

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. E. Dühmke

**Mammakarzinom - Adjuvante Mitbestrahlung der
Lymphabflussgebiete nach Mastektomie oder Brusterhaltender
Operation, Wirksamkeit und Verträglichkeit**

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

Vorgelegt von Eva Elstrup Jensen
aus Vordingborg, DK
Jahr 2005

Mit Genehmigung der Medizinische Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Dühmke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Willgeroth

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Frau Dr. (Univ. Padua) P. Schaffer

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2005

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
1.1	Einführung in die Epidemiologie und Prognose des Mammakarzinoms.....	7
1.2	Therapie – derzeitige Empfehlungen	8
1.2.1	Operative Therapie	10
1.2.2	Strahlentherapie	11
2	PROBLEMSTELLUNG	15
3	MATERIAL UND METHODEN	17
3.1	Patientenauswahl	17
3.2	Verfahrensabweichungen	18
3.3	Dokumentation und Auswertung	18
3.4	Stichprobengröße.....	19
3.5	Zielvariable und Statistik	19
3.5.1	Definitionen.....	19
3.5.2	Statistik	20
4	ERGEBNISSE	21
4.1	Patientenkollektiv	21
4.1.1	Allgemeine Verteilung.....	21
4.1.2	Tumorbezogene Verteilung	22
4.1.3	Operationsbezogene Verteilung	25
4.1.4	Strahlentherapie	27
4.2	Therapieerfolg.....	29
4.2.1	Einzelfaktoranalysen.....	33
4.2.2	Indikation und Vergleich mit heutigen Standards.....	37
4.2.3	Strahlentherapie und Chemotherapie	42
5	VERTRÄGLICHKEIT.....	45
6	DISKUSSION	48
7	ZUSAMMENFASSUNG	56
8	LITERATURVERZEICHNIS	59

9	ANHÄNGE	65
Anhang 1:	Danksagungen	66
Anhang 2:	Abkürzungsverzeichnis.....	67
Anhang 3:	Datenerhebung.....	68
Anhang 4:	Lebenslauf.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Lymphknotenbestrahlung	21
Tabelle 2:	Allgemeine demografische Verteilung	22
Tabelle 3:	Tumorbezogene Verteilung	24
Tabelle 4:	T-Status nach Behandlungsjahren	25
Tabelle 5:	Nodalstatus nach Behandlungsjahren	25
Tabelle 6:	Operationstypen nach Behandlungsjahren.....	26
Tabelle 7:	Operationsbezogene Verteilung	26
Tabelle 8:	Verteilung auf Behandlungsjahre.....	29
Tabelle 9:	Rezidive.....	30
Tabelle 10:	Lokalisation der regionären Rezidiven.....	31
Tabelle 11:	Hazard-Ratio	33
Tabelle 12:	Axilläre Bestrahlung nach heutigem Standard.....	38
Tabelle 13:	Zusammenhang zwischen axillärer Lymphknotenbestrahlung und Anzahl der entnommenen Lymphknoten	40
Tabelle 14:	HSI- (supra-infraclavikulär-Hals) Bestrahlung nach heutigem Standard	40
Tabelle 15:	Parasternale Bestrahlung nach heutigem Standard	41
Tabelle 16:	Parasternale Lymphknotenbestrahlung und Chemotherapie.....	42
Tabelle 17:	Parasternale Lymphknotenbestrahlung und Chemotherapieprotokoll	43
Tabelle 18:	Nebenwirkungen.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tangentialer 3-dimensionaler Keilfilterplan auf Zentralstrahlebene nach brusterhaltender Operation (BET) ("Kleine Zange").....	12
Abbildung 2: Feldgrenzen.....	13
Abbildung 3: Bestrahlung der Restbrustdrüse nach BET einschließlich des parasternalen Lymphabflusses ("Große Zange"), 3-dimensionale Planung	14
Abbildung 4: Mamma/Thoraxwand Bestrahlungsplanung	27
Abbildung 5: Strahlenquellen, Mammabestrahlung	28
Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben bei lokoregionärer Bestrahlung im Vergleich zur lokalen Strahlentherapie	32
Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben nach T-Status	34
Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben nach Lymphknotengruppe	35
Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Tumorsitz	36
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Altersgruppen.....	37
Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben bei bestehender Indikation zur axillären Lymphknotenbestrahlung	39
Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben bei bestehender Indikation zur parasternalen Lymphknotenbestrahlung	42
Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben nach Chemotherapie	44
Abbildung 14: Häufigste Nebenwirkungen.....	47

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung in die Epidemiologie und Prognose des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Aus einer Inzidenz von 110 neuen Fällen per 100.000 Frauen in Deutschland ergibt sich, dass etwa jede zehnte deutsche Frau im Laufe ihres Leben an einem Mammakarzinom erkranken wird [1]. Daten der Münchener Feldstudie [1] ergeben ein mittleres Erkrankungsalter von 61,4 Jahren, etwa die Hälfte aller Brustkrebspatientinnen erkranken zwischen dem fünfzigsten und siebzigsten Lebensjahr. Ungefähr die Hälfte der Fälle haben bei der Erstdiagnose einen pT1-Tumor, für welchen das 5- und 10-Jahresüberleben 91 bzw. 82% beträgt. Für pT2-Tumoren beträgt das 5- und 10-Jahresüberleben 78 bzw. 63%, für pT3 62 und 41% und für pT4-Tumoren sind es 47 und 31% [1].

Neben der Tumorgröße sind die wichtigsten Prognosefaktoren nach wie vor die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten, das Tumorigradung, der histologische Subtyp, die peritumorale Lymphgefäßinvasion und der Steroid-Hormonrezeptorstatus, hierbei korrelieren die Anzahl der befallenen Lymphknoten direkt mit der Überlebenszeit [1,2]. Bei negativem Lymphknotenstatus beträgt das 5- und 10-Jahresüberleben 95 bzw. 86%, wogegen bei 10 oder mehr befallenen Lymphknoten nur 48 bzw. 27% erreicht werden [1]. Von den in neuerer Zeit untersuchten Prognosefaktoren haben sich bis jetzt der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und sein Inhibitor bewährt, der immunzytochemische Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark [2], sowie insbesondere das HER-2/neu-Onkoprotein.

Zwei konkurrierende Ansichten bezüglich der Krankheitsdynamik des Mammakarzinoms beherrschten lange die wissenschaftliche Diskussion. Diese waren im Einzelnen die Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts entstandene "Halsteddoktrin", die besagt, dass das Mammakarzinom ein lokaler Prozess ist, der auch durch lokale, radikale Maßnahmen zu kontrollieren ist, um eine Fernmetastasierung zu vermeiden. Diese Ansicht führte über Jahrzehnte zu sehr ausgedehnten Operationen, wie die radikale Mastektomie nach Halsted, bei der sowohl die Brustdrüse, axilläre Lymphknoten wie auch die Musculi Pectoralis

major et minor entfernt wurden; zusätzlich wurden alle Patientinnen nachbestrahlt. In den achtziger Jahren entstand die "Fisherdoktrin" in den Vereinigten Staaten. Nach Bernard Fisher ist das Mammakarzinom eine im Wesentlichen systemische Erkrankung, die durch das Entstehen von Lokalrezidiven im Verlauf nicht beeinflusst wird. Diese These gab der Chemotherapie den Vorrang und häufig wurde auf eine Strahlentherapie verzichtet. Beide Thesen gelten heute als überholt. Durch die Veröffentlichung einer Mehrzahl an wissenschaftlichen Arbeiten, konnte gezeigt werden, dass eine Synthese der beiden Theorien wohl eher zutreffend ist.

1.2 Therapie – derzeitige Empfehlungen

Die heutige Primärtherapie erster Wahl bei kleinen Tumoren ist die brusterhaltende Operation (Tumorektomie/Lumpektomie/Segmentresektion) mit zusätzlicher Operation der Axilla, die axilläre Lymphonodektomie, bei der die Level 1+2 entfernt werden sollten. In großen Zentren bzw. im Rahmen von Studien kann auch nur der sentinel-LK (Wächter LK) entfernt werden.

4-6 Wochen nach der Operation ist die Durchführung einer perkutanen, adjuvanten Bestrahlung der Restbrust und, in Abhängigkeit vom Befallsmuster, die Strahlentherapie der Lymphabflusswege Standard [3,4]. Dass die organerhaltende Therapie der Mastektomie gleichwertig ist, wurde in der 1976 begonnenen NSABP-Studie B-06, die in den neunziger Jahren ausgewertet wurde, gezeigt [5-7]. Die adjuvante Bestrahlung nach brusterhaltender Operation wird weltweit als Standardtherapie eingesetzt [4,8,9]. Eine Gruppe von low-risk Patientinnen, bei denen auf die postoperative Bestrahlung eventuell verzichtet werden könnte, wurde noch nicht identifiziert.

Durch die adjuvante Bestrahlung wird die Rate der lokoregionären Rezidive auf etwa ein Drittel gesenkt [7,10]. Nicht alle Studien mit postoperativer Strahlentherapie nach BET (brusterhaltender Therapie) konnten einen Überlebensvorteil nach Bestrahlung zeigen. Es liegen jedoch Ergebnisse aus einer Metaanalyse [11] von drei Studien mit Mammakarzinom-Patientinnen im Frühstadium vor, die eine kleine Reduktion der 5- und 10-Jahres Sterblichkeit nach postoperativer Bestrahlung belegen. Zudem wurde ein erhöhtes Metastasierungsrisiko für Patientinnen mit einem Lokalrezidiv in einer

retrospektiven [12] sowie einer neueren, prospektiven Studie [13] nachgewiesen, jedoch ohne die Frage zu beantworten, ob ein erhöhtes Metastasierungsrisiko mit einem Lokalrezidiv ursächlich zusammenhängt oder eher als Ausdruck der generell besonderen Aggressivität lokalrezidivierender Tumoren zu werten ist. Diese Fragestellung wurde an Patientinnen nach BET in einer größeren, retrospektiven Studie [14] untersucht. In dieser Studie wurde fünf Jahre nach der Primärtherapie im Kollektiv von Patientinnen, die bereits ein Lokalrezidiv erlebt hatten, eine Zunahme von Fernmetastasen festgestellt. Bei Patientinnen ohne Lokalrezidiv war eine solche Zunahme nicht zu beobachten. Der Autor wertet die Ergebnisse als Ausdruck dafür, dass Lokalrezidive als Reservoir von Tumorzellen dienen, die ausschwemmen, um im späteren Verlauf als Fernmetastasen aufzutreten. Insgesamt war das Metastasierungsrisiko bei Patientinnen mit einem Lokalrezidiv erhöht, und das Überleben insgesamt signifikant kürzer.

Bei ungefähr einem Drittel [3] aller Mammakarzinom-Patientinnen ist die modifizierte radikale Mastektomie indiziert, z.B. bei einem schlechten Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust (großer Tumor/kleine Brustdrüse) Multifokalität oder bei Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms.

Die adjuvante Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie wurde jahrelang kontrovers diskutiert. Wesentliche Beiträge zu den heutigen Empfehlungen lieferten die Danish Breast Cancer Cooperative Group [21], die Vancouver-Studie [16] sowie eine Metaanalyse der "Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group" [17]. Die beiden klinischen Studien zeigten, neben einer deutlichen Reduktion der Lokalrezidivrate, bei prämenopausalen, nodal positiven Patientinnen auch einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Allerdings wurde die dänische Studie dafür kritisiert, die Entfernung von zu wenigen axillären Lymphknoten, sowie den Einsatz einer unkonventionell niedrig dosierten Chemotherapie akzeptiert zu haben. Hiermit wären die Risikofaktoren der Patientinnen zu hoch angesetzt und die Wirksamkeit der Strahlentherapie überschätzt. Die Ergebnisse der dänischen Studie wurde durch ein ähnliches Setting [15] bei postmenopausalen Patientinnen mit einer systemischen Therapie mit Tamoxifen, bestätigt. In der Metaanalyse wurden die Ergebnisse aus 40 Strahlentherapiestudien ohne Rücksicht auf Nodal- oder Menopausestatus zusammengetragen [17]. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil bei den bestrahlten

Patientinnen, der leider durch eine erhöhte Mortalität aus anderen Ursachen ausgeglichen wurde. Es wird vermutet, dass die erhöhte, nicht-Mammakarzinom bedingte Mortalität auf ältere Bestrahlungstechniken mit daraus folgender höherer Strahlendosis speziell auf Herz und herznahe Gefäße zurückzuführen ist.

Die Indikation zur Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie wird [4,8,18] bei T3/T4-Tumoren, Lymphangiosis carcinomatosa (Gefäßeinbruch), R1/R2-Resektion, einem Resektionsrand kleiner als 5 mm, mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten und Alter<35 gestellt [4,8,18].

In Abhängigkeit von den individuellen prognostischen Faktoren kann eine systemische adjuvante Chemo- oder Hormontherapie indiziert sein. Der heutige Consensus sieht vor, dass eine Strahlentherapie nach einer systemischen Therapie (Chemotherapie) erfolgen sollte, wenn die Patientin Risikofaktoren für eine systemische Metastasierung aufweist, wie z. B. prämenopausaler Status, negativer Hormonrezeptorstatus oder multiple befallene axilläre Lymphknoten. Eine antihormonelle Therapie kann gleichzeitig zur Strahlentherapie erfolgen.

Die neoadjuvante Chemotherapie hat sich im Falle eines inflammatorischen oder primär inoperablen Karzinoms, um ein Downstaging zu erreichen, etabliert [19]. Sie hat den Vorteil, dass die Wirksamkeit der Therapie im individuellen Krankheitsverlauf der Patientin beobachtet und diese ggf. geändert werden kann. Eine Strahlentherapie sollte auf jeden Fall der Operation folgen und dem Tumorausgangsstadium, gemäß den bekannten Richtlinien, angepasst werden.

1.2.1 Operative Therapie

Das operative Verfahren im "Tumorzentrum München" umfasst eine R0-Resektion des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand von mehr als 1 mm für die invasive Tumorkomponente und 5-10 mm für die intraduktale Tumorkomponente [3]. Im Falle mehrmaliger Nachresektion ohne das eine vollständige Tumorentfernung zu erreichen ist, erfolgt die Mastektomie. Zudem kann, auch wenn die Indikation zur Brusterhaltung gegeben ist, die Mastektomie der bevorzugte Eingriff sein, wenn mit Wiederaufbauplastik ein besseres ästhetisches Ergebnis zu erwarten ist als nach brusterhaltender Therapie. Kontraindikationen zur Organerhaltung stellen multizentrische Karzinome, inflammatorisches Karzinom und Lymphangiosis carcinomatosa dar [3]. Bei der axillären

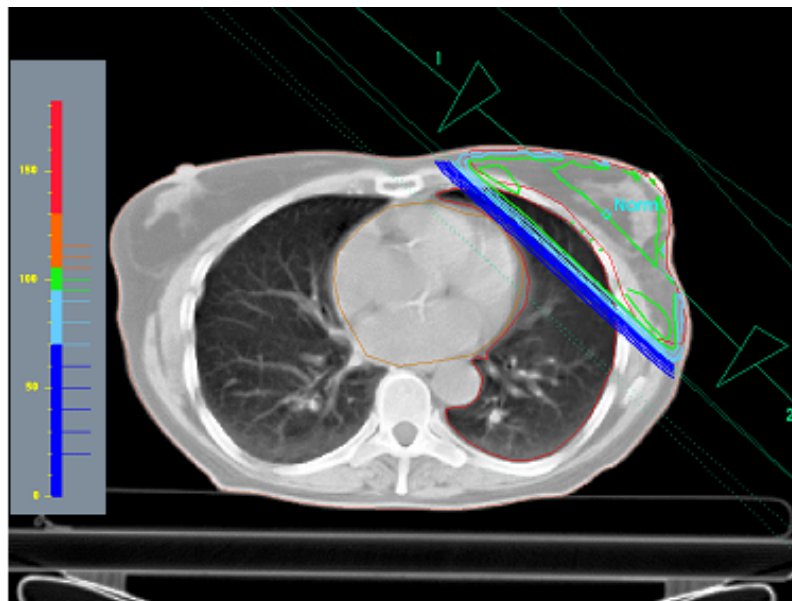
Lymphonodektomie werden derzeit die Level I und II reseziert. Nur falls Level II befallen ist, kann Level III mitreseziert werden. Die Voraussetzung für eine aussagekräftige N-Klassifikation ist die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten [3]. Obwohl die Sentinellymphknoten-Biopsie sich bereits als aussagefähig bezüglich des axillären Lymphknotenbefalls erwiesen hat, gilt nach wie vor das komplette axilläre Staging als Standard, bis adäquate Überlebensdaten aus randomisierten Studien vorliegen. Außerhalb von spezialisierten Zentren, wird das Sentinelverfahren derzeit nur in prospektiven Studien eingesetzt [3].

1.2.2 Strahlentherapie

Bestrahlung der Restbrust nach Brusterhaltender Operation (BET)

Zielvolumina sind der gesamte Restdrüsenkörper mit Einschluss der kompletten Operationsnarbe inklusive axillärem Drüsenausläufer und die darunter liegende Brustwand [20]. Die Bestrahlungsplanung erfolgt heute bevorzugter Weise dreidimensional, computergestützt anhand einer Planungscomputertomografie [4]. Bestrahlt wird mittels Linearbeschleuniger (Fotonen, 4-6 MV) über tangentielle Gegenfelder mit Keilfilter bis zu einer Zielvolumendosis zwischen 46 und 56 Gy, meistens in einer Fraktionierung von 5 x 1,8-2,0 Gy wöchentlich [20]. Abbildung 1 zeigt eine repräsentative Schnittebene einer "kleinen Zange" nach 3-dimensionalen, rechnergestützter Bestrahlungsplanung [4]. Früher war der Einsatz von Kobalt-60-Geräten, teilweise in Kombination mit Linearbeschleunigern, üblich. Zur Reduktion von Rezidiven innerhalb der ipsilateralen Brust kann die Gesamtdosis im ehemaligen Tumorbett mit einer lokalen Bestrahlung von 10-15 Gy erhöht werden. Besonders bei R1-Resektion oder knappen Resektionsrand sollte eine Gesamtdosis im ehemaligen Tumorbereich von 66 Gy erreicht werden. Die Boostbestrahlung kann mit schnellen Elektronen oder in Brachytherapie Technik erfolgen.

Abbildung 1: Tangentialer 3-dimensionaler Keilfilterplan auf Zentralstrahlebene nach brusterhaltender Operation (BET) ("Kleine Zange")



Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie

Nach Mastektomie wird die Brustwand bis zu einer Zielvolumendosis von üblicherweise 50 Gy in Fraktionen zu 2,0 Gy werktäglich bestrahlt [4]. Bei knappem Resektionsrand wird die Operationsnarbe bis ca. 60,0 Gy aufgesättigt. Die Feldgrenzen erstrecken sich vom Oberrand des Sternoclaviculargelenk bis 1 cm unterhalb der ehemaligen Mammaumschlagsfalte sowie von der Medianlinie bis zwischen die mittlere und hintere Axillarlinie [4].

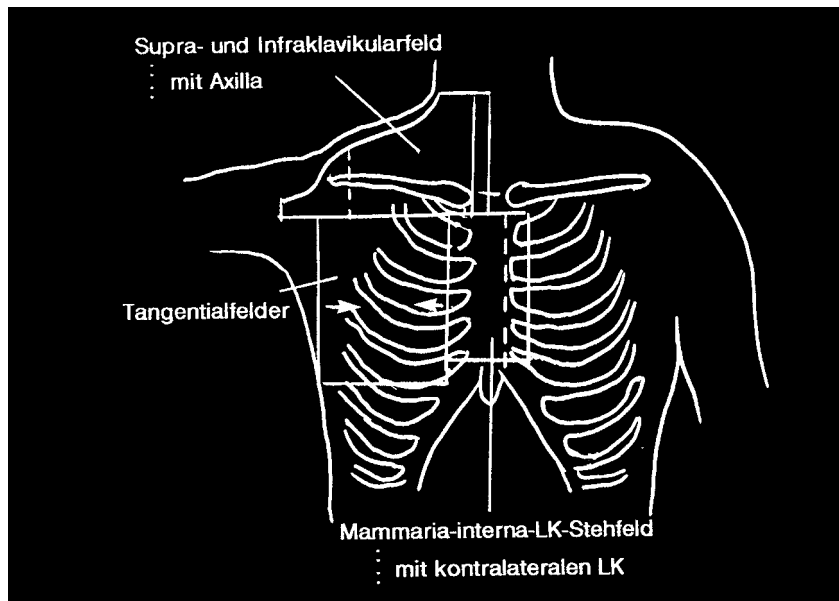
Bestrahlung der Lymphabflussbahnen

Die derzeitige Empfehlung zur axillären Lymphknotenbestrahlung sieht eine Therapie erst vor, wenn eine sehr ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung und/oder eine eindeutige R2-Resektion vorliegen oder keine Axilladisektion durchgeführt worden ist. Bei dieser Empfehlung wird von einer adäquaten axillären Lymphknotenexstirpation von mindestens 8-10 Lymphknoten ausgegangen [4,18,20]. Die Feldgrenzen erstrecken sich vom Supraklavicularfeld, das in den meisten Fällen gleichzeitig bestrahlt wird, bis zur Feldgrenze des Mamma/Brustwandvolumens (Thoraxfeld) [4] (Abbildung 2).

Die Indikation zur Strahlentherapie der supra- und infraklavikulären Lymphabflussbahnen wird bei einem Befall von vier oder mehr axillären

Lymphknoten, aber auch im Falle von weit apikal gelegener Lymphknotenmetastasierung gesehen [4,18,20]. Die Feldgrenzen reichen horizontal von der Medianlinie bis zum Akromioclavikulargelenk und vertikal von der Mitte des M. sternocleidomastoideus bis zum zweiten Intercostalraum [4] (Abbildung 2).

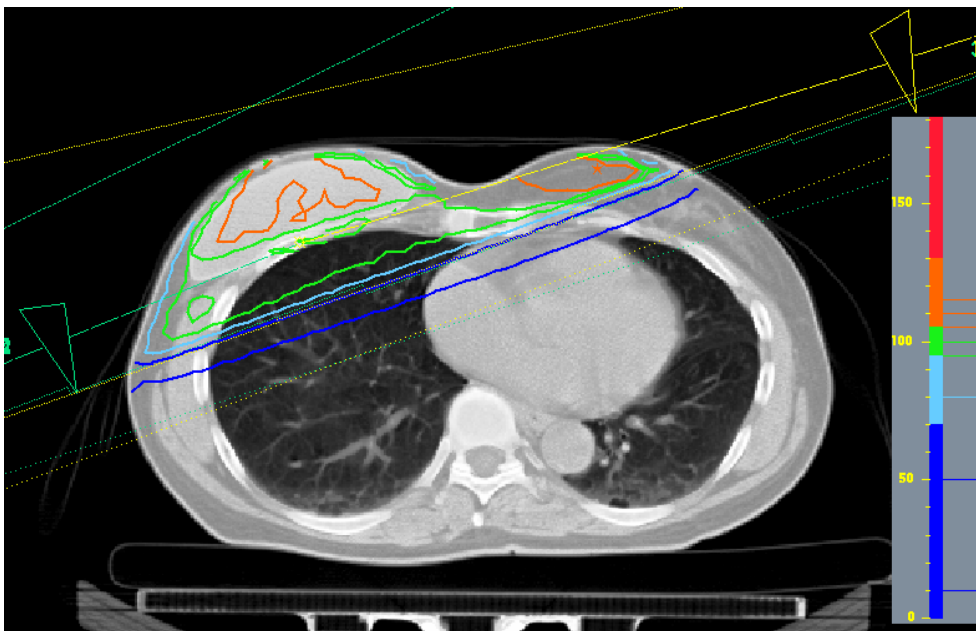
Abbildung 2: Feldgrenzen



Aus: Lindner & Kneschaurek, "Radioonkologie", Schattauer, 1996

Ein besonderer Diskussionsbedarf besteht derzeit zur Indikationsstellung einer Mitbestrahlung der ipsilateralen parasternalen Lymphknoten. Im Tumorzentrum München stellt sich diese Therapieentscheidung nur bei in der Bildgebung oder klinisch nachweisbarer parasternaler Lymphknotenvergrößerung [4]. Die Indikation zur Bestrahlung dieses Lymphabflussbereiches kann sich aber auch bei axillärem Lymphknotenbefall in Kombination mit medialem Tumorsitz oder bei vier oder mehr befallenen Lymphknoten bei lateralem Tumorsitz ergeben [20].

Abbildung 3: Bestrahlung der Restbrustdrüse nach BET einschließlich des parasternalen Lymphabflusses ("Große Zange"), 3-dimensionale Planung



Früher wurden üblicherweise tangentielle Gegenfelder zur Mammabestrahlung 2-dimensional geplant und die axillären und zervikalen Bestrahlungsfelder frei lokalisiert. Die Dosis wurde in der Regel mittels eines einzigen ventralen Stehfeldes appliziert, manchmal mit Aufsättigung der Axilla von dorsal. Die ipsilateralen parasternalen Lymphknoten waren in der "Großen Zange" enthalten, die Bestrahlung erfolgte meistens bis 20,0 Gy Zielvolumendosis. Anschließend wurden die Mammatangente auf eine sog. "Kleine Zange" reduziert und die parasternalen Lymphknoten mittels eines frei lokalisierten Elektronenstehfeldes weiter bestrahlt.

Mit der heute verfügbaren 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung wird immer häufiger das Zielvolumen 1. und 2. Ordnung geplant. Somit erfolgt für jede einzelne Patientin eine individuelle 3-D Bestrahlungsplanung, wobei auch heute die Restbrust über tangentielle Gegenfelder behandelt wird. Abbildung 3 zeigt eine repräsentative Schnittebene einer "Großen Zange", jedoch ohne angrenzende Lymphabflusswege.

2 PROBLEMSTELLUNG

Wie aus den einleitenden Bemerkungen hervorgeht, sind die Indikation und der Umfang der lokoregionären postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms seit der Einführung der Nachbestrahlung einem stetigen Wandel und kontroversen Diskussionen unterworfen. Insbesondere stellt die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete eine kontroverse Fragestellung dar, zu deren Klärung weiterhin neue Ergebnisse aus kleineren prospektiven Studien und retrospektiven Analysen hinzukommen, deren maßgebliche Erkenntnisse sich jedoch größtenteils auf Daten stützen, die nicht explizit zur Erschließung dieser Fragestellung vorgesehen waren, wie z.B. die Dänische Studie [15,21]. Derzeit laufen zwei prospektive, randomisierte Studien, die den Stellenwert der regionären Bestrahlung festlegen sollen. Diese sind im Einzelnen die vom National Cancer Institute gesponserte MA20, in der Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium eines von zwei postoperativen Strahlentherapiekonzepten erhalten (lokale oder lokoregionäre Bestrahlung) und die EORTC 22922-Studie, in der die postoperative Mitbestrahlung der parasternalen Lymphknoten bei Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall oder medialem Tumorsitz in zwei Armen ausgewertet wird. In beide Studien werden derzeit noch Patientinnen eingeschlossen.

Die Inzidenz von Lymphknotenrezidiven ist, verglichen mit der von Lokalrezidiven, die nach kompletter Tumorentfernung ohne adjuvante Strahlentherapie bei 25 – 40% [4] liegt, nicht sehr hoch. Sie liegt, nach axillärer Lymphonodektomie ohne anschließende Bestrahlung, für axilläre und infra-/supraklavikäre Rezidive zwischen 1 und 11,5%. Das Risiko eines regionären Rückfalles steigt mit der Anzahl befallener Lymphknoten und fällt mit zunehmender Anzahl extirpierter Lymphknoten. Durch eine postoperative Strahlentherapie der Axilla und/oder der Supra/infraclavikulargruppe, wurde in einigen Studien und Serien die Regionärrezidivrate signifikant um bis zu 50% gesenkt, einen Überlebensvorteil wurde jedoch allenfalls marginal angedeutet [22-29].

Klinisch manifeste Rezidive [31-33] in den parasternalen Lymphknoten werden selten beschrieben obwohl von einem parasternalen Lymphknotenbefall in bis zu 52% der Fälle bei Patientinnen mit positiven axillären Lymphknoten und medialem Tumorsitz ausgegangen werden kann [30]. Womöglich werden diese Rezidive, im

Gegensatz zu lokalen und axillären Rezidiven seltener diagnostiziert, weil sie nicht tastbar sind. Wenn also ein Vorteil der Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten erarbeitet werden soll, wird er eher durch verbesserte Überlebensraten in Erscheinung treten als in Form von herabgesenkter Regionärrezidivrate. Einen Überlebensvorteil nach Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten wurde in einer prospektiven Studie bei 100 Patientinnen [31] gezeigt. Eine Serie mit 1383 Patientinnen ergab keinen solchen Vorteil [32]. In einer retrospektiven Studie mit 822 Patientinnen [33], wurden Patientinnen mit medialem Tumorsitz und zusätzlicher Strahlentherapie der parasternalen Lymphknoten mit Patientinnen mit lateralem Sitz ohne parasternaler Bestrahlung verglichen. Patientinnen mit medialem Sitz und parasternaler Bestrahlung hatten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. In der gleichen Veröffentlichung findet sich eine Zusammenstellung von retrospektiven Serien, in welchen eine insgesamt schlechtere Prognose für Patientinnen mit medialem Sitz als mit lateralem hervorgeht.

Die Zielsetzung dieser Dissertation ist, einen Beitrag zum Wissenstand bezüglich der Strahlentherapie der Lymphabflußgebiete bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu leisten, indem Rezidiv- und Überlebensdaten aus einem, therapeutisch als homogen anzusehendem, Kollektiv von Patientinnen des Klinikum Großhaderns dargestellt werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenauswahl

Zwischen Oktober 1999 und Dezember 1999 wurden aus fünf aufeinanderfolgenden Operationsjournalen der Frauenklinik des Klinikums Großhadern sämtliche Eingriffen der weiblichen Brust identifiziert. Insgesamt wurden in dem Zeitraum von 05.11.1986 bis 08.10.1999 3864 Eingriffe an 2672 Patientinnen vorgenommen. Nach Aussortieren von Eingriffen wie Mammaaugmentation und Extirpation von In-Situ-Karzinomen blieben 2565 Fälle übrig, von denen sich 969 postoperativ in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie konsiliarisch vorstellten. Anhand von Karteieinträgen erwiesen sich 82 Patientinnen als primär metastasiert und weitere 16 als lokalrezidiert und konnten somit nicht als adjuvant behandelt gesehen werden. Eine Patientin lehnte die Strahlentherapie ab, 24 Patientinnen ließen sich in auswärtigen Kliniken oder im Klinikum Innenstadt bestrahlen.

Insgesamt standen nach Vorsortierung der oben genannten 2672 operierten Patientinnen 870 Patientinnen zur Verfügung, deren Auswertbarkeit anhand von Patientenakten und/oder Karteieinträgen überprüft wurden.

Einschlusskriterien

- Invasives Mammakarzinom bis Stadium III
- Primäre Mastektomie oder Brusterhaltende Therapie in der Frauenklinik des Klinikums Großhadern
- Primäre Mastektomie oder Tumorektomie e.m. mit anschließender Nachresektion und/oder Axillarevision in der Frauenklinik des Klinikums Großhadern
- Adjuvante Strahlentherapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums Großhadern

Ausschlußkriterien

- Karzinom in Situ
- Lokalrezidiv
- Primäre Metastasen

3.2 Verfahrensabweichungen

Nach dem Durchgang der ersten 534 Patientenakten waren überwiegend nodalnegative Patientinnen identifiziert worden, wonach aus den restlichen 336 gezielt anhand der jeweiligen Karteieinträgen nodal positive Patientinnen ausgesucht wurden, um eine bessere statistische Verteilung von nodalpositiven und nodalnegativen zu erreichen.

3.3 Dokumentation und Auswertung

Der überwiegende Teil der Daten stammt aus den ambulanten und stationären Akten der Strahlenklinik. Dokumentationslücken wurden anhand der Akten der Frauenklinik sowie vereinzelt nach Anforderung von histologischen Befunden aus der Pathologie geschlossen. In 48 Fällen, in denen die Patientinnen nie in der Strahlentherapie zu regelmäßigen Nachsorge erschienen waren und bei denen keine weitere Dokumentation zur Verfügung stand, wurden Follow-up Daten aus dem Krebsregister des Tumorzentrums Münchens gezogen. Die Datenerhebung wurde im November 2003 abgeschlossen.

Bei der Erfassung von Nebenwirkungen wurde zunächst die Terminologie des jeweiligen dokumentierenden Mitarbeiters im Original verwendet. Bei der Auswertung wurden dann einige Symptome zusammengefasst, bei denen die genaue Klinik nicht nachvollziehbar war. Exemplarisch seien hier Lymphödem und Ödem genannt, bei welchen die Unsicherheit, ob eine Unterscheidung zwischen Arm- oder Brustödem stattgefunden hatte, besteht. Ebenso wurde in der Auswertung, obwohl wünschenswert, zwischen trockener und feuchter Epitheliolyse nicht unterschieden, weil sehr oft einfach "Epitheliolyse" dokumentiert war.

Die Daten wurden mittels Microsoft® Access 2000 Version 9.0.2812 erfasst und mit SPSS für Windows Version 12.0.1 ausgewertet. Die zu erhebenden Variablen wurden eigenhändig festgelegt und die relationale Datenbankstruktur

selbstständig definiert. Statistische Auswertungen wurden nach Selbststudium zum Erlernen des SPSS-Programmes eigenhändig durchgeführt. Die Cox-Regressionsanalyse wurde dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung zur Verifikation vorgelegt.

3.4 Stichprobengröße

264 adjuvant bestrahlte Patientinnen wurden für die Auswertung identifiziert.

3.5 Zielvariable und Statistik

3.5.1 Definitionen

Beobachtungszeit: Vom Tag der histologisch gesicherten Diagnose bis zum letzten bekannten Datum, an dem die Patientin am Leben war oder bis zum Todestag.

Resektionsrand: Wenn keine definitive Aussage bezüglich Resektionsrand entweder dem Operationsbericht oder dem histologischen Befund zu entnehmen war, wurden Resektionsrändern bei > 1 mm als R0 festgelegt. Bei Resektionsränder ≤ 1 mm an der knappsten Stelle wurde der Resektionsrand als R1 definiert, außer es wurde eine Nachresektion an der Stelle des knappen Resektionsrandes dokumentiert. Nach Mastektomie wurde definitionsgemäß R0 festgelegt außer bei Thoraxwandverwachsungen, bei denen keine in-Sano Resektion der Pektoralismuskulatur dokumentiert war. Der Resektionsrand wurde als unbekannt behandelt, wenn die Resektionsränder nicht oder in sich widersprüchlich dokumentiert waren.

N-Status: Über den Zeitraum, in dem die Patientinnen dieser Arbeit behandelt wurden, hat sich die postoperative Klassifizierung des Nodalstatus nach UICC mehrmals geändert. In den Pathologiebefunden war in keinem Fall dokumentiert, nach welcher Version des "Manual for Staging of Cancers" die Befunde erarbeitet wurden. Um die Vergleichbarkeit der Daten der jeweiligen Zeiträume zu gewährleisten, wurde bei der Auswertung nicht nach UICC-Status aufgeschlüsselt, sondern immer nur nach Anzahl der befallenen Lymphknoten.

Rezeptorstatus: Für eine Gesamtbewertung des Rezeptorstatus als positiv, wurde Positivität für Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor als qualitative

Befundangabe nach ELISA-assay oder quantitativ als ≥ 10 fmol/mg Cytozolprotein Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor gewertet.

Strahlendosis, parasternale Lymphknoten: Bei der Berechnung der Gesamtdosis im Volumen der parasternalen Lymphbahnen wurde davon ausgegangen, dass sich bei der "großen Zange" die ipsilateralen Lymphknoten in der 100%-Isodose befinden.

Unterbrechung der Strahlentherapie: Als Unterbrechung wurden Pausen von 3 oder mehr Tagen gewertet.

Rezidivfreies Überleben: Wurde berechnet als der Zeitraum zwischen Diagnose und erstem Rückfall, kontralateralem Tumor oder Tod ohne Berücksichtigung der angegebenen Todesursache.

3.5.2 Statistik

Angenommen normal verteilte Variablen (z.B. Alter) wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben getestet.

Kategorielle Variablen (z. B. Verteilung der post- und prämenopausale Patientinnen) wurde mit χ^2 -Test getestet. Bei 2 x 2 Tabellen mit kleinen Fallzahlen wurde Fischers exacte Test verwendet.

Überlebensdaten, wie z.B. rezidivfreies Überleben, wurden mittels Log-Rank-Test getestet.

4 ERGEBNISSE

Insgesamt wurden Daten von 264 Patientinnen ausgewertet. Bei 120 Patientinnen wurde nur lokal bestrahlt (Brust oder Thoraxwand), bei 27 wurden nur die zervikale Lymphknoten bestrahlt, bei 14 nur die parasternalen. In weiteren 25 Fällen wurden die axillären und zervikalen Lymphknoten bestrahlt, in 44 die zervikalen mit den parasternalen Lymphknoten zusammen und in 34 alle drei Lymphabflussgebiete gemeinsam (Tabelle 1)

Tabelle 1: Lymphknotenbestrahlung

Zervikale	27
Axilläre + zervikale	25
Parasternale	14
Zervikale + parasternale	44
Alle	34
Keine	120
Total	264

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Allgemeine Verteilung

Das Alter der ausgewerteten Patientinnen betrug im Median 57 Jahre (30 – 87), 58 Jahre in der Gruppe der lymphknotenbestrahlten und 55 in den nicht bestrahlten. Die Verteilung der Patientinnen in den Altersgruppen geht aus Tabelle 2 hervor.

162 Patientinnen (61%) waren postmenopausal und 78 (30%) prämenopausal, in 24 Fällen (9%) war der Menopausestatus nicht ermittelbar (Tabelle 2).

Die Patientinnen wurden insgesamt über einen Zeitraum von median 54,4 Monaten beobachtet (2,0 – 185,5), die erreichte Beobachtungszeit der lymphknotenbestrahlten Patientinnen betrug im Median 46,4 Monate und die der nicht bestrahlten 64,0 Monate (Tabelle 2).

Bei einem Teil der Patientinnen wurde eine systemische Therapie begleitend oder sequenziell zur Strahlentherapie verabreicht. 70 (49%) der

lymphknotenbestrahlten und 23 (19%) der nicht bestrahlten erhielten eine Chemotherapie, 48 (33%) bzw. 16 (13%) eine Hormontherapie. Die Verteilung der jeweiligen Chemotherapieprotokolle geht aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2: Allgemeine demografische Verteilung

	Lokoreg. Lymphknoten bestrahlt (N=144)	Lokoreg. Lymphknoten nicht bestrahlt (N=120)	P-Wert
Alter im Median (Range)	58 Jahre (31 – 87)	55 Jahre (30 – 83)	0,065
Altersgruppen			
≤ 40	8 (6%)	11 (9%)	
41-50	30 (21%)	37 (31%)	
51-60	51 (35%)	36 (30%)	
61-70	34 (24%)	17 (14%)	
≥ 71	21 (15%)	19 (16%)	
Menopausestatus			0,013*
Postmenopausal	96 (67%)	66 (55%)	
Prämenopausal	32 (22%)	46 (38%)	
Unbekannt	16 (11%)	8 (7%)	
<u>Systemische Therapie</u>			
Chemotherapie	70 (49%)	23 (19%)	< 0,001*
CMF, CMF geändert	30 (21%)	14 (12%)	
EC, AC, FEC	9 (6%)	-	
EC Highdose	27 (19%)	2 (2%)	
andere	5 (3%)	6 (5%)	
Hormontherapie	48 (33%)	16 (13%)	< 0,001*
Beobachtungszeitraum im median (Range)	<u>N=142</u> 46,4 Mt (2,2 – 177,6)	<u>N=119</u> 64,0 Mt (2,0 – 185,5)	

* Statistisch signifikant

4.1.2 Tumorbezogene Verteilung

Überwiegend war die diagnostizierte Histologie der untersuchten Tumoren ein duktales Karzinom. In der lymphknotenbestrahlten Gruppe traf dies für 108 (75%) Patientinnen zu und in der nicht bestrahlten Gruppe für 93 (78%). Ein intraduktaler Anteil von >25% wurde bei 16 Patientinnen in jeder Gruppe gesehen (Tabelle 3). Die histologische Differenzierung war in der Mehrzahl der Fälle G2 oder G3. In der lymphknotenbestrahlten Gruppe war bei 75 Patientinnen (52%) G2 nachgewiesen

worden und bei 59 (41%) G3. In der nicht bestrahlten Gruppe waren es 81 (68%) bzw. 24 (20%).

Die Tumorstadien verteilten sich in der lokoregionär bestrahlten Gruppe auf 59 Patientinnen (41%) mit T1-Tumor, 48 (33%) mit T2, 9 (6%) mit T3 und 28 (19%) mit T4. Die nicht bestrahlte Gruppe setzte sich zusammen aus 94 Patientinnen (78%) mit T1-Tumor, 19 (16%) mit T2, 2 (2%) mit T3 und 4 (3%) Patientinnen mit T4.

40 (28%) der lymphknotenbestrahlten und 91 (76%) der nicht bestrahlten Patientinnen hatten keine Lymphknotenmetastasen. 38 (26%) der lymphknotenbestrahlten und 22 (18%) der nicht bestrahlten hatten metastatischen Befall in 1-3 Lymphknoten und 63 (44%) der lymphknotenbestrahlten und 7 (6%) der nicht bestrahlten wiesen 4 oder mehr befallene Lymphknoten auf. Der Nodalstatus war bei drei Patientinnen der lymphknotenbestrahlten Gruppe unbekannt, weil die Lymphknoten im Operationspräparat als Konglomerat entnommen wurden und deswegen nicht zählbar waren.

Der Rezeptorstatus war in der lokoregionär bestrahlten Gruppe bei 86 Patientinnen (60%) positiv, bei 33 (23%) negativ und bei 25 (17%) unbekannt. In der nicht bestrahlten Gruppe waren 75 Patientinnen (63%) rezeptorpositiv, 20 (17%) rezeptornegativ und 25 (21%) wiesen einen unbekanntem Rezeptorstatus auf.

Tabelle 3: Tumorbezogene Verteilung

	Lokoreg. Lymphknoten bestrahlt (N=144)	Lokoreg. Lymphknoten nicht bestrahlt (N=120)	P-Wert
Histologie			0,462
Ductal	108 (75%)	93 (78%)	
Ductal > 25% intraductaler Anteil	16 (11%)	16 (14%)	
Lobulär	11 (8%)	2 (2%)	
Andere	9 (6%)	9 (8%)	
Grading			0,002*
G1	5 (3%)	13 (11%)	
G2	75 (52%)	81 (68%)	
G3	59 (41%)	24 (20%)	
G4	1 (0%)	-	
Unbekannt	4 (3%)	2 (2%)	
T-Status			< 0,001*
T1	59 (41%)	94 (78%)	
T2	48 (33%)	19 (16%)	
T3	9 (6%)	2 (2%)	
T4	28 (19%)	4 (3%)	
Unbekannt	-	1 (0%)	
Lymphknotenmetastasen			< 0,001*
Keine	40 (28%)	91 (76%)	
1-3	38 (26%)	22 (18%)	
> 3	63 (44%)	7 (6%)	
Unbekannt	3 (2%)	-	
Tumorsitz			< 0,001*
Lateral	100 (69%)	105 (88%)	
Medial	44 (31%)	15 (13%)	
Rezeptorstatus			0.412
Positiv	86 (60%)	75 (63%)	
Negativ	33 (23%)	20 (17%)	
Unbekannt	25 (17%)	25 (21%)	

* Statistisch signifikant

Innerhalb der Behandlungsjahre gab es eine statistische signifikant ungleichmäßige Verteilung der T-Klassifikation (P = 0,001) (Tabelle 4).

Tabelle 4: T-Status nach Behandlungsjahren

	T1	T2	T3	T4	Gesamt
1985-1989	52 (73,2%)	12 (16,9%)	2 (2,8%)	5 (7,0%)	71 (100%)
1990-1995	77 (57,0%)	31 (23,0%)	4 (3,0%)	23 (17,0%)	135 (100%)
1996-2000	24 (42,1%)	24 (42,1%)	5 (8,8%)	4 (7,0%)	57 (100%)

Die prognostischen Gruppen, wie sie sich aus der Anzahl befallenen Lymphknoten ableiten, schienen ebenfalls ungleichmäßig verteilt, dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (P = 0,214) und muss als zufälliges Ergebnis gesehen werden.

Tabelle 5: Nodalstatus nach Behandlungsjahren

	0	1-3	>3	Gesamt
1985-1989	42 (60,0%)	15 (21,4%)	13 (18,6%)	70 (100%)
1990-1995	66 (49,3%)	29 (21,6%)	39 (29,1%)	134 (100%)
1996-2000	23 (40,4%)	16 (28,1%)	18 (31,6%)	57 (100%)

4.1.3 Operationsbezogene Verteilung

82 (57%) der Patientinnen in der lokoregionär bestrahlten Gruppe wurden brusterhaltend operiert und 62 (43%) wurden mastektomiert. In der nicht bestrahlten Gruppe wurde bei 112 (93%) der Patientinnen brusterhaltend operiert, in 8 (7%) Fällen wurde eine Mastektomie vorgenommen (Tabelle 7), dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (P < 0,001). Wie die Entwicklung im Verhältnis zwischen BET und Mastektomie über die Zeit verlaufen ist, geht aus Tabelle 6 hervor. Es bestand in diesem Kollektiv eine Tendenz zur Abnahme der Anzahl brusterhaltender Eingriffe über die Behandlungszeiträume (P = 0,056), welches im Widerspruch zur allgemein beschriebenen Zunahme des Anteils der brusterhaltenden Eingriffe steht.

Tabelle 6: Operationstypen nach Behandlungsjahren

Behandlungsjahr	Organerhaltend	Mastektomie	Gesamt
1985-1989	59 (81,9%)	13 (18,1)	72 (100%)
1990-1995	99 (73,3%)	36 (26,7%)	135 (100%)
1996-2000	36 (63,2%)	70 (36,8%)	264 (100%)

Im Median wurde in der lokoregionär bestrahlten Gruppe 19,5 Lymphknoten entnommen (Range 6-41) in der nicht bestrahlten Gruppe 17,5 (Range 7-41). Bei 3 (2%) der lymphknotenbestrahlten Patientinnen wurden weniger als 10, bei 75 (52%) 10 bis 19, bei 63 (44%) 20 oder mehr Lymphknoten entnommen, bei zwei Patientinnen war die Anzahl der Lymphknoten nicht zählbar, weil sie als Konglomerat entnommen worden waren. Die entsprechenden Zahlen der nicht bestrahlten Patientinnen waren 5 (4%), 77 (64%) und 38 (32%).

Tabelle 7: Operationsbezogene Verteilung

	Lokoreg. Lymphknoten bestrahlt (N=144)	Lokoreg. Lymphknoten nicht bestrahlt (N=120)	P-Wert
Organerhaltend, gesamt 1985-1999	82 (57%)	112 (93%)	<0,001*
Mastektomie	62 (43%)	8 (7%)	
Resektion			0,68
R0	115 (80%)	99 (83%)	
R1	20 (14%)	13 (11%)	
R2	1 (0%)	0	
Unbekannt	8 (6%)	8 (7%)	
Lymphknoten entnommen			0,087
≤ 9	3 (2%)	5 (4%)	
10-19	75 (52%)	77 (64%)	
≥ 20	63 (44%)	38 (32%)	
unbekannt	2 (1%)	-	

* Statistisch signifikant

Bei der Mehrheit der Patientinnen erfolgte eine R0-Resektion, in Zahlen 115 (80%) der lokoregionär bestrahlten und 99 (83%) der nicht bestrahlten Patientinnen. Bei 20 (14%) Patientinnen in der lymphknotenbestrahlten Gruppe und 13 (11%) der

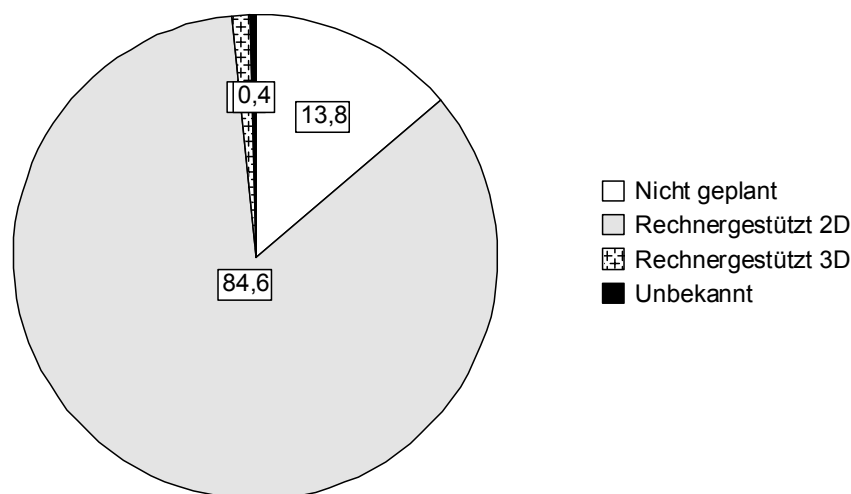
nicht bestrahlten Gruppe wurde nur eine R1-Resektion erreicht. Bei nur einer Patientin in der lokoregionär bestrahlten Gruppen waren noch makroskopische Tumorreste vorhanden (R2-Resektion).

4.1.4 Strahlentherapie

Bis auf 11 Patientinnen, alle in der Gruppe der lokoregionär bestrahlten, wurden alle Patientinnen an der Mamma oder Thoraxwand bestrahlt. Die 11 Patientinnen, die keine Therapie der Mamma/Thoraxwand erhielten, waren alle mastektomiert. Im Median betrug die Dosis in beiden Gruppen 50,0 Gy, 36,0 – 50,4 Gy in der lymphknotenbestrahlten Gruppe und 40,0 – 50,4 Gy in der nicht bestrahlten Gruppe. 210 Patientinnen erhielten eine Aufsättigung der Dosis im ehemaligen Tumorbett, die Dosis betrug im median 10,0 Gy (8,0 – 12,0). 54 Patientinnen erhielten keine Aufsättigung, davon waren 50 mastektomiert.

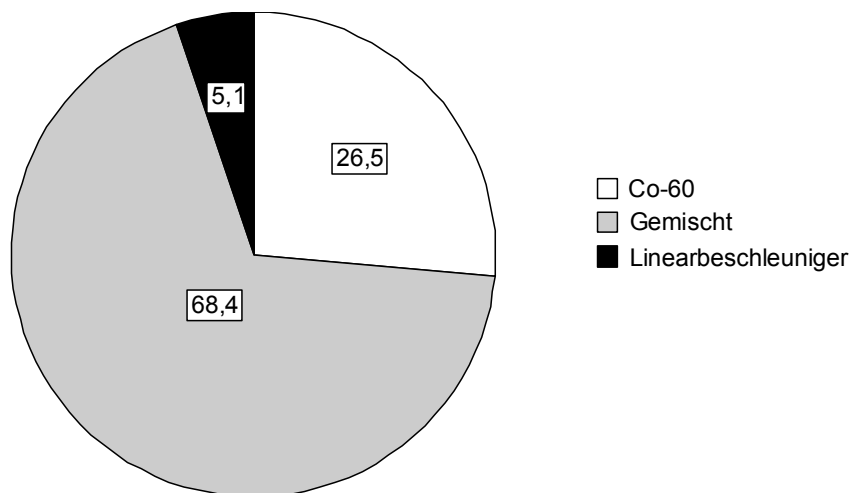
Die Bestrahlungsplanung erfolgte bei der Mehrheit der Patientinnen (85% oder 214 aus 253 bestrahlten Fällen) 2-dimensional computergestützt (Abbildung 4), die Dosis wurde mittels tangentialer Gegenfelder verabreicht. Frei lokalisierte Bestrahlungsplanungen (13,8 %) wurden ausschließlich bei mastektomierten Patientinnen angewendet.

Abbildung 4: Mamma/Thoraxwand Bestrahlungsplanung



Als Fotonenquelle wurde in 94,9% der Fälle Co-60 eingesetzt, entweder als alleinige Quelle (26,5%) oder in Kombination mit dem Linearbeschleuniger (68,6%). Nur 5,1% der Patientinnen wurden ausschließlich am Linearbeschleuniger bestrahlt (Abbildung 4).

Abbildung 5: Strahlenquellen, Mammabestrahlung



Bei den axillär bestrahlten Patientinnen (siehe auch Tabelle 1) wurde in der Axilla im median 48 Gy verabreicht (4,0 – 58,0 Gy). Eine einzige Patientin erhielt 4,0 Gy, da auf Wunsch der Gynäkologen, die axilläre Bestrahlung eingestellt wurde. Die axillären Lymphknoten wurden zu 90% (53 von 59 Fällen) mittels Co-60 bestrahlt und in 9 % oder 5 Fällen am Linearbeschleuniger, in einem Fall wurde beide Quellen eingesetzt. 14 Patientinnen (24%) erhielten eine Aufsättigung über ein zusätzliches dorsales Feld.

Die Dosis in den zervikalen Lymphknoten betrug im median 50,0 Gy (26,0 Gy – 58,0). In 93% (121/130) der Fälle wurden mit Co-60 bestrahlt, in 5% (7/130) am Linearbeschleuniger und in 1 Fall mit beiden Quellen.

Die Dosis in den parasternalen Lymphknoten betrug im median 50,0 Gy (24,0 Gy – 76,0 Gy). In 84% der Fälle (77/92) erfolgte die Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten als Kombination aus deren Einschluss in die tangentialen Gegenfelder (große Zange) und einem sternalen Stehfeld. Eine typische

Kombination war 36,0 Gy Fotonenbestrahlung in der großen Zange, dann Umstellung auf kleine Zange unter Zusatzbestrahlung der parasternalen Lymphknoten bis 14,0 Gy mit Elektronen, in zwei Fällen wurden jedoch auch bei den sternalen Feldern Fotonen eingesetzt. 5% (5/92) der Patientinnen erhielten die gesamte Dosis in den parasternalen Lymphknoten über tangentielle Gegenfelder, 11% (10/92) allein über sternale Stehfelder. Letztere Gruppe setzt sich aus 4 Fällen mit reiner Elektronenbestrahlung, 2 mit reiner Fotonenstrahlung und 4 mit einer Kombination aus Fotonen und Elektronen zusammen.

Der Beginn der Strahlentherapie fand im median 45 Tage (184 – 328 Tage) in der lokoregionär Lymphknoten bestrahlten Gruppe und 35 Tage (7-234 Tage) in der nicht bestrahlten Gruppe nach der Operation statt. Negative Intervalle beziehen sich auf Fälle mit neoadjuvanter Radiotherapie, längere positive Intervalle auf Fällen mit vorgeschalteter Chemotherapie. Die zeitliche Verzögerung in allen anderen Fällen betrug in der lymphknotenbestrahlten Gruppe im median 38,5 Tage (18-182) und in der nicht bestrahlten Gruppe 35,00 (7-147)

Die gesamte Anzahl Tage mit Therapieunterbrechungen betrug im Mittel weniger als einen Tag. Überhaupt wurde bei lediglich 14 Patientinnen Unterbrechungen von 3 oder mehr Tage dokumentiert.

Das mittlere Behandlungsjahr war 1993 in der lymphknotenbestrahlten und 1991 in der nicht bestrahlten Gruppe.

Tabelle 8: Verteilung auf Behandlungsjahre

	Lokoreg. Lymphknoten bestrahlt (N=144)	Lokoreg. Lymphknoten nicht bestrahlt (N=120)	Gesamt (N=264)
1985-1989	24 (33,3%)	48 (66,7%)	72 (100%)
1990-1995	78 (57,8%)	57 (47,5%)	135 (100%)
1996-2000	42 (73,7%)	15 (26,3%)	57 (100%)

4.2 Therapieerfolg

Die Rezidivsituation war zum Zeitpunkt der Datenbankschließung bei 18 Patientinnen unklar, davon 8 in der lokoregionär Lymphknoten bestrahlten Gruppe

und 10 in der nicht bestrahlten Gruppe. 3 Patientinnen, 2 bestrahlte und 1 nicht bestrahlte, waren gleich nach der Strahlentherapie lost-to-follow-up und wurden für Überlebensanalysen nicht berücksichtigt.

Tabelle 9: Rezidive

	Lokoreg. Lymphknoten bestrahlt (N=144)	Lokoreg. Lymphknoten nicht bestrahlt (N=120)	P-Wert
Rezidive gesamt	51 (35%)	25 (21%)	0,029*
Lymphknotenrezidive gesamt	4 (2,7%)	1 (0,8%)	0,248
Ort des 1. Rückfalls			
Lokalrezidiv	9 (6,2%)	8 (6,6%)	
Lymphknotenrez.	4 (2,7%)	1 (0,8%)	
Fernmetastasen	32 (22,2%)	11 (9,2%)	
Lokal + Mets.	1 (0,6%)	1 (0,8%)	
Kontralateral Tumor	5 (3,5%)	4 (3,3%)	
Medianes rezidivfreies Überleben	82, 6 Mt	nicht erreicht	P < 0,001*
5-Jahres Rezidivfreiheit	41%	68%	0,001*
Todesursache			
Tumorbedingt	12 (8,3%)	4 (3,3%)	0,237
Nicht tumorbedingt	1 (0,7%)	2 (1,6%)	
unbekannt	1 (0,7%)	-	

* Statistisch signifikant

Rezidive traten über die gesamte Beobachtungszeit bei 51 (35%) lokoregionär Lymphknoten bestrahlten Patientinnen und 25 (21%) nicht bestrahlten Patientinnen auf (P=0,029). Der Ort des ersten Auftretens verteilte sich in der lymphknotenbestrahlten Gruppe auf 22,2% Fernmetastasen, 6,2% Lokalrezidive, 3,5% Kontralaterale Tumoren, 2,7% Lymphknotenrezidive und 0,6% Lokalrezidive mit gleichzeitigen Fernmetastasen. Die Verteilung war in der nicht bestrahlten Gruppe 9,2% Fernmetastasen, 6,6% Lokalrezidive, 3,3% kontralaterale Tumoren, 0,8% Lymphknotenrezidive und 0,8% Lokalrezidive mit gleichzeitigen Fernmetastasen (Tabelle 9). Die jeweiligen Rezidivlokalisationen der regionären Rezidiven gehen aus Tabelle 10 hervor.

Die 5-Jahres-Rezidivfreiheit betrug in der lymphknotenbestrahlten Gruppe 41% und in der nicht bestrahlten 68% (P = 0,001).

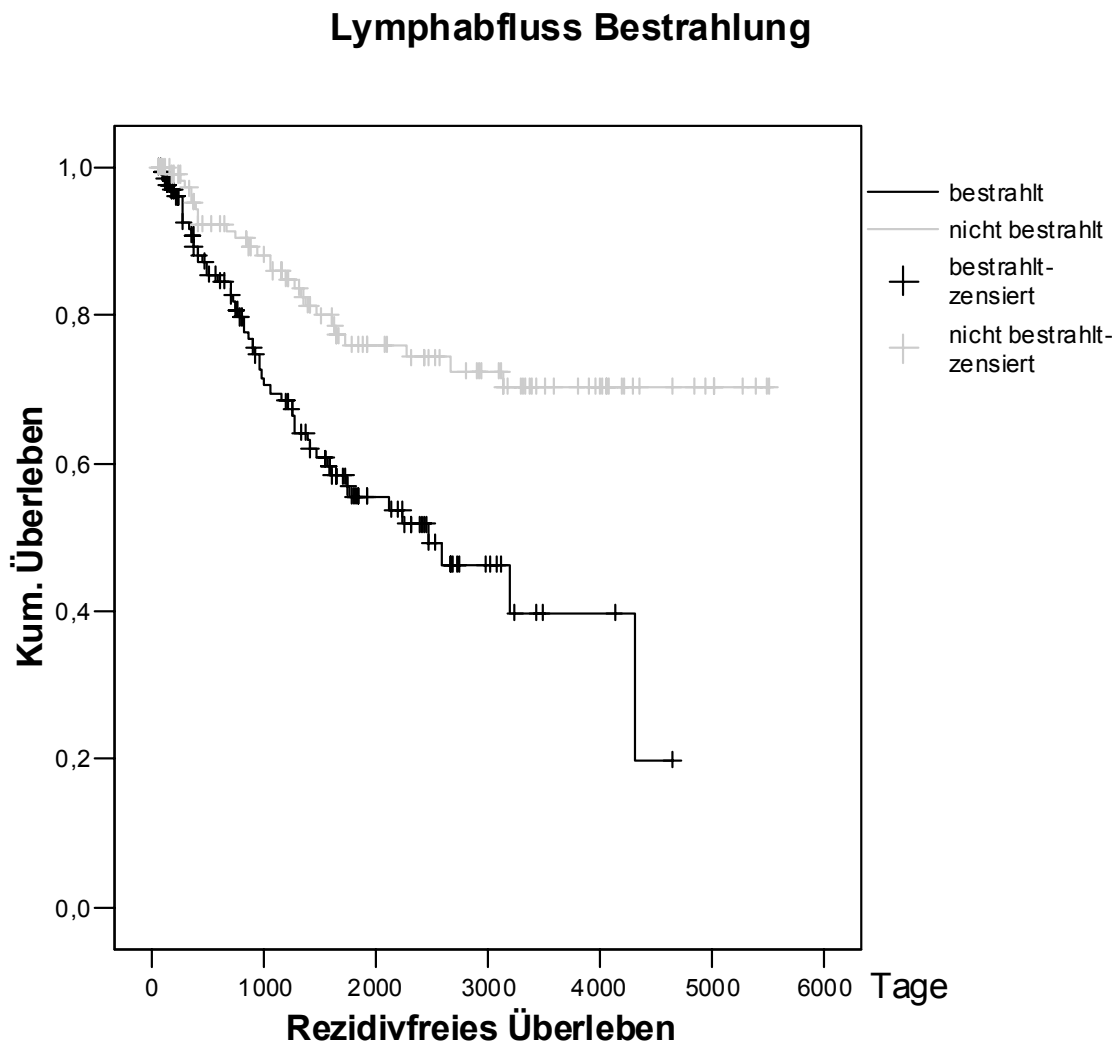
Tabelle 10: Lokalisation der regionären Rezidiven

	Lokoreg. Lymphknoten bestrahlt	Lokoreg. Lymphknoten nicht bestrahlt	Kommentar
Axillär	2	0	1 Axilla bestrahlt, 1 nicht bestrahlt
Parasternal	1	0	Parasternale nicht bestrahlt
Supra/infraklavikulär	1	1	Supragruppe bestrahlt

In der lokoregionär bestrahlten Gruppe entwickelten 2 der Patientinnen mit Erstrezidiv in den Lymphknoten und eine der Patientinnen mit Lokalrezidiv später zusätzlich Metastasen. Eine Patientin mit Fernmetastasen als Erstrezidiv erlebte später ein loko-regionäres Rezidiv. Von den 8 nur lokal bestrahlten Patientinnen mit Lokalrezidiv als Ort des ersten Rückfalls wurden bei 3 zum späteren Zeitpunkt Metastasen festgestellt. Die eine Patientin mit regionären Rezidiv entwickelte ebenfalls später Metastasen.

Das mediane rezidivfreie Überleben betrug in der lokoregionär bestrahlten Gruppe 82,6 Monate. Zum Zeitpunkt der Endauswertung waren in der nicht bestrahlten Gruppe noch zirka 70% der Patientinnen am Leben und rezidivfrei und das mediane rezidivfreie Überleben somit noch nicht erreicht. Das rezidivfreie Überleben war statistisch signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen ($P < 0,001$) (Abbildung 6). 12 (8,3%) der lymphknotenbestrahlten Patientinnen starben an den Folgen ihrer Grunderkrankung, 2 starben aus anderer oder unbekannter Ursache. Von den nicht bestrahlten Patientinnen starben 4 (3,3%) am Tumorleiden und 2 (1,6%) an anderen Ursachen (Tabelle 9).

Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben bei lokoregionärer Bestrahlung im Vergleich zur lokalen Strahlentherapie



Folgende Variablen wurden in einem Cox-Regressionsmodell getestet (Tabelle 11): Altersgruppe (≤ 40 , 41-50, 51-60, 61-70, ≥ 71), Menopausestatus (prä- oder postmenopausal), T-Status (T1, T2, T3, T4), Nodalstatusgruppe (0, 1-3, ≥ 4), histologisches Grading (G1, G2, G3, G4), Rezeptorstatus (positiv, negativ), Chemotherapie (ja/nein), Operativer Eingriff (Mastektomie, BET) und Tumorsitz (medial, lateral)(Tabelle 11).

Nur der T-Status erwies sich im Cox-Modell als statistisch signifikant ($P \leq 0,001$) mit einem relativen Risiko von 3,025 bei T2, 4,340 bei T3 und 3,561 bei T4).

Die Bestrahlung der Lymphknoten übte keinen statistisch signifikanten Einfluss aus (P = 0,170).

Tabelle 11: Hazard-Ratio

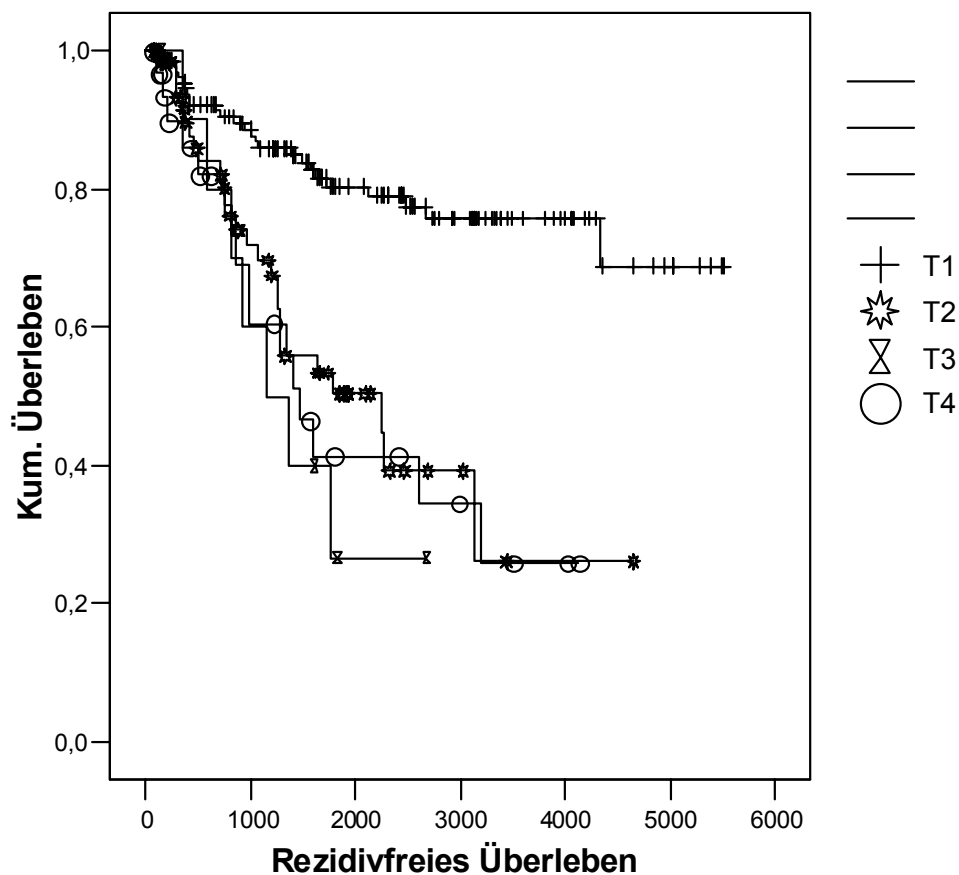
	Relatives Risiko	P-Wert	Konfidenzintervall
Tumorstatus			
T1	1*	≤0,001	
T2	3,025		(1,665-5,493)
T3	4,340		(1,695-11,112)
T4	3,561		(1,779-7,130)
LK-Bestrahlung	0,682	0,170	0,395-1,179)

*Referenzwert

4.2.1 Einzelfaktoranalysen

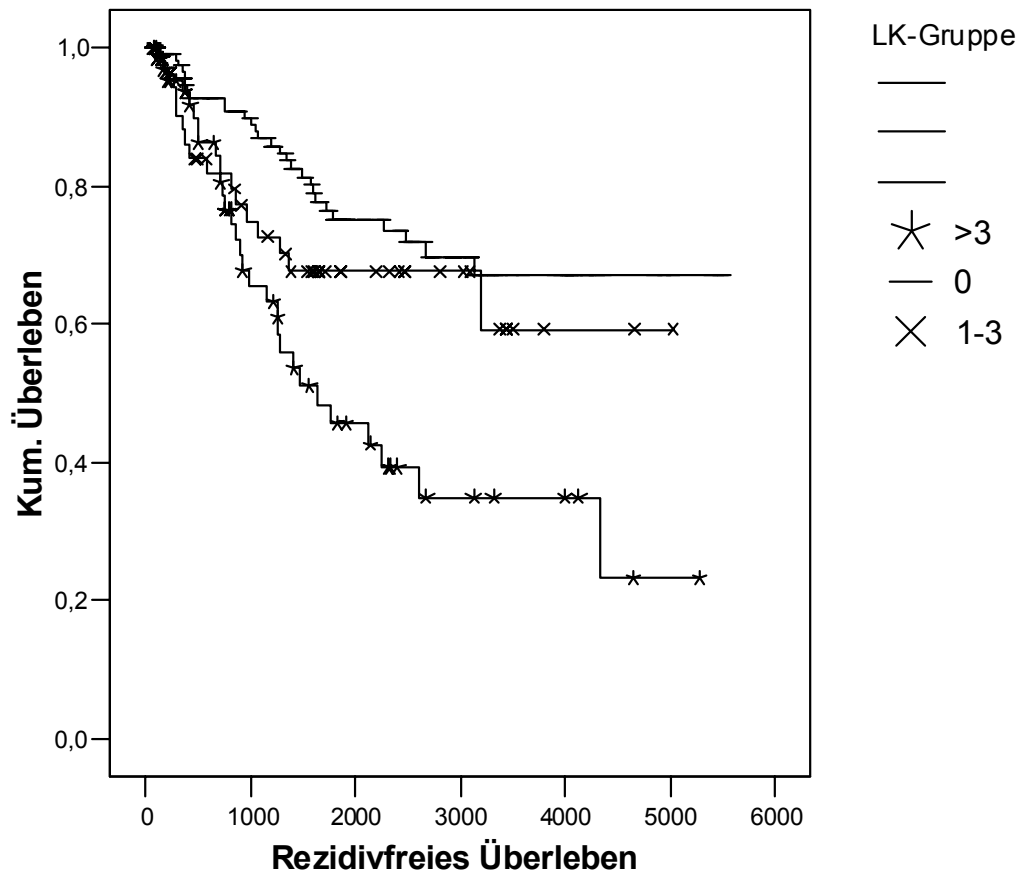
Für einige wesentliche Faktoren wurden Einzelfaktoranalysen mittels Logrank–test durchgeführt. Diese waren Tumorstatus, Nodalstatus, Tumorlokalisierung und Altersgruppe. Aus Abbildung 7 geht das rezidivfreie Überleben der einzelnen T-Kategorien hervor. Die Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant von einander (P < 0,001) jedoch mit einem deutlichen Vorteil für Patientinnen mit T1-Tumoren, unter denen am Ende des beobachteten Zeitraums noch etwa 70% am Leben und rezidivfrei waren. Die mediane Überlebenszeit wurde für T1-Tumoren somit nicht erreicht. Unter Patientinnen mit T2-Tumoren betrug die mediane Überlebenszeit 74,8 Monate, mit T3-Tumoren 38,7 Monate und mit T4-Tumoren 48,8 Monate. Die Anzahl der Patientinnen mit T3-Tumoren war in diesem Kollektiv allerdings so gering, dass eine Interpretation von Überlebensdaten nicht sinnvoll möglich war.

Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben nach T-Status



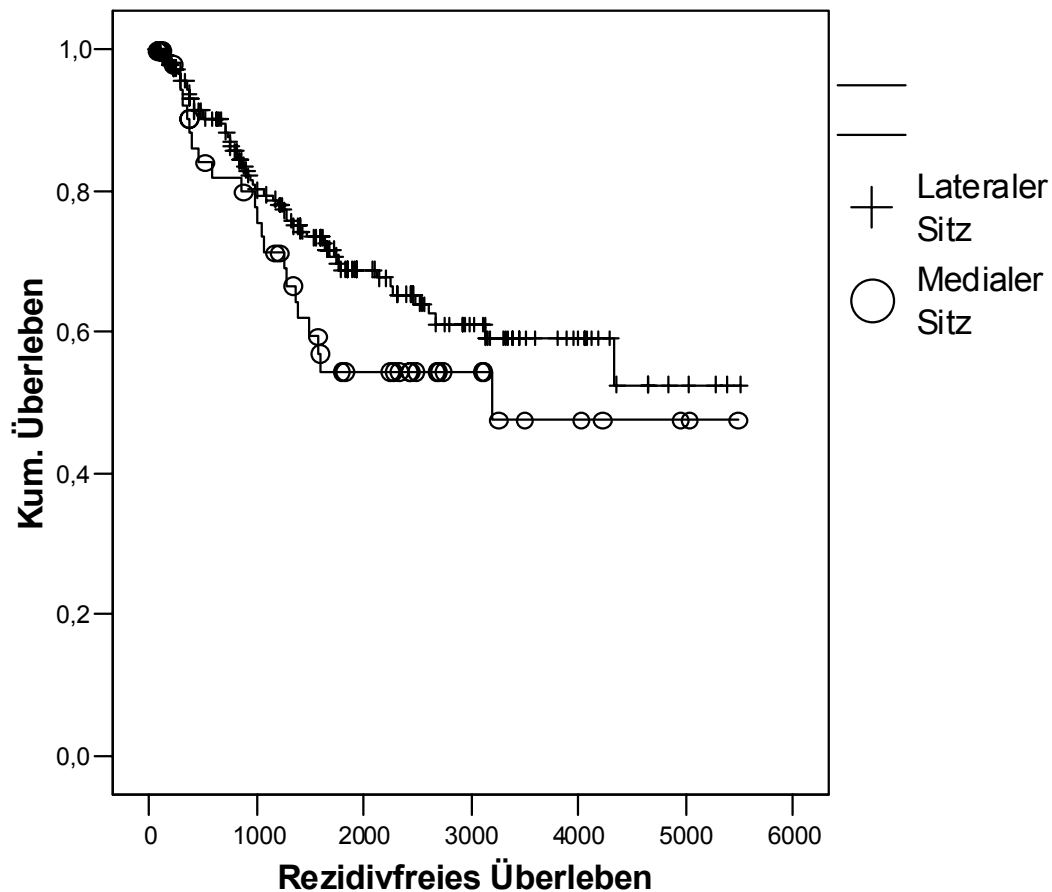
In Abbildung 8 sind die rezidivfreien Überlebenszeiten der jeweiligen Gruppen von Patientinnen ohne Nachweis befallener Lymphknoten, mit 1-3 befallenen Lymphknoten und > 3 befallenen Lymphknoten dargestellt. Die Verläufe unterschieden sich statistisch signifikant voneinander ($P < 0,001$). Sowohl in der Gruppe ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen als auch in der mit 1-3 befallenen Lymphknoten waren bei Eingabeschluss über die Hälfte der Patientinnen noch rezidivfrei am Leben, so dass die mediane Überlebenszeit nicht errechnet werden konnte. Die mediane Überlebenszeit betrug bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten 54,8 Monate.

Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben nach Lymphknotengruppe



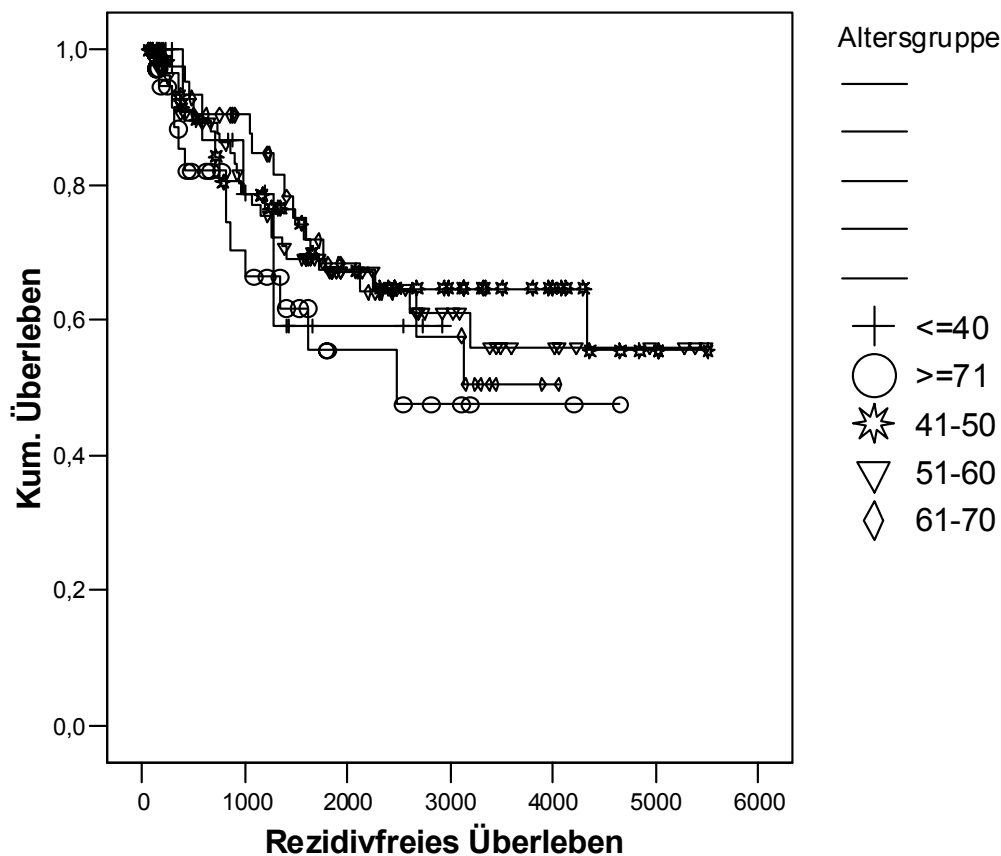
Die rezidivfreie Überlebenszeit je nach Tumorlokalisierung, lateral oder medial, ist in Abbildung 9 dargestellt. Die optisch scheinbar unterschiedlichen Verläufe erreichen keine statistische Signifikanz ($P = 0,174$). Das mediane rezidivfreie Überleben war für den lateralen Sitz nicht errechenbar und betrug beim medialen Sitz 106,6 Monaten.

Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Tumorsitz



Das mediane Überleben in Bezug auf Altersklasse geht aus Abbildung 10 hervor, zwischen den Altersgruppen ergab sich keinen statistisch signifikanter Unterschied.

Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Altersgruppen



4.2.2 Indikation und Vergleich mit heutigen Standards

Bestrahlung der axillären Lymphbahnen

Um den Effekt eines Selektionsbias zu minimieren, wurden einige statistische Vergleiche vorgenommen, bei denen nur Patientinnen berücksichtigt wurden, die auch nach den heutigen Bestrahlungsempfehlungen eine Indikation zur Lymphknotenbestrahlung haben. Für die axilläre Strahlentherapie wurde diese Beurteilung nach den Richtlinien des Tumorzentrums Münchens vorgenommen. Bei 85 Patientinnen lagen >3 metastatisch befallene Lymphknoten, Lymphangiosis carcinomatosa, Tumoreinbruch in nahe liegende Gefäße oder eine eindeutige R2-Resektion vor, womit die Indikation zur axillären Lymphknotenbestrahlung

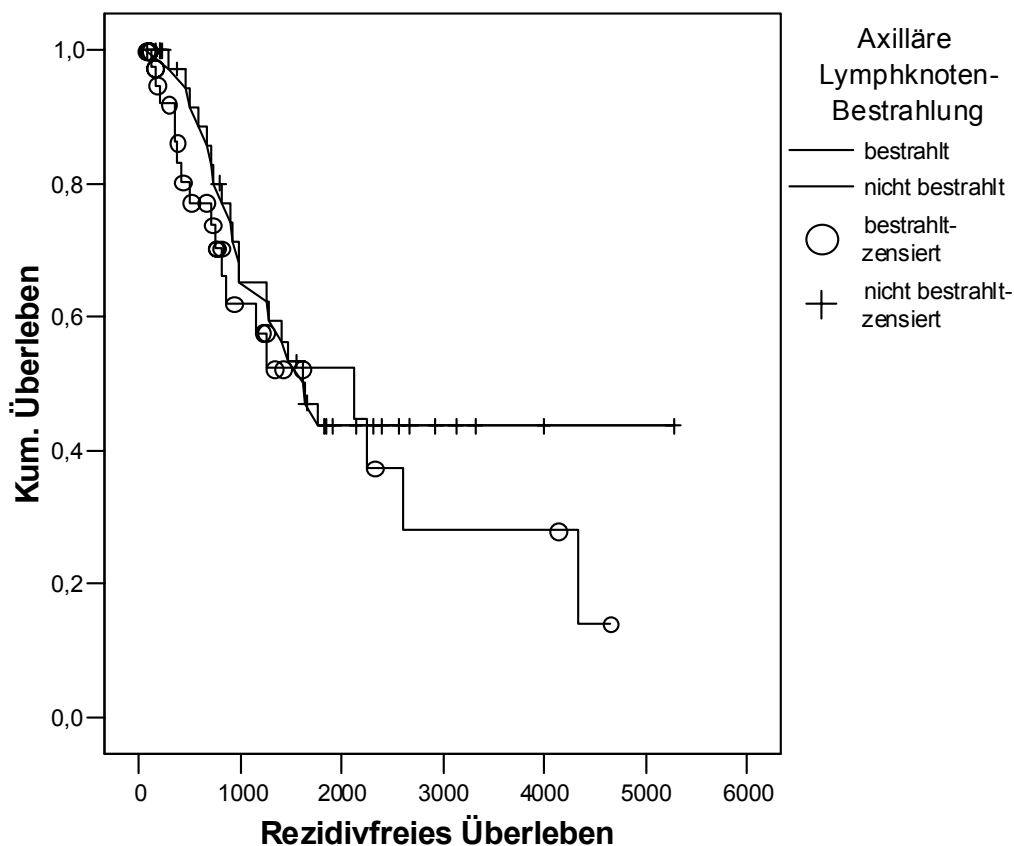
gegeben wäre. Bei 44 Patientinnen (52%) war die Axilla bestrahlt worden, bei 41 (48%) nicht (Tabelle 12).

Tabelle 12: Axilläre Bestrahlung nach heutigem Standard

	Indikation	Keine Indikation	Gesamt
Axilla bestrahlt	44	15	59
Axilla nicht bestrahlt	41	164	205
Gesamt	85	179	264

Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug ohne axilläre Bestrahlung 54,8 Monate und mit axillärer Bestrahlung 70,5 Monaten. Das Ergebnis erreichte keine statische Signifikanz ($P = 0,333$).

Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben bei bestehender Indikation zur axillären Lymphknotenbestrahlung



In wie weit die Indikation zur axillären Lymphknotenbestrahlung in Bezug zur Anzahl entnommenen Lymphknoten steht, geht aus Tabelle 13 hervor. 2 von 8 Patientinnen, bei denen 9 Lymphknoten oder weniger entnommen wurden, erhielten eine Bestrahlung der Axilla, bei 6 Patientinnen wurde die Axilla nicht mitbestrahlt. Bei 153 Patientinnen wurden 10-19 Lymphknoten entnommen, davon wurden bei 27 (18%) die Axilla mitbestrahlt und bei 126 (83%) nicht. Von den 101 Patientinnen, bei denen 20 oder mehr Lymphknoten entfernt wurden, erhielten 29 (29%) eine Strahlentherapie der Axilla und 72 (71%) nicht.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen axillärer Lymphknotenbestrahlung und Anzahl der entnommenen Lymphknoten

	Axilla bestrahlt	Axilla nicht bestrahlt	Gesamt
Entnommene LK			
≤ 9	2	6	8
10-19	27	126	153
≥ 20	29	72	101
Gesamt	58	204	262*

* Lymphknoten in 2 Patientinnen nicht zählbar

Im median wurden in der Gruppe der axillär bestrahlten Patientinnen 19,5 Lymphknoten exstirpiert (7 – 35) und in der nicht bestrahlten Gruppe 17 (6 – 41). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht.

Bestrahlung der supraclavikulären Lymphknoten

Isoliert betrachtet ergab sich bei 70 Patientinnen mit > 3 metastatisch befallenen Lymphknoten die Indikation zur Bestrahlung der Supraclavikulärgruppe. Davon wurden 63 (90%) auch bestrahlt, 7 (10%) wurden nicht bestrahlt (Tabelle 14). Bei über einem Drittel der Patientinnen, nämlich 67/194 (35%), die nach heutigem Standard nicht an den zervikalen Lymphknoten bestrahlt würden, wurde eine Mitbestrahlung durchgeführt. Aufgrund des großen Unterschieds zwischen der Anzahl zervikal bestrahlter und nicht bestrahlter Patientinnen, bei denen die Indikation besteht, wurde auf den Kaplan-Meier-Vergleich verzichtet.

Tabelle 14: HSI- (supra-infraclavikulär-Hals) Bestrahlung nach heutigem Standard

	Indikation	Keine Indikation	Gesamt
Bestrahlt	63	67	130
Nicht bestrahlt	7	127	134
Gesamt	70	194	264

Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten

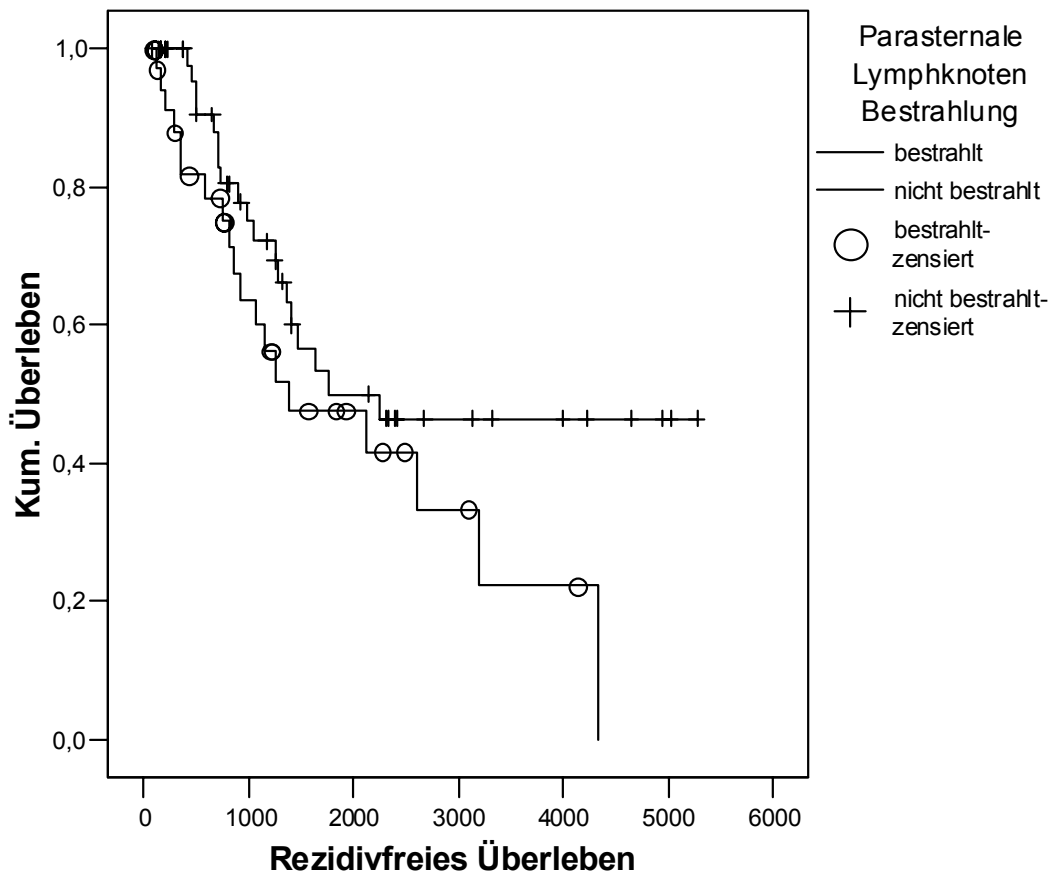
Die Indikation zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten wird nicht einheitlich gestellt. Legt man zugrunde dass mehr als drei tumorbefallene Lymphknoten in der Axilla oder medialer Tumorsitz bei positivem Lymphknotenstatus die Indikation zur parasternalen Bestrahlung darstellen, erhält man eine Verteilung wie in Tabelle 15 dargestellt. Demnach bestand bei 91 Patientinnen oder 34% des Gesamtkollektivs nach heutigem Wissensstand die Indikation zur parasternalen Lymphknotenbestrahlung, davon wurden 42% (38/91) tatsächlich bestrahlt und 58% (53/91) nicht.

Tabelle 15: Parasternale Bestrahlung nach heutigem Standard

	Indikation	Keine Indikation	Gesamt
Parasternal bestrahlt	38	54	92
Parasternal nicht bestrahlt	53	119	172
Gesamt	91	173	264

In Abbildung 12 wird das rezidivfreie Überleben für Patientinnen mit bestehender Indikation zur parasternalen Lymphknotenbestrahlung in Abhängigkeit von der tatsächlichen Bestrahlung dargestellt. Im median betrug das rezidivfreie Überleben nach parasternaler Lymphknotenbestrahlung 46,3 Monate und ohne Bestrahlung 58,5 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied war bei der vorliegenden Fallzahl nicht vorhanden ($P = 0,1115$).

Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben bei bestehender Indikation zur parasternalen Lymphknotenbestrahlung



4.2.3 Strahlentherapie und Chemotherapie

Die Beziehung der Indikation zur parasternalen Lymphknotenbestrahlung zur begleitenden Chemotherapie geht aus Tabelle 16 hervor.

Tabelle 16: Parasternale Lymphknotenbestrahlung und Chemotherapie

	Bestrahlt	Nicht bestrahlt	P-Wert
Chemotherapie	18 (47%)	38 (72%)	
Keine Chemotherapie	20 (52%)	15 (28%)	
Gesamt	38	53	0,028

Hier wird, für die insgesamt 91 Patientinnen, bei denen aus heutiger Sicht die Indikation zur parasternalen Lymphknotenbestrahlung gestellt werden kann, die tatsächliche Bestrahlungshäufigkeit der Häufigkeit einer begleitenden Chemotherapie gegenübergestellt. Man sieht, dass unter den Patientinnen, die an den parasternalen Lymphknoten bestrahlt wurden, diejenige, die eine begleitende Chemotherapie erhielten (18/38, 47%) und solche, die keine erhielten (20/38, 52%) gleichmäßig verteilt waren, während unter denen, deren parasternale Lymphknoten bei bestehender Indikation nicht bestrahlt, wurden 72% (38/53) eine begleitende Chemotherapie und 28% (15/53) keine erhielten. Diese Verteilung war statistisch signifikant unterschiedlich ($P = 0,028$, Fischers exakter Test, 2-seitig).

Tabelle 17: Parasternale Lymphknotenbestrahlung und Chemotherapieprotokoll

	Bestrahlt	Nicht bestrahlt	P-Wert
CMF-basiert	8 (21,0%)	10 (18,8%)	
Antrazyklin-basiert	3 (7,8%)	2 (3,8%)	
Highdose Antrazyklin	3 (7,8%)	23 (43,3%)	
Andere	4 (10,5%)	3 (5,6%)	
Keine	20 (52,6%)	15 (28,3%)	
Gesamt	38	53	0,002*

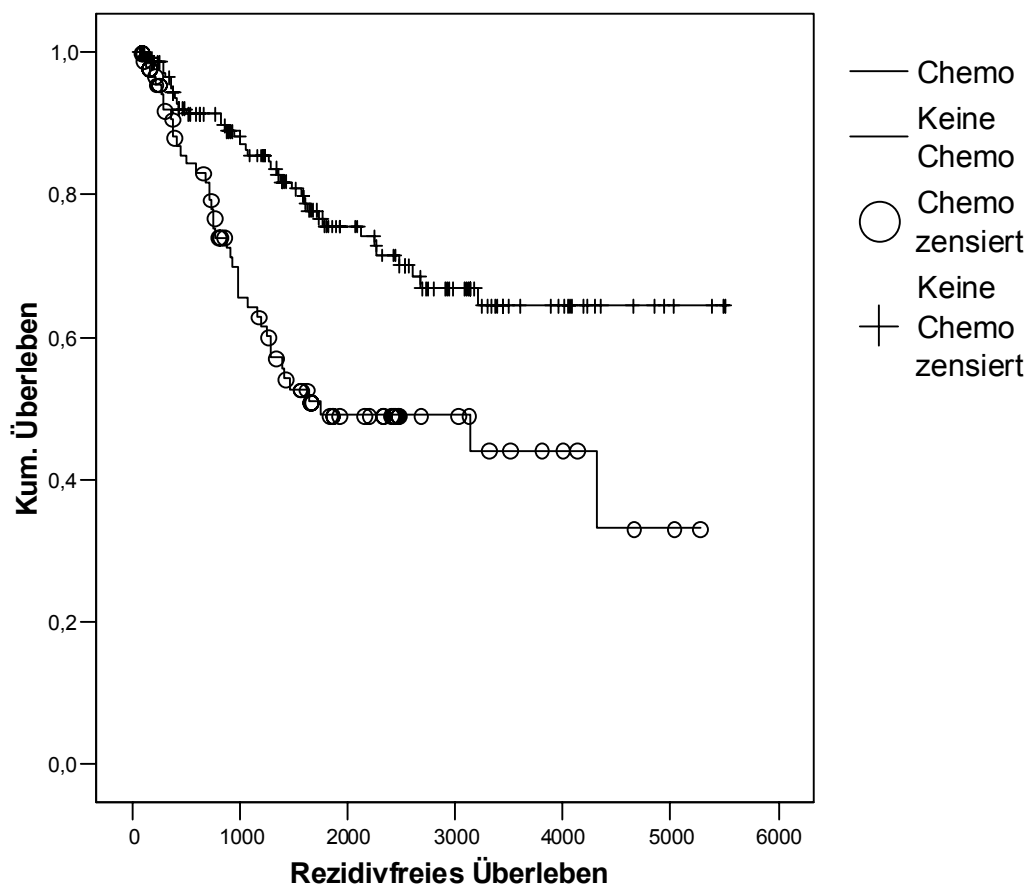
* Statistisch signifikant

Betrachtet man die Verteilung der jeweiligen Chemotherapietypen auf die Gruppen der Patientinnen mit bestrahlten bzw. nicht bestrahlten parasternalen Lymphknoten (Tabelle 17), wird erkennbar, dass vor allem bei Patientinnen nach Highdose antrazyklin-haltiger Chemotherapie auf die Mitbestrahlung der parasternalen Lymphknoten verzichtet wurde. Die Verteilung der Chemotherapien war statistisch signifikant unterschiedlich ($P=0,002$, Fischers exakter Test, 2-seitig).

Ein Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeiten mit und ohne Chemotherapie ohne Berücksichtigung der Strahlentherapie ergab ein statistisch signifikant

längeres rezidivfreies Überleben für die Gruppe ohne Chemotherapie ($P < 0,001$) (Abbildung 13). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug mit Chemotherapie 58,5 Monate. Zum Zeitpunkt der Endauswertung waren noch über 60% der Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten, am Leben und rezidivfrei und das mittlere rezidivfreie Überleben in dieser Gruppe somit noch nicht erreicht.

Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben nach Chemotherapie



5 VERTRÄGLICHKEIT

Alle berichteten Akut- oder Langzeiteffekte der Bestrahlung gehen aus Tabelle 18 hervor. Die 6 häufigsten Symptome, Erythem, Epitheliolyse, Lymphödem, Hyperpigmentierung, Schuppung und Müdigkeit sind außerdem in Abbildung 14 grafisch dargestellt. 52,8% (76/144) der lokoregionär bestrahlten Patientinnen und 46,7% (56/120) der nicht bestrahlten entwickelten Erythem im bestrahlten Areal. Epitheliolysen wurden zu 38,9% (56/144) bei den bestrahlten und 30,0% (36/120) bei den nicht bestrahlten beobachtet. Für diese beiden häufig gesehenen Nebenwirkungen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

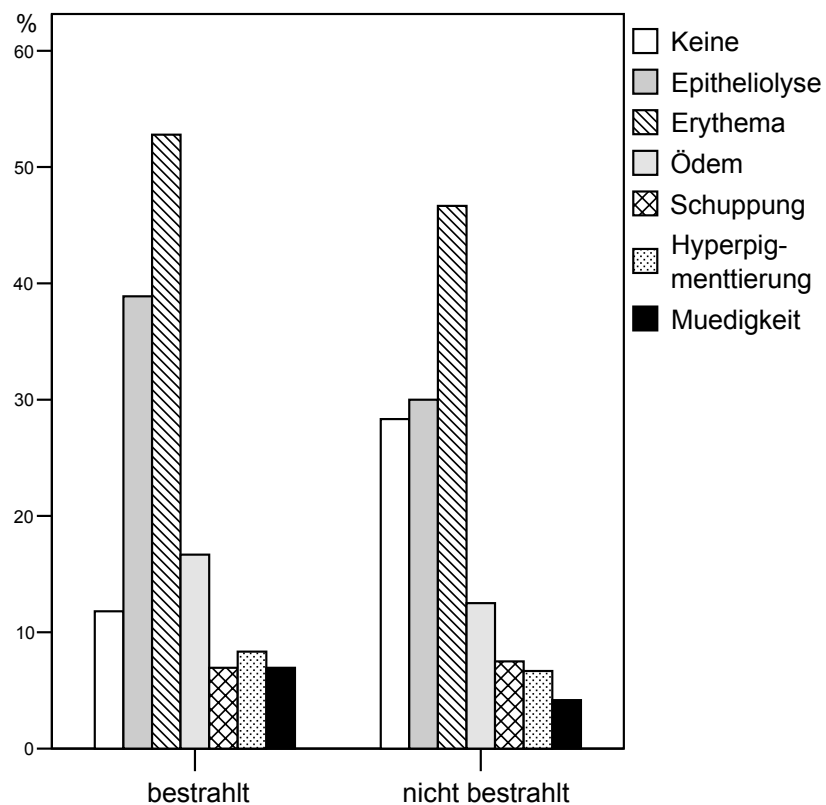
Ödeme kamen mit 16,7% (24/144) bei den lymphknotenbestrahlten Patientinnen nicht signifikant häufiger vor als bei den nicht bestrahlten mit 12,5% (15/120). Insgesamt traten jedoch bei den lymphknotenbestrahlten Patientinnen statistisch signifikant mehr Nebenwirkung auf als bei den nicht bestrahlten ($P = 0,001$). 17/144 oder 11,8% der lymphknotenbestrahlten Patientinnen hatten gar keine Nebenwirkungen, während dies in der nicht bestrahlten Gruppe bei 28,3% (34/120) der Fall war.

Tabelle 18: Nebenwirkungen

	Lokoreg. Lymphknoten bestrahlt (N=144)		Lokoreg. Lymphknoten nicht bestrahlt (N=120)		P-Wert
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Erythem	76	52,8%	56	46,7%	0,323
Epitheliolyse	56	38,9%	36	30,0%	0,131
Lymphödem/Ödem	24	16,7%	15	12,5%	0,342
Hyperpigmentierung	12	8,3%	8	6,7%	0,648
Schuppung	10	6,9%	9	7,5%	1,000
Müdigkeit	10	6,9%	5	4,2%	0,427
Schmerzen	9	6,3%	8	6,7%	1,000
Verhärtung	10	6,9%	2	1,7%	0,071
Übelkeit	8	5,6%	5	4,2%	0,777
Trockene Haut	7	4,9%	6	5,0%	1,000
Ulzeration	5	3,5%	2	1,7%	0,461
Dermatitis	5	3,5%	1	0,8%	0,225
Dyspnoe	4	2,8%	1	0,8%	0,381
Strahlenpneumonitis	3	2,1%	-	-	0,253
Entzündung	3	2,1%	1	0,8%	0,628
Schwindel	3	2,1%	1	0,8%	0,628
Schluckbeschwerden	3	2,1%	-	-	0,253
Verdickung	2	1,4%	1	0,8%	1,000
Ösophagitis	2	1,4%	-	-	0,502
Radiogene Mastitis	2	1,4%	1	0,8%	1,000
Parästhesien	2	1,4%	-	-	0,502
Pleuraschwielen	1	0,7%	1	0,8%	1,000
Schlafstörungen	1	0,7%	3	2,5%	1,000
Keine Nebenwirkungen	17	11,8%	34	28,3%	0,001*

* Statistisch signifikant

Abbildung 14: Häufigste Nebenwirkungen



In drei Fällen wurde bei lymphknotenbestrahlten Patientinnen von Strahlenpneumonitis berichtet. Dabei waren in einem Fall neben Bestrahlung der zervikalen und axillären Lymphknoten die parasternalen Lymphknoten in der "großen Zange" eingeschlossen und somit auch ein eher größeres Lungenareal im Bestrahlungsfeld enthalten. Bei den beiden anderen wurden nur die zervikalen und axillären Lymphknoten bestrahlt.

Von den vier Patientinnen, die unter Schluckbeschwerden und/oder Ösophagitis litten, wurden bei drei die parasternalen Lymphknoten mitbestrahlt und somit der Ösophagus durch die "große Zange" anteilig mehr belastet.

6 DISKUSSION

Erwartungsgemäß ergab sich in dieser Analyse von insgesamt 264 Patientinnen mit allen Tumorstadien eine insgesamt sehr niedrige Anzahl an regionären Rezidiven von 2,7% unter den Lymphknotenbestrahlten und 0,8% unter den nicht bestrahlten Patientinnen. Diese prozentuellen Angaben beziehen sich auf nur insgesamt 5 Patientinnen, und werden deswegen nicht, wie es in einigen hier zitierten Veröffentlichungen der Fall ist, zum Gegenstand extensiver statistischer Auswertung gemacht. Die Größenordnung der Rezidivrate in allen regionären Lymphknotengruppen zusammen entspricht in etwa der in mehreren Veröffentlichungen berichteten. Ähnliche, retrospektive Datenerhebungen ergaben somit für Patientinnen in Stadium I+II, ohne Berücksichtigung der Lymphknotenbestrahlung, regionäre Rezidivraten von 1,2% bei 511 Patientinnen [28], 2,7% bei 432 Patientinnen [29], 3% bei 1368 Patientinnen [23], 1% bei 1383 Patientinnen [32], 4% bei 465 Patientinnen [25] und 2,3% bei 1624 Patientinnen [24].

Sowohl die regionäre Rezidivrate wie auch die mittlere Zeit bis zum Progress ergaben zunächst statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse für Patientinnen deren Lymphabflusswege bestrahlt wurden. So wurde für die nicht lymphknotenbestrahlten Patientinnen das mediane rezidivfreie Überleben im Beobachtungszeitraum nicht erreicht, während es für die lymphknotenbestrahlten 82,6 Monate betrug ($P < 0,001$). Dieses Ergebnis ist jedoch so stark von prognostischen Faktoren beeinflusst, dass der eigentliche Behandlungseffekt gar nicht in Erscheinung tritt. Die Cox-Regressions-Analyse, die Alterskategorie, Menopausenstatus, T-Status, Nodalstatus, Grading, Rezeptorstatus, Chemotherapie und operative Methode einschloss, ergab, dass aus allen beobachteten Faktoren nur der Tumorstatus einen signifikanten Einfluss ($P < 0,001$) auf den Verlauf ausübt. Weitere Variablen, inklusive die Lymphknotenbestrahlung, spielen im Vergleich eine untergeordnete Rolle. In diesem Kollektiv übt sogar der Nodalstatus (0, 1-3, >3 positiven Lymphknoten) im Vergleich zum T-Status kaum Einfluss aus. In der Einzelfaktoranalyse wurde für den Nodalstatus jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das rezidivfreie Überleben gezeigt.

Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, konnte weder ein Einfluss auf die Therapieentscheidung ausgeübt werden, noch konnte ein Zufallsprinzip bei der Gruppenzuordnung angelegt werden. Folglich unterlag die Entscheidung zum Einschluss der Lymphknoten in das Bestrahlungsfeld lediglich den jeweils geltenden Richtlinien sowie der individuellen Therapieentscheidung für die einzelnen Patientinnen. Diese Willkür spiegelt sich in der Verteilung von Tumor- und Nodalstatus zwischen den Behandlungsgruppen wider, die sich diesbezüglich statistisch signifikant von einander zu Ungunsten der lymphknotenbestrahlten Gruppe unterschieden. Hierdurch erklären sich die schlechteren Behandlungsergebnisse nach Lymphknotenbestrahlung. Ähnlich strukturiert waren auch die Therapieergebnisse von Grills und Kestin [26], die ein statistisch signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben nach Mitbestrahlung der Lymphknoten beobachteten, als nach Mammabestrahlung alleine (79% vs. 91%, $P < 0,001$) und ihre Beobachtung auf die Verteilung der prognostischen Faktoren zurückführten.

Zur Bestätigung der Annahme, dass die für die regionäre Bestrahlung unvorteilhaft erscheinenden Ergebnisse vor allem auf prognostische Faktoren zurückzuführen sind, dient der Vergleich von Patientinnen, die Chemotherapie erhalten hatten mit denen, die keine erhielten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen zum Nachteil der Chemotherapie (Log Rank Test, $P < 0,001$), welcher die Dominanz des Krankheitsstadiums über die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen in Bezug auf Rezidivfreiheit unterstreicht.

Um den Einfluss der prognostischen Faktoren zu minimieren, wurde in Anlehnung in einem "Match Pairs" Vergleich Untergruppen identifiziert, bei denen, zumindest nach heutigen Richtlinien, die Indikation zur Lymphknotenbestrahlung gestellt werden konnte. In dieser Subgruppenbildung konnte nur jeweils eine Lymphknotengruppe (axilläre, supraklavikuläre oder parasternale Lymphknoten) berücksichtigt werden, weil die Auswertung sonst eine zu hohe Komplexität erreicht hätte. In Bezug auf die Bestrahlung der axillären Lymphknoten wurde zwar kein Vorteil der Bestrahlung gezeigt, es war aber ersichtlich, wie die Kaplan-Meier-Verläufe der Behandlungsgruppen sich näherten, wenn durch die Subgruppenbildung Patientinnen mit prognostisch günstigeren Ausgangslagen ausgeschlossen wurden. In etwa gleich verhielten sich Subgruppen mit möglicher

Indikation zur parasternalen Strahlentherapie. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten die beiden Subgruppenanalysen nicht, weckten jedoch optisch den Eindruck, etwas schlechtere Ergebnisse für die Lymphknotenbestrahlung zu ergeben. Am ehesten kann diese Beobachtung auf die ungleiche Verteilung von weiteren prognostischen Faktoren, die im Auswahlverfahren nicht berücksichtigt wurden, zurückgeführt werden. Weiterhin muss natürlich beachtet werden, dass jede Lymphknotengruppe isoliert betrachtet wurde, und somit der Einfluss der Bestrahlung einer zweiten Lymphknotengruppe außer Acht gelassen wurde.

Interessanterweise schien, neben tumorbezogenen Faktoren, die begleitende Chemotherapie einen erheblichen Einfluss auf die Indikationsstellung zur parasternalen Lymphknotenbestrahlung auszuüben. Insgesamt erhielten in der lymphknotenbestrahlten Gruppe 52,8% der Patientinnen (N = 38) keine Chemotherapie gegenüber 28,3% in der nicht bestrahlten Gruppe (N = 53) (P = 0,002). Aus der Annahme heraus, dass Patientinnen bei denen die Indikation zur Lymphknotenbestrahlung besteht, eine insgesamt prognostisch ungünstigere Gruppe darstellen, sollte unter diesen entsprechend häufiger eine Indikation zur systemischen Therapie gestellt werden. Da es sich in diesem Kollektiv genau umgekehrt verhält, kann man eventuell eine Wechselwirkung in der Indikationsstellung zur Strahlentherapie und/oder Chemotherapie annehmen. Ob durch einen solchen Einfluss ein Beitrag zu den ungünstigen Therapieergebnissen der lymphknotenbestrahlten Gruppe geleistet wurde, wäre allerdings spekulativ. Vor allem waren die Antrazyklin-haltigen Highdose Schemata mit 7,8% in der Gruppe mit parasternalen Lymphknotenbestrahlung und 43,3% bei den nicht bestrahlten ungleich verteilt.

Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit, sowohl bei retrospektiven Datenerhebungen als auch in prospektiven randomisierten Studien, sorgfältig auf die Verteilung der prognostischen Faktoren zu achten. In dieser Studie wurde mit dem rezidivfreien Überleben ein sehr konservativer Hauptzielparameter festgelegt. Im Fall einer Serie, die vom Einfluss der prognostischen Faktoren befreit wäre, würde die Wahrscheinlichkeit, signifikante Unterschiede zu zeigen, mit dem Hauptzielparameter "Regionärrezidivrate" unter Umständen höher sein als mit rezidivfreiem Überleben, denn die Anzahl der regionären Rezidive ist, verglichen mit der Anzahl von Lokalrezidiven oder Fernmetastasierungen, so gering, dass

enorme Fallzahlen unter extrem strengen Auswahlkriterien nötig wären, um ihren Einfluss auf die Überlebensanalyse zu messen. Da die adjuvante Strahlentherapie in erster Linie das lokoregionäre Rezidiv verhindern soll, und der Stellenwert der lokoregionären Rückfälle als Reservoir maligner Zellen noch nicht abschließend diskutiert ist, hätte, aufgrund der klinischen Relevanz, auch die Regionärrezidivrate als Hauptzielparameter begründet werden können, insbesondere bei einer höheren Fallzahl.

Ein starker Einfluss prognostischer Faktoren auf retrospektive Beobachtungen wurde auch an anderer Stelle beobachtet [24,29,32]. In einer Serie mit 511 retrospektiven Beobachtungen [28] in der kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen war, wurde z.B. eine starke Korrelation zwischen der Regionärrezidivrate und der Qualität der Axillaresektion gesehen. Des Weiteren wurde in einer neueren Serie mit 1500 Patientinnen [26] bei Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten ebenfalls kein Effekt durch die regionäre Strahlentherapie beobachtet. Die Multivarianzanalyse ergab, dass auf die Regionärrezidive nur die Größe der Lymphknotenmetastasen einen Einfluss ausübte. Für die Überlebenszeit war nur die Axillaresektion von Bedeutung. Die axilläre Resektion war in unserer Serie weniger bedeutsam, weil die Patientinnen insgesamt überwiegend ausgedehnt an der Axilla operiert waren. Es konnte höchstens eine tendenzielle Anpassung des Therapieumfangs an die axilläre Ausräumung gezeigt werden, da die Anzahl entnommenen Lymphknoten zwischen den Therapiegruppen etwas ungleich verteilt war ($P = 0,087$).

Nur in einer retrospektiven Serie [23] wurde, trotz gewisser Ungleichheiten der Behandlungsgruppen, ein scheinbar genuiner Unterschied zwischen lokaler und lokoregionärer Therapie gesehen, nämlich eine 10-Jahres-lokoregionäre Kontrolle von 97% nach regionärer Therapie gegenüber 91% nach lokaler Therapie ($P = 0,004$). Bei Patientinnen mit ≥ 4 positiven Lymphknoten ergab sich sogar eine 50%-ige Reduktion der Anzahl von Regionärrezidiven. Auch im Cox-Modell zeigte sich mit $P = 0,0001$ ein signifikanter Vorteil der lokoregionären Strahlentherapie.

Es war in dieser Studie nicht möglich, Subgruppen zu identifizieren, die von der lokoregionären Strahlentherapie einen Vorteil hätten. Die begrenzte Zahl an klinisch festgestellten regionären Rezidiven hätte eine solche Auswertung nicht gerechtfertigt. In einigen veröffentlichten Datenerhebungen wurden allerdings für

bestimmte Subgruppen Vorteile der lokoregionären Therapie gezeigt. In einer Serie mit 1309 [22] Patientinnen wird anhand von 7,1% (3/72) Regionärrezidiven bei lymphknotenbestrahlten Patientinnen mit ≥ 4 positiven Lymphknoten gegenüber 17,1% (3/40) nicht bestrahlten Patientinnen der gleichen Kategorie die Empfehlung zur Regionärtherapie dieser Gruppe ausgesprochen. Die Qualität des Stagings innerhalb dieser Serie muss allerdings kritisch betrachtet werden, da lediglich zwischen ≤ 5 und > 5 entnommenen axillären Lymphknoten unterschieden wurde. Zu etwa gleichen Ergebnissen kommen die Autoren einer Veröffentlichung mit 465 Patientinnen [25] in welcher bei ≥ 4 positiven Lymphknoten eine signifikant bessere Kontrolle der Supragruppe mit regionärer Strahlentherapie erreicht werden konnte. In dieser Studie schienen Patientinnen mit adäquater Axillaresektion allerdings nicht zu profitieren. Letztlich wurde in einer etwas neueren Serie mit 1500 Patientinnen [26] eine Reduktion der Regionärrezidivrate nach 10 Jahren von 11 auf 2% beobachtet, wobei sich diese Auswertung auf nur 21 Patientinnen ohne und 59 Patientinnen mit regionärer Bestrahlung bezieht.

Insgesamt sind bei allen hier beschriebenen, retrospektiven Beobachtungen, die eigenen eingeschlossen, die individuell, auf die Patientinnen zugeschnittenen, Therapieentscheidungen kritisch anzumerken, durch welche die Ergebnisse von den prognostischen Faktoren dominierend beeinflusst werden.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, sind prospektive Ergebnisse mit der gezielten Fragestellung nach der lokoregionären Therapie im Vergleich zur Lokaltherapie derzeit noch nicht verfügbar. Es wurde eine kleinere, prospektive Studie gefunden [27] in der 179 Patientinnen randomisiert entweder Mastektomie oder BET mit adjuvanter Bestrahlung erhielten. Bei den insgesamt 58 nodal positiven Patientinnen beider Behandlungsgruppen wurde erneut eine Randomisierung vorgenommen. Mastektomierte Patientinnen erhielten demnach entweder keine Bestrahlung oder eine alleinige Bestrahlung der Lymphabflussbahnen, brusterhaltend therapierte erhielten entweder eine lokale oder lokoregionäre Bestrahlung. Es wurde kein Unterschied zwischen den Strahlentherapiegruppen festgestellt, am ehesten aufgrund einer zu geringen Fallzahl.

Insgesamt haben sowohl die hier berichteten Beobachtungen, als auch ähnliche, veröffentlichte retrospektive Studien gezeigt, wie empfindlich Therapieergebnisse, die anhand von seltenen Ereignissen definiert werden und bei welchen die natürlichen Krankheitsverläufe eine breite Streuung zeigen, auf prognostische Gegebenheiten reagieren. Es ergibt sich, dass sehr stringente Auswahlverfahren angelegt werden müssen und hohe Fallzahlen benötigt werden, um die Beiträge der wenigen Regionärrezidive zum Gesamtergebnis in Erscheinung treten zu lassen. Im Prinzip könnten, neben eng definierten, prospektiven Studien, auch sorgfältig ausgewählte Fallkontrollserien mit größeren Fallzahlen zukünftig aufschlussreich sein.

Bezüglich der Nebenwirkungen waren unter den Einzelsymptomen keine größeren Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. Tendenziell kamen Verhärtungen mit 6,9% unter den lokoregionär bestrahlten gegenüber den nicht bestrahlten mit 1,7% häufiger vor ($P = 0,071$). Insgesamt wurde auch unter den nicht bestrahlten statistisch signifikant ($P = 0,001$) mehr Patientinnen gesehen, die gar keine Nebenwirkungen hatten (28,3%) als unter den lokoregionär bestrahlten (11,8%). Eventuell muss ein gewisser Datenverlust in der Dokumentation angenommen werden, da gewöhnliche Hauterscheinungen wie zum Beispiel mildes Erythem tendenziell oft nicht dokumentiert werden, da es erwartungsgemäß auftritt und ohne Krankheitswert ist.

Auch Symptome, die meistens auf die Bestrahlung der Lymphabflusswege oder auf größere Bestrahlungsvolumina zurückzuführen sind, wie Lymphödem, Pneumonitis und Ösophagitis waren zwar numerisch in der lymphknotenbestrahlten Gruppe häufiger vertreten, erreichte jedoch keine Signifikanz. Im Gegensatz hierzu wurden in einer älteren Serie mit 511 [28] Patientinnen signifikant mehr Pneumonitiden bei der lokoregionären Bestrahlung beobachtet, als bei der Mammabestrahlung alleine, 11,3% gegenüber 3,1%. Am häufigsten kam sie nach Bestrahlung von sowohl supraklavikulären als auch parasternalen Lymphknoten vor. Bei supraklavikulären Zielvolumendosen von 45,0 bis 50,0 in 3 cm Tiefe und parasternaler Lymphknotenbestrahlung bis 14,0-18,0 Gy mit Photonen und 30,0- 32,0 mit Elektronen in 3 cm Tiefe und angenommenen gleichen Gesamtdosen, ist die Ursache für diesen Unterschied kaum in der Dosierung zu suchen. Worin sich diese Studie aber von der in dieser

Arbeit vorgestellten Kollektiv unterscheidet, ist die Aufsättigung der apikalen Lymphknoten mittels dorsalem Zusatzfeld bis 45,0 – 50,0. Diese Boostmethode wurde in unserer Serie bei wenigen Patientinnen eingesetzt. Die Patientinnen in dieser Veröffentlichung wurden außerdem zwischen 1958 und 1988 behandelt, wogegen unser Kollektiv im Zeitraum von 1986 bis 1999 behandelt wurde. In einer ähnlich frühen Serie mit 1624 Patientinnen [24] gab es ebenfalls signifikant mehr Pneumonitiden; 0,2% bei der Lokalbestrahlung, 0,9% bei zusätzlicher Bestrahlung der Supragruppe sowie 1,6%, wenn Supragruppe und Axilla gemeinsam bestrahlt wurden. Plexopathien wurden in gleicher Größenordnung beobachtet, ebenso Pericarditiden, welche beide in unserer Serie mit immerhin 264 Patientinnen gar nicht vorkamen.

Es wäre wünschenswert gewesen, die Nebenwirkungen nach Schweregrad abgestuft auswerten zu können. Hierbei hätte die Auswertung vom Einsatz einer definierten Terminologie bei der Beurteilung und Dokumentation von Nebenwirkungen profitiert. Beispielsweise wäre die Unterscheidung zwischen Brust- und Armödem hilfreich gewesen, insbesondere im Hinblick auf die Beurteilung von Vor- und Nachteilen der Lymphknotenbestrahlung. Außerdem fällt auf, dass z. B. von der normalerweise häufig vorkommenden "radiogenen Mastitis" in außergewöhnlich wenig Fällen berichtet wurde, so dass anzunehmen ist, dass diese Fälle als "Erythem" dokumentiert wurden.

Dass die Nebenwirkungsrate durch modernere Bestrahlungstechniken reduziert wurde, wird durch die neueste der hier referierten Serien [26] unterstrichen, in der zwar auch Plexopathie und Pneumonitis vorkamen, jedoch lediglich als Einzelfälle unter den regionär bestrahlten Patientinnen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Mitbestrahlung der Lymphabflusswege bei der adjuvanten Strahlentherapie des Mammakarzinoms eine gut verträgliche Behandlung darstellt, deren Einfluss auf das Gesamtergebnis der postoperativen Therapie so empfindlich gegenüber prognostisch bedeutsamen Einflussfaktoren ist, dass die Strategie in zukünftigen retrospektiven Auswertungen und prospektiven Studien auf eine sehr stringente Patientenauswahl und homogene Vergleichsgruppen zielen sollte. Aus der in der Strahlentherapie vorhandenen Patientenauswahl, könnte eventuell eine recht große Fallkontrollserie entstehen, durch deren Daten weitere Information zum

immer noch ungeklärten Gebiet der Lymphknotenbestrahlung genommen werden könnten. In Anbetracht der Dauer bis Daten der beiden prospektiven Studien vorliegen, wäre der Aufwand durchaus gerechtfertigt.

Was der vorliegenden Arbeit weiterhin entnommen werden kann, ist der Bedarf einer einheitlichen Dokumentation der unerwünschten Wirkungen der Strahlentherapie. Aus der Datenerhebung ging hervor, dass die Beurteilung der Strahlennebenwirkung offenbar den Gepflogenheiten des jeweiligen nachsorgenden Mitarbeiters unterliegt, und dass sehr selten eine Abstufung der Symptome angegeben wird. Die Verwendung von erkrankungsspezifischen Dokumentationsbögen für die Abschlussdokumentation und die Nachsorgeuntersuchungen wären empfehlenswert.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Indikation und der Umfang der lokoregionären postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms ist ein Bereich, der einem stetigen Wandel und kontroversen Diskussionen unterliegt.

Die derzeitige Empfehlung zur axillären Lymphknotenbestrahlung sieht eine Therapie erst vor, wenn eine sehr ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung und/oder eine eindeutige R2-Resektion vorliegen. Bei dieser Empfehlung wird von einer adäquaten axillären Lymphknotenexstirpation ausgegangen. Die Indikation zur supra- und infraklavikulären Strahlentherapie wird bei Befall von vier oder mehr axillären Lymphknoten gestellt.

Besonders diskutiert wird derzeit die Indikation zur Mitbestrahlung der ipsilateralen parasternalen Lymphknoten. Die Indikation zur Bestrahlung dieser Lymphabflussbahn wird in manchen Zentren jedoch bei axillärem Lymphknotenbefall in Kombination mit medialem Tumorsitz oder bei vier oder mehr befallenen Lymphknoten bei lateralem Tumorsitz gesehen.

Die Empfehlungen stützen sich derzeit sowohl auf retrospektive Serien mit dieser spezifischen Fragestellung als auch auf prospektive Studien, die aber nicht explizit auf Fragestellung der Lymphknotenbestrahlung eingehen. Es laufen derzeit zwei prospektive, randomisierte Studien, die den Stellenwert der lokoregionären Bestrahlung festigen sollen.

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit Daten von 264 Patientinnen ausgewertet. Davon wurde bei 120 Patientinnen nur lokal bestrahlt (Brust oder Thoraxwand), bei 27 wurden nur die zervikalen Lymphknoten bestrahlt, bei 14 ausschließlich die parasternalen. Bei weiteren 25 Patientinnen wurden die axillären und zervikalen Lymphknoten bestrahlt, bei 44 die zervikalen mit den parasternalen Lymphknoten zusammen und bei 34 alle drei Lymphabflussgebiete gemeinsam.

Die Patientinnen wurden insgesamt über einen Zeitraum von Median 54,4 Monaten beobachtet, die erreichte Beobachtungszeit der lymphknotenbestrahlten Patientinnen betrug im Median 46,4 Monaten und die der nicht bestrahlten 64,0

Monate. Das mittlere Behandlungsjahr war 1993 in der lymphknotenbestrahlten und 1991 in der nicht bestrahlten Gruppe.

57% der Patientinnen in der lymphknotenbestrahlten Gruppe wurden brusterhaltend operiert und 43% wurden mastektomiert. In der nicht bestrahlten Gruppe wurde in 93% der Patientinnen brusterhaltend operiert, in 7% der Fälle wurde eine Mastektomie vorgenommen, dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($P < 0,001$).

Überwiegend erfolgte die Strahlentherapie nach 2-dimensionaler computergestützter Bestrahlungsplanung mit einer Kombination aus Linearbeschleuniger und Cobaltgerät.

Die Anzahl an Regionärrezidiven von 2,7% unter den Lymphknotenbestrahlten und 0,8% unter den nicht bestrahlten Patientinnen war insgesamt niedrig und nicht statistisch signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug in der bestrahlten Gruppe 82,6%. Zum Zeitpunkt der Endauswertung waren in der nicht bestrahlten Gruppe noch zirka 70% der Patientinnen am Leben und rezidivfrei und das mittlere rezidivfreie Überleben somit noch nicht erreicht. Das rezidivfreie Überleben war statistisch signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen ($P < 0,001$) zum Nachteil der Patientinnen mit Lymphknotenbestrahlung.

Folgende Variablen wurden in einem Cox-Regressionsmodell getestet: Alter, Menopausestatus, T-Status, Nodalstatus, histologisches Grading, Rezeptorstatus, Chemotherapie, operativer Eingriff und Tumorsitz.

Nur der T-Status erwies sich im Cox-Modell als statistisch signifikant ($P \leq 0,001$) mit einem relativen Risiko von 3,025 bei T2, 4,340 bei T3 und 3,561 bei T4) was zeigt, dass das Behandlungsergebnis durch die stärksten prognostischen Faktoren derart überlagert wird, dass es als Behandlungsfaktor nicht beurteilbar ist.

Für einige wesentliche Faktoren wurden Einzelfaktoranalysen mittels Logrank-test durchgeführt, diese waren Tumorstatus, Nodalstatus, Tumorsitz und Altersgruppe. Die T-Status Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant von einander ($P < 0,001$) jedoch mit einem deutlichen Vorteil für Patientinnen mit T1-Tumoren, unter denen am Ende des beobachteten Zeitraums noch etwa 70% am Leben und

rezidivfrei waren. Auch die Verläufe der Nodalstatus-Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant voneinander ($P < 0,001$).

Einen Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeiten mit und ohne Chemotherapie ohne Berücksichtigung der Strahlentherapie ergab ein statistisch signifikant längeres rezidivfreies Überleben ohne Chemotherapie als mit ($P < 0,001$), was den starken Einfluss der prognostischen Faktoren auf die Therapieergebnisse bestätigte.

Um den Effekt eines Selektionsbias zu minimieren, wurden einige statistische Vergleiche vorgenommen, bei denen nur Patientinnen berücksichtigt wurden, die auch nach den heutigen Bestrahlungsempfehlungen eine Lymphknotenbestrahlung erhalten würden. Es ergaben sich mit diesem Ausschluss von Patientinnen mit prognostisch günstigeren Ausgangslagen für die parasternale und axilläre Lymphknotenbestrahlung Überlebenskurven, die sich im Verlauf näher kamen als im unselektierten Gesamtkollektiv.

Die 6 häufigsten Nebenwirkungen waren Erythem, Epitheliolyse, Lymphödem, Hyperpigmentierung, Schuppung und Müdigkeit. Es bestand bei der Verteilung der einzelnen Symptome kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt traten jedoch bei den lymphknotenbestrahlten Patientinnen statistisch signifikant mehr Nebenwirkungen auf als bei den nicht bestrahlten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Pneumonitis kamen insgesamt sehr selten vor, Plexopathien traten gar nicht auf.

Der vorliegenden Arbeit kann die Empfehlung entnommen werden, künftige retrospektive Serien als Fallkontrollstudien durchzuführen sowie eine systematische Nebenwirkungserhebung bei allen Patienten einzuführen.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Engel, J., Hölzel, D., Kerr, J., and Schubert-Fritschle, G. Sauer, H., editor. Epidemiologie. 9. München: Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag. 2003; p.1 Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome.
2. Harbeck, N., Eiermann, W., Engel, J., Funke, I., Janni, W., and Lebenau, A. Sauer, H., editor. Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. 9. München: Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag. 2003; p.67 Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome.
3. Eiermann, W., Bauernfeind, I., Baumeister, R.G.H., de Waal, J.C., Füger, T., and Funke, I. Sauer, H., editor. Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. 9. München: Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag. 2003; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome.
4. Lindner, H., Panzer, M., von Rottkay, P., Schaffer, P., Sommer, H., and Würschmidt, F. Sauer, H., editor. Radioonkologische Behandlung. 9. München: Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag. 2003; p.96 Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome.
5. Fisher B, Bauer M, Margolese RG. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with and without irradiation in the treatment of breast cancer. N.Engl.J.Med. 1985;312:665-73.
6. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham L, Cronin W.

- 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;333:1456-61.
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER. 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;17:1233-41.
8. Radiotherapie des Mammakarzinoms. Leitlinien in der Radioonkologie, AWMF online, <http://www.uni-düsseldorf.de/AWMF/II/rado-r07.htm>, last revision: 1998
9. Breast Cancer. Health Professional Version. Last modified 03/19/2004, National Cancer Institute, http://cancer.gov/templates/page_print.aspx?viewid=53d97cba-89a2-45d4-b55d-b7b5ad7dc2dd&version=healthprofessional, last revision: 2004
10. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H. 10-years results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for Stage I breast cancer: a randomized trial. *J.Clin.Oncol.* 1999;17(8):2326-33.
11. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME. The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis. *Cancer* 1996;78(5):1035-42.
12. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995;87(1):19-27.

13. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc J-P, Uzan S, Lhuillier P. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998;43(1):25-38.
14. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J.Clin.Oncol.* 1999;17(1):101-9.
15. Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(May 15):1641-8.
16. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal woman with breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;337:956-62.
17. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
18. Sauer R, Schulz K-D, Hellriegel K-P. Strahlentherapie nach Mastektomie - Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. *Strahlenther.Onkol.* 2000;1:1-9.
19. Bauernfeind, I., von Bismarck, F., Eiermann, W., Harbeck, N., von Koch, F., and Kuchenbauer, F. Sauer, H., editor. Primär systemische Therapie. 9. München: Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag.

- 2003; p.105 Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome.
20. Lohr F; Wenz F.
Strahlentherapie Kompakt. 1 ed. München - Jena: Urban & Fischer; 2003.
21. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F.
Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N.Engl.J.Med. 1997;337(14):949-55.
22. Fodor J, Toth J, Major T, Polgar C, Nerneth G.
Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1999;44(2):281-7.
23. Fortin A, Dagnault A, Larochelle M, Vu TTT.
Impact of locoregional radiotherapy in node-positive patients treated by breast-conserving treatment. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2003;56(4):1013-22.
24. Recht A, Pierce SM, Abner A, Vivini F, Osteen RT, Love SM.
Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. J.Clin.Oncol. 1991;9(6):988-95.
25. Vicini FA, Horwitz EML, Brown DM, White J, Dmucha CF.
The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1997;39(539):1069-76.
26. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J.
Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with

- four or more positive lymph nodes. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2003;56(3):658-70.
27. Arriagada R, Le MG, Contesso G.
Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institute Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J.Clin.Oncol.* 1996;14:1558-64.
28. Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, Garcia DM, Myerson R.
Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993;26(4):593-9.
29. Haffty BG, Fischer D, Fischer JJ.
Regional nodal irradiation in the conservative treatment of breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1990;19(4):859-65.
30. Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas M.
Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;46(4):805-14.
31. Stemmer SM, Rizel S, Adamo A, Neumann A, Goffman J.
The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomised study. *J.Clin.Oncol.* 2003;(14):2713-8.
32. Fowble BL, Hanlon A, Freedman GM, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson ER.
Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;47(4):883-94.

33. Grabenbauer GG.
Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma.
Strahlenther.Onkol. 2004;180:690-4.

9 ANHÄNGE

Anhang 1:	Danksagungen	66
Anhang 2:	Abkürzungsverzeichnis.....	67
Anhang 3:	Datenerhebung.....	68
Anhang 4:	Lebenslauf.....	71

ANHANG 1: DANKSAGUNGEN

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Dühmke für sein Vertrauen und seine Bereitschaft meine Arbeit in Strahlentherapie zu integrieren, sie zu unterstützen und stets dafür Interesse zu zeigen.

Ganz besonders herzlich möchte ich Frau Dr. med. Schaffer dafür danken, mich als Doktorandin einer anderen Klinik mit viel Enthusiasmus übernommen und tatkräftig unterstützt zu haben, sowie mir stets mit Ratschlägen zur Seite gestanden zu haben.

Meiner lieben Kollegin, Frau Dr. med. A. Lück, verdanke ich eine tatkräftige Unterstützung in der Deutschen Rechtschreibung. Nochmals lieben Dank Annabel.

Vielen Dank an Professor Dr. med. Hepp und der Frauenklinik für die Bereitstellung von Krankenakten, sowie insbesondere Herrn Dr. med. Kahlert für die erstmalige Bereitstellung des Themas und der Arbeitsbasis.

Vielen Dank an Herrn Heinen und seinen Mitarbeiter des Zentralarchivs für ein immer freundliches Entgegenkommen und Hilfestellung bei meiner Akten- und Mikrofichebearbeitung.

Herzlichen Dank allen Oberärzten und Kollegen, zu denen ich immer wieder mit Fragestellungen aller Art kommen durfte.

Last, but not least, lieben Dank an meinen Ehemann für die Lüftung mancher informationstechnologischen Geheimnisse und sein nie erlahmendes Verständnis.

ANHANG 2: ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

NSABP National Surgery Adjuvant Breast Project

BET Brusterhaltende Therapie

Gy Gray

RR Relativ risk

UICC International Union against Cancer

ANHANG 3: DATENERHEBUNG

Patientendaten
 Vorname: Nachname: Geburtsdatum:

Menstruationsanamnese
 Letzte Menstruation: Hysterektomie: Datum: Oophorektomie: Datum:

Medical History

Begleiterkrankung
Keine

Andere maligne Erkrankungen:
 Malignitätsart:
 Gyn-akte: Abgeschlossen

Follow-up
 Rückfall: Diagnosedatum: Diagnoseort:
 Diagnosedatum erste Metastase: Diagnosedatum Lokalrezidiv: Last day without progr.:
 Last date known alive: Todesdatum: Todesursache:

Primärtumor

Position: Multifokal
 Kontralateral Position:
 Diagnosedatum: Diagnoseart:
 Klassifikation T: Klassifikation N:
 Anzahl Lymphknoten entnommen: Anzahl Lymphknoten positiv: Tumorgroße [cm]: Pectoralisfascie
 Histologie: Angiol. Inv.: Histologischer Grading: Resektion:
 Östrogenrezeptor: Progesteronrezeptor: Knapste Rand [mm]:
 ER Wert: PR Wert: Pathobericht anfordern Nachresektion:

Operationen:

Datum	Patient Id	Mamma	Lymph
20.07.1987	172	Tumorext./Quadr.	Axillare

Gesamtdosis Elektronen [Gy]:	<input type="text"/>	Gesamtdosis Photonen [Gy]:	<input type="text" value="50,00"/>	Einzelosis [Gy]:	<input type="text" value="2,00"/>
Elektronenenergie [MeV]:	<input type="text"/>	Photonenenergie Lin. [MeV]:	<input type="text" value="6,00"/>	Photonquelle:	<input type="text" value="Linearbeschleuniger"/>
Länge [cm]:	<input type="text" value="18,00"/>	Breite [cm]:	<input type="text" value="8,00"/>		
Axilläre Lymphknoten Level I + II:					
Bestrahlung	<input checked="" type="checkbox"/>	Planung:	<input type="text" value="Nicht geplant"/>	Bestrahlungstechnik:	<input type="text" value="Einzelfeld"/>
Gesamtdosis Elektronen [Gy]:	<input type="text"/>	Gesamtdosis Photonen [Gy]:	<input type="text" value="50,00"/>	Einzelosis [Gy]:	<input type="text" value="2,00"/>
Elektronenenergie [MeV]:	<input type="text"/>	Photonenenergie Lin. [MeV]:	<input type="text" value="6,00"/>	Photonquelle:	<input type="text" value="Linearbeschleuniger"/>
Länge [cm]:	<input type="text" value="18,00"/>	Breite [cm]:	<input type="text" value="8,00"/>	Dorsales Zusatzfeld:	<input type="text" value="Nein"/>
Chemotherapie:	<input checked="" type="checkbox"/>	Neoadjuvant	<input type="checkbox"/>		
Chemotherapieprotokoll:	<input type="text" value="6 x CMF Standard (600/40/600)"/>		Sandwichverfahren:	<input type="text" value="Nein, Radio vor Systemtherapie"/>	
Erster Tag, erster Zyklus:	<input type="text"/>	Letzter Tag, letzter Zyklus:	<input type="text"/>		
Hormontherapie:	<input type="checkbox"/>	Hormontherapieart:	<input type="text"/>		
Kommentar:					
<input type="text" value="V.a. Leberfiliae"/>					

ANHANG 4: LEBENSLAUF

Eva Elstrup Jensen

Im Kirchwinkel 26

83624 Otterfing

TLF 08024 91286

FAX 08024 91298

Email eva.elstrup@t-online.de

Geb.: 8 Juli 1958 in Vordingborg, Dänemark

AUSBILDUNG

Jun 1978	Abitur, physisch-matematischer Zweig Vordingborg Gymnasium, Dänemark
Sep 1978 – Mai 1985	Pharmaziestudium, Danmarks Farmaceutiske Højskole, Kopenhagen
Jun 1985	Staatsexamen Pharmazie
Sep 1985 – Jun 1986	Fortbildung in Physiologie, Pharmakologie, klinische Forschung, und Statistik, Danmarks Farmaceutiske Hoejskole, Kopenhagen
Nov 1995 – Jul 1998	Medizinstudium, Ludwig Maximilian Universität, München
Aug 1998	Physikum, Ludwig Maximilian Universität, München
Nov 1998 – Apr 2002	Medizinstudium, Technische Universität, München
Apr 2002 – Jan 2003	Praktisches Jahr, Klinikum Rechts der Isar, Wahlfach Radiology
Mai 2003	3. Staatsexamen Medizin, Technische Universität, München

EINSTELLUNGEN:

Nov 1985 - Dez 1985	Stundenlehrerin der Schwesterschule, Frederiksberg Hospital, Kopenhagen
Jan 1986 – Feb 1986	Schwangerschaftvertretung der Laborleitung, Bispebjerg Hospital, Kopenhagen
Mar 1986 – Feb 1987	Medical Writer, Marketingabteilung, DAK Laboratoriet A/S, Kopenhagen. Hauptaufgabenbereich: Patienteninformation
Mar 1987 – Aug 1988	Clinical Research Associate, Medizinische Abteilung, ICI-Pharma A/S, Kopenhagen. Hauptaufgabenbereich: Herz-Kreislauf
Sep 1988 – Feb 1990	Clinical Research Scientist, Klinische Forschung, H. Lundbeck A/S, Kopenhagen. Hauptaufgabenbereich: Herz-Kreislauf und Antidepressiva
Mar 1990 – Aug 1990	Klinische Forschungsassistentin
Sep 1990 – Okt 1992	Klinische Forscherin
Nov 1992 – Nov 1995	Projektgruppenleiterin
Dez 1995 – Sep 1996	Medical Writer Bei: Klinische Forschung, Klinge Pharma GmbH, München Hauptaufgabenbereich: Onkologie, Antihormone
Okt 1996 – Mar 2002	Medical Writer, International Drug Regulatory Affairs, Klinge Pharma GmbH, München. Hauptaufgabenbereich: CER, PER, SmPC, PIL (NTA and CTD), hauptsächlich für onkologische Generika
Juli 2003 – Dez 2004	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum Großhadern, Ludwig Maximilian Universität, München
Mär 2005 -	Clinical Research Physician

International Clinical Research, Psychosis, Firma H.
Lundbeck A/S, Kopenhagen