

**Analyse der Versorgung von Patientinnen mit duktalem
Carcinoma in situ der Brust an der Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe- Campus Großhadern
von 1986-2004**

von Silvia Alice Mittenzwei

2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Großhadern

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Analyse der Versorgung von Patientinnen mit duktalem Carcinoma in
situ der Brust an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe- Campus Großhadern von 1986-2004**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von Silvia Alice Mittenzwei

aus Speyer

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. Klaus Friese
Mitberichterstatter: Professor Dr. med. Rüdiger Baumeister
Professor Dr. med. Thomas Beck

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Steffen Kahlert

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

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2014

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Biologie des DCIS	7
1.2.	Diagnose des DCIS	8
1.3.	Therapie und Prognose des DCIS	9
1.4.	Nachsorge des DCIS	11
1.5.	Ziel der Arbeit.....	12
2.	Methode.....	14
2.1.	Patientinnenkollektiv	14
2.2.	Datenerfassung.....	14
2.3.	Statistische Analyse	19
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Übersichtsdaten zum Gesamtkollektiv und Therapieverfahren.....	20
3.1.1.	Patientenkollektiv und Fallzahlen im Laufe der Jahre	20
3.1.2.	Nachbeobachtungszeitraum und Mortalität.....	22
3.1.3.	Operative Therapieverfahren	22
3.1.4.	Endgültiger Resektionsstatus und Nachresektionen.....	23
3.1.5.	Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie.....	24
3.1.6.	Hormonrezeptorstatus und endokrine Therapie	26
3.1.7.	Lokalrezidive und lokalrezidivfreies Überleben	28
3.2.	DCIS-bezogene Daten	29
3.2.1.	Tumorlokalisation und Histopathologie	29
3.2.2.	Komedonekrosen	30
3.2.3.	Der VNPI und seine Faktoren	30
3.2.4.	Der VNPI und seine Faktoren im Laufe der Jahre	32

3.2.5. Lymphknotenstatus und Lymphonodektomie	33
3.3. Univariate Überlebensanalyse nach Kaplan Meier.....	33
3.3.1. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom operativen Therapieverfahren	34
3.3.2. Lokalrezidivrate unter Einfluss von adjuvanter Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie.....	35
3.3.3. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom endgültigen Resektionsstatus mit oder ohne Nachweis von Tumorbefall in den Nachresektionen	36
3.3.4. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von antihormoneller Therapie nach BET	37
3.3.5. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von Komedonekrosen.....	39
3.3.6. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Alter nach VNPI.....	40
3.3.7. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Tumorgrading nach VNPI.....	41
3.3.8. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße nach VNPI.....	42
3.3.9. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom endgültigen Resektionsrand nach VNPI	43
3.3.10. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom VNPI	45
3.4. Multivariate Überlebensanalyse.....	46
4. Diskussion	47
4.1. Operative Therapieverfahren und adjuvante Strahlentherapie mit Einfluss auf die Lokalrezidivrate	47
4.2. Endgültiger Resektionsstatus und Nachresektionen	49
4.3. Hormonrezeptorstatus und antihormonelle Therapie.....	51
4.4. Komedonekrosestatus und Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko	52
4.5. Der VNPI und seine Faktoren- Reproduzierbarkeit und Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko	53
5. Zusammenfassung	56

6.	Abkürzungsverzeichnis	58
7.	Tabellenverzeichnis.....	59
8.	Abbildungsverzeichnis	61
9.	Literaturverzeichnis.....	63
10.	Danksagung.....	69

1. Einleitung

In Deutschland erkrankt jede 10. bis 11. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, europaweit ist es die häufigste maligne Erkrankung der Frau¹. Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) stellt eine Präkanzerose der Brust dar, die durch eine Ansammlung neoplastischer Zellen in den Milchgängen (Ductus lactiferi) der Brust ohne Nachweis jeglicher Stromainvasionen der Brustdrüse (Glandula mammaria) charakterisiert ist. Im Gegensatz zu einem invasiven Mammakarzinom überschreitet das DCIS die Basalmembran der Milchgangepithelien nicht. Erfolgt keine adäquate Therapie können in einem Zeitraum von 10 - 15 Jahren in bis zu 50% invasive Entartungen aus einem DCIS entstehen ². Seit der Einführung der Mammographiescreening-Programme und mittels hochauflösender bildgebender Verfahren ist die Detektion und somit die Inzidenz des DCIS weltweit von 5% auf 20% gestiegen ³⁻⁶. Im Einzugsgebiet München machte das DCIS im Jahre 2010 knapp 11% (vgl. 1998 5,6%) aller Brustkrebsarten aus (Daten des Tumorregister Münchens). Damit macht das DCIS 90-95% aller nicht-invasiven Karzinome der Brust aus. Andere Präkanzerosen, wie das lobuläre Carcinoma in situ (CLIS) und der Morbus Paget der Brust, treten deutlich seltener auf. Das CLIS unterscheidet sich vom DCIS, dass es deutlich seltener in eine invasive Karzinomform übergeht, oft aber einen bilateralen Befall präsentiert und sich histologisch auf die Drüsengläppchen beschränkt ⁷. Der M. Paget ist eine Sonderform, welche sich lediglich auf die Mamillenhaut beschränkt, allerdings gelegentlich als Begleiterscheinung invasiver oder nicht invasiver Karzinome auftreten kann.

Das DCIS ist keine einheitliche Erkrankung. Es kann sich histopathologisch und morphologisch (s. Punkt 1.1.) sehr unterschiedlich darstellen. Dies ist insofern problematisch, als dass die verschiedenen Formen auch geringeres oder größeres Potential hinsichtlich einer Entartung präsentieren.

1.1. Biologie des DCIS

Hinsichtlich Histopathologie und Morphologie repräsentiert das DCIS ein sehr heterogenes Krankheitsbild, sodass es histopathologisch schwierig ist, das invasive Entartungsrisiko zu klassifizieren. Nach den WHO-Richtlinien von 2003 wird das DCIS in drei histopathologische Grade der Differenzierung eingeteilt. Hierbei finden sich abhängig vom Ausmaß der neoplastischen Zellen ein low-, ein intermediate- und ein high-grade Karzinom, wobei letzteres das größte Entartungsrisiko zum invasiven Tumor aufweist. Des Weiteren kann das DCIS in fünf unterschiedliche Baumuster unterteilt werden, nämlich komedoartig, kribiform, solide, papillär und mikropapillär. Hierbei besteht vor allem für die ersten drei Baumuster ein signifikant erhöhtes Entartungsrisiko^{8 9}. Je größer die Ausdehnung des DCIS, desto wahrscheinlicher ist ebenfalls das Auftreten okkuler Invasionen, sogenannter Mikroinvasionen¹⁰. Es kann ein multifokales, kontinuierliches oder multizentrisches Wachstum vorliegen¹¹. Ersteres findet man gehäuft bei geringdifferenziertem DCIS und bezeichnet ein sprunghaftes Wachstum des DCIS innerhalb eines Brustquadranten. Die Relevanz besteht darin, dass bei vermeintlich tumorfreien Resektionsrändern nach brusterhaltender Therapie ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht, da weitere Herde unerkannt in dem verbliebenen Brustgewebe, teilweise mit Abständen von mehr als einem Zentimeter zu den entfernten Herden, zurückbleiben.

1.2. Diagnose des DCIS

Noch vor Einführung der Mammographie- Screening-Programme ist ein DCIS in der Spätphase als tastbarer Knoten in der Brust oder durch Sekretionen der Brustwarze auffällig geworden. Dadurch erfolgte die Diagnose nur selten in diesem nicht-invasiven Stadium, da die Mehrzahl der DCIS bei Ausbildung eines tastbaren Knotens schon invasive Anteile aufweisen. Die Diagnose des DCIS ist seitdem entscheidend besser und häufiger geworden. Gemäß der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) ist der Goldstandard zur Früherkennung eines DCIS die Mammographie. Hierbei sollten alle Frauen zwischen dem 50. und dem 69. Lebensjahr alle zwei Jahre eine Mammographie durchführen lassen. In der radiologischen Untersuchung präsentiert sich das DCIS typischerweise in Form von Grüppchen kleiner unregelmäßiger Verkalkungen, sog. polymorphen Mikrokalzifikationen. Allerdings bilden sich derartige Mikroverkalkungen nicht grundsätzlich bei jedem DCIS. Diese Fälle entgehen, da sie auch keine klinischen oder sonographischen Korrelate zeigen, der Früherkennung. Zur ergänzenden Ausdehnungsdiagnostik kann eine Kernspinuntersuchung der Brust hilfreich sein, die auch bei der Früherkennung in Hochrisikofällen (z.B. Familiäre Belastung, BRCA-Mutationen) diskutiert wird^{12-13 14}. Zur Diagnosesicherung und histopathologischen Einstufung müssen minimalinvasive Untersuchungstechniken wie eine stereotaktische Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie folgen¹⁵. Nach Erhalt sämtlicher Untersuchungsergebnisse soll die Therapieentscheidung im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

1.3. Therapie und Prognose des DCIS

Die Therapieverfahren des DCIS sind vielfältig und richten sich nach der Ausdehnung des Befundes. Bei kleinsten Befunden kann theoretisch die Biopsie allein kurativ sein, bei größeren Befunden muss eine operative Therapie unter Brusterhaltung erfolgen. Allerdings wird im Regelfall immer eine operative Sanierung durchgeführt, da ein Ziel der Therapie die Entfernung des Befundes im Gesunden ist (s.u.). Dies ist durch minimalinvasive Biopsien nicht dokumentierbar. Abhängig vom Befund, kann ergänzend eine adjuvante Strahlentherapie (RT) oder eine systemische endokrine Therapie durchgeführt werden. Bei sehr ausgedehnten Befunden muss der Patientin eventuell eine Mastektomie (ME) empfohlen werden. Nach ausführlicher Aufklärung müssen auch die Wünsche und kosmetischen Vorstellungen der Patientin berücksichtigt und in die Entscheidung einbezogen werden¹⁶⁻¹⁷.

Hauptziel ist die Entfernung des gesamten Tumors mit Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes, des sog. Resektionsrandes (eigentlich Abstand zwischen Tumorrand und Resektionsrand). Aufgrund des potentiell multifokalen Wachstums ist ein tumorfreier Resektionsrand von mindestens 1 cm anzustreben, aber nicht obligat. Als ausreichend wird ein Abstand von >2mm bezeichnet. Die Wahl des Therapieverfahrens richtet sich nach der Ausdehnung des DCIS und dem histopathologischen Befund. Zur besseren Einschätzung des Befundes und zur Erleichterung der Therapieentscheidung haben sich in den letzten zwanzig Jahren zwei diagnostische Klassifizierungen heraus kristallisiert. Mit der Van Nuys Classification (VNC, s. Tabelle 1) und dem Van Nuys Prognostic Index (VNPI, s. Tabelle 3) mit samt seiner einzelnen Parameter, erstellt von der Gruppe um Silverstein, kann das Lokalrezidivrisiko besser eingeschätzt werden¹⁸⁻²⁰.

Die VNC ergibt sich aus dem Kernatypiegrad und dem Vorhandensein von Komedonekrosen und wird in drei Gruppen unterteilt. Hierbei hat die Gruppe III ein signifikant höheres Risiko, an einem intramammären Rezidiv zu erkranken als Patientinnen der Gruppe I und II.

VNC	Kerngrad	Komedonekrosen	Entartungsrisiko
Grad I	Non-high-grade	nein	Niedrig
Grad II	Non-high-grade	vorhanden	Niedrig
Grad III	High-grade	irrelevant	Signifikant höher als Grad I und II

Tabelle 1 Van Nuys Classification (VNC) und Entartungsrisiko ¹⁹

Darüber hinaus hat die Gruppe um Silverstein sechs unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Rezidivrisikos erarbeitet und wie folgt definiert ^{21 22}:

Es gilt:

Therapieform:	Adjuvante Radiatio nach lokaler Therapie bietet Vorteil
Sicherheitsabstand:	Je weiter desto vorteilhafter
Alter:	Höheres Alter bei Diagnosestellung bietet Vorteil
Tumogröße:	Je kleiner der Tumor, desto vorteilhafter
Kerngrading:	Low-grade ist vorteilhafter als high-grade
Komedonekrosen:	Vorteilhafter, wenn keine vorhanden

Tabelle 2 Unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Rezidivrisikos ²¹

Der VNPI wird mittels folgender Parameter erfasst: das Alter der Patientin bei Diagnosestellung, die Tumogröße (größter Durchmesser), der Sicherheitsabstand und

die VNC. Jeder Faktor erhält einen Punktewert von eins bis drei. Durch Addition der Punkte entsteht der Index, der die Therapieentscheidung vereinfachen soll (s. Tabelle 3).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Alter	> 60J	40 – 60J	<40J
Tumogröße	$\leq 15\text{mm}$	16 - 40mm	$\geq 41\text{mm}$
Resektionsrand	$\geq 10\text{mm}$	2-9mm	$\leq 1\text{mm}$
VNC	1	2	3

Tabelle 3 Van Nuys Prognostic Index ^{18 20 21}

Die aktuellen Therapieempfehlungen anhand des VNPI sehen wie folgt aus (s. Tab. 4):

VNPI	Therapieform
4-7 mm und RR $\geq 3\text{mm}$	BET
7 und RR $\leq 3\text{mm}$	BET + RR
8 und RR $\geq 3\text{mm}$	
9 und RR $\geq 5\text{mm}$	
8 und RR $\leq 3\text{mm}$	ME
9 und RR $\leq 5\text{mm}$	
10-12	

Tabelle 4 Aktuelle Therapieempfehlung abhängig vom VNPI ²¹

1.4. Nachsorge des DCIS

Die Nachsorge des DCIS richtet sich im Wesentlichen nach der Nachsorge des invasiven Mammakarzinoms, gemäß den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) ^{23 24}. Sie dient der frühzeitigen Erkennung eines invasiven oder nichtinvasiven Rezidivs. In

Tabelle 5 sind die zeitlichen Angaben und jeweiligen diagnostischen Verfahren der Nachsorge aufgeführt.

	Nachsorgejahre 1-3	Nachsorgejahre 4-5	Nachsorgejahre > 6
Anamnese und körperliche Untersuchung	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate
Mammographie der ipsilateralen Brust nach BET	Alle 6 (-12) Monate	alle 12 Monate	alle 12 Monate
Mammographie der kontralateralen Brust	alle 12 Monate	alle 12 Monate	alle 12 Monate

Tabelle 5 Nachsorgeempfehlungen bei DCIS^{23 24}

Des Weiteren soll die Patientin monatliche Selbstuntersuchungen der Brust vornehmen. Ergänzende laborchemische oder technische Untersuchungen sollen nur im Falle eines Rezidivverdachtes vorgenommen werden.

1.5. Ziel der Arbeit

Die Vielfältigkeit der Ausprägung des DCIS stellte den behandelnden Arzt vor die große Herausforderung, zum einen die Präkanzerose in vollständiger Tumorfreiheit zu entfernen und somit das Rezidivrisiko und die Gefahr der Entstehung eines invasiven Karzinomes zu bannen. Zum anderen muss der Arzt den Vorstellungen der Patientin und dem Ziel einer möglichst organschonenden Therapie gerecht werden. Innerhalb Deutschlands sind Daten zum DCIS hauptsächlich randständig in Arbeiten über das

invasive Mammakarzinom behandelt worden. Die folgende Arbeit soll am Beispiel des Patientenkollektives, welches in den Jahren 1986 – 2004 in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Großhadern bei der Diagnose DCIS behandelt wurde, zum einen die Therapieverfahren (ME, BET, RT, endokrine Therapie) und Güte der Nachresektionen beurteilen und diskutieren. Zum anderen sollen die Reproduzierbarkeit des VNPI mit samt seiner einzelnen Parameter sowie der Einfluss der unterschiedlichen Faktoren hinsichtlich der Entstehung eines Lokalrezidivs erarbeitet und diskutiert werden.

2. Methode

2.1. Patientinnenkollektiv

Diese Studie beobachtet Patientinnen, die sich im Jahre 1986 bis 2004 mit der Diagnose DCIS in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Großhadern vorgestellt haben und bei denen eine brusterhaltende Therapie (BET) oder eine Mastektomie im Haus durchgeführt worden ist. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patientinnen mit primärem Nachweis eines invasiven Karzinoms oder eines CLIS oder Patientinnen, bei denen die Primärtherapie an einem anderen Krankenhaus durchgeführt wurde.

2.2. Datenerfassung

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen aus der klinikinternen Datenbank der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Ludwig Maximilians Universität München, Campus Großhadern. Bereits vorliegende Daten waren das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung, Datum der Diagnose, Art der Operation (BET oder ME), Seite der Primärtherapie, weitere Therapien (Radiatio, Chemotherapie, Hormontherapie), Nachbeobachtungszeitraum, Todesfälle und Todesursache.

Wesentlicher Teil dieser Arbeit war die Erfassung und Ausarbeitung von Parametern, die anhand der histopathologischen Befunde aus dem Archiv des Instituts für Pathologie des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern oder anhand der Operationsberichte erhoben werden konnten. Diese Parameter sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Lokalisation des Tumors	Links Rechts
Histologisches Baumuster	Solide Kribiform Papillär Mikropapillär Komodoartig
Lymphknotenstatus	Häufigkeit der befallener Lymphknoten Anzahl der befallener Lymphknoten Entfernung der befallener Lymphknoten
Histochemie	Östrogenrezeptor pos/ neg Progesteronrezeptor pos/ neg HER2-neu Überexpression pos/neg
Tumorgröße	< 1,5 cm 1,5 – 4 cm > 4 cm
Endgültiger Resektionsrand	R0 = RR >10mm oder RR > 1mm + tumorfreies NR oder RR ≤1mm + tumorfreies NR R1/RX = RR ≤ 1mm mit Nachweis von Tumorresten im NR oder RR ≤ 1mm ohne Nachresektat
Nachresektat	Ja Nein Anzahl Tumorrest im NR Lokalisation des NR
VNC	Kerngrad Komedonekrosen
VNPI	Alter, Tumorgröße, Resektionsrand, VNC

Tabelle 6 Histomorphologische Parameter

Die Lokalisation des Tumors, das histologisches Baumuster, der Lymphknotenstatus und die Immunhistochemie zählten hier zu den primären und objektiven Parametern, die direkt erhoben werden konnten. Als östrogenpositiv wurden die Tumore gewertet, welche nach dem immunreaktiven Score nach Remmele und Stegner einen Wert >1 hatten (s. Tabelle 7). Dieser stellte sich zusammen aus einem Wert, der die Farbintensität der Zellkerne und einem Wert der die Anzahl positiver Zellkerne bezeichnet. Der Progesteronrezeptor sowie der Her2-neu-Status wurden erfasst, aber aufgrund fehlender klinischer Relevanz für das DCIS nicht in der Auswertung berücksichtigt.

	Keine Farbreaktion = 0 Punkte	Schwache Farbreaktion = 1 Punkt	Mäßige Farbreaktion = 2 Punkte	Starke Farbreaktion = 3 Punkte
Keine positiven Zellkerne = 0 Punkte	IRS = 0	IRS = 0	IRS = 0	IRS = 0
< 10% positiver Zellkerne = 1 Punkt	IRS = 0	IRS = 1	IRS = 2	IRS = 3
10-50% positiver Zellkerne = 2 Punkte	IRS = 0	IRS = 2	IRS = 4	IRS = 6
51-80 % positive Zellkerne = 3 Punkte	IRS = 0	IRS = 3	IRS = 6	IRS = 9
> 80% positiver Zellkerne = 4 Punkte	IRS = 0	IRS = 4	IRS = 8	IRS = 12

Tabelle 7 Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner ²⁵

Zu den sekundär erhobenen Parametern zählen die Tumorgröße, der endgültiger Resektionsrand, Nachresektate, der VNC und der VNPI. Hierbei mussten die Tumorgröße und der Resektionsrand häufig mithilfe der Nachresektate reproduziert werden. Als Nachresektate wurden diejenigen Präparate definiert, die zur Korrektur der Resektionsränder des Primärtumors zusätzlich entfernt werden mussten. Erfolgten

zusätzliche Präparatresektionen in der Primäroperation so wurden diese als primäre Nachresektate definiert. Erfolgten sie in einer sekundären Operation wurden sie sekundäre Nachresektate genannt. Abbildung 1 veranschaulicht die histopathologische Tumorlokalisierung und Ausdehnung und die entsprechende Nachresektion. Der Resektionsrand oder Sicherheitsabstand wurde für die Berechnung des VNPI nach den vorgegebenen Kriterien erfasst (s. Tabelle 3). Zur Beurteilung des endgültigen Status wurde der Resektionsrand als adäquat gewertet, wenn er nach allen Seiten größer als 2 mm war. War der Resektionsrand kleiner als 2 mm, wurde er als inadäquat klassifiziert. Der VNC wurde in den histopathologischen Untersuchungen nicht als vollständiger Wert angegeben, sondern musste über die Angaben bezüglich der Zellatypien und des Vorhandenseins oder Fehlens von Komedonekrosen rekonstruiert werden. Dieser Wert floss dann in die Berechnung des VNPI ein.

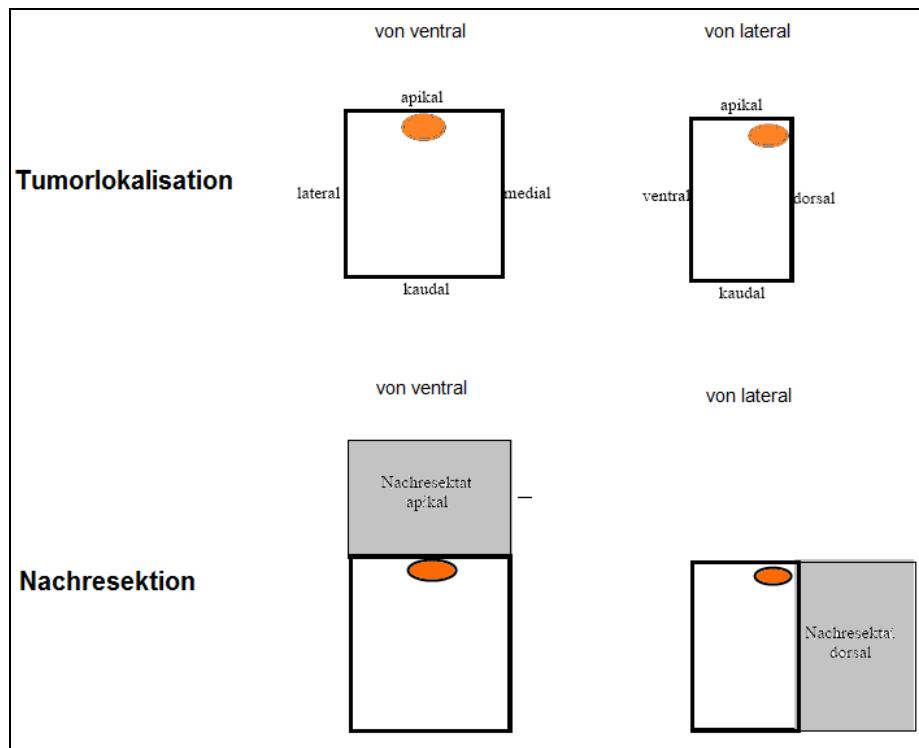


Abbildung 1 Schematische Darstellung zur Beurteilung der Tumogröße und Resektionsränder mit optimaler Nachresektion

2.3. Statistische Analyse

Die computergestützte Auswertung der Daten erfolgt mit Hilfe des Software-Programms SPSS Version 17.0. Sämtlichen Parametern wurden Variablenamen zugeordnet und sofern notwendig, mit Wertelabels ordinaler oder nominaler Skalierung versehen. Die Daten wurden mittels verschiedener statistischer Verfahren analysiert, die hier im Folgenden erklärt werden:

- Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Untersucht wird die Zeit, bis zum Eintreffen eines vorgegebenen Ereignisses (in diesem Fall das Auftreten eines Lokalrezidivs) unter Einfluss diverser Faktoren. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe des Log-rank-Tests auf signifikante Unterschiede untersucht.

- Kreuztabellen

Mit Hilfe von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test wurden die verschiedenen tumorbiologischen Eigenschaften und therapeutischen Verfahren auf statistische Abhängigkeit untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Übersichtsdaten zum Gesamtkollektiv und Therapieverfahren

3.1.1. Patientenkollektiv und Fallzahlen im Laufe der Jahre

242 Frauen sind im Zeitraum 1986 bis 2004 mit der Diagnose DCIS in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Großhadern primärtherapiert worden. Die Daten von 8 Patientinnen mussten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Zweimal erfolgte der Nachweis eines Carcinoma lobulare in situ und nicht eines duktalen Carcinoma in situ. Viermal konnte das DCIS in der Histologie nicht bestätigt werden, einmal erfolgte der Nachweis eines invasiven Karzinoms und in einem Fall erfolgte die Primärtherapie auswärts. Somit wurden die Daten von insgesamt 234 an DCIS erkrankten Patientinnen in dieser Arbeit berücksichtigt.

Tabelle 8 veranschaulicht die Häufigkeit der Vorstellung von Patientinnen mit der Erstdiagnose eines DCIS in der Frauenklinik Großhadern in Fünf-Jahres-Abschnitten. Auffällig ist der Anstieg der Häufigkeit der Neuvorstellungen im Laufe der Jahre. So sieht man eine Verdopplung der Fallzahlen vom Jahre 1996-2000 (51 Neudiagnosen) zum Jahre 2001- 2004 (108 Neudiagnosen). Vermutlich kann hier ein beginnender Effekt von Mammographie-Screening-Programmen ursächlich sein.

Diagnosejahr	Fallzahl	%
1986- 1990	37	15,8
1991-1995	38	16,2
1996-2000	51	21,8
2001-2006	108	46,2
Gesamt	234	100,0

Tabelle 8 Anzahl der DCIS-Neudiagnosen aufgegliedert in 5-Jahres-Abschnitten

Im Gesamtkollektiv war die jüngste Patientin 30, die älteste 84 Jahre alt. Das arithmetisches Mittel (AM) des Kollektivs betrug 55 Jahre. Unter denjenigen Patientinnen, bei denen eine ME durchgeführt wurde, war die jüngste Patientin 30 und die älteste 83 Jahre alt (AM 53 Jahre). Unter den Patientinnen, die mittels BET therapiert wurden, war die jüngste 34 und die älteste 84 Jahre alt (AM 56 Jahre). Das mediane Alter betrug im Gesamtkollektiv 55 Jahre. Tabelle 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung.

Alter	Häufigkeit
Alter <40 J	22 (9,4%)
40-49 J	65 (27,8%)
50-59 J	57 (24,4%)
60-69 J	61 (26,1%)
70-79 J	23 (9,8%)
Älter > 80J	6 (2,8%)

Tabelle 9 Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung in 10-Jahres-Schritten

3.1.2. Nachbeobachtungszeitraum und Mortalität

Der Nachbeobachtungszeitraum (Follow Up) erstreckt sich vom Diagnosezeitpunkt, in unserem Fall das Datum der ersten Operation, bis zum letzten dokumentierten Patientenkontakt (letzte Erhebung am 31.3.2009). Das Follow Up beträgt mindestens 0,4 und höchstens 271,6 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt für das Gesamtkollektiv 70,67 Monate. 25 Patientinnen (10,3%) sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Davon sieben Patientinnen (3%) aufgrund einer brustkrebsspezifischen, 16 Patientinnen (6,6%) aufgrund einer anderen, spezifischen Ursache (z.B. Zweitkarzinom) und zwei (0,8 %) Patientinnen aufgrund unklarer Genese. Zu sieben Patientinnen (3%) konnte der Kontakt nicht aufrechterhalten werden.

3.1.3. Operative Therapieverfahren

Operative Primärtherapie war entweder Mastektomie (ME) oder brusterhaltende Therapie (BET). 91 Patientinnen (37,6%) wurden mit einer ME und 143 (59,1%) mit einer BET therapiert. In Abbildung 2 wird die Häufigkeitsverteilung der Therapieverfahren im Laufe der Jahre veranschaulicht. Man erkennt vor allem eine deutliche Zunahme der BET-Verfahren ab 1997.

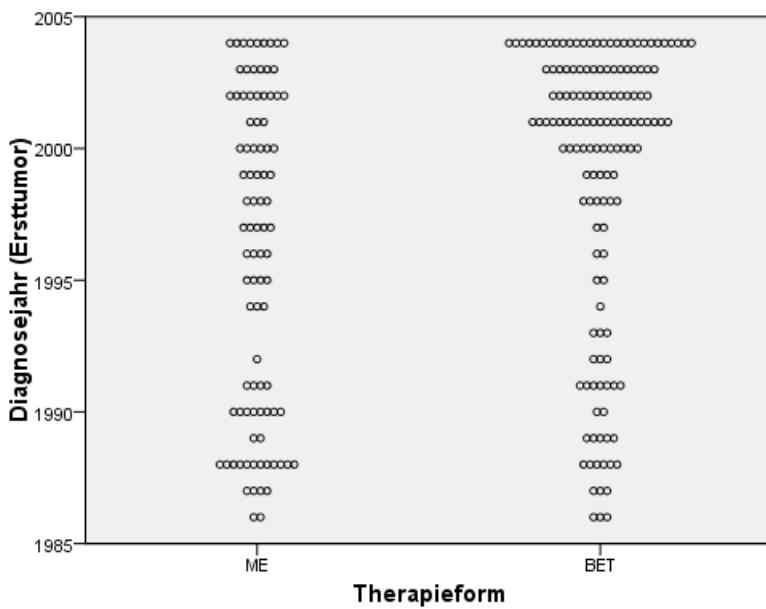


Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der Therapieverfahren im Verlauf

3.1.4. Endgültiger Resektionsstatus und Nachresektionen

Die Nachresektionen (NR) wurden bei den 143 Patientinnen beurteilt, die eine brusterhaltende Therapie bekommen haben. Wichtig für die Beurteilung der Güte der Nachresektionen war der endgültige Resektionsstatus. Zu insgesamt 18 (12,6%) Patientinnen konnten retrospektiv in den Berichten keine Angaben zu den endgültigen Resektionsrändern gefunden werden. Somit wurden 125 (87,4%) der 143 brusterhaltend therapierten Patientinnen in die Beurteilung eingeschlossen. Nach der Primärresektion hatten 43 (34,4%) Patientinnen einen adäquaten (R0) und 77 (61,6%) Patientinnen einen inadäquaten Resektionsstatus (R1). In 5 Fällen (4%) wurden keine Angaben zum Resektionsrand am Hauptresektat gemacht. Bei 24 (55,8%) der adäquat resezierten Patientinnen sind intraoperative Nachresektionen erfolgt, von denen insgesamt 5 (20,8%) einen Tumorbefall zeigten. Bei 52 (67,5%) der zunächst inadäquat resezierten

Patientinnen sind intraoperative Nachresektionen erfolgt, von denen 25 (48,1%) einen Tumorbefall zeigten. Damit hatten 57 (45,6%) Patientinnen einen R0- und 66 (52,8%) einen R1- Status nach dem Ersteingriff unter Berücksichtigung der primären Nachresektate. Bei drei (5,3%) der letztendlich R0- resezierten Patientinnen wurden in einer erneuten Operation Nachresektionen entnommen, die alle ohne Tumorbefall waren. Bei 45 (68,2%) der R1-Patientinnen wurden ebenfalls in sekundären Operationen Nachresektionen entnommen, von denen 18 (40%) einen Tumorbefall präsentierte. Der endgültige Resektionsstatus beträgt nach sekundären Nachresektionen für 93 (74,4%) R0 und für 32 (25,6%) Patientinnen R1. Somit waren in etwa einem Viertel der Fälle die endgültigen Resektionsränder nicht sicher im Gesunden.

3.1.5. Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie

53 (37,1%) der 143 brusterhaltend therapierten Patientinnen haben eine adjuvante Strahlentherapie erhalten. Bei 66 (46,1%) Patientinnen konnte der VNPI-Status nicht erhoben werden. Die Strahlentherapie wurde am häufigsten bei einem VNPI von 7-9 durchgeführt (siehe Tabelle 10).

VNPI	Strahlentherapie nicht durchgeführt	Strahlentherapie durchgeführt
4-6	14 (73,6%)	5 (26,3%)
7-9	27 (50,0%)	27 (50,0%)
10-12	3 (75,0%)	1 (25,0%)
Nicht bekannt	46 (69,7%)	20 (30,3%)

Tabelle 10 Häufigkeit der Strahlentherapie abhängig vom VNPI

Tabelle 11 soll das Gewicht der einzelnen Faktoren des VNPI, bei denen eine Strahlentherapie durchgeführt wurde, verdeutlichen.

VNPI	Strahlentherapie durchgeführt n (%)	Keine Strahlentherapie durchgeführt n (%)
Alter		p = 0,35
Keine Angabe	0 (0%)	
> 60	23 (27,1%)	62 (72,9%)
40-60	27 (21,3%)	100 (78,7%)
< 40	3 (13,6%)	19 (86,4%)
Größe		p = 0,005
Keine Angabe	15 (14,0%)	92 (86,0%)
≤ 15mm	16 (26,3%)	45 (73,7%)
16-40mm	19 (50,0%)	19 (50,0%)
≥ 40mm	4 (14,3%)	24 (85,7%)
RR		p = 0,07
Keine Angabe	5 (4,6%)	104 (95,7%)
≥ 10mm	20 (29,4%)	48 (70,6%)
2-9mm	13 (52,0%)	12 (48,0%)
≤ 1mm	15 (46,9%)	17 (53,1%)
Grading		p = 0,05
Keine Angabe	4 (8,2%)	45 (91,8%)
1	5 (16,1%)	26 (83,9%)
2	9 (18,4%)	40 (81,6%)
3	35 (33,3%)	70 (66,7%)

Tabelle 11 Durchgeführte Strahlentherapie abhängig von den VNPI-Faktoren

Hierbei zeigt sich, dass vor allem bei höherem Alter oder einem hohen Tumorgrading bzw. einem geringeren Resektionsrand eine Strahlentherapie erfolgte, wobei nur für letzteres ein signifikantes Ergebnis im Chi-Quadrat-Test erzielt werden konnte.

Entgegen der natürlichen Tendenz, wurden in unserem Kollektiv junge Frauen seltener bestrahlt, was auf die im Verhältnis kleine Gruppenzahl zurückgeführt werden kann. Auch große Tumore wurden deutlich seltener bestrahlt. Möglicherweise lässt sich dies auf die Tatsache zurückführen, dass diesen Frauen mit großen Tumoren eine Ablatio mammae empfohlen wurde, diese jedoch von den Patientinnen abgelehnt wurde.

3.1.6. Hormonrezeptorstatus und endokrine Therapie

Der Hormonstatus wurde sowohl für die BET als auch die ME-Patientinnen beurteilt. In insgesamt 111 (47%) Fällen erfolgte eine immunhistochemische Untersuchung. Davon erfolgte die Untersuchung bei 72 (50,3%) der brusterhaltend therapierten Patientinnen und bei 39 (27,2%) der mastektomierten Patientinnen. 61 (84,7%) der getesteten BET-Patientinnen und 27 (69,2%) der ME-Patientinnen waren östrogenrezeptorpositiv. Folgende Tabelle zeigt, in welchen Fällen, abhängig vom Hormonrezeptorstatus, eine endokrine Therapie durchgeführt wurde:

Operation	Östrogen- rezeptorstatus	Östrogen- rezeptorstatus	Östrogen- rezeptorstatus	Gesamt
± ET	positiv	negativ	unbekannt	
ME - ET	21	12	51	84
ME + ET	6	0	1	7
Gesamt	27	12	52	91
BET - ET	38	11	65	114
BET + ET	23	0	6	29
Gesamt	61	11	71	143
Ges. - ET	59	23	116	198
Ges. + ET	29	0	7	36
Gesamt	88	23	123	234

Tabelle 12 Anzahl durchgeführter endokriner Therapien nach ME/BET abhängig vom Hormonrezeptorstatus

Keine der östrogenen negativen Patientinnen hat eine endokrine Therapie erhalten. Nur 23 (37,7%) der östrogenen positiven Patientinnen, welche eine BET erhalten haben, bekamen eine endokrine Therapie. 6 (28,7%) der insgesamt 27 hormonpositiven mastektomierten Patientinnen haben eine endokrine Therapie erhalten. Somit haben brusterhaltend therapierte Patientinnen mit östrogenpositivem Tumor häufiger eine endokrine Therapie erfahren als mastektomierte Patientinnen mit östrogenpositiven Tumoren. Der Unterschied ist aber nicht signifikant ($p = 0,15$) Insgesamt haben nur 29 aller 88 (32,9%) östrogenpositiven Patientinnen eine antihormonelle Therapie erhalten. Insgesamt 7 Patientinnen, die einen unbekannten Rezeptorstatus hatten, haben eine Hormontherapie erfahren, davon waren 1 ME- und 6 BET-Patientinnen.

3.1.7. Lokalrezidive und lokalrezidivfreies Überleben

Im gesamten Beobachtungszeitraum sind insgesamt 26 (11,1%) Lokalrezidive aufgetreten. Davon 21 (8,9%) im Kollektiv der brusterhaltend therapierten Patientinnen.

In 20 (8,5%) Fällen lag ein ipsi- und in 1 Fall (0,4%) ein kontralaterales intramammäres Rezidiv vor. Die übrigen 5 Rezidive (2,1%) ereigneten sich in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen. Hierbei handelte es sich um ipsilaterale Thoraxwandrezidive.

Als lokalrezidivfreies Überleben wird die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten invasiven oder nichtinvasiven ipsilateralen Befalls definiert. Das mediane lokalrezidivfreie Überleben betrug für das Gesamtkollektiv 62,1 Monate, wobei der längste LR-freie-Zeitraum 271,6 Monate betrug. Vergleicht man die beiden Kollektive, Patientinnen nach Mastektomie und nach brusterhaltender Therapie, so ergeben sich folgende Zeiten (s. Tabelle 13):

Therapieverfahren	Kürzestes LR- freies Intervall (in Monaten)	Längstes LR- freies Intervall (in Monaten)	Median	Gesamtzahl der Lokalrezidive
ME (n=91)	0,8	250,5	91,74	5 (2,14%)
BET (n=143)	0,4	271,6	56,65	21 (8,79%)

Tabelle 13 Lokalrezidivfreie Zeiten in Monaten und Gesamtzahl der Lokalrezidive

3.2. DCIS-bezogene Daten

3.2.1. Tumorlokalisation und Histopathologie

Unter den therapierten Patientinnen befand sich der Tumor in 126 Fällen (53,8%) in der linken und in 104 Fällen (44,4%) in der rechten Brust. Viermal (1,7%) lag bereits initial ein bilateraler Befall vor.

Das histopathologische Baumuster wurde nur für die BET-Patientinnen beurteilt. Angaben zum Baumuster wurden in 102 (71,3%) der 143 BET-Fälle gemacht. Davon lag in 69 Fällen ein komedoartiges Wachstum vor. Unter den nicht-komedoartigen Histologien war mit 8 Fällen das papilläre Baumuster die häufigste Form. 21 mal war das Baumuster vom gemischten Typ.

Histologie	Häufigkeit
Papillär	8 (7,84%)
Solide	1 (0,98%)
kribiform	3 (2,94%)
Gemischt	21 (20,59%)
komedoartig	69 (67,65%)
unbekannt	41 (28,67%)

Tabelle 14 Häufigkeiten des histologischen Baumusters

3.2.2. Komedonekrosen

In 114 der 143 (79,72%) brusterhaltend therapierten Fälle sind Angaben zu Komedonekrosen gemacht worden. 86 der 114 DCIS-Fälle präsentierte Komedonekrosen (75,44%). 28 (24,56%) wiesen keine auf. In 29 (25,44%) Fällen wurden überhaupt keine Angaben zum Komedonekrosetatus gemacht.

3.2.3. Der VNPI und seine Faktoren

Die Faktoren und der VNPI wurden lediglich für die brusterhaltend therapierten Patientinnen beurteilt.

Patientinnenalter

Aufgrund der bereits vorliegenden Daten, war das Alter nach VNPI für alle Patientinnen reproduzierbar. 58 Patientinnen (40,6%) erhielten für das Alter > 60 Jahre einen Punkt, 71 Patientinnen (49,7%) für das Alter 40-60 Jahre zwei Punkte. Die übrigen 14 (9,8%) Patientinnen erhielten aufgrund eines Alters von < 40 Jahren drei Punkte.

Tumorgrading

Das Tumorgrading konnte für 126 der 143 BET-Patientinnen reproduziert werden. Das mediane Grading lag bei III. Tabelle 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Gradings nach VNPI:

Tumorgrading n.VNPI	Häufigkeitsverteilung
I = 1 Punkt	27 (21,4%)
II = 2 Punkte	31 (24,6%)
III = 3 Punkte	68 (54,0%)

Tabelle 15 Häufigkeitsverteilung des Tumorgradings nach VNPI

Tumogröße

Für 90 (62,94%) der brusterhaltend therapierten Patientinnen konnte die Tumogröße reproduziert werden. Der kleinste Tumor war 0,1cm und der größter 6,0 cm groß. Zu 53 Fällen (37,06%) konnte weder aus den histopathologischen noch aus den Operationsberichten die Tumogröße rekonstruiert werden.

Die Verteilung der Tumogröße nach VNPI wird in Tabelle 16 aufgeführt.

Tumogröße nach VNPI	Häufigkeiten
≤ 15mm = 1 Punkt	53 (58,9%)
16-40 mm = 2 Punkte	29 (32,2%)
> 40mm = 3 Punkte	8 (8,9%)

Tabelle 16 Häufigkeitsverteilung der Tumogröße nach VNPI

Endgültiger Resektionsstatus

Der endgültige Resektionsrand konnte u.a. mithilfe der unter 2.2. erläuterten Methode für insgesamt 125 Patientinnen (87,4%) reproduziert werden. Bei 18 Patientinnen (12,3%) war eine Reproduzierbarkeit des RR mithilfe der Operationsberichte, bzw. der histopathologischen Befunde nicht möglich. Bei 93 (74,4%) Patientinnen lag ein endgültiger R0- und bei 32 Patientinnen (25,6%) ein R1-Status mit einem endgültigen Resektionsrand von ≤1mm vor. Tabelle 17 zeigt die Häufigkeitsverteilung der endgültigen Resektionsränder in unterschiedlichen Grenzangaben:

RR-Status	Häufigkeitsverteilung
≥ 10mm = 1 Punkt	68 (54,4%)
2-9mm = 2 Punkte	25 (20,0%)
≤ 1mm = 3 Punkte	32 (25,6%)

Tabelle 17 Häufigkeitsverteilung des endgültigen Resektionsstatus nach VNPI

VNPI

Anhand der vorliegenden Daten konnte der VNPI für 77 der 143 Patientinnen (53,85%) reproduziert werden. In den restlichen 66 Fällen (46,15%) war dies aufgrund fehlender Angaben bezüglich des endgültigen RR-Status, des Tumorgradings oder vor allem der Tumogröße, nicht möglich. Der mediane VNPI lag bei 8.

Stratifiziert man den VNPI wie von Silverstein vorgeschlagen, so ergeben sich die Gruppen 4-6, 7-9 und 10-12. Folgende Tabelle (18) zeigt die Häufigkeitsverteilung des VNPI stratifiziert.

VNPI	Häufigkeiten
4-6 = 1Punkt	19 (24,7%)
7-9 = 2 Punkte	54 (70,1%)
10-12 = 3 Punkte	4 (5,2%)

Tabelle 18 Häufigkeitsverteilung des VNPI stratifiziert nach Risikoprofil

3.2.4. Der VNPI und seine Faktoren im Laufe der Jahre

Von 1986 bis einschließlich 1995 wurden insgesamt 35 Patientinnen brusterhaltend therapiert. In 12 (34,3%) Fällen konnte anhand der Angaben in den histopathologischen Befundberichten der VNPI erfasst werden. In den restlichen Fällen war es nicht möglich, da insgesamt 16 mal die Angabe zur Tumogröße, 13 mal die Angabe zum Resektionsrand und 11 mal die Angabe zum Grad fehlte. Von 1996 bis einschließlich 2004 wurden insgesamt 108 Frauen brusterhaltend therapiert. In 65 Fällen (60,2%) war es möglich den VNPI zu erfassen. Fast doppelt so häufig wie in der Zeit bis 1996. Der VNPI konnte am häufigsten aufgrund fehlender Angaben zur Tumogröße (keine

Angabe in 37 Fällen) nicht beurteilt werden. Fünfmal gab es keine Angabe zum Resektionsrand und sechsmal fehlte ein Befund hinsichtlich des Grads.

3.2.5. Lymphknotenstatus und Lymphonodektomie

Bei insgesamt 17 Patientinnen der BET-Gruppe sind insgesamt 129 Lymphknoten entfernt worden. Sämtliche Lymphknoten waren tumorfrei. In 10 Fällen wurde eine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt. Die Beweggründe konnten retrospektiv nicht eruiert werden.

3.3. Univariate Überlebensanalyse nach Kaplan Meier

Mittels des Analyseverfahrens nach Kaplan und Meier wurden Ereigniswahrscheinlichkeiten dargestellt²⁶. Dies bedeutet in dieser Arbeit die Wahrscheinlichkeit für eine Patientin, unter Einfluss unterschiedlicher Faktoren über einen bestimmten Zeitraum lokalrezidivfrei zu bleiben. Auf der Abszisse ist die Beobachtungszeit in Monaten angegeben, wobei der Punkt null den Diagnosezeitpunkt darstellt. Auf der Ordinate sind die Lokalrezidivraten in Prozent dargestellt, wobei diese zum Zeitpunkt der Diagnose null Prozent beträgt. Aus Zwecken der Veranschaulichung sind in einigen Auswertungen die Ordinaten von null bis hundert und in anderen von null bis 50 Prozent angegeben.

3.3.1. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom operativen Therapieverfahren

Von den Patientinnen, die mastektomiert wurden, haben 5% in fünf Jahren ein lokales Rezidiv entwickelt. Unter den brusterhaltend therapierten Frauen haben nach fünf Jahren 17% ein lokales Rezidiv entwickelt. Somit ist die Rate der mastektomierten Patientinnen im Vergleich zu den brusterhaltend therapierten Patientinnen signifikant geringer ($p=0,006$). Nach 10 Jahren liegt gemäß unsrer Daten die erwartete Rate für mastektomierte Patientinnen bei ebenfalls 5%, für brusterhaltend therapierte bei 29%.

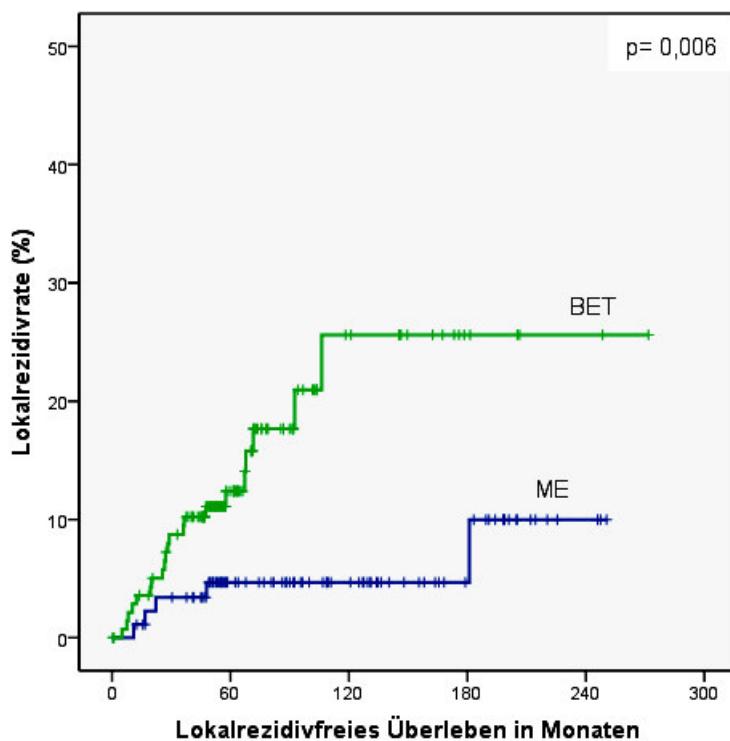


Abbildung 3 Lokalrezidivrate abhängig vom operativen Therapieverfahren

3.3.2. Lokalrezidivrate unter Einfluss von adjuvanter Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie

Der Einfluss der Strahlentherapie wurde im Kollektiv der brusterhaltend therapierten Frauen untersucht und beurteilt. Hier blieben die Patientinnen nach 5 Jahren zu 94% (nur operierte Patientinnen zu 83%) und nach 10 Jahren zu 81% (nur operierte Patientinnen zu 71%) ohne lokales Rezidiv. Der günstige Effekt der Bestrahlung kommt damit trotz des nicht randomisierten Kollektivs und der ungleichen Verteilung von Risikofaktoren andeutungsweise zur Darstellung.

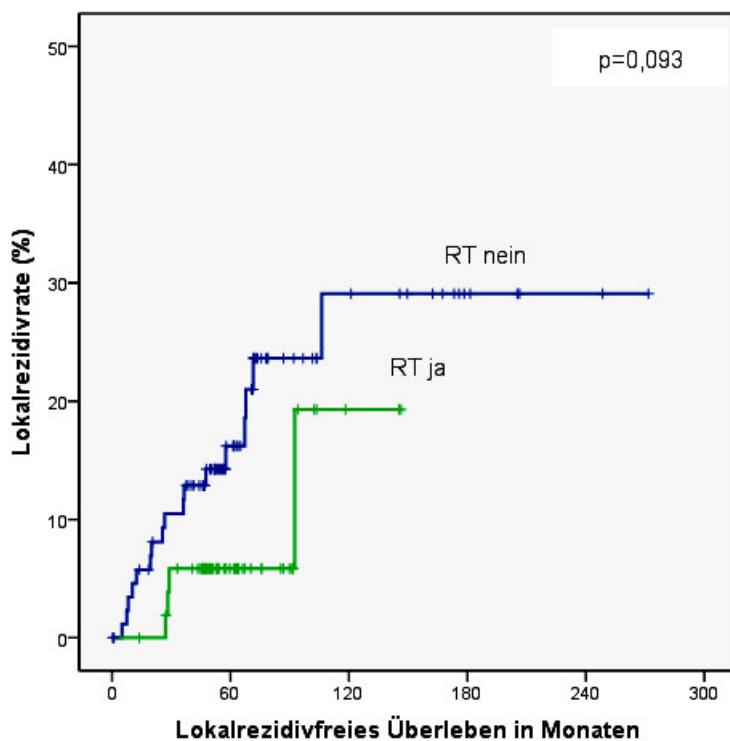


Abbildung 4 Lokalrezidivrate abhängig von der Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie

3.3.3. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom endgültigen Resektionsstatus mit oder ohne Nachweis von Tumorbefall in den Nachresektionen

Wie unter 3.1.4. erwähnt hatten 93 Patientinnen einen endgültigen R0- und 32 Patientinnen einen endgültigen R1-Status. Von den Patientinnen mit R0-Status und ohne Nachweis eines Tumorbefalls in den Nachresektionen hatten nach 5 Jahren noch knapp 95% kein Lokalrezidiv. Unter den Patientinnen mit R0-Status, aber Nachweis von Tumorbefall in den NR waren 77% ohne Lokalrezidiv. Das heißt, dass für das Lokalrezidivrisiko der nummerische Abstand in Millimetern weniger eine Rolle spielt als das Vorhandensein durch DCIS-Reste in den Nachresektaten.

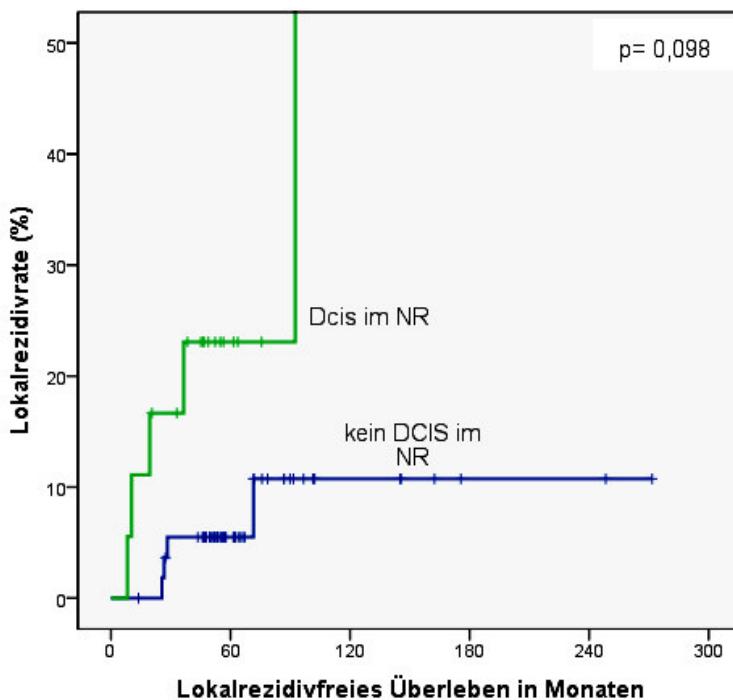


Abbildung 5 Lokalrezidivrate dei R0-Status mit und ohne Nachweis von Tumorbefall in den Nachresektaten

Ein widersprüchlicher Befund zeigte sich unter den Patientinnen mit einem endgültigen R1-Status. Unter den Patientinnen ohne Nachweis von Tumorresten in den NR, waren

73% ohne Rezidiv nach 5 Jahren, wohingegen unter den Patientinnen mit Tumorresten in den Nachresektaten nach 5 Jahren 85% ohne Rezidiv waren.

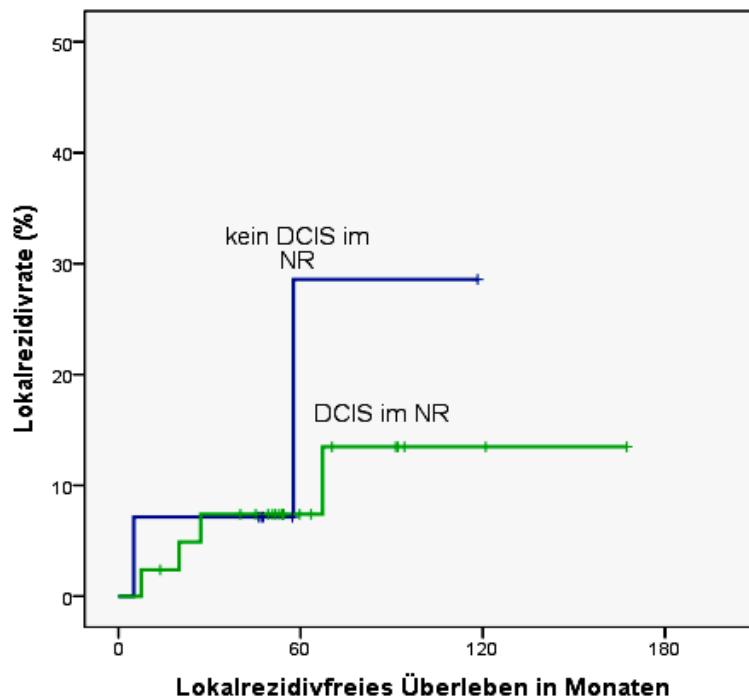


Abbildung 6 Lokalrezidivrate bei R1-Status mit und ohne Nachweis von Tumorbefall in den Nachresektionen

3.3.4. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von antihormoneller Therapie nach BET

Am Beispiel unseres Kollektivs konnten wir nicht eindeutig zeigen, dass die Patientinnen nach brusterhaltender Therapie eines östrogenrezeptorpositiven DCIS von einer antihormonalen Therapie profitierten. Die 5 Jahres-Lokalrezidivfreie-Rate für Patientinnen mit HT nach BET betrug 93%, wohingegen diese für diejenigen ohne HT 87% betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Patientinnen mit Hormontherapie waren zum Zeitpunkt dieser Untersuchung signifikant kürzer in der

Nachbeobachtungszeit, so dass eine Aussage zu Langzeiteffekten noch nicht möglich ist. Bei den Patientinnen ohne HT sinkt die Lokalrezidivfreie-Rate nach 10 Jahren auf 73%.

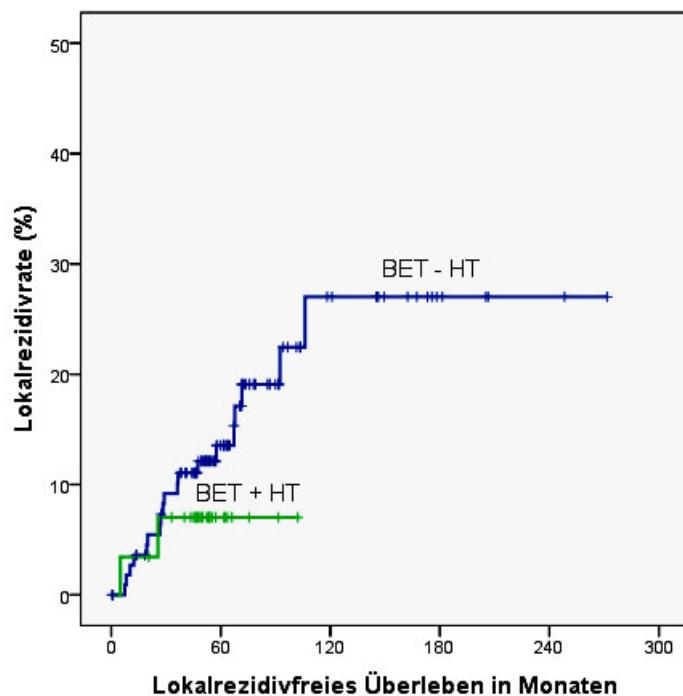


Abbildung 7 Lokalrezidivrate nach BET mit oder ohne HT

3.3.5. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von Komedonekrosen

Das Vorhandensein von Komedonekrosen ist in der Literatur mit einem signifikanten Anstieg der Lokalrezidivrate verbunden. In unseren Daten zeigte sich dieser Effekt nicht, die Lokalrezidivraten sind nicht signifikant different (Abb. 8).

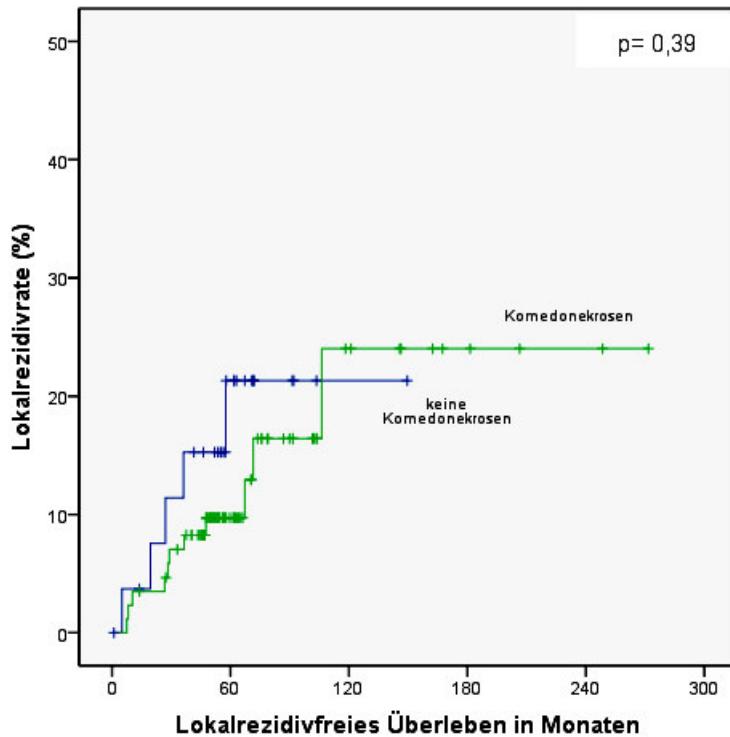


Abbildung 8 Lokalrezidivrate abhängig vom Vorhandensein von Komedonekrosen

3.3.6. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Alter nach VNPI

Jüngere Frauen (< 40 Jahre) hatten ein deutlich erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden als Frauen über 40 Jahre. In unserem Kollektiv haben 5 der 14 (35%) unter 40-jährigen ein Rezidiv erfahren. Das Lokalrezidivrisiko nach 5 Jahren lag für Patientinnen mit einem Alter > 60 Jahren bei 5%, mit einem Alter 40-60 Jahren bei 15% und mit einem Alter < 40 Jahren von III bei 29%. Das Signifikanzniveau von 0,05 wurde aber nicht erreicht.

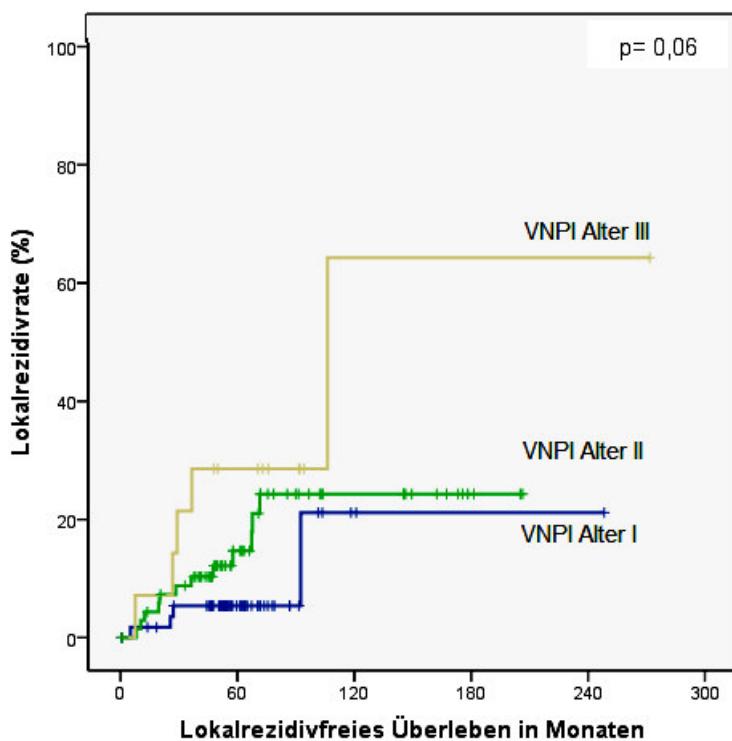


Abbildung 9 Lokalrezidivrate abhängig vom Alter nach VNPI

3.3.7. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Tumorgrading nach VNPI

Nach unserer Datenlage ergibt sich in der Überlebenskurve eine deutlicher, dennoch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten des Tumorgradings der Gruppe I hinsichtlich des LFS. Hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos nach 5 Jahren betrug dies 11% für Patientinnen mit einem Grading der Gruppe I, 17% mit einem Grading der Gruppe II und 12% mit einem Grading der Gruppe III.

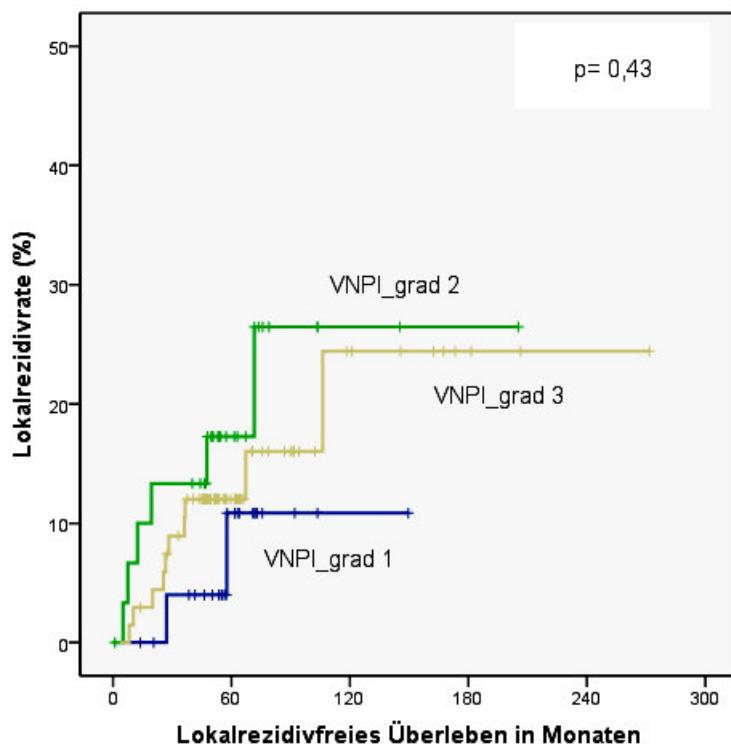


Abbildung 10 Lokalrezidivrate abhängig vom Tumorgrading nach VNPI

3.3.8. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße nach VNPI

Unsere Daten zeigen, dass Patientinnen mit einer Tumorgröße von I ($\leq 15\text{mm}$) nach VNPI ein höheres Risiko hatten ein lokales Rezidiv zu entwickeln als Patientinnen mit Tumorgröße II (16-40 mm) und III ($> 40\text{mm}$). Das Lokalrezidivrisiko nach 5 Jahren beträgt für VNPI Größe I 18%, für VNPI Größe II 7% und für die VNPI Größe III 12%.

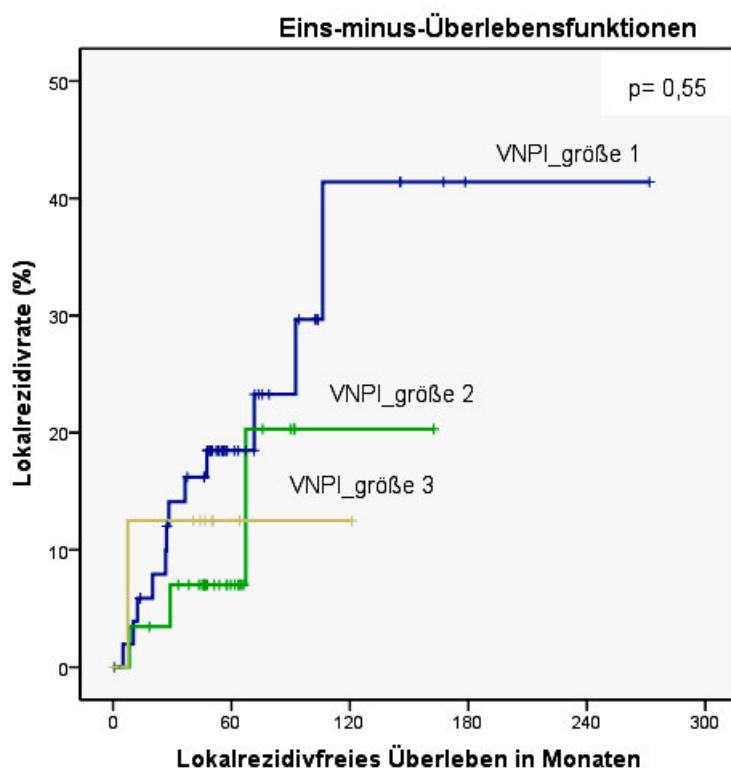


Abbildung 11 Lokalrezidivrate abhängig von der Tumorgröße nach VNPI

3.3.9. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom endgültigen Resektionsrand nach VNPI

Anhand unserer Daten lässt sich für den endgültigen Resektionsrand keine signifikante Aussage bezüglich des Einflusses auf das lokalrezidivfreie Überleben machen. Betrachtet man das 5-Jahres-Lokalrezidivrisiko, erkennt man einen Nachteil wenn der Resektionsrand ≤ 1 mm (VNPI III) beträgt. In dem Fall entwickeln etwa 23% nach 5 Jahren ein lokales Rezidiv. Für Tumore mit einem RR von ≥ 10 mm (Gruppe I nach VNPI) liegt das Risiko bei 11%, für Tumore mit einem RR von 2-9 mm (Gruppe II nach VNPI) bei 8%.

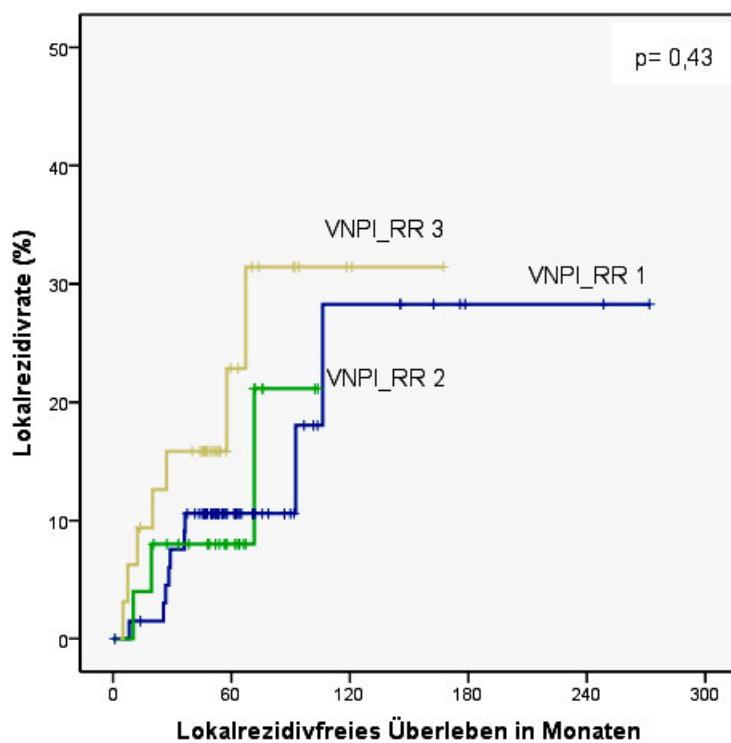


Abbildung 12 Lokalrezidivrate abhängig vom Resektionsstatus nach VNPI

Vergleicht man allerdings diejenigen Patientinnen mit R0-Status nach unserer eigenen Definition (s. Tabelle 6) mit denen die einen endgültigen R1-Status hatten, ungeachtet der Definition nach dem VNPI-Status, ergibt sich ein deutlicher Vorteil für die erstgenannte Gruppe. So beträgt das lokale Rezidivrisiko nach 5 Jahren bei R0-Status 7% und bei R1-Status 18%.

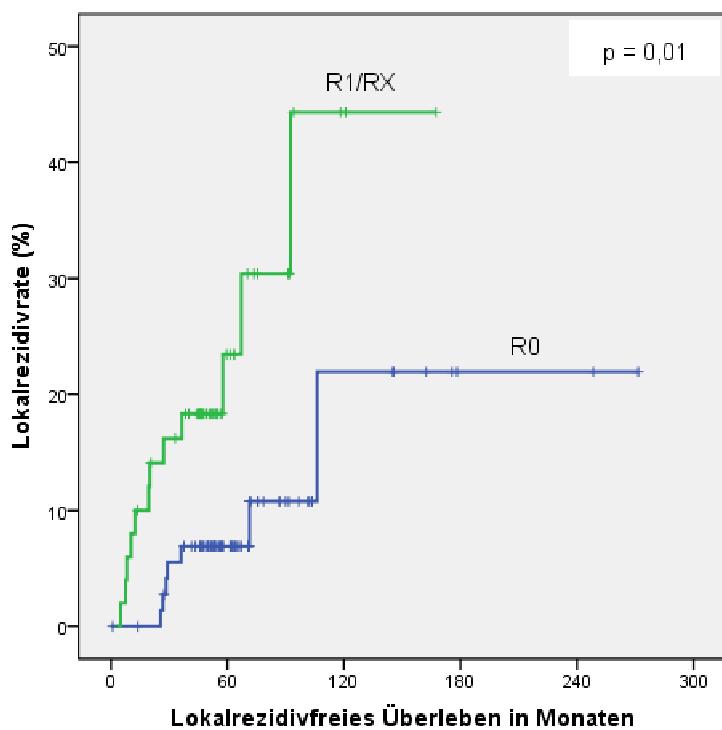


Abbildung 13 Lokalrezidivrate abhängig vom endgültigen Resektionsstatus

3.3.10. Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom VNPI

Betrachtet man den Van Nuys Prognostic Index nun als vollständigen Faktor, so kann man deutlich erkennen, dass die Gruppe mit einem Index von 10-12 nach brusterhaltender Therapie ein deutlich höheres Risiko für ein lokales Rezidiv hat als die Gruppe mit einem Index von 4-6. Tabelle 19 und Abbildung 15 veranschaulichen die Daten.

VNPI	Lokalrezidivrisiko
4- 6	6%
7 -9	15%
10-12	>15 %.

Tabelle 19 Lokalrezipidivrisiko abhängig vom VNPI

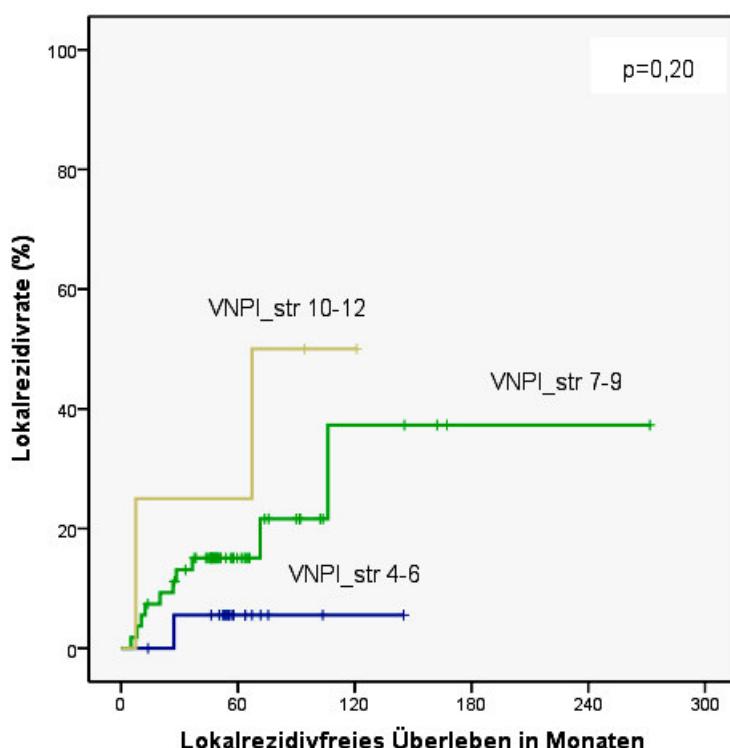


Abbildung 14 Lokalrezidivrate abhängig vom VNPI gesamt

3.4. Multivariate Überlebensanalyse

Für eine multivariate Überlebensanalyse nach COX (Erläuterung s. Punkt 2.3.) waren nicht ausreichend Daten vorhanden. Es lagen insgesamt nur 26 Fälle mit einem Lokalrezidiv vor. Davon waren 5 Patientinnen bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde. Somit war eine ordnungsgemäße Auswertung mit dem Ziel einer sinnvollen Aussage nicht möglich.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Daten zu 234 Patientinnen ausgewertet, die aufgrund eines DCIS in den Jahren 1986 – 2004 in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Großhadern primär behandelt wurden. Im Folgenden soll zum einen die Entwicklung der operativen Therapieverfahren im Laufe der Jahre , sowie die Reproduzierbarkeit des VNPI und Wertigkeit unterschiedlicher Faktoren hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos diskutiert und mit Ergebnissen internationaler Studien verglichen werden.

4.1. Operative Therapieverfahren und adjuvante Strahlentherapie mit Einfluss auf die Lokalrezidivrate

Mit der Einführung der Früherkennungsmaßnahmen im Rahmen von Mammographiescreening-Programmen um 1975^{4 27 28} zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenz des DCIS. Nach Untersuchungen des Tumorregister Münchens stieg die Zahl der Neuerkrankungen von 5,6% im Jahre 1998 auf knapp 10% im Jahre 2010. Unsere Daten veranschaulichen, dass eine deutliche Zunahme der Fälle mit brusterhaltender Therapie im Verhältnis zur Mastektomie zu verzeichnen ist (33% 1988 vs. 76% 2004; s. Tabelle 20).

	1986-1995	1996-2004	Gesamt
ME (n=)	49 (56%)	44 (26%)	93
BET(n=)	39 (44%)	121 (73%)	160
Gesamt	88	165	

Tabelle 20 Anzahl der Operationen in 10-Jahres-Abschnitten

Die Zunahme der BET-Rate ist zum einen durch die Früherkennungsmaßnahmen erklärbar, die schon kleinste Tumore darstellen kann und somit die Anwendung organschonender operativer Therapieverfahren ermöglicht. Zum anderen ist mit der Einführung des Van Nuys Prognostic Index, der aufgrund histopathologischer Merkmale eine Risikoabschätzung hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos ermöglicht und somit die Therapieentscheidung erleichtert, ein Instrument gefunden, mit dem das Patientenkollektiv detektiert werden kann, bei dem ohne Mastektomie von einer langen rezidivfreien Zeit ausgegangen werden kann²¹. Zum Dritten wurde mit der Einführung der adjuvanten Strahlentherapie nach brusterhaltendem Verfahren eine weitere Möglichkeit gefunden das Rezidivrisiko um bis zu 50% zu minimieren und dem Risiko nach Mastektomie gleichzustellen. Die prospektiv angelegte Studie von Shah et al zeigte, dass unabhängig von der Art der angewandten Bestrahlungsmethode das 5-Jahresrezidivrisiko bei den untersuchten Frauen lediglich 1,4% betrug. Eine Metaanalyse von Boyages et al. wies nach, dass das Rezidivrisiko (sowohl nicht-invasiv als auch invasiv), nach einer rein brusterhaltenden Therapie 22,5% und nach brusterhaltender Therapie mit adjuvanter Strahlentherapie 8,9% betrug^{29,30}. Eine prospektiv randomisierte Studie von Fisher B et al konnte zeigen, dass Patientinnen mit adjuvanter Radiatio ein niedrigeres Risiko hatten ein lokales Rezidiv zu erleiden im Vergleich zu Frauen die sich lediglich der operativen Therapie unterzogen. Oberstes Ziel der Therapie des DCIS ist die Tumorfreiheit durch möglichst vollständige Resektion. Analog zu internationalen Vergleichsstudien zeigen unsere Daten eine geringere Lokalrezidivrate bei mastektomierten Patientinnen versus Patientinnen mit brusterhaltender Therapie (5% versus 17% nach 5 Jahren)³¹. Wurde nach BET eine adjuvante Radiatio angeschlossen, so konnte das Rezidivrisiko von 17% auf 6% reduziert werden. Somit zeigen unsere Daten, zumindest kurzfristig über fünf Jahre, ein vergleichbares Resultat bezüglich Rezidivrisiko zwischen primärer Mastektomie versus

BET und adjuvanter Radiatio (5% vs. 6%). Die nachfolgende Strahlentherapie senkt hierbei nicht nur das Rezidivrisiko, sie reduziert auch das Auftreten eines invasiven Karzinoms ³², wobei das Gesamtüberleben wohl nicht beeinflusst wird, da die spezifische Sterblichkeit des DCIS niedrig ist und deshalb die Anwendung einer adjuvanten Strahlenbehandlung hinsichtlich Nebenwirkungen individuell abgewogen werden muss.

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse des Klinikum Großhaderns hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens abhängig vom Therapieverfahren im Vergleich zu Ergebnissen internationaler Studien aufgeführt.

	Klinikum Großhadern	Silverstein et al	Schouten van der Velden et al	Shaitelman et al
ME 5 J	95%		99%	
10 J	95%	98%		
BET 5 J	83%		75%	
10 J	71%			85,8%
BET+RT 5J	94%		91%	
10 J	81%	81%		83,6%

Tabelle 21 Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Therapieverfahren verglichen mit Ergebnissen internationaler Studien^{31 33 34}

4.2. Endgültiger Resektionsstatus und Nachresektionen

Der Resektionsrand gilt hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos des DCIS als unabhängiger Prognosefaktor. Nach aktuellen Empfehlungen soll dieser nach alleiniger BET mindestens 10 mm und bei zusätzlich geplanter Radiatio 2 mm betragen. In diesem Fall ist das Rezidivrisiko vergleichbar mit den Fällen nach durchgeföhrter Mastektomie. Am Beispiel der Daten von 133 brusterhaltend therapierten, nicht randomisierten

Patientinnen konnte die Gruppe um Silverstein zeigen dass von einer adjuvanten Radiatio nur Patientinnen profitierten, die einen Sicherheitsabstand von weniger als 1mm hatten³⁵. Mac Donald et al präsentierte in einer multivariaten Analyse, dass der Resektionsstatus den einzige wirklich wichtigen unabhängigen Prognosefaktor für ein Rezidiv darstellte. So war das Risiko bei Patientinnen mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 10mm 5,39 mal höher als bei Patientinnen mit einem Sicherheitsabstand von mehr als 10mm^{36 37}.

In unserer Kohorte musste bei den brusterhaltend therapierten Patientinnen häufig Nachresektionen entnommen werden, um einen adäquaten Resektionsrand zu schaffen. Dennoch hatten knapp ein Viertel der brusterhaltend therapierten Patientinnen (n=32) einen endgültig immer noch unsicheren Resektionsstatus. Bei 10 Patientinnen konnten womöglich aufgrund der anatomischen Verhältnisse des Primärherdes (dorsal zur Pektoralisfaszie, bzw. ventral zur Haut) keine weiteren Nachresektionen erfolgen. In den restlichen 22 Fällen sind die fehlenden Nachresektionen zur Gewährleistung eines tumorfreien Sicherheitsabstandes nicht nachvollziehbar. Ggf. war eine genaue Lokalisation des Tumorbetts nicht mehr möglich. Diese kann und wird heutzutage regelmäßig durch Drahtmarkierung oder MRT-Sichtung ergänzt. Eine verbesserte klinikinterne Dokumentation wäre hier sinnvoll, die auch im Nachhinein die jeweilige Therapieentscheidung nachvollziehen lässt. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass Patientinnen mit einem endgültigen R0-Status und ohne Nachweis von Tumorresten in allen entnommen Nachresektionen nach 5 Jahren nur zu 5% ein Lokalrezidiv hatten. Im Gegensatz dazu hatten 27% der Patientinnen mit inadäquatem Resektionsrand und ohne Tumorrest im Nachresektat nach 5 Jahren ein lokales Rezidiv. Daneben zeigten Frauen mit inadäquatem Resektionsstatus und zusätzlichem Nachweis von Tumorgewebe im Nachresektat nur in 15% ein lokales Rezidivrisiko. Die Diskrepanz zwischen den beiden zuletzt genannten Gruppen könnte durch zwei Faktoren erklärt werden: Zum einen die

relativ geringe Fallzahl der Studie, zum anderen ist es möglich, dass im Falle der R1-resezierten Tumore mit vermeintlich tumorfreien Nachresektaten, das Tumorgewebe nicht vollständig mit den Nachresektionen erfasst wurde. Dies wäre erklärbar durch diskontinuierliches Wachstum des DCIS, ein biologisches Verhalten, dass vor allem bei low-grade-Karzinomen angetroffen wird¹¹. Hiermit wäre auch die Tatsache erklärt, warum wie unter 3.1.4 beschrieben, bei Patientinnen, die zunächst eigentlich einen R0-Status hatten, aber dennoch Nachresektionen erfolgten, Tumorgewebe gefunden werden konnte.

4.3. Hormonrezeptorstatus und antihormonelle Therapie

Eine besondere Bedeutung in Prognose und Therapieentscheidung hat auch der Hormonrezeptorstatus. Eng Wong et al konnten zeigen, dass Patientinnen bei östrogenpositivem Tumor von einer systemischen endokrinen Therapie mit Tamoxifen profitierten, wobei eine Reduktion des Lokalrezidivrisikos in 30- 50% erreicht werden konnte. Jedoch ohne Einfluss auf die erhöhte Sterblichkeit bei Auftreten eines invasiven Lokalrezidivs, bzw. das Gesamtüberleben. So konnten Wapnir et al in einer groß angelegten prospektiv randomisierten Studie zeigen, dass Patientinnen die nach lokaler Exzision des DCIS mit nachgefolgter Bestrahlung von einer zusätzlichen antihormonalen Therapie profitierten, wobei das Risiko ein invasives ipsilaterales Rezidiv zu erleiden um 32% gesenkt werden konnte (B-24, HR of risk of I-IBTR = 0.68, 95% CI = 0.49 to 0.95, P = 0.025). Eine weitere prospektiv randomisierte Studie mit 1694 Patientinnen von Cuzick et al konnte zeigen, dass sowohl die adjuvante Strahlentherapie als auch die adjuvante antihormonelle Therapie das lokale Rezidivrisiko signifikant senkt ([HR]0.38, 95% CI 0.22-0.63; p<0.0001 respektive [HR]0.70, 95% CI 0.51-0.86; p=0.03)³⁸⁻⁴¹. Am Beispiel unseres Patientenkollektivs wurden weniger als die Hälfte (47,4%) auf den Hormonrezeptorstatus getestet. Aus unseren Daten ergeht, dass diese Untersuchung bis 1998 deutlich seltener durchgeführt

wurde als in den folgenden Jahren. Mit Erscheinen der Arbeit um Fisher et al 1999⁴¹ mit dem weiter oben beschriebenen Ergebnis, wurde die Untersuchung regelmäßiger durchgeführt. Des Weiteren haben nur 37,7% unter den brusterhaltend therapierten Patientinnen und nur 28,7% unter den mastektomierten Patientinnen mit positiven Rezeptorstatus eine endokrine Therapie erhalten. Auch hier erkennt man eine steigende Tendenz der Anwendung einer endokrinen Therapie ab dem Jahre 2000. Wir konnten zeigen, dass Patientinnen hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos nach BET von einer systemischen Hormontherapie zwar nicht signifikant, aber dennoch tendenziell profitierten. So betrug die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren für Patientinnen mit HT 7% statt 13% ohne HT. Das zurückhaltende Verhalten hinsichtlich einer systemischen Therapie wäre dadurch erklärbar, dass Patientinnen zwar hinsichtlich eines Lokalrezidivrisikos profitierten, nicht aber in Bezug auf das Gesamtüberleben oder einer ja sehr seltenen Metastasierung. Wie auch im Falle der adjuvanten Strahlenbehandlung ist die Anwendung einer antihormonalen Therapie deshalb immer individuell abzuwägen.

4.4. Komedonekroestatus und Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko

In der Auswertung von Parametern, die das Lokalrezidivrisiko beeinflussen, haben wir u.a. den Komedonekroestatus beurteilt. Studien von Wai und Ottesen et al zeigten dass ein positiver Komedonekroestatus die Entstehung für ein lokales Rezidiv begünstigt⁸^{42 43}. Anhand unserer Daten ist dieser Effekt nach 5 Jahren nicht nachvollziehbar. Dies mag dadurch begründet sein, dass die Gruppen unterschiedlich groß waren, so konnte für insgesamt 86 Frauen ein positiver und nur für 28 Frauen ein negativer Status dokumentiert werden. Betrachtet man die Entwicklung nach 10 Jahren, so besteht ein mit 31% erhöhtes Rezidivrisiko bei positivem Komedonekroestatus (versus 21% bei negativem Komedonekroestatus).

4.5. Der VNPI und seine Faktoren- Reproduzierbarkeit und Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko

Des Weiteren haben sich einige Parameter etabliert, die die Entscheidungsfindung hinsichtlich des Therapieverfahrens erleichtern sollen. Dazu gehört der VNPI mit seinen einzelnen Faktoren, welche von Silverstein et al als unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos erarbeitet wurden (s. 1.3.). Wir konnten zeigen, dass der VNPI mit seiner Einführung 1996 etwa doppelt so häufig in unseren Daten erfasst werden konnte (bis 1995 in ca. 34%, ab 1996 in 60,2% der Fälle). Unerklärlich bleibt doch, dass nach 1996 in unseren Daten am häufigsten die Angabe zur Tumogröße nicht reproduziert werden konnte (in 34,3% der Fälle). Eine Verbesserung ist hier unumstritten nötig.

Studien von Bijker, Vicini und Cutuli et al haben gezeigt, dass junges Alter einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines Lokalrezidivs nach brusterhaltender Therapie darstellt^{8 44 45}. Auch wir konnten zeigen, dass Frauen, die jünger als 40 Jahre alt waren, ein höheres Risiko für die Entstehung eines lokalen Rezidivs entwickelten. Nach 5 Jahren betrug dies für Frauen < 40 Jahre 29%, wohingegen dies für Frauen > 60 Jahre bei 5% lag. Als weiterer unabhängiger Prognosefaktor für die Entstehung lokaler Rezidive nach brusterhaltender Therapie gilt das Tumograding⁴⁶⁻⁴⁷. Für die Gruppe mit einem Grading von I nach VNPI konnten wir bestätigen, dass die Entstehung lokaler Rezidive geringer war als bei den anderen beiden Gruppen (11% nach 5 Jahren). Ungewöhnlicher Weise zeigte sich jedoch anhand unserer Daten, dass die Gruppe mit einem Grading von III nach VNPI (12% nach 5 Jahren) ein geringeres Risiko als die Gruppe mit einem II Grading (17% nach 5 Jahren) präsentierte. Eine mögliche Erklärung hierfür ist natürlich die höhere Rate an Strahlentherapien gerade in der Subgruppe der Grad III Tumore.

Die Tumogröße spielt eine entscheidende Rolle in der Therapieentscheidung zum operativen Verfahren und zählt neben dem Alter und dem Tumorgrading zu den unabhängigen prognostischen Faktoren. Ein größerer Tumor impliziert ein höheres Lokalrezidivrisiko und umso eher wird man ein radikales OP-Verfahren anwenden^{48,42,49}. Dies lässt sich anhand unserer Daten hinsichtlich des Risikoprofils nicht vollständig bestätigen. Unverständlich Weise hatten Patientinnen mit einer Tumogröße von unter 15mm ein höheres Risiko für die Entstehung eines lokalen Rezidivs, als Patientinnen der anderen beiden Gruppen. Dennoch hatten Patientinnen mit einer Tumogröße von 16-40 mm ein geringeres Risiko als bei Tumoren >40 mm. In unserem retrospektiven Ansatz ist dies am besten durch den Bias bei der Strahlentherapie erklärt.

Die Arbeitsgruppen um Chuwa, Ben-David und Solin et al konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass der Resektionsrand einen wesentlichen Einfluss auf das lokale oder kontralaterale Rezidivrisiko hat⁵⁰⁻⁵¹. Wir konnten zeigen, dass Patientinnen mit einem RR von $\leq 1\text{mm}$ nach VNPI nach 5 Jahren in 23% ein Rezidiv entwickeln. Im Verhältnis dazu entwickelten Patientinnen mit einem RR von $\geq 10\text{mm}$ nach VNPI nur in 11% ein lokales Rezidiv. Dafür präsentierten die Patientinnen mit einem Resektionsrand von 2-9 mm aber ein geringeres Risiko (8% nach 5 Jahren) als die Gruppe 1. Dies kann erneut ein statistisches Artefakt sein. So war das Kollektiv der Patientinnen mit einem Resektionsrand der Gruppe $\geq 10\text{mm}$ so groß wie die anderen beiden Gruppen zusammen. Betrachtet man den Resektionsrand nicht als Parameter aus dem VNPI, sondern unterscheidet man nur in adäquaten (R0) bzw. inadäquaten (R1) Resektionsrand, so kann man deutlich erkennen, dass das Lokalrezidivrisiko im ersten Fall im Verhältnis zum R1-Status deutlich geringer ist (10% statt 23% nach 5 Jahren).

Der Van Nuys Prognostic Index als vollständiger Parameter betrachtet lässt klar erkennen, dass Patientinnen mit einem endgültigen VNPI von 10-12 ein deutlich

höheres Risiko haben, ein lokales Rezidiv zu entwickeln. Hier liegen die 5-Jahres-Lokalrezidivraten wie folgt: VNPI 4-6 6%, VNPI 7-9 15% und VNPI 10-12 15%. Somit können auch wir anhand unserer Daten die aktuelle Studienlage bestätigen und den VNPI als validen Gesamtscore zur Beurteilung der Rezidivrisikos und der entsprechenden Therapie bestätigen. Jedoch scheinen in unserem Kollektiv vor allem das Patientinnenalter und der Resektionsstatus prognostisch aussagekräftiger zu sein.

Allerdings ist bedauerlich, dass bei einer relevanten Anzahl der Fälle aus dieser Studie, der histopathologische Bericht die Erstellung des VNPI mangels verwertbarer Angaben, nicht ermöglichte.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Daten von 234 Patientinnen, die im Zeitraum von 1986 bis 2004 auf Grund eines DCIS im Klinikum Großhadern primär therapiert wurden, analysiert sowie die Entwicklung der Therapieverfahren und die Wertigkeit spezifischer Einflussfaktoren hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos interpretiert und im Vergleich zu internationalen Ergebnissen beurteilt.

Die Analyse verdeutlicht, dass die Anzahl brusterhaltender operativer Therapieverfahren (BET) im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte im Klinikum Großhadern von gut 44% auf 73% zugenommen hat. Die Lokalrezidivrate ist bei BET in Kombination mit Radiatio in unserem Kollektiv, analog zu internationalen Daten, ähnlich groß wie bei der radikalen Mastektomie (ME) (6% BET+ Radiatio vs. 5% ME). Allerdings ist es bei BET offensichtlich nicht einfach eine sichere Resektion im Gesunden zu erzielen. Unsere Analyse zeigt, dass nach der Primäroperation im Klinikum Großhadern noch ca. 25% der Patientinnen einen unsicheren Resektionsstatus hatten. Die Patientinnen, die einen inadäquaten Resektionsstatus hatten und die zusätzlich in mindestens einem Nachresektat einen DCIS-Nachweis präsentierten, hatten ein fast 20% 5- Jahresrezidivrisiko.

In dem analysierten Zeitraum wurden weniger als 50% der Patientinnen, wenn auch mit steigender Tendenz, auf den Hormonrezeptorstatus getestet, bei positiven Patientinnen kam in 38% eine adjuvante antihormonelle Therapie zum Einsatz. Damit kann zwar das Lokalrezidivrisiko gesenkt werden, das Gesamtüberleben wird gemäß internationalen Daten durch eine adjuvante antihormonelle Therapie allerdings nicht positiv beeinflusst. Dennoch erscheint aufgrund der aktuellen Datenlage eine antihormonelle Therapie bei Frauen mit östrogenrezeptorpositiven DCIS sinnvoll und sollten in diesen Fällen,

vorausgesetzt es gibt keine gravierenden Kontraindikationen, mit den Patientinnen besprochen werden, wenn die Reduktion des Lokalrezidivrisikos optimal sein soll.

Auch im retrospektiven Ansatz kann in dieser Studie ein positiver Effekt der Strahlentherapie gesehen werden. Wir konnten beispielsweise zeigen, dass Patientinnen mit komedonekrosepositiven Tumoren fast eine Halbierung des Lokalrezidivrisikos bei BET in Kombination mit einer adjuvanten Radiatio hatten (10% vs. 6%). Wie auch im Falle der antihormonalen Therapie gilt die adjuvante Strahlenbehandlung als sinnvolle ergänzende Therapiemaßnahme nach BET und sollte mit jeder Patientin besprochen und angeboten werden.

Als übergreifender diagnostischer Faktor sehen wir den Van Nuys Prognostic Index. Er vereint die Faktoren Alter der Patientin, Tumorgröße, Resektionsrand sowie Kerngrad und Komedonekrosenstatus des Tumors. Wir konnten zeigen, dass die Gruppe mit der höchsten VNPI-Einstufung (10-12) auch die höchste Rezidivrate hatte. Somit belegen auch unsere Daten, dass der VNPI ein hilfreiches Instrument zur Risikoabschätzung bezüglich eines Lokalrezidives darstellt und kann zur Therapieentscheidung beim DCIS mit einbezogen werden. Womit besonders der Pathologe in die Pflicht genommen wird, denn nur mit einem ausführlichen histopathologischen Befundbericht können diese Parameter erfasst werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

DCIS = duktales Carcinoma in situ

CLIS = Carcinoma lobulare in situ

RT = Radiotherapie, Strahlentherapie

ME = Mastektomie

VNPI = Van Nuys Prognostic Index

VNC = Van Nuys Classification

RR = Resektionsrand, Sicherheitsabstand

AGO = Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

DKG = Deutsche Krebsgesellschaft

ASCO = American Society od Clinical Oncology

BET = brusterhaltende Therapie

NR = Nachresektion

LR = Lokalrezidiv

Tb = Tumorbefall

R0 = adäquater Resektionsrand

R1 = inadäquater Resektionsrand

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Van Nuys Classification (VNC) und Entartungsrisiko.....	10
Tabelle 2 Unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Rezidivrisikos.....	10
Tabelle 3 Van Nuys Prognostic Index.....	11
Tabelle 4 Aktuelle Therapieempfehlung abhängig vom VNPI.....	11
Tabelle 5 Nachsorgeempfehlungen bei DCIS.....	12
Tabelle 6 Histomorphologische Parameter.....	15
Tabelle 7 Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner.....	17
Tabelle 8 Anzahl der DCIS- Neudiagnosen aufgegliedert in 5- Jahres- Schritten...	21
Tabelle 9 Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung in 10- Jahres- Schritten.....	21
Tabelle 10 Häufigkeit der Strahlentherapie abhängig vom VNPI.....	24
Tabelle 11 Durchgeführte Strahlentherapie abhängig von den VNPI-Faktoren.....	25
Tabelle 12 Anzahl durchgeföhrter endokriner Therapien nach ME/BET abhängig vom Hormonrezeptorstatus.....	27
Tabelle 13 Lokalrezidivfreie Zeiten in Monaten und Gesamtzahl der Lokalrezidive.....	28
Tabelle 14 Häufigkeiten des histologischen Baumusters.....	29
Tabelle 15 Häufigkeitsverteilung des Tumorgradings nach VNPI.....	31
Tabelle 16 Häufigkeitsverteilung der Tumogröße nach VNPI.....	31
Tabelle 17 Häufigkeitsverteilung des endgültigen Resektionsstatus nach VNPI.....	32

Tabelle 18 Häufigkeitsverteilung des VNPI stratifiziert nach Risikoprofil.....	32
Tabelle 19 Lokalrezidivrisiko abhängig von VNPI.....	45
Tabelle 20 Anzahl der Operationen in 10-Jahres-Abschnitten.....	47
Tabelle 21 Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Therapieverfahren verglichen mit Ergebnissen internationaler Studien.....	49

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung zur Beurteilung der Tumorgröße und Resektionsränder mit optimaler Nachresektion.....	18
Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der Therapieverfahren im Verlauf.....	23
Abbildung 3 Lokalrezidivrate abhängig vom operativen Therapieverfahren.....	34
Abbildung 4 Lokalrezidivrate abhängig von der Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie.....	35
Abbildung 5 Lokalrezidivrate bei R0-Status mit und ohne Nachweis von Tumorbefall in den Nachresektaten.....	36
Abbildung 6 Lokalrezidivrate bei R1-Status mit und ohne Nachweis von Tumorbefall in den Nachresektaten.....	37
Abbildung 7 Lokalrezidivrate nach BET mit oder ohne HT.....	38
Abbildung 8 Lokalrezidivrate abhängig vom Vorhandensein von Komedonekrosen.....	39
Abbildung 9 Lokalrezidivrate abhängig vom Alter nach VNPI.....	40
Abbildung 10 Lokalrezidivrate abhängig vom Tumorgrading nach VNPI.....	41
Abbildung 11 Lokalrezidivrate abhängig von der Tumorgröße nach VNPI.....	42
Abbildung 12 Lokalrezidivrate abhängig vom Resektionsstatus nach VNPI.....	43
Abbildung 13 Lokalrezidivrate abhängig vom endgültigen Resektionsstatus.....	44

9. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46(4):765-81.
2. Lebeau A. [Prognostic factors in ductal carcinoma in situ]. *Pathologie* 2006;27(5):326-36.
3. Adams-Cameron M, Gilliland FD, Hunt WC, Key CR. Trends in incidence and treatment for ductal carcinoma in situ in Hispanic, American Indian, and non-Hispanic white women in New Mexico, 1973-1994. *Cancer* 1999;85(5):1084-90.
4. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(20):1546-54.
5. Connolly JL, Boyages J, Schnitt SJ, Recht A, Silen W, Sadowsky N, et al. In situ carcinoma of the breast. *Annu Rev Med* 1989;40:173-80.
6. Glover JA, Bannon FJ, Hughes CM, Cantwell MM, Comber H, Gavin A, et al. Increased diagnosis and detection rates of carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
7. Carter D, Smith RR. Carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1977;40(3):1189-93.
8. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2263-71.
9. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO, et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological

- classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol* 1998;29(9):915-23.
10. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982;50(7):1309-14.
11. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994;11(3):193-8.
12. Jansen SA. Ductal carcinoma in situ: detection, diagnosis, and characterization with magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32(4):306-18.
13. Schouten van der Velden AP, Schloozen-Vries MS, Boetes C, Wobbes T. Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am J Surg* 2009;198(2):262-9.
14. Warner E, Causer PA, Wong JW, Wright FC, Jong RA, Hill KA, et al. Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. *Breast J* 2011;17(1):9-17.
15. Netter E, Troufleau P, Stines J. [Ductal carcinoma in situ of the breast: role of imaging]. *J Radiol* 1998;79(7):651-8.
16. De Morgan S, Redman S, D'Este C, Rogers K. Knowledge, satisfaction with information, decisional conflict and psychological morbidity amongst women diagnosed with ductal carcinoma in situ (DCIS). *Patient Educ Couns* 2011;84(1):62-8.
17. Kennedy F, Harcourt D, Rumsey N. The challenge of being diagnosed and treated for ductal carcinoma in situ (DCIS). *Eur J Oncol Nurs* 2008;12(2):103-11.

18. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74.
19. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345(8958):1154-7.
20. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43.
21. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):193-6.
22. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-16.
23. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5091-7.
24. al KRe. Interdisziplinäre SIII-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kap 9, s. 42-45. In: Zuckerschwerdt, editor. München, 2008.
25. Revesz E, Khan SA. What are safe margins of resection for invasive and in situ breast cancer? *Oncology (Williston Park)* 2011;25(10):890-5.
26. Rodary C, Laplanche A, Comnougue C, Flamant R. [Estimation of survival rates: techniques used (author's transl)]. *Bull Cancer* 1979;66(5):575-80.

27. Silverstein MJ. Incidence and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast.
Eur J Cancer 1997;33(1):10-1.
28. Hwang ES. The impact of surgery on ductal carcinoma in situ outcomes: the use of mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):197-9.
29. Shah C, McGee M, Wilkinson JB, Berry S, Grills I, Wallace M, et al. Clinical Outcomes Using Accelerated Partial Breast Irradiation in Patients With Ductal Carcinoma In Situ. *Clin Breast Cancer* 2012.
30. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999;85(3):616-28.
31. Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijck JA, Leer JW, Wobbes T. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):703-10.
32. Warren JL, Weaver DL, Bocklage T, Key CR, Platz CE, Cronin KA, et al. The frequency of ipsilateral second tumors after breast-conserving surgery for DCIS: a population based analysis. *Cancer* 2005;104(9):1840-8.
33. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, Gierson ED, Colburn WJ, Waisman JR, et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995;31A(9):1425-7.
34. Shaitelman SF, Grills IS, Kestin LL, Ye H, Nandalur S, Huang J, et al. Rates of second malignancies after definitive local treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1244-51.
35. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340(19):1455-61.

36. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, Moorthy B, Ye W, Epstein MS, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190(4):521-5.
37. Vincens E, Alves K, Lauratet B, Cohen S, Bakenga J, Trie A, et al. [Margin status in ductal carcinoma in situ of the breast]. *Bull Cancer* 2008;95(12):1155-9.
38. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478-88.
39. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21-9.
40. Eng-Wong J, Costantino JP, Swain SM. The impact of systemic therapy following ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):200-3.
41. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000.
42. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, Truong PT, Moccia P, Culp M, et al. Predictors of local recurrence in a population-based cohort of women with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving surgery alone. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):119-24.
43. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62(3):197-210.

44. Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2736-44.
45. Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Servent V, et al. [Ductal carcinoma in situ of the breast. Analysis of 882 cases]. *Presse Med* 2004;33(2):83-9.
46. Altintas S, Lambein K, Huizing MT, Braems G, Asjoe FT, Hellemans H, et al. Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J* 2009;15(2):120-32.
47. Stallard S, Hole DA, Purushotham AD, Hiew LY, Mehanna H, Cordiner C, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast -- among factors predicting for recurrence, distance from the nipple is important. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(4):373-7.
48. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, Cuzick J, Forbes JF, Bishop H, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer* 2010;103(1):94-100.
49. Holmes P, Lloyd J, Chervoneva I, Pequinot E, Cornfield DB, Schwartz GF, et al. Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma in situ of the breast treated with excision alone. *Cancer* 2011;117(16):3650-7.
50. Chuwa EW, Tan VH, Tan PH, Yong WS, Ho GH, Wong CY. Treatment for ductal carcinoma in situ in an Asian population: outcome and prognostic factors. *ANZ J Surg* 2008;78(1-2):42-8.
51. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103(6):1137-46.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Friese für die Bereitstellung dieses Themas, sowie Herrn Dr. med. Kahlert für die engagierte Unterstützung, der immer Zeit für mich hatte.

Ebenfalls möchte ich den Damen und Herren, im Besonderen Fr. Dr. Mayer des Instituts für Pathologie des Klinikums München, Campus Großhadern, danken für die Beantwortung zahlreicher Fragen und Zugangsmöglichkeiten zum Archiv .

Für die Unterstützung in statistischen Fragen danke ich herzlichst Frau Schrödi und Frau Rottman des IBE des Klinikums Großhadern.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann, Herrn Dr. med. Simon Mittenzwei, für die außerordentliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit und meinen Großeltern (Fezi-Oma und Fezu-Opa), die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben.

Eidesstattliche Versicherung

Mittenzwei, Silvia Alice

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„ Analyse der Versorgung von Patientinnen mit duktalem Carcinoma in situ der Brust an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Campus Großhadern von 1986-2004“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.11.2014

Ort, Datum

Unterschrift des Doktoranden