

**34 JAHRE BRUSTERHALTENDE THERAPIE
BEIM MAMMAKARZINOM:
ERFOLGE UND KOMPLIKATIONEN**

BARBARA STROBL



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

Vorstand: Prof. Dr. med. G. Kindermann

**34 JAHRE BRUSTERHALTENDE THERAPIE BEIM MAMMAKARZINOM:
ERFOLGE UND KOMPLIKATIONEN**

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

vorgelegt von

BARBARA STROBL
aus
Zürich / Schweiz

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Th. Dimpfl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Hepp Prof. Dr. med. D. Hölzel
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. W. Janni
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	2.05.2002

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>2</u>	<u>KRANKENGUT UND METHODEN</u>	2
2.1	<u>Patientinnen</u>	2
2.2	<u>Methoden</u>	2
2.2.1	<u>Diagnosesicherung</u>	2
2.2.2	<u>Operation: Tumorektomie und axilläre Dissektion</u>	2
2.2.3	<u>Postoperative adjuvante Therapie</u>	3
2.2.3.1	<u>Strahlentherapie</u>	3
2.2.3.2	<u>Chemotherapie</u>	4
2.2.3.3	<u>Hormontherapie</u>	5
2.2.4	<u>Metaphylaxe</u>	5
2.2.5	<u>Diagnostik und Therapie der Rezidive</u>	5
2.2.5.1	<u>Diagnostik und Therapie des lokoregionären Rezidivs</u>	5
2.2.5.2	<u>Diagnostik und Therapie der Fernmetastasierung</u>	6
2.2.5.2.1	<u>Diagnosesicherung der Fernmetastasierung</u>	6
2.2.5.2.2	<u>Therapie der Fernmetastasierung</u>	6
2.3	<u>Klinische Auswertung</u>	7
2.3.1	<u>Histologie</u>	7
2.3.2	<u>Tumorgröße</u>	7
2.3.3	<u>Stadieneinteilung</u>	8
2.3.4	<u>Nodalstatus</u>	9
2.3.5	<u>Grading</u>	9
2.3.6	<u>Hormonrezeptoren</u>	9
2.3.7	<u>Einteilung der Rezidive</u>	10
2.3.7.1	<u>Lokalrezidiv</u>	10
2.3.7.2	<u>Regionäres Rezidiv</u>	10
2.3.7.3	<u>Generalisiertes Rezidiv</u>	10
2.3.8	<u>Verlaufsbeurteilung</u>	11
2.4	<u>Statistische Auswertung</u>	11
2.4.1	<u>Erhebungsbögen zur Datenerfassung</u>	11
2.4.2	<u>Statistische Methoden</u>	12
<u>3</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	14
3.1	<u>Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs</u>	14
3.1.1	<u>Altersverteilung</u>	16
3.1.2	<u>Endokriner Status</u>	17
3.1.3	<u>Tumorstadium</u>	18
3.1.4	<u>Tumorlokalisation</u>	19
3.1.5	<u>Histologie</u>	20
3.1.6	<u>Histologisches Grading</u>	21
3.1.7	<u>Resektionsränder</u>	22
3.1.8	<u>Hormonrezeptoren</u>	22
3.1.9	<u>Lymphknotenstatus</u>	23
3.1.10	<u>Operatives Vorgehen</u>	24

<u>3.1.11</u>	<u>Postoperative adjuvante Therapie</u>	25
<u>3.1.12</u>	<u>Operatives Vorgehen bei Lokalrezidiven</u>	26
<u>3.2</u>	<u>Komplikationen der brusterhaltenden Therapie (BET)</u>	27
<u>3.2.1</u>	<u>Postoperative Komplikationen</u>	27
<u>3.2.2</u>	<u>Komplikationen nach Bestrahlung</u>	28
<u>3.2.3</u>	<u>Lymphödem</u>	29
<u>3.2.4</u>	<u>Sonstige Komplikationen</u>	29
<u>3.3</u>	<u>Posttherapeutische Verläufe</u>	30
<u>3.3.1</u>	<u>Verlaufsdaten</u>	30
<u>3.3.1.1</u>	<u>Ausscheiden aus der Nachbeobachtung</u>	30
<u>3.3.2</u>	<u>Überlebensraten aller Patientinnen nach brusterhaltender Therapie</u> ... 30	
<u>3.3.2.1</u>	<u>Überlebensraten nach BET</u>	30
<u>3.3.2.2</u>	<u>Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Alter</u>	32
<u>3.3.2.3</u>	<u>Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgroße</u>	33
<u>3.3.2.4</u>	<u>Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus</u>	35
<u>3.3.2.5</u>	<u>Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Grading</u>	36
<u>3.3.2.5.1</u>	<u>Überlebensraten nach BET bei Stadium pT1 N0 (Grading)</u>	37
<u>3.3.2.5.2</u>	<u>Überlebensraten nach BET bei Stadium pT1 N1 (Grading)</u>	38
<u>3.3.2.5.3</u>	<u>Überlebensraten nach BET bei Stadium pT2 N0 (Grading)</u>	39
<u>3.3.2.5.4</u>	<u>Überlebensraten nach BET bei Stadium pT2 N1 (Grading)</u>	40
<u>3.3.2.6</u>	<u>Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung</u>	41
<u>3.3.3</u>	<u>Rezidivfreiheit nach brusterhaltender Therapie</u>	42
<u>3.3.3.1</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Alter</u>	43
<u>3.3.3.2</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgroße</u>	44
<u>3.3.3.3</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus</u>	46
<u>3.3.3.4</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Grading</u>	47
<u>3.3.3.4.1</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT1 N0 (Grading)</u>	48
<u>3.3.3.4.2</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT1 N1 (Grading)</u>	48
<u>3.3.3.4.3</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT2 N0 (Grading)</u>	50
<u>3.3.3.4.4</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT2 N1 (Grading)</u>	51
<u>3.3.3.5</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Resektionsrand</u>	52
<u>3.3.3.6</u>	<u>Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung</u>	53
<u>3.3.4</u>	<u>Das Erstrezidiv</u>	54
<u>3.3.4.1</u>	<u>Rezidivverteilung im Gesamtkollektiv</u>	54
<u>3.3.4.2</u>	<u>Dauer bis zum Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Erstrezidivlokalisierung</u>	55
<u>3.3.4.3</u>	<u>Jährliche Inzidenzrate der Erstrezidive</u>	56
<u>3.3.4.4</u>	<u>Überlebensraten nach Auftreten des Erstrezidivs</u>	57
<u>3.3.5</u>	<u>Das lokale Erstrezidiv</u>	59
<u>3.3.5.1</u>	<u>Häufigkeit</u>	59
<u>3.3.5.2</u>	<u>Lokalisation des lokalen Erstrezidivs</u>	59
<u>3.3.5.3</u>	<u>Dauer bis zum lokalen Erstrezidiv</u>	60
<u>3.3.5.4</u>	<u>Kumulative Inzidenz des lokalen Erstrezidivs</u>	61
<u>3.3.5.5</u>	<u>Überlebensraten nach lokalem Erstrezidiv</u>	62
<u>3.3.5.6</u>	<u>Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter</u>	62
<u>3.3.5.7</u>	<u>Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgroße</u>	63
<u>3.3.5.8</u>	<u>Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus</u>	64
<u>3.3.5.9</u>	<u>Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading</u>	64
<u>3.3.5.10</u>	<u>Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie</u>	65
<u>3.3.5.11</u>	<u>Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand</u>	65

3.3.5.12	<u>Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung</u>	66
3.3.6	<u>Das regionäre Erstrezidiv</u>	67
3.3.6.1	<u>Häufigkeit</u>	67
3.3.6.2	<u>Dauer bis zum regionären Erstrezidiv</u>	67
3.3.6.3	<u>Überlebensraten nach regionären Erstrezidiv</u>	68
3.3.7	<u>Das generalisierte Erstrezidiv</u>	69
3.3.7.1	<u>Zusammenfassung aller generalisierten Erstrezidive</u>	69
3.3.7.1.1	<u>Häufigkeit</u>	69
3.3.7.1.2	<u>Dauer bis zum generalisierten Erstrezidiv</u>	70
3.3.7.1.3	<u>Kumulative Inzidenz des generalisierten Erstrezidivs</u>	71
3.3.7.1.4	<u>Überlebensraten nach generalisiertem Erstrezidiv</u>	72
3.3.7.1.5	<u>Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter</u>	73
3.3.7.1.6	<u>Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgroße</u>	73
3.3.7.1.7	<u>Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus</u>	74
3.3.7.1.8	<u>Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading</u>	74
3.3.7.1.9	<u>Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie</u>	75
3.3.7.1.10	<u>Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand</u>	75
3.3.7.1.11	<u>Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung</u>	75
3.3.7.2	<u>Lungenmetastasierung als Erstrezidiv</u>	77
3.3.7.2.1	<u>Häufigkeit der Lungenmetastasierung</u>	77
3.3.7.2.2	<u>Dauer bis zum Auftreten der Lungenmetastasierung</u>	77
3.3.7.2.3	<u>Überlebensraten nach Lungenmetastasierung</u>	78
3.3.7.3	<u>Lebermetastasierung als Erstrezidiv</u>	79
3.3.7.3.1	<u>Häufigkeit der Lebermetastasierung</u>	79
3.3.7.3.2	<u>Dauer bis zum Auftreten der Lebermetastasierung</u>	79
3.3.7.3.3	<u>Überlebensraten nach Lebermetastasierung</u>	80
3.3.7.4	<u>Hirnmetastasierung als Erstrezidiv</u>	81
3.3.7.4.1	<u>Häufigkeit der Hirnmetastasierung</u>	81
3.3.7.4.2	<u>Dauer bis zum Auftreten der Hirnmetastasierung</u>	81
3.3.7.4.3	<u>Überlebensraten nach Hirnmetastasierung</u>	81
3.3.7.5	<u>Knochenmetastasierung als Erstrezidiv</u>	82
3.3.7.5.1	<u>Häufigkeit der Knochenmetastasierung</u>	82
3.3.7.5.2	<u>Dauer bis zum Auftreten der Knochenmetastasierung</u>	83
3.3.7.5.3	<u>Überlebensraten nach Auftreten der Knochenmetastasierung</u>	84
3.3.7.6	<u>Summenkurven der generalisierten Erstrezidive</u>	85
3.3.7.6.1	<u>Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive</u>	85
3.3.7.6.2	<u>Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive</u>	87
4	<u>DISKUSSION</u>	89
4.1	<u>Aktueller Stand der Literatur</u>	90
4.2	<u>Gesamtüberleben</u>	92
4.3	<u>Rezidivfreies Überleben</u>	95
4.4	<u>Das Erstrezidiv</u>	97
4.4.1	<u>Lokale Erstrezidivierung</u>	100
4.4.1.1	<u>Abhängigkeit von Prognosefaktoren</u>	100
4.4.1.2	<u>Dauer bis zum lokalen Erstrezidiv</u>	103
4.4.1.3	<u>Überlebensprognose nach dem Lokalrezidiv</u>	104
4.4.2	<u>Regionäre Erstrezidivierung</u>	104
4.4.3	<u>Generalisierte Erstmetastasierung</u>	105
4.4.3.1	<u>Abhängigkeit von Prognosefaktoren</u>	105
4.4.3.2	<u>Allgemeiner Überblick</u>	108

4.4.3.3	Lungenmetastasierung	108
4.4.3.4	Lebermetastasierung	109
4.4.3.5	Hirnmastasierung	109
4.4.3.6	Knochenmetastasierung	110
4.4.3.7	Zusammenfassender Vergleich der generalisierten Erstrezidivierung nach BET und Mastektomie	111
4.5	Posttherapeutische Komplikationen	112
4.6	Ausblick	115
5	ZUSAMMENFASSUNG	116
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	118
7	TABELLENVERZEICHNIS	120
8	LITERATURVERZEICHNIS	122
9	ANHANG	128
9.1	Mamma-Datenerhebungsbogen	128
10	DANKSAGUNG	133
11	LEBENS LAUF	134

1 EINLEITUNG

Heute erkrankt etwa jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, die Inzidenz ist sogar steigend.⁵⁷ Besonders der Anteil der prämenopausalen Frauen scheint zuzunehmen.⁵⁵

Gerade für diese jüngeren Frauen ist eine Krebstherapie mit größtmöglicher Sicherheit einerseits, jedoch auch mit einem kosmetisch akzeptablen Ergebnis andererseits von besonderem Interesse.

Die chirurgische Therapie des Brustkrebses unterlag im Laufe der letzten Jahrzehnte einem Wandel, hauptsächlich bedingt durch das sich verändernde Verständnis der Biologie von Karzinomen.

So ging man lange Zeit von einer kontinuierlichen Tumorausbreitung durch die Lymphbahnen aus. Die damaligen Chirurgen versuchten daher, mit stark verstümmelnden Methoden wie der "Radikalen Mastektomie nach Rotter-Halstedt" durch komplette Entfernung der Mamma mitsamt des Musculus pectoralis major oder der in den 30er Jahren von Patey unter Schonung des genannten Muskels eingeführten und auch heute in gewissen Fällen noch nötigen "Modifiziert radikalen Mastektomie" eine Generalisierung zu unterbinden, was gerade in den damals vorherrschenden fortgeschritteneren Stadien nur selten gelang.⁷⁴

Zögerlich entwickelten sich daher neue Ansätze einer schonenderen Methode: Als Vorreiter publizierten Hirsch et al. 1927 Ergebnisse von brusterhaltend operierten Patientinnen, verbunden mit einer Bestrahlung.³² Aber erst ab den 70er Jahren konnte in mehreren randomisierten Studien die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Chirurgie mit obligater Radiatio gegenüber der Mastektomie nachgewiesen werden.^{20,53,69}

Inzwischen hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, wonach schon frühzeitig Mikrometastasen sowohl hämatogen als auch lymphogen in die Peripherie streuen und insofern das Ausmaß der lokalen Therapie keinen Einfluß auf die Generalisierung und damit auf das Überleben nimmt.

Ziel dieser Arbeit soll die retrospektive Evaluation der seit nunmehr 34 Jahren durchgeführten brusterhaltenden Therapie an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie an der I. Frauenklinik der Universität München sein. Besonderes Interesse galt neben Gesamtüberleben und Rezidivfreiheit dem Erstrezidiv in seinen verschiedenen Ausprägungen, jeweils verbunden mit einer Analyse der in Frage kommenden Prognosefaktoren. Nicht zuletzt sollte der Behandlungserfolg anhand von therapieassoziierten Komplikationen beurteilt werden.

Diese Ergebnisse mögen dazu beitragen, Schwachstellen der brusterhaltenden Therapie aufzudecken, die Patientinnen evtl. darüber aufzuklären, und so den zukünftigen Therapieerfolg zu optimieren.

2 KRANKENGUT UND METHODEN

2.1 Patientinnen

In den Jahren 1963 bis 1996 wurden an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963-1987) sowie an der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München (ab 1987) insgesamt 4276 Frauen wegen eines Mammakarzinoms operiert. Bei 1445 Patientinnen (33,8%) wurde hier brusterhaltend vorgegangen. Davon waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 1416 Patientinnen (98,0%) ohne Anhalt für eine Fernmetastasierung. Diese Gruppe (BET, M 0) stellt unser Patientinnenkollektiv dar.

2.2 Methoden

2.2.1 Diagnosesicherung

Die Diagnose eines malignen Mammatumors wurde durch klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), Mammographie und Feinnadelaspirationszytologie (sog. Triple-Diagnostik) gestellt. Bei eindeutigen Ergebnissen dieser Untersuchungen konnte auf die intraoperative Schnellschnittuntersuchung verzichtet werden und es wurde die lokale Tumorektomie mit axillärer Lymphonodektomie durchgeführt. Fiel jedoch eine der drei Untersuchungen zweifelhaft aus oder lag keine Punktionszytologie vor, so wurde stets durch intraoperative mikroskopische Gefrierschnittbegutachtung des Gewebes die Diagnose gesichert. Additiv kam in den letzten Jahren auch die Mamma-Sonographie routinemäßig zum Einsatz.

Postoperativ wurde das entnommene Gewebe stets histopathologisch durch Handling des in Paraffin gebetteten Tumors aufgearbeitet und so die Karzinomdiagnose bestätigt.

2.2.2 Operation: Tumorektomie und axilläre Dissektion

Die organerhaltende Therapie beim Mammakarzinom umfaßt die Tumorektomie, abhängig von der Größe auch Segmentresektion oder Quadrantektomie genannt, und die in gleicher Sitzung durchgeführte Lymphknotenausräumung der Axilla.

Bei der Tumorektomie wurde eine Entfernung im Gesunden angestrebt, d.h. der allseitige Sicherheitsabstand um den makroskopisch sichtbaren Anteil des Tumors sollte mindestens 1 cm betragen. Stellte sich in der anschließenden histologischen Untersuchung eine unvollständige Exzision heraus, wurde gezielt nachreseziert, in speziellen Fällen auch eine sekundäre

Mastektomie vorgenommen. Die Frauen, bei denen in einer zweiten Sitzung die ganze Brust entfernt wurde, wurden wie primär mastektomierte Patientinnen behandelt, und sind folglich aus unserem Kollektiv der brusterhaltenden Therapie ausgeschlossen.

Eine intramammäre Verschiebeplastik wurde zur Verbesserung der Kosmetik in vielen Fällen angewandt.

Obligat wurde die Dissektion der ipsilateralen Axilla, in der Regel Lymphknotenlevel I und II, durchgeführt, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden mußten. Bei makroskopischem Befall der Lymphknoten auf Level I oder II wurde auch Level III medial des Musculus pectoralis minor reseziert. Neben der feingeweblichen Untersuchung der Lymphknoten wurde die routinemäßige Bestimmung der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe für die Prognoseabschätzung und zur weiteren Therapieplanung herangezogen.

Voraussetzung für die brusterhaltende Therapie waren - neben dem Wunsch der Patientin - ein im Verhältnis zum Brustvolumen kleiner, isolierter Tumor, freie Beweglichkeit gegenüber Muskulatur und Haut und fehlende Multifokalität bzw. Multilokalität.

2.2.3 Postoperative adjuvante Therapie

2.2.3.1 Strahlentherapie

Im Rahmen der brusterhaltenden Therapie erfolgte postoperativ obligat die Bestrahlung der Restmamma sowie abhängig von der Tumorlokalisation gegebenenfalls der supraclavikulären bzw. parasternalen Lymphabflußgebiete. Eine Bestrahlung der Axilla wurde im Regelfall nicht durchgeführt.

Nach Abschluß der Wundheilung, in der Regel 2-3 Wochen post operationem, wurde mit der Radiatio begonnen: Über zwei tangential opponierende Felder mit Cobalt-60-Gamma-Strahlung erhielt die Brust eine Zielvolumendosis von 50 Gy, die Lymphabflußgebiete von 35-40 Gy, welche in 5 mal 2 Gy wöchentlich fraktioniert war. Alternativ wurden z.B. bei höherem Alter oder Rauchern Einzeldosen von 1,8 Gy/die bis zu einer Zielvolumendosis von 50,4 Gy verabreicht.

Bei unvollständiger Nachresektion oder sonstigem erhöhten Risiko wurde zusätzlich eine Boost-Bestrahlung mit Elektronen der Dosis 10 Gy durchgeführt.

2.2.3.2 Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie wurde in Abhängigkeit von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten sowie dem Menopausenstatus der Patientin vorgenommen. Waren die axillären Lymphknoten frei von Geschwulstabsiedelungen, wurde in der Regel auf eine Chemotherapie verzichtet.

Die Therapieschemata unterlagen im Laufe der letzten 35 Jahre einem Wandel, daher kann hier nur ein Überblick über die häufigsten Chemotherapeutika gegeben werden.

Wurden 1 bis 3 metastatisch befallene Lymphknoten nachgewiesen, erhielt die Patientin 6 mal ein modifiziertes CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil):

Cyclophosphamid	600 mg/m ² i.v.	Tag 1
Methotrexat	40 mg/m ² i.v.	Tag 1
5-Fluorouracil	600 mg/m ² i.v.	Tag 1

Wiederholung: alle 3 Wochen, Therapiedauer: 6 Zyklen

Waren mehr als 3 Lymphknoten metastatisch befallen, wurde das NC-Schema (Novantron, Cyclophosphamid) angewandt:

Novantron	12 mg/m ² i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	600 mg/m ² i.v.	Tag 1

Wiederholung: alle 3 Wochen, Therapiedauer: 6 Zyklen

Alternativ zum NC-Schema wurde das EC-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid) verabreicht, und zwar in 4 (- 6) Zyklen:

Epirubicin	90 mg/m ² i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	600 mg/m ² i.v.	Tag 1

Wiederholung: alle 3 Wochen, Therapiedauer: 4 (- 6) Zyklen

Nach 4 Zyklen EC-Chemotherapie wurden teilweise noch 3 Zyklen der oben genannten CMF-Therapie angeschlossen.

Die beschriebenen Therapieschemata galten für Patientinnen in der Prämenopause. Bei postmenopausalen Frauen wurde bei positivem Hormonrezeptorstatus eine Hormontherapie (s.u.), bei negativem Hormonrezeptorstatus eine der oben erwähnten Chemotherapien durchgeführt. In den letzten Jahren hielten auch die Taxane, hierbei v.a. das Docetaxel (100mg/m² alle 3 Wochen) in Kombination mit Anthrazyklinen Einzug in die adjuvante Mammakarzinomtherapie.

2.2.3.3 Hormontherapie

Patientinnen in der Postmenopause mit axillärem Lymphknotenbefall und positivem Hormonrezeptornachweis im Primärtumor wurden adjuvant mit Antiöstrogenen behandelt. Hierbei nahmen die Patientinnen täglich 20 mg Tamoxifen oral ein, und zwar für die Dauer von 2 bis 5 Jahren.

2.2.4 Metaphylaxe

Zum Zeitpunkt der Operation wurde ein Basisscreening, bestehend aus Röntgen-Thorax, Sonographie der Leber und Knochenszintigraphie, durchgeführt.

Die an Brustkrebs erkrankten Frauen wurden nach der Erstbehandlung in die Obhut ihres Frauen- oder Hausarztes entlassen und gleichzeitig ersucht, zur Tumornachsorge in die Klinik zu kommen. Diese Nachkontrolle fand postoperativ nach 6 Wochen, im 1.-3. Jahr alle 3 Monate, im 4. und 5. Jahr alle 6 Monate und ab dem 6. Jahr jährlich statt.

Im Mittelpunkt der Nachsorgesprechstunde lagen die Zwischenanamnese und die klinische Untersuchung sowohl der operierten, als auch der kontralateralen Brust, sowie der Lymphabflußgebiete beider Mammae. Außerdem wurde die ersten 3 Jahre halbjährlich, danach in jährlichem Abstand eine Mammographie der operierten Restbrust bzw. jährlich der kontralateralen Brust angefertigt. Alle 6 Monate kam eine gynäkologische Untersuchung und alle 12 Monate eine Sonographie des OP-Gebietes (Mamma + Axilla) und der kontralateralen Mamma hinzu.

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Fernmetastasierung wurden entsprechende Zusatzuntersuchungen durchgeführt (s.u.).

Erschienen Patientinnen nicht mehr in der Nachsorgesprechstunde, so wurden deren Fach- bzw. Hausärzte angeschrieben und mittels eines Fragebogens um eine Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten.

2.2.5 Diagnostik und Therapie der Rezidive

2.2.5.1 Diagnostik und Therapie des lokoregionären Rezidivs

Die Diagnose eines lokalen oder regionären Rezidivs wurde histologisch gestellt. In der Regel mußte eine "Salvage-Mastektomie" durchgeführt werden, im Einzelfall konnte auf Wunsch der

Patientin eine weite Nachresektion erfolgen. Bei hohem Risiko erhielten die Patientinnen – abhängig von der Erstbestrahlungsdosis – eine Radiatio der Brustwand. Waren regionäre Lymphknoten befallen, wurde eine chirurgische Sanierung angestrebt. Im allgemeinen fand also eine lokale Therapie statt.

2.2.5.2 Diagnostik und Therapie der Fernmetastasierung

2.2.5.2.1 Diagnosesicherung der Fernmetastasierung

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht wurden folgende apparative Untersuchungen durchgeführt, um eine generalisierte Tumorausbreitung zu sichern bzw. auszuschließen:

Zum Nachweis von Knochenmetastasen dienten die Skelettszintigraphie und Röntgenzielaufnahmen der Speicherherde, Lungenmetastasen diagnostizierte man mit Röntgenaufnahmen des Thorax oder CT, Lebermetastasen mit Ultraschall. Unterstützend wurden hier gelegentlich Computertomographie, Magnetresonanztomographie und klinisch-chemische Untersuchungen (z.B. Tumormarker) durchgeführt. Hirnmetastasen wurden mit Computertomographie verifiziert.

2.2.5.2.2 Therapie der Fernmetastasierung

Im generalisierten Stadium der Malignomkrankung war die systemische Gabe von Medikamenten die Therapie der Wahl. Da jedoch bei nachgewiesener Fernmetastasierung eine Heilung unwahrscheinlich ist, sollte die Behandlung die Lebensqualität, den Allgemeinzustand und das Alter der Patientin berücksichtigen.

Zunächst begann man mit einer Hormonbehandlung, und zwar bei prämenopausalen Frauen mit Ausschaltung der Ovarfunktion, bei postmenopausalen Patientinnen in der Regel mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern.

Zeigte sich eine Progredienz des Tumorleidens unter der Hormontherapie, wurde eine Zytostatikatherapie indiziert. Abhängig vom Organbefall, Allgemeinzustand und Ansprechen auf die Therapie wurden unterschiedliche Chemotherapeutika verwendet. Bei Knochenmetastasen konnte oft eine Besserung mit Bisphosphonaten erreicht werden, in der Regel in Kombination mit Hormon- oder Zytostatikatherapie.

Zusätzlich zur systemischen Therapie hatte man folgende Optionen:

Bestrahlung von schmerzhaften und frakturgefährdeten Skelettmetastasen oder ZNS-Metastasen, Operation und/oder Bestrahlung von Hautmetastasen sowie von isolierten Leber- und Lungenmetastasen.

2.3 Klinische Auswertung

2.3.1 Histologie

In der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963-87) sowie der I. Frauenklinik der Universität München (1982-96) wurden die Operationspräparate im klinikeigenen Labor histopathologisch aufgearbeitet und beurteilt. Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren wurde nach der WHO-Definition und in Anlehnung an die von BÄSSLER vorgeschlagene Einteilung vorgenommen.^{4,77}

- I. Duktale Karzinome
 - A. Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom
 1. solides, szirröses und medulläres Karzinom
 2. adenomatöses (adenoides) Karzinom
 - B. Intraduktales Karzinom
 1. Nicht-invasives Karzinom
 2. Komedokarzinom
 3. Solides und kribriiformes Karzinom
 4. Papilläres und intrazystisches Karzinom
 5. Morbus Paget
 - C. Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung
 1. Muzinöses (gelatinöses) Karzinom
 2. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
 3. Adenoid-zystisches Karzinom
 4. Tubuläres Karzinom
 5. Apokrines Karzinom
 6. Plattenepithelkarzinom
 7. Karzinosarkom
- II. Lobuläre Karzinome
 - A. Carcinoma lobulare in situ
 - B. Infiltrierendes lobuläres Karzinom
- III. Sarkome

2.3.2 Tumorgröße

Anhand des makroskopischen Befundberichtes und der histopathologischen Schnitte wurde die anatomische Größe der malignen Geschwulst bestimmt.

2.3.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung, das sog. Staging, erfolgte nach dem pTNM-System (pathologische Klassifikation), das von der "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) erarbeitet worden ist⁶⁷. Bei der Interpretation der Daten ist besonders zu berücksichtigen, dass ab 1987 eine modifizierte Einteilung der Tumorgröße eingeführt wurde (s.u.). Davor wurden die T1-Tumore nur in T1a /1b (ohne/ mit Fixation zur Muskelfaszie/dem Muskel) unterteilt, die pT1-Stadien jeweils noch in (i), (ii) und (iii) entsprechend =0,5cm, 0,5-1cm und 1-2cm.

pT - Primärtumor

- pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT 0 kein Anhalt für Primärtumor
- pT is Carcinoma in situ
- pT 1 Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
 - pT 1a Tumor bis 0,5 cm
 - pT 1b Tumor 0,5-1cm
 - pT 1c Tumor 1-2 cm
- pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
 - pT 4a mit Ausdehnung auf Brustwand
 - pT 4b mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
 - pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
 - pT 4d inflammatorisches Karzinom

pN – Regionäre Lymphknoten

- pN X regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN 0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
 - pN 1a nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
 - pN 1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
 - pN 1b i Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
 - pN 1b ii Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
 - pN 1b iii Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
 - pN 1b iv Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
- pN 2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
- pN 3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM – Fernmetastasierung

- pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM 0 keine Fernmetastasen
- pM 1 Fernmetastasen

2.3.4 Nodalstatus

Alternativ zum pN-Status wurde in dieser Arbeit auch die von der St. Gallerer Consensus Conference vorgeschlagene Einteilung der befallenen Lymphknoten vorgenommen.¹³

Hier wird zwischen negativen, 1 bis 3, 4 bis 9 und 10 oder mehr positiven Lymphknoten unterschieden, wobei die Prognose mit steigendem Befall schlechter wird.

In unserem Kollektiv wurde ab 1977 eine routinemäßige Lymphonodektomie mit mehr als 10 entfernten Lymphknoten durchgeführt, davor teilweise nur ein sog. "sampling"- die Entfernung makroskopisch auffälliger Lymphknoten.

2.3.5 Grading

Für die prognostische Beurteilung des Mammakarzinoms war die Abschätzung des pathomorphologischen Malignitätsgrades des Tumors von Bedeutung:⁶

G1: Gut differenziert

G2: Mäßig differenziert

G3: Schlecht differenziert

GX: Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

2.3.6 Hormonrezeptoren

Hier wurde zwischen Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren unterschieden. Der Nachweis dieser Hormonrezeptoren wurde auf biochemischem, seit 1989 zusätzlich auch auf immunhistochemischem Weg geführt. Bei der biochemischen Nachweismethode galten 20 fmol/mg als semiquantitative Nachweisgrenze.

2.3.7 Einteilung der Rezidive

2.3.7.1 Lokalrezidiv

Das Lokalrezidiv bei brusterhaltender Therapie wird definiert als jede Wiederkehr des Tumors in der behandelten Brust zwischen Mitte des Sternums und vorderer Axillarlinie sowie unterhalb der Fossa infraclavicularis und oberhalb der 7. Rippe. Weiterhin wurden Rezidive an der Pektoralismuskulatur sowie an den Faszien von M. serratus lateralis und M. obliquus externus den Lokalrezidiven zugerechnet.

2.3.7.2 Regionäres Rezidiv

Hierunter fällt ein Wiederauftreten bzw. Neuauftreten des Tumors im Bereich der Lymphknoten der ipsilateralen Axilla zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie, außerdem der metastatische Befall der infraklavikulären Lymphknoten.

2.3.7.3 Generalisiertes Rezidiv

Als Fernmetastasierung oder generalisiertes Rezidiv wird das Auftreten von Tumorabsiedelungen außerhalb der oben definierten Grenzen bezeichnet. In unserer Studie wurden Patientinnen mit nachgewiesenen Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt der Karzinomerkrankung ausgeschlossen. Hatte man innerhalb von 3 Monaten nach Auftreten eines lokalen oder regionären Rezidivs Fernmetastasen festgestellt, so ordneten wir diese scheinbar lokalen bzw. regionären Rezidive den generalisierten Metastasen zu.

2.3.8 Verlaufsbeurteilung

Der weitere Verlauf einer Metastasierung wurde entsprechend dem internationalen Standard (WHO) wie folgt beurteilt:⁷⁷

CR: vollständige Remission

Alle direkt meßbaren und nicht sicher meßbaren Tumorparameter sind für mindestens 4 Wochen verschwunden. Keine neue Tumormanifestation.

PR: partielle Remission

Mindestens 50%-ige Remission der meßbaren Tumorparameter, objektive Besserung aller bestimmbarer, aber nicht meßbaren Parameter. Kein Auftreten neuer Tumorparameter. Der Zustand hält mindestens 4 Wochen an. Keine Zunahme einzelner Metastasen.

NC: keine Veränderung

Die Tumorparameter bleiben gleich. Rückbildung unter 50% und Zunahme unter 25% werden als "no change" aufgefaßt. Es treten keine neuen Metastasen auf.

PD: Progression

Eine Zunahme der Tumorparameter um über 25%. Neue Tumormanifestationen finden statt.

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Erhebungsbögen zur Datenerfassung

Für die vorliegende Arbeit wurde das Pathogramm der an Mammakarzinom erkrankten Frauen erstellt, indem sämtliche Aufzeichnungen ambulanter präoperativer Untersuchungen, Krankengeschichten des stationären Aufenthalts (u.a. mit Operationsberichten, Histologiebefunden und Ergebnissen des Metastasenscreenings) sowie auch Berichte der ambulanten und stationären Nachbehandlung ausgewertet wurden. Hierbei berücksichtigte man die Dokumentation sowohl der Strahlenabteilung, als auch der nachfolgenden Tumorsprechstunde der Klinik.

Waren Unterlagen unvollständig, so wurden die behandelnden Frauen- bzw. Hausärzte und andere Krankenanstalten angeschrieben und mittels eines Fragebogens um eine Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten.

Der eigene Betrag zur Fortführung der longitudinalen Studie bestand in der kompletten Neudokumentation von jenen Patientinnen, die im Laufe von 2,5 Jahren in der I. UFK primär am

Mammakarzinom operiert wurden, der fortlaufenden Nacherhebung aller bei uns in der onkologischen Nachsorge sich befindenden Patientinnen, der Dokumentation diagnostizierter oder therapierter Rezidive/ Progressionen sowie der Nachforschung bei niedergelassenen Haus- bzw. Frauenärzten. Außerdem wurde die Datenbank entsprechend der sich im Lauf der Zeit ändernden Bedürfnissen in regelmäßigen Abständen angepasst bzw. erweitert.

Bezüglich der in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen wurde Anfang der 90er Jahre ein großangelegtes Follow-up erhoben, eine weitere Nachforschung war aufgrund der Klinikschließung in den Folgejahren nicht mehr möglich.

Im folgenden ein Überblick über die Patientenerhebungsbögen (siehe Anhang):

Bogen 1 enthält die Personaldaten, Erstdatum und Seitenlokalisierung des Tumors sowie den aktuellen Stand bei Abschluß der Beobachtungen dieser Untersuchung, Angaben über Überleben und Tod, Todesursache bzw. Gründe für das Ausscheiden aus der Studie.

In Bogen 2 und 3 sind alle Diagnosen der prä- und postoperativen Maßnahmen erfaßt. Dazu gehören insbesondere die Operationsmodalitäten, Malignomcharakteristika wie Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorgehalt, pathomorphologischer Befund und histologisches Grading.

Bogen 4 enthält Angaben über die Art und Quantität der adjuvanten Therapie sowie postoperative Komplikationen. Weiterhin beinhaltet er Details über eventuelle Rezidive, den Zeitpunkt ihres Auftretens, ihre Lokalisation und Behandlung. Auch die Remission bzw. Progression der Erkrankung nach Rezidivtherapie wird registriert.

In Bogen 5 schließlich befindet sich die Adresse des jeweils betreuenden Hausarztes.

2.4.2 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden kodiert in eine Datenbank (D-Base) eingegeben. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und ggf. eine Fehlerkorrektur statt.

Ausgewertet wurde mit dem "Statistikprogramm für die Sozialwissenschaften" (SPSS), Version 7.5, wobei insbesondere die Prozedur "Überlebensverteilung" verwendet wurde. Sämtliche im Folgenden verwendeten Kurven entstammen der Methode nach Kaplan und Meier, die auf einer univariaten Überlebensschätzung beruht.³⁶ Hierbei interessierte das Zeitintervall zwischen

Startereignis - in unserer Untersuchung: Tag der operativen Erstbehandlung der an Brustkrebs erkrankten Frau , und einem Zielereignis - in unserer Studie: Tod der Patientin an den Folgen ihres Karzinoms oder Auftreten eines Rezidivs. Die durch Teilkollektive erhaltenen Kurven wurden mit Hilfe des log-rank-Tests untereinander verglichen und auf Signifikanz überprüft, wobei als Signifikanzniveau $p = 0,05$ definiert wurde.⁴³

Desweiteren fand zur Bearbeitung von Diagrammen und Tabellen das Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft, Version 97, Verwendung.

3 ERGEBNISSE

3.1 Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs

Im Zeitraum vom 01.01.1963 bis 31.12.1996 wurden 1416 Patientinnen brusterhaltend an einem Mammakarzinom operiert, in den Jahren 1963-1987 in der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg, ab 1987 in der I. Frauenklinik der Universität München. Von diesem Kollektiv wurden 273 Patientinnen (19,3 %) in Berlin und die restlichen 1143 Patientinnen (80,7 %) in München behandelt.

Von diesem Kollektiv ausgeschlossen waren Frauen, deren Brustkrebs schon präoperativ nachweislich fernmetastasiert hatte, sowie Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom. Ebenso wurden diejenigen Patientinnen ausgeschlossen, bei denen nach Erhalt des histologischen Ergebnisses eine sekundäre Mastektomie angeschlossen wurde.

Den Siegeszug der brusterhaltenden Therapie, die - bei etwa gleichbleibender Inzidenz des Mammakarzinoms - im Laufe der letzten 10 Jahre die Mastektomie als einstige Standardmaßnahme bei Brustkrebs ein- und sogar überholte, sieht man in der folgenden Gegenüberstellung:

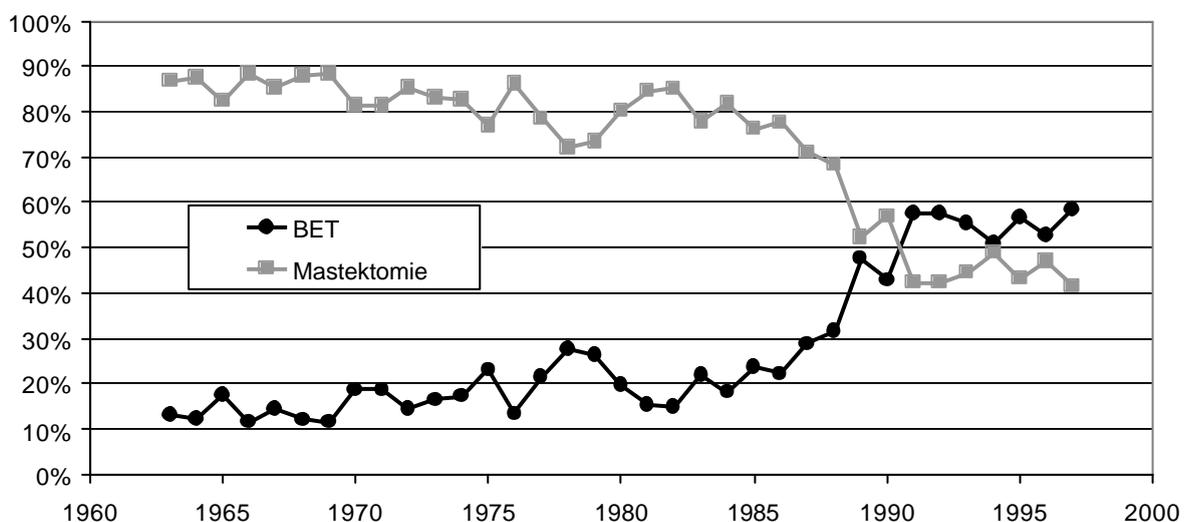


Abb. 1: Entwicklung des operativen Vorgehens beim Mammakarzinom zwischen 1963 und 1996

Das Follow-up (Zeit zwischen Operationsdatum und Datum der letzten Nachsorge/Ausscheiden aus der Nachsorge/Tod) dieses Patientengutes erstreckte sich bis Dezember 1997, wobei die mittlere Nachbeobachtungszeit der Lebenden 49,0 Monate (4,1 Jahre) und das längste Follow-up 329 Monate (27,4 Jahre) betrug.

Im Laufe der Nachbeobachtung kam es in unserem Kollektiv zu 255 Todesfällen, wobei 145 Frauen karzinomassoziiert verstarben.

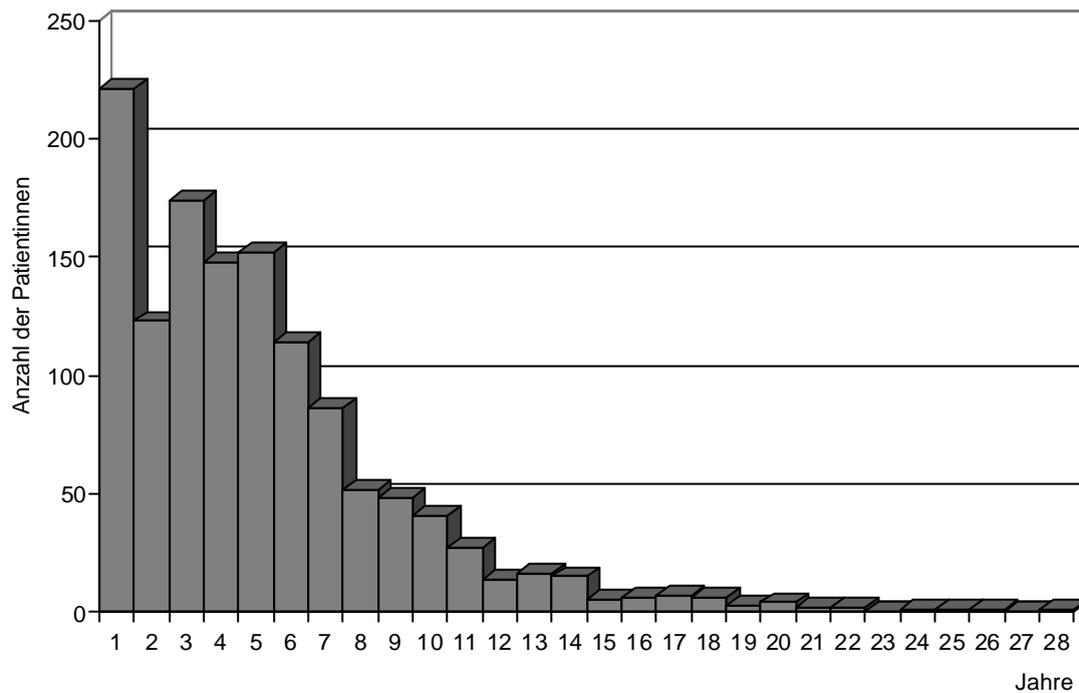


Abb. 2: Nachbeobachtungszeit unseres Patientengutes in Jahren (n=1416)

Sollte den folgenden Berechnungen eine von 1416 abweichende Gesamtzahl n zugrundeliegen, so läßt sich dies durch nicht durchgeführte Untersuchungen oder fehlende Daten erklären. Die prozentuale Angabe bezieht sich immer auf die jeweils zugrundeliegende Anzahl der für diese Auswertung zur Verfügung stehenden Patientinnen. Im allgemeinen jedoch handelt es sich nur um geringgradige Abweichungen, so daß keine nennenswerten Verschiebungen auftreten sollten.

3.1.1 Altersverteilung

Bezüglich des Alters bei Erstdiagnose, der hier mit dem Operationszeitpunkt gleichgesetzt wurde, ergab sich folgende Verteilung:

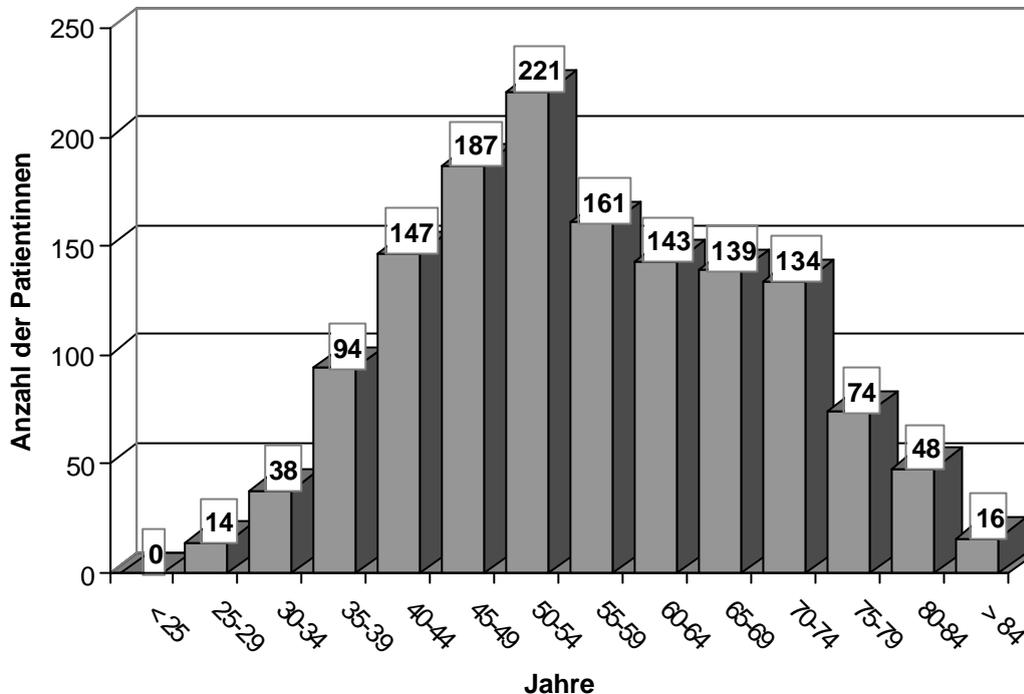


Abb. 3: Altersverteilung der BET-Patientinnen (n = 1416)

Die jüngste Patientin zählte 25 Lebensjahre, die älteste war 94 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren. Zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr traten die meisten brusterhaltend therapierten Krebserkrankungen der weiblichen Brust (bezogen auf ein Lebensjahrzehnt) auf (28,8%), gefolgt von dem Intervall 55-64 Jahre mit 21,5%. Immerhin noch 19,3% fand man im Alter von 65-74 Jahren, wohingegen nur noch 9,7% der Patientinnen 75 Jahre und älter waren. Die 35-45-Jährigen machten 17,0% aus, im Alter unter 35 Jahren befanden sich weniger als 4%.

3.1.2 Endokriner Status

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 455 Patientinnen (32,3%) in der Prämenopause, davon 2 Fälle in der Schwangerschaft/Stillperiode. Perimenopausal waren 56 Frauen (4,0%). Die größte Fraktion (63,7%) wurde durch postmenopausale Patientinnen gebildet, nämlich 897, wobei mehr als ein Viertel dieser Frauen (246 Patientinnen, 27,4% unter den Postmenopausalen) mehr als 20 Jahre jenseits der Wechseljahre lag.

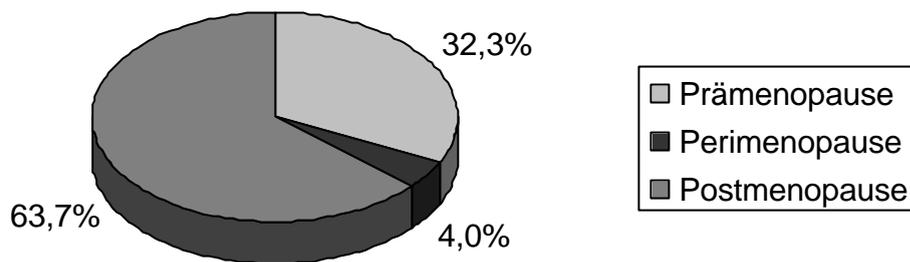


Abb. 4: Endokriner Status bei Diagnosestellung (n = 1408)

3.1.3 Tumorstadium

In unserem Kollektiv zeigte sich folgende Verteilung der histologisch bestimmten Tumorgroße (pT):

Tab. 1: Verteilung des Tumorstadiums

Tumorstadium	Anzahl der Patientinnen	Prozent
pT is	163	11,5%
pT 1	943	66,6%
pT 1a	69	4,9%
pT 1b	225	15,9%
pT 1c	649	45,8%
pT 2	293	20,7%
pT 3	10	0,7%
pT 4	4	0,3%
pT 4a	0	0,0%
pT 4b	4	0,3%
pT 4c	0	0,0%
pT 4d	0	0,0%
pT x	3	0,2%
<i>gesamt</i>	1416	

Bei 11,5% der Neoplasien war ein Überschreiten der Basalmembran nicht erkennbar, es handelte sich um In-situ-Karzinome (pT is). Den bei weitem größten Anteil (66,6%) machten Tumoren der Größe bis 2 cm (pT 1) aus, darunter dominierte wiederum das Stadium pT 1c mit 45,8%.

Einen Durchmesser zwischen 2 und 5 cm (pT 2) wiesen 20,7% der Fälle auf.

Sehr klein (0,7%) war die Anzahl von Tumoren größer 5 cm (pT 3), ähnlich wenige (0,3%) erreichten das Stadium pT 4, wobei hier ausschließlich ein Hautbefall vorlag.

Bei 0,2% konnte die Tumorgroße nicht ermittelt werden (pT X).

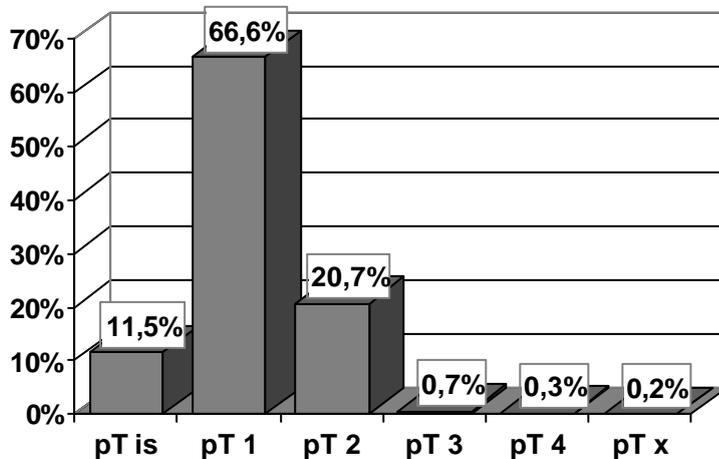


Abb. 5: Verteilung des Tumorstadiums (n = 1416)

3.1.4 Tumorlokalisation

Bei 705 Frauen (53,2%) befand sich der maligne Knoten in der linken Brust, bei 620 Frauen (46,8%) hatte er sich rechts entwickelt. 156 Patientinnen (11,8%) innerhalb dieser beiden Gruppen waren beidseitig an Brustkrebs erkrankt und wurden beidseitig brusterhaltend operiert.

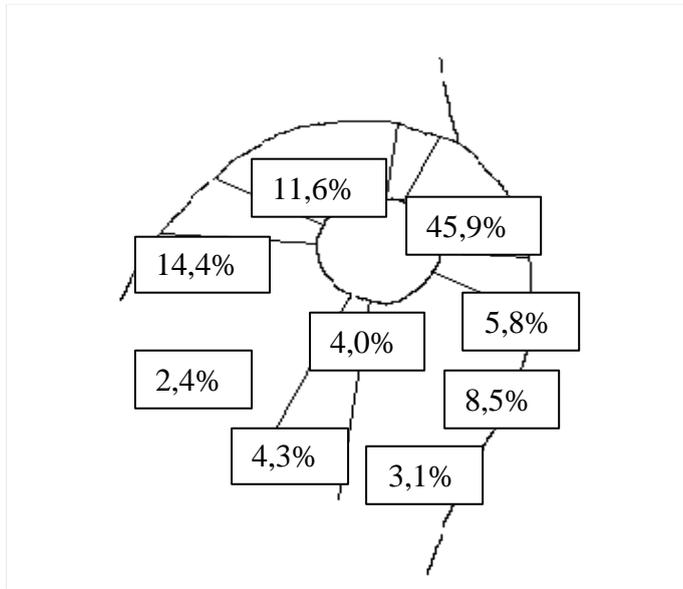


Abb. 6: Tumorlokalisation (n = 1308)

Die genaue Lokalisation des Tumors läßt sich aus der Zeichnung und der Tabelle entnehmen. Abweichend von der gängigen Einteilung in Quadranten werden hier noch die Bereiche zwischen den Quadranten differenziert. Am häufigsten (45,9%) befand sich die Neoplasie im oberen äußeren Bereich, selten dagegen im unteren inneren sowie zentralen Bereich.

Tab. 2: Tumorlokalisation

Lokalisation	Anzahl	Prozent
oben-außen	600	45,9%
unten-außen	111	8,5%
unten-innen	56	4,3%
oben-innen	188	14,4%
zentral	52	4,0%
außen zwischen den Quadranten	76	5,8%
unten zwischen den Quadranten	41	3,1%
innen zwischen den Quadranten	32	2,4%
oben zwischen den Quadranten	152	11,6%
<i>gesamt</i>	1308	100,0%

3.1.5 Histologie

Histologisch wurden die Tumore in differenzierte und undifferenzierte Gangkarzinome, die Sonderform medulläres Karzinom, in lobuläre Karzinome und in Sarkome unterteilt. Das medulläre Karzinom und das medulläre Karzinom mit lymphoidem Stroma wurden zur Vereinfachung zusammengefaßt, da laut Berg die morphologischen und die prognostischen Unterschiede minimal sind.⁵

Von den undifferenzierten Gangkarzinomen und den lobulären Karzinomen wurden jeweils die In-situ-Karzinome getrennt betrachtet.

Folgende feingewebliche Aufteilung ergab sich aus unserem Kollektiv:

Tab. 3: Histologische Verteilung

Histologie	Anzahl	Prozent	Prozent (invasiv)
Differenziertes Gang-Karzinom	86	6,1%	6,9%
Undifferenziertes Gang-Karzinom	905	63,9%	72,2%
Duktales Carcinoma in situ	152	10,7%	
Medulläres Karzinom	102	7,2%	8,1%
Lobuläres Karzinom	156	11,0%	12,4%
Lobuläres Carcinoma in situ	11	0,8%	
Sarkom	4	0,3%	0,3%
<i>gesamt</i>	1416	100%	100,0%

In der Mehrheit der Fälle (63,9%) wurde ein undifferenziertes Gangkarzinom diagnostiziert, mit großem Abstand gefolgt vom lobulären Karzinom (11,0%). Das Sarkom lag mit nur 4 Fällen (0,3%) am unteren Rand der Häufigkeitsskala.

Betrachtet man nur die invasiven Tumoren (n = 1253), so führt wiederum das undifferenzierte Gangkarzinom mit 72,2%, gefolgt vom lobulären Karzinom mit 12,4%. An dritter Stelle liegt das medulläre Karzinom mit 8,1%. Darauf folgt das Gangkarzinom mit spezieller Differenzierung (6,9%), und am seltensten wurde ein Sarkom diagnostiziert (0,3%).

3.1.6 Histologisches Grading

Nach der von Bloom und Richardson begründeten Methode wurden die Karzinome dem histologischen Grading folgendermaßen zugeordnet:⁶

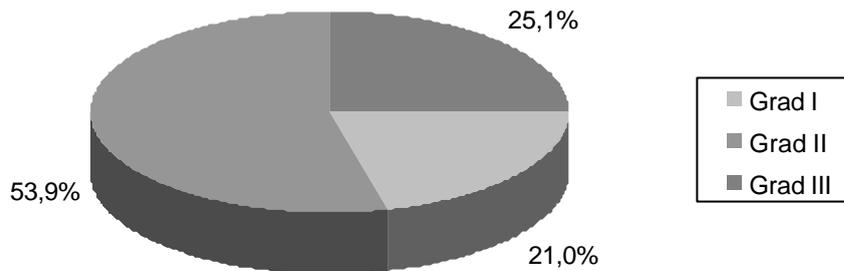


Abb. 7: Histologisches Grading (n = 1269)

Über die Hälfte (53,9%) aller epithelialen Neoplasien entsprachen dem mittleren Malignitätsgrad (G2), d.h. sie waren mäßig differenziert. Gut differenzierte Tumore (G1) gab es in 21,0% der Fälle, bei einem Viertel der Patientinnen fanden sich Geschwülste mit schlechter Differenzierung, also einem hohen Malignitätsgrad (G3).

In der folgenden Tabelle wurden auch die nicht-untersuchten bzw. nicht eindeutigen Fälle G x (n = 147) einbezogen, insofern ergeben sich unterschiedliche Prozentwerte.

Tab. 4: Histologisches Grading

Grading	Anzahl	Prozent
Grad I	267	18,9%
Grad II	684	48,3%
Grad III	318	22,5%
Grad x	147	10,4%
<i>gesamt</i>	1416	100,0%

3.1.7 Resektionsränder

Nach Tumorektomie bzw. eventuell durchgeführter Nachresektion wurde histologisch folgender Zustand der Resektionsränder des Malignoms beurteilt:

Tab. 5: Resektionsrandbefall

Resektionsrand	Anzahl der Patientinnen	Prozent
frei	1186	83,8%
in-situ-Veränderungen	133	9,4%
invasive Veränderungen	97	6,8%
<i>gesamt</i>	1416	100%

Frei von Tumorzellen war der Resektionsrand von 1186 Präparaten (83,8%), in 133 Fällen (9,4%) fand sich eine bis zum Absetzungsrand reichende in-situ-Komponente, und in 97 Fällen (6,8%) war ein invasives Tumorwachstum bis an den Präparatrand vorhanden.

3.1.8 Hormonrezeptoren

Wie in der Tabelle erkennbar, konnte man in 52,0% der entnommenen Tumorproben Östrogen-Rezeptoren nachweisen, positive Progesteron-Rezeptoren fanden sich bei 55,4%.

Tab. 6: Hormonrezeptoren

Hormonrezeptoren		Anzahl	Prozent
Östrogen-Rezeptor	positiv	514	52,0%
	negativ	475	48,0%
Progesteron-Rezeptor	positiv	548	55,4%
	negativ	441	44,6%

3.1.9 Lymphknotenstatus

Bei den Patientinnen unseres Kollektivs wurden durchschnittlich 12 (minimal 1, maximal 32) axilläre Lymphknoten entfernt. Bei 356 Frauen (25,1%) wurde auf Wunsch der Patientin oder aufgrund von In-situ-Karzinomen oder fortgeschrittenen Alters keine Lymphonodektomie durchgeführt. 1 bis 10 Lymphknoten entnahm man bei 249 (17,6%) der Patientinnen, mehr als 10 Knoten bei 724 (51,1%).

In folgender Tabelle läßt sich das Ergebnis der pathomorphologischen Untersuchung ablesen:

Tab. 7: Lymphknotenstatus

Lymphknotenstatus	Anzahl	Prozent
pN 0	660	46,6%
pN 1	294	20,8%
pN 1a	31	2,2%
pN 1b	263	18,6%
pN 1bi	97	6,8%
pN 1bii	16	1,1%
pN 1biii	130	9,2%
pN 1biv	20	1,4%
pN 2	19	1,3%
pN X	443	31,3%
keine LNE	356	25,1%
nicht bestimmbar	87	6,1%
<i>gesamt</i>	1416	100%

In 46,6% der Fälle waren die axillären Lymphknoten frei von Tumorausssaat. Metastasen in beweglichen Lymphknoten (pN 1) konnte man bei 20,8% der Frauen nachweisen, wobei 1–3 befallene Noduli bei 6,8% (pN 1bi), mehr als 3 Noduli oder größer als 2 cm messende bei 2,5% (pN 1bii, pN 1biv) und die Lymphknotenkapsel durchbrechende Noduli bei 9,2% der Fälle (pN 1biii) zu sehen waren. In nur 1,3% fand sich eine Fixierung der befallenen Lymphknoten untereinander oder an andere Strukturen (pN 2).

Bei 31,3% der operierten Frauen war der Nodalstatus nicht bestimmbar (pN X). Hierbei wurde in 356 Fällen (25,1%) keine Lymphonodektomie durchgeführt, aufgrund von In-situ-Karzinomen, hohen Alters bzw. hohen Operationsrisikos oder einer Ablehnung seitens der Patientin. Bei den restlichen 6,1% konnte der Nodalstatus wegen neoadjuvanter Chemotherapie oder fehlender Daten nicht bestimmt werden.

Die Anzahl der befallenen Lymphknoten geht aus folgender Abbildung hervor:

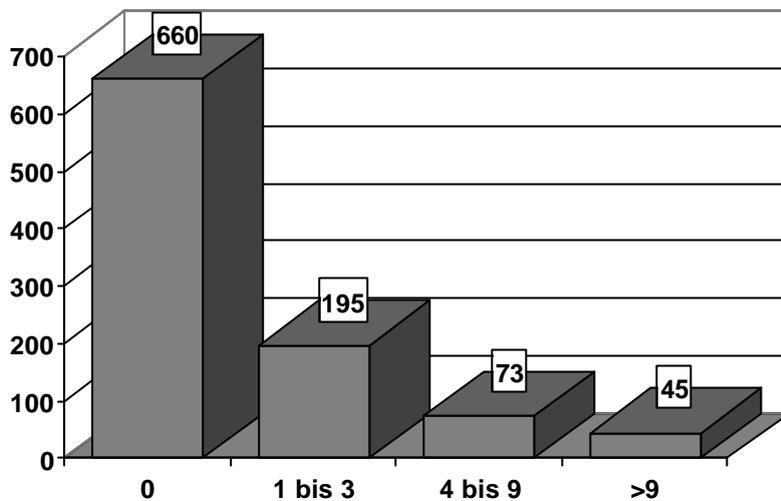


Abb. 8: Anzahl befallener Lymphknoten (n = 973)

67,8% (n=660) der Frauen haben einen negativen Nodalstatus, bei 20,0% (n=195) sind zwischen 1 und 3 Knoten befallen, 7,5% (n=73) hatten einen Befall von 4 bis 9 Knoten und 4,6% (n=45) von mindestens 10 Knoten.

3.1.10 Operatives Vorgehen

Bei allen Patientinnen dieses Kollektivs wurde ein brusterhaltendes Vorgehen angestrebt. Diejenigen Frauen, bei denen nach Erhalt der Histologie eine sekundäre Mastektomie durchgeführt wurde, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen.

Bei 1206 Frauen (85,2%) blieb die in einer Sitzung durchgeführte brusterhaltende Therapie (BET) die alleinige Operation. Jedoch mußte in Einzelfällen nach Erhalt des histologischen Befundes dieses Vorgehen modifiziert werden, in der Regel, weil der maligne Tumor nahe an oder über die Schnittränder hinaus reichte: So erfolgte in 97 Fällen (6,9%) eine Nachresektion, bei 113 Patientinnen (8,0%) wurde eine sekundäre Lymphonodektomie durchgeführt. Wenn die axillären Lymphknoten erst in einer zweiten Sitzung entfernt wurden, lag dies zumeist darin begründet, daß die Malignität der Geschwulst bei der ersten Operation ungewiß war, und zuerst die histologische Aufarbeitung abgewartet wurde.

48 Frauen (3,4%) lehnten trotz intensiver Aufklärung über das erhöhte Lokalrezidivrisiko die sekundäre Nachresektion, Mastektomie oder Lymphonodektomie ab, sie sind bei den oben erwähnten 1206 Frauen mitberücksichtigt.

Tab. 8: Operatives Vorgehen

Operatives Vorgehen	Anzahl	Prozent
BET (brusterhaltende Therapie)	1158	81,8%
BET + sek. Nachresektion	97	6,9%
BET + sek. Lymphonodektomie	113	8,0%
BET (sek. Nachresektion abgelehnt)	1	0,1%
BET (sek. Mastektomie abgelehnt)	42	3,0%
BET (sek. Lymphonodektomie abgelehnt)	5	0,4%
<i>gesamt</i>	1416	100,0%

3.1.11 Postoperative adjuvante Therapie

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die an die Operation angeschlossenen Therapien:

Tab. 9: Postoperative adjuvante Therapie

Postoperative Therapie	Anzahl	Prozent
keine	227	16,0%
Radiatio alleine	881	62,2%
Radiatio + Chemotherapie	147	10,4%
Radiatio + Hormontherapie	112	7,9%
Chemotherapie allein	13	0,9%
Hormontherapie allein	36	2,5%
<i>Gesamt</i>	1416	100,0%

Bei 227 Patientinnen (16,0%) wurde keine weitere Therapie vorgenommen – sei es auf ärztliche Empfehlung hin oder aus Wunsch der Patientin, sich keinen weiteren Therapien zu unterziehen.

In 80,5% der Fälle fand eine postoperative Radiatio statt, meistens mit 50 Gy Strahlendosis (in 34,4% mit zusätzlich 10 Gy Boost). Davon erhielten 147 Patientinnen (10,4%) zusätzlich eine Chemotherapie, 112 Patientinnen (7,9%) wurden additiv mit Hormontherapie versehen.

13 Frauen (0,9%) bekamen ausschließlich eine Chemotherapie, mit alleiniger Hormontherapie wurden 36 Patientinnen (2,5%) behandelt. In diesen Fällen wurde meist die Strahlentherapie abgelehnt, oder es wurde wegen hohen Alters und/oder schwieriger Durchführbarkeit einer ambulanten Radiatio auf diese verzichtet.

Im Rahmen einer Nachauswertung, in der nur invasive Mammakarzinome ausgewertet wurden (n=1098) ergab sich folgende Verteilung der Bestrahlung, die die Grundlage für die Berechnungen zur Abhängigkeit von der Radiatio in den Folgekapiteln bildet:

Keine adjuvante Radiatio:	n = 101	(9,1 %)
Adjuvante Radiatio:	n = 981	(89,3 %)
Adjuvante Radiatio ohne BOOST:	n = 708	(64,5 %)
Adjuvante Radiatio mit BOOST:	n = 264	(24,1 %)
Keine Angaben:	n = 16	(1,5 %)

3.1.12 Operatives Vorgehen bei Lokalrezidiven

In unserem Patientenkollektiv konnte im Falle eines Lokalrezidivs als Erstmanifestation bei 24 Frauen (32,4%) das Konzept der Brusterhaltung durch erneute Gewebsentnahme fortgeführt werden. Bei den restlichen 50 Frauen (67,6%) mußte aufgrund von Rezidivgröße, Sicherheitsbedürfnis oder Agressivität des Tumors eine Salvage-Mastektomie durchgeführt werden.

3.2 Komplikationen der brusterhaltenden Therapie (BET)

3.2.1 Postoperative Komplikationen

Bei 332 Patientinnen unseres Kollektivs (23,4%) traten postoperativ folgende Komplikationen auf:

Tab. 10: Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen	Anzahl	Prozent
keine	1084	76,6%
Serom/ Lymphzyste	149	10,5%
Hämatom	78	5,5%
Infektion/ Abszeß	57	4,0%
Sekundärheilung	24	1,7%
Ödem der Mamma	8	0,6%
Nachblutung	7	0,5%
Kombinationen	7	0,5%
Tod post operationem	2	0,2%
<i>gesamt</i>	1416	100%

Am häufigsten (10,5%) bildete sich ein Serom (bzw. eine Lymphzyste), gefolgt von einem Hämatom in 5,5% der Fälle. 4,0% erlitten eine Wundinfektion bzw. einen Abszeß. Seltener kamen Sekundärheilung (1,7%), Mammaödem (0,6%) und revisionsbedürftige Nachblutung (0,5%) vor. In 2 Fällen mußte der Tod durch postoperative Zwischenfälle aufgrund von foudroyant verlaufender Lungenembolien verzeichnet werden (siehe auch Kap. 3.2.4.).

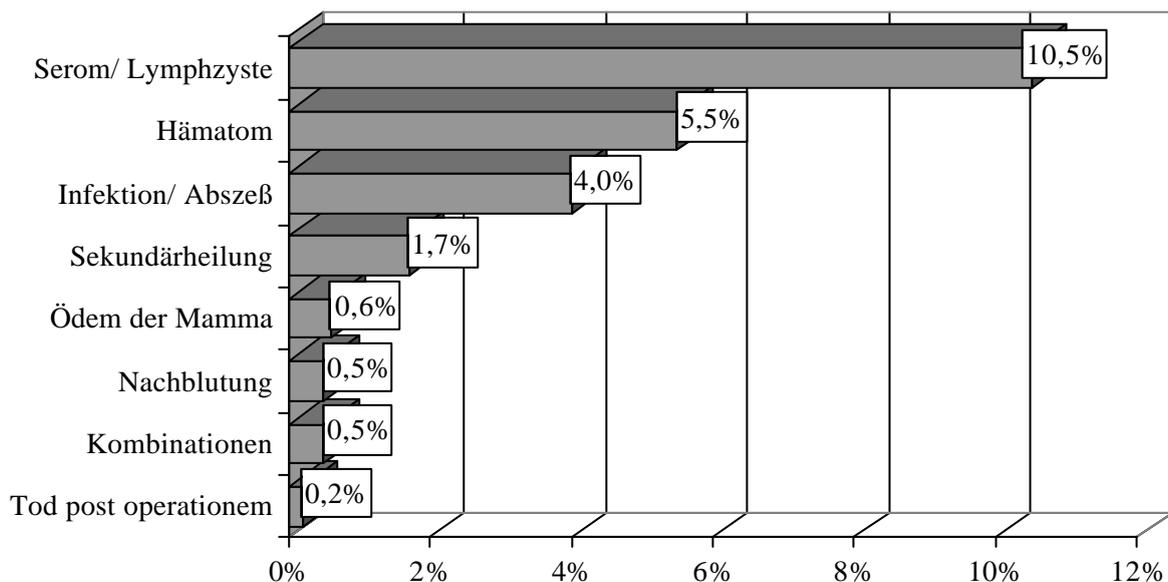


Abb. 9: Postoperative Komplikationen nach BET

3.2.2 Komplikationen nach Bestrahlung

Insgesamt wurden 1140 Patientinnen unseres Kollektivs (80,5%) postoperativ bestrahlt. Dabei wurden bei 369 Frauen (32,4%) eine oder mehrere Komplikationen, die im Zuge der Brustbestrahlung auftraten, beschrieben. Da hier Mehrfachnennungen möglich waren, übersteigt die prozentuale Summe 100%.

Tab. 11: Komplikationen nach Bestrahlung der Brust

Postradiäre Komplikationen	Anzahl	Prozent
keine	771	67,6%
Erythem	172	15,1%
Ödem	144	12,6%
Epidermiolyse	72	6,3%
Pigmentstörungen	71	6,2%
Sklerose und Indurationen	58	5,1%
Teleangiektasien	17	1,5%
Dermatitis	10	0,9%
Nekrose	1	0,1%
<i>gesamt</i>	1140	

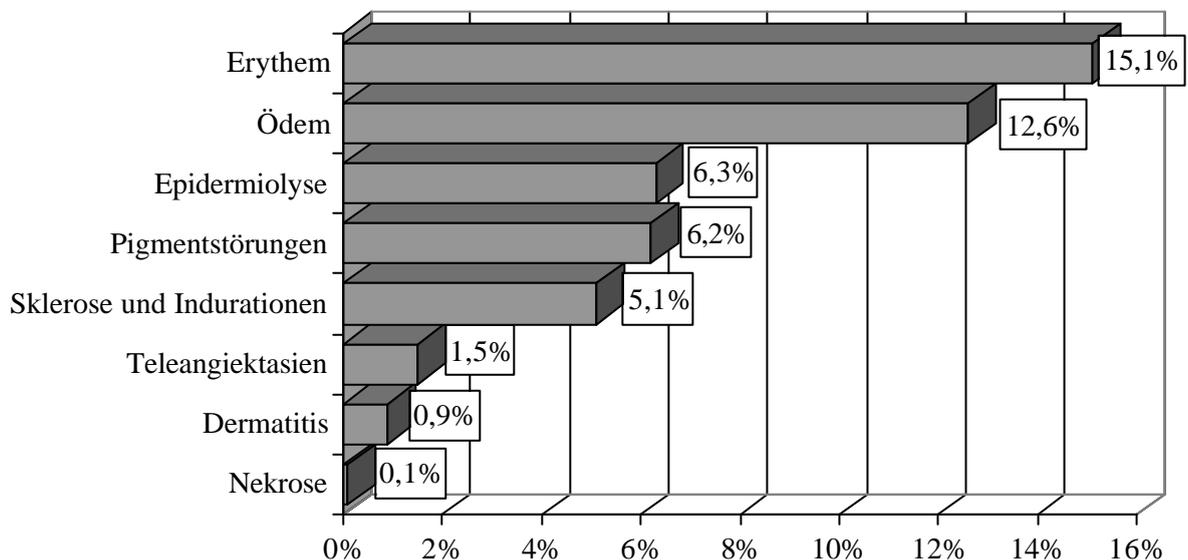


Abb. 10: Komplikationen nach Bestrahlung der Brust

An erster Stelle (15,1%) steht hier das Strahlenerthem der Brusthaut, welches jedoch nach Beendigung der Bestrahlung meist rasch verschwindet. Als zweithäufigste Komplikation (12,6%) wurde das Ödem der Mamma beschrieben. In 6,3% der Fälle kam es zu Epidermiolysen, 6,2% der bestrahlten Frauen klagten über Pigmentstörungen, in der Regel in Form einer

Hyperpigmentierung. Bei 5,1% der Patientinnen traten sklerotische Veränderungen und Indurationen im Bereich der Restbrust auf, wobei hier die Narbenverhärtungen nicht mitgerechnet sind. In 1,5% entwickelten sich störende Teleangiektasien, 0,9% der Frauen erlitten eine Dermatitis der Brusthaut, und in einem Fall (0,1%) schließlich kam es zu einer bleibenden Gewebsnekrose.

3.2.3 Lymphödem

93,5% unserer Patientinnen blieben von einem Lymphödem verschont. In den restlichen 6,5% der Fälle bildete sich im Anschluß an die Operation und/oder Bestrahlung ein Lymphödem des Armes, und zwar in 5,2% der Fälle ein Ödem ersten Grades (kleiner 2 cm Umfangsvermehrung), in 1,2% ein Lymphödem zweiten Grades (2-6 cm) und bei einer Frau (0,1%) ein Ödem dritten Grades (6-10 cm Umfangsvermehrung), aus.

3.2.4 Sonstige Komplikationen

Bei 4,5% der Patientinnen traten weitere Komplikationen auf, die teils auf die Operation, teils auf die Bestrahlung zurückzuführen sind:

So litten 23 Frauen (1,8%) an einer Strahlenpneumonitis und/oder Lungenfibrose, 19 Patientinnen (1,5%) klagten über eine sensorische Nervenstörung im Bereich der Brust, Brustwand, Schulter oder des Armes, wohingegen eine motorische Schädigung der Nerven nur in 3 Fällen (0,2%) auftrat. Bei 10 Frauen (0,8%) kam es zu einer hochgradigen Bewegungseinschränkung im Schultergelenk, und eine Patientin erlitt eine Knochennekrose. Wie oben schon erwähnt, verstarben 2 Frauen an den Folgen der Operation, wobei sich beide Todesfälle durch trotz niedermolekularer Heparinprophylaxe foudroyant verlaufende Lungenembolien erklären lassen.

3.3 Posttherapeutische Verläufe

3.3.1 Verlaufsdaten

3.3.1.1 Ausscheiden aus der Nachbeobachtung

Bezüglich des Ausscheidens aus unserer Nachbeobachtung ergab sich folgendes Ergebnis:

Tab. 12: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen

operierte Patientinnen	1416
verstorbene Patientinnen	255
am Mammakarzinom verstorben	145
an anderer Erkrankung verstorben	88
Todesursache unbekannt	22

Von den 1416 brusterhaltend operierten Patientinnen sind im Verlauf der Nachsorge 255 Frauen (18,0%) verstorben, wobei bei 145 dieser Verstorbenen (10,2%) die Todesursache eine Folge der Brustkrebskrankung war. Weitere 110 Patientinnen verschieden aufgrund anderer bzw. nicht bekannter Leiden.

3.3.2 Überlebensraten aller Patientinnen nach brusterhaltender Therapie

Alle im Folgenden verwendeten Überlebenskurven basieren auf der Methode nach Kaplan-Meier, mit der Überlebenszeitschätzungen vorgenommen werden können.³⁶ Auf der Abszisse ist jeweils die Beobachtungszeit in Monaten aufgetragen, der Operationszeitpunkt liegt bei $x=0$. Die Ordinate entspricht der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen, sie beträgt zum Zeitpunkt der Operation 100% (bzw. 1,0). Im Laufe der Beobachtungszeit wird das Absterben an den Folgen des Brustkrebses bzw. das Überleben unseres Patientengutes graphisch dargestellt, wobei hier vor allem die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate, in unseren Kurven zum Zeitpunkt 60 bzw. 120 Monate, interessiert. Als Ereignis gilt hier ausschließlich der Karzinom-assoziierte Todesfall.

Da der Nachbeobachtungszeitraum nach oben hin offen ist, wird grundsätzlich der Median zur Darstellung der mittleren rezidivfreien Zeit bzw. der mittleren Überlebenszeit verwendet.

3.3.2.1 Überlebensraten nach BET

Zunächst soll hier ein Überblick gegeben werden über die Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkollektives:

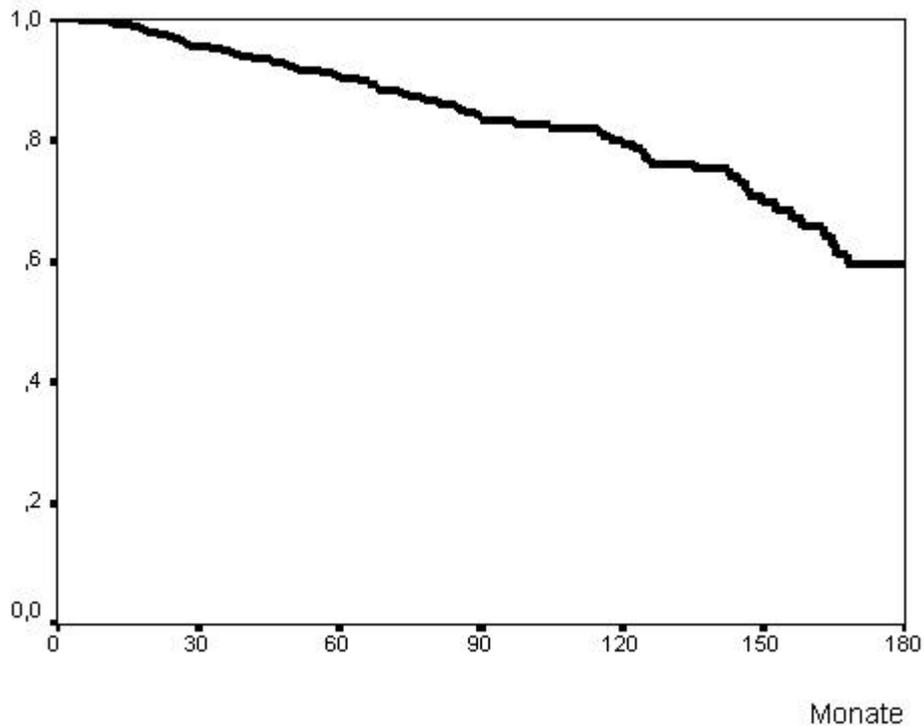


Abb. 11: Überlebensraten des Gesamtkollektivs nach BET (n=1416)

Von den 1416 brusterhaltend therapierten Patientinnen verstarben im Verlauf der ersten 5 postoperativen Jahre 75, im Verlauf der ersten 10 Jahre 106 Patientinnen an der Karzinomkrankheit. Die mediane Überlebenszeit lag bei 219,6 Monaten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate unseres Gesamtkollektivs beträgt 90,5%, für die 10-Jahres-Überlebensrate ergibt sich ein Wert von 79,4%. Nach 15 Jahren waren nach den Überlebenszeitschätzungen noch 59,6% der Patientinnen am Leben, nach 20 Jahren noch 44,9%.

Allerdings leidet die Validität der Kaplan-Meier-Schätzung im Beobachtungsraum > 15 Jahre unter der dann kleinen Fallzahl, weswegen bei den weiteren Analysen auf die Angaben verzichtet wurde.

3.3.2.2 Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Alter

Um den Einfluß des Alters bei der Primäroperation auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde folgende Überlebenskurve erstellt:

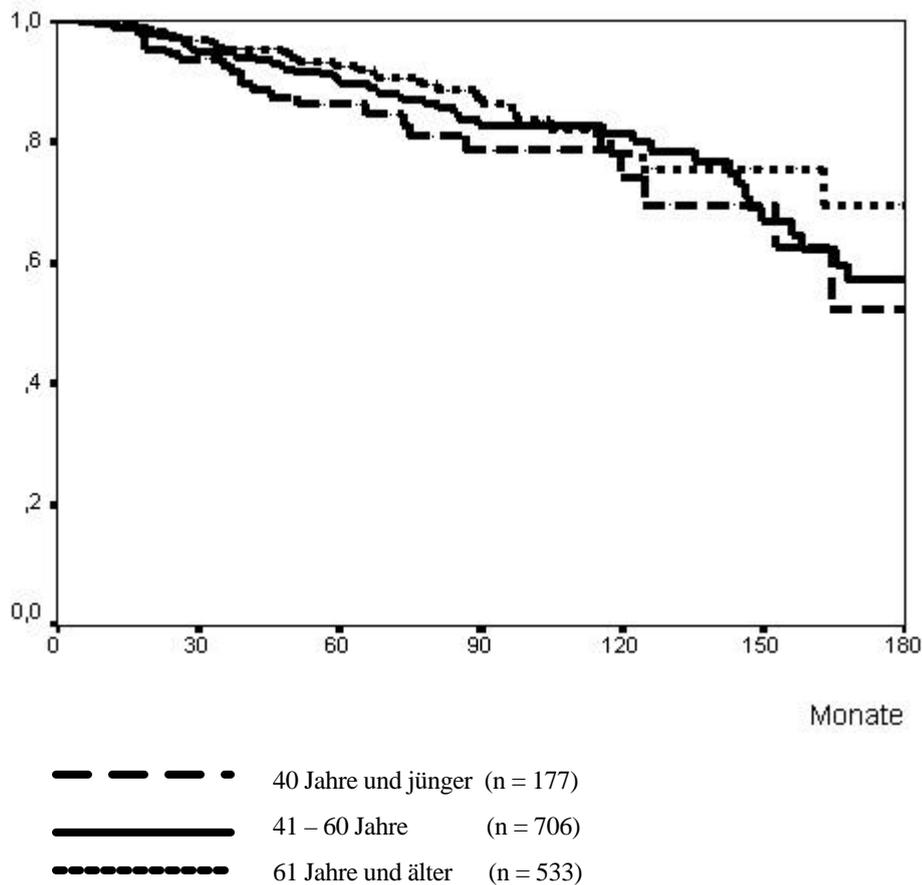


Abb. 12: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Alter

Diejenigen Frauen, die bei Primäroperation 40 Jahre oder jünger waren, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 86,2% und eine 10-Jahres-Rate von 74,2%. Die entsprechenden Werte für die Altersgruppe 41-60 Jahre lagen bei 90,1% bzw. 81,5%. Waren die Patientinnen älter als 60 Jahre, so überlebten sie mit 92,5% Wahrscheinlichkeit 5 Jahre, der 10-Jahres-Wert betrug 78,0%.

Nach dem log-rank-Test unterschieden sich die Kurven der Jüngsten und der Ältesten signifikant ($p=0,045$).

Tab. 13: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Alter: log-rank-Test

	40 J. und jünger	41 - 60 Jahre
41 - 60 Jahre	ns	/
61 J. und älter	0,045	ns

3.3.2.3 Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Bezüglich der Gesamtüberlebensrate der brusterhaltend therapierten Mammakarzinompatientinnen stellt sich die Frage, inwieweit die TumorgroÙe (pT) mit dem Überleben korreliert. Es wurden hier nur invasive Karzinome berücksichtigt. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Tumorstadien in zwei Gruppen (pT 1a-c, pT 1-4) unterteilt.

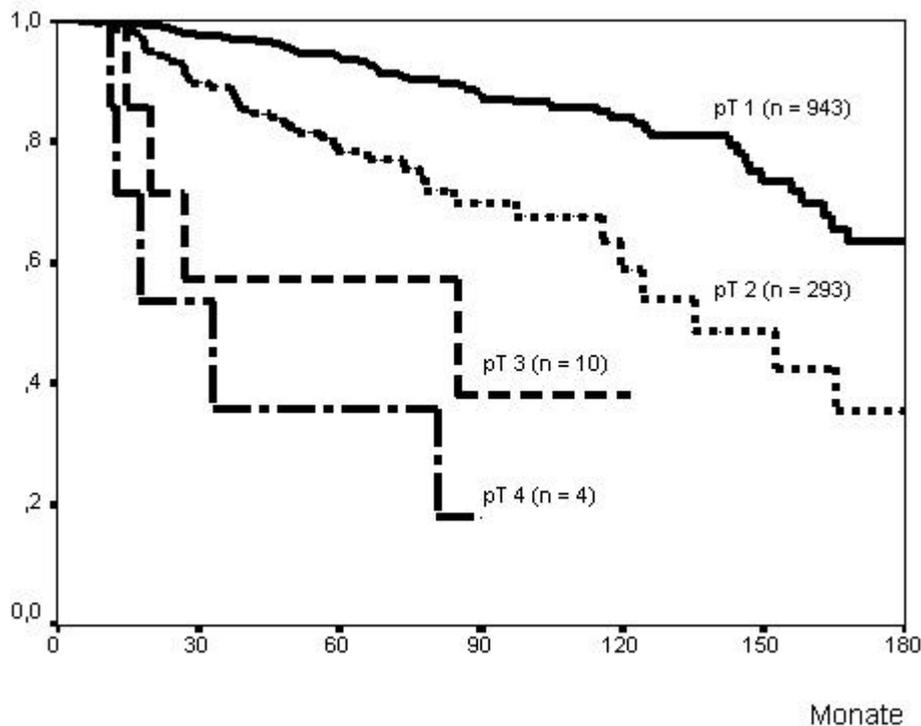


Abb. 13: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1-4)

Betrachtet man nur die Tumorstadien ohne Unterteilungen von pT 1, so finden sich die besten Gesamtüberlebensraten in der Gruppe pT 1 (0-2 cm) mit 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 94,0% und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 84,0%.

Deutlich schlechter sah es bei Tumoren der Größe pT 2 (2-5 cm) aus: Hier betrug die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre zu überleben, 78,3%, und 10 Jahre zu überleben, nur noch 58,8%.

MaÙ das Karzinom über 5 cm (pT 3), so ergab sich eine 5-Jahres-Rate von 57,1%, und fand eine Infiltration der Haut oder des Brustmuskels statt (pT 4), betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nur mehr 35,7%. Bei den letzten beiden Stadien lassen sich jedoch aufgrund geringer Patientenzahlen keine genauen Aussagen machen.

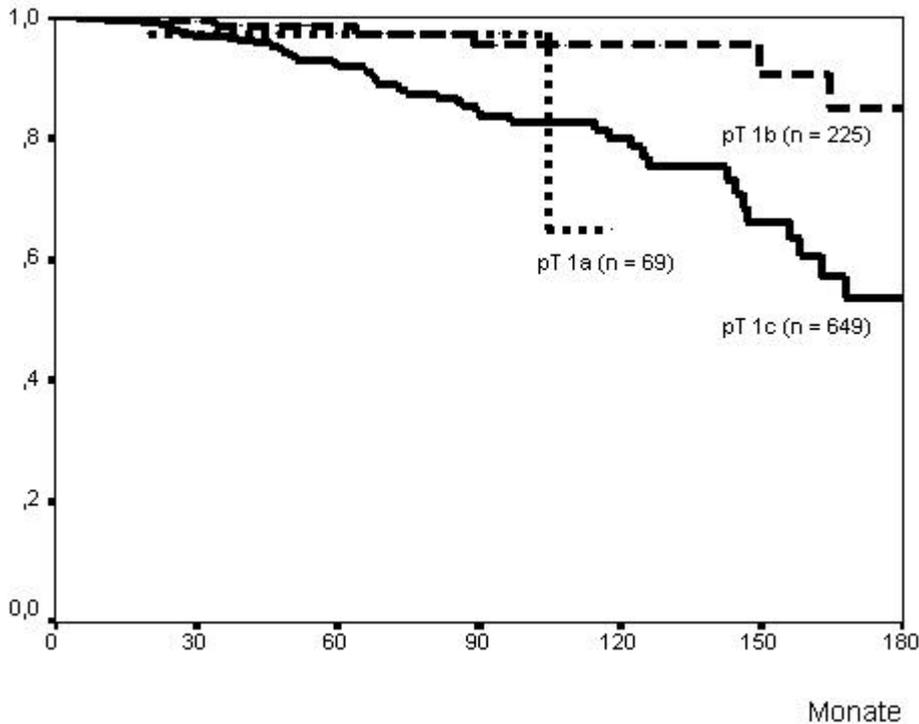


Abb. 14: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1a-c)

Patientinnen mit einem Tumor der Größe pT 1b (0,5-1 cm) hatten mit 98,6% die höchste 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Auch nach 10 Jahren stellten sie mit 95,4% das beste Ergebnis dar. Nach 5 Jahren lebten von den Frauen mit einem pT 1a-Tumor (0-0,5 cm) noch 97,3%, nach 10 Jahren noch 64,9%. Hierbei ist jedoch auch die vergleichsweise geringen Fallzahl zu berücksichtigen. Bei Primärtumoren, die 1-2 cm groß waren (pT 1c), war die 5-Jahres-Überlebensrate auf 92,2% reduziert, nach 10 Jahren lebten 80,0% der Patientinnen.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven nach dem log-rank-Test ($p < 0,05$) lassen sich aus folgender Tabelle ablesen (pT 1 zusammengefaßt verhält sich den Stadien pT 2-4 jeweils statistisch signifikant different):

Tab. 14: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße: log-rank-Test

	pT 1a	pT 1b	pT 1c	pT 2	pT 3
pT 1b	ns	/	/	/	/
pT 1c	ns	0,001	/	/	/
pT 2	0,039	<0,001	<0,001	/	/
pT 3	0,004	<0,001	<0,001	ns	/
pT 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	ns

3.3.2.4 Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Um einen Zusammenhang zwischen Überleben und dem Befall der axillären Lymphknoten zu erkennen, wurde folgende Kurve erstellt:

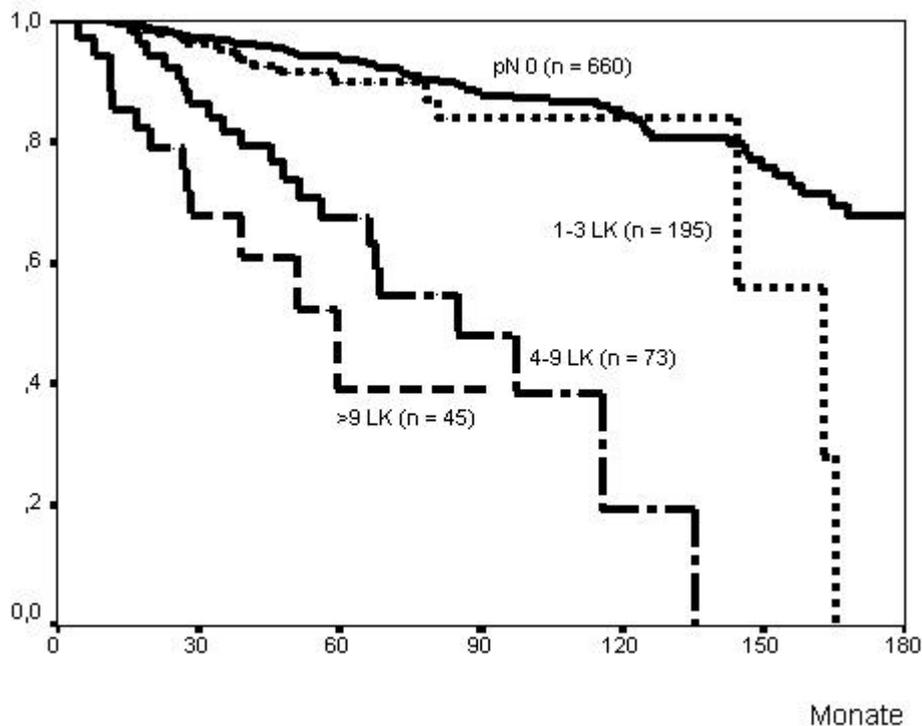


Abb. 15: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Bei tumorfreien axillären Lymphknoten (pN 0) zeigte sich die beste Prognose: nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate 93,9%, nach 10 Jahren 84,4%. Patientinnen mit dem Lymphknotenbefall von 1 bis 3 Noduli hatten eine mit 89,9% nur leicht erniedrigte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, ihre Chance, 10 Jahre zu überleben, betrug noch 83,9%.

Einen weiten Sprung kann man bei Befall von 4 bis 9 Lymphknoten erkennen, hier erreichten 67,4% die 5-Jahres- bzw. 19,2% die 10-Jahres-Grenze. Am schlechtesten war die Überlebensrate bei mindestens 10 befallenen axillären Lymphknoten: nur mehr 39,2% waren nach 5 Jahren am Leben.

Im paarweisen log-rank-Test ($p < 0,05$) ergeben sich folgende Signifikanzwerte:

Tab. 15: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Nodalstatus: log-rank-Test

	0	1 bis 3	4 bis 9
1 bis 3	ns	/	/
4 bis 9	<0,001	<0,001	/
mehr als 9	<0,001	<0,001	ns

3.3.2.5 Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Grading

Desweiteren ist von Interesse, inwieweit das histopathologische Grading die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflusst:

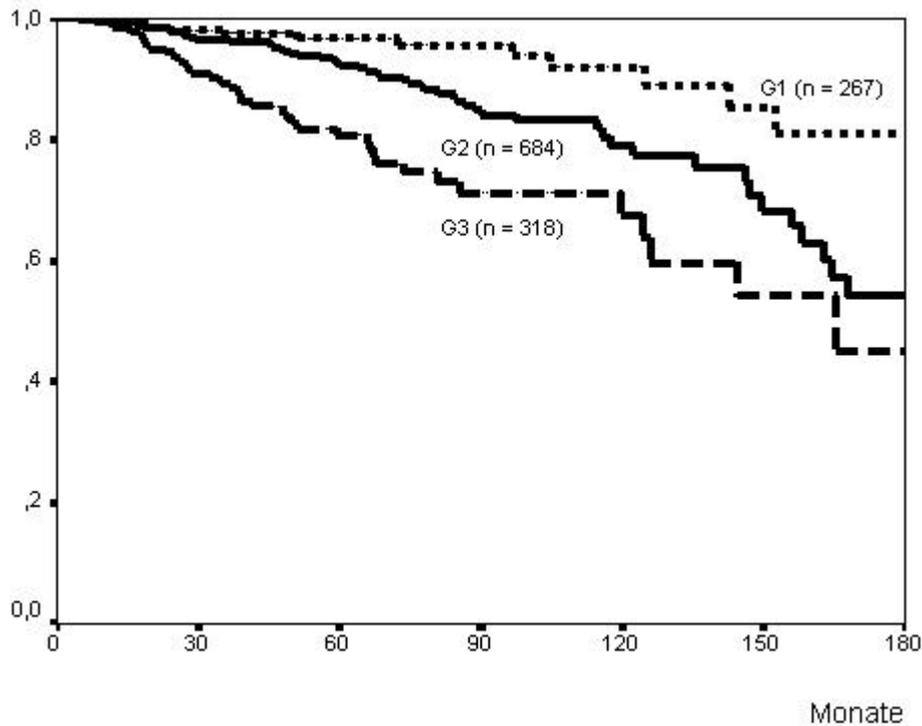


Abb. 16: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Grading

Anhand des obigen Diagramms läßt sich eine eindeutige Relation zwischen histopathologischem Grading und Überlebenswahrscheinlichkeit feststellen.

Patientinnen mit gut differenziertem Karzinomgewebe (Grad I) hatten eine 5-Jahres-Prognose von 96,8% und noch eine 10-Jahres-Prognose von 92,0%. Zeigte sich ein mäßig differenziertes Grading (Grad II), so betragen die Überlebensraten 92,6% bzw. 79,0% für 5 respektive 10 Jahre. Deutlich schlechter schnitten die Patientinnen mit Grad III ab: Nach 5 Jahren waren 80,8% am Leben, nach 10 Jahren noch 67,6% der Frauen.

Mit dem log-rank-Test auf Signifikanz geprüft, ergab sich für jedes Paar ein signifikanter Unterschied im Überleben ($p < 0,05$):

Tab. 16: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Grading: log-rank-Test

	Grad I	Grad II
Grad II	0,001	/
Grad III	<0,001	<0,001

Um die einzelnen Tumorstadien mit dem Grading besser in Bezug setzen und hiermit eine wesentliche klinische Aussage treffen zu können, werden im Folgenden die Stadien pT1 N0, pT1 N1, pT2 N0 und pT2 N1 separat bezüglich des histopathologischen Gradings untersucht.

3.3.2.5.1 Überlebensraten nach BET bei Stadium pT1 N0 (Grading)

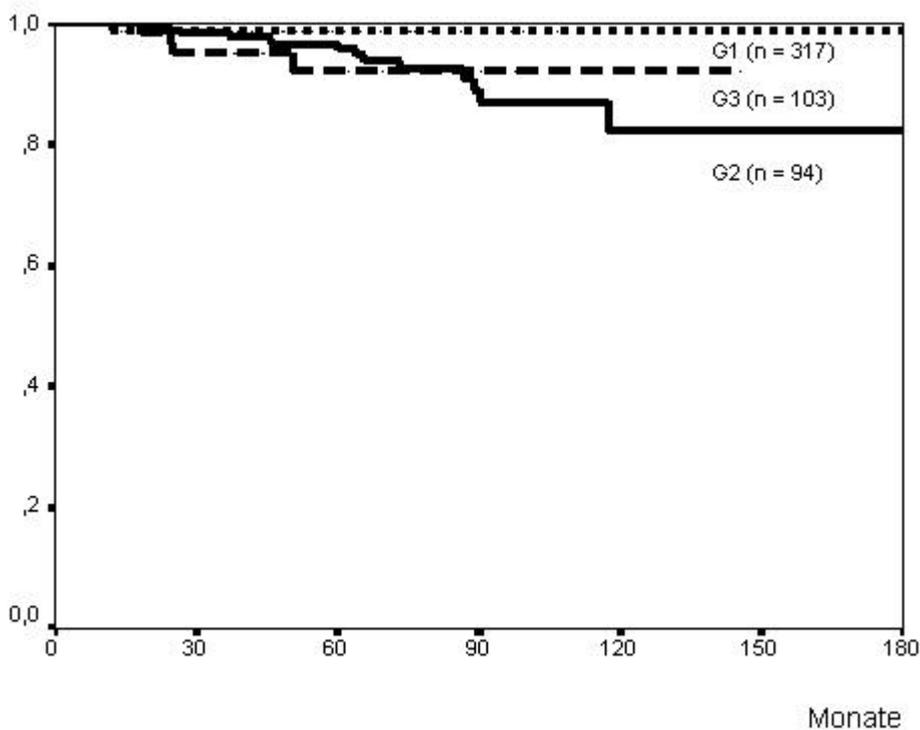


Abb. 17: Überlebensraten nach BET bei Stadium pT1 N0 in Abhängigkeit vom Grading

Hier lagen bei G1 die 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 98,7%. Entsprechende Werte betragen bei Grad II 95,8% und 82,3% und bei Grad III 92,2%.

Es ergaben sich bei keinem der Paare statistisch signifikante Unterschiede nach dem log-rank-Test.

3.3.2.5.2 Überlebensraten nach BET bei Stadium pT1 N1 (Grading)

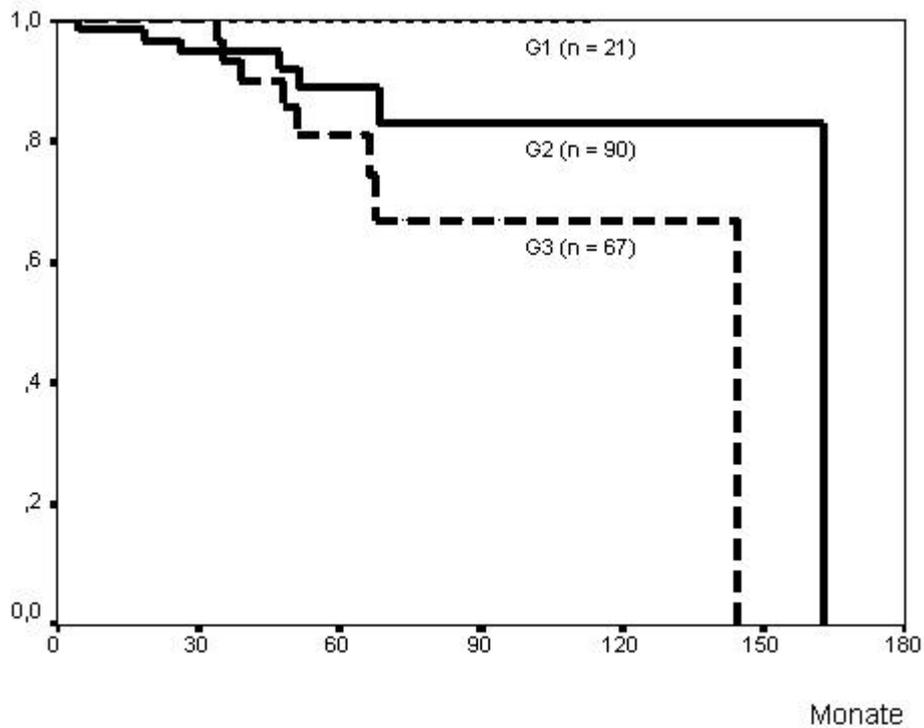


Abb. 18: Überlebensraten nach BET bei Stadium pT1 N1 in Abhängigkeit vom Grading

Im Stadium pT1 N1 betragen die 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für Grad I 100,0%. Bei Grad II lagen diese Werte bei 88,8% und 82,9%, deutlich niedriger im Grad III mit 81,1% nach 5 und 66,9% nach 10 Jahren.

Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven.

3.3.2.5.3 Überlebensraten nach BET bei Stadium pT2 N0 (Grading)

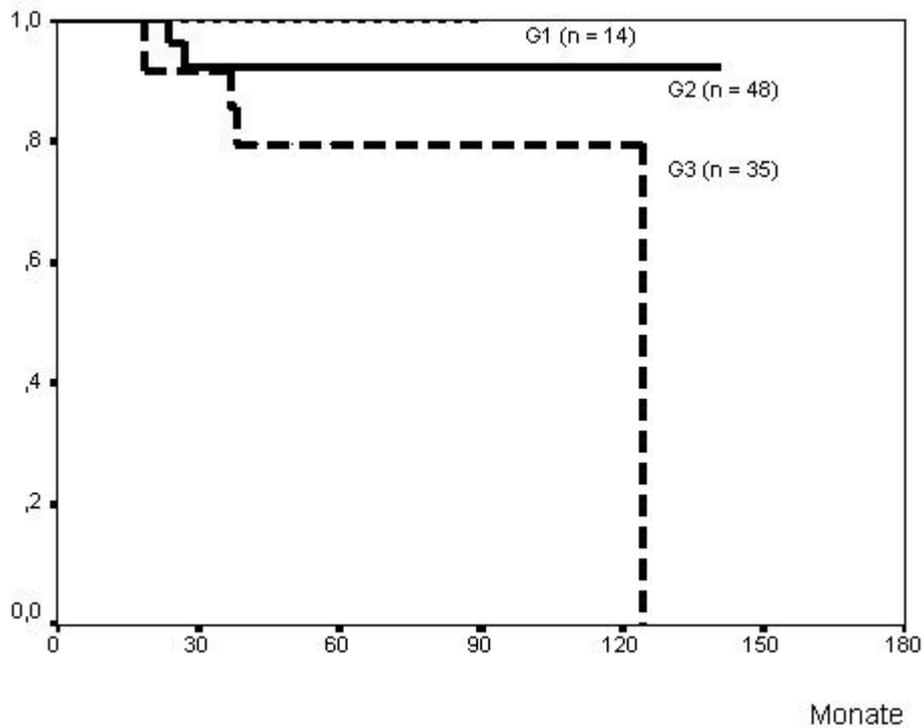


Abb. 19: Überlebensraten nach BET bei Stadium pT2 N0 in Abhängigkeit vom Grading

Im Stadium pT2 N0 betrug bei Differenzierungsgrad I die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre zu überleben, 100%. Bei Grad II war dies für den 5- und 10-Jahres-Wert leicht reduziert bei jeweils 92,3%, und bei Grad III bei jeweils 79,4%.

Wiederum ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen.

3.3.2.5.4 Überlebensraten nach BET bei Stadium pT2 N1 (Grading)

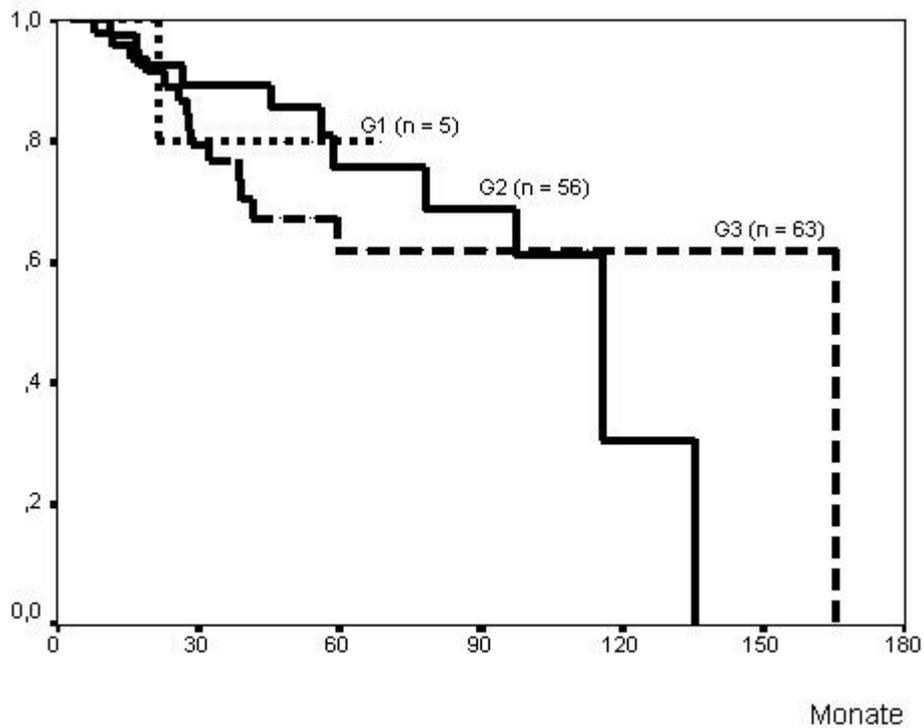


Abb. 20: Überlebensraten nach BET bei Stadium pT2 N1 in Abhängigkeit vom Grading

Bei Differenzierungsgrad I lebten nach 5 Jahren noch 80,0%. Bei Grad II lagen die 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 75,6% und 30,5%. Entsprechende Werte betragen bei Grad III jeweils 62,0%.

Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben.

3.3.2.6 Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Im folgenden soll der Einfluß der adjuvanten Bestrahlung der Restbrust untersucht werden:

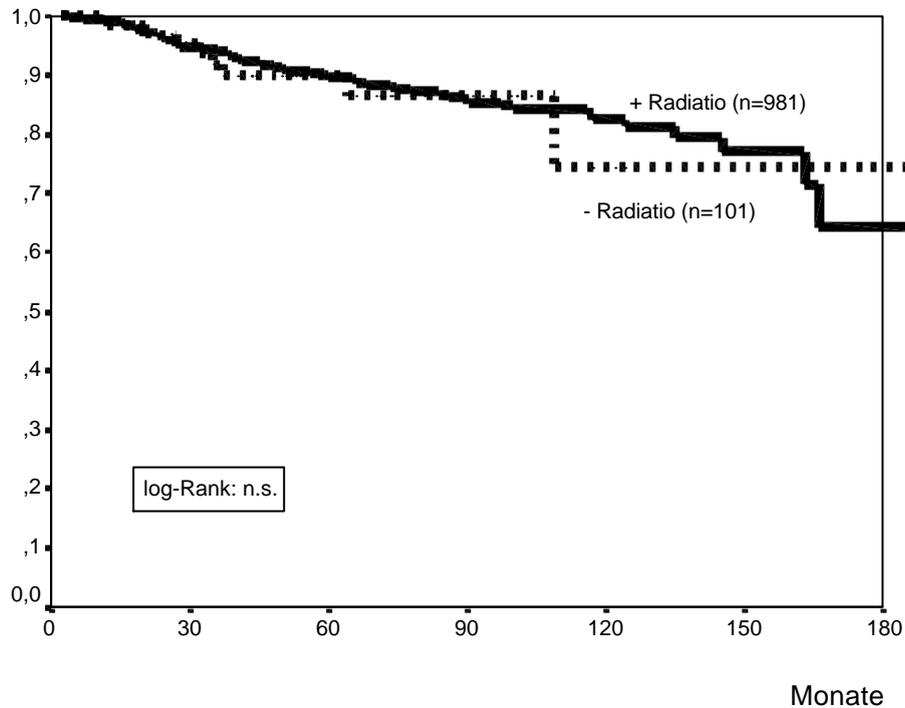


Abb. 21: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Brusterhaltend therapierte Patientinnen ohne Bestrahlung hatten eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 89,7 %, nach 10 Jahren von 74,2 %. Schloß sich der operativen Therapie eine adjuvante Radiatio an, so lagen die 5-Jahres-Werte bei 89,6 % und die 10-Jahres-Werte bei 82,6 %.

Im log-Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Kollektive.

3.3.3 Rezidivfreiheit nach brusterhaltender Therapie

Neben dem Überleben spielt bei malignen Erkrankungen auch die rezidivfreie Zeit eine große Rolle. Zunächst ein Überblick über unser Gesamtkollektiv:

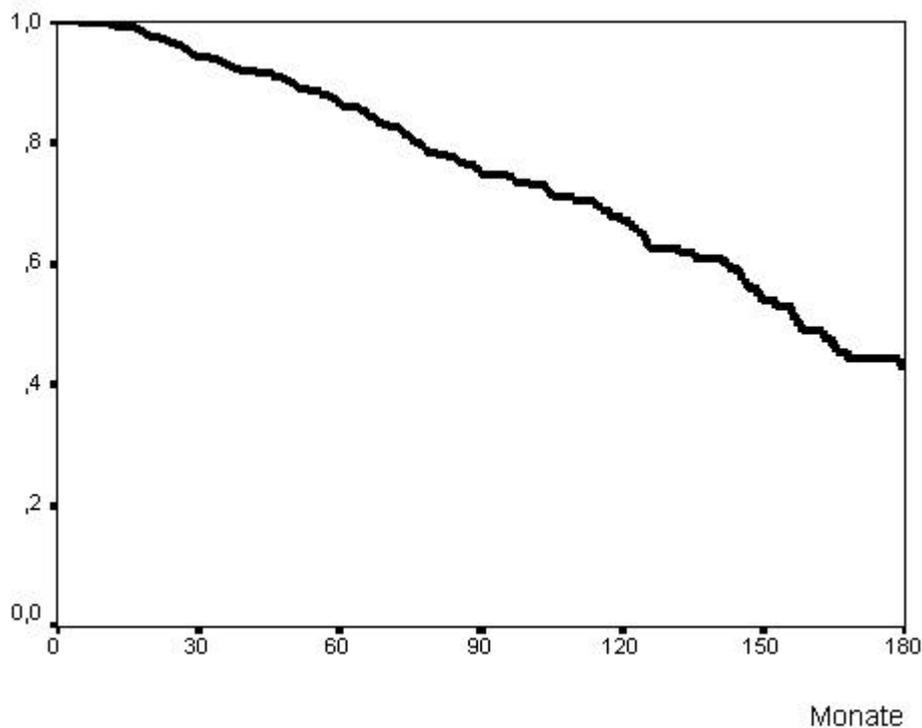


Abb. 22: Rezidivfreiheit nach BET (n=1416)

Aus dem Diagramm kann man die prozentuale Wahrscheinlichkeit ablesen, mit der die Patientinnen nach einem bestimmten Zeitraum postoperativ ein bzw. noch kein Rezidiv entwickelt haben. Als Rezidiv wurden hier lokale, regionäre und generalisierte Metastasierung zusammengefaßt, eine separate Darstellung der Rezidivlokalisationen folgt in späteren Kapiteln.

Nach 5 Jahren waren in diesem Kollektiv 86,5% der Patientinnen rezidivfrei, nach 10 Jahren waren dies 67,1% und nach einem Zeitraum von 15 Jahren 43,1%. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit lag bei 157,2 Monaten (13,1 Jahren). Es läßt sich also feststellen, daß auch nach einem langen rezidivfreien Zeitraum von z.B. 10 Jahren nicht von einer sicheren Heilung ausgegangen werden kann, es folglich immer noch zu Spätrezidiven kommen kann.

3.3.3.1 Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Alter

Zunächst stellt sich die Frage, inwieweit das rezidivfreie Überleben vom Alter bei Primärtherapie beeinflusst wird:

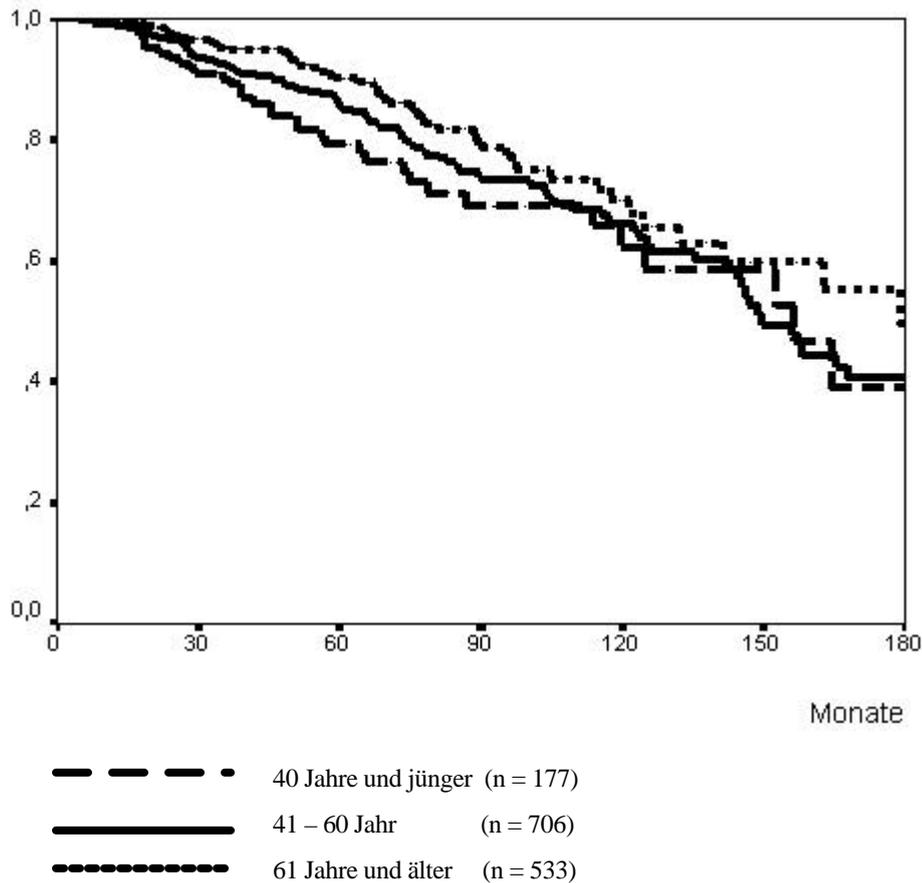


Abb. 23: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Alter

Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv lag bei Frauen über 60 Jahren bei 90,2%, die 10-Jahres-Rate bei 70,0%. In der Gruppe zwischen 41 und 60 Jahren überlebten 86,1% 5 Jahre und 66,2% 10 Jahre rezidivfrei. Waren die Frauen zum Zeitpunkt der Operation 40 Jahre oder jünger, so betrug die Rate der Rezidivfreiheit nach 5 Jahren 79,2% und nach 10 Jahren 62,3%.

Nach dem log-rank-Test unterschieden sich nur die Kurven der Frauen unter 41 Jahren und derjenigen über 60 Jahren signifikant voneinander :

Tab. 17: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Alter: log-rank-Test

	40 J. und jünger	41 - 60 Jahre
41 - 60 Jahre	ns	/
61 J. und älter	0,015	ns

3.3.3.2 Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße

In folgenden Diagrammen wird der Zusammenhang zwischen der rezidivfreien Zeitspanne und der Tumorgröße untersucht. Analog zu Kap. 3.3.2.3. erfolgt auch hier die Unterteilung in zwei Gruppen.

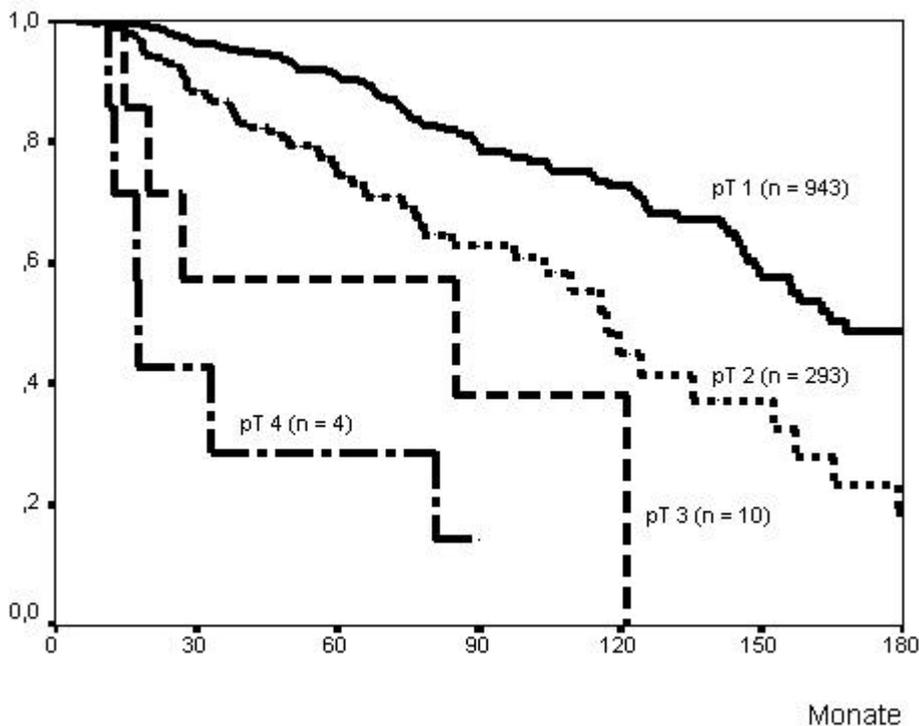


Abb. 24: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1-4)

Es zeigen sich Kurven, die eine ähnliche Verteilung wie in Abb. 13 und 14 aufweisen.

Im Stadium pT 1 (gesamt) fanden sich 91,0% der Patientinnen rezidivfrei nach 5 Jahren, nach 10 Jahren waren dies noch 72,7%. Betrachtet man die pT 1-Stadien in ihre Untergruppen aufgeteilt (Abb. 24), so ergeben sich folgende Werte:

Das Stadium pT 1b hat die beste Prognose für das rezidivfreie Überleben. So waren nach 5 Jahren noch 96,5% der Patientinnen ohne Rezidiv, d.h. nur 3,5% dieser Patientinnengruppe hatten einen Rückfall erlitten. Nach 10 Jahren waren immerhin noch 86,8% rezidivfrei.

Bei der Tumorgröße pT 1a betrug die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre ohne Rezidiv zu überleben, 91,7% , die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit 26,2%. Patientinnen mit der Tumorgröße pT 1c waren nach 5 Jahren zu 89,1% ohne Rezidiv, nach 10 Jahren noch zu 69,0%.

Schlechter wiederum verhält es sich bei Stadium pT 2, wo der Anteil der rezidivfreien Patientinnen 74,3% nach 5 Jahren und 45,0% nach 10 Jahren ausmacht.

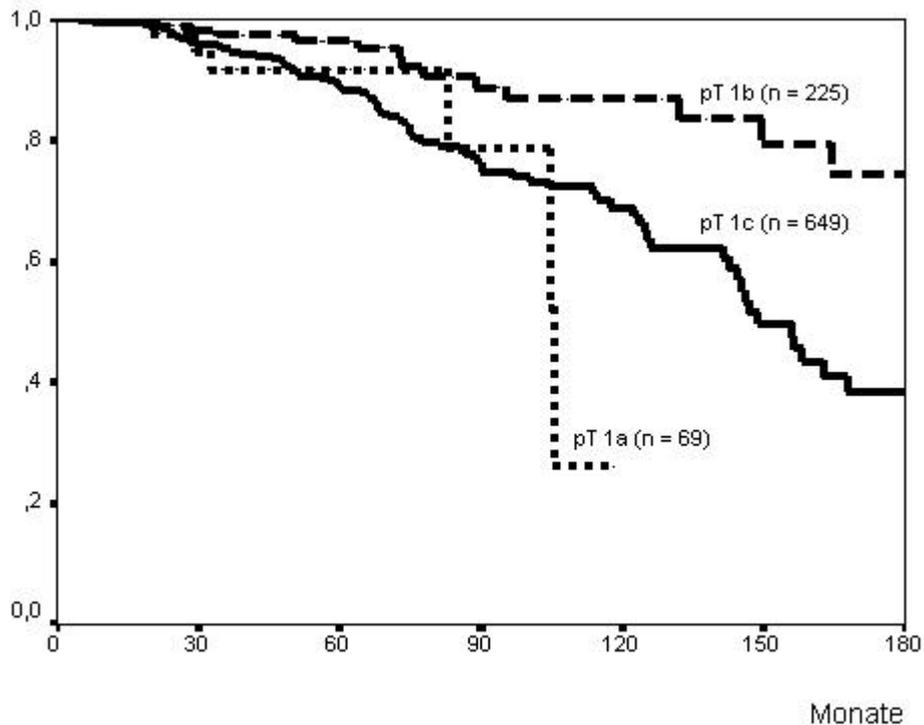


Abb. 25: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1a-c)

Da der Anteil der brusterhaltenden Chirurgie in den Stadien pT 3 und pT 4 sehr gering ist, lassen sich aus den 5-Jahres-Raten von 57,1% (pT 3) bzw. 28,6% (pT 4) keine exakten Schlüsse ziehen.

Folgende Tabelle gibt die paarweisen Signifikanzwerte wider (pT 1 zusammengefaßt zeigt gegenüber den Stadien pT 2-4 jeweils statistisch signifikante Unterschiede):

Tab. 18: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße: log-rank-Test

	pT 1a	pT 1b	pT 1c	pT 2	pT 3
pT 1b	0,016	/	/	/	/
pT 1c	ns	<0,001	/	/	/
pT 2	ns	<0,001	<0,001	/	/
pT 3	ns	<0,001	<0,001	ns	/
pT 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	ns

3.3.3.3 Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Auch hier stellt sich die Frage, inwieweit das Rezidivrisiko vom Befall der Lymphknoten beeinflusst wurde. Es wird zunächst noch nicht nach den unterschiedlichen Rezidivlokalisationen aufgeschlüsselt, dies ist jeweils in den Folgekapiteln nachzulesen.

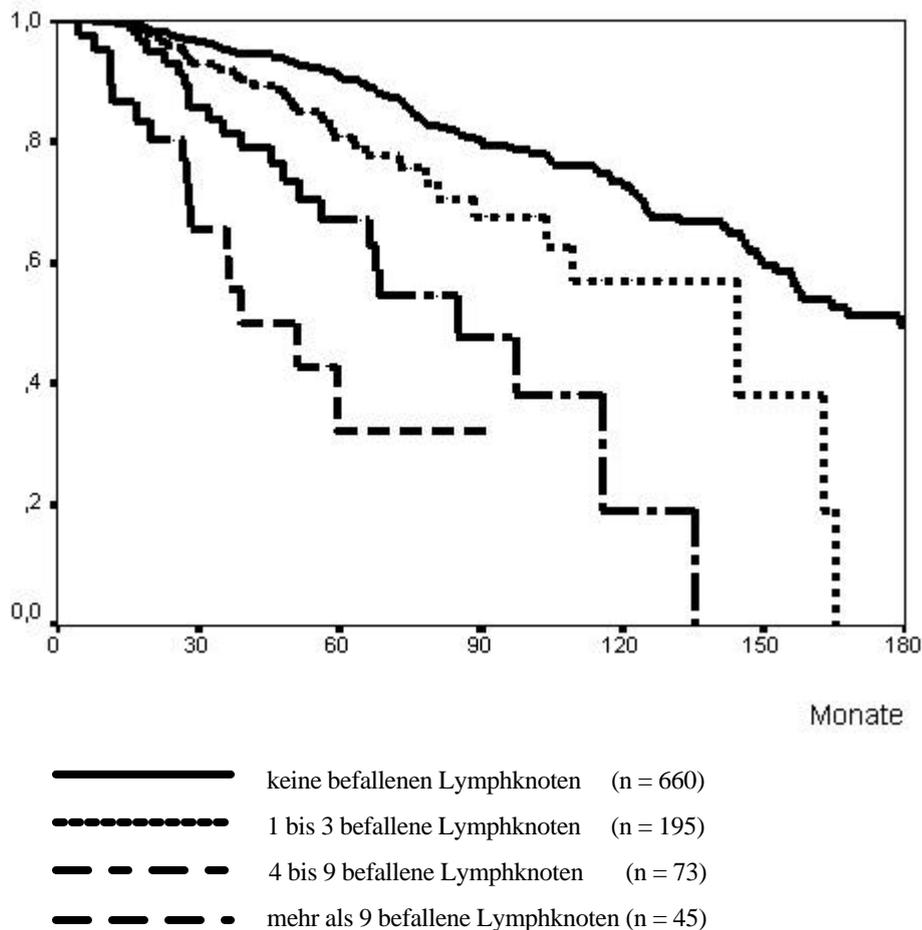


Abb. 26: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die beste Prognose bezüglich der Rezidivfreiheit hatten Frauen ohne Lymphknotenbefall: Hier befanden sich ohne jeden Rückfall nach 5 Jahren noch 90,9%, nach einer Dekade 72,8%.

Schon geringer lag der rezidivfreie Anteil beim Befall von 1 bis 3 Lymphknoten, nämlich 80,8% und 57,0% nach 5 bzw. 10 Jahren.

Zeigten sich zwischen 4 und 9 befallene axilläre Lymphknoten, waren nach 5 Jahren 67,1%, nach 10 Jahren 19,1% der Patientinnen ohne Wiederauftreten des Karzinoms.

Bei Nodalstatus von mindestens 10 metastatisch befallenen Lymphknoten schließlich betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben nur mehr 32,1%.

Untersucht man den Zusammenhang der einzelnen Kurven mit dem log-rank-Test ($p < 0,05$), so ergeben sich für jedes Paar signifikant unterschiedliche rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten:

Tab. 19: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus: log-rank-Test

	0	1 bis 3	4 bis 9
1 bis 3	<0,001	/	/
4 bis 9	<0,001	0,004	/
mehr als 9	<0,001	<0,001	0,013

3.3.3.4 Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Grading

Desweiteren ist es von Interesse zu prüfen, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Rezidivrisiko und histopathologischem Grading ersichtlich ist:

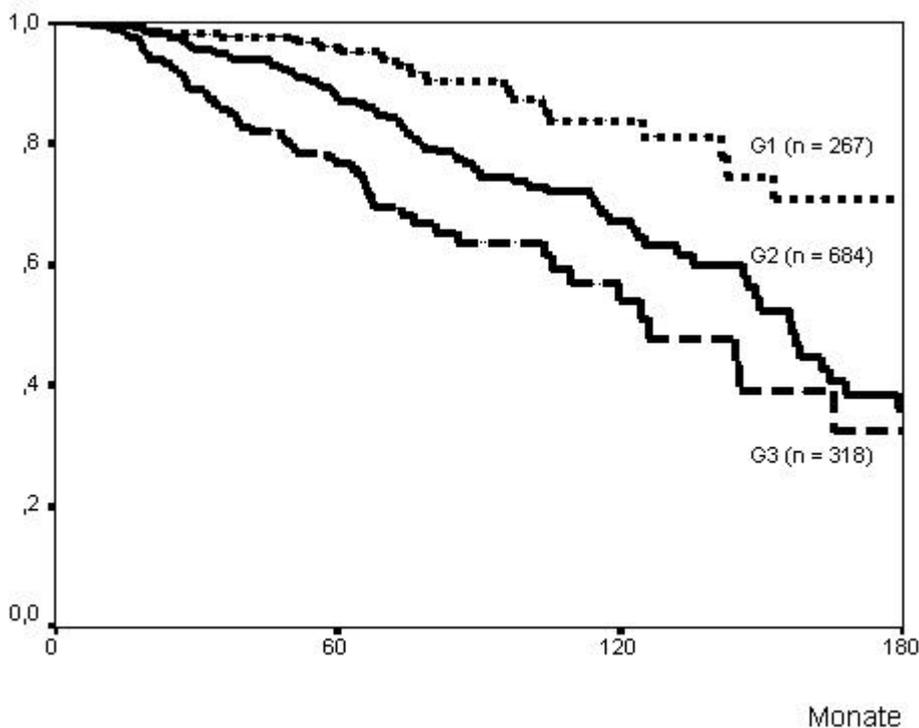


Abb. 27: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Grading

Ähnlich wie bei Abb. 16 zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der rezidivfreien Zeit vom Grading. So hatten Patientinnen mit Differenzierungsgrad I nach 5 Jahren zu 95,1% und nach 10 Jahren zu 83,7% noch kein Rezidiv erlitten.

Bei Grad II betrug die 5-Jahres-Rate 87,4%, die 10-Jahres-Rate 67,2%.

Patientinnen mit Differenzierungsgrad III waren zu 76,7% 5 Jahre und zu 54,0% 10 Jahre nach der Operation rezidivfrei.

Die einzelnen Differenzierungsgrade unterscheiden sich bezüglich des rezidivfreien Überlebens signifikant voneinander:

Tab. 20: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Grading: log-rank-Test

	Grad I	Grad II
Grad II	<0,001	/
Grad III	<0,001	<0,001

Analog zu Kap. 3.3.2.5. werden auch beim rezidivfreien Überleben die Stadien pT1 N0, pT1 N1, pT2 N0 und pT2 N1 separat in ihren Abhängigkeiten vom histopathologischen Grading bestimmt.

3.3.3.4.1 Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT1 N0 (Grading)

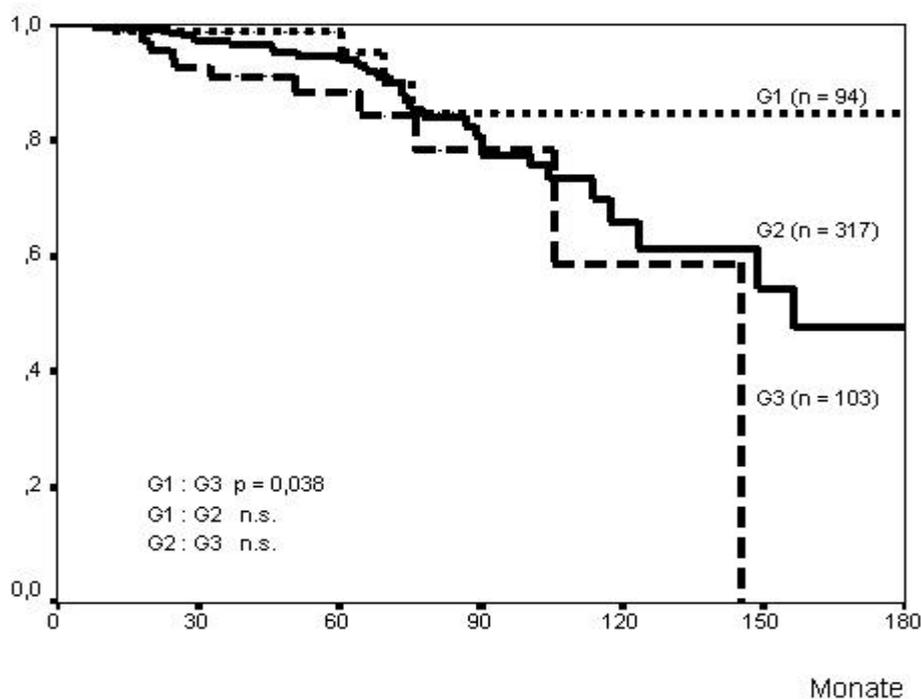


Abb. 28: Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT1 N0 in Abhängigkeit vom Grading

Betrachtet man das Stadium pT1 N0, so waren bei Differenzierungsgrad I nach 5 Jahren 98,7% und nach 10 Jahren 84,8% der Patientinnen rezidivfrei. Entsprechende Werte lagen bei Grad II bei 94,7% bzw. 65,9%, und bei Grad III bei 88,3% bzw. bei 58,7%.

Die Kurven von G1 und G2 unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander (p = 0,038).

3.3.3.4.2 Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT1 N1 (Grading)

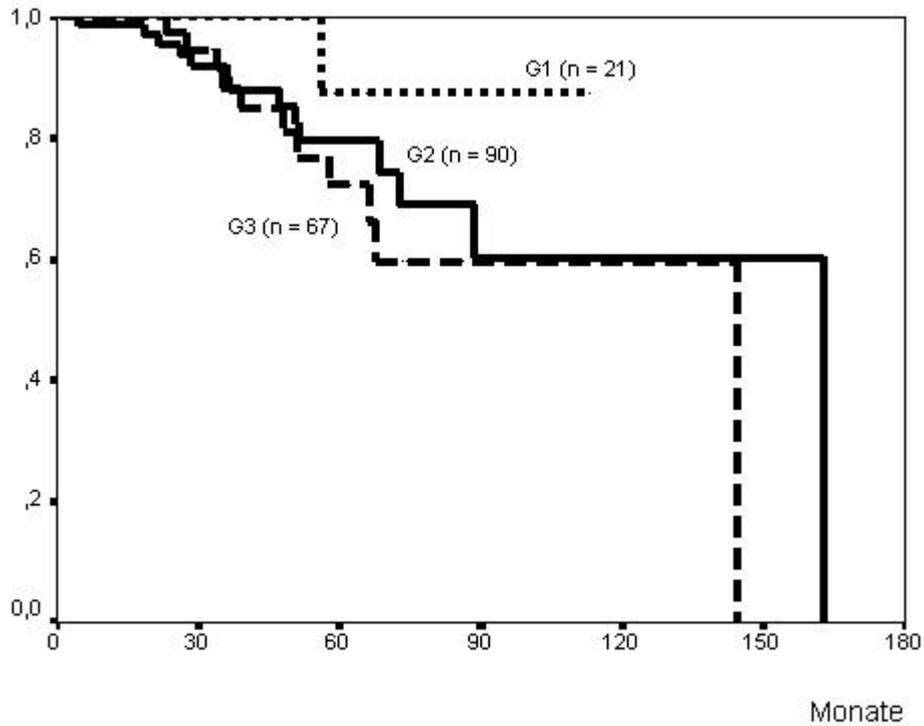


Abb. 29: Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT1 N1 in Abhängigkeit vom Grading

Im Stadium pT1 N1 betrug die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben bei Differenzierungsgrad I 87,5%. Bei Grad II waren nach 5 Jahren 79,6% und nach 10 Jahren 60,4% der Patientinnen rezidivfrei. Entsprechende Werte bei Grad III betragen 72,3% bzw. 59,6%.

Es ergaben sich bei keinem der Paare signifikante Differenzen nach dem log-rank-Test.

3.3.3.4.3 Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT2 N0 (Grading)

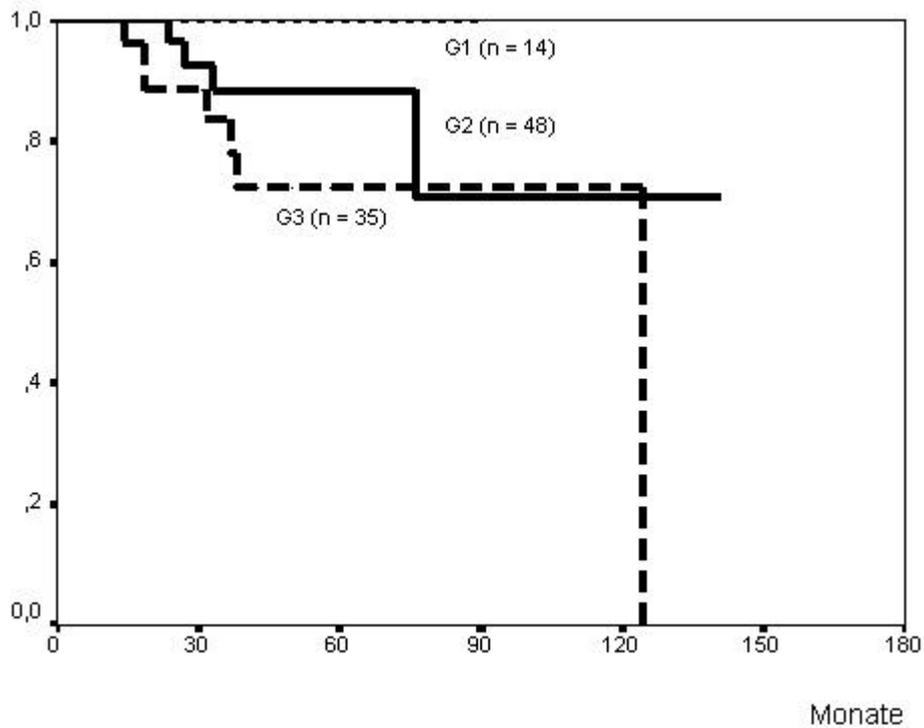


Abb. 30: Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT2 N0 in Abhängigkeit vom Grading

Im Stadium pN2 N1 lag die Wahrscheinlichkeit, bei Differenzierungsgrad I 5 Jahre rezidivfrei zu überleben, bei 100%. Bei Grad II hatten 88,4% nach 5 Jahren und 70,7% nach 10 Jahren noch kein Rezidiv erlitten. Entsprechende Werte lagen bei Grad III bei jeweils 72,4%.

Auch hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kaplan-Meier-Kurven.

3.3.3.4.4 Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT2 N1 (Grading)

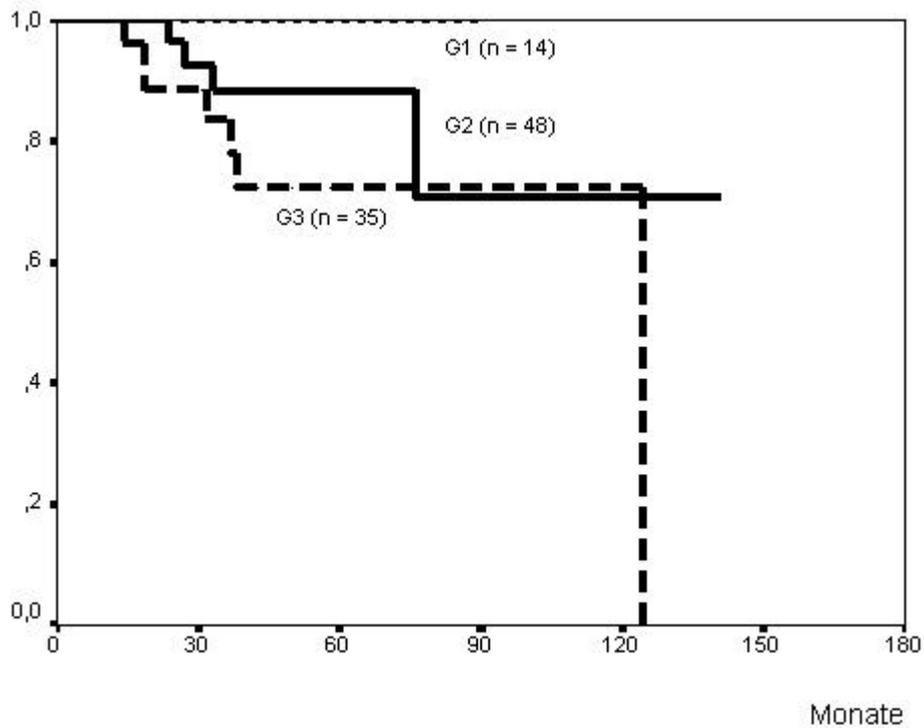


Abb. 31: Rezidivfreiheit nach BET bei Stadium pT2 N1 in Abhängigkeit vom Grading

Betrachtet man das Stadium pT2 N1, so hatten bei Differenzierungsgrad I nach 5 Jahren 80,0% der Patientinnen noch kein Rezidiv erlitten. Bei Grad II war dies in 67,9% nach 5 Jahren und in 27,4% nach 10 Jahren der Fall. Entsprechende Werte lagen bei Grad III bei 62,0% bzw. 31,0%.

Jedoch muß hier die jeweils geringe Fallzahl bei der Interpretation beachtet werden.

Es zeigte sich wiederum für keines der Paare ein statistisch signifikanter Unterschied im log-rank-Test.

3.3.3.5 Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Der Zusammenhang zwischen Befall des Resektionsrandes und der rezidivfreien Überlebensrate soll in folgender Kurve beleuchtet werden:

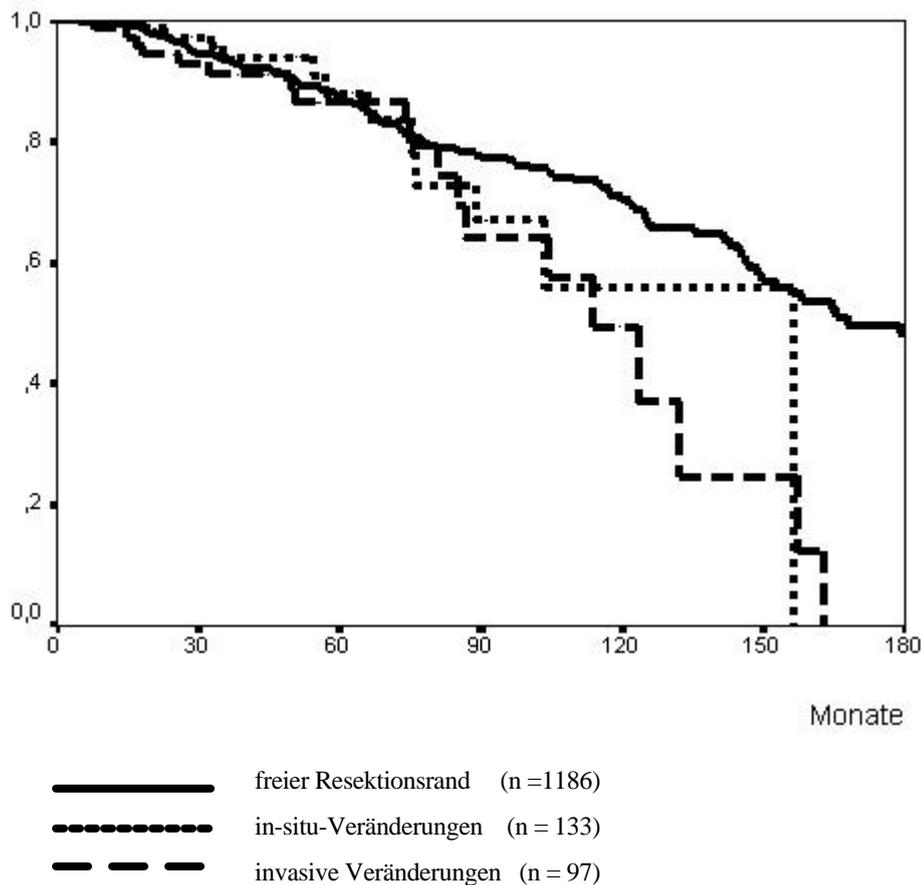


Abb. 32: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Hier zeigt sich im Gegensatz zum Gesamtüberleben, wo sich zwischen keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied ergab, folgendes:

Bei freiem Absetzungsrand waren nach 5 Jahren 87,2% rezidivfrei, nach 10 Jahren 70,3%.

Zeigte sich ein in-situ-Befall der Ränder, so lagen die Zahlen bei 88,0% für 5 Jahre und bei 55,9% für 10 Jahre. Bei invasiven Zellverbänden bis zum Resektionsrand betrug die 5-Jahres-Rezidivfreiheit 86,6%, der entsprechende Wert für 10 Jahre betrug 49,4%.

Die Kurven für "freien Resektionsrand" und "invasiv-Befall" unterschieden sich signifikant voneinander:

Tab. 21: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Resektionsrand: log-rank-Test

	frei	in-situ-Veränderungen
in-situ-Veränderungen	ns	/
invasive Veränderungen	0,016	ns

3.3.3.6 Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Folgende Analyse beleuchtet die Abhängigkeit der Rezidivfreiheit von der adjuvanten Bestrahlung der Restbrust:

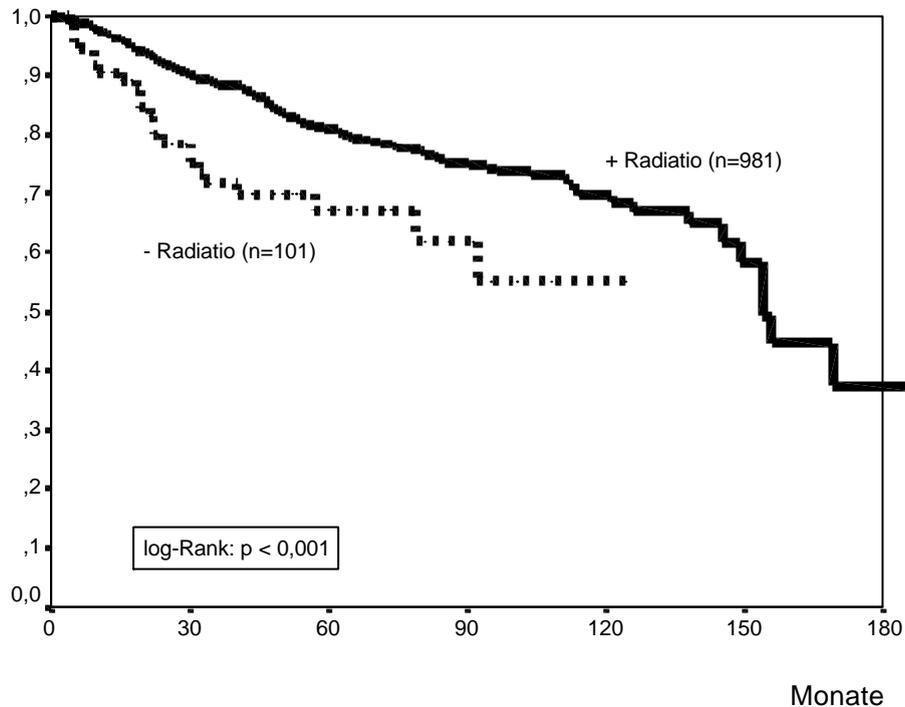


Abb. 33: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Nach 5 Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei ohne Bestrahlung zu sein, 67,1 %, nach 10 Jahren 55,0 %. Mit adjuvanter Brustbestrahlung betrug die 5-Jahreswahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit 80,9 % und die 10 Jahreswahrscheinlichkeit 69,7 %.

Beide Kollektive unterscheiden sich im log-Rank-Test signifikant voneinander ($p < 0,001$).

3.3.4 Das Erstrezidiv

3.3.4.1 Rezidivverteilung im Gesamtkollektiv

Im Laufe des Nachbeobachtungszeitraumes kam es bei 202 Patientinnen (14,3%) zu einem Erstrezidiv, welches im Folgenden differenziert werden soll.

Aus der Tabelle läßt sich die Verteilung dieser Erstrezidive ablesen:

Tab. 22: Verteilung der Erstrezidive

Rezidivart	Anzahl	% bezogen auf alle Rezidive	% bezogen auf alle Patienten
Lokalrezidiv	74	36,6%	5,2%
Regionäres Rezidiv	16	7,9%	1,1%
Generalisierung	112	55,4%	7,9%
Lungenmetastasen Parenchym	22	10,9%	1,6%
Lungenmetastasen Pleura	10	4,9%	0,7%
Lebermetastasen	16	7,9%	1,1%
Hirnmetastasen	3	1,5%	0,2%
Knochenmetastasen gesamt	38	18,8%	2,7%
multipler Befall	14	6,9%	1,0%
singulärer Befall	24	11,9%	1,7%
sonstige	23	11,4%	1,6%
<i>gesamt</i>	202	100%	14,3%

74 Patientinnen erlitten ein lokales Erstrezidiv, bezogen auf die Gesamtheit sind dies 5,2%. Mit 16 Patientinnen (1,1%) machte die regionäre Erstmanifestation der Wiedererkrankung nur einen kleinen Anteil aus. Am häufigsten zeigte sich das Erstrezidiv als generalisierte Metastasierung, nämlich bei 112 Frauen (7,9%).

Relativ gesehen verteilten sich die Erstrezidive zu 55,4% auf generalisierte Rückfälle, zu 36,6% auf Lokalrezidive und zu 7,9% auf regionäre Rezidive.

Unter der generalisierten Metastasierung als Erstmanifestation führten die Knochenmetastasen (18,8% der Erstrezidive), und hier vor allem der singuläre Befall (11,9%), vor den Lungenparenchymmetastasen mit 10,9%. Am seltensten, nur bei 3 Patientinnen (1,5% aller Erstrezidive), traten als erste Wiedermanifestation der Karzinomerkrankung Metastasen im Zentralen Nervensystem auf.

Als sonstige generalisierte Metastasen wurden folgende Lokalisationen zusammengefaßt: Haut (8 Patientinnen), supraclaviculäre Lymphknoten (11), kontralaterale Mamma (3) und Abdomen außer Leber (1). Auf diese Sonderfälle wird im Folgenden jedoch nicht eigens eingegangen.

3.3.4.2 Dauer bis zum Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Erstrezidivlokalisierung

Es stellt sich die Frage, ob zwischen der rezidivfreien Zeit bzw. der Dauer bis zum Auftreten des Erstrezidivs und der Lokalisation dieses Erstrezidivs ein Zusammenhang besteht.

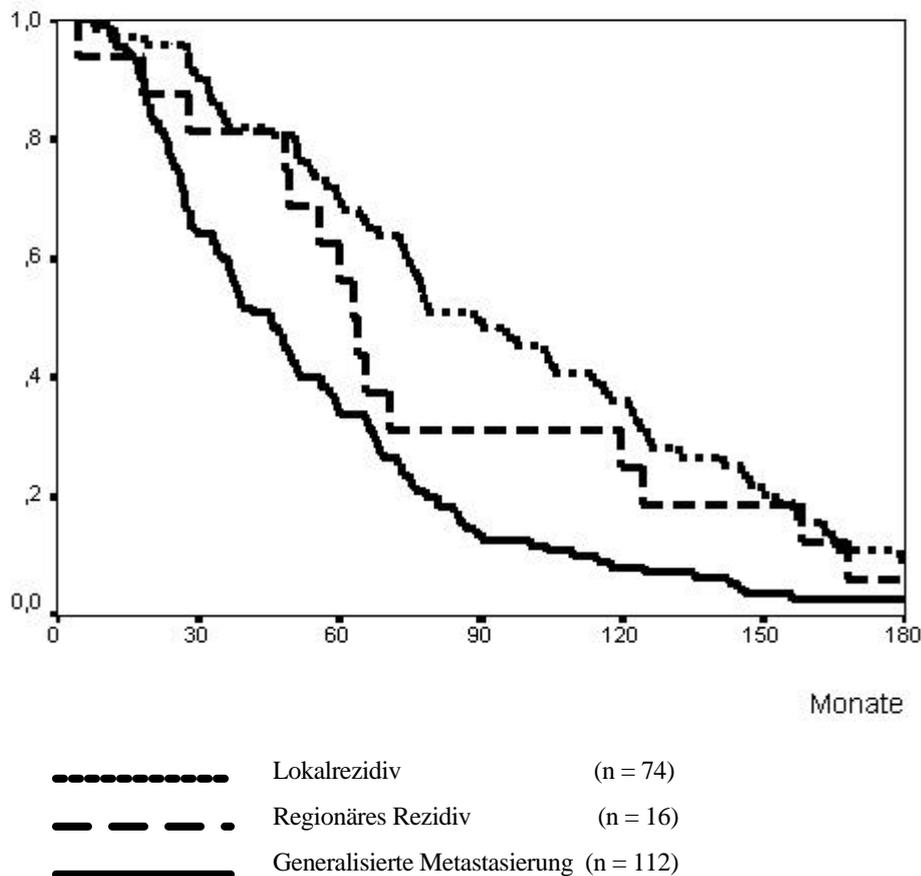


Abb. 34: Dauer bis zum Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung

Der Zustand der Rezidivfreiheit währte am kürzesten für die Patientinnen mit generalisierter Metastasierung als Erstrezidiv: hier trat die Generalisierung in 65,3% innerhalb von 5 Jahren auf. 10 Jahre nach Operation hatten 91,8% dieser Patientinnen ihr Rezidiv entwickelt. Die mediane Dauer bis zum generalisierten Erstrezidiv betrug 45,3 Monate.

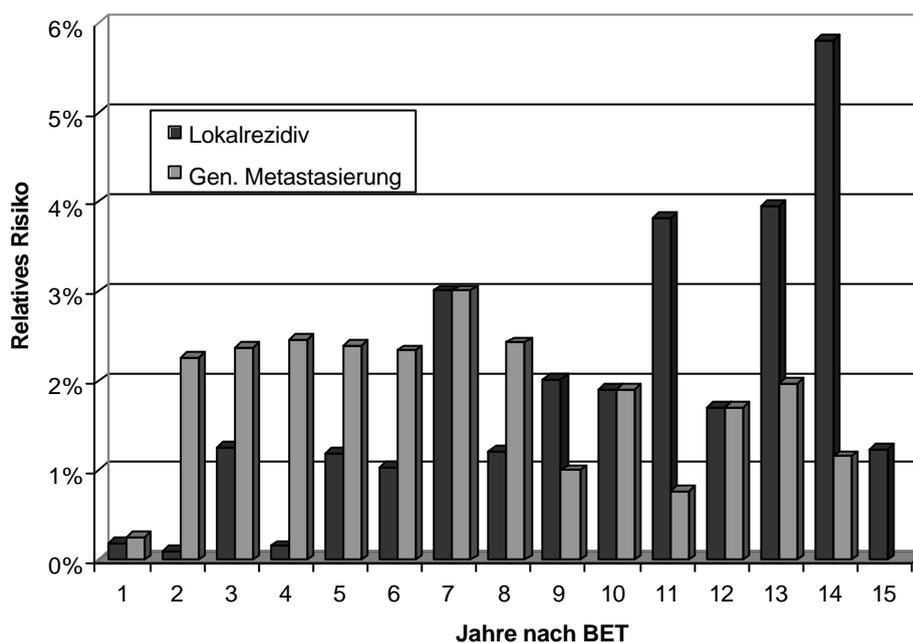
Eine Mittelstellung nimmt die Gruppe der regionär metastasierten Patientinnen ein: hier waren innerhalb von 5 Jahren 37,5% und innerhalb von 10 Jahren 75% der Frauen an diesem Erstrezidiv erkrankt. Der Median der Dauer bis zum Auftreten des regionären Rezidivs lag bei 62,8 Monaten.

Am längsten schließlich - durchschnittlich im Median 88,7 Monate - dauerte das Intervall der Rezidivfreiheit bei den Frauen mit Lokalrezidiv: Zum Zeitpunkt 5 Jahre postoperativ war bei 30,5% dieser Patientinnen ein lokales Rezidiv zu erkennen, 10 Jahre postoperativ bei 65,9%.

Im Vergleich der einzelnen Erstrezidivlokalisierungen mit dem log-rank-Test unterscheiden sich nur das Lokalrezidiv vom generalisierten Rezidiv signifikant ($p < 0,001$).

3.3.4.3 Jährliche Inzidenzrate der Erstrezidive

Im Gegensatz zum vorherigen Abschnitt soll hier die relative Auftretensrate der lokalen und generalisierten Erstrezidive pro Jahr im Bereich von 15 Jahren nach Primäroperation untersucht werden. Die regionären Erstrezidive wurden wegen ihrer geringen Anzahl nicht berücksichtigt. Getrennt nach Rezidivlokalisierung wurden die pro Jahr rezidivierende Patientinnenanzahl durch die jeweils am Ende eines Jahres noch vorhandene rezidivfreie Gesamtheit des Follow-up dividiert. So läßt sich eine Verteilung der jährlichen Inzidenzraten darstellen:



lokal	2	1	10	1	6	4	9	3	4	3	5	2	4	5	1
gen.	4	22	19	16	12	9	9	6	2	3	1	2	2	1	0
gesamt	1096	973	799	651	499	385	299	247	199	158	131	117	101	86	81
Jahre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Abb. 35: Jährliche Inzidenzrate der lokalen und generalisierten Erstrezidive (lokal. = Anzahl der Patientinnen, die pro Jahr ein lokales Erstrezidiv entwickelten; gen. = Anzahl der Patientinnen, die pro Jahr ein generalisiertes Erstrezidiv entwickelten; gesamt = am Ende das Jahres verbliebene Patientenzahl)

Im Vergleich beider Kollektive fällt auf, daß die jährliche Diagnoserate der Lokalrezidive im Verlauf der 15 Jahre leicht ansteigen, wohingegen die Inzidenzrate der generalisierten Metastasierung nach einer recht konstanten Anfangszeit tendentiell eher abnimmt.

Bei den Lokalrezidiven liegen in den ersten 6 Jahren Inzidenzraten zwischen 0,1% (2. Jahr) und 1,3% (3. Jahr) vor, in den folgenden Jahren steigen die Auftretensraten auf Werte zwischen 1,2% (8. Jahr) und 5,8% im 14. Jahr.

Die Verteilung bei generalisierter Erstrezidivierung weist nach einem Minimum im 1. Jahr (0,4%) eine bis zum 8. Jahr reichende relativ konstante Inzidenzrate von Werten zwischen 2,3% (2. Jahr) und 3,0% (7. Jahr) auf. Danach schwankt die jährliche Inzidenz leicht abfallend zwischen 0,8% (11. Jahr) und 2,0% im 13. Jahr.

Selbstverständlich darf bei der Betrachtung der Daten die im Verlauf der Jahre abnehmende Patientinnengesamtheit nicht außer Acht gelassen werden.

3.3.4.4 Überlebensraten nach Auftreten des Erstrezidivs

In der folgenden Graphik zeigt sich die Überlebensprognose nach dem Auftreten des Erstrezidivs, jeweils nach den unterschiedlichen Rezidivlokalisationen aufgeteilt:

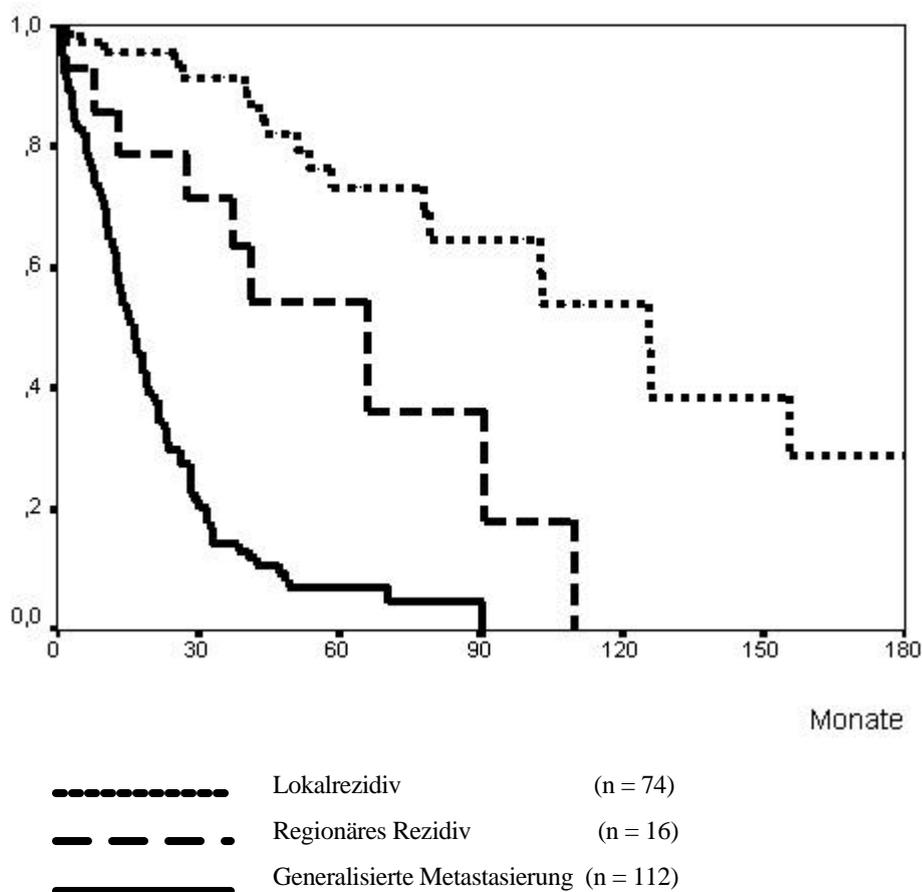


Abb. 36: Überlebensraten nach Auftreten des Erstrezidivs

Wiederum hatten die Patientinnen mit lokalem Wiederauftreten des Karzinoms die beste Prognose bezüglich des Überlebens: Nach 5 Jahren lebten noch 73,2%, die Wahrscheinlichkeit, 10 Jahre

nach Auftreten des Erstrezidivs noch zu leben, betrug 53,8%. Die mediane Überlebenszeit nach Erstrezidiv lag bei 125,8 Monaten (10,5 Jahren).

Etwas schlechter stellte sich die Prognose bei regionaler Wiedermanifestation dar: 54,4% der Patientinnen überlebten das Erstrezidiv um 5 Jahre, nach 10 Jahren war jedoch keine dieser Patientinnen mehr am Leben. Hier lag der Median des Überlebens bei 66,1 Monaten (5,5 Jahren).

Trat die maligne Erkrankung direkt als generalisierte Metastasierung wieder auf, war die Überlebenswahrscheinlichkeit stark reduziert: 5 Jahre nach Auftreten des generalisierten Erstrezidivs lebten nur noch 7,1%, die am längsten überlebende Frau überlebte das Rezidiv 7,5 Jahre. Entsprechend betrug die mediane Überlebenszeit nur 16,3 Monate.

Der Unterschied bezüglich des Überlebens nach Erstrezidiv war zwischen allen Kurven signifikant:

Tab. 23: Überlebensraten nach Auftreten des Erstrezidivs: log-rank-Test

	lokal	regionär
regionär	0,002	/
generalisiert	<0,001	<0,001

3.3.5 Das lokale Erstrezidiv

3.3.5.1 Häufigkeit

Von den 1416 brusterhaltend behandelten Brustkrebspatientinnen entwickelten 97 Frauen (6,8%) im Laufe der Nachsorge ein intramammäres Rezidiv. Als alleiniges Erstrezidiv manifestierte es sich bei 74 Patientinnen (5,2%), bei 14 Frauen wurde gleichzeitig eine Fernmetastasierung diagnostiziert, so daß diese zur Gruppe der generalisierten Erstrezidive gerechnet wurden.

3.3.5.2 Lokalisation des lokalen Erstrezidivs

Die Lokalisation eines Lokalrezidivs nach Brusterhaltung ist von Interesse, wenn man zwischen einem Rezidiv im Bereich des primären Operationsgebietes und einem Rezidiv außerhalb dieses Bereiches, einem möglicherweise unabhängigen Zweitherd, differenzieren möchte.

72,7% aller lokalen Erstrezidive (64 Fälle) befanden sich im selben Quadranten, 25,0% (22 Fälle) in einem anderen Quadranten, jeweils bezogen auf den Primärtumor. Bei 2 Patientinnen (2,3%) manifestierte sich das lokale Erstrezidiv als inflammatorisches Mammakarzinom.

3.3.5.3 Dauer bis zum lokalen Erstrezidiv

Zunächst ein Überblick über die Zeitspanne vom Operationszeitpunkt bis zur Diagnose des lokalen Erstrezidivs:

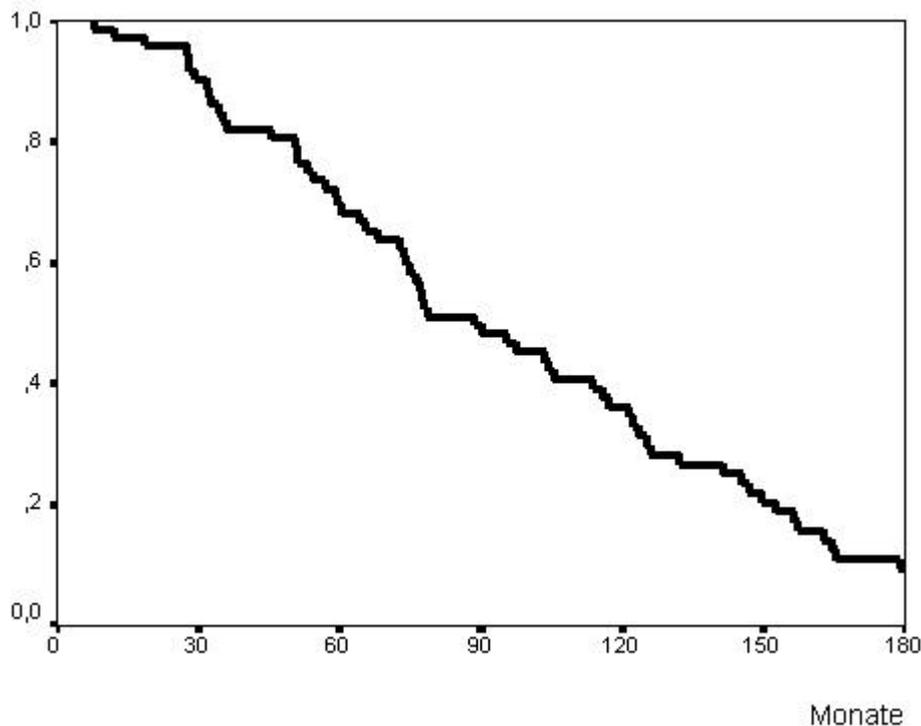


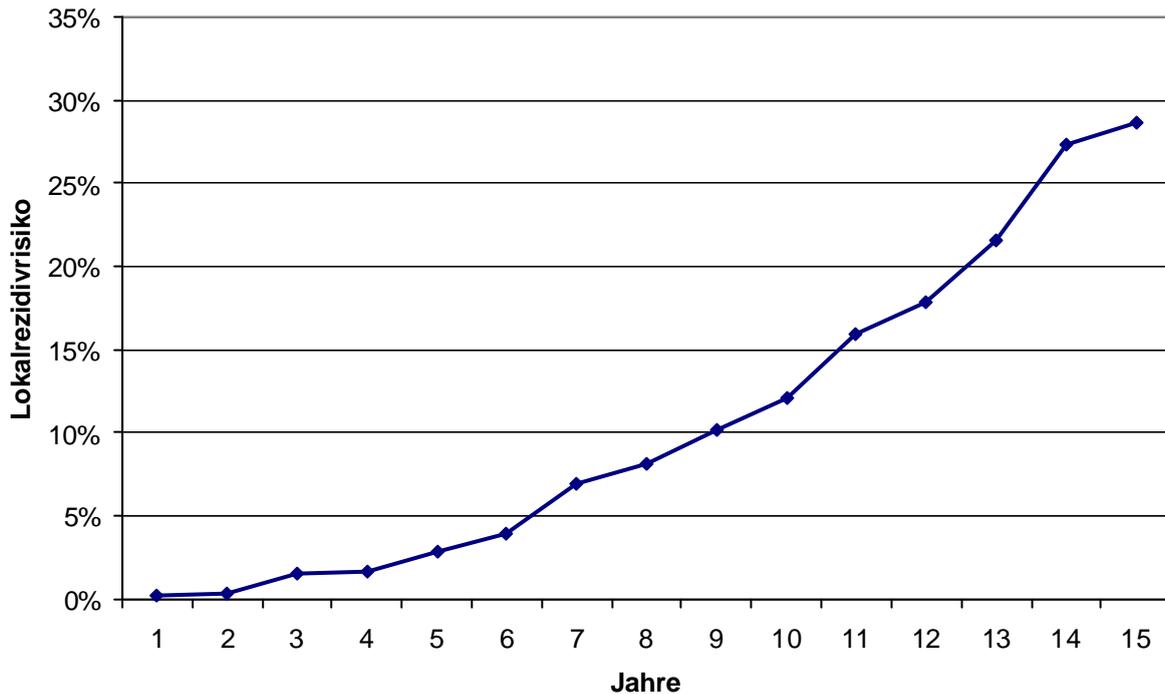
Abb. 37: Dauer bis zum lokalen Erstrezidiv (n = 74)

In unserem Teilkollektiv traten die lokalen Erstrezidive zwischen 7,8 Monaten und 295,2 Monaten, also fast 25 Jahre, postoperativ auf, im Durchschnitt (Median) betrug das Zeitintervall bis zur Diagnose 88,7 Monate (7,4 Jahre).

Nach 5 Jahren waren 30,5% aller lokalen Erstrezidive aufgetreten. 10 Jahre nach dem Operationszeitpunkt hatten sich 63,9% der lokalen Erstrezidive ereignet. Folglich traten über ein Drittel aller lokalen Erstrezidive erst nach über 10 Jahren auf, selbst 15 Jahre postoperativ hatten sich erst 90,6% der Lokalrezidive manifestiert.

3.3.5.4 Kumulative Inzidenz des lokalen Erstrezidivs

In der folgenden Kurve ist die kumulative Auftretensrate der lokalen Erstrezidive, bezogen auf das Gesamtkollektiv, im Verlauf der ersten 15 postoperativen Jahre aufgetragen. Die Zahlen unter der Kurve beziehen sich auf die jährliche Inzidenz an Lokalrezidiven und die in der Nachsorge verbliebene rezidivfreie Gesamtheit (vgl. Abb. 25).



% lokal	0,2	0,3	1,5	1,7	2,9	3,9	6,9	8,1	10,1	12,5	15,9	17,8	21,5	27	29
gesamt	1096	973	799	651	499	385	299	247	199	158	131	117	101	86	81
Jahre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Abb. 38: Kumulative Inzidenz des lokalen Erstrezidivs (% lokal. = prozentualer Anteil der Patientinnen, die pro Jahr ein lokales Erstrezidiv entwickelten, gesamt = am Ende des Jahres verbliebene Patientenzahl)

Auffallend ist der relativ flache Verlauf in den ersten postoperativen Jahren.

Nach 5 Jahren lag die Lokalrezidivrate im Gesamtkollektiv bei 2,9%, es waren also, anders ausgedrückt, 97,1% der Frauen lokalrezidivfrei.

Die 10-Jahres-Rate betrug 12,5%, und nach 15 Jahren hatten von den noch in der Nachsorge verbliebenen Patientinnen 28,9% ein lokales Erstrezidiv erlitten.

3.3.5.5 Überlebensraten nach lokalem Erstrezidiv

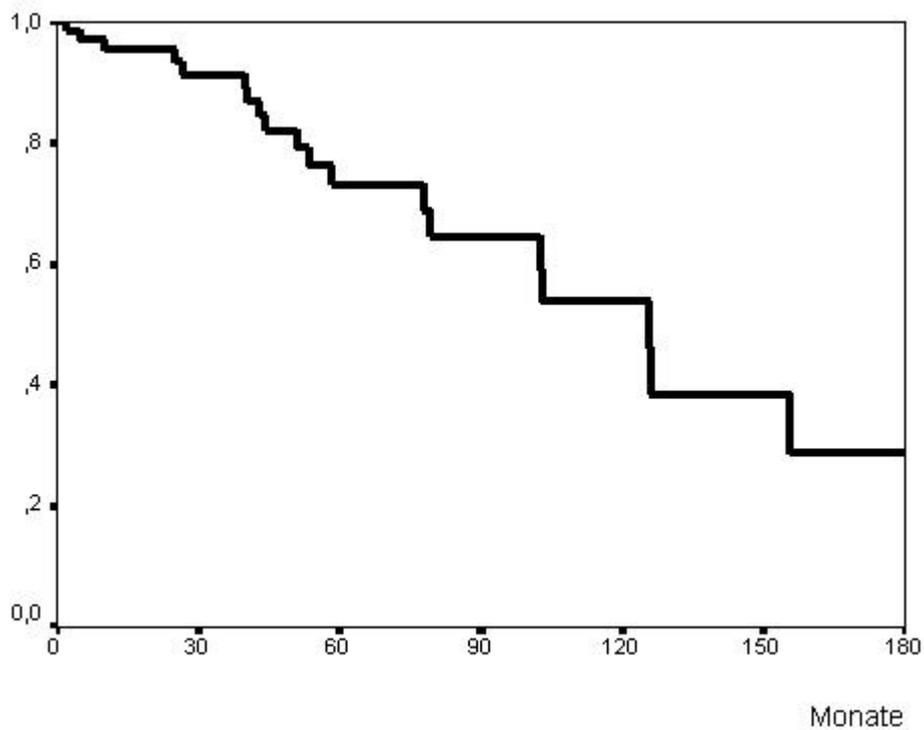


Abb. 39: Überlebensraten nach lokalem Erstrezidiv (n = 74)

Aus dieser Kurve ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nach lokalem Erstrezidiv ersichtlich. So waren 1 Jahr nach Rezidivdiagnose noch 95,5% der betroffenen Patientinnen am Leben, nach 3 Jahren immerhin noch 91,4%. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 73,2%, und nach 10 Jahren lebten noch mehr als die Hälfte (53,8%) dieser Frauen. Die mediane Überlebenszeit lag bei 10,5 Jahren (125,8 Monaten).

3.3.5.6 Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter

Es ist von Interesse zu prüfen, wie sich die lokalen Erstrezidive auf die unterschiedlichen Altersgruppen verteilen:

Tab. 24: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
40 Jahre und jünger	177	16	9,0%
41 bis 60 Jahre	706	39	5,5%
61 Jahre und älter	533	19	3,6%
<i>gesamt</i>	1416	74	

Die jüngste Patientinnengruppe wies mit 9,0% das höchste Risiko auf, an einem Lokalrezidiv zu erkranken.

Bei den 41- bis 60-Jährigen erlitten mit 5,5% deutlich weniger Frauen ein lokales Erstrezidiv.

In der Gruppe der über 60-Jährigen zeigt sich eine geringere Lokalrezidivrate mit 3,6%. Diese Ergebnisse sind auch gut mit dem endokrinen Status (prä- bzw. postmenopausal) in Einklang zu bringen, wonach postmenopausale Frauen einen prognostisch günstigeren Verlauf aufweisen.

3.3.5.7 Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Um den Zusammenhang zwischen lokalem Erstrezidiv und der TumorgroÙe (pT) zu verdeutlichen, wurde folgende Tabelle erstellt:

Tab. 25: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

TumorgroÙe	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
pT is	163	11	6,7%
pT 1	943	44	4,7%
pT 1a	69	3	4,3%
pT 1b	225	11	4,9%
pT 1c	649	30	4,6%
pT 2	293	17	5,8%
pT 3	10	1	10,0%
pT 4	4	0	
pT x	3	0	
<i>gesamt</i>	1416	74	

Bezogen auf die Anzahl der operierten Patientinnen trat bei Carcinomata in situ mit 6,7% eine relativ hohe Rate an lokalen Erstrezidiven auf. Dies wurde nur noch durch TumorgroÙen über 3 cm (pT 3) mit 10% übertroffen, wobei hier eine äußerst geringe Fallzahl vorliegt.

Bei TumorgroÙen bis 2 cm (pT 1) zeigte sich bei 4,7% der Frauen ein lokales Erstrezidiv, die weitere Unterteilung ergab ähnliche Resultate (4,3 – 4,9%).

Einen etwas höheren Lokalrezidivanteil mit 5,8% der Fälle wiesen die pT 2-Karzinome auf.

Bei der ohnehin geringen Anzahl von 4 Patientinnen mit Stadium pT 4b gab es kein alleiniges lokales Erstrezidiv.

3.3.5.8 Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Es stellt sich die Frage, ob die Wahrscheinlichkeit, an einem Lokalrezidiv zu erkranken, mit dem Befall der axillären Lymphknoten korreliert.

Tab. 26: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Befallene Lymphknoten	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
0	660	37	5,6%
1 bis 3	195	6	3,1%
4 bis 9	73	5	6,8%
10 und mehr	45	1	2,2%
<i>gesamt</i>	973	73	

Relativ am häufigsten (6,8%) entwickelten Patientinnen mit Nodalbefall von 4 bis 9 Knoten ein lokales Erstrezidiv. 5,6% der Frauen ohne Lymphknotenbefall erlitten ein Lokalrezidiv als erste Tumorremanifestation. Etwas geringer (3,1%) lag die Lokalrezidivrate bei Befall von 1 bis 3 Knoten, und waren mindestens 10 Lymphknoten befallen, so betrug das relative Risiko für ein Lokalrezidiv nur 2,2%. Hierbei muß jedoch auch die andere adjuvant therapeutische Vorgehensweise berücksichtigt werden.

3.3.5.9 Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading

Im folgenden soll der Zusammenhang zwischen Auftreten eines lokalen Erstrezidivs und dem Differenzierungsgrad aufgezeigt werden:

Tab. 27: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading

Grading	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
Grad I	267	10	3,7%
Grad II	684	44	6,4%
Grad III	318	16	5,0%
Grad x	147	4	2,7%
<i>gesamt</i>	1416	74	

Patientinnen mit guter Tumordifferenzierung (Grad I) erlitten in 3,7% ein lokales Erstrezidiv. Relativ (6,4%) am häufigsten kam es bei Differenzierungsgrad II zu einem Lokalrezidiv, bei Grad III betrug das Risiko 5,0%.

3.3.5.10 Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie

Im folgenden wird die Beziehung zwischen Histologie und lokalem Erstrezidiv veranschaulicht:

Tab. 28: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie

Histologie	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
Differenz. Gang-Karzinom	86	3	3,5%
Undifferenz. Gang-Karzinom	905	48	5,3%
Dukt. Carcinoma in situ	152	10	6,6%
Medulläres Karzinom	102	5	4,9%
Lobuläres Karzinom	156	7	4,5%
Lob. Carcinoma in situ	11	1	9,1%
Sarkom	4	0	
<i>gesamt</i>	1416	74	

Das Carcinoma duktales in situ verursachte in 6,6% ein lokales Erstrezidiv. Patientinnen mit undifferenziertem Gangkarzinom entwickelten in 5,3%, mit differenziertem Gangkarzinom dagegen nur in 3,5% der Fälle ein primäres Lokalrezidiv. Das Lobuläre Karzinom zeigte in 4,5%, ähnlich dem Medullären Karzinom mit 4,9%, eine lokale Erstrezidivierung. Kein Lokalrezidiv entwickelte sich hingegen beim Sarkom. Da das Carcinoma lobulare in situ sich tumorbiologisch von den restlichen Formen unterscheidet, sollte es getrennt betrachtet werden.

3.3.5.11 Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Die Beziehung zwischen Befall der Resektionsränder und dem Lokalrezidiv lässt sich folgender Tabelle entnehmen:

Tab. 29: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Resektionsrand	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
frei	1186	56	4,7%
in-situ-Befall	133	9	6,8%
invasiv-Befall	97	9	9,3%
<i>gesamt</i>	1416	74	

Am seltensten, nämlich in 4,7% der Fälle, trat bei mikroskopisch freiem Resektionsrand ein lokales Erstrezidiv auf. Befand sich eine in-situ-Komponente im Randbereich, so war in 6,8% mit einem Lokalrezidiv zu rechnen. Mit 9,3% bestand das größte Risiko eines Lokalrezidivs für Patientinnen mit invasivem Befall der Resektionsränder.

3.3.5.12 Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Die Abhängigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs von der Bestrahlung kann man folgender Tabelle entnehmen:

Tab. 30: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Bestrahlung	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
keine	101	19	18,8%
ohne BOOST	708	39	5,5%
mit BOOST	264	16	6,1%
<i>gesamt</i>	1073	74	

Ohne adjuvante Strahlentherapie lag das absolute Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs bei 18,8 %, mit Radiatio insgesamt bei 5,6 %, aufgliedert nach Radiatio ohne BOOST bei 5,1 % und mit BOOST bei 6,1 %.

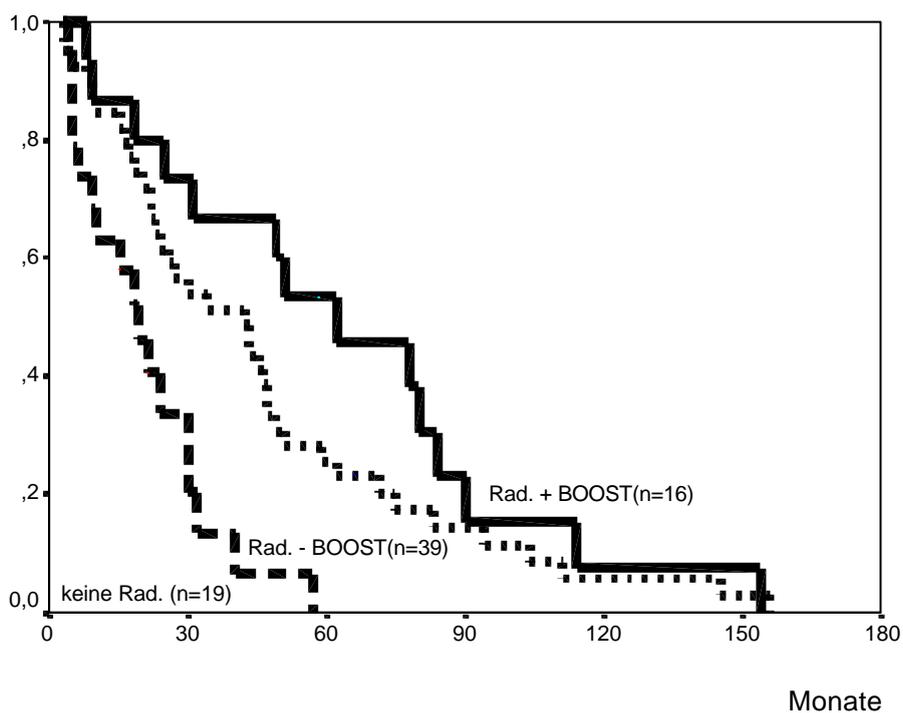


Abb. 40: Abhängigkeit des Lokalrezidivs von der Strahlentherapie

In vorliegender Graphik sieht man die Abhängigkeit aufgetretenen Lokalrezidive von der Art der Bestrahlung.

3.3.6 Das regionäre Erstrezidiv

3.3.6.1 Häufigkeit

In unserem Patientinnenkollektiv entwickelten 16 Frauen ein Erstrezidiv in axillären oder infraklavikulären Lymphknoten, also ein regionäres Rezidiv. Bei weiteren 4 Frauen trat an dieser Lokalisation ein späteres Rezidiv auf, diese Patientinnen werden in unserer Studie jedoch nicht berücksichtigt.

Nachdem die Anzahl der Frauen mit regionärem Erstrezidiv recht gering ist, müssen die folgenden Resultate unter diesem Aspekt relativiert werden.

3.3.6.2 Dauer bis zum regionären Erstrezidiv

Die Zeitspanne, in der die regionären Rezidive auftraten, zeigt folgende Kurve:

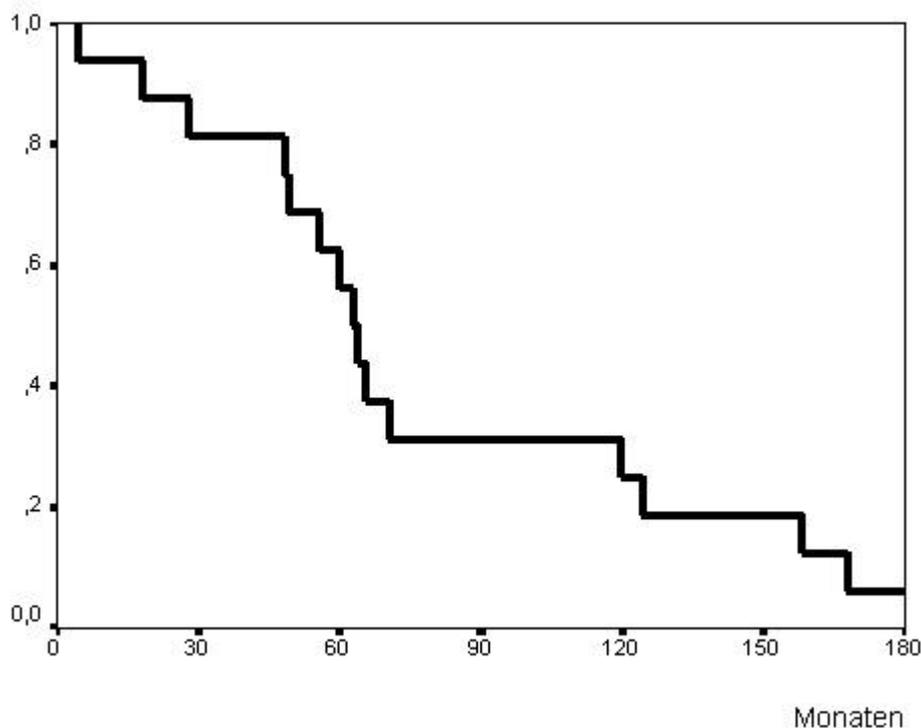


Abb. 41: Dauer bis zum regionären Erstrezidiv (n = 16)

So waren 5 Jahre nach der Operation 37,5% aller regionären Erstrezidive diagnostiziert worden, nach 10 Jahren 75%. Bis 15 Jahre nach Operation waren 93,8% der regionären Rezidive entdeckt. Das mittlere rezidivfreie Intervall betrug 62,8 Monate, also 5,2 Jahre.

3.3.6.3 Überlebensraten nach regionären Erstrezidiv

Im folgenden Diagramm wird die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Diagnose eines regionären Erstrezidivs dargestellt:

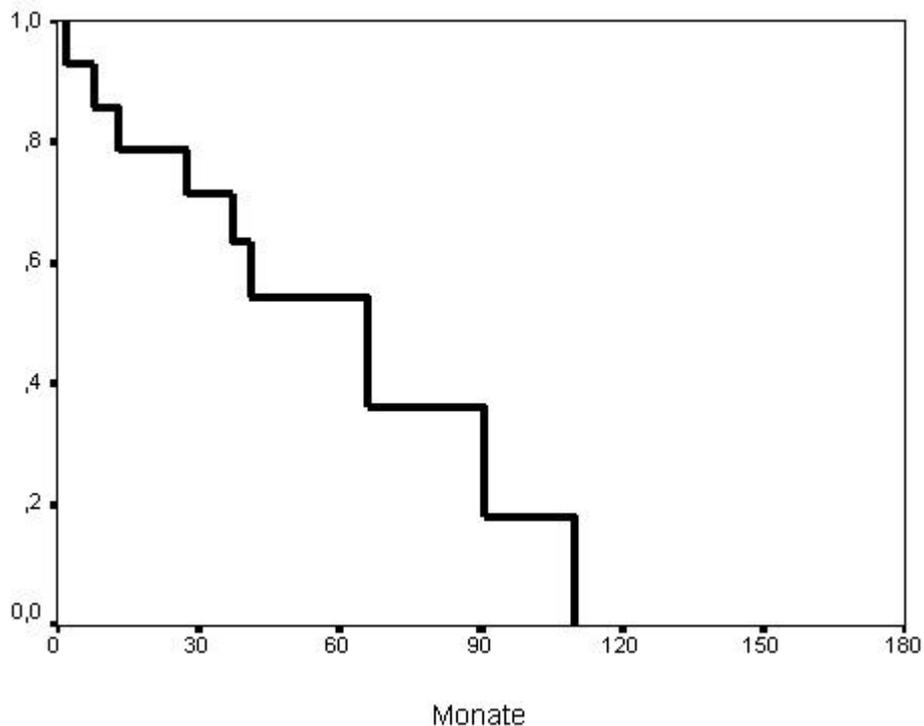


Abb. 42: Überlebensraten nach regionärem Erstrezidiv (n = 16)

1 Jahr nach Auftreten des axillären/infraklavikulären Lymphknotenrezidivs waren 85,7% der betroffenen Frauen am Leben, nach 3 Jahren noch 71,3%. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 54,4%, in unserem kleinen Teilkollektiv erreichte jedoch niemand die 10-Jahres-Grenze. Die mediane Überlebensrate nach Diagnose eines regionären Erstrezidivs lag bei 66,1 Monaten oder 5 1/2 Jahren.

Aufgrund der unzureichenden Fallzahl des regionären Erstrezidivs wird auf die einzelnen Prognosefaktoren hier nicht näher eingegangen.

3.3.7 Das generalisierte Erstrezidiv

3.3.7.1 Zusammenfassung aller generalisieren Erstrezidive

3.3.7.1.1 Häufigkeit

In unserem aus 1416 Frauen bestehenden Kollektiv entwickelten 112 Patientinnen eine generalisierte Metastasierung als Erstrezidiv, bei weiteren 193 traten im späteren Verlauf einer erneuten Rezidivierung Fernmetastasen auf. Die einzelne Rezidivverteilung kann folgender Tabelle entnommen werden:

Tab. 31: Verteilung der generalisierten Erstrezidive

Art der generalisierten Metastasierung	Anzahl	% bezogen auf alle general. Metastasen	% bezogen auf alle Patienten
Lungenmetastasen Parenchym	22	19,6%	1,6%
Lungenmetastasen Pleura	10	8,9%	0,7%
Lebermetastasen	16	14,3%	1,1%
Hirnmetastasen	3	2,7%	0,2%
Knochenmetastasen gesamt	38	33,9%	2,7%
multipler Befall	14	12,5%	1,0%
singulärer Befall	24	21,4%	1,7%
sonstige	23	20,5%	1,6%
<i>gesamt</i>	112		7,9%

Mit 33,9% traten am häufigsten Knochenmetastasen als generalisiertes Erstrezidiv auf, hierbei überwog der singuläre Knochenbefall. Als nächsthäufige Lokalisation zeigte sich das Lungenparenchym mit 19,6%. Am seltensten, nur bei 3 Patientinnen (2,7%), fand das Erstrezidiv im Zentralen Nervensystem statt.

Unter sonstigen Fernmetastasen wurde der Befall der Haut (n=8), der Supraklavikularregion (n=11), der kontralateralen Mamma (n=3) und des Abdomens außer der Leber (n=1) zusammengefaßt.

3.3.7.1.2 Dauer bis zum generalisierten Erstrezidiv

Zunächst ein graphischer Überblick über die Zeitspanne von der Primäroperation bis hin zur Diagnosestellung aller generalisierten Erstrezidive:

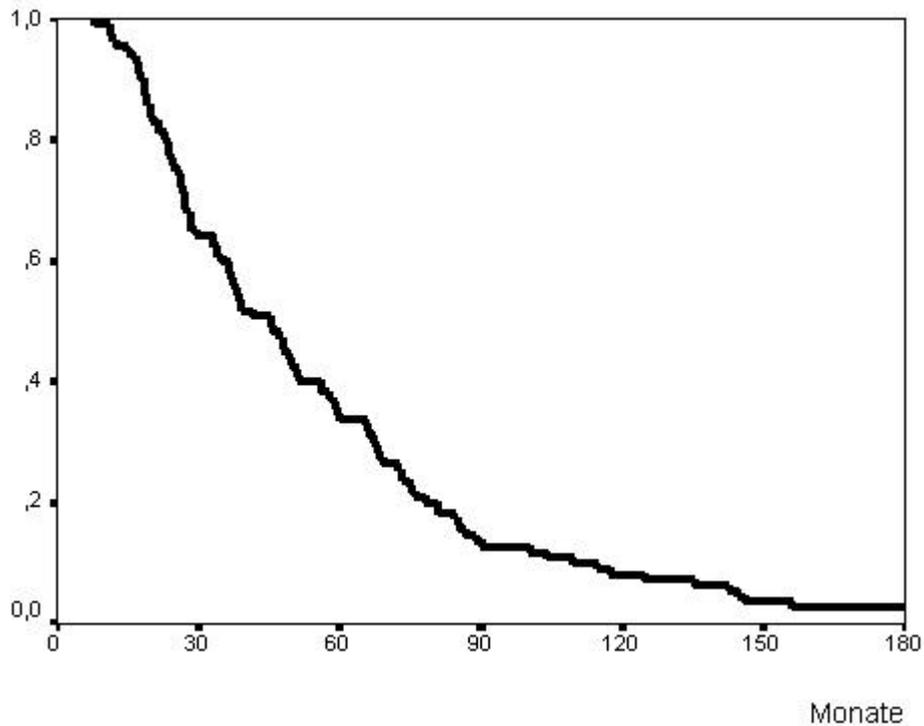


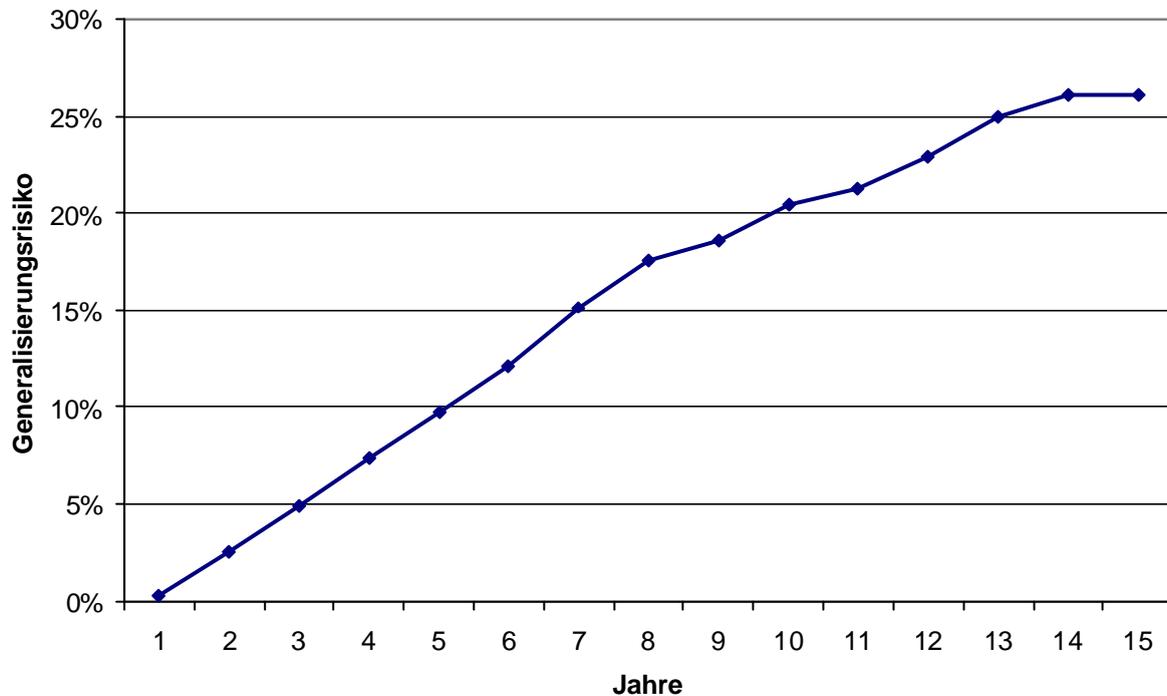
Abb. 43: Dauer bis zum generalisierten Erstrezidiv (n = 112)

Die mediane Dauer bis zur generalisierten Metastasierung betrug 45,3 Monate oder 3,8 Jahre, wobei die Rezidive zwischen 7,9 Monaten und 229,1 Monaten (19,1 Jahren) post operationem auftraten bzw. diagnostiziert wurden.

Nach 5 Jahren waren 65,3% aller generalisierten Erstrezidive aufgetreten, also fast zwei Drittel der Patientinnen dieses Teilkollektivs erlitten ihr Rezidiv in den ersten 5 Jahren. Nach 10 Jahren waren 91,8% aller Fernmetastasen diagnostiziert worden, nach 15 Jahren 97,3%.

3.3.7.1.3 Kumulative Inzidenz des generalisierten Erstrezidivs

Hier interessiert der zeitliche Verlauf der Fernmetastasierung bezogen auf die jeweils noch verbleibende Patientinnengesamtheit, welche mit der jährlichen Rate an generalisierten Erstrezidiven unter der Kurve verzeichnet ist.



% gen.	0,4	2,5	4,9	7,4	9,9	12,1	15,1	17,6	18,6	20,5	21,2	22,9	24,9	26	26
gesamt	1096	973	799	651	499	385	299	247	199	158	131	117	101	86	81
Jahre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Abb. 44: Kumulative Inzidenz des generalisierten Erstrezidivs (% gen. = prozentualer Anteil der Patientinnen, die pro Jahr ein generalisiertes Erstrezidiv entwickelten, gesamt = am Ende des Jahres verbliebene Patientenzahl)

Die Kurve verläuft in den ersten Jahren relativ linear, danach ist dies durch die sich verringere Patientinnenzahl, die die jeweilige Berechnungsgrundlage darstellt, schlechter beurteilbar.

Die 5-Jahres-Rate der generalisierten Erstrezidivierung betrug 9,9%. Folglich waren 90,1% der Patientinnen zu diesem Zeitpunkt frei von Fernmetastasierung.

Nach 10 Jahren lag der Anteil bei 20,5%, und nach 15 Jahren schließlich hatten 26,1% der Patientinnen ein generalisiertes Erstrezidiv entwickelt.

3.3.7.1.4 Überlebensraten nach generalisiertem Erstrezidiv

In folgender Kaplan-Meier-Kurve werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Bekanntwerden des generalisierten Erstrezidivs dargestellt:

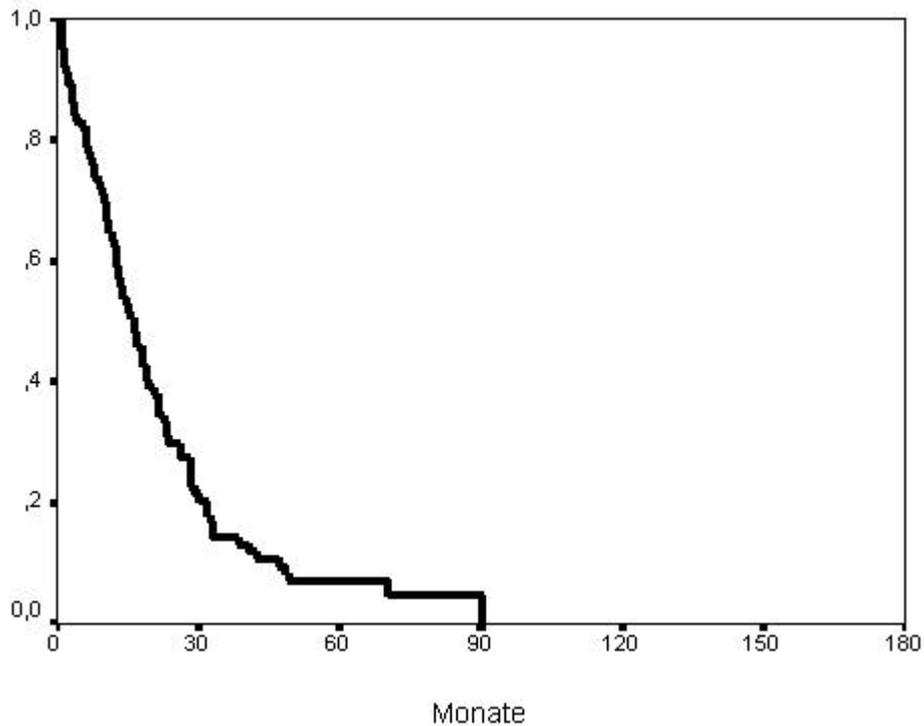


Abb. 45: Überlebensraten nach generalisiertem Erstrezidiv (n = 112)

Ein Jahr nach Auftreten der generalisierten Metastasierung waren noch 63,5% der betreffenden Frauen am Leben, nach 3 Jahren nur mehr 14,3%. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug gerade noch 7,1%, die das generalisierte Rezidiv am längsten überlebende Patientin (mit pulmonaler Erstrezidivierung) verstarb nach 7,5 Jahren (90,3 Monaten). Im Durchschnitt überlebten unsere Patientinnen das generalisierte Erstrezidiv nur um 16,3 Monate (1,4 Jahre).

3.3.7.1.5 Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter

Den Zusammenhang zwischen Alter und Generalisierung als Erstrezidiv zeigt folgende Tabelle:

Tab. 32: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
40 Jahre und jünger	177	21	11,8%
41 bis 60 Jahre	706	63	8,9%
61 Jahre und älter	533	28	5,3%
<i>gesamt</i>	1416	112	

Es findet sich hier eine indirekt proportionale Beziehung:

Die höchste Rate (11,8%) an generalisierten Erstrezidiven trat in der Gruppe der unter 41-jährigen auf. Ein etwas geringerer Anteil mit 8,9% fand sich bei der mittleren Patientinnengruppe.

Bei den Frauen über 60 sank das Risiko auf 5,3%.

3.3.7.1.6 Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Betrachten wir zunächst den Einfluß der Tumorgröße auf die generalisierte Metastasierung:

Tab. 33: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Tumorgröße	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
pT is	163	0	
pT 1	943	64	6,8%
pT 1a	69	1	1,4%
pT 1b	225	6	2,7%
pT 1c	649	57	8,8%
pT 2	293	41	14,0%
pT 3	10	4	40,0%
pT 4	4	3	75,0%
pT x	3	0	
<i>gesamt</i>	1416	112	

Keine der Frauen mit Carcinoma in situ entwickelte ein generalisiertes Erstrezidiv.

Im Stadium pT 1 erlitten 6,8% der entsprechenden Patientinnen eine Fernmetastasierung als erste Remanifestation des Malignoms, wobei das Risiko im Stadium pT 1c mit 8,8% am größten war. Maß der Tumor 2-5 cm (pT 2), so trat in 14,0% der Fälle ein generalisiertes Erstrezidiv auf, im Stadium pT 3 betrug das Risiko sogar 40,0%.

Von den wenigen Patientinnen, die dem Stadium pT 4 zuzurechnen waren, erkrankten 75,0% an einem primär generalisierten Rezidiv.

3.3.7.1.7 Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Folgende Tabelle zeigt die Beziehung zwischen Lymphknotenstatus und generalisierter Metastasierung auf:

Tab. 34: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Befallene Lymphknoten	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
0	660	30	4,5%
1 bis 3	195	24	12,3%
4 bis 9	73	17	23,3%
10 und mehr	45	13	28,9%
<i>gesamt</i>	973	112	

Mit steigendem Lymphknotenbefall vergrößerte sich das Risiko einer Fernmetastasierung.

Patientinnen ohne Lymphknotenbefall zum Operationszeitpunkt (pN 0) entwickelten zu 4,5% eine generalisierte Erstmetastasierung. Bei Befall von 1 bis 3 Knoten entstand in 12,3% eine Generalisierung. Waren bei der Primäroperation 4 bis 9 Lymphknoten befallen, ergab sich ein Risiko von 23,3%. Hatte die Patientin 10 oder mehr positive Lymphknoten, so war in 28,9% mit einer primären Fernmetastasierung zu rechnen.

3.3.7.1.8 Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading

Desweiteren soll der Zusammenhang zwischen der generalisierten Metastasierung und dem histologischen Differenzierungsgrad aufgezeigt werden:

Tab. 35: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading

Grading	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
Grad I	267	8	3,0%
Grad II	684	55	8,0%
Grad III	318	43	13,5%
Grad x	147	6	4,1%
<i>gesamt</i>	1416	112	

Die Patientinnen mit guter Tumor-Differenzierung (G I) hatten ein vergleichsweise geringes Risiko von 3,0%, eine primäre Fernmetastasierung zu erleiden. Lag Differenzierungsgrad II vor, so betrug die Rezidivrate schon 8,0%, und bei Grad III schließlich mußten 13,5% der jeweiligen Frauen mit einem generalisierten Erstrezidiv rechnen.

3.3.7.1.9 Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie

Bei der Betrachtung der Histologie bezüglich des Fernmetastasierungsrisikos ergeben sich folgende Daten:

Tab. 36: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie

Histologie	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
Differenz. Gang-Karzinom	86	5	5,8%
Undifferenz. Gang-Karzinom	905	84	9,3%
Dukt. Carcinoma in situ	152	0	
Medulläres Karzinom	102	10	9,8%
Lobuläres Karzinom	156	13	8,3%
Lob. Carcinoma in situ	11	0	
Sarkom	4	0	
<i>gesamt</i>	1416	112	

Das höchste Risiko für eine Fernmetastasierung mit 9,8% besaß das Medulläre Karzinom. Jedoch bestand kein wesentlicher Unterschied zum undifferenzierten Gangkarzinom (9,3%). Einen Mittelwert nahm das Lobuläre Karzinom mit 8,3% ein. Das differenzierte Gangkarzinom hatte mit 5,8% ein geringeres Risiko zur Generalisierung.

Beim Carcinoma duktales in situ, beim Carcinoma lobuläres in situ und beim Sarkom lag die Fernmetastasierungsrate bei 0%.

3.3.7.1.10 Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Schließlich soll die Beziehung zwischen generalisierter Erstmetastasierung und Zustand der Resektionsränder betrachtet werden:

Tab. 37: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Resektionsrand	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
frei	1186	96	8,1%
in-situ-Befall	133	6	4,5%
invasiv-Befall	97	13	10,3%
<i>gesamt</i>	1416	112	

Bei freien Absetzungsrandern kam es in 8,1% der Fälle zu primärer Fernmetastasierung. Das Risiko für generalisierte Streuung war am geringsten (4,5%), falls nur ein in-situ-Befall nachweisbar war. Reichte eine invasive Komponente an die Resektionsränder, so erlitten 10,3% der Patientinnen ein generalisiertes Erstrezidiv.

3.3.7.1.11 Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Die Abhängigkeit des Auftretens eines generalisierten Erstrezidivs von der Bestrahlung kann man folgender Tabelle entnehmen:

Tab. 38: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Bestrahlung	Anzahl der op. Pat.	Anzahl	% bez. auf op. Pat.
keine	101	4	4,0%
ohne BOOST	708	54	7,6%
mit BOOST	264	28	10,6%
<i>gesamt</i>	1073	86	

Ohne adjuvante Strahlentherapie lag das absolute Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastasierung als Erstrezidiv bei 4,0 %, mit Radiatio insgesamt bei 8,4 %, aufgliedert nach Radiatio ohne BOOST bei 7,6 % und mit BOOST bei 10,6 %.

3.3.7.2 Lungenmetastasierung als Erstrezidiv

3.3.7.2.1 Häufigkeit der Lungenmetastasierung

Von unseren 1416 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen erlitten 66 Frauen im Verlauf der Nachsorge Lungenparenchym-Metastasen, 30 erlitten Pleura-Metastasen.

Davon interessieren uns hier vor allem die Erstmetastasen, die bei 22 Patientinnen in der Lunge und bei 10 Patientinnen im Bereich der Pleura auftraten.

Im folgenden Abschnitt werden diese beiden Rezidivlokalisationen gemeinsam untersucht, es ist also nur noch von Lungenmetastasen die Rede.

3.3.7.2.2 Dauer bis zum Auftreten der Lungenmetastasierung

Der vorliegende Graph zeigt das Zeitintervall bis zum Auftreten der Lungenmetastasen als Erstrezidiv auf:

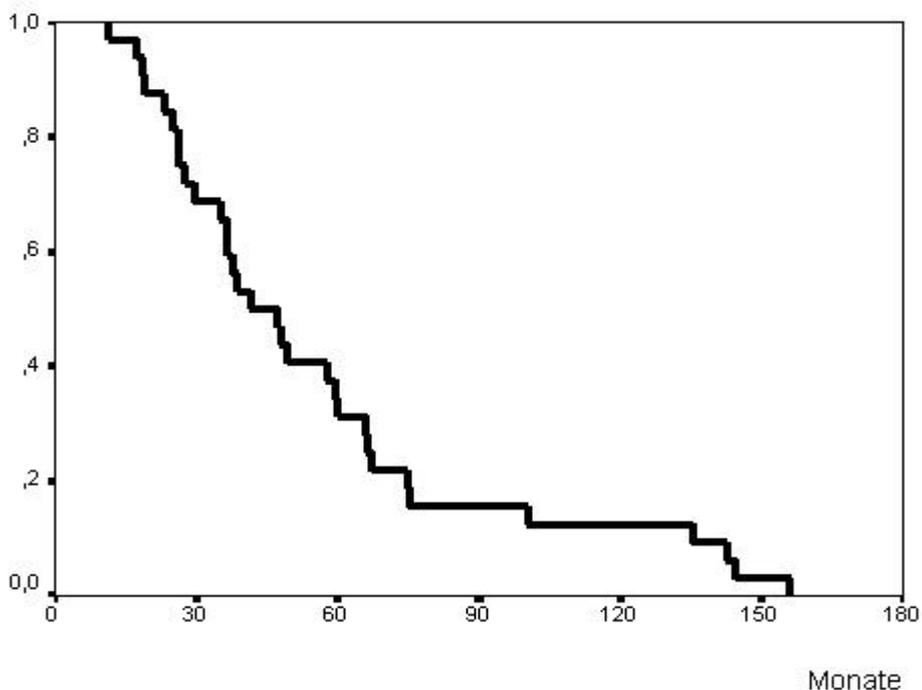


Abb. 46: Dauer bis zum Auftreten der Lungenmetastasierung (n = 32)

Bei unserem Patientengut traten die primären Lungenmetastasen frühestens 11,4 Monate, spätestens 156,0 Monate (13 Jahre) post operationem auf, das mediane rezidivfreie Intervall betrug 41,4 Monate (3,4 Jahre).

Nach 1 Jahr waren 3,1% der Lungenmetastasen diagnostiziert worden, nach 3 Jahren 34,4% und nach 5 Jahren 65,6%. 10 Jahre nach der Operation waren 87,5% der Lungenmetastasen aufgetreten.

3.3.7.2.3 Überlebensraten nach Lungenmetastasierung

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Diagnosestellung der Lungenmetastasen beschreibt folgende Kaplan-Meier-Kurve:

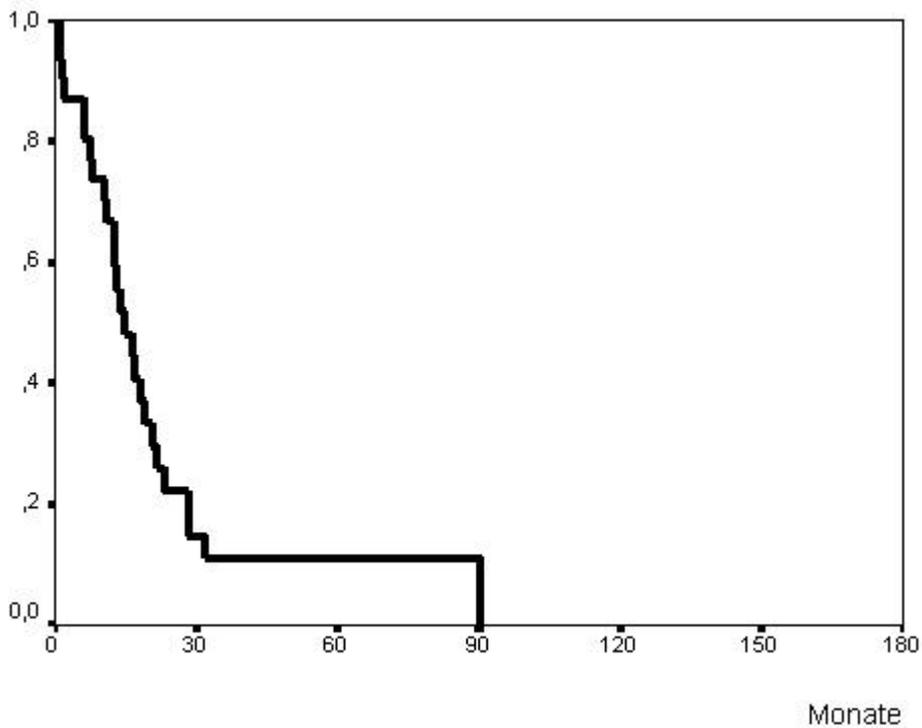


Abb. 47: Überlebensraten nach Lungenmetastasierung (n = 32)

Die mediane Überlebenszeit betrug 14,7 Monate, das längste Überleben nach Auftreten ihrer Lungenmetastasierung erreichte eine Patientin mit 90,3 Monaten (7,5 Jahren).

Nach 1 Jahr waren noch zwei Drittel der Patientinnen am Leben, ein Jahr später nur mehr 22,2%.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 11,1%.

3.3.7.3 Lebermetastasierung als Erstrezidiv

3.3.7.3.1 Häufigkeit der Lebermetastasierung

Im Verlauf der Tumornachsorge zeigte sich bei 45 Patientinnen unseres Kollektivs eine Lebermetastasierung. Bei 16 Frauen trat diese als erstes Rezidiv der Krebserkrankung auf.

3.3.7.3.2 Dauer bis zum Auftreten der Lebermetastasierung

Folgender Graph beschreibt die Zeitspanne vom Operationszeitpunkt bis zur Diagnose der Lebermetastasierung als Erstrezidiv:

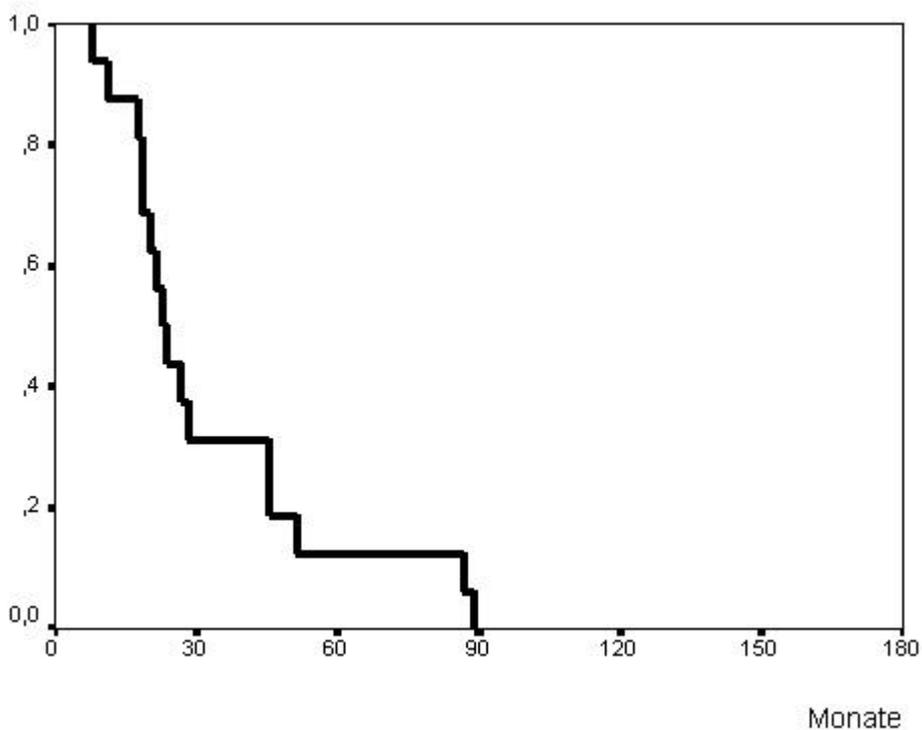


Abb. 48: Dauer bis zum Auftreten der Lebermetastasierung (n = 16)

Alle Lebermetastasen traten im Zeitraum von 7,9 Monaten bis 88,7 Monaten (7,4 Jahren) post operationem auf, das mediane rezidivfreie Intervall lag bei 22,9 Monaten.

1 Jahr nach der Primäroperation hatten sich 12,5% aller Erst-Lebermetastasen manifestiert, nach 2 Jahren waren es schon 56,3% und nach 5 Jahren 87,5%.

3.3.7.3.3 Überlebensraten nach Lebermetastasierung

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung einer Lebermetastasierung als Erstrezidiv lässt sich aus folgender Graphik ablesen:

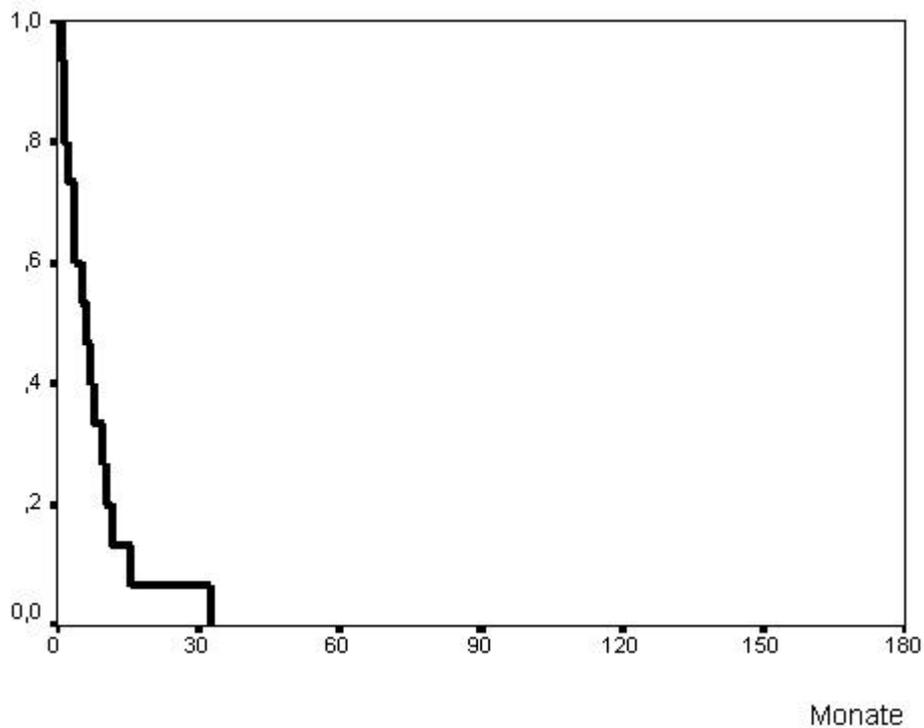


Abb. 49: Überlebensraten nach Lebermetastasierung (n = 16)

Nach Auftreten der Lebermetastasen betrug die mittlere Überlebenszeit 6,3 Monate. Die maximale Überlebenszeit lag bei 32,6 Monaten.

1 Jahr nach Diagnosestellung der Lebermetastasierung lebten noch 13,3% der Patientinnen, nach 2 Jahren nur noch 6,7%.

3.3.7.4 Hirnmetastasierung als Erstrezidiv

3.3.7.4.1 Häufigkeit der Hirnmetastasierung

Insgesamt traten bei unseren Patientinnen im Laufe der Nachbeobachtungszeit 13 Fälle von Metastasen im Zentralen Nervensystem auf. Bei 3 Frauen manifestierten sich die Hirnmetastasen als Erstrezidiv, sie sollen im folgenden betrachtet werden. Selbstverständlich lassen sich mit einer so geringen Fallzahl keine exakten statistischen Aussagen machen, die folgenden Ausführungen mögen also vor allem als Überblick dienen.

3.3.7.4.2 Dauer bis zum Auftreten der Hirnmetastasierung

Die Zeitspanne nach dem Operationszeitpunkt bis zum Auftreten von Hirnmetastasen als Erstrezidiv lag bei unseren Patientinnen zwischen 7,9 und 48 Monaten (4 Jahren), die mediane rezidivfreie Zeit betrug 25,8 Monate.

2 Jahre post operationem war das ZNS-Rezidiv bei einer Patientin aufgetreten, nach 3 Jahren bei zwei Patientinnen.

3.3.7.4.3 Überlebensraten nach Hirnmetastasierung

Die mediane Überlebenszeit bei Erstrezidivierung im Zentralen Nervensystem lag bei 12,7 Monaten. Maximal wurde die Hirnmetastasierung um 19,2 Monate überlebt.

Nach Ablauf einen Jahres waren noch 2 Patientinnen am Leben, beide Patientinnen verstarben im 2. Jahr nach Auftreten der Hirnmetastasierung.

3.3.7.5 Knochenmetastasierung als Erstrezidiv

3.3.7.5.1 Häufigkeit der Knochenmetastasierung

Insgesamt traten in unserem Kollektiv während des Beobachtungszeitraumes 90 Fälle von ossärer Metastasierung auf, davon 56 als multipler und 34 als singulärer Befall.

Betrachtet man hiervon nur die Erstrezidive, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tab. 37: Verteilung der Knochenmetastasen

Knochenmetastasierung	Anzahl	% bez. auf alle Knochenmetastasen
Mehrfachbefall	14	36,8%
Singulärer Befall	24	63,2%
Schädel	1	2,6%
Wirbelsäule	12	31,6%
Rippen	6	15,8%
Extremitäten	3	7,9%
Becken	2	5,3%
<i>gesamt</i>	38	100,0%

Bei 38 Patientinnen (2,7% des Gesamtkollektivs) manifestierte sich das Erstrezidiv als Knochenmetastasierung. In über einem Drittel dieser Fälle (36,8%), nämlich bei 14 Frauen, wurde sogar ein multipler Knochenbefall diagnostiziert, d.h. mindestens zwei verschiedene Knochenherde waren schon vorhanden. Die restlichen 24 Patientinnen (63,2%) präsentierten mit einer singulären Knochenmetastase als Erstrezidiv, wobei zur Hälfte (12 Fälle) hier die Wirbelsäule befallen war, zu einem Viertel (6 Fälle) die Rippen, 3 Frauen Metastasen an den Extremitätenknochen entwickelten, in 2 Fällen das Becken und schließlich bei 1 Frau der Schädel metastatisch befallen war.

Im Folgenden werden der singuläre und multiple Befall getrennt betrachtet, die Knochenmetastasierung als Überblick wird u.a. in Kap 3.3.7.6. dargestellt.

3.3.7.5.2 Dauer bis zum Auftreten der Knochenmetastasierung

In der folgenden Kurve soll das Zeitintervall vom Operationszeitpunkt bis zur Diagnosestellung der ossären Metastasierung aufgezeigt werden, hierbei wird zwischen singulärem und multiplem Knochenbefall unterschieden.

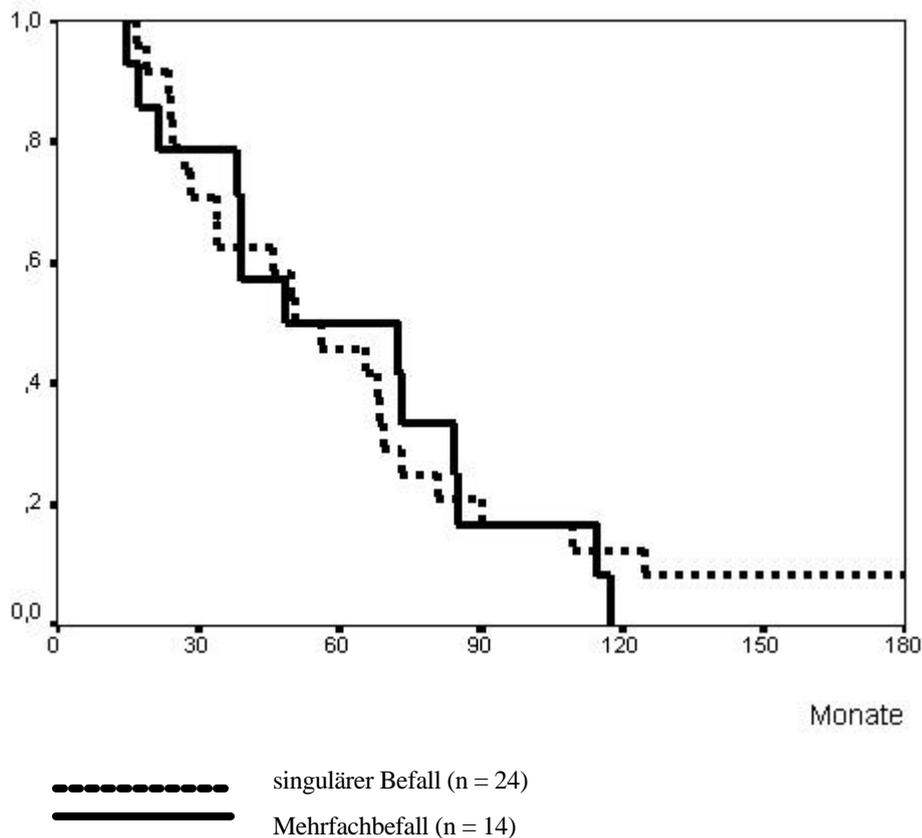


Abb. 50: Dauer bis zum Auftreten der Knochenmetastasierung

Der singuläre Krebsbefall des Knochengewebes als Erstrezidiv ereignete sich zwischen 16,7 Monaten und 213,4 Monaten (17,8 Jahren), wobei die mediane rezidivfreie Zeit bei 50,4 Monaten (4,2 Jahren) lag.

Im Vergleich dazu traten Multiple Knochenmetastasen im Zeitraum von 14,9 Monaten bis 117,5 Monaten (9,8 Jahren) auf, die mittlere rezidivfreie Zeit lag hier bei 48,6 Monaten (4,0 Jahren).

Nach 2 postoperativen Jahren hatten sich 16,7% der singulären und 21,4% der multiplen Knochenmetastasen manifestiert, nach 5 Jahren 54,2% des singulären, jedoch erst 50,0% des Mehrfachbefalls. 10 Jahre oder später nach Erstdatum traten noch 12,5% aller singulären Knochenmetastasen auf, als Erstrezidiv gab es jedoch keinen weiteren multiplen Knochenbefall.

Die beiden Kurven unterscheiden sich nach dem log-rank-Test nicht signifikant ($p=0,5114$).

3.3.7.5.3 Überlebensraten nach Auftreten der Knochenmetastasierung

Aus der nun vorliegenden Abbildung geht die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung der ossären Erstrezidivierung hervor:

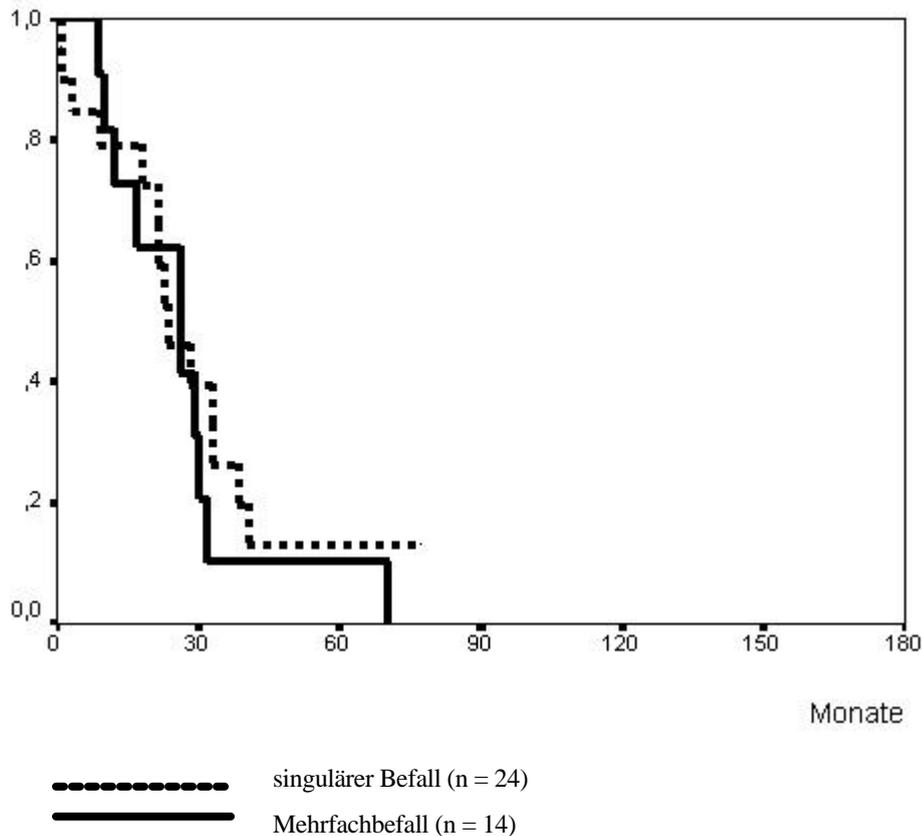


Abb. 51: Überlebensraten nach Auftreten der Knochenmetastasierung

So betrug die mediane Überlebenszeit bei Einfachbefall des Knochengewebes 23,5 Monate, bei Mehrfachbefall 26,2 Monate, die maximale Lebensdauer nach Rezidivdiagnose lag bei 77,2 Monaten (6,4 Jahren) im singulären Fall bzw. bei 70,3 Monaten (5,9 Jahren) bei Mehrfachbefall.

Nach einem Jahr lag die Überlebenswahrscheinlichkeit noch bei 79,1% (singulär) und 81,8% (multipel), nach 3 Jahren war sie schon auf 26,3% (singulär) und 10,4% (multipel) verringert. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Einzelbefall bei 13,2%, bei Mehrfachbefall bei 10,4%.

Grundsätzlich war die Prognose bei singulärer Knochenerstrezidivierung verglichen mit Mehrfachbefall nur geringgradig besser, es ergab sich nach dem log-rank-Test jedoch keine signifikant bessere Überlebenszeit ($p=0,9033$).

3.3.7.6 Summenkurven der generalisierten Erstrezidive

Zusammenfassend soll noch einmal ein Überblick über die einzelnen generalisierten Erstrezidive gegeben werden, vor allem interessiert hier die Beziehung dieser Metastasenarten untereinander hinsichtlich ihrer Dauer bis zum Auftreten und der Überlebensrate nach Diagnosestellung.

3.3.7.6.1 Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive

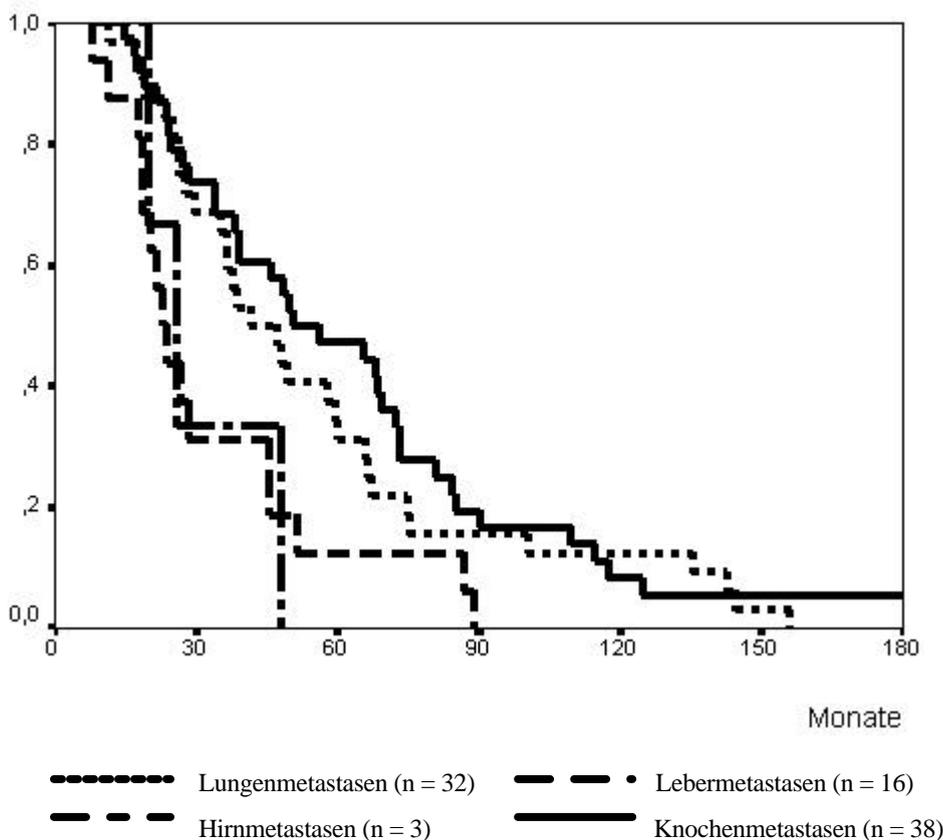


Abb. 52: Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive

Das rezidivfreie Intervall ist bei der Hirnmetastasierung am kürzesten (Median: 25,8 Monate), gefolgt wird es von der Lebermetastasierung (22,9 Monate). Lungenmetastasen bilden eine Mittelstellung (41,4 Monate), am längsten ist die rezidivfreie Zeit bei der Knochenmetastasierung (50,4 Monate als Median).

Signifikante Unterschiede bezüglich der Dauer bis zum generalisierten Erstrezidiv ergeben sich nach dem log-rank-Test für folgende Paare:

Tab. 40: Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive: log-rank-Test

	Lunge	Leber	Hirn
Leber	0,02		
Hirn	ns	ns	
Knochen	ns	0,0036	0,0425

Selbstverständlich müssen hier im Vergleich die teils recht geringen Fallzahlen berücksichtigt werden, besonders bei Hirn- und Lebermetastasen, die den statistischen Test beeinträchtigen können.

In der folgenden Tabelle sind die Anteile der Patientinnen, bei denen das Erstrezidiv schon auftrat, im Laufe der postoperativen Zeit noch einmal zusammengefaßt:

Tab. 41: Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive

Jahre nach Operation	Lunge	Leber	Hirn	Knochen
1	3,1 %	12,5 %	0 %	2,6 %
2	15,6 %	56,3 %	33,3 %	18,4 %
3	34,4 %	68,8 %	66,6 %	31,6 %
5	65,6 %	87,5 %	100,0 %	52,8 %
10	87,5 %	100,0 %	100,0 %	91,7 %
Median	41,4 Monate	22,9 Monate	25,8 Monate	50,4 Monate

3.3.7.6.2 Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive

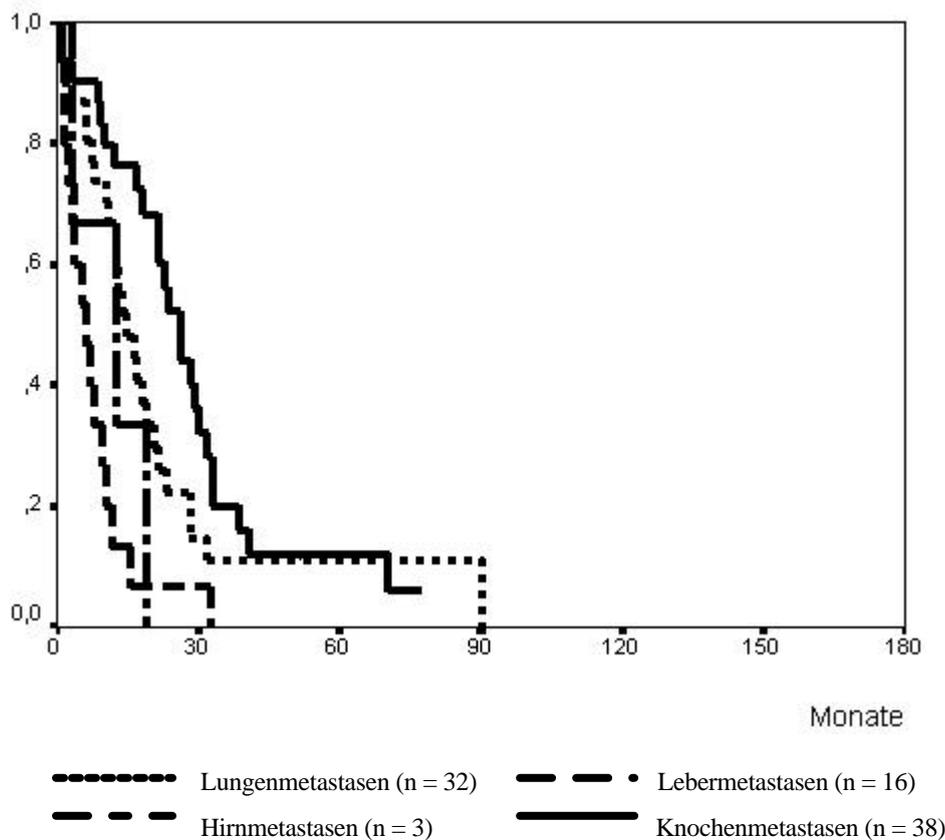


Abb. 53: Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive

Auch hier zeigt sich bezüglich der Überlebensrate die beste Prognose für Patientinnen mit Knochenmetastasierung als Erstrezidiv mit einer medianen Überlebenszeit von 26,0 Monaten. Einen etwas schlechteren Verlauf nahm die primäre Lungenmetastasierung mit einer medianen Überlebenszeit von 14,7 Monaten. Das Überleben betreffend liegt die Lebermetastasierung mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 6,3 Monaten noch vor der ZNS-Metastasierung mit 12,7 Monaten an der schlechtesten Position.

Im Hinblick auf das Überleben nach generalisiertem Erstrezidiv ergaben sich nach dem log-rank-Test folgende Unterschiede:

Tab. 42: Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive: log-rank-Test

	Lunge	Leber	Hirn
Leber	0,0027		
Hirn	ns	ns	
Knochen	ns	0	0,0237

Eine tabellarische Zusammenstellung der Überlebensraten in Jahren nach Diagnosestellung findet sich im Anschluß:

Tab. 43: Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive

Jahre nach Rezidiv	Lunge	Leber	Hirn	Knochen
1	66,7 %	13,3 %	66,7 %	79,8%
2	22,2 %	6,7 %	0 %	52,2 %
3	11,1 %	0 %	0 %	20,1 %
5	11,1 %	0 %	0 %	12,1 %
10	0 %	0 %	0 %	6,0 %
Median	14,7 Monate	6,3 Monate	12,7 Monate	26,0 Monate

4 DISKUSSION

Der Erfolg einer Krebstherapie kann vereinfacht durch folgende Kriterien beurteilt werden:³³

- a) Die onkologischen Parameter lokoregionäre Kontrolle, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben;
- b) Die therapiebedingten Komplikationen und Nebenwirkungen;
- c) Die Lebensqualität der Patientin (in dieser Studie wurde hierauf nicht eingegangen).

Innerhalb einer Longitudinalstudie über 34 Jahre soll die brusterhaltende Therapie beim Mammakarzinom der Universitätskliniken in Berlin-Charlottenburg und München im Spiegel der internationalen Literatur betrachtet werden, wobei besonderes Augenmerk auf die oben genannten Kriterien gerichtet wurde.

Außerdem interessierte die Verteilung und Prognose der primären Fernmetastasierung: Hier soll ein Vergleich mit entsprechenden Daten nach Mastektomie angestellt werden, um die Relevanz der lokalen Kontrolle im Hinblick auf eine systemische Tumorausssaat näher zu beleuchten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Prognosefaktoren beim Mammakarzinom auf ihre Relevanz geprüft. Diese Ergebnisse sollen ebenfalls mit Untersuchungen der internationalen Studienlandschaft verglichen werden.

4.1 Aktueller Stand der Literatur

Unter der Vielzahl von Veröffentlichungen über das Mammakarzinom und insbesondere die brusterhaltende Therapie sollen die wichtigsten und aktuelleren Studien ohne Anspruch auf Vollständigkeit kurz vorgestellt werden. Auf die exakten Überlebensraten dieser Studien wird in den Folgekapiteln eingegangen.

Zunächst zu den **randomisierten prospektiven Studien**, wo meist ein Vergleich der BET mit Mastektomie angestellt wurde. Daneben gab es teilweise auch Studienarme BET mit vs. ohne Radiatio, Quadrantektomie vs. Tumorektomie und andere geringfügige Unterschiede.

Im Rahmen des "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP) wurde unter der Leitung von **Fisher** die amerikanische Multicenter-Studie B-06 durchgeführt.^{20,21,23} Von 1976 bis 1984 wurden 1843 Frauen mit einem Brustkarzinom unter 4 cm den Gruppen Mastektomie, Segmentektomie ohne und Segmentektomie mit Bestrahlung (mindestens 50Gy), jeweils mit axillärer Dissektion, randomisiert zugeteilt. Makroskopischer Befall noch beweglicher axillärer Lymphknoten war kein Ausschlußgrund, die Tumorstadien waren also T 1-2, N 0-1 und M 0.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und des Fernmetastasen-freien Überlebens zwischen den 3 Gruppen. Jedoch konnte bei Brusterhaltung die kumulative Inzidenz eines ipsilateralen Lokalrezidivs nach 12 Jahren durch Bestrahlung von 35% auf 10% reduziert werden.

Veronesi verglich in der Studie des Nationalen Tumorzentrums in Mailand die Therapien Radikale Mastektomie (n=349) und Quadrantektomie mit axillärer Dissektion und Bestrahlung (n=352) in den Jahren 1973-82.^{69,70,71} Bedingungen waren Tumorgröße maximal 2cm und makroskopisch freie Axilla (T 1, N 0, M 0).

Die Quadrantektomie plus Radiatio (BET) erwies sich bezüglich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens als ebenso sichere Methode wie die Radikale Mastektomie, auch in der Anzahl der Lokalrezidive fand sich kein signifikanter Unterschied.

In Frankreich wurde unter **Sarrazin** im "Institut Gustave-Roussy" (Villejuif) in den Jahren 1972-80 eine randomisierte Studie durchgeführt, welche Tumorektomie plus axilläre Dissektion und Bestrahlung (n=88) mit modifiziert radikaler Mastektomie (n=91) verglich.^{3,53} Einschlusskriterien waren die Tumorstadien T 1, N 0-1b.

Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, der lokoregionären Rezidivierung und dem Fernmetastasierungsrisiko.

Als weitere randomisierte Studie aus den USA sei noch die unter **Lichter** entwickelte – im Gegensatz zu NSABP nur ein einzelnes Institut betreffende – Studie des “National Cancer Institute“ in Bethesda erwähnt.^{34,41} Zwischen 1979 und 1987 wurden 237 Patientinnen den Studienarmen Mastektomie und Tumorektomie plus axillärer Dissektion und Radiatio zugewiesen, wobei die Stadien T 1-2 und N 0-1 Zutritt fanden.

Weder im rezidivfreien Überleben noch im Gesamtüberleben oder der Rate an lokoregionären Rezidiven unterschieden sich die beiden Studienarme signifikant.

Zum nationalen Vergleich kann die deutsche **prospektive, nicht-randomisierte** Studie von **Rauschecker** herangezogen werden.⁴⁶ Ursprünglich randomisiert geplant, wurde dieses Vorhaben wegen geringer Patienteneinwilligung in eine Beobachtungsstudie geändert. In den Jahren 1983-89 wurden 733 mit Tumorektomie plus Radiatio plus axilläre Dissektion behandelte Frauen der Stadien T 1, N 0, M 0 303 mastektomierten Patientinnen gegenübergestellt.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien und Gesamtüberleben. Auch bezüglich der Lokalrezidive unterschieden sich die beiden Studienarme nicht.

Retrospektive Beobachtungen zeigen häufig ein näher an der Wirklichkeit liegendes Bild, da ein der Bevölkerung entsprechender nicht-selektionierter Querschnitt ausgewertet wird. Jedoch haben sie den Nachteil, daß durch uneinheitliche Einschlusskriterien kein exakter Vergleich mehrerer Therapieformen angestellt werden kann. Außerdem beeinflusst auch das im Laufe der Zeit sich verändernde Tumorverständnis und seine folglich wechselnde Therapie die Ergebnisse.

Hier ist die im “Joint Center for Radiation Therapy“/ Boston unter **Gage** et al. durchgeführte Studie erwähnenswert.²⁵ Es wurden die Daten von 1628 zwischen 1968 und 1986 brusterhaltend therapierten Frauen des Stadiums I und II ausgewertet.

Am häufigsten entwickelten sich hier generalisierte Metastasen, Lokalrezidive traten seltener und verzögert auf, hauptsächlich aufgrund von befallenen Resektionsrändern.

Ebenfalls retrospektiv ermittelt wurden unter **Spitalier** et al. die Daten der im “Institut du Cancer“/ Marseille zwischen 1960 und 1980 brusterhaltend operierten Patientinnen (n=2806).⁶⁴

Über eine lange Nachbeobachtungszeit hinweg wurde das Gesamtüberleben der Patientinnen analysiert, welches mit anderen Studien, hier auch Mastektomie, verglichen gute Ergebnisse zeigt.

4.2 Gesamtüberleben

In unserem Kollektiv betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 90,5%, die 10-Jahres-Rate lag bei 79,4%. Im Median überlebten die Patientinnen die brusterhaltende Therapie 219,6 Monate (18,3 Jahre), d.h. nach dieser Zeit waren 50% der noch verbleibenden Patientinnen verstorben. In der folgenden Tabelle findet sich eine Gegenüberstellung entsprechender Werte der Literatur:

Tab. 44: Gesamtüberleben nach BET: Vergleich mit internationalen Studien

Studie/ Institut/ Author	5 Jahre (%)	10 Jahre (%)	15 Jahre (%)
Randomisierte Studien:			
NSABP B-06/ Fisher et al. ^{21,23}	84%	68% *	62% (12 Jahre)
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano/ Veronesi et al. ⁷¹	89,6%	79%	71% (13 Jahre)
Institut Gustave-Roussy/ Sarrazin, Arrigada et al. ³	92%	81% *	73% *
National Cancer Institute/ Jacobson, Lichter et al. ^{34,41}	89%	77%	
Prospektive, nicht random. Studien:			
German Breast Cancer Study Group/ Rauschecker et al. ⁴⁶	93% *	84% *	
Retrospektive Studien:			
Cancer Institute, Marseille/ Spitalier et al. ⁶⁴	83%	72%	64%
Eigene Studie	90,5%	79,4%	59,6%

*) Werte aus Kurven entnommen

Die Gesamtüberlebensraten unserer Studie stimmen gut mit den Werten der randomisierten, prospektiven Beobachtungs- und retrospektiven Studien überein, wobei natürlich die oben erwähnten Unterschiede im Studiendesign berücksichtigt werden müssen.

An **Prognosefaktoren** bezüglich des Gesamtüberlebens wurden in unserer Untersuchung folgende Faktoren untersucht: Alter, Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Resektionsränder und Strahlentherapie.

Zunächst zum **Alter**: Nur zwischen den Randgruppen der Altersverteilung (≤ 40 bzw. ≥ 61) bestand in unserem Kollektiv beim Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch läßt

sich gerade in den ersten Jahren ein zwar geringer aber dennoch eindeutiger Unterschied zwischen den drei Altersgruppen erkennen, wobei die Überlebensprognose mit höherem Alter bei Diagnosestellung besser wurde.

Dies wird in der Literatur mehrheitlich bestätigt.^{24,73} In jungen Jahren auftretende Mammakarzinome verhalten sich häufig aggressiver, möglicherweise bedingt durch prämenopausalen Status und geringere Differenzierung. Rauschecker beschreibt konträr zu unserer Studie ein schlechteres Gesamtüberleben mit steigendem Alter.⁴⁶ Jedoch muß man den Altersfaktor mit Vorsicht betrachten: Die Lebenserwartung sinkt mit steigendem Alter auch ohne Krebsfolgen, und in Rauscheckers Studie wurden auch nicht-tumorassoziierte Todesfälle berücksichtigt. Dies steht im Gegensatz zu unserer Studie, wo, wie international üblich, nur Karzinom-assoziierte Todesfälle als Ereignis gewertet wurden.

Das Gesamtüberleben zeigte eine eindeutige Abhängigkeit von der **Tumorgröße**. Mit Ausnahme des Stadiums pT 1a, dessen Überlebenskurve aufgrund zu geringer Fallzahlen (Ereignis Tod: n=2) statistisch mit Vorsicht zu bewerten ist, verschlechterte sich das Überleben mit steigender Tumorgröße deutlich.

Diese Ergebnisse sind in Einklang mit dem derzeitigen Wissensstand in der Literatur.^{20,37,73}

Ebenso verhält es sich mit dem **Befall der Lymphknoten**. So ist zwar zwischen negativen Lymphknoten und dem Befall von 1 bis 3 Knoten nur ein tendentieller Vorteil zugunsten des negativen Nodalstatus zu erkennen, bei höherem Befall jedoch zeigt sich eine deutliche Prognoseverschlechterung. Bei geringgradigem Lymphknotenbefall, wozu ja auch eine Mikrometastasierung zählt, konnte wohl durch die axilläre Dissektion das maligne Gewebe vielfach komplett entfernt werden, so daß keine Residualzellen, die später für eine Generalisierung verantwortlich sein könnten, in der Axilla überlebten.

In der Literatur hat sich der Nodalbefall als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben vielfach bestätigt.^{19,20,37,73}

Bei dem histopathologischen **Grading** fand sich eine starke Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und Gesamtüberleben, dies wird auch von anderen Autoren beschrieben.^{19,20,37,46}

Anders hingegen beim Befall der **Resektionsränder**: Bezüglich des Gesamtüberlebens besteht kein signifikanter Vorteil bei freien Resektionsrändern. Ebensowenig gibt es hierzu eindeutige Aussagen in der Literatur.

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt sich kein prognostisch signifikanter Unterschied durch die adjuvante **Strahlentherapie**. Dies wird auch mehrheitlich in der Literatur bestätigt.^{17,20}

4.3 Rezidivfreies Überleben

Betrachtet man unser Gesamtkollektiv, so ergeben sich folgende Zahlen für die Wahrscheinlichkeit, ohne jegliches Rezidiv zu überleben: die 5-Jahres-Rate betrug 86,5%, die 10-Jahres-Rate 67,1% und die 15-Jahres-Rate 43,1%. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit lag bei 157,2 Monaten.

Tab. 45: Rezidivfreies Überleben nach BET: Vergleich mit internationalen Studien

Studie/ Institut/ Author	5 Jahre (%)	10 Jahre (%)	15 Jahre (%)
Randomisierte Studien:			
NSABP B-06/ Fisher et al. ^{21,23}	71%	63% *	50% (13 Jahre)
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano/ Veronesi et al. ⁷¹	84%	77%	
Institut Gustave-Roussy/ Sarrazin, Arrigada et al. ³	78% *	61% *	56% *
National Cancer Institute/ Jacobson, Lichter et al. ^{34,41}	80%	72%	
Prospektive, nicht random. Studien:			
German Breast Cancer Study Group/ Rauschecker et al. ⁴⁶	85% *	79% *	
Retrospektive Studien:			
Joint Center for Radiation Therapy/ Gage, Recht, et al. ²⁵	72,5%	57%	
Eigene Studie	86,5%	67,1%	43,1%

*) Werte aus Kurven entnommen

Auch beim rezidivfreien Überleben liegt unsere Studie im Bereich der Ergebnisse der veröffentlichten Studien. Natürlich muß man auch hierbei die teils unterschiedlichen Einschlußkriterien berücksichtigen.

Der Begriff "rezidivfreies Überleben" bezieht sich auf das Ereignis "Aufreten eines Rezidivs", ungeachtet dessen Lokalisation. Es wurde an dieser Stelle also nicht getrennt nach Lokalisation untersucht, was bei der Interpretation der Prognosefaktoren zu berücksichtigen ist.

Bei den **Prognosefaktoren** bezüglich des rezidivfreien Überlebens zeigte sich im Vergleich zum Gesamtüberleben außer bei den Resektionsrändern und der Strahlentherapie analoge Verhältnisse: Je jünger die Patientin zum Diagnosezeitpunkt, je größer der Tumor, je mehr befallene Lymphknoten und je undifferenzierter der Tumor, desto schlechter ist auch hier die Prognose. Der Befall der Resektionsränder ergab jedoch ein signifikant höheres Risiko für ein Rezidiv als ein freier Rand, die Werte für in-situ-Befall liegen dazwischen, sind wegen geringer Fallzahl (Ereignis Rezidiv=12) aber nur bedingt verwertbar. Auch zeigte sich, dass durch die zusätzliche Strahlentherapie der Restbrust die Rezidivwahrscheinlichkeit signifikant gesenkt werden konnte.

Diese Beobachtung ist mit der Mikrometastasierungstheorie vereinbar, wonach die lokale Therapie das Gesamtüberleben wenig, das Rezidivrisiko, und hier vorrangig das Lokalrezidiv, jedoch stark beeinflussen kann. Die Gesamtüberlebensprognose wird häufig schon vor erfolgter Lokalthherapie durch Mikrometastasen auf dem Blut- bzw. Lymphweg beeinträchtigt. Durch den selben Ansatz läßt sich die in vielen Studien nachgewiesene Tatsache erklären, wonach bei brusterhaltender Therapie durch Bestrahlung das rezidivfreie Überleben, jedoch nicht das Gesamtüberleben verbessert wird.^{17,21}

Laut Rauschecker wird das rezidivfreie Überleben hauptsächlich durch Tumorgröße und Grading beeinflusst.⁴⁶ Es existieren wenig Angaben in der Literatur zu den Prognosefaktoren bezüglich des rezidivfreien Überlebens, daher sei hier auf die Folgekapitel, wo nach Rezidivlokalisierung differenziert wird, verwiesen.

4.4 Das Erstrezidiv

Das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs galt nach brusterhaltender Therapie vielfach als Therapieversagen, obwohl inzwischen in vielen Studien gezeigt wurde, daß die brusterhaltende Operation in Verbindung mit der obligaten Bestrahlung der Restbrust kein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich eines lokoregionären Rückfalls verglichen mit der Mastektomie aufweist.^{3,21,34,46,69} Jedoch existieren bei der brusterhaltenden Therapie einige Besonderheiten bei der Rezidivierung, die im folgenden dargestellt werden.

Zunächst ein Überblick der Erstrezidivverteilung unseres Kollektivs: in 36,6% der Erstrezidive (5,2% des gesamten Kollektivs) war dies ein Lokalrezidiv, in 7,9% (1,1%) ein regionäres Erstrezidiv, und 55,4% (7,9%) der Patientinnen mit erster Remanifestierung der Krebserkrankung erlitten eine Fernmetastasierung. Bezogen auf den Zeitraum 5 bzw. 10 Jahre ergaben sich für das Lokalrezidiv 2,9% bzw. 12,6% und für das generalisierte Erstrezidiv 9,9% bzw. 20,5% Auftretensraten.

Im Vergleich mit der internationalen Literatur liegt eine Schwachstelle der Dateninterpretation in unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträumen: Je länger diese sind, desto mehr Rezidive werden sich ereignen. Insofern wären eigentlich nur identische Zeiträume untereinander vergleichbar, wie z.B. die 5-Jahres-Rate des lokal rezidivfreien Überlebens. Leider sind in einigen Studien keine Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Erstrezidivs und dessen Lokalisationen vorhanden, aus denen diese Zeiträume abgelesen werden könnten, es mußte also auf Tabellen mit uneinheitlichen Nachbeobachtungszeiträumen zurückgegriffen werden.

Rauschecker fand in seiner Untersuchung nach 8 Jahren eine Verteilung der lokalen, regionären und generalisierten Erstrezidive von 40,4% (7,5% gesamt), 5,1% (1,0%) bzw. 54,4% (10,1%).⁴⁶ Fisher berichtete in seinem Kollektiv Tumorektomie plus Bestrahlung ebenfalls nach 8 Jahren von 1,1% lokalen, 4,5% regionären und 22,7% generalisierten Erstrezidiven.²³ Bei Veronesi hatten 6,8% aller Patientinnen ein lokales und 18,5% ein generalisiertes Erstrezidiv, die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 8,5 Jahren.⁷¹ Die 5-Jahres-Rate für das Auftreten von lokalen und regionären/generalisierten Erstrezidiven betrug bei Gage 7,4% bzw. 16,6%, die entsprechenden Werte für 10 Jahre bei 13,3% und 23,1%.²⁵ Arriagada schließlich berichtet von 13,6% Lokalrezidiven und 26,1% Fernmetastasen im Laufe seiner 15-jährigen Nachbeobachtungszeit.³

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fand sich das Erstrezidiv am häufigsten als Fernmetastase und am seltensten - obwohl dies durch unterschiedlichen Definitionen nur bedingt aussagekräftig war - als regionäres Rezidiv. Die teils stark differierenden Ergebnisse liegen neben dem unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitraum in verschiedenen Einschlußkriterien der Patienten begründet. In unserer Untersuchung waren beispielsweise Patientinnen mit in-situ-Karzinomen inkludiert. Rauschecker erhielt möglicherweise verglichen mit anderen Studien weniger generalisierte Erstrezidive, weil er nur nodalnegative Frauen einschloß.

Wenn man die Inzidenz der einzelnen Rezidivlokalisationen vergleicht, fällt auf, daß Lokalrezidive auch nach Jahren noch auftreten, und die jährliche Inzidenz in unserem Kollektiv im Zeitraum von 15 Jahren eher ansteigen. Die generalisierte Erstmetastasierung weist hingegen gleichbleibende bis leicht abfallende Inzidenzen auf. Dabei muß jedoch beachtet werden, daß das jährliche Verhältnis zwischen neuauftretenden Erstrezidiven und den noch in der Nachbeobachtung verbliebenen Frauen in späteren Jahren größere Werte annimmt, weil das Nachsorgeverhalten rezidivierender Patientinnen intensiver wird.

Da jedoch ein erst nach Jahren auftretendes intramammäres Rezidiv häufig in einem bezogen auf den Primärherd anderen Quadranten liegt und teilweise einen anderen histologischen Typ aufweist, entspricht dies laut Kurtz manchmal eher einem neuen Tumorgeschehen.³⁹ Diese Vermutung wird auch von Recht geteilt.⁴⁷

Ebenfalls einen Rückgang in der jährlichen Auftretensrate generalisierter Rezidive bei eher gleichbleibender Lokalrezidivinzidenz stellten Veronesi⁷³ und Gage²⁵ fest. Gage vermutet, daß ein Lokalrezidiv, das nach mehr als 5 Jahren auftritt, wohl als neuer Primärtumor anzusehen ist. Einen Zusammenhang zwischen frühem Auftreten eines Lokalrezidivs und höherem Risiko einer Fernmetastasierung beschreibt Veronesi.⁷³

Pierquin hingegen beschrieb für Lokalrezidive eine in den ersten 4 Jahren etwa gleichbleibende Inzidenz, die in den folgenden Jahren stark abnahm.⁴⁴ Der Unterschied mag vielleicht in der Bestrahlungstechnik begründet liegen, er verwendete nämlich nach 45Gy äußerer Radiatio eine 25Gy-Boostbestrahlung mit Iridium-Implantat. Die Lokalrezidivrate in dieser Studie lag nach 15 Jahren bei 13%.

Im Vergleich zur Mastektomie, wo das Auftreten eines Lokal- bzw. Brustwandrezidivs in manchen Fällen möglicherweise einer systemischen Tumorausbreitung entspricht, und folglich kein wesentlicher Unterschied im Zeitintervall bis zum lokalen und generalisierten Erstrezidiv liegt,^{27,35,68} ergab sich in unserer Studie ein signifikant längeres Intervall bis zum lokalen Erstrezidiv. Dies wird auch von anderen Autoren bestätigt.^{3,25,48,73}

Bezüglich der Nachsorge sei hier noch eine interessante Beobachtung verschiedener Autoren erwähnt: Im Gegensatz zu einer wünschenswerten möglichst frühen Detektion eines lokalen Rezidivs und der dadurch stark beeinflussten Überlebensprognose zeigte sich bezüglich der Fernmetastasierung kein Vorteil im Überleben durch exzessive Metastasensuche und entsprechend früheren Stadien der Fernmetastasen im Vergleich zur Diagnostik bei klinischer Symptomatik.^{25,52} Bei Lokalrezidiven hingegen verschlechtert sich die Prognose mit zunehmender Rezidivgröße und axillärem Lymphknotenbefall deutlich.⁸

4.4.1 Lokale Erstrezidivierung

4.4.1.1 Abhängigkeit von Prognosefaktoren

Existieren bereits zum Zeitpunkt der Primärtherapie Faktoren, die das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs beeinflussen? Um diese Frage für unser Kollektiv zu beantworten, wurde der Zusammenhang zwischen folgenden Faktoren und dem lokalen Erstrezidiv untersucht: Alter, Tumorgöße, Nodalstatus, histopathologisches Grading, Histologie und Resektionsrandbefall.

Betrachtet man das **Alter** zum Zeitpunkt der Erstoperation, so traten bei den jüngeren Frauen (≤ 40) mit 9,1% deutlich häufiger Lokalrezidive auf als bei den über 60-Jährigen (3,6%). Dies läßt sich einerseits durch den unterschiedlichen hormonellen Zustand der Prä- bzw. Postmenopause erklären, andererseits wird den in jüngeren Jahren auftretenden Karzinomen oft eine stärkere maligne Potenz zugeschrieben. In verschiedenen Studien wurde das Alter als signifikanter Prognosefaktor für lokale Rezidivierung bestätigt.^{24,73}

Der Einfluß der **Tumorgöße** auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs scheint eher gering zu sein. So lag das Gesamtrisiko in unserem Beobachtungszeitraum bei T 2-Tumoren mit 5,8% nur geringgradig über der Rate bei Tumoren unter 2 cm (4,7%). Erst bei T 3-Tumoren verdoppelte sich die Auftretensrate auf 10,0%. Frauen mit pTis-Tumoren entwickelten in 6,7% ein lokales Erstrezidiv.

Auch die anderen Autoren fanden bei der Tumorgöße keine signifikante prognostische Relevanz für ein Lokalrezidiv.^{10,24,39,46}

Beim **Lymphknotenstatus** zeigte sich ein interessantes Bild: Die Lokalrezidivrate bei freier Axilla war mit 5,6% fast ebenso hoch wie bei Befall von 4-9 Knoten, wohingegen bei 10 und mehr befallenen Lymphknoten das Risiko auf 2,2% sank. Dies untermauert die Vermutung, wonach das Lokalrezidiv nach Brustreihaltung nicht durch eine systemische Rückstreuung von Tumorzellen verursacht wird, sondern durch verbleibende Karzinomreste im Brustgewebe.^{22,39,48}

Einstimmig wird in der Literatur der Nodalbefall als Prognosefaktor für intramammäre Rezidivierung verneint.^{10,24,39,48,73}

In unserer Studie ergab sich beim histopathologischen **Grading** zwischen Grad I und II zwar fast eine Verdoppelung der Lokalrezidivrate von 3,7% auf 6,4%, diese verringerte sich jedoch auf 5,0% bei Grad III.

Interessanterweise fand sich auch bei Rauschecker eine ähnliche Beobachtung, leider fehlt jedoch eine Erklärung: das geschätzte relative Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs betrug 1,00 bei Grad I, 1,38 bei Grad II und 1,27 bei Grad III.⁴⁶ In weiteren Studien wurde das Grading als statistisch signifikanter Prognosefaktor für eine Lokalrezidivierung angesehen.^{10,39}

Der **histologische Typus** beeinflusste die lokale Rezidivrate folgendermaßen: Das Carcinoma lobulare in situ (CLIS) nahm mit 9,1% den höchsten Rang ein, gefolgt vom Carcinoma ductale in situ (CDIS) mit 6,6%. Dies läßt sich durch die beim CLIS in bis zu 67% und beim CDIS in bis zu 30% beschriebene Multizentrität bzw. Multifokalität erklären.^{2,15} Eher hoch ist die Lokalrezidivrate beim medullären Karzinom (4,9%), bei dem eigentlich bedingt durch relativ glatte Tumorbegrenzung eine vollständige Entfernung anzunehmen wäre. Am wahrscheinlichsten liegt dieses Ergebnis in der schwierigen histologischen Einteilung begründet, wonach ein Großteil eher den atypischen medullären Karzinomen mit schlechterer Prognose zugeordnet werden müßte.⁵⁰ Im Kapitel 4.4.3.1 wird dieses Problem ausführlicher erörtert.

Die restlichen invasiven Tumoren hatten Auftretensraten von 3,5% (differenziertes Gangkarzinom), 5,3% (undifferenziertes Gangkarzinom) und 4,5% beim lobulären Karzinom, zeigten also keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des lokalen Rezidivierungsverhaltens.

Kurtz beschreibt in seiner Studie über Brusterhaltung bei verschiedenen histologischen Typen folgende 5-Jahres-Raten für des Auftreten eines Lokalrezidivs:⁴⁰ Invasives duktales Karzinom 8,8%, invasives lobuläres Karzinom 13,5%, in-situ-Karzinom (nicht weiter unterschieden) 4% und medulläres Karzinom 4%. Unsere hohe Lokalrezidivrate des duktales in-situ-Karzinoms wird von Silvenstein bestätigt.⁶¹ Er fand in einem großen Kollektiv dieses histologischen Typus 7,4% invasive Lokalrezidive. Im Gegensatz zu der oben erwähnten Studie von Kurtz bezieht sich dieser Wert, ebensowenig wie bei uns, jedoch nicht auf 5 Jahre, was einen direkten Vergleich erschwert. Gerade bei in-situ-Karzinomen ist beim Wunsch der Brusterhaltung ein sorgfältiges chirurgisches Vorgehen unbedingt notwendig, da Rezidive meist schon invasiv sind und so die primär gute Prognose verschlechtern können.^{15,16,61}

In der Studie von Bouvet, in der invasive lobuläre Karzinome untersucht wurden, fand sich eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 9,8%.⁷ Poen hingegen berichtet von 5% lokoregionärer Rezidivrate nach 5 Jahren beim lobulären Karzinom, wobei nur bei einem Drittel die Brust alleine befallen war.⁴⁵

Bei Veronesi fand sich eine doppelt so hohe Lokalrezidivrate bei invasivem duktales Karzinom mit extensiver intraduktaler Komponente (11,3%) verglichen mit invasivem duktales Karzinom alleine (5,2%) bzw. invasivem lobulären Karzinom (4,6%).⁷³ Auch andere Autoren führen das

Vorhandensein dieser extensiven intraduktalen Komponente als wichtigen Prognosefaktor für Lokalrezidive an.⁴⁸

Insgesamt zeigen sich starke Diskrepanzen bezüglich der Lokalrezidive bei den einzelnen Autoren, was einerseits auf die unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträume, andererseits aber auch auf die teils kleinen Fallzahlen der eher seltenen Histologietypen zurückzuführen ist.

Einen eindeutigen Zusammenhang sieht man bei den **Resektionsrändern**: Liegt das Risiko für ein intramammäres Rezidiv bei mikroskopisch freien Resektionsrändern bei 4,7%, so steigt es bei in-situ-Befall der Ränder auf 6,8% und bei invasivem Randbefall sogar auf 9,3% an.

In der Weltliteratur herrscht indes über das Ausmaß der Resektionsrandfreiheit keine Einigkeit: Während Fisher mikroskopisch freien Resektionsrand als ausreichend erachtet,²³ fordert Veronesi einen freien Randbereich von 2-3 cm.⁷² In verschiedenen Studien spielte die Breite des freien Randbereiches keine große Rolle, ausschlaggebend war der positive oder negative Befall des Randes.^{26,46,49,55} Bei unklaren Verhältnissen oder positivem Befall sollte jedoch unbedingt eine Nachresektion durchgeführt werden, da auch durch adäquate Bestrahlung das Risiko eines Lokalrezidivs im Vergleich zu freien Rändern noch erhöht ist.⁶¹

Schließlich sei hier noch die Abhängigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs von der Art der **Strahlentherapie** genannt. Das absolute Risiko für ein Lokalrezidiv ohne Bestrahlung lag bei 18,8 %, welches durch Hinzunahme einer Bestrahlung auf 5,6 % reduziert werden konnte. In der absoluten Risikoanalyse zeigte sich kein Vorteil durch die Addition der BOOST-Bestrahlung, betrachtet man jedoch nur die aufgetretenen Lokalrezidive, so zeigt sich ein eindeutiger Vorteil der Lokalrezidivrate zugunsten der BOOST-Bestrahlung. Der fehlende Effekt bei der Risikoanalyse mag durch die bisherige Indikationsstellung der BOOST-Bestrahlung bei hauptsächlich prognostisch ungünstigen Tumorbedingungen und einer entsprechenden Verfälschung des Kollektives erklärt sein. In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit über den positiven Einfluß der Strahlentherapie der Restbrust nach BET und die damit einhergehende signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate.^{17,21,74} In einer prospektiv randomisierten Studie mit über 5000 Mammakarzinompatientinnen im Stadium I und II verglichen Bartelink et al. die Lokalrezidivrate nach BET und adjuvanter Radiatio mit oder ohne BOOST.⁷⁸ Es konnte durch die zusätzliche Strahlentherapie eine signifikante Reduktion der 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 7,3 auf 4,3 % erzielt werden, am meisten profitierten Patientinnen unter 40 Jahren (Reduktion der 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 19,5 auf 10,2 %) von der BOOST-Bestrahlung.

4.4.1.2 Dauer bis zum lokalen Erstrezidiv

Die Zeitspanne zwischen Primäroperation und Auftreten des lokalen Erstrezidivs lag im Median bei 88,7 Monaten. Die 5-Jahres-Rate der lokalen Erstrezidivierung betrug 2,9%, die entsprechende 10- und 15-Jahres-Raten betragen 12,5% bzw. 28,9%. Da sich in der Literatur nur wenige Werte über die Zeitdauer bis zum lokalen Erstrezidiv finden, werden hier auch die kumulativen Lokalrezidivinzidenzraten berücksichtigt, die ebenfalls einen zeitlichen Verlauf darstellen: Fourquet beschreibt bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,6 Jahren als medianes Intervall 53 Monate, die 5-, 10- und 15-Jahres-Werte der Lokalrezidive lagen bei 7, 11 und 18%.²⁶ Bei Kurtz finden sich 5-, 10- und 15-Jahres-Raten von 7, 14 bzw. 18%.³⁹ Nach 5 Jahren fand Fisher 7,7% Lokalrezidive, nach 12 Jahren 10%.^{20,23} Schließlich berichtet Recht von 10% Lokalrezidiven nach 5 bzw. 16% nach 10 Jahren.⁴⁸

Ein interessanter Aspekt bezüglich der Dauer bis zum Lokalrezidiv liegt in den unterschiedlichen Lokalisationen innerhalb der Brust, die zu verschiedenen Zeitpunkten als Rezidiv auftreten: Einerseits das Rezidiv in der Nähe des Ursprungstumors bzw. das im anglizistischen Sprachraum als "marginal miss" bezeichnete Rezidiv durch unvollständige Tumorausräumung, das meist in früheren Jahren auftritt, andererseits das gehäuft in anderen Quadranten sich bildende Rezidiv, eher als ein Neuaufreten zu interpretieren, das in späteren Jahren an Häufigkeit zunimmt.^{25,39,48}

Das Zeitintervall bis zum Auftreten des Lokalrezidivs ist folglich auch ein wichtiger Prognosefaktor für das weitere Überleben bzw. die weitere Rezidivfreiheit. Je früher das Lokalrezidiv entsteht, desto aggressiver ist das Karzinomwachstum, desto höher ist das Risiko für spätere Fernmetastasierung und desto geringer wird das Gesamtüberleben sein.^{39,73} Während der ersten 2 bis 3 Jahre scheint die prognostische Relevanz des Lokalrezidivs für das Gesamtüberleben am höchsten zu sein. Entsprechend weisen später auftretende Lokalrezidive meist einen günstigen Verlauf auf, diese Frauen können häufig durch ausreichende lokale Therapie geheilt werden.

4.4.1.3 Überlebensprognose nach dem Lokalrezidiv

In unserer Studie ergab sich nach Auftreten eines intramammären Erstrezidivs eine mediane Überlebenszeit von 125,8 Monaten, also deutlich besser als nach den anderen Erstrezidivlokalisationen. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 73,2%.

Die Überlebenszeit nach einem Lokalrezidiv ist natürlich in hohem Maße abhängig vom weiteren Verlauf der Krebserkrankung. So werden Frauen ohne spätere Fernmetastasierung naturgemäß längere Überlebenszeiten aufweisen als Frauen, bei denen das Lokalrezidiv der Beginn einer systemischen Tumorausbreitung war.

Es existieren in der Literatur nur wenige Angaben bezüglich des Gesamtüberlebens nach lokalem Erstrezidiv bei brusterhaltender Therapie. So berichtet Veronesi von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 68,9%.⁷³ Cajucom fand in seiner Untersuchung einen 5-Jahres-Wert von 65% nach Salvage-Mastektomie.⁸

Grundsätzlich ist die Prognose eines Lokalrezidivs nach Brusterhaltung günstiger als bei Brustwandrezidiven nach Mastektomie, die möglicherweise schon einer Generalisierung entsprechen. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen hier nur mehr zwischen 18 und 32%.^{31,39}

4.4.2 Regionäre Erstrezidivierung

Aufgrund der geringen Fallzahl (n=16) eines Erstrezidivs im Bereich der axillären Lymphknoten lassen sich keine statistisch verwertbaren Aussagen machen. Auch in der Literatur wurde äußerst selten davon berichtet. Desweiteren waren regionäre Erstrezidive meist entweder unter lokalen oder unter generalisierten Rezidiven subsummiert.

Wurden die unterschiedlichen Erstrezidivlokalisationen miteinander bezüglich der Dauer bis zum Erstrezidiv und des darauf folgenden Überlebens verglichen, so nahm das regionäre Erstrezidiv meist eine Mittelstellung ein. Dies wurde auch von Recht beschrieben.⁴⁸

4.4.3 *Generalisierte Erstmetastasierung*

4.4.3.1 **Abhängigkeit von Prognosefaktoren**

Hinsichtlich der generalisierten Erstmetastasierung wurden in unserer Studie folgende Prognosefaktoren auf ihre Relevanz hin untersucht: Alter, Tumorgröße, Nodalstatus, histopathologisches Grading, histologischer Typus und Resektionsrandbefall.

Betrachtet man das **Alter**, so verhält sich das Risiko für eine Generalisierung indirekt proportional zum Diagnosealter: Mit 11,8% lag das höchste Risiko für eine Generalisierung wie erwartet bei der Gruppe der Unter-41-jährigen. War die Patientin älter als 60 Jahre, so betrug ihr Risiko für eine Fernmetastasierung als Erstrezidiv nur mehr 5,3%.

Dieser Prognosefaktor wird in der Literatur von anderen Autoren bestätigt.^{22,73}

Im allgemeinen wird bei frühem Auftreten von Brustkrebs mit einem aggressiveren Verlauf und entsprechend häufigerem Auftreten von Fernmetastasen gerechnet.⁷³

Beim **Tumorstatus** sieht man einen eindeutigen Zusammenhang zwischen steigender Tumorgröße und Fernmetastasierung. Dieselbe Beobachtung wurde vielfach beschrieben, unter anderem auch von Fisher und Veronesi.^{22,73}

Ebenso verhält es sich beim **Nodalstatus**, wo das Risiko für eine Generalisierung proportional mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten zunimmt. Auch dieser klassische Prognosefaktor ist seit langem anerkannt.^{19,22,73}

Entsprechendes findet sich beim **Grading**: Je undifferenzierter der Tumor, desto häufiger kam es zu einer Fernmetastasierung. Das histopathologische Grading hat auch in der internationalen Literatur einen hohen Stellenwert bezüglich der Prognose.^{19,73}

Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der **Histologie** ein weniger eindeutiges Bild: So liegt das Risiko für eine Generalisierung bei in-situ-Tumoren per definitionem bei 0, was auch in unserer Studie beobachtet wurde. Die Auftretensrate steigt mit differenziertem (5,8%), lobulärem (8,3%) und undifferenziertem Gangkarzinom (9,3%) jedoch nur leicht an, so daß sich keine statistisch relevanten Unterschiede erkennen lassen. Erstaunlicherweise hat das medulläre Karzinom mit 9,8% Auftretensrate in unserem Kollektiv ein hohes Generalisierungsrisiko, obwohl ihm in der Regel ein besonders benigner Verlauf zugeschrieben wird. Das mag durch die schwierige histologische Zuordnung begründet sein; laut der Studie von Ridolfi⁵⁰ erfüllten nur 29% aller ursprünglich als medulläres Karzinom bezeichneten Präparate die strengen Einschlußkriterien, der

Rest wurde unter atypischem medullären Karzinom mit schlechterer Prognose eingeordnet. Auch Rigaud wies in seiner Studie die mangelnde Übereinstimmung verschiedener Pathologen bei der Diagnose nach.⁵¹ Möglicherweise spielt die Zusammenfassung der medullären Karzinome und der medullären Karzinome mit lymphoidem Stroma eine Rolle. Jedoch zeigt sich bei Betrachtung nur der zweiten Gruppe (medulläre Karzinome mit lymphoidem Stroma) in unserer Studie ein Fernmetastasierungsrisiko von 11,1%, welches sogar noch höher liegt. Abgesehen davon fand Ridolfi jedoch keine nennenswerten Unterschiede bezüglich des Fern-metastasierungsverhaltens zwischen typischen, atypischen und nicht-medullären Karzinomen.⁵⁰

In der Untersuchung von Veronesi war das Risiko einer Generalisierung bei "anderen Histotypen" (wozu v.a. das medulläre Karzinom zählt) im Vergleich zu infiltrierenden duktalem, lobulären sowie duktalem Karzinomen mit extensiver intraduktalen Komponente halbiert.⁷³

Beim **Resektionsrandbefall** zeigen sich in der Generalisierungsrate nur geringe Unterschiede zwischen freien (8,1%) und invasiv befallenen Rändern (10,3%), lediglich bei intraduktalem Randbefall besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit (4,5%) für Fernmetastasierung. Dies bestätigt die Annahme, daß die Freiheit der Resektionsränder zwar für die lokale Kontrolle von großer Bedeutung ist, die Generalisierung der Krebserkrankung und somit das Gesamtüberleben jedoch weniger stark beeinflusst.^{26,62,72} Auch in der Literatur wird der Resektionsrandbefall nicht als Prognosefaktor angeführt.

Stellt man das Auftreten eines generalisierten Erstrezidivs in Beziehung zur **Strahlentherapie**, so zeigt sich in unserer Erhebung erstaunlicherweise eine Erhöhung des absoluten Risikos durch Addition der Bestrahlung von 4,0 auf 7,6 %, durch Hinzufügen der BOOST-Bestrahlung sogar auf 10,6 %. Dies mag vielleicht in der erhöhten Anzahl lokaler Erstrezidive bei Verzicht auf Radiatio nach BET begründet liegen oder auch in der Selektion prognostisch ungünstigerer Subgruppen, die einer BOOST-Bestrahlung zugeführt wurden, wie z.B. das Vorhandensein von Lymphangiosis carcinomatosa. In prospektiv randomisierten Studien, in denen eine weitgehende Ausgeglichenheit solcher Verzerrungen gewährleistet ist, zeigte sich bislang kein Einfluß auf Fernmetastasierung.^{20,74,78}

Epstein fand in seiner Analyse über Prognosefaktoren nach BET folgende Risikofaktoren für eine Generalisierung:¹⁹ positiver Lymphknotenstatus, histopathologisches Grading, Nekrose im Tumorsektat und Eindringen in Lymphgefäße (peritumoröse lymphatische Invasion).

Bei Veronesi ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem Risiko für Generalisierung nach BET und den Faktoren Alter, Tumorgröße, Anzahl der befallenen Lymphknoten, peritumoröse lymphatische Invasion und dem histologischen Typ.⁷³

Ansonsten beziehen sich in der Literatur die meisten Ausführungen über Prognosefaktoren für Fernmetastasierung auf Mastektomie als Primärtherapie.

4.4.3.2 Allgemeiner Überblick

Bezüglich der Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidivierung zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Paare Lunge/Leber, Leber/Knochen und Hirn/Knochen. Mit 50,4 Monaten dauerte es im Schnitt am längsten bis zum Knochenbefall, gefolgt vom Lungenbefall mit 41,4 Monaten im Median. Deutlich kürzer war die zeitliche Distanz bei Leber- und Hirnmetastasierung mit 22,9 bzw. 25,8 Monaten. Kamby machte dieselbe Beobachtung.³⁵

Bezüglich des medianen Überlebens nach Erstrezidiv ergaben sich bei uns folgende Werte: 16,3 Monate für alle generalisierten Erstrezidive zusammen, 26,0 Monate nach Knochenbefall, 14,7 nach Lungen-, 12,7 nach Hirn- und nur 6,3 Monate nach Leberbefall, mit jeweils den selben signifikanten Unterschieden wie bei der Dauer zum Erstrezidiv. Obwohl bei unserer Beobachtung die Lebermetastasen bezüglich medianem Überleben und Dauer bis zu deren Auftreten am schlechtesten abschneiden, muß man dies aufgrund der statistisch unzureichenden Anzahl der Hirnmetastasen relativieren, welche in der Literatur die schlechteste Prognose aufweisen. So lagen bei Lionetto die medianen Überlebenszeiten nach Hirnmetastasierung als Erstrezidiv bei 9 Monaten, verglichen mit 17, 19 und 33 Monaten bei Lungen-, Leber- bzw. Knochenmetastasierung.⁴² Auch Clark, der unter insgesamt 1015 rezidivierenden Patientinnen besonderes Augenmerk auf den Ort der Erstmetastasierung legte, beschreibt eine ähnliche Reihenfolge beim medianen Überleben:⁹ Knochen (19 Monate), Lunge (14 Monate), Leber (10 Monate) und Hirn (6 Monate).

Selbstverständlich hängt die Überlebensdauer nach Auftreten eines Rezidivs auch von der evtl. durchgeführten Rezidivtherapie ab. Hierauf wird in unserer Studie jedoch nicht gesondert eingegangen, ebensowenig auf später auftretende Folgemetastasen.

4.4.3.3 Lungenmetastasierung

Wenn hier wie in den meisten Studien Lungenmetastasen als Gesamtheit der Lungenparenchym- und Pleurametastasen zusammengefaßt werden, ergibt sich für unser Kollektiv eine mediane Überlebenszeit nach Rezidivierung von 14,7 Monaten, der Anteil am Gesamtkollektiv betrug 2,3%, der Anteil an allen Rezidiven 15,8%. In der Studie von Clark betrug die mediane Überlebenszeit 14 Monate, wobei 19% aller Erstrezidive die Lunge betrafen.⁹ Lionetto fand den Überlebensmedian bei 17 Monaten und einen Anteil der Lungenerstmetastasierung unter allen Erstrezidiven von 20,5%.⁴² Auch bei den auf das Gesamtkollektiv bezogenen Häufigkeiten liegt

unsere Studie gut im Vergleich: Veronesi⁷³ beschreibt eine Rate von 3,0%, Sevela⁵⁸ von 3,8% und Hietanen³¹ von 9,4%, jeweils als Erstrezidive, wobei natürlich die unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten und die außer bei Veronesi als chirurgische Ersttherapie durchgeführte Mastektomie mit fortgeschritteneren Stadien berücksichtigt werden müssen. Als interessante Anmerkung sei hier noch die Studie von Harris erwähnt, der das Metastasierungsverhalten von invasivem lobulären und duktalem Karzinom untersuchte und bezüglich der Lungenmetastasierung ein signifikant häufigeres Ereignis bei duktalem Karzinomen fand, welches sich jedoch nicht erklären ließ.³⁰

4.4.3.4 Lebermetastasierung

In unserem Patientengut trat eine Lebermetastasierung als Erstrezidiv in 1,1% des Gesamtkollektivs und mit 7,9% anteilmäßig an der Erstmetastasierung auf. Die mediane Überlebenszeit nach Metastasierung betrug 6,3 Monate.

In der Literatur liegen die Anteile der primären Lebermetastasierung bezogen auf das Gesamtkollektiv zwischen 1%¹¹ und 4,6%³¹, die entsprechenden Werte bezogen auf alle Rezidivlokalisationen zwischen 3%¹¹ und 15%³⁵.

Es finden sich mediane Überlebenszeiten von 3 Monaten bei Coleman,¹¹ 10 Monaten bei Clark⁹ und Hietanen³¹ und 19 Monaten bei Lionetto.⁴² Diese Diskrepanzen liegen wohl hauptsächlich in der relativ kleinen jeweiligen Kollektivgröße begründet.

4.4.3.5 Hirnmetastasierung

In unserem Kollektiv erlitten 3 Patientinnen eine Hirnmetastase als Erstrezidivierung, was 0,2% aller Patientinnen und 1,5% aller Erstrezidive entspricht. Das mediane Überleben lag bei 12,7 Monaten. Aufgrund der äußerst geringen Fallzahl soll hier nur ein kurzer Abriss der Literatur, die sich hauptsächlich auf primär mastektomierte Frauen bezieht, gegeben werden. So schwankt die auf das Gesamtkollektiv bezogene Rate der Hirnmetastasen als Erstrezidiv zwischen 0,5% bei Veronesi,⁷³ hier übrigens nach BET, und 1,2% bei Hietanen.³¹ Die mediane Überlebenszeit nach Erstrezidiv betrug bei Sparrow⁶³ 5,9 Monate, bei Clark⁹ 6 Monate und bei Lionetto⁴² 9 Monate. Insgesamt ergibt sich eine sehr schlechte Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen.

4.4.3.6 Knochenmetastasierung

Von unserem Gesamtkollektiv erlitten 2,7% der Frauen eine ossäre Erstmetastasierung, bezogen auf alle Primärmetastasen sind dies 18,8%. Die mediane Dauer bis zum Auftreten der Knochenmetastasen betrug 50,4 Monate, die mediane Überlebenszeit danach 26,0 Monate.

Nach dem Lokalrezidiv war die Knochenmetastasierung am zweithäufigsten, bezogen auf die Überlebensprognose befand sie sich an dritter Stelle nach Lokal- und regionärem Rezidiv, vor allen anderen generalisierten Metastasen.

Es zeigten sich zwischen singulärem und multiplem Befall keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer bis zum Auftreten und des Überlebens nach ossärer Metastasierung.

Knochenmetastasen nehmen häufig einen protrahierten Verlauf, und in vielen Fällen bleibt die Erkrankung zunächst für längere Zeit auf das Skelettsystem begrenzt.^{11,56}

Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten findet man in der Literatur folgende Häufigkeitsangaben: nach BET 2,8%⁶⁹ bzw. 6,2%⁷³ und nach größtenteils Mastektomie 8,0%^{11,57} bzw. 10,5%³¹ als Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ossären Erstrezidivierung.

Die Häufigkeitsangaben innerhalb der Erstrezidivlokalisationen liegen in der Literatur zwischen 24%¹¹ und 39,8%.⁹

Sherry berichtet von einem langen Intervall zwischen Primäroperation - in seinem Fall Mastektomie - und dem Auftreten der ossären Metastasierung, im Median 38 Monate, was einen Indikator für eine langsam wachsende Krebserkrankung darstellt.⁵⁹

Die Literaturwerte bezüglich des medianen Überlebens nach ossärer Erstrezidivierung betragen 19 Monate bei Clark,⁹ 20 Monate bei Coleman,¹¹ 22 Monate bei Hietanen,³¹ 23,1 Monate bei Sevela⁵⁸ bzw. 33 Monate bei Lionetto.⁴²

In den Studien von Stewart,⁶⁵ Coleman¹¹ und Clark⁹ ergab sich eine vom Östrogenrezeptor abhängige Metastasenlokalisation, wonach Östrogenrezeptor-positive Tumoren tendentiell häufiger in Knochen, Östrogenrezeptor-negative eher in Leber oder Zentrales Nervensystem erstmetastasieren würden. Verbunden mit der allgemein besseren Überlebensprognose Östrogenrezeptor-positiver Tumoren bzw. dem besseren Ansprechen auf Therapie läßt sich der relativ günstige Verlauf der ossären Metastasierung zumindest teilweise erklären.^{12,37}

4.4.3.7 Zusammenfassender Vergleich der generalisierten Erstrezidivierung nach BET und Mastektomie

Hier stellt sich nun die Frage, ob ein unterschiedliches Metastasierungsverhalten nach brusterhaltender Therapie und Mastektomie zu erkennen ist, und inwieweit sich die Prognosefaktoren und der Verlauf unterscheiden.

Einen wichtigen Beitrag hierzu liefert Epstein, der nach sorgfältiger Analyse der Prognosefaktoren für Generalisierung nach BET zu dem Schluß kam, daß diese Faktoren - anders als beim Lokalrezidiv - unabhängig von der lokalen Therapie sind.¹⁹ Er stützt sich dabei auf die heutzutage anerkannte Hypothese, wonach Fernmetastasierung durch eine schon vor Primärtherapie erfolgte Mikrometastasierung zustande kommen kann und durch eine lokale Therapie folglich nicht besonders beeinflusst wird.^{19,22} Auch Fisher fand in der NSABP B-06-Studie keinen Unterschied im Fernmetastasierungsverhalten bzw. dessen Prognosefaktoren zwischen den drei Studienarmen.²¹

Generell liegen die Ergebnisse unserer Studie im Bereich der internationalen Fachpublikationen. So stimmen die meisten medianen Überlebenszeiten gut mit anderen Studien überein, nur bei der Hirnmetastasierung weicht unser Ergebnis etwas ab, was jedoch durch die geringe Fallzahl (n=3) relativiert werden muß.

Die Häufigkeiten der einzelnen Erstrezidive liegen oft am unteren Rand der veröffentlichten Studien. Dies könnte durch vier Ursachen bedingt sein:

- Erstens liegen jeweils unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume vor, die einen Vergleich der Rezidivanzahl erschweren.
- Zweitens handelt es sich bei den brusterhaltend operierten Patientinnen oft um prognostisch günstigere Stadien im Vergleich zu den Mastektomie-Studien (fehlende Randomisation).
- Drittens wurden in unseren Untersuchungen auch Patientinnen mit in-situ-Karzinom berücksichtigt.
- Und viertens wurden in unserer Studie alle zum Operationszeitpunkt schon metastasierten Frauen ausgeschlossen, in der Literatur häufig aber mitberücksichtigt.

4.5 Posttherapeutische Komplikationen

Betrachten wir zunächst die unmittelbar mit der Operation einhergehenden Komplikationen: In unserem Patientengut lag hier die meist punktionspflichtige **Serombildung** mit 10,5% an der Spitze; in diesem Wert sind auch Lymphzysten enthalten, zur Vereinfachung wurden beide gekammerten Lymphabflußkomplikationen zusammengefaßt. In anderen Studien findet sich ein Serom zwischen 4% bei Siegel⁶⁰ und 26,8% bei Tejler,⁶⁶ wobei erstaunlicherweise das auffallend niedrige Ergebnis bei Siegel ohne Verwendung von axillären Drainagen erreicht wurde. Über die optimale Verweildauer der Drainagen herrschen indes unterschiedliche Meinungen: So empfiehlt Vinton⁷⁵ (18% Risiko), erst bei täglichem Ausflußvolumen unter 30 ml die Drainage zu entfernen, während bei Tejler⁶⁶ das Auftreten von Seromen nicht durch die Verweildauer der Drainagen beeinflusst wurde. Harder berichtet von einer positiven Korrelation zwischen Serom-Bildung und Alter, Brustgröße, Hypertension, frühem Beginn der Physiotherapie und interessanterweise dem Fehlen einer perioperativen Thromboseprophylaxe mit Heparin.²⁸

Als zweithäufigste postoperative Komplikation trat in unserer Studie ein **Hämatom** mit 5,5% Risiko auf, ein Ergebnis, das sich gut mit den in der internationalen Literatur veröffentlichten Werten, die zwischen 4,2% bei Tejler⁶⁶ und 8% bei Vinton⁷⁵ schwanken, deckt. Harder empfiehlt zur Vermeidung von Hämatomen eine direkt über dem Tumor liegende und zur Mamille konzentrische Schnittführung, mit optimaler Sicht auf das Operationsfeld.²⁸

Ein weiterer Zwischenfall nach brusterhaltender Chirurgie ist die **Wundinfektion** bzw. der Abszeß, welche sich in unserem Kollektiv in 4,0% der Fälle fand. Sicherlich auch abhängig von unterschiedlichen Infekt-Definitionen traten diese Komplikation zwischen 1,1% bei Harder²⁸ und 13% bei Vinton⁷⁵ auf. Als einzigen signifikanten Risikofaktor für eine Infektion beschreibt Vinton die Adipositas.⁷⁵

Als sowohl postoperative als auch postradiäre Komplikation gilt das **Lymphödem** des ipsilateralen Arms, welches oft als schwerwiegendste und die Lebensqualität der Patientin stark einschränkende Komplikation der brusterhaltenden Therapie angesehen wird.¹⁸ In unserem Kollektiv lag das Risiko für ein Lymphödem bei 6,5%, wobei hier hauptsächlich Armumfangsdifferenzen unter 2 cm beobachtet wurden. In anderen Studien wurden Häufigkeiten zwischen 3,1% bei Veronesi⁷¹ und 20% bei DeMoss¹⁴ angegeben. Jedoch muß hier berücksichtigt werden, daß gerade in älteren Studien (vor ca.1985) die Axillarregion meist routinemäßig bestrahlt wurde.

Engel et al. berichten von Lymphödemen von 6,4% bei Umfangsdifferenzen von >3 cm und 16,7% bei kleineren Differenzen.¹⁸ Aufgrund von stark uneinheitlichen Definitionen entwickelten sie einen strengen Lymphödem-Score, der die Umfangsdifferenzen, die subjektiven Beschwerden sowie die Notwendigkeit einer Physiotherapie bewertet. Ein Grund für die relativ geringe Lymphödeme in unserem Patientengut mag das oft verzögerte Auftreten und die damit verbundene Schwierigkeit bei der Dokumentation sein. So berichtet Kindermann von einer medianen Auftretenszeit von 4,7 Monaten post operationem.³⁸ Nach der Studie von Engel wurde die Entwicklung eines Lymphödems durch folgende Faktoren negativ beeinflusst:¹⁸ Radikalität der axillären Lymphonodektomie, postoperative Bestrahlung der Axilla, adjuvante Chemotherapie und postoperative Wundheilungsstörungen.

Als reine postradiäre Komplikation führte in unserem Kollektiv das **Erythem** mit 15,1% betroffener Patientinnen. Erfahrungsgemäß bildet sich diese typische Strahlenwirkung nach Beendigung der Radiatio bald zurück. Anton berichtet inklusive Teleangiektasien von einer Erythemrate von 24%, wobei hier jedoch auch geringgradige Ausprägungen mitgezählt wurden.¹

Mit 12,6% Auftretensrate war das **Mammaödem** die zweithäufigste Komplikation nach Radiatio. Laut Kindermann bildet sich dieses Ödem - ähnlich dem Armlymphödem - in Korrelation zum Ausmaß der axillären Lymphonodektomie, meist auf dem Boden eines postoperativ gering ausgeprägten Ödems, welches durch die Strahlentherapie exazerbiert.³⁸ In der Studie von Engel wurde in 15,3% der Fälle ein ausgeprägtes Hautödem der Brust beobachtet.¹⁸

An radiogenen Nebenwirkungen sei hier noch die klinisch auffällige **Fibrose/Sklerose** der Restbrust erwähnt, die in unserer Beobachtung 5,1% ausmachte. Bei Anton war in 48% der Fälle eine Mammafibrose radiologisch nachweisbar, jedoch nur 10% der Frauen wiesen eine klinisch ausgeprägte Fibrosierung auf.^{1,18} Dies hat Konsequenzen in der Lokalrezidivdiagnostik, wo durch Sklerosierung leicht ein falsch positives Resultat in der Mammographie vorgetäuscht werden kann, weswegen Anton vor allem für das erste postoperative Jahr zusätzlich den Ultraschall zur Rezidivdiagnostik empfiehlt.¹

Schließlich erlitten 23 Patientinnen unseres Kollektivs (1,8%) als extramammäre Strahlenkomplikation eine **Strahlenpneumonitis** und/oder **Lungenfibrose**, welche röntgenologisch nachgewiesen wurde. Anton berichtet von 10% klinisch stummen Lungenfibrosen geringen Ausmaßes.¹ Symptomatische Strahlenpneumonitiden ereigneten sich bei Harris in 0,8% der Fälle, in Korrelation zur Strahlendosis.²⁹

Neben den beschriebenen Komplikationen der brusterhaltenden Therapie dürfen selbstverständlich die **unbefriedigenden kosmetischen Ergebnisse** nicht vergessen werden, die häufig auf ungeeignetem Brust-/Karzinomgrößenverhältnis, mangelhafter Hautinzision und schlechter Bestrahlungstechnik bzw. Toleranz basieren.²⁸ Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch nicht näher darauf eingegangen.

4.6 Ausblick

Das Therapiekonzept der Brusterhaltung beim Mammakarzinom hat sich in den letzten Jahrzehnten in einer Vielzahl von Studien als effektiv herausgestellt, im klinischen Alltag bewährt und sich vor allem auch bei von Brustkrebs betroffenen Patientinnen einer guten Akzeptanz erfreut.

In vielen Fällen kann hierdurch, da die Angst der betroffenen Frau vor einer Verstümmelung vermindert ist, eine Diagnosestellung in früheren und prognostisch günstigeren Stadien ermöglicht werden.⁶⁴

Die Therapiemodalität der Brusterhaltung wird auch in Zukunft den Trend zu weniger Invasivität fortsetzen. Wichtigstes Ziel ist, den erforderlichen operativen Eingriff so schonend und gering wie möglich bei maximal nötiger onkologischer Sicherheit zu gestalten.

So laufen momentan mehrere Therapiestudien zum Konzept des axillären "sentinel lymphnode", wo durch die färberische oder radioaktive Darstellung des Wächterlymphknotens und dessen Schnellschnittuntersuchung die Indikation zur kompletten axillären Dissektion auf diejenigen Fälle mit Lymphknotenbefall beschränkt werden soll.

Außerdem gibt es inzwischen Ansätze zur Bestimmung von low risk Untergruppen, bei denen auf die sonst obligate Bestrahlung der Restbrust verzichtet werden kann.

Mit Hilfe einer neoadjuvanten Chemotherapie kann heute schon durch präoperative zytostatische Reduktion der Tumormasse eine Brusterhaltung in vielen Fällen erreicht werden, welche früher aufgrund von zu großer Tumorausdehnung oder ungünstiger Lokalisation für diese Methode nicht in Frage kamen.

Nicht zuletzt wird es in Zukunft möglich sein, durch perioperativen Nachweis von Mikrometastasen oder anderen Markersubstanzen die Prognose der betroffenen Patientinnen besser einzuschätzen und dementsprechend die weitere Therapie zu gestalten.

Longitudinale Beobachtungsstudien, wie die vorliegende Arbeit, sind in der Lage, einen wichtigen Beitrag zur Qualitätskontrolle und auch Qualitätssicherung zu liefern. Gerade etablierte Therapien erfordern in regelmäßigen Abständen eine retrospektive Evaluierung. In Zukunft wird es verstärkt wichtig sein, diese Qualitätskontrolle und Sicherung auch im Rahmen von multivariaten Klinikvergleichen zu gewährleisten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die brusterhaltende Therapie beim Mamma-Karzinom erwies sich in zahlreichen in den letzten Jahrzehnten durchgeführten Studien der Mastektomie als ebenbürtig. Dennoch erfordert auch eine etablierte Therapie in regelmäßigen Zeitabständen eine retrospektive Evaluierung, um gegebenenfalls Schwachstellen dieser Behandlung aufzudecken und so den zukünftigen Therapieerfolg zu optimieren.

Von 1963 bis 1996 wurden an der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie der I. Frauenklinik der Universität München 1416 Patientinnen mit Mammakarzinom brusterhaltend therapiert. Die Behandlung bestand aus Tumorektomie plus axillärer Dissektion mit anschließender Bestrahlung der Restbrust von 50 Gy.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie zur Therapiekontrolle wurde der Krankheitsverlauf dieser Frauen ausgewertet, wobei besonders auf das Erstrezidiv, dessen jeweilige Prognosefaktoren und die therapieassoziierten Komplikationen eingegangen wurde.

Das mediane Follow-up lag bei 49,0 Monaten.

Die Gesamtüberlebensrate in unserem Kollektiv betrug 90,5% nach 5 Jahren bzw. 79,4% nach 10 Jahren, das rezidivfreie Gesamtüberleben lag nach 5 Jahren bei 86,5% und nach 10 Jahren bei 67,1%.

Als Prognosefaktoren bezüglich des rezidivfreien Überlebens bestätigten sich Alter, Tumorgroße, Nodalstatus, histopathologisches Grading, Befall der Resektionsränder und Strahlentherapie. Für das Gesamtüberleben ergaben sich mit Ausnahme des Befalls der Resektionsränder und der Strahlentherapie die gleichen Risikofaktoren.

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit erlitten 202 Patientinnen (14,2%) ein Erstrezidiv. Hierbei handelte es sich bei 5,2% um ein Lokalrezidiv, bei 1,1% um ein Regionärrezidiv, und bei 7,9% trat das Erstrezidiv als generalisierte Metastasierung auf.

Bezogen auf die Erstrezidivierung verteilten sich die generalisierten Rezidive folgendermaßen: In 18,8% fand sich ein Knochenbefall, in 15,8% war die Lunge betroffen, 7,9% der Frauen erlitten eine Lebermetastasierung und bei 1,5% war das Zentrale Nervensystem in Form einer Hirnmetastasierung befallen.

Die einzelnen Rezidivlokalisationen unterschieden sich jeweils durch die Dauer bis zum Auftreten, durch ihre Überlebenszeiten sowie durch Prognosefaktoren untereinander.

So traten die generalisierten Erstrezidive im Schnitt früher als die Lokalrezidive auf (45,3 versus 88,7 Monate im Median), wobei die jährliche Inzidenz der Fernmetastasen nach dem siebten postoperativen Jahr leicht abnahm, die Inzidenz der Lokalrezidive jedoch anstieg.

Das Überleben nach einem Erstrezidiv hing stark von der Rezidivlokalisation ab: Patientinnen mit einem Lokalrezidiv zeigten eine mediane Überlebenszeit von 125,8 Monaten, mit einem regionären Erstrezidiv von 66,1 Monaten, und mit einem generalisierten Erstrezidiv von 16,3 Monaten. Hierbei wurde die Knochenmetastasierung im Durchschnitt 26,0 Monate, die Lungenmetastasierung 14,7 Monate, die Hirnmetastasierung 12,7 Monate und die Lebermetastasierung 6,3 Monate überlebt.

Als eindeutige Prognosefaktoren für ein Lokalrezidiv erwiesen sich Alter, Resektionsrandbefall und Bestrahlung. Nicht-invasive Karzinome hatten ein relativ hohes Lokalrezidivrisiko.

Bei der generalisierten Metastasierung konnten Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstatus und histopathologisches Grading als Prognosefaktoren bestätigt werden.

Als Komplikationen der brusterhaltenden Therapie fanden sich einerseits operative Nebenwirkungen wie Serom (10,5%), Hämatom (5,5%) und Wundinfektion (4,0%), andererseits durch Bestrahlung hervorgerufene Nebenwirkungen wie Erythem (15,1%), Mamma-Ödem (12,6%), Epidermiolyse (6,3%), Pigmentstörungen (6,2%) und Sklerose/Fibrose (5,1%). Ein Lymphödem als Folge beider Therapiemaßnahmen entwickelte sich bei 6,5% der Patientinnen.

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse die in prospektiven sowie retrospektiven Studien sich als effektiv herausgestellte Therapiemethode der Brusterhaltung beim Mammakarzinom, bei der bei sorgfältiger Durchführung ohne Verstümmelung wie bei einer Mastektomie dennoch entsprechend gute Überlebensraten sowie ein geringes Lokalrezidivrisiko erreicht werden können. Es muß auch noch nach Jahren mit meist intramammären Spätrezidiven gerechnet werden. Grundsätzlich wird das Gesamtüberleben durch Auftreten eines Lokalrezidivs jedoch wenig beeinflusst. Die Gesamtprognose beim Brustkrebs scheint also nicht so sehr durch die lokale Therapie, sondern vielmehr durch die bereits frühzeitig in Form von Mikrometastasen in die Peripherie gestreuten Tumorzellen und die daraus folgende Generalisierung bestimmt zu sein.

6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Entwicklung des operativen Vorgehens zwischen 1960 und 1996	14
Abb. 2: Nachbeobachtungszeit unseres Patientengutes in Jahren	15
Abb. 3: Altersverteilung der BET-Patientinnen	16
Abb. 4: Endokriner Status bei Diagnosestellung	17
Abb. 5: Verteilung des Tumorstadiums	18
Abb. 6: Tumorlokalisierung	19
Abb. 7: Histologisches Grading	21
Abb. 8: Anzahl befallener Lymphknoten	24
Abb. 9: Postoperative Komplikationen nach BET	27
Abb. 10: Komplikationen nach Bestrahlung der Brust	28
Abb. 11: Überlebensraten des Gesamtkollektivs nach BET	31
Abb. 12: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Alter	32
Abb. 13: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1-4).....	33
Abb. 14: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1a-c)	34
Abb. 15: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	35
Abb. 16: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Grading	36
Abb. 17: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT1 N0 in Abhängigkeit vom Grading	37
Abb. 18: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT1 N1 in Abhängigkeit vom Grading	38
Abb. 19: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT2 N0 in Abhängigkeit vom Grading	39
Abb. 20: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT2 N1 in Abhängigkeit vom Grading	40
Abb. 21: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung	41
Abb. 22: Rezidivfreiheit nach BET	42
Abb. 23: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Alter	43
Abb. 24: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1-4).....	44
Abb. 25: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1a-c).....	45
Abb. 26: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	46
Abb. 27: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Grading	47
Abb. 28: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT1 N0 in Abhängigkeit vom Grading	48
Abb. 29: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT1 N1 in Abhängigkeit vom Grading	49
Abb. 30: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT2 N0 in Abhängigkeit vom Grading	50
Abb. 31: Überlebensraten nach BET beim Stadium pT2 N1 in Abhängigkeit vom Grading	51
Abb. 32: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Resektionsrand	52
Abb. 33: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Bestrahlung	53
Abb. 34: Dauer bis zum Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung	55
Abb. 35: Jährliche Inzidenzrate der lokalen und generalisierten Erstrezidive	56
Abb. 36: Überlebensraten nach Auftreten des Erstrezidivs	57
Abb. 37: Dauer bis zum lokalen Erstrezidiv	60
Abb. 38: Kumulative Inzidenz des lokalen Erstrezidivs	61
Abb. 39: Überlebensraten nach lokalem Erstrezidiv	62
Abb. 40: Abhängigkeit des Lokalrezidivs von der Strahlentherapie.....	66
Abb. 41: Dauer bis zum regionären Erstrezidiv	67
Abb. 42: Überlebensraten nach regionärem Erstrezidiv	68
Abb. 43: Dauer bis zum generalisierten Erstrezidiv	70

Abb. 44: Kumulative Inzidenz des generalisierten Erstrezidivs	71
Abb. 45: Überlebensraten nach generalisiertem Erstrezidiv	72
Abb. 46: Dauer bis zum Auftreten der Lungenmetastasierung	77
Abb. 47: Überlebensraten nach Lungenmetastasierung	78
Abb. 48: Dauer bis zum Auftreten der Lebermetastasierung	79
Abb. 49: Überlebensraten nach Lebermetastasierung	80
Abb. 50: Dauer bis zum Auftreten der Knochenmetastasierung	83
Abb. 51: Überlebensraten nach Auftreten der Knochenmetastasierung	84
Abb. 52: Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive	85
Abb. 53: Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive	87

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Tumorgrößen-Verteilung	18
Tab. 2: Tumorlokalisation	19
Tab. 3: Histologische Verteilung	20
Tab. 4: Histologisches Grading	21
Tab. 5: Resektionsrandbefall	22
Tab. 6: Hormonrezeptoren	22
Tab. 7: Lymphknotenstatus	23
Tab. 8: Operatives Vorgehen	25
Tab. 9: Postoperative adjuvante Therapie	25
Tab. 10: Postoperative Komplikationen	27
Tab. 11: Komplikationen nach Bestrahlung der Brust	28
Tab. 12: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen	30
Tab. 13: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Alter: log-rank-Test	32
Tab. 14: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße: log-rank-Test	34
Tab. 15: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Nodalstatus: log-rank-Test	35
Tab. 16: Überlebensraten nach BET in Abhängigkeit vom Grading: log-rank-Test	37
Tab. 17: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Alter: log-rank-Test	43
Tab. 18: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit von der Tumorgröße: log-rank-Test	45
Tab. 19: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus: log-rank-Test	47
Tab. 20: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Grading: log-rank-Test	48
Tab. 21: Rezidivfreiheit nach BET in Abhängigkeit vom Resektionsrand: log-rank-Test	52
Tab. 22: Verteilung der Erstrezidive	54
Tab. 23: Überlebensraten nach Auftreten des Erstrezidivs: log-rank-Test	58
Tab. 24: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter	62
Tab. 25: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgröße	63
Tab. 26: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	64
Tab. 27: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading	64
Tab. 28: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie	65
Tab. 29: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand	65
Tab. 30: Das lokale Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung	66
Tab. 31: Verteilung der generalisierten Erstrezidive	69
Tab. 32: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Alter	73
Tab. 33: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Tumorgröße	73
Tab. 34: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	74
Tab. 35: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Grading	74
Tab. 36: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Histologie	75
Tab. 37: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand	75
Tab. 38: Das generalisierte Erstrezidiv in Abhängigkeit von der Bestrahlung	76
Tab. 39: Verteilung der Knochenmetastasen	82
Tab. 40: Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive: log-rank-Test	86
Tab. 41: Dauer bis zum Auftreten der generalisierten Erstrezidive	86
Tab. 42: Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive: log-rank-Test	87
Tab. 43: Überlebensraten nach Auftreten der generalisierten Erstrezidive	88

Tab. 44: Gesamtüberleben nach BET: Vergleich mit internationalen Studien	92
Tab. 45: Rezidivfreies Überleben nach BET: Vergleich mit internationalen Studien	95

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Anton HW, Junkermann H, Schlegel W, Muller A, Wannemacher M, von FD. Rezidive, operative und radiologische Nebenwirkungen und neue Entwicklungen bei der brusterhaltenden Behandlung des Mammakarzinoms. *Strahlenther.Onkol.* 1992; 168:141-153.
2. Arnholdt H, Dimpfl Th, Jänicke F, Lebeau A, Nathrath W, Thomssen C, et al. Klinik der in situ Karzinome. In: Sauer H, editor. *Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* 6. Auflage ed. Tumorzentrum München, 1996:21-24.
3. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative Treatment Versus Mastectomy in Early Breast Cancer: Patterns of Failure With 15 Years of Follow-Up Data. *J.Clin.Oncol.* 1996; 14:1558-1564.
4. Bässler R. Pathologie der Brustdrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, editors. *Spezielle pathologische Anatomie.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1978:
5. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer. *Cancer* 1995; 75:257-269.
6. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br.J.Cancer* 1957; 11:359-377.
7. Bouvet M, Ollila DW, Hunt KK, Babiera GV, Spitz FR, Giuliano AE, et al. Role of conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Ann.Surg.Oncol.* 1997; 4:650-654.
8. Cajucom C, Tsangaris T, Nemoto T, Driscoll D, Penetrante R, Holyoke E. Results of Salvage Mastectomy for Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery without Radiation Therapy. *Cancer* 1993; 71:1774-1779.
9. Clark GM, Sledge GJ, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J.Clin.Oncol.* 1987; 5:55-61.
10. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1985; 11:137-145.
11. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br.J.Cancer* 1987; 55:61-66.
12. Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br.J.Cancer* 1998; 77:336-340.
13. Consensus Conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254:3461-3463.

14. DeMoss EV, Lichter AS, Lippman ME, Gerber LG, Reichert CM, Edwards BK, et al. Complete axillary lymph node dissection before radiotherapy for primary breast cancer. In: Harris JR, Hellman S, Silen W, editors. *Conservative Management of Breast Cancer: New Surgical and Radiotherapeutic Techniques*. London: J.B. Lippincott Co, 1983:163-182.
15. Dimpfl Th, Genz T, Jung E., Kindermann G. Carcinoma in situ der Mamma - ist eine axilläre Lymphadenektomie notwendig? *Geburtshilfe.Frauenheilkd.* 1996; 56:18-22.
16. Dimpfl Th, Genz T, Hecher Ch, Jung E., Kindermann G. Intraductal Carcinoma (DCIS) of the Breast - Risk adapted tumor surgery with Axillary Lymphadenectomy? *Eur.J.Gyn.Oncol.* 1996; 17:104-109.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N.Engl.J.Med.* 1995; 333:1444-1455.
18. Engel K, Müller A, Anton W, Kaufmann M, von FD, Schmidt W. Nebenwirkungen und Komplikationen bei der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms. *Geburtshilfe.Frauenheilkd.* 1989; 49:367-374.
19. Epstein AH, Connolly JL, Gelman R, Schnitt SJ, Silver B, Boyages J, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989; 17:755-760.
20. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1985; 312:665-673.
21. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1989; 320:822-828.
22. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338:327-331.
23. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1995; 333:1456-1461.
24. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand J-C, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989; 17:719-725.
25. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995; 33:245-251.

26. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78:1921-1928.
27. Genz T. Kritische Analyse der Brustkrebsbehandlung (1963 bis 1982) unter Bestimmung identischer morphologischer Prognosefaktoren und besonderer Wertung der brusterhaltenden Therapie. Habilitationsschrift. 1985; Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg.
28. Harder F, Lüscher N, Laffer U, Hünig R, Walther E, Almendral AC, et al. Surgical complications after conservative treatment of breast cancer. In: Kubli F, editor. *Breast diseases*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1989; 227-238.
29. Harris JR, Hellman S. Primary radiation therapy for early breast cancer: the experience at the Joint Center for Radiation Therapy. In: Harris JR, Hellman S, Silen W, editors. *Alternatives to Mastectomy*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1982.
30. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br.J.Cancer* 1984; 50:23-30.
31. Hietanen P, Miettinen M, Makinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 1986; 22:913-919.
32. Hirsch J. Radiumchirurgie des Brustkrebses. *Dtsch.Med.Wochenschr* 1927; 34:1419-1421.
33. Hünig R, Walther E, Harder F, Almendral AC, Torhorst J, Roth J. Long-term complications of breast-conserving treatment: Experience with the Basel lumpectomy protocol. In: Kubli F, editor. *Breast Diseases*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1989; 329-342.
34. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332:907-911.
35. Kamby C, Rose C, Ejlersen B, Andersen J, Birkler NE, Rytter L, et al. Stage and pattern of metastases in patients with breast cancer. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 1987; 23:1925-1934.
36. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J.Am.Stat.Assoc.* 1958; 53:457-481.
37. Kaufmann M, Engel K, von Fournier D, Kubli F. Prognostic Factors in Primary Breast Cancer. In: Kubli F, editor. *Breast diseases*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1989; 67-77.
38. Kindermann G, Genz T. Long-term complications of surgery and associated irradiation as breast-conserving therapy. In: Kubli F, editor. *Breast cancer*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1989; 324-328.
39. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63:1912-1917.

40. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hunig R, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989; 63:1630-1635.
41. Lichter AS, Lippman ME, Danforth-DN J, d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J.Clin.Oncol.* 1992; 10:976-983.
42. Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF, Ardizzoni A, Conte PF, Rosso R. Survival of patients with relapsing breast cancer: analysis of 302 patients. *Oncology* 1986; 43:278-282.
43. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials which require prolonged observations of each patient: II. Analysis and examples. *Br.J.Cancer* 1977; 35:1-39.
44. Pierquin B, Huart J, Raynal M, Otmezguine Y, Calitchi E, Mazon JJ, et al. Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). *Radiother.Oncol.* 1991; 20:16-23.
45. Poen JC, Tran L, Juillard G, Selch MT, Giuliano A, Silverstein M, et al. Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast [see comments]. *Cancer* 1992; 69:2789-2795.
46. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C, et al. Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur.J.Cancer* 1997; 34:315-323.
47. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1988; 15:255-261.
48. Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose C, Silver B, Come S, et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989; 16:3-9.
49. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 1996; 22:17-22.
50. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977; 40:1365-1385.
51. Rigaud C, Theobald S, Noel P, Badreddine J, Barlier C, Delobelle A, et al. Medullary carcinoma of the breast. a multicenter study of its diagnostic consistency. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 1993; 117:1005-1008.
52. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: A randomized trial. *JAMA* 1994; 271:1593-1597.

53. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother.Oncol.* 1989; 14:177-184.
54. Sauer HH. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Mammakarzinome. 6. Auflage ed. München: Tumorzentrum, 1996.
55. Schmidt-Matthiesen H, Fournier vD. Gynäkologische Onkologie: Mammakarzinom. In: Schmidt-Matthiesen H, Hepp H, editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 9. Auflage ed. Stuttgart-New York: Schattauer Verlag, 1997:390-401.
56. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy [see comments]. *Cancer* 1994; 74:1746-1751.
57. Schünemann H, Possinger K, Scheidel P, Willich N. Gynäkologische Malignome: Tumorthherapie und Nachsorge bei Mamma- und Genitalmalignomen. 7., erweiterte Auflage ed. München-Bern-Wien-New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 1997.
58. Sevelde P, Kuhrer I, Zielinski CC, Vavra N, Seifert M, Kubista E, et al. Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben des rezidivierenden und/oder metastasierenden Mammakarzinoms. *Geburtshilfe.Frauenheilkd.* 1991; 51:387-392.
59. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. *Am.J.Med.* 1986; 81:381-386.
60. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer, an analysis of 259 consecutive patients. *Arch.Surg.* 1990; 125:1144-1147.
61. Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, Lewinsky BS, Craig PH, Beron PJ, et al. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J.Clin.Oncol.* 1997; 16:1367-1373.
62. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76:259-267.
63. Sparrow GE, Rubens RD. Brain metastases from breast cancer: clinical course, prognosis and influence of treatment. *Clin.Oncol.* 1981; 7:291-301.
64. Spitalier JM, Kurtz JM, Almaric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C, et al. Long-Term Survival Following Breast-Conserving Therapy in Comparison to Radical Surgical Treatment: An Overview. In: Kubli F, editor. *Breast Diseases*. Springer Verlag ed. Berlin: 1989:276-284.
65. Stewart JF, King RJ, Sexton SA, Millis RR, Rubens RD, Hayward JL. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Eur.J.Cancer* 1981; 17:449-453.

66. Tejler G, Aspegren K. Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients. *Br.J.Surg.* 1985; 72:542-544.
67. UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4. Aufl., 2. Revision und TNM Suppl (1993) ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1992.
68. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of Relapse and Survival Following Radical Mastectomy. *Cancer* 1978; 41:1170-1178.
69. Veronesi U, Saccozzi R, Del VM, Banfi A, Clemente C, De LM, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N.Engl.J.Med.* 1981; 305:6-11.
70. Veronesi U, Banfi A, Del VM, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 1986; 22:1085-1089.
71. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur.J.Cancer* 1990; 26:668-670.
72. Veronesi U. How important is the assessment of resection margins in conservative surgery for breast cancer? *Cancer* 1994; 74:1660-1661.
73. Veronesi U, Marubini E, Del VM, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995; 87:19-27.
74. Veronesi U, Zurrada S. Breast cancer surgery: a century after Halsted. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 1996; 122:74-77.
75. Vinton AL, Traverso LW, Jolly PC. Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary lymph node dissection. *Am.J.Surg.* 1991; 161:584-588.
76. Wander H-E, Nagel GA. Mammakarzinome. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 1986.
77. WHO. International histological classification of tumors No2: Histological typing of breast tumors. 2nd ed. Geneva: 1981.

Nachbearbeitung:

78. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, et al. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation. *N.Engl.J.Med.* 2001; 345:1378-1387

9 ANHANG

9.1 Mamma-Datenerhebungsbogen

MENU - DBASE1 V. 2.00

SPEICHERN ABBRECHEN BLATT ↑ BLATT ↓ SEITE ↑ SEITE ↓ LÖSCHMARKE

Basisdokumentation

Name..... MUSTERFRAU
 Vorname..... MARIA
 Geb..... 11.11.1911
 Histonummer..... 70063/87
 2. Histonummer..... 0/0
 Journalnummer..... 0
 Tumorpaßnummer..... 0
 Erstdatum..... 19.01.1987
 Alter..... 74
 Seite..... 2

Verlauf

letztes Datum..... 31.08.1987
 Rezidiv..... 1
 Nachsorge ausgeschieden..... 00.00.0000
 Ursache.....
 Beobachtungszeit.(in Monaten).. 7
 Bemerkung.....

Name: [ZYKLA] [MARIA] [03.09.1912] Seite:1/5
 GEB DATUM | Datum | [TT.MM.JJ]

Start C:\WINDOWS\DES... Explorer - Desktop Microsoft Word - Dok... MENU - DBASE1 CorelDRAW - [Grafik1] 22:02

MENU - DBASE1

Auto

- MAMMA-I.UFK EINGABE UND ÄNDERUNG V. 2.00 -

SPEICHERN ABBRECHEN BLATT ↑ BLATT ↓ SEITE ↑ SEITE ↓ LÖSCHMARKE

Anamnese

Periodendauer.....	21	Mammographie.....	4
Familienanamnese.....	1	Zytologie.....	4
Klinische Diagnose.....	1	Sonographie.....	1
Lokalisation.....	9	Operabilität.....	
Klinik.....	4	Primärtherapie.....	2

Operation

Schnellschnitt.....	1	Op-art.....	8
		Kontralaterale PE.....	2

Histologie

Tumorgröße.(in mm).....	32	Typ.....	18
Ca in situ als/um Primärtum.	0		

Begleitreaktion

Tumorfront.....	3	Tumorverteilung.....	3
Lymphangiosis.....	5	Infiltration.....	2
Blutgefäßeinbruch.....	2	Absetzungsrand.....	2
Lymphozytäre Reaktion.....	2	Grading.....	2
Tumornekrose.....	2	Grading.(Punktesumme).....	6

Name: [MUSTERFRAU] [MARIA] [11.11.1911] Seite:2/5

PERIODE | Ziffern | [0] nicht eingegeben | [F1] HILFSMENÜ ↑

Start C:\WINDOWS\DES... Explorer - Desktop Microsoft Word - Dok... MENU - DBASE1 CorelDRAW - [Grafik1] 22:06

MENU - DBASE1

Auto

- MAMMA-I.UFK EINGABE UND ÄNDERUNG V. 2.00 -

SPEICHERN ABBRECHEN BLATT ↑ BLATT ↓ SEITE ↑ SEITE ↓ LÖSCHMARKE

Lymphknoten

Gesamtanzahl.....21 Gesamtmetastasen.....12

	Level I	Level II	Level III
Anzahl.....	10	9	2
Metastasen.....	4	6	2
Zusatz.....	5	5	2

pTNM - Klassifikation...pT.2...pN.1b2...pM.0

Fernmetastasen (Op-Zeit)...2

Rezeptoren

östrogen.....	30	östrogen	- Immunhisto..
Progesteron.....	15	Progesteron	- Immunhisto..
Ki 67.....	-1	Ki 67	- Immunhisto..
CERB.....	-1	CERB	- Immunhisto..
EGF.....	-1	EGF	- Immunhisto..
P-53.....	-1	P-53	- Immunhisto..
Stammhalter 1.....	-1	Stammhalter 1	- Immunhisto..
Stammhalter 2.....	-1	Stammhalter 2	- Immunhisto..

Name: [MUSTERFRAU] [MARIA] [11.11.1911] Seite:3/5

LY_ZAHL | Ziffern | [-1] nicht eingegeben

Start C:\WINDOWS\DES... Explorer - Desktop Microsoft Word - Dok... MENU - DBASE1 CorelDRAW - [Grafik1] 22:06

MENU - DBASE1

Auto

- MAMMA-I.UFK EINGABE UND ÄNDERUNG V. 2.00 -

SPEICHERN ABBRECHEN BLATT ↑ BLATT ↓ SEITE ↑ SEITE ↓ LÖSCHMARKE

Nachbehandlung

Nachbehandlung.....	6	Chemotherapie.....	2
Strahlentherapie.....	2	Hormontherapie.....	3

Komplikationen

postoperative Kompl.....	4	Komplikationsbeginn.....	00.00.0000
Armödem.....	2	Ende.....	00.00.0000
Stahlenfolgen.....	2	Dauer (in Monaten).....	-1
Extramammäre.....	2		

Rezidiverfassung

	1.	2.	3.	4.	5.
Rezidiv.....	1				
Auftreten.....	00.00.0000	00.00.0000	00.00.0000	00.00.0000	00.00.0000
Rezidivlokalisierung.....					
Kombinationen.....					
Rezidivtherapie.....					
Rezidivverlauf.....					
rezidivfr.Int. (Mon).....	7				
Remissionsdauer (Mon).....		-1	-1	-1	-1

Name: [MUSTERFRAU] | [MARIA] | [11.11.1911] Seite:4/5

NACHBEHA | Ziffern | [0] nicht eingegeben | [F1] HILFSMENÜ ↑

Start | C:\WINDOWS\DES... | Explorer - Desktop | Microsoft Word - Dok... | MENU - DBASE1 | CorelDRAW - [Grafik1] | 22:07

MENU - DBASE1

Auto

- MAMMA-I.UFK EINGABE UND ÄNDERUNG V. 2.00 -

SPEICHERN ABBRECHEN BLATT ↑ BLATT ↓ SEITE ↑ SEITE ↓ LÖSCHMARKE

Adresse

Anrede.....

Titel.....

Name.....

Vorname.....

Straße.....

Plz/Ort.....

Telefon.....

Anrede im Brief.....

Name: [MUSTERFRAU] [MARIA] [11.11.1911] Seite:5/5

ADR ANR | Zeichen

Start C:\WINDOWS\DES... Explorer - Desktop Microsoft Word - Dok... MENU - DBASE1 CorelDRAW - [Grafik1] 22:07

10 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater PD Dr. med. Thomas Dimpfl gebührt herzlicher Dank für die Überlassung des interessanten Themas, für die hilfreiche Betreuung und nicht zuletzt für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur.

Spezielle Erwähnung soll hier die engagierte, sachkundige und geduldige Dissertationsbetreuung von Herrn Dr. med. Wolfgang Janni finden. Er nahm sich stets Zeit, mir bei inhaltlichen oder strukturellen Problemen eine tatkräftige Hilfe zu sein.

Schließlich möchte ich hier noch Frau Dr. med. Angelika Knobbe für ihre geduldige Einführung in die Patientenerfassung und Dateneingabe meinen Dank aussprechen.

11 LEBENSLAUF

