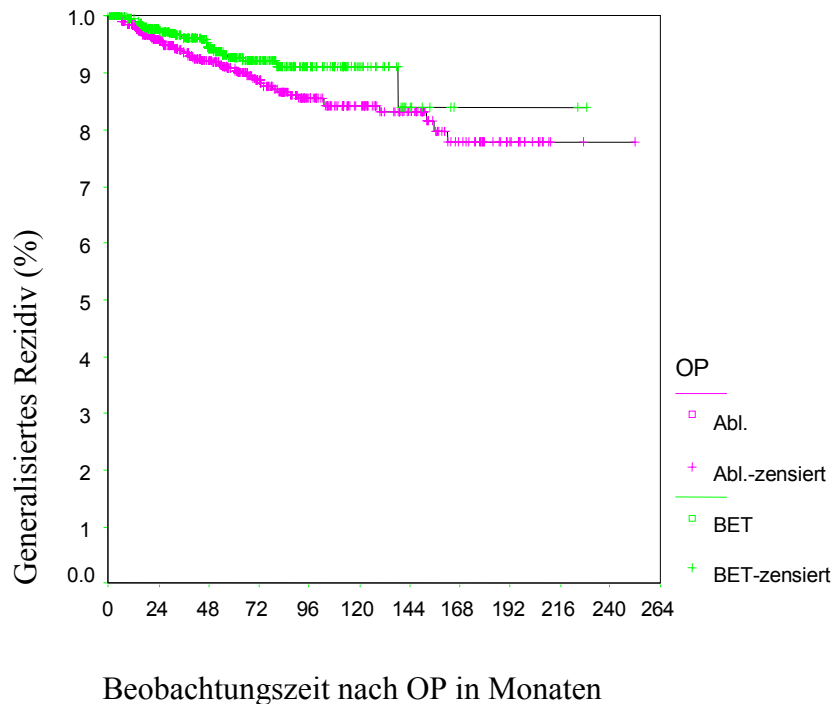
Generalisierte Erstrezidive bei den prä- und perimenopausalen Patientinnen;  $p=0,58$



Bei 953 postmenopausalen Frauen (BET  $n=462$ ; ME  $n=491$ ) manifestierten sich 78 generalisierte Erstrezidive (BET  $n=25$ ; ME  $n=53$ ). Auf die BET-Gruppe entfielen hierbei 22 derartige Rezidive, bei den mastektomierten Patientinnen waren es 37. Die entsprechenden 5-Jahresrezidivfreiheiten betragen im BET-Teilkollektiv 92,7%, in der Mastektomieteilstudiengruppe 90,3%. Das Ergebnis des Log-rank Testes war ohne signifikanten Unterschied;  $p=0,07$ . Abb.31.

### Abbildung 31

Generalisierte Erstrezidive bei den postmenopausalen Patientinnen;  $p=0,07$



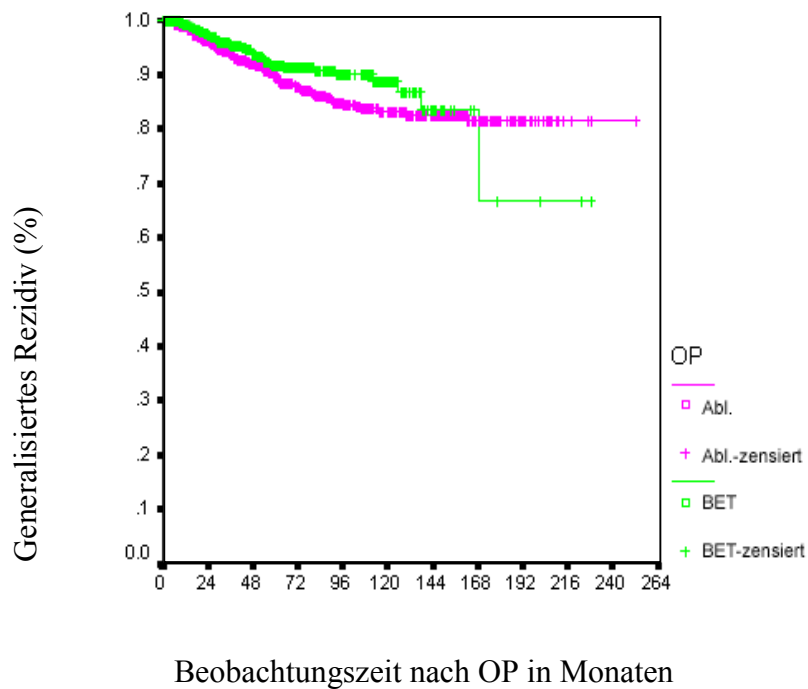
5 Patientinnen mit einem unbekanntem Menopausenstatus (BET  $n=1$ ; ME  $n=4$ ) wurden für die statistischen Berechnungen nicht berücksichtigt.

### 3.8.3 Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Im Stadium  $pT1a-c$  ( $n=1324$ ; BET/ME je  $n=662$ ) kam es in 116 Verläufen (BET  $n=42$ ; ME  $n=74$ ) zum Auftreten eines generalisierten Erstrezidivs. Innerhalb des ersten postoperativen 5 Jahreszeitraumes traten hierbei 35 Rezidive im Mastektomieteilkollektiv auf, in der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen wurden 52 generalisierte Erstrezidive festgestellt. 92,1% (BET) bzw. 90,1% (ME) der Patientinnen blieben im gleichen Zeitabschnitt hiervon rezidivfrei. Der Vergleich beider Verläufe im Log-rank Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,12$ ). Abb.32.

## Abbildung 32

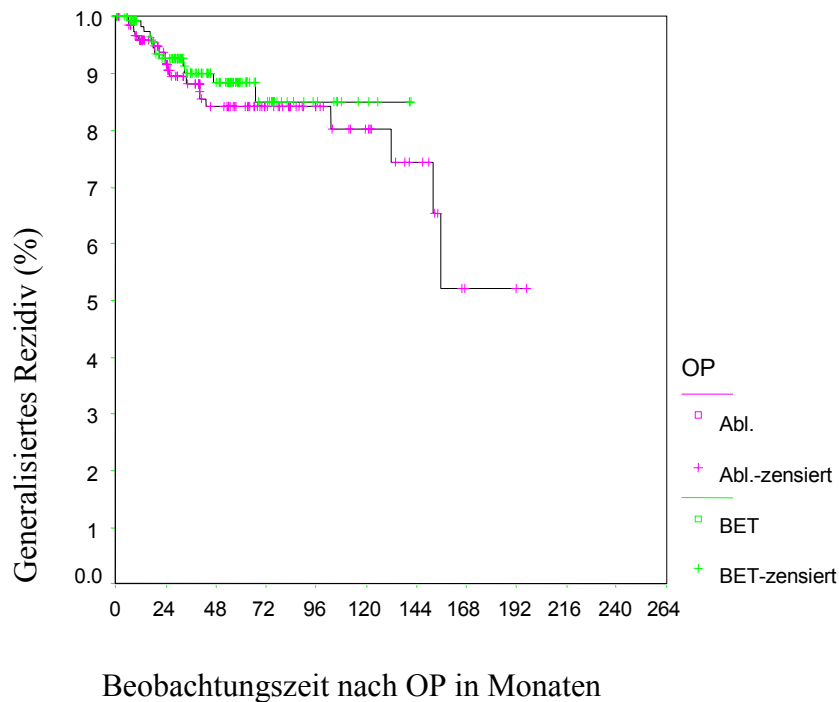
Generalisierte Erstrezidive bei einer Tumorgröße pT1a-c; p=0,12



Bei den 248 pT2-Tumoren (BET/ME je n=124) traten 31 generalisierte Erstrezidive (BET n=12; ME n=19) auf. Im ersten 5 Jahres-Zeitabschnitt ereigneten sich hiervon 11 (BET) bzw. 15 (ME). Der prozentuale Anteil der rezidivfreien Frauen (generalisiertes Erstrezidiv) betrug 88,4% (BET) und 84,1% (ME). Der Vergleich beider Kurven im Log-rank Test war ohne signifikanten Unterschied (p=0,48). Abb.33.

### Abbildung 33

Generalisierte Erstrezidive bei einer Tumorgröße pT2; p=0,48



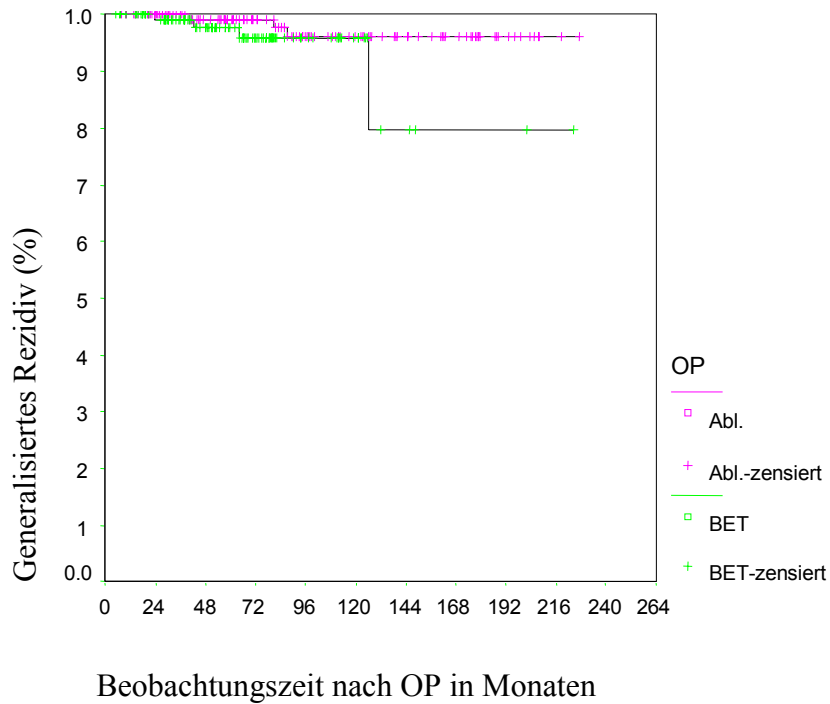
Zwei Patientinnen mit einem Tumorstadium pT3 (BET/ME je n=1) wurden nicht berücksichtigt.

#### 3.8.4 Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Tumorgrading

Von 240 Mammakarzinompatientinnen mit einem G1-Tumor (BET n=109; ME n=131) entwickelten 7 Frauen ein generalisiertes Erstrezidiv, wobei 4 brusterhaltend und 3 durch eine Mastektomie therapiert worden waren. In der Gruppe des BET-Teilkollektivs entwickelten 2 Frauen (eine Frau in der Mastektomieteilgruppe) dieses Rezidiv bereits in den ersten 5 postoperativen Jahren. Die jeweiligen Rezidivfreiheiten (hinsichtlich einem generalisierten Erstrezidiv) betragen 97,6% (BET) und 99,0% (ME). Der Log-rank Test war ohne signifikanten Unterschied (p=0,19). Abb.34.

### Abbildung 34

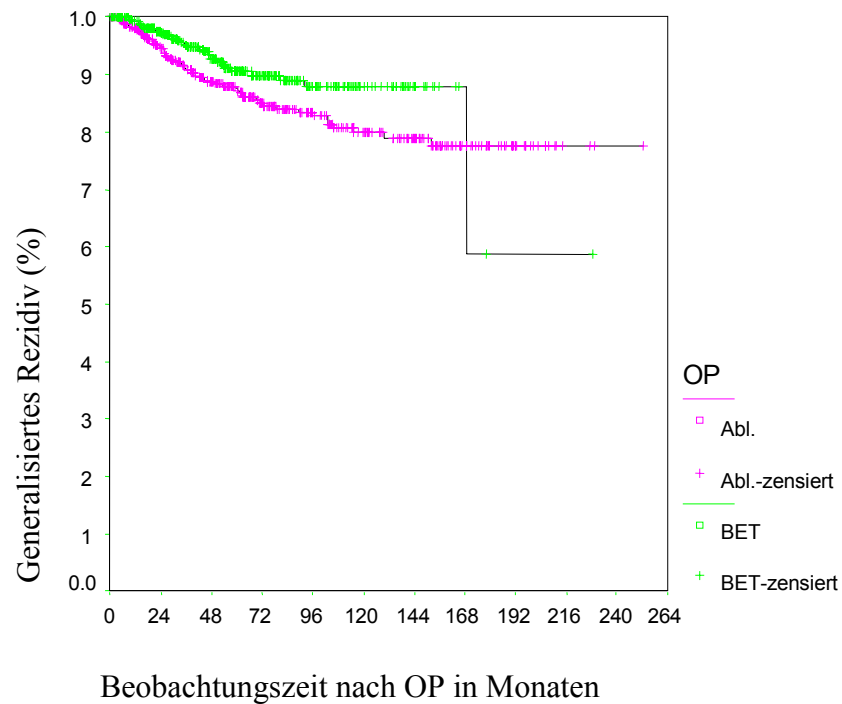
Generalisierte Erstrezidive bei einem Tumorgrading G1; p=0,19



Waren G2-Tumoren (n=834; BET n=416; ME n=418) bei der histopathologischen Untersuchung festgestellt worden, führte dies bei 88 Frauen im weiteren Verlauf zu einem generalisierten Erstrezidiv (BET n=30; ME n=58). Im postoperativen 5-Jahresabschnitt verteilten sich diese Rezidive folgendermaßen: BET n=26; ME n=43. Es ergaben sich Rezidivfreiheiten (generalisiertes Erstrezidiv) von 90,5% (BET) und 87,2% (ME). Die Patientinnen aus der Mastektomiegruppe hatten ein signifikant höheres Risiko im gesamten Nachbeobachtungszeitraum ein generalisiertes Erstrezidiv zu entwickeln. Das Ergebnis des Log-rank Testes ergab einen p-Wert von 0,04. Abb.35.

### Abbildung 35

Generalisierte Erstrezidive bei einem Tumorgrading G2; p=0,04

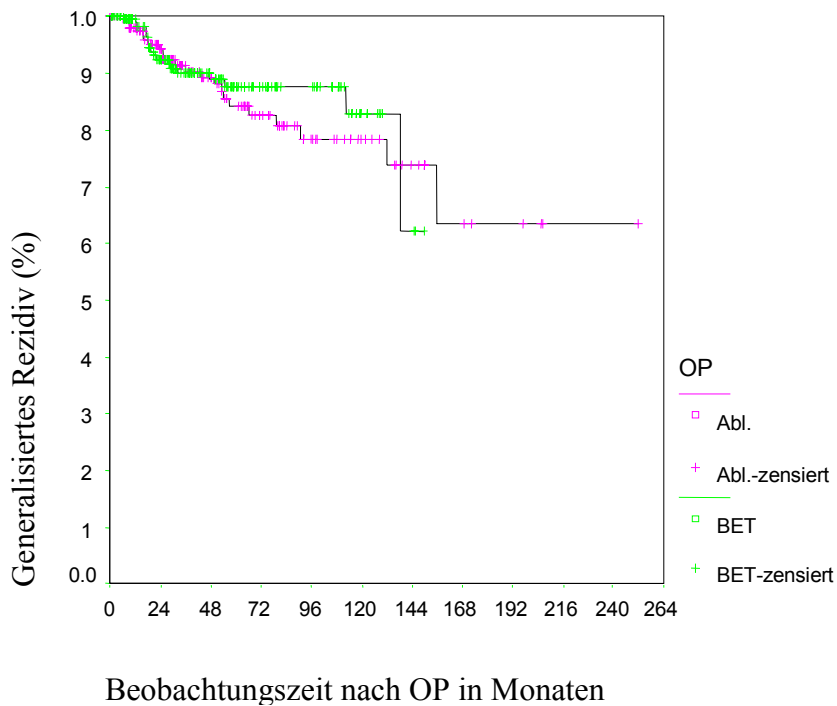


In 362 Fällen von G3-Tumoren (BET n=201; ME n=161) traten 41 generalisierte Erstrezidive auf (BET n=19; ME n=22). Davon jeweils 17 (BET/ME) innerhalb von 5 Jahren oder kürzer nach der Primäroperation. Die entsprechenden Rezidivfreiheiten von einem generalisierten Erstrezidiv betragen 87,6% (BET) bzw. 84,2% (ME). Im Log-rank Test errechnete sich ein p-Wert von 0,64. Abb.36.



### Abbildung 36

Generalisierte Erstrezidive bei einem Tumorgrading G3;  $p=0,64$



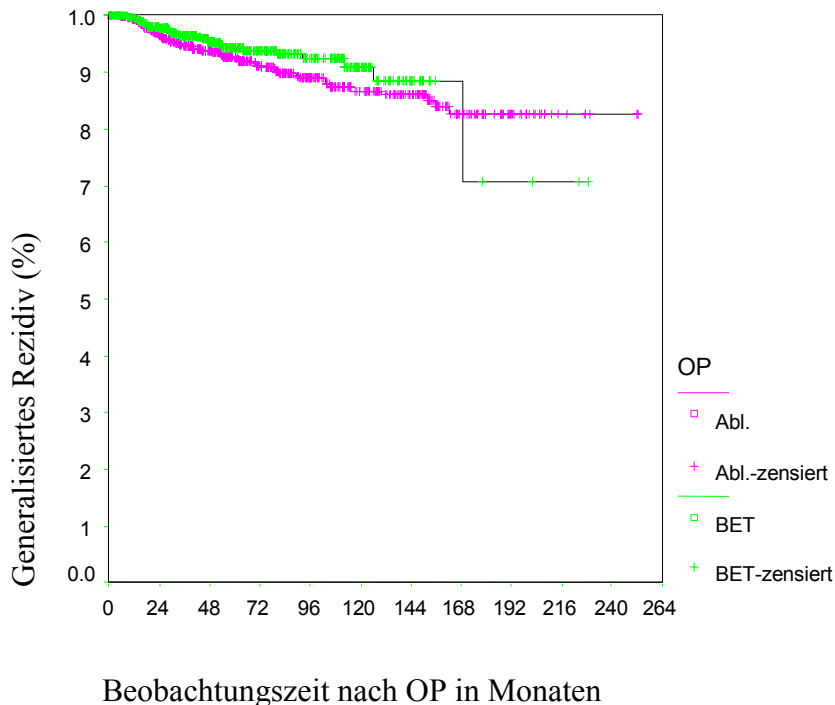
Bei den 138 Patientinnen mit unbestimmbaren bzw. unbekanntem Grading (BET  $n=61$ ; ME  $n=77$ ) kam es bei 11 Patientinnen zum Auftreten eines generalisierten Erstrezidivs (BET  $n=1$ ; ME  $n=10$ ). Hiervon trat ein generalisiertes Rezidiv aus der BET-Teilgruppe und 6 generalisierte Rezidive aus der Mastektomiestudiengruppe bis maximal 5 Jahre postoperativ auf. Die prozentualen Anteile rezidivfreier Frauen waren 93,8% (BET) und 89,3% (ME). Das Ergebnis des Log-rank Testes war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,14$ ).

### 3.8.5 Generalisierte Erstrezidive in Abhängigkeit vom Nodalstatus

82 Frauen (BET n=29, ME n=53) aus der Gruppe von 1162 Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (BET/ME je n=581) entwickelten im Verlauf der Karzinomerkrankung ein generalisiertes Erstrezidiv. Im postoperativen 5-Jahresabschnitt waren hiervon 23 Frauen (BET) und 35 Frauen (ME) betroffen. Die hiervon entsprechend rezidivfreien (generalisiertes Erstrezidiv) Patientinnen hatten einen prozentualen Anteil von 94,3% (BET) bzw. 92,5% (ME). Das Ergebnis im Log-rank Testes war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,19$ ). Abb.37.

#### Abbildung 37

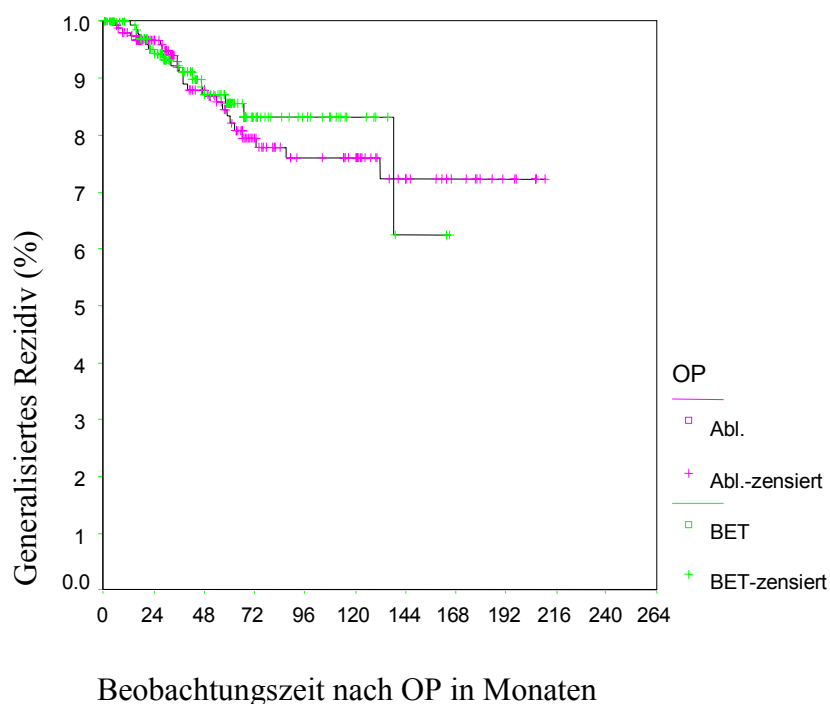
Generalisierte Erstrezidive bei den Patientinnen ohne mikroskopisch nachweisbaren Lymphknotenbefall;  $p=0,19$



Waren 1 bis 3 Lymphknoten mit Tumorbefall (n=304; BET/ME je n=152), kam es in insgesamt 40 Fällen zu generalisierten Erstrezidiven (BET n=16; ME n=24). In der postoperativen 5-Jahreszeitspanne war dies bei 14 Frauen (BET) und 18 Patientinnen (ME) eingetreten. Die Rezidivfreiheiten im gleichen Zeitraum betrugen 85,4% (BET) und 83,3% (ME). Der p-Wert im Log-rank Test ergab keinen signifikanten Unterschied (p=0,62). Abb.38.

### Abbildung 38

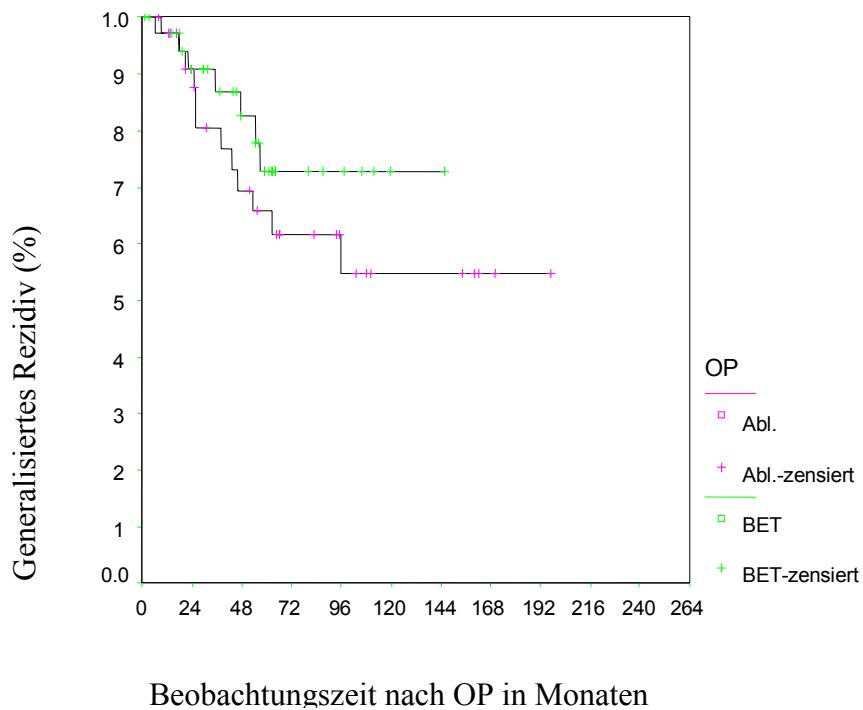
Generalisierte Erstrezidive bei den Patientinnen mit 1-3 metastatisch befallenen Lymphknoten; p=0,64



Bei 72 Patientinnen (BET/ME je n=36) mit 4 bis 9 befallenen Lymphknoten traten in 19 Verläufen generalisierte Erstrezidive (BET n=7, ME n=12) im Krankheitsverlauf auf. Innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose waren davon 7 (BET) bzw. 10 Patientinnen (ME) betroffen. Entsprechend rezidivfrei waren 72,8% (BET) und 65,7% (ME). Ein p-Wert von 0,29 ergab keinen signifikanten Unterschied beider Verläufe. Abb.39.

### Abbildung 39

Generalisierte Erstrezidive bei den Patientinnen mit 4-9 metastatisch befallenen Lymphknoten; p=0,29



Bei 36 Patientinnen (BET/ME je n=18) mit mehr als 9 befallenen Lymphknoten kam es im Krankheitsverlauf zu 6 generalisierten Erstrezidiven (BET n=2, ME n=4). Im postoperativen 5-Jahreszeitraum war dieses Ereignis bei 2 (BET) bzw. 4 Frauen (ME) eingetreten. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine detaillierte statistische Auswertung verzichtet.

### **3.9 Multivariate Regressionsanalysen nach Cox**

#### **3.9.1 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox unter Berücksichtigung des postoperativen Überlebens im Nachbeobachtungszeitraum**

Für die Berechnung der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox wurden die Einflussfaktoren primäre Operationsart, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus und Menopausenstatus berücksichtigt, um den Einfluss der primären Operationsart auf das Überleben nach der operativen Primärtherapie des Mammakarzinoms zu untersuchen. Die einzelnen Einflussfaktoren wurden hierbei unterteilt in BET/ME (OP-Art), pT1a-c; pT2/pT3 (Tumorgröße), pN0; pN+ (Nodalstatus), G1/2; G3 (Grading), positiver bzw. negativer Hormonrezeptorstatus (Östrogen/Progesteronrezeptoren) und prä/perimenopausal; postmenopausal (Menopausenstatus). In analoger Weise wurden die Berechnungen auch bzgl. eines loko-regionären Erstrezidivs und eines generalisierten Erstrezidivs durchgeführt.

Nicht miteinbezogen wurden die Patientinnen mit unbekanntem (bzw. mit nicht bestimmbar) Grading (n=138; BET n=61; ME n=77), sowie die Patientinnen mit unbekanntem Menopausenstatus (n=5; BET n=1; ME n=4). Insgesamt wurden für die Berechnung der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox somit 1436 Patientinnen (BET n=726; ME n=709) eingeschlossen.

Im postoperativen Überleben der Patientinnen nach brusterhaltender Primäroperation bzw. Mastektomie ergab sich unter Berücksichtigung der genannten Einflussfaktoren kein signifikanter Unterschied der beiden Operationsverfahren. Der berechnete p-Wert betrug 0,17. Ein signifikanter Unterschied von  $p < 0,001$  errechnete sich für den Lymphknotenstatus pN0 gegenüber pN+ (HR 2,72; 95% KI 1,90-3,88) und auch für den Vergleich des Gradings G1/G2 gegenüber G3. Die Berechnung des p-Wertes ergab hier ein Ergebnis von  $p = 0,04$  (HR 1,51; 95%-KI 1,03-2,22). Tabelle 16.

**Tabelle 16**

Multivariate Regressionsanalyse nach Cox hinsichtlich. des postoperativen Überlebens der Patientinnen

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>HR (95% Konfidenzintervall)</b>
Operationsart (BET/ME)	0,17	nicht signifikant
Tumorgröße (pT1a-c; pT2)	0,78	nicht signifikant
<b>Lymphknotenstatus (pN0; pN+)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,72 (1,90-3,88)</b>
<b>Grading (G1/G2; G3)</b>	<b>0,04</b>	<b>1,51 (1,03-2,22)</b>
Östrogenrezeptorstatus (positiv/negativ)	0,72	nicht signifikant
Progesteronrezeptorstatus (positiv/negativ)	0,20	nicht signifikant
Menopausenst. (prä/perimenop.; postmenop.)	0,92	nicht signifikant

### **3.9.2 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox unter Berücksichtigung des Auftretens eines loko-regionären Erstrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum**

Auch hier wurden die Einflussfaktoren primäre Operationsart, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus und Menopausenstatus berücksichtigt. Es zeigte sich, dass in unserer Studiengruppe bei der brusterhaltenden Primärtherapie und der Mastektomie im Auftreten eines loko-regionären Erstrezidivs kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dem primären Operationsverfahren besteht, wenn obengenannte Einflussfaktoren miteinbezogen werden;  $p=0,63$ . Bei den übrigen Einflussfaktoren bestand ein signifikanter Unterschied im Auftreten eines loko-regionären Erstrezidivs beim Vergleich der Gradingstadien G1/G2 mit G3. Der p-Wert betrug 0,03 (HR 1,63; 95%-KI 1,06-2,52). Tabelle 17.

**Tabelle 17**

Multivariate Regressionsanalyse nach Cox hinsichtlich. des postoperativen Auftretens eines loko-regionären Erstrezidivs

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>HR (95% Konfidenzintervall)</b>
Operationsart (BET/ME)	0,63	nicht signifikant
Tumorgröße (pT1a-c; pT2)	0,48	nicht signifikant
Lymphknotenstatus (pN0; pN+)	0,30	nicht signifikant
<b>Grading (G1/G2, G3)</b>	<b>0,03</b>	<b>1,63 (1,06-2,52)</b>
Östrogenrezeptorstatus (positiv/negativ)	0,74	nicht signifikant
Progesteronrezeptorstatus (positiv/negativ)	0,25	nicht signifikant
Menopausenst. (prä/perimenop.; postmenop.)	0,77	nicht signifikant

### **3.9.3 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox unter Berücksichtigung des Auftretens eines generalisierten Erstrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum**

Analog dem Vorgehen wie beim postoperativen Überleben und den loko-regionären Erstrezidiven wurde auch für die generalisierten Erstrezidive eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox berechnet und die bereits in den vorangegangenen Kapiteln 3.9.1. und 3.9.2. beschriebenen Einflussfaktoren berücksichtigt.

Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied der beiden operativen Primärtherapien. Der p-Wert betrug 0,06. Eine Signifikanz von  $p < 0,001$  ergab sich bei den generalisierten Erstrezidiven für die Differenzierung pN0 und pN+. Die HR betrug 2,46 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,73-3,49). Tabelle 18.

**Tabelle 18**

Multivariate Regressionsanalyse nach Cox hinsichtlich. des postoperativen Auftretens eines generalisierten Erstrezidivs

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>HR (95% Konfidenzintervall)</b>
Operationsart (BET/ME)	0,06	nicht signifikant
Tumorgröße (pT1a-c; pT2)	0,67	nicht signifikant
<b>Lymphknotenstatus (pN0; pN+)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,46 (1,73-3,49)</b>
Grading (G1/2; G3)	0,29	nicht signifikant
Östrogenrezeptorstaus (positiv/negativ)	0,23	nicht signifikant
Progesteronrezeptorstatus (positiv/negativ)	0,14	nicht signifikant
Menopausenst. (prä/perimenop.; postmenop.)	0,29	nicht signifikant



## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden für die statistische Auswertung 1574 Patientinnen berücksichtigt, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren und je zur Hälfte brusterhaltend oder durch eine Mastektomie primär operativ therapiert wurden. Das Tumorstadium in der TNM-Klassifikation war hierbei bei beiden Gesamtgruppen identisch. Im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum konnte somit das Auftreten von Rezidiven (lokale Rezidive, regionäre Rezidive, generalisierte Rezidive) und von tumorbedingten Todesfällen verglichen werden, um den Einfluss der operativen Primärtherapie darzustellen. Vor dem Vergleich unserer Ergebnisse mit der internationalen Literatur soll zunächst noch einmal ein kurzer Abriss unserer Patientinnencharakteristika erfolgen, und die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analysen der untersuchten Prognosefaktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens dargestellt werden.

### **4.1 Postoperatives Überleben der Patientinnen im Nachbeobachtungszeitraum**

Der Altersmedian aller Patientinnen betrug 55 Jahre, in der Gruppe der brusterhaltend therapierten Frauen war der Altersmedian 54 Jahre, der Median, der durch Mastektomie therapierten Patientinnen betrug 57 Jahre. Es lagen somit annähernd gleiche Altersverteilungen beider Patientinnengruppen vor. In den gebildeten Altersgruppen unterschieden sich die Patientinnen der BET-Gruppe und die mastektomierten Frauen im Gesamtüberleben nicht signifikant voneinander. Der Vergleich der jeweiligen Altersgruppen innerhalb der BET-Gruppe und den mastektomierten Patientinnen zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des postoperativen Überlebens in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen. Konträr hierzu wird in der Literatur eine bessere Überlebensprognose älterer Patientinnen beschrieben (18; 60). Allerdings ist anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit andere Altersstufen mit durchschnittlich deutlich älteren Patientinnen gewählt wurden. Da sehr junge Patientinnen häufig aggressiv wachsende Tumoren mit schlechterer Prognose aufweisen (31; 41), ist unser fehlender signifikanter Einfluss des Alters möglicherweise durch die Wahl der Altersstufen bedingt. Zur Wiederholung sei hiermit noch einmal erwähnt, dass für die Untersuchung des Gesamtüberlebens nur tumorbedingte Todesfälle gewertet wurden. Der Einfluss einer höheren natürlichen Sterberate relativ älterer Patientinnen war somit ohne

Relevanz, wenngleich andere Autoren zum Teil für die statistische Auswertung des postoperativen Überlebens alle Todesursachen in den Kaplan-Meier Analysen einschließen (40).

Auch im Menopausenstatus waren die prä/perimenopausalen und postmenopausalen Frauen ohne signifikanten Unterschied im postoperativen Überleben, wenn entweder brusterhaltend oder durch Mastektomie primär operiert wurde. Innerhalb der BET-Gruppe und den mastektierten Patientinnen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Menopausenstatus..

Wie bereits detailliert in Kapitel 3.2.4 beschrieben, unterschieden sich die brusterhaltend therapierten Patientinnen und die mastektomierten Frauen signifikant im Tumorgrading voneinander. Interessanterweise waren in der BET-Gruppe deutlich mehr G3-Tumoren diagnostiziert worden als in der Mastektomie-Gruppe. Die Anzahl der G2-Tumoren beider Gruppen war annähernd gleich. Konsequenterweise war der Anteil von G1- Tumoren bei den mastektomierten Patientinnen höher. Da schlecht differenzierte Tumore, wie bereits eingangs beim Alter erwähnt (insbesondere bei jüngeren Patientinnen mit aggressiver wachsenden Karzinomen), eher zu Lokalrezidiven neigen (10; 16; 25; 27; 31; 33; 41; 60) und in der Literatur auch eine starke Korrelation zwischen Tumorgrading und Gesamtüberleben beschrieben wird (10; 16; 27; 40), ist die richtige Primärtherapie bei jungen Patientinnen von essentieller Bedeutung, da jüngere Patientinnen oftmals ein brusterhaltendes Vorgehen favorisieren. Bei den univariaten Analysen ergaben sich für brusterhaltend operierte und mastektomierte Patientinnen keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben wenn G1, G2 oder G3 Tumore vorlagen. Innerhalb der beiden Therapiegruppen zeigte sich jedoch in Analogie zur bereits vorliegenden Literatur (10; 16; 27; 60) eine signifikant schlechtere Prognose für schlechter differenzierte Karzinome. Wie bereits in den Kapiteln 3.2.3 und 3.2.4. dargestellt, soll hier noch einmal erwähnt werden, dass sich unsere beiden Patientinnenkollektive in der Verteilung des Tumorgradings (und auch in der histologischen Differenzierung duktale Karzinome/lobuläre Karzinome) signifikant voneinander unterscheiden. Die somit nicht völlig identischen Voraussetzungen beider Kollektive sind daher in unserer Arbeit als eher ungünstig zu werten.

Da die Auswahl der Patientinnen durch „Matched-pair“-Bildung unter Berücksichtigung der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus erfolgte, war das TNM-Stadium beider Gesamtgruppen identisch.

Bei der Tumorgröße (die in pT1a-, pT1b-, pT1c- und pT2-Tumore differenziert wurde) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben für die brusterhaltend und mastektomierten Patientinnen. In Übereinstimmung mit der Literatur (16; 27; 60) verschlechterte sich innerhalb beider Gesamtgruppen das postoperative Überleben der Frauen signifikant mit zunehmender Tumorgröße.

Beim Lymphknotenstatus wurde in den verschiedenen Untergliederungen kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nachgewiesen, wenn primär brusterhaltend operiert oder mastektomiert wurde. In den beiden Gesamtgruppen zeigte sich eine signifikante Prognoseverschlechterung hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei steigendem Lymphknotenbefall. Unsere Ergebnisse bestätigen somit den in der Literatur vielfach eindeutig beschriebenen Prognosefaktor Lymphknotenstatus (10; 16; 27; 40).

Da sich unser Untersuchungszeitraum von 1963 bis einschließlich 1998 erstreckte (mediane Nachbeobachtungszeit aller Patientinnen 58 Monate; BET 50 Monate; Mastektomie 68 Monate), wurde in erster Linie ein Vergleich der Langzeitverläufe (5 bzw. 10 Jahre) nach der operativen Primärtherapie angestrebt.

Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den zitierten internationalen Arbeitsgruppen zu erzielen, wurde beim postoperativen Gesamtüberleben der Patientinnen die 5- und 10-Jahresüberlebensrate (5-bzw. 10-JÜR) angegeben.

Berücksichtigt man beide Gesamtgruppen unserer Studie, so ergeben sich im postoperativen Überleben der Patientinnen 5-bzw. 10-Jahresüberlebensraten von 94% und 84% für die BET-Gruppe und 93% und 81% für die Mastektomie-Gruppe. In Analogie zur bereits existierenden Literatur zeigte sich auch in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss beider Therapieverfahren auf das Gesamtüberleben der Patientinnen. Zahlreiche Veröffentlichungen sind hierzu in den letzten Jahrzehnten bereits erschienen (2; 4; 13; 15; 16; 17; 25; 32; 34; 46; 49; 55; 56; 57; 58; 59; 61).

Tabelle 19 zeigt unsere Ergebnisse des postoperativen Gesamtüberlebens im Vergleich mit den bereits zitierten Studien von Veronesi et al. (57; 58), Fisher et al. (13; 16; 17),

Sarrazin/Arriagada et al. (2; 46), Jacobson/Lichter et al. (25; 32), Van Dongen et al. (54) und Rauschecker/Schmoor et al. (40; 47).

**Tabelle 19**

<b>Studien</b>	<b>5-JÜR; BET</b>	<b>5-JÜR; ME</b>	<b>10-JÜR; BET</b>	<b>10-JÜR; ME</b>
<b>Veronesi</b>	90%	90%	79%	76%
<b>Fisher</b>	84%	82%	68%	66%
<b>Arriagada/Sarrazin</b>	92%	92%	81%	80%
<b>Jacobson/Lichter</b>	87%	86%	76%	75%
<b>Rauschecker/Schmoor</b>	93%	90%	84%	75%
<b>Van Dongen</b>	82%	85%	65%	66%
<b>Eigene Studie</b>	94%	93%	84%	81%

In weiteren internationalen Arbeitsgruppen wurden hinsichtlich der 5 bzw. 10 Jahresüberlebensraten bei brusterhaltend operierten Patientinnen ähnliche Ergebnisse beschrieben. Pierquin (38) gibt Überlebensquoten von 84% (5 Jahre) und 67% (10 Jahre) an. Mansfield (34) beschreibt im gleichen Zeitraum Überlebensraten von 91% (5 Jahre) bzw. 74% (10 Jahre). Auch Stotter (51) kommt zu ähnlichen Ergebnissen von 87% (5 Jahre) bzw. 73% (10 Jahre). Fowble (19) und Fourquet (18) geben nach 10 Jahren Überlebensraten von 83% bzw. 86% an.

#### **4.2 Loko-regionäre Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum**

In Analogie der Vorgehensweise wie beim postoperativen Gesamtüberleben wurden für loko-regionäre Erstrezidive im Nachbeobachtungszeitraum univariate und multivariate Analysen für beide Gesamtgruppen und für die Prognosefaktoren durchgeführt.

Bei den Prognosefaktoren Alter, Menopausenstatus kann zusammenfassend festgestellt werden, dass sich in den jeweiligen Untergliederungen kein signifikanter Unterschied im

Auftreten von loko-regionären Erstrezidiven ergab, wenn primär brusterhaltend operiert wurde oder eine Mastektomie erfolgte.

Wie beim Gesamtüberleben wird in der zugezogenen Literatur (18; 60) konträr zu unseren Ergebnissen ein höheres Lokalrezidivrisiko für jüngere Frauen beschrieben. Obwohl tendenziell mehr loko-regionäre Rezidive bei unseren jüngeren Patientinnen auftraten, konnte dennoch kein signifikanter Unterschied zu den anderen Altersstufen festgestellt werden. Ein Grund hierfür kann wiederum (wie bereits beim Gesamtüberleben beschrieben) die Wahl der gebildeten Alterseinteilungen sein mit relativ großem Anteil relativ älterer (bis zu 50 Jahre) Frauen bereits bei der jüngsten Gruppierung.

Bei der Differenzierung des Tumorgradings errechnete sich für G1, G2 oder G3-Tumore kein signifikanter Unterschied im Auftreten von loko-regionären Erstrezidiven im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum nach BET oder Mastektomie. Das Auftreten von loko-regionären Erstrezidiven wurde aber signifikant durch schlechter differenzierte Karzinome beeinflusst. In der Literatur (6; 30) wird das Tumorgrading als signifikanter Prognosefaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven beschrieben.

Auch bei den Untergliederungen der Tumorgöße konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten loko-regionärer Erstrezidive nach BET und Mastektomie gefunden werden. Verschiedene Studien (6; 18; 30; 40) zeigten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der Tumorgöße hinsichtlich aufgetretener postoperativer lokaler Rezidive.

Bei nodal negativem Status ergab sich für die brusterhaltend operierten Patientinnen ein signifikant höheres Risiko an einem loko-regionären Rezidiv zu erkranken, während bei den weiteren Differenzierungen der nodal positiven Frauen nach BET bzw. Mastektomie kein signifikanter Unterschied resultierte.

Unsere Ergebnisse bestätigen also die These, dass lokale Rezidive nach brusterhaltender Therapie von postoperativ verbliebenen Karzinomzellen ausgehen (14; 30; 43). In der Literatur wird der Lymphknotenstatus nicht als Prognosefaktor hinsichtlich lokaler Rezidive angesehen (6; 18; 30; 43; 60).

Die statistische Auswertung beider Gesamtgruppen ergab für das postoperative Auftreten von loko-regionären Erstrezidiven 5-bzw. 10-Jahresrezidivanteile von 7% bzw. 16% für die brusterhaltend operierten Frauen und 8% bzw. 10% für die mastektomierten Frauen. Die

entsprechenden Rezidivfreiheiten im gleichen Zeitraum betragen somit 93% bzw. 84% für die brusterhaltend therapierten Patientinnen und 92% bzw. 90% für die mastektomierten Frauen. Die durchgeführte univariate Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich loko-regionärer Rezidive nach BET oder Mastektomie. Auch in der multivariaten Analyse konnte kein signifikanter Einfluss der primären Operationsart auf das Auftreten loko-regionärer Rezidive nachgewiesen werden.

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur ist aufgrund verschiedener Ursachen problematisch. In internationalen Studien werden lokale und regionäre Rezidive oft in den absoluten Häufigkeiten aufgeführt, während leider häufig keine kumulativen Inzidenzen bzw. entsprechende Rezidivfreiheiten angegeben werden. Aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume ist jedoch ein Vergleich von kumulativen Inzidenzen bzw. Rezidivfreiheiten (bei denen der exakte Nachbeobachtungszeitraum aller Patientinnen berücksichtigt wird) mit absoluten Häufigkeiten nicht sinnvoll. Liegen dennoch Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich lokaler (bzw. loko-regionärer) Rezidive vor, sind vielfach keine 5- und 10-Jahresrezidivanteile angegeben, sodass nur ein Ablesen dieser Rezidive aus den Graphen übrig bleibt. Aufgrund relativ kleiner Abbildungen ist dies aber meistens nur sehr ungenau möglich. Auf eine vergleichende tabellarische Darstellung der loko-regionären Rezidive und generalisierten Rezidive wurde daher verzichtet. Im Folgenden werden daher die Ergebnisse der verschiedenen Studien einzeln aufgeführt.

Fisher (15; 17) gibt für die brusterhaltend operierten Patientinnen 5- bzw. 8-Jahresinzidenzen von 3% bzw. 6% für loko-regionäre Rezidive an. Für die Patientinnen aus der Mastektomiegruppe ergaben sich Häufigkeiten von 8% bzw. 12%. Im 20-jährigen Langzeitverlauf (12; 16) werden schließlich 8% (BET) bzw. 15% (Mastektomie) loko-regionäre Rezidive aufgeführt. Die kumulative Inzidenz an einem loko-regionären Rezidiv in der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen betrug hierbei 14%. Es bestand ein signifikanter Unterschied zur Patientinnengruppe, die durch eine Lumpektomie ohne Bestrahlung primär therapiert wurden (kumulative Inzidenz hier 39%). Allerdings werden keine vergleichenden Angaben zur Mastektomie gemacht.

Bei Veronesi (57) ergeben sich für die brusterhaltend therapierten Patientinnen kumulative Inzidenzen (Lokalrezidive) von 3% bzw. 5% für den postoperativen 5- und 10-Jahreszeitraum, während Patientinnen der Mastektomiegruppe in 2% und 2% (Prozentsätze gerundet) im

gleichen Zeitabschnitt betroffen waren. Für den Langzeitverlauf über 20 Jahre werden schließlich kumulative Inzidenzen von 9% (BET) und immer noch 2% (ME) angegeben. Die Patientinnen aus der BET-Gruppe hatten ein signifikant höheres Lokalrezidivrisiko als mastektomierte Frauen (58).

Lichter (32) und Jacobson (25) geben für ihre untersuchten Patientinnen kumulative loko-regionäre Rezidivhäufigkeiten von 12% (BET) und 8% (ME) über 5 Jahre an. Im postoperativen 10 Jahresabschnitt ergab sich eine kumulative Inzidenz von 18% für die brusterhaltend operierten Frauen und 10% für die Frauen aus der Mastektomiegruppe. Ein signifikanter Unterschied der beiden Operationsmethoden wurde nicht gefunden.

Die Arbeitsgruppe um van Dongen (54) gibt für loko-regionäre Rezidive innerhalb von 5 Jahren kumulative Inzidenzen von 12% (BET) und 10% (Mastektomie) an, im 10 Jahresverlauf waren kumulativ hiervon 20% der brusterhaltend therapierten Frauen betroffen, während in der Mastektomiegruppe 12% von einem loko-regionären Rezidiv betroffen waren. Der Log-rank Test zeigte ein signifikant höheres Risiko für die Patientinnen, die brusterhaltend operiert wurden.

In der deutschen Arbeitsgruppe um Rauschecker (40) wird kein signifikanter Einfluss der primären Operationsart auf das Auftreten von lokalen Rezidiven (und ebenfalls nicht für regionäre/generalisierte Rezidive) beschrieben. Anhand der kumulativen Inzidenzkurven konnten für den postoperativen 5-Jahreszeitraum kumulative Inzidenzen von je 5% (BET und Mastektomie) bestimmt werden, im 10-Jahresverlauf (47) waren 13% aus der BET-Gruppe und 8% aus der Mastektomiegruppe betroffen.

Sarrazin/Arriagada (2; 46) kommen am Institut Gustav-Roussy, Frankreich, zu folgenden Ergebnissen. Während sich im 5-jährigen Verlauf beim Vergleich der BET mit einer Mastektomie tendenziell mehr Lokalrezidive in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen ereignen (BET 3%; Mastektomie 9%), kommt es im weiteren Verlauf zu signifikant mehr derartiger Rezidive in der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen. Nach 10 Jahren werden kumulative Inzidenzen von 8% (BET) und 10% (Mastektomie) angegeben. Im 20 Jahre Langzeitverlauf (1) kommt es schließlich zu Raten von 13% (BET) und 10% (Mastektomie). Die kumulativen Inzidenzen wurden aus den Kaplan-Meier Kurven entnommen.

In anderen internationalen Arbeitsgruppen werden bei brusterhaltend operierten Patientinnen folgende Lokalrezidivquoten beschrieben. Kurtz (30) und Mansfield (34) geben nach 5 Jahren 7% Lokalrezidive an, im 10 Jahresabschnitt waren 14% der Frauen betroffen. Fowble (19) kommt in den gleichen Beobachtungszeiträumen auf 8% bzw. 18% Lokalrezidive. Fourquet (18) gibt 7% bzw. 11% Lokalrezidive an, während bei Stotter (51) mit 9% und 19% die höchsten Lokalrezidivquoten beschrieben werden.

In Zusammenschau aller berücksichtigten Studien kommen die verschiedenen Autoren zum Teil doch zu deutlichen Unterschieden in den jeweiligen Häufigkeiten (z.B. Veronesi - Van Dongen). Wie bereits eingangs erwähnt, können die Differenzen aber einerseits durch die in den jeweiligen Studien unterschiedlichen Patientinnenkollektive und auch durch die international nicht einheitlichen Bestimmungsmethoden (z.B. Angabe von absoluten Häufigkeiten; Zusammenfassung von regionären Rezidiven mit generalisierten Rezidiven) von Rezidivhäufigkeiten erklärt werden.

Insgesamt sind unsere Ergebnisse mit der berücksichtigten Literatur vereinbar, wenngleich unsere kumulativen Inzidenzen doch im niedrigen Bereich liegen. Ein Grund dafür ist sicher der relativ hohe Anteil von pT1-Tumoren in unserem Gesamtkollektiv. Es bleibt abzuwarten, ob sich nach längerer Nachbeobachtungszeit auch bei unseren Patientinnen ein signifikant höheres Risiko an Lokalrezidiven für die brusterhaltend operierten Patientinnen ergibt, wie Arriagada (1) und Veronesi (58) beschreiben.

### **4.3 Generalisierte Rezidive im Nachbeobachtungszeitraum**

Nach dem Gesamtüberleben und den lokalen und regionären Rezidiven wurden schließlich univariate und multivariate Analysen hinsichtlich dem Auftreten von generalisierten Erstrezidiven durchgeführt.

Das Alter und den Menopausenstatus betreffend zeigte sich in den univariaten Analysen kein signifikanter Einfluss der operativen Primärtherapie auf das Auftreten von generalisierten Erstrezidiven im Nachbeobachtungszeitraum. Alter und Menopausenstatus hatten auch insgesamt keinen signifikanten Einfluss für das Auftreten von sich erstmalig manifestierenden



Fernmetastasen im Krankheitsverlauf. In der Literatur (14; 60) wird konträr zu unseren Ergebnissen von einem signifikanten Einfluss des Alters berichtet.

Beim Tumorgrading ergab sich für G1 und G3-Karzinome kein signifikanter Unterschied im Auftreten von generalisierten Erstrezidiven nach BET oder Mastektomie. Allerdings hatten Patientinnen mit einem G2-Tumor in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen ein signifikant höheres Risiko ein derartiges Erstrezidiv zu entwickeln. Es scheint sich auch hier zu bewahrheiten, dass generalisierte Rezidive unabhängig von der operativen Lokaltherapie entstehen und als Ausdruck einer bereits bestehenden Mikrometastasierung zu verstehen sind (10; 14). Dass signifikant mehr generalisierte Erstrezidive in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen auftraten, könnte durch die insgesamt ungünstigere Prognose der bereits primär mastektomierten Patientinnen liegen. Insgesamt zeigte sich bei unseren gesamten Patientinnen, dass ein signifikanter Einfluss des Tumorgradings auf das Auftreten von generalisierten Erstrezidiven nachzuweisen war. In der Literatur wird dies bestätigt (10; 60).

In der univariaten Differenzierung der Tumorgröße traten nach brusterhaltender Therapie und Mastektomie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich generalisierter Erstrezidive auf. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Tumorgröße an sich einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von generalisierten Erstrezidiven im Krankheitsverlauf hat. In der Literatur wird dies ebenfalls eindeutig bejaht (14; 60).

In der Auswertung des Lymphknotenstatus traten nach BET und Mastektomie postoperativ keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Fernmetastasen auf. Die univariaten Analysen zeigten aber eindeutig den signifikanten Einfluss des initialen Nodalstatus auf das Auftreten von Fernmetastasen im Nachbeobachtungszeitraum. Der Prognosefaktor Nodalstatus hinsichtlich generalisierter Rezidive ist in der Literatur anerkannt (10; 14; 60).

Berücksichtigt man beide Gesamtgruppen zeigte sich nach BET und Mastektomie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich aufgetretener Fernmetastasen. Auch die multivariate Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss für die operative Primärtherapie.

Die kumulativen, generalisierten Erstrezidive betragen für die BET-Gruppe 9% bzw. 12% (5-Jahre bzw. 10 Jahre) und für die mastektomierten Patientinnen 11% bzw. 17% im gleichen Zeitraum.

Auch bei den generalisierten Erstrezidiven werden in der internationalen Literatur sehr unterschiedliche Darstellungsweisen angewandt. Neben kumulativen Inzidenzen und rezidivfreien Intervallen werden leider sehr häufig absolute Häufigkeiten angegeben. Aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume ist daher eine definitive Vergleichbarkeit nicht möglich. Auf eine tabellarische Darstellung wie beim Gesamtüberleben wurde daher verzichtet. Wie bei den loko-regionären Rezidiven werden die Ergebnisse der verschiedenen Autoren daher einzeln erläutert.

Fisher (15; 17) beschreibt für die 5- bzw. 8-jährige Nachbeobachtung eine kumulative Inzidenz an generalisierten Erstrezidiven von 9% bzw. 19% für die mastektomierten Patientinnen und 10% bzw. 23% für brusterhaltend therapierte Frauen. In der 20-jährigen Langzeitbeobachtung (12) ergaben sich Rezidivfreiheiten hinsichtlich eines generalisierten Erstrezidives von 49% (Mastektomie) und 46% (BET). Ein signifikanter Unterschied nach brusterhaltender Therapie und Mastektomie wurde nicht festgestellt.

Veronesi (57) beschreibt kumulative 5-bzw. 10-Jahreswahrscheinlichkeiten eines generalisierten Rezidives von 12% bzw. 20% für brusterhaltend operierte Patientinnen. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich mit den mastektomierten Patientinnen. Leider sind die entsprechenden kumulativen Inzidenzen für die Mastektomiegruppe nicht angegeben. Im 20-jährigen Verlauf kommt Veronesi (58) zu keinem relevanten Unterschied beider primärer Operationsverfahren. Der prozentuale Anteil von Fernmetastasen in der BET-Gruppe betrug hierbei 23% während 24% der mastektomierten Patientinnen betroffen waren.

Sarrazin (45; 46) kommt im postoperativen 5-Jahreszeitraum zu 12% generalisierten Rezidiven in der BET-Gruppe und zu 18% derartiger Rezidive in der Mastektomiegruppe. Im 10-jährigen Beobachtungszeitraum ergeben sich schließlich prozentuale Anteile von 26% (BET) und 27% (Mastektomie). Ein signifikanter Unterschied bestand im 5- und 10-Jahresverlauf nicht.

Van Dongen (54) kommt in der EORTC-Studie zu einem Ergebnis von 30% metastasierten Karzinomen in der BET-Gruppe und 26% in der Mastektomie-Gruppe. Im 10-jährigen Zeitabschnitt betrugen die prozentualen Anteile 40% (BET) und 34% (Mastektomie). Auch

bei van Dongen konnte kein signifikanter Unterschied der beiden operativen Primärtherapien festgestellt werden.

Im 4-jährigen postoperativen Verlauf kam es in der von Rauschecker (39) veröffentlichten Arbeit zu je 13% Fernmetastasen bei den brusterhaltend operierten Frauen und den mastektomierten Patientinnen, nach 8 Jahren (40) werden kumulative Inzidenzen von jeweils 20% (Prozentsätze aus der kumulativen Inzidenz-Kurve graphisch bestimmt) für beide Operationsverfahren angegeben.

Lichter (32) und Jacobson (25) geben in ihren 5 und 10-Jahresergebnissen Inzidenzen hinsichtlich Fernmetastasen von 16% und 22% für die BET-Gruppe an, bei den mastektomierten Patientinnen betrug der hiervon betroffene Frauenanteil 14% bzw. 20%.

In Zusammenschau aller berücksichtigten Veröffentlichungen unterscheiden sich die angegebenen prozentualen Fernmetastasierungen doch deutlich. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnungen der jeweiligen Häufigkeiten ist aber wie bereits erwähnt der direkte Vergleich der Resultate oft nicht sinnvoll, da ein Vergleich von absoluten Häufigkeiten mit kumulativen Inzidenzen statistisch keinen Sinn macht. Insgesamt sind die Fernmetastasierungsraten unserer Patientinnen mit den angegebenen Häufigkeiten in der Literatur vereinbar, wenngleich sich unsere Ergebnisse tendenziell im Bereich niedriger Metastasierungsraten bewegen. Auch hier soll noch einmal erwähnt werden, dass der Anteil der pT1-Tumore in unserem Gesamtkollektiv sehr hoch ist.

In der Kernaussage aller Veröffentlichungen, wonach kein signifikanter Einfluss der primären Operationsart auf das Auftreten von generalisierten Rezidiven zu finden ist, stimmen auch unsere Ergebnisse vollkommen überein.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die postoperativen Verläufe von 1574 Patientinnen untersucht, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren, und je zur Hälfte brusterhaltend oder durch eine Mastektomie primär operativ therapiert wurden. Die Auswahl der Frauen erfolgte durch eine „Matched-pair“ Bildung, wobei in erster Linie die Einflussfaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstatus berücksichtigt wurden. Das TNM-Stadium der beiden gebildeten Gruppen war identisch. Des Weiteren wurde bei der Paarbildung versucht, weitgehend vergleichbare Altersverteilungen, Gradingeinteilungen und auch einen möglichst gleichen Menopausenstatus zu berücksichtigen. Die somit gebildeten 787 Patientinnenpaare wurden anschließend hinsichtlich des postoperativen Gesamtüberlebens und aufgetretener lokaler, regionärer und generalisierter Erstrezidive untersucht und die operativen Primärtherapien in univariaten und multivariaten Analysen retrospektiv miteinander verglichen. Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patientinnen betrug 58 Monate.

Die postoperative 5-Jahresüberlebensrate in der Gruppe der brusterhaltend operierten Patientinnen war 94%, bei den durch Mastektomie operierten Frauen betrug die 5-JÜR 93%. Im postoperativen 10-Jahresabschnitt ergaben sich Überlebensraten von 84% (BET) bzw. 81% (ME). Der Vergleich beider Operationsverfahren war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,29$ ).

Beim Vergleich der brusterhaltend operierten Frauen mit den mastektomierten Patientinnen unter Berücksichtigung der Tumorgröße (pT1a, pT1, pT1c, pT2), des Lymphknotenstatus (kein Lymphknotenbefall, 1-3 befallene Lymphknoten, 4-9 befallene Lymphknoten), des Tumorgradings (G1, G2, G3), des Alters (<50 Jahre, 50-70Jahre, >70 Jahre) und des Menopausenstatus der Patientinnen (Prä/Perimenopause, Postmenopause) ergaben die statistischen Berechnungen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der beiden primären Operationsverfahren im postoperativen Gesamtüberleben.

Bei den loko-regionären Rezidiven betrugen die 5-Jahresrezidivfreiheiten bei den brusterhaltend operierten Patientinnen 93%, bei den abladierten Patientinnen waren es 92%. Die entsprechenden 10-Jahresrezidivfreiheiten betrugen 84% (BET) und 90% (ME). Auch

hier zeigte sich zwischen beiden Gesamtgruppen kein signifikanter Unterschied, wenn primär brusterhaltend vorgegangen wurde oder eine Mastektomie erfolgte ( $p=0,13$ ).

Bei der Differenzierung der Tumorgröße, des Tumorgradings, des Alters der Patientinnen und des Menopausenstatus der Frauen errechnete sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von loko-regionären Erstrezidiven. Allerdings hatten die initial nodal-negativen Patientinnen aus der BET-Gruppe ein signifikant höheres Risiko an einem loko-regionären Erstrezidiv zu erkranken ( $p=0,02$ ).

Die Überlebensraten für 5-Jahre Rezidivfreiheit von einem generalisierten Erstrezidiv betragen in der BET-Gruppe 91%, in der Gruppen der mastektomierten Frauen 89%. Im postoperativen 10-Jahresabschnitt betragen die prozentual hiervon rezidivfreien Frauen 88% (BET) bzw. 83% (ME). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gesamtgruppen ( $p=0,09$ ).

Bei der Differenzierung der aufgetretenen generalisierten Erstrezidive in Abhängigkeit von der Tumorgröße, dem Lymphknotenstatus, dem Patientinnenalter und dem Menopausenstatus ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Beim Tumorgrading kam es bei den G2 Tumoren aus der Mastektomiegruppe zu signifikant ( $p=0,04$ ) mehr generalisierten Erstrezidiven im Nachbeobachtungszeitraum, während bei den G1 und G3-Tumoren kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse die bereits zahlreich veröffentlichten Studien, in denen die brusterhaltende Therapie mit der Mastektomie hinsichtlich dem Gesamtüberleben verglichen wird. Die lokale Primärtherapie scheint somit die Überlebensprognose nicht zu beeinflussen. Vielmehr scheint sich zu bewahrheiten, dass eine bereits zum Operationszeitpunkt bestehende (aber nicht nachweisbare) Mikrometastasierung den postoperativen Verlauf der Patientinnen maßgeblich bestimmt.

Bei den lokalen, regionären und generalisierten Erstrezidiven ist ein Vergleich mit der Literatur nur schwierig möglich, da im Gegensatz zum Gesamtüberleben international keine einheitliche Darstellungsweise existiert.

Insgesamt spiegeln die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (5 bzw. 10 Jahresüberlebensraten; kumulative loko-regionäre/generalisierte Erstrezidive) im Vergleich mit der internationalen Literatur gute Behandlungserfolge wieder und bestätigen die bereits vorliegenden Studien, in

denen die brusterhaltende Therapie verglichen mit der primären Mastektomie bei richtiger Indikationsstellung im postoperativen Gesamtüberleben der Patientinnen als gleichwertig anzusehen ist.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt.....	20
Tabelle 2: Menopausenstatus der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt .....	21
Tabelle 3: Tumorgrößenverteilung.....	22
Tabelle 4: Lokalisation der Tumoren .....	23
Tabelle 5: Histologie der Tumoren .....	24
Tabelle 6: Grading der Tumoren .....	25
Tabelle 7: Hormonrezeptorstatus .....	26
Tabelle 8: Histologische Resektionsrandbeurteilung.....	27
Tabelle 9: Verteilung der operativ entfernten Lymphknoten .....	28
Tabelle 10: Lymphknotenstatus in der pTNM-Klassifikation .....	29
Tabelle 11: Tumorbefall der entfernten Lymphknoten .....	30
Tabelle 12: Lymphangiosis carcinomatosa .....	31
Tabelle 13: Hämangiosis carcinomatosa.....	31
Tabelle 14: Postoperative Nachbeobachtungszeit.....	33
Tabelle 15: Todesursachenverteilung.....	34
Tabelle 16: Multivariate Regressionsanalyse zum Gesamtüberleben.....	78
Tabelle 17: Multivariate Analyse bzgl. loko-regionärer Erstrezidive.....	79
Tabelle 18: Multivariate Regressionsanalyse bzgl. generalisierter Erstrezidive.....	80
Tabelle 19: Vergleich der 5 bzw. 10 Jahresüberlebensraten internationaler Studien .....	84

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Postoperatives Gesamtüberleben beider Gesamtgruppen .....	35
Abbildung 2: Postoperatives Gesamtüberleben der < 50 Jahre alten Patientinnen.....	36
Abbildung 3: Postoperatives Gesamtüberleben der 50-70 Jahre alten Patientinnen.....	37
Abbildung 4: Postoperatives Gesamtüberleben der >70 Jahre alten Patientinnen.....	38
Abbildung 5: Postoperatives Gesamtüberleben der prä/perimenopausalen Patientinnen .....	39
Abbildung 6: Postoperatives Gesamtüberleben der postmenopausalen Patientinnen.....	40
Abbildung 7: Postoperatives Gesamtüberleben nach pT1b-Tumoren .....	41
Abbildung 8: Postoperatives Gesamtüberleben nach pT1c-Tumoren.....	42
Abbildung 9: Postoperatives Gesamtüberleben nach pT2-Tumoren .....	43
Abbildung 10: Postoperatives Gesamtüberleben nach G1-Tumoren.....	44
Abbildung 11: Postoperatives Gesamtüberleben nach G2-Tumoren.....	45
Abbildung 12: Postoperatives Gesamtüberleben nach G3-Tumoren.....	46
Abbildung 13: Postoperatives Gesamtüberleben nach GX-Tumoren .....	47
Abbildung 14: Postoperatives Gesamtüberleben der nodal-negativen Patientinnen.....	48
Abbildung 15: Postoperatives Gesamtüberleben nach 1-3 befallenen Lymphknoten .....	49
Abbildung 16: Postoperatives Gesamtüberleben nach 4-9 befallenen Lymphknoten .....	50
Abbildung 17: Loko-regionäre und generalisierte Rezidive beider Gesamtgruppen.....	51
Abbildung 18: Loko-regionäre Erstrezidive beider Gesamtgruppen .....	53
Abbildung 19: Loko-regionäre Erstrezidive bei den prä/perimenopausalen Patientinnen.....	55
Abbildung 20: Loko-regionäre Erstrezidive bei den postmenopausalen Patientinnen .....	56
Abbildung 21: Loko-regionäre Erstrezidive nach pT1a,b,c-Tumoren.....	57
Abbildung 22: Loko-regionäre Erstrezidive nach pT2-Tumoren.....	58
Abbildung 23: Loko-regionäre Erstrezidive nach G1-Tumoren .....	59
Abbildung 24: Loko-regionäre Erstrezidive nach G2-Tumoren .....	60
Abbildung 25: Loko-regionäre Erstrezidive nach G3-Tumoren .....	61
Abbildung 26: Loko-regionäre Erstrezidive der nodal-negativen Patientinnen.....	62
Abbildung 27: Loko-regionäre Erstrezidive bei 1-3 befallenen Lymphknoten .....	63
Abbildung 28: Loko-regionäre Erstrezidive bei 4-9 befallenen Lymphknoten .....	64
Abbildung 29: Generalisierte Erstrezidive der beiden Gesamtgruppen.....	65
Abbildung 30: Generalisierte Erstrezidive bei den prä/perimenopausalen Patientin.....	67
Abbildung 31: Generalisierte Erstrezidive bei den postmenopausalen Patientinnen.....	68



Abbildung 32: Generalisierte Erstrezidive nach pT1a,b,c-Tumoren .....	69
Abbildung 33: Generalisierte Erstrezidive nach pT2-Tumoren .....	70
Abbildung 34: Generalisierte Erstrezidive nach G1-Tumoren.....	71
Abbildung 35: Generalisierte Erstrezidive nach G2-Tumoren.....	72
Abbildung 36: Generalisierte Erstrezidive nach G3-Tumoren.....	73
Abbildung 37: Genralisierte Erstrezidive der nodal-negativen Patientinnen.....	74
Abbildung 38: Generalisierte Erstrezidive bei 1-3 befallenen Lymphknoten.....	75
Abbildung 39: Generalisierte Erstrezidive bei 4-9 befallenen Lymphknoten.....	76

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Arriagada R, Le MG, Guinebretiere JM, Dunant A, Rochard F, Tursz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14 (11): 1617-1622.
- [2] Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14 (5): 1558-1564.
- [3] Bässler R. Pathologie der Brustdrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, editors. *Spezielle pathologische Anatomie*. Berlin-Heidelberg-New York., Springer Verlag 1978.
- [4] Blichert TM, Andersen JA, Overgaard M. 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 1992; 11: 19-25.
- [5] Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11 (3): 359-377.
- [6] Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11 (1): 137-145.
- [7] Consensus Conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254: 3461-3463.
- [8] Cox DR. Regression models and life tables. *J.R. Statist.Soc.* 1972; 34: 187-200.

- [9] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The Value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- [10] Epstein AH, Connolly JL, Gelman R, Schnitt SJ, Silver B, Boyages J et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989; 17: 755-760.
- [11] Ferlay J. International Agency for Research on Cancer. Genf, World Health Organisation 2001.
- [12] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1233-1241.
- [13] Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333 (22): 1456-1461.
- [14] Fisher B, Anderson S, Fisher ES, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-331.
- [15] Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312 (11): 665-673.
- [16] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347 (8): 567-575.

- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (2): 269-277.
- [20] Gibis B. Das Mammographie-Screening als Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung. Nomos, Baden-Baden., 1997.
- [21] Halstedt WS. Operations for carcinoma of the breast. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1891; 2: 277-280.
- [22] Heidenhain L. Über die Ursachen der lokalen Krebsrezidive nach Amputat. mammae. *Arch Klin Chir* 1889; 39 97-166.
- [23] Hendrick RE. Benefit of screening mammography in women ages 40-49: A meta-analysis of new randomized controlled trial results. American Cancer Society Workshop on Guidelines for Breast Cancer Detection. 1997.
- [24] IARC. Incidence, mortality and prevalence database. Genf, World Health Organisation 2003.
- [25] 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.

- [26] Kaplan EL Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J.Am.Stat.Assoc.* 1958; 53: 457-481.
- [27] Kaufmann M, Engel K, von Fournier D, Kubli F. Prognostic Factors in Primary Breast cancer. In: Kubli F, editor. *Breast diseases*. Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag 1989.
- [28] Kaufmann M. Therapie des primären Mammakarzinoms (Bericht der Internationalen Konsensus Konferenz in St. Gallen im Februar 1998). *Deutsches Ärzteblatt* 1998; Heft 33 (1998) A-1977.
- [29] Keynes G. Conservative treatment of cancer of the breast. *British medical journal* 1937; 2: 643-647.
- [30] Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989;; 63: 1912-1917.
- [31] Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990; 8 (4): 591-598.
- [32] Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, Jr., d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10 (6): 976-983.
- [33] Mac Millan RD, Purushotham A, George WD. Local recurrence after breast-conserving surgery for breast cancer. *Br J Surg* 1996; 83 (2): 149-155.
- [34] Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75 (9): 2328-2336.

- [35] Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909-919.
- [36] Peto R, Pike M, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV et al. Design and analysis of randomized clinical trials which require prolonged observations of each patient: II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
- [37] Peyrilhe B. *Dissertatio academica de cancro*. Antwerpen 1775.
- [38] Pierquin B, Huart J, Raynal M, Otmezguine Y, Calitchi E, Mazon JJ et al. Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). *Radiother Oncol* 1991; 20 (1): 16-23.
- [39] Rauschecker HF, Gatzemeier W, Sauer R, Seegenschmiedt MH, Schauer A, Ummenhofer L et al. Initial results of the Project of the German Breast Cancer Study Group on "Breast saving therapy of the small breast cancer". *Chirurg* 1992; 63 (6): 495-500.
- [40] Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C et al. Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur J Cancer* 1998; 34 (3): 315-323.
- [41] Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Rose MA, Love S et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14 (1): 3-10.
- [42] Recht A. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery. In: Harris JR (ed) *Diseases of the breast*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.
- [43] Recht A, Schnitt S, Connolly JL, Rose C, Silver B, Come S et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989; 16: 3-9.

- [44] Sant M. Survival of Women with Breast Cancer in Europe: Variation with age, year of diagnosis and country. *Int J Cancer* 1998; 77: 679-683.
- [45] Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso G, Petit JY, Lacour J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984; 53 (5): 1209-1213.
- [46] 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.
- [47] Schmoor C, Olschewski M, Sauerbrei W, Schumacher M. Long-term follow-up of patients in four prospective studies of the German Breast Cancer Study Group (GBSG): A summary of key results. *Onkologie* 2002; 25 (2): 143-150.
- [48] Singletary AC, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3628-3636.
- [49] Spitalier JM, Kurtz J, Almaric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C et al. Long-Term Survival Following Breast-Conserving Therapy in Comparison to Radical Surgical Treatment: An Overview. In: Kubli F, editor. *Breast Diseases*. Berlin., Springer Verlag. 1989.
- [50] Statistisches Bundesamt. *Todesursachenstatistik 2001*. Berlin, 2001.
- [51] Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989; 64 (11): 2217-2225.
- [52] Tumorzentrum München. *Manual Mammakarzinome, 8. Auflage*. München, 2001.

- [53] UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4. Aufl., 2. Revision und TNM Suppl (1993) ed. Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag 1992.
- [54] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D et al. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J natl Cancer Inst* 2000; 92 (14): 1143-1150.
- [55] van-Dongen JA ,Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F 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; 1992; 11: 15-18.
- [56] Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22 (9): 1085-9.
- [57] Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26 (6): 668-670.
- [58] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1227-1232.
- [59] Veronesi U, Del Vecchio M, Greco M, Luini A, Muscolino G, Rasponi A et al. Conservative treatment for breast cancer of limited extent. Results of a randomized trial. *Isr J Med Sci* 1981; 17 (9-10): 928-31.
- [60] Veronesi U, Del Vecchio M, Saccozzi R, 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: 19-27.



- [61] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305 (1): 6-11.
- [62] Volkmann R. *Beitrag zur Chirurgie*. Leipzig, 1875.
- [63] Wald N, Chamberlain J, Hackshaw A. Consensus conference on breast cancer screening. Paris, February 4-5, 1993. Report of the Evaluation Committee. *Oncology* 1994; 51 (4): 380-389.
- [64] WHO. *International histological classification of tumors No2: Histological typing of breast tumors*. 2nd edition. Geneva, World Health Organisation, 1981.
- [65] Wittekind C. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, 5. Aufl. Heidelberg, Springer Verlag, 1997.

## **Curriculum vitae**

### **Persönliche Daten:**

Name: Roland Muggendorfer  
Geburtsdatum: 24.12.1973  
Geburtsort: Kelheim  
Familienstand: verheiratet mit Karin Muggendorfer, geb. Lask  
Kinder: Felix Muggendorfer; geb. 12.3.2003  
Eltern: Franziska Muggendorfer; Hausfrau  
Siegfried Muggendorfer; Schlosser  
Geschwister: Siegfried Muggendorfer; Bilanzbuchhalter  
Karin Muggendorfer; Grundschullehrerin

### **Schulbildung:**

1980-1984 Grundschule Kelheimwinzer  
1984-1993 Donau-Gymnasium Kelheim

### **Zivildienst:**

08/1993-10/1994 Rettungsdienst; BRK-Kelheim

### **Hochschulstudium:**

11/1994-10/2001 Studium der Humanmedizin an der LMU-München

### **Ärztliche Prüfungen:**

09/1996 Ärztliche Vorprüfung  
09/1998 I. Staatsexamen  
09/2000 II. Staatsexamen  
10/2001 III. Staatsexamen

### **Praktisches Jahr:**

Pädiatrie	Prof. Dr. med. Reinhardt Dr. von Haunersches Kinderspital München
Innere Medizin	Dr. med. Lindlbauer Städtisches Krankenhaus München-Harlaching Abteilung für Kardiologie
Chirurgie	Prof. Dr. med. Höcherl Städtisches Krankenhaus München-Schwabing Abt. für Traumatologie und Wiederherstellungschirurgie

### **Arzt im Praktikum:**

12/2001-03/2002	Prof. Dr. med. Kreuser Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg Medizinische Klinik IV; Hämatologie/Onkologie
04/2002-5/2003	Dr. med. B. Schießl Caritas Krankenhaus St. Josef Regensburg Klinik für Innere Medizin I

### **Assistenzarzt:**

Seit 06/2003	Dr. med. B. Schießl Caritas Krankenhaus St. Josef Regensburg Klinik für Innere Medizin I
--------------	--