

**Das regionäre Rezidiv des Mammakarzinoms  
Einflussfaktoren seiner Entwicklung**

**Julia Straub**





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

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Das regionäre Rezidiv des Mammakarzinoms  
Einflussfaktoren seiner Entwicklung**

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

vorgelegt von

**Julia Straub**

aus  
München

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. W. Janni

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Hölzel  
Prof. Dr. E.-M. Grischke

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. D. Dian

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2006

Meinen Eltern  
Barbara und Frank Straub



1	EINLEITUNG .....	1
2	GRUNDLAGEN .....	3
2.1	Epidemiologie des Brustkrebs .....	3
2.2	Brustkrebs–Diagnostik und -Screening .....	3
2.3	Entwicklung der Brustkrebschirurgie .....	6
2.4	Axilläre Lymphknoten-Dissektion und Wächterlymphknotenexzision .....	7
2.5	Prognostisch und prädiktiv bedeutsame Faktoren des Mammakarzinoms.....	10
2.6	Adjuvante Therapie .....	11
2.6.1	Lokale/Regionäre Therapie .....	11
2.6.1.1	Radiatio.....	11
2.6.2	Systemische Therapie.....	12
2.6.2.1	Chemotherapie.....	13
2.6.2.2	Hormontherapie .....	14
2.6.2.3	Trastuzumab (Herceptin).....	16
2.7	Metastasen-Diagnostik und -Therapie.....	17
3	KRANKENGUT UND METHODEN .....	19
3.1	Krankengut .....	19
3.2	Nachbeobachtungszeitraum.....	19
3.3	Methoden.....	20
3.3.1	Diagnosestellung und -sicherung .....	20
3.3.2	Operative Therapie .....	21
3.3.3	Postoperative adjuvante Therapie.....	22
3.3.3.1	Strahlentherapie .....	22
3.3.3.2	Chemotherapie.....	23
3.3.3.3	Hormontherapie .....	25
3.3.3.4	Trastuzumab (Herceptin).....	25
3.3.4	Tumornachsorge .....	26
3.3.5	Rezidivdiagnostik und –therapie .....	27

3.4	Auswertung.....	28
3.4.1	Klinische Auswertung.....	28
3.4.1.1	Histologie.....	28
3.4.1.2	Stadieneinteilung.....	29
3.4.1.3	Grading.....	29
3.4.1.4	Hormonrezeptoren.....	29
3.4.1.5	Bestimmung des Her-2/neu-Status.....	29
3.4.1.6	Rezidiveinteilung.....	30
3.4.2	Statistische Auswertung.....	30
3.4.2.1	Datenerhebungsbögen.....	30
3.4.2.2	Statistische Methoden.....	31
4	ERGEBNISSE.....	32
4.1	Patientinnencharakteristika.....	32
4.1.1	Altersverteilung.....	32
4.1.2	Menopausaler Status.....	34
4.1.3	Familiäre Vorbelastung.....	35
4.1.4	Tumorlokalisation.....	35
4.1.4.1	Brustseite.....	35
4.1.4.2	Quadranten.....	36
4.1.5	Operationsart.....	36
4.1.6	Histologie.....	38
4.1.6.1	Tumortyp.....	38
4.1.6.2	Tumorstadium.....	39
4.1.6.3	Absetzungsrand.....	40
4.1.6.4	Multifokalität und Multizentrität der Tumoren.....	41
4.1.6.5	Lymphgefäßeinbruch.....	42
4.1.6.6	Blutgefäßeinbruch.....	42
4.1.6.7	Grading.....	43

4.1.6.8	Lymphknotenstatus.....	45
4.1.6.9	Hormonrezeptoren.....	49
4.1.7	Postoperative adjuvante Therapie.....	50
4.1.7.1	Strahlentherapie.....	51
4.1.7.2	Chemotherapie.....	53
4.1.7.3	Hormontherapie.....	53
4.1.8	Komplikationen der Brustkrebstherapie.....	54
4.1.8.1	Komplikationen nach operativer Therapie.....	54
4.1.8.2	Komplikationen nach Bestrahlung.....	55
4.1.8.3	Extramammäre Komplikationen.....	56
4.1.8.4	Das Armödem.....	56
4.1.9	Metastasenentwicklung.....	57
4.1.9.1	Entwicklung des lokalen Erstrezidivs.....	58
4.1.9.2	Entwicklung des regionären Erstrezidivs.....	58
4.1.9.3	Entwicklung eines generalisierten Erstrezidivs.....	59
4.2	Überlebensdaten allgemein.....	60
4.2.1	Todesfälle innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums.....	60
4.2.2	Mammakarzinombedingte Überlebensraten.....	60
4.3	Univariate Analysen des Gesamtüberlebens.....	61
4.3.1	Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkollektivs.....	61
4.3.2	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter.....	62
4.3.3	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie.....	63
4.3.3.1	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumortyp.....	63
4.3.3.2	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	64
4.3.3.3	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading.....	66
4.3.3.4	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.....	67
4.3.3.5	Überlebensraten in Abhängigkeit von den Hormonrezeptoren.....	70
4.3.4	Überleben in Abhängigkeit von der Entwicklung von Metastasen.....	71

4.4	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens .....	72
4.5	Regionärrezidiventwicklung.....	73
4.5.1	Dauer bis zur Entwicklung des regionären Rezidivs.....	73
4.5.1.1	Gesamtkollektiv.....	73
4.5.1.2	Negativer Nodalstatus .....	74
4.5.1.3	Positiver Nodalstatus .....	75
4.5.2	Regionärrezidiventwicklung im Gesamtkollektiv.....	76
4.5.3	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Alter .....	77
4.5.4	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	78
4.5.5	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Grading.....	79
4.5.6	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	80
4.5.7	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom..... Hormonrezeptorstatus .....	81
4.6	Regionärrezidiventwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der .....	
	resezierten Lymphknoten.....	82
4.6.1.1	Gesamtkollektiv.....	83
4.6.1.2	Negativer Nodalstatus .....	85
4.6.1.3	Positiver Nodalstatus .....	87
5	DISKUSSION .....	89
5.1	Hintergrund.....	89
5.2	Vergleich mit aktuellen Studien .....	90
5.2.1	Regionäre Rezidiventwicklung und axilläre Lymphknotendissektion...	92
5.2.2	Regionäre Rezidiventwicklung und Wächterlymphknoten-Entfernung.	95
5.3	Kritisches Resümee .....	97
6	AUSBLICK .....	99
7	ZUSAMMENFASSUNG .....	100
8	ANHANG.....	101
8.1	TNM-Klassifikation .....	104

8.1.1	UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer), .....	
	5.Auflage <sup>(102)</sup> .....	104
8.1.2	Änderungen in der 6. Auflage <sup>(3)</sup> .....	105
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	106
10	TABELLENVERZEICHNIS .....	108
11	LITERATURANGABEN .....	110
12	LEBENS LAUF .....	120
13	DANKSAGUNG .....	122



# 1 EINLEITUNG

Das regionäre Rezidiv des Mammakarzinoms ist ein sehr seltenes Ereignis, das mit einer Wahrscheinlichkeit von lediglich 1-3% bei primär operativ behandelten Brustkrebspatientinnen beobachtet wird.<sup>(37,49,77,81,90,100)</sup> Sein Auftreten ist jedoch für die betroffenen Frauen von entscheidender Bedeutung, da es mit einer wesentlichen Erhöhung des Risikos der Generalisierung assoziiert ist<sup>(49,81)</sup> und somit zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtprognose führt. Die bestmögliche Gewährleistung einer axillären Sicherheit ist in der Brustkrebs-Therapie deswegen von großer Wichtigkeit.

Jahrzehntlang war die systematische axilläre Dissektion das allgemein anerkannte Standardverfahren zur Verwirklichung dieses Zieles. Sie diente dem akkuraten nodalen Staging und bildete die Grundlage der Entscheidung für und wider eine adjuvante Chemotherapie. Gefürchtet waren allerdings die häufig auftretenden postoperativen Komplikationen, die hauptsächlich die Beeinträchtigung oder den Verlust der Sensibilität, die Entwicklung eines Lymphödems und Einschränkungen der Beweglichkeit im Schulter- und Armbereich betrafen.<sup>(52)</sup> Diese stellten für die betroffenen Frauen auch psychisch eine große Belastung dar.<sup>(72,107)</sup>

Mit der Beschreibung des Sentinel-Lymphknotens 1992 beim malignen Melanom der Haut<sup>(78)</sup> und der Übertragung der dortigen Erkenntnisse auf das Mammakarzinom<sup>(41)</sup> wurde die systematische axilläre Lymphknotenentfernung als selbstverständliches Verfahren in Frage gestellt. In vielen Studien konnte bereits eine hohe Übereinstimmung der Wächterlymphknoten-Entnahme mit dem etablierten Goldstandard der axillären Dissektion nachgewiesen werden.<sup>(5,41,59,108,113,114)</sup> Somit ist es möglich geworden, einer großen Anzahl von Patientinnen die Folgen der systematischen axillären Lymphknotenentfernung zu ersparen, ohne dabei auf Staging-Genauigkeit verzichten zu müssen. Auf der Internationalen Konsensus Konferenz St. Gallen 2003 wurde die Wächterlymphknotenexzision als ausreichende chirurgische Therapie der Axilla bei Lymphknoten-negativen Patientinnen mit kleinen Tumoren etabliert.<sup>(60)</sup>

Trotz der außerordentlich positiven ersten Ergebnisse wird es erst in vielen Jahren möglich sein, die Sentinel-Lymphknotenentfernung bezüglich ihrer Langzeitprognose abschließend zu beurteilen.<sup>(47,68)</sup>

Zudem liegen bisher kaum Untersuchungen vor, ob die Resektion lediglich einiger weniger Lymphknoten zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von regionären Rezidiven führt.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Einflussfaktoren, die für die Entwicklung eines axillären Rezidivs von Bedeutung sind. Insbesondere soll dieses Risiko unter dem Aspekt der Anzahl der resezierten Lymphknoten beleuchtet werden und somit ein Beitrag zu den anhaltenden Diskussionen über die Notwendigkeit der konventionellen Axilladisektion geleistet werden.

## **2 GRUNDLAGEN**

### **2.1 Epidemiologie des Brustkrebs**

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau. Jährlich erkranken in der Bundesrepublik Deutschland 110 von 100.000 Frauen neu an Brustkrebs, wobei zusätzlich noch ein Anstieg der Morbiditätsrate zu beobachten ist. Somit betrifft Brustkrebs im Laufe ihres Lebens jede 10. Frau. Das Risiko wächst dabei prinzipiell mit zunehmendem Lebensalter an. In den letzten Jahren hat allerdings durch die frühere Detektion kleiner Tumoren auch der Anteil der jüngeren Frauen zugenommen.<sup>(28,103)</sup>

### **2.2 Brustkrebs–Diagnostik und -Screening**

Nach wie vor suchen mehr als 80% der Mammakarzinom-Patientinnen einen Arzt auf, weil ihnen selbst sicht- oder tastbare Veränderungen an ihrer Brust aufgefallen sind.<sup>(103)</sup> Die weiteren Fälle werden im Rahmen der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen oder im Rahmen eines Mammographie-Screenings entdeckt.

Die Inspektion und Palpation der Mammae und ihrer Lymphabzugsgebiete bilden nach wie vor die Basis jeder Erstdiagnostik. Mit ihrer Hilfe kann ohne größeren Aufwand ein orientierendes Bild sowohl über Größe und Stadium eines Tumorgeschehens als auch über eine eventuelle axilläre Beteiligung gewonnen werden. Eine definitive Diagnose ist allerdings durch diese klinische Untersuchung allein nicht möglich und auch die Beurteilungsmöglichkeit einer unter Umständen bereits erfolgten axillären Metastasierung ist gering.<sup>(23)</sup>

Im Laufe der Jahre sind zu diesen einfachen Mitteln wichtige apparative Möglichkeiten zur Brustkrebsdiagnostik hinzugekommen. Die wohl bedeutendste Neuerung stellte die Entwicklung der Mammographie in den 50er Jahren dar, die sich durch stete qualitative Verbesserungen zu einem Instrument der frühzeitigen Detektion sogar nicht palpabler, sehr kleiner Tumoren entwickelt hat. Die ursprünglich entstandene Strahlenbelastung konnte dabei mittlerweile auf ein so geringes Maß reduziert werden, dass sie nicht nur zur Diagnostik bei begründetem Verdacht, sondern sogar für den Einsatz als Screening-Methode vertretbar ist und dennoch eine hochwertige Beurteilung der Gewebeverhältnisse der Brust zulässt.<sup>(56)</sup>

Zusätzlich zur Mammographie steht zur weiteren Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren die Mammasonographie zur Verfügung.<sup>(88)</sup> Diese erleichtert vor allem die Abgrenzung zu zystischen Raumforderungen und ist auch zur Abklärung bei dichtem Brustdrüsengewebe meist jüngerer Frauen geeignet.<sup>(80)</sup> Ihre größte Aussagekraft liegt dabei im Bereich der palpablen Tumoren.<sup>(34)</sup> Die Ultraschalluntersuchung wird in der Regel vor einer Mammographie durchgeführt um eine eventuell erforderliche Pneumozystographie im selben Untersuchungsschritt anschließen zu können.

“Goldstandard“ zur definitiven Sicherung eines Mammakarzinoms ist die Stanzbiopsie. Der besondere Vorteil der Stanzbiopsie liegt dabei in der Möglichkeit die Invasivität des Tumorgeschehens und weitere histopathologische Eigenschaften (wie z.B. Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-neu-Status) beurteilen zu können. Sie kann bei kleineren Tumoren auch durch eine gesteuerte Markierung vor der Gewebsentnahme vereinfacht werden.

Additiv können zu dieser Routinediagnostik in bestimmten unklaren Fällen spezielle Verfahren wie die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittelgabe oder die Galaktographie als weitere Entscheidungshilfen hinzugezogen werden. Da die Magnetresonanztomographie mit relativ hohen Kosten verbunden ist und zudem eine nur mäßige Spezifität (ca. 60%) aufweist<sup>(101)</sup>, eignet sie sich bisher nicht als allgemeine Screeningmethode, kann aber zum Beispiel bei der Abklärung verdächtiger Befunde nach Prothesenimplantation<sup>(101)</sup> oder bei Hochrisiko-Patientinnen einen wichtigen Beitrag leisten.<sup>(105,106)</sup> Außerdem ist sie bei der Diagnose von Lokalrezidiven in der bereits operierten Brust von großem Vorteil.<sup>(79)</sup> Die Galaktographie ermöglicht hingegen eine genauere Beurteilung des Milchgangsystems bei pathologischer Mamillensekretion und die Lokalisation etwaiger Gangunregelmäßigkeiten.

Die früher häufig angewandte Thermographie wird heute wegen ihrer geringen und oftmals sogar irreführenden Aussagekraft nicht mehr eingesetzt. Ihr wird höchstens noch ein prognostischer Wert bei bereits diagnostizierten Tumoren zugesprochen.<sup>(104)</sup>

Ebenso wird die Feinnadelaspiration zur regulären Diagnostik suspekter Befunde nicht mehr eingesetzt, da sie zwar die Beurteilung einzelner Zellen, nicht aber der gesamten Gewebearchitektur zulässt<sup>(75)</sup> und in diesen Fällen aber ausnahmslos eine histologische Klärung erforderlich ist. Bei der Untersuchung symptomatischer Zysten und unklarer Verdichtungen kommt sie in seltenen Fällen nach wie vor zur Anwendung.

Da die Langzeit-Prognose der betroffenen Frauen direkt mit ihrem Tumorstadium bei der Erstdiagnose korreliert <sup>(18)</sup>, ist eine möglichst frühzeitige Erfassung von malignen Veränderungen für die Patientinnen von größtem Interesse.

Neben einer verstärkten Sensibilisierung der Frauen für das Thema Brustkrebs und der gezielten Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust wurden wiederholt die Eignung der verschiedenen apparativen Möglichkeiten für eine Erweiterung des Vorsorgeprogramms im Rahmen der regelmäßigen gynäkologischen Vorsorge diskutiert.

Als einzige sinnvoll zum Screening geeignete Methode hat sich aus der Vielzahl bislang nur die Mammographie durchgesetzt. Durch den Nachweis von gruppiertem Mikrokalk können durch sie bereits kleinste Tumoren (bis zu 10-12mm) erfasst und einer weiteren Abklärung zugeführt werden. Unter den entdeckten Tumoren stieg zudem der Anteil der duktafen nicht-invasiven Veränderungen auf 10-20%.<sup>(101)</sup> Für die Patientinnen bedeutet dies einen wesentlichen Vorteil hinsichtlich der chirurgischen und adjuvanten Therapieoptionen.<sup>(15)</sup> Ob durch diese frühere Detektion aber auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden kann, konnte bislang nicht abschließend geklärt werden und wird in verschiedenen aktuellen Studien diskutiert. Zudem mussten bislang die Kosten für diese Vorsorgeuntersuchung selbst getragen werden. Seit dem 1.1.2004 können Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre eine Früherkennungs-Mammographie im Rahmen eines Vorsorgeprogramms in Anspruch nehmen. Eine bundesweit flächendeckende Einführung sollte ursprünglich bis Ende 2005 umgesetzt werden, wird sich aber aufgrund struktureller Probleme voraussichtlich bis zum Jahr 2007 verzögern. Derzeit ist eine systematische Screening-Versorgung nur in Bayern, Berlin, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen und teilweise in Hessen und Niedersachsen möglich. Eine definitive Beurteilung der Erfolge dieser Früherkennungs-Maßnahme wird aber erst in einigen Jahren möglich sein. Ebenfalls wird eine fundierte Analyse hinsichtlich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses durchgeführt werden müssen,<sup>(61,120)</sup> um eine dauerhafte Implementierung zu rechtfertigen.

### 2.3 Entwicklung der Brustkrebschirurgie

Mehr als 80 Jahre lang war die radikale Mastektomie nach Halsted und Rotter<sup>(45,94)</sup> die Behandlung der Wahl für das Mammakarzinom jeder Art und Größe, unabhängig vom Alter der Patientinnen. Verglichen mit früheren Verfahren konnte mit dieser Operationsmethode eine deutlich geringere Lokalrezidivrate nachgewiesen werden.<sup>(46)</sup> Bis auf wenige kleinere Punkte wurde dabei über Jahrzehnte die ursprüngliche Vorgehensweise beibehalten. Erst Ende der 70er Jahre wurde die Gleichwertigkeit der modifizierten radikalen Mastektomie, die von Patey bereits 1927 entwickelt worden war, gegenüber der radikalen Mastektomie in vielen Studien nachgewiesen.<sup>(7,71,115)</sup> Diese bot gegenüber der radikalen Form bereits eine wesentliche Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses und der Schulter- und Armbeweglichkeit.

Die klassische radikale Mastektomie nach Halsted und Rotter beinhaltete die Entfernung des Brustdrüsenkörpers mit Haut und Unterhautfettgewebe, der Pektoralismuskeln, der ipsilateralen axillären, eventuell auch der parasternalen Lymphknoten und des axillären Fettgewebes „en bloc“, d.h. über einen entsprechend großen Schnitt. Bei der modifizierten radikalen Mastektomie werden die Musculi pectorales geschont und nur noch ihre Faszie entfernt. Von den axillären Lymphknoten werden mindestens zehn Lymphknoten der Level I und II bis zum medialen Rand des M. pectoralis minor reseziert.

Anfang der 80er Jahre kam es mit der Etablierung der brusterhaltenden Therapie zu einem grundlegenden Wandel der Brustkrebschirurgie. Hierbei wird der Tumor nur noch mit einem Sicherheitssaum von mindestens 1 mm entfernt und anschließend die axillären Lymphknoten, meistens über einen zweiten Schnitt, reseziert. In mehreren randomisierten Studien konnte die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Chirurgie kombiniert mit nachfolgender Bestrahlung gegenüber der Mastektomie bei pT 1 - und pT 2 -Tumoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden.<sup>(31)</sup> Lediglich das Risiko des Auftretens von Lokalrezidiven blieb mit der schonenderen Methode erhöht, ließ sich aber durch die anschließende Radiatio signifikant reduzieren.<sup>(35)</sup> Somit war es möglich, den meisten Patientinnen eine deutlich weniger verstümmelnde Methode anzubieten. Die (meist modifizierte) Mastektomie muss seitdem nur noch in bestimmten Fällen durchgeführt werden, wie bei einem ungünstigen Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust, einer bereits erfolgten Infiltration der Haut oder Brustwand, einer vorliegenden Multifokalität oder -zentrität oder einem Tumorrezidiv in einer voroperierten Brust. In diesen Fällen kann inzwischen den Patientinnen meist ein simultaner oder sekundärer Wiederaufbau der Brust angeboten werden. Lediglich in den

selteneren Fällen, in denen der Tumor die Pektoralismuskulatur bereits infiltriert, aber noch keine Fernmetastasierung verursacht hat, ist nach wie vor die radikale Mastektomie unvermeidbar. Die mittlerweile aktualisierten Auswertungen der Langzeitergebnisse bestätigten erneut die damals beobachteten positiven Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie.<sup>(6,33,53,111)</sup>

Halsted's damalige radikale Vorgehensweise gründete auf einem Tumorverständnis, das primär von einem lokalen Geschehen mit einer nachfolgenden kontinuierlichen Ausbreitung der Tumorzellen über die Lymphbahnen ausging.<sup>(45)</sup> Heute nimmt man dagegen an, dass es bereits sehr früh zu einer disseminierten Ausbreitung von Tumorzellen über die Lymphbahnen und die Blutwege kommt und somit die Radikalität der lokalen Therapie einen geringen Einfluss auf die Generalisierung und somit auf die Langzeitprognose hat.<sup>(29,30)</sup> Die entscheidende Frage für das spätere Auftreten von Fernmetastasen ist, ob der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits disseminiert ist. Dies lässt sich jedoch durch das Ausmaß der Operation nicht beeinflussen.

## **2.4 Axilläre Lymphknoten-Dissektion und Wächterlymphknotenexzision**

Unabhängig von dem sich ändernden Umfang der chirurgischen Behandlung der Brust war die routinemäßig bei allen an Brustkrebs erkrankten Frauen durchgeführte konventionelle axilläre Lymphknoten-Dissektion bis vor wenigen Jahren eine Selbstverständlichkeit.<sup>(76)</sup> Obwohl die postoperativen physischen Komplikationen vor allem im Schulter- und Armbereich<sup>(43,52)</sup> und deren psychische Folgen<sup>(72,107)</sup> erheblich waren, galt sie über beinahe ein Jahrhundert als unabdingbarer Staging-Parameter, diente der axillären (regionären) Sicherheit und war unerlässlich für die Planung der adjuvanten Therapie.<sup>(18,25,32,123)</sup>

Unter einer konventionellen axillären Dissektion versteht man dabei die operative Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten der Level I und II nach Berg (Level I: Nodi lymphatici laterales des lateralen Randes des Musculus pectoralis minor, Level II: Nodi lymphatici zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor und interpektorale Lymphknoten, Level III: Nodi lymphatici medial des medialen Randes des Musculus pectoralis minor einschließlich der als subklavikulär, infraklavikulär oder apikal bezeichneten Lymphknoten). Ausgehend von dem Gedanken, dass in der Regel eine nodale Metastasierung von Level I zu Level III

fortschreitet <sup>(112)</sup>, werden die Lymphknoten des Level III nur bei makroskopischem Befall der Level I und II ebenfalls reseziert.

1991 beschrieben Morton et al erstmals die Markierung eines sogenannten Sentinel-Node beim malignen Melanom der Haut. <sup>(78)</sup> Schon bald darauf konnte in gleicher Weise beim Mammakarzinom ein entsprechender Wächterlymphknoten identifiziert werden. <sup>(41)</sup> Beim Wächterlymphknoten handelt es sich dabei um den oder die ersten Lymphknoten im Lymphabflussgebiet eines Karzinoms mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall. Seine oder auch ihre Markierung erfolgt lymphographisch über radioaktive Tracer und/oder durch Farbstoffe. Alle Lymphknoten, bei denen entweder eine zuführende Lymphbahn identifiziert werden kann oder die den Farbstoff, das Radionuklid oder beide Tracer aufnehmen, werden als Wächterlymphknoten bezeichnet. <sup>(60)</sup>

Die selektive Entnahme und Untersuchung des Sentinel-Node soll einerseits die möglichst vollständige Erfassung aller Frauen mit positiven axillären Lymphknoten sicherstellen als auch die Vermeidung der axillären Dissektion und der mit dieser verbundenen postoperativen Morbidität bei lymphknotennegativen Frauen ermöglichen. Die hohe Übereinstimmung des histologischen Status des Sentinel-Lymphknoten mit dem definitiven Nodalstatus konnte mittlerweile in verschiedenen Studien gezeigt werden. <sup>(5,41,59,108,113,114)</sup> Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass durch die Identifikation und Entfernung des Wächterlymphknotens eine hohe Staging-Genauigkeit einerseits, bei vernachlässigbarer postoperativer Morbidität andererseits, <sup>(40,44,84,98)</sup> gewährleistet wird. Einige Untersuchungen gehen sogar von einer verbesserten Staging-Möglichkeit durch den Wächterlymphknoten gegenüber der systematischen axillären Dissektion aus, da durch die Beschränkung auf den Sentinel eine wesentlich genauere histologische, sowie zusätzlich eine immunhistochemische Untersuchung möglich wird. Somit können mit größerer Wahrscheinlichkeit sogar Mikrometastasen (Metastasen  $\leq 2\text{mm}$ ) entdeckt werden. <sup>(27,39,99)</sup> Die Bedeutung dieser Mikrometastasen und ihre therapeutische Konsequenz ist bislang allerdings noch ungeklärt. <sup>(26)</sup>

In der Internationalen Konsensus Konferenz von St. Gallen 2003 wurde die Wächterlymphknotenexzision als akzeptiertes Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus beim Mammakarzinom eingestuft. <sup>(60)</sup> Damit ist es jetzt bei geeigneten Patientinnen unter bestimmten Voraussetzungen auch außerhalb von Studien möglich auf die systematische Axilladissektion zu verzichten.

Grundvoraussetzung für die Erreichung der hohen Sensitivität ist eine kontrollierte Implementierung der Methode an einer Institution. Die Anforderungen an Operateure

und Einrichtungen sind von der Deutschen Gesellschaft für Senologie zusammengefasst worden.<sup>(59,60)</sup> Außerdem bedarf es einer klaren Indikationsstellung. Die Standardindikation für eine Wächterlymphknotenexzision ist das unifokale Mammakarzinom mit einer Größe bis zu 2cm Durchmesser bei klinisch negativem Lymphknotenstatus. Weitere mögliche Indikationen nach individueller Abwägung sind das bifokale Karzinom, ein ausgedehntes DCIS mit vermuteter Mikroinvasion und Tumoren bis 3cm Durchmesser.

Durch moderne Screening-Methoden ist es heute möglich geworden, Mammakarzinome bereits in einem vergleichsweise früheren Stadium zu diagnostizieren.<sup>(15,109)</sup> Da zwischen Tumorgröße und Lymphknotenbeteiligung ein direkter linearer Zusammenhang besteht<sup>(18)</sup>, ist bei diesen kleineren Tumoren eine axilläre Beteiligung noch relativ unwahrscheinlich.<sup>(103)</sup> Auch die Entdeckung eines Tumors allein durch Mammographie wurde als ein unabhängiger günstiger Prognosefaktor des Nodalstatus beschrieben.<sup>(51)</sup> Die Untersuchung des Sentinel ist somit auch diesbezüglich von zunehmender Bedeutung, da bei diesen frühzeitig erfassten Tumoren in der Mehrzahl der Fälle die Indikationsvoraussetzungen für eine Wächterlymphknotenexzision erfüllt sind und zudem gerade diese Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die Folgeschäden durch eine systematische axilläre Dissektion unnötigerweise erleiden müssten.

Bis vor wenigen Jahren galt das histologische Ergebnis der Lymphknotenuntersuchung auch zur Festlegung der adjuvanten Therapie als unerlässlich und bestimmte maßgeblich die Entscheidung für oder gegen eine nachfolgende Chemotherapie. Heute ist diese zunehmend auch von anderen Faktoren abhängig.<sup>(11,13,70,73,74)</sup> Im Zuge der neueren Erkenntnisse über die Ausbreitung von Tumoren wurde klar, dass der Nodalstatus keine definitive Aussage darüber machen kann, ob ein Tumor bereits Fernmetastasen gesetzt hat, da die Dissemination von Tumorzellen nicht ausschließlich über die axillären Lymphknoten, sondern auch auf anderen Wegen stattfindet. Über den primären Lymphknotenstatus lassen sich jedoch Rückschlüsse auf das Tumoralter und die prinzipielle Potenz eines Tumors zu streuen ziehen.<sup>(18)</sup> Somit ist der Nodalstatus weiterhin ein wesentlicher Indikator der Tumoraggressivität.<sup>(86)</sup>

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Axilladisektion neben einem akkuraten Staging und der adjuvanten Therapieplanung ist die Minimierung des axillären, d.h. regionären Rezidivrisikos. Dieser Aspekt ist ein Hauptbestandteil der vorliegenden Arbeit und wird ausführlich in der abschließenden Diskussion besprochen.

## 2.5 Prognostisch und prädiktiv bedeutsame Faktoren des Mammakarzinoms

Die Bestimmung und Bewertung prognostischer Faktoren strebt eine möglichst genaue individuelle Abschätzung des weiteren Verlaufs der Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung des lokoregionären und generalisierten Rezidivrisikos und der Gesamtüberlebenschancen für die einzelne Patientin an.

Die Erfassung prädiktiver Faktoren ermöglicht hingegen Vorhersagen bezüglich des persönlichen Ansprechens auf die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten.

Allgemein können diese Faktoren drei verschiedenen Kategorien zugeordnet werden: erkrankungsunabhängige Patientinnencharakteristika (z.B. Alter, Nationalität), Tumorcharakteristika (z.B. Größe, histologischer Typ) und weitere biologische Kriterien des Gewebes (z.B. Steroidhormonrezeptorstatus, Proliferation). Jeder einzelne Parameter kann sowohl von rein prognostischer, rein prädiktiver, als auch von doppelter Bedeutung sein.

Nach wie vor gilt der axilläre Lymphknotenstatus als der stärkste Prognosefaktor beim Mammakarzinom im Hinblick auf Rezidive und Langzeitüberleben. Es besteht dabei ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten und der Rezidivhäufigkeit sowie dem Gesamtüberleben.<sup>(18,32,48,123)</sup>

Außerdem allgemein anerkannte Parameter mit gesicherter prognostischer Relevanz sind derzeit das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung, der Tumorstatus, eine etwaige Fernmetastasierung, der histologische Tumortyp, das histopathologische Grading, die peritumorale lymphatische Invasion und der Steroidhormonrezeptorstatus.<sup>(2,48)</sup>

Dem Steroidhormonrezeptorstatus kommt neben seiner prognostischen hauptsächlich eine besonders entscheidende prädiktive Bedeutung zu, da von seinem Ergebnis maßgeblich weitere adjuvante Therapieentscheidungen, vor allem natürlich die Verordnung einer Hormontherapie, abhängen. Er ist zum derzeitigen Zeitpunkt der einzige etablierte prädiktive Faktor.

In jüngerer Zeit wird als weiterer sowohl prognostisch als auch prädiktiv relevanter Faktor die Bedeutung der Überexpression des Her-2/neu-Rezeptorproteins in mehreren Studien untersucht. Diese ist mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben und einer verminderten Ansprechrate auf bestimmte adjuvante Therapieformen assoziiert. Geeigneten Patientinnen mit nachgewiesener Überexpression kann die Aufnahme in

unterschiedliche Studien angeboten werden, in denen die Wirksamkeit eines Her2-neu-bindenden Antikörpers untersucht wird. Erste Auswertungen dieser Studien zeigten ausnahmslos sehr positive Ergebnisse, so dass hier langfristig eine allgemeine Etablierung erwartet werden kann.

In der aktuellen Literatur werden zusätzlich etliche neuere Faktoren (uPA, PAI-1, Kathepsine, Ploidie, S-Phase, RNA-Expressionsmuster usw.) hinsichtlich ihres klinischen Nutzens diskutiert. Von ihrer Vielzahl hat in den letzten Jahren lediglich die Bestimmung der Her2-neu/Onkoprotein-Expression auf der Tumorzellmembran breitere praktische Bedeutung erlangt. Ebenso scheinen die wiederholte Untersuchung auf disseminierte Tumorzellen im Knochenmark sowie die Messung der tumorassoziierten Proteolysefaktoren uPA und PAI-1 von klinischem Nutzen zu sein (Monitoring von Chemotherapien, Abschätzung des Metastasierungsrisikos und Chemotherapienutzens). Die tatsächliche Bedeutung aller neuerer Faktoren muss jedoch langfristig durch weitere Studien und Metaanalysen belegt werden.<sup>(48)</sup>

## **2.6 Adjuvante Therapie**

Die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms verfolgt zwei maßgebliche Ziele, zum einen die Reduktion des lokoregionären Rezidivrisikos und zum anderen die Austilgung bereits eventuell vorhandener disseminierter Mikrometastasen. Zur Erreichung dieser Ziele werden im Ansatz grundsätzlich unterschiedliche Behandlungsformen eingesetzt, die systemische und die lokale Therapie, die je nach vorliegender Situation sowohl einzeln, als auch kombiniert angewandt werden können.

### **2.6.1 Lokale/Regionäre Therapie**

#### **2.6.1.1 Radiatio**

Als lokale oder regionäre Therapie wird die postoperative Bestrahlung durchgeführt. Sie ist unabhängig vom Nodalstatus eine Standardtherapie nach jeder brusterhaltenden Chirurgie. Durch die Bestrahlung der Restbrust kann hier eine deutliche Senkung der Lokalrezidivrate und eine Verbesserung der Langzeitprognose erreicht werden.<sup>(31,62)</sup> Somit wird sie heute bis auf wenige Ausnahmefälle bei allen brusterhaltend operierten Patientinnen durchgeführt. Additiv sollte insbesondere bei jüngeren Frauen (<50 Jahre) eine lokale Dosiserhöhung („Boost“) erfolgen, da bis zu 70% der intramammären Rezidive in der Region des ursprünglichen Tumorbetts auftreten und der signifikante Nutzen der Boostbestrahlung in mehreren Studien belegt wurde.<sup>(9,93)</sup>

Für die Indikation zur postoperativen Radiatio bei mastektomierten Patientinnen müssen verschiedene Kriterien herangezogen werden. Bei nodalnegativen Patientinnen mit den Tumorstadien pT1-pT2 konnte durch eine Bestrahlung zwar ebenfalls eine Senkung des Lokalrezidivrisikos, jedoch kein Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden.<sup>(54)</sup> Sie kann aber auch hier in bestimmten Fällen indiziert sein, so z.B. wenn eine Tumorfreiheit der Resektionsränder nicht sicher gewährleistet werden kann oder eine Lymphangiomas carcinomatosa nachgewiesen wurde. Bei nodalpositiven mastektomierten Frauen wurde dagegen durch eine Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie eine signifikante Verbesserung ihrer Gesamtprognose erreicht.<sup>(87,118)</sup> Neben diesen prognostischen Überlegungen sollten die meist unbefriedigenden Operationsmöglichkeiten eines etwaigen Thoraxwandrezidivs und die häufig damit verbundene beachtliche psychische Belastung in die individuelle Entscheidung mit einbezogen werden. Die einzelnen Indikationen zur postoperativen Radiatio nach Mastektomie sind 1999 von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie festgelegt worden.<sup>(97)</sup>

Die Radiatio der axillären Lymphknoten ist als allgemeine Therapie nicht indiziert und wird lediglich in einigen wenigen Fällen durchgeführt, wie z.B. falls eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung bestand oder eine Axilladissektion von der Patientin abgelehnt wurde. Eine Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten muss bei einem nicht unwesentlichen axillären Befall ( $\geq 4$  Lymphknoten) in Erwägung gezogen werden. Des Weiteren ist die Mitbestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten eindeutig indiziert, falls computertomographisch oder magnetresonanztomographisch vergrößerte parasternale Lymphknoten nachgewiesen wurden.<sup>(64)</sup>

### **2.6.2 Systemische Therapie**

Hauptziel der systemischen adjuvanten Therapien ist die Elimination oder die Wachstumshemmung von vermuteten, okkulten Mikrometastasen in der Hoffnung, damit das Auftreten von Rezidiven zu vermindern, bzw. im Idealfall ganz zu verhindern. Wie bereits erwähnt, findet nach heutiger Vorstellung eine hämatogene oder lymphogene Streuung von Tumorzellen bereits in einem sehr frühen Stadium, häufig noch vor Diagnosestellung, statt. Diese Mikrometastasen können über Jahre oder auch Jahrzehnte klinisch stumm bleiben und erst sehr spät zum Tragen kommen, haben aber einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen.<sup>(21,27,55,69,73)</sup> Erstmanifestationen generalisierter Metastasen treten in absteigender Reihenfolge am häufigsten ossär, lokoregionär, pulmonal, gemischt und in weiteren viszerale Organen

auf. Eine Senkung des Generalisierungsrisikos ist für die Patientinnen von entscheidender Bedeutung.

Systemische Behandlungsmöglichkeiten sind die Polychemotherapien und die Hormontherapien. Diese werden sowohl einzeln als auch ergänzend durchgeführt, im Falle einer Kombination sollte die endokrine Therapie aber immer erst im Anschluss an eine Chemotherapie erfolgen. Die Entscheidungskriterien für die Wahl der systemischen Therapie werden immer wieder den neuesten Erkenntnissen angepasst und ändern sich somit regelmäßig, hauptsächlich orientieren sie sich aber am Alter, Menopausenstatus, Lymphknotenstatus, Progesteron- bzw. Östrogenrezeptorstatus, Tumorgröße und histologischem Grading der Patientin. Grundsätzlich wird die Entscheidung über eine systemische Therapie bestimmt von der Abschätzung des individuellen Risikos einer Patientin Metastasen zu entwickeln.

#### **2.6.2.1 Chemotherapie**

Bei den Polychemotherapien werden unterschiedliche, sich immer wieder ändernde Behandlungsschemata eingesetzt, wobei neuerdings auch Kombinationen mit Taxanen durchgeführt werden. Die Indikationsstellung erfolgte dabei in den letzten zehn Jahren zunehmend unabhängig vom axillären Lymphknoten-Status unter Berücksichtigung des Gesamtrisikoprofils. Somit erhalten immer mehr auch nodal-negative Frauen eine Chemotherapie. Die Einschätzung des individuellen Metastasierungsrisikos bestimmte jeweils die Aggressivität des verordneten Regimes. Eine individuelle Kalkulation des potentiellen Benefits einer aggressiveren Therapie ist wegen der erhöhten Toxizität der eingesetzten Substanzen unbedingte Voraussetzung (z.B. Kardiotoxizität der Anthrazykline). Als zusätzliche Entscheidungshilfe für oder wider eine adjuvante Therapie steht seit Kurzem im Internet auch ein Online-Programm zur Verfügung. Unter „[www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)“ kann hier unter kategorischer Angabe der Tumorcharakteristika und Patientinnendaten eine Abschätzung des individuellen Therapiebenefits zytostatischer und endokriner Therapie ermittelt werden. In der Konsensuskonferenz St. Gallen 2005 wurde der Einsatz dieses Kalkulationsprogramms als additives Entscheidungskriterium anerkannt.

Auch wenn es bislang nicht sicher möglich ist, eine vollständige Beseitigung disseminierter Tumorzellen durch eine Chemotherapie zu erreichen, kommt es dennoch zu einer deutlichen Verbesserung der Gesamtprognose. Bei der Untersuchung des Knochenmarks von Hochrisikopatientinnen konnte nachgewiesen werden, dass eine Chemotherapie zwar keinen Einfluss auf einzelne ruhende Tumorzellen nehmen kann, allgemein aber schon zu einer Reduktion von Mikrometastasen führt.<sup>(14)</sup> In einer von der

„Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)“ im Jahr 2005 publizierten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass durch die alleinige Verabreichung einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie unabhängig von den jeweiligen Tumorcharakteristika eine deutliche Reduktion des jährlichen Mortalitätsrisikos erwartet werden kann. Der größte Benefit konnte dabei unter den jüngeren Frauen (<50 Jahre) mit einer Risikosenkung um 38% beobachtet werden, wohingegen sich in der Gruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren eine 20% Reduktion des jährlichen Mortalitätsrisikos zeigte. Durch die zusätzliche Kombination mit einer antihormonellen Therapie bei rezeptorpositiven Tumoren konnte dieser Vorteil nochmal entscheidend auf insgesamt 57% (<50 Jahre), bzw. 45% (50-69 Jahre) verbessert werden.<sup>(4)</sup>

### **2.6.2.2 Hormontherapie**

Eine Hormontherapie wird heute üblicherweise in der additiven Form, d.h. im Falle des Mammakarzinoms durch Verabreichung von Antihormonpräparaten, durchgeführt. Hormone regulieren das Wachstum des Tumors oder eines Tumorrezidivs, wobei der Einfluss des Hormons auf die Zelle davon abhängt wie stark der jeweilige Hormonrezeptor auf der Tumorzelle exprimiert wird. Die Bestimmung der Hormonrezeptoren ist von therapieentscheidender Bedeutung, da prinzipiell alle rezeptorpositiven Patientinnen von einer Hormontherapie profitieren können, ob als alleinige adjuvante Therapie oder als Zusatz, wohingegen bei rezeptornegativen Patientinnen letztlich nur die wesentlich nebenwirkungsreichere Chemotherapie als systemische Therapiemöglichkeit bleibt. Tumore postmenopausaler Patientinnen sind dabei häufiger rezeptorpositiv als die prä- oder perimenopausaler Frauen. Rezeptornegative Patientinnen weisen im allgemeinen eine schlechtere Prognose auf.<sup>(103)</sup>

Die Wahl der endokrinen Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem Menopausenstatus der Frauen. Während mit GnRH-Analoga bei praemenopausalen Frauen durch Störung des Feed-back-Mechanismus eine medikamentöse Ovarablation erreicht werden kann, führt die Verabreichung von Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Frauen zu einer Synthesestörung der körpereigenen Hormonproduktion. Unabhängig vom menopausalen Status profitieren alle Frauen von der Gabe von Antiöstrogenen oder Antigestagenen, welche eine Blockade der jeweiligen Zielrezeptoren bewirken.

Am häufigsten wurde bislang das Antiöstrogen Tamoxifen bei rezeptorpositiven postmenopausalen Frauen eingesetzt. Es wird in der Regel über eine Dauer von 5 Jahren

gegeben. Im Vergleich zu kürzeren Verabreichungszeiträumen (z.B. 1-2 Jahre) zeigte sich bei diesem Einnahme-Intervall eine signifikant höhere Effektivität auf die Senkung der jährlichen Mortalitätsrate. Unabhängig vom Alter, den individuellen Tumorcharakteristika oder auch etwaiger vorangegangener Chemotherapien konnte diese mit einer Risikoreduktion um etwa 31% beobachtet werden.<sup>(4)</sup>

Bei Fortschreiten der Tumorerkrankung unter Tamoxifen oder als Ersttherapie bei Vorliegen von Kontraindikationen (erhöhtes Thromboembolierisiko, Veränderungen des Endometriums) können auch Aromataseinhibitoren verordnet werden, die jedoch bislang mit einem erhöhten Osteoporose/-penie-Risiko in Verbindung gebracht wurden.<sup>(57)</sup> Mittlerweile unterscheidet man zwei Klassen von Aromataseinhibitoren, nämlich die steroidalen und die nicht-steroidalen Enzymhemmer. Diese haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Lipid- und Knochenstoffwechsel der Patientinnen, wobei den steroidalen ein positiver Effekt und den nicht-steroidalen ein eher negativer Effekt auf den Stoffwechsel zugesprochen wird. Ein Wechsel zwischen den Klassen ist möglich, da bislang Kreuzresistenzen zwar bestehen, aber dennoch eine Restaktivität der anderen Substanzgruppe beobachtet wird.<sup>(16)</sup>

Prämenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen kann unter bestimmten Bedingungen alternativ zur Chemotherapie mit nachfolgender Tamoxifengabe die Gabe von GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen angeboten werden. Diese Möglichkeit ist gerade für jüngere Patientinnen von großer Bedeutung, da durch die medikamentöse Ausschaltung der Ovarien die permanente Ovarialinsuffizienz als Folge einer Chemotherapie vermieden und somit ihre Fertilität erhalten werden kann.<sup>(57)</sup>

Eine ablative Therapie durch Entfernung oder Bestrahlung der Eierstöcke wird heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

Außerhalb von Studien sind momentan das Antiöstrogen Tamoxifen, die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol, sowie die GnRH-Analoga zugelassene Präparate im Rahmen der Primärtherapie.

### 2.6.2.3 *Trastuzumab (Herceptin)*

In den letzten Jahren wurde zunehmend als weiterer prognostisch wichtiger und therapiebeeinflussender Faktor die Expression des Her-2/neu-Onkoproteinrezeptors untersucht. Bei etwa einem Viertel der Patientinnen kann eine übermäßige Expression dieses Rezeptors im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Durch die Stimulation dieser transmembranösen Glycoproteine kommt es zu einem gesteigerten Tumorwachstum, so dass diese Überexpression mit einer signifikant schlechteren Gesamtprognose assoziiert ist.<sup>(17,50)</sup> Ebenso wird in diesem Zusammenhang eine verminderte Ansprechrate auf Hormontherapien und bestimmte Chemotherapien diskutiert. Anthrazyklin-haltige Schemata scheinen bei einer Überexpression zu vergleichsweise günstigeren Ergebnissen zu führen.<sup>(82)</sup> Dieser Aspekt eines eventuellen therapeutischen Nutzens ist allerdings immer noch nicht endgültig geklärt.<sup>(66,121)</sup> Innerhalb von Studien wird heute bei geeigneten Patientinnen Trastuzumab (Herceptin®), ein monoklonaler Antikörper, der an den Her-2/neu Rezeptor bindet, in der adjuvanten oder auch neoadjuvanten Therapie eingesetzt. Erste Ergebnisse der HERA-Studie, der NSABP-B 31- und der NCCTG-N9831-Studie wurden kürzlich auf der ASCO-Konferenz 2005 (American Society of Clinical Oncology) in Orlando vorgestellt. Diese zeigten bei der postadjuvanten Einnahme von Trastuzumab über einen Zeitraum von einem Jahr eine deutliche Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens der Patientinnen. (HERA-Studie). Ebenso kam es bei der Hinzunahme von Trastuzumab zu Placitaxel im Anschluss an die Kombination von Doxorubicin und Cyclophosphamid zu einem signifikanten Vorteil bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens und darüberhinaus auch des Gesamtüberlebens (NSABP-B 31- und NCCTG-N9831-Studie). Die optimale Länge des Einnahmeintervalls wird allerdings erst in einigen Jahren beurteilt werden können. Desweiteren wurde die Gabe von Trastuzumab mit einer Risikoerhöhung des Auftretens kardialer Ereignisse assoziiert, so dass eine engmaschige Überwachung der Herzfunktion der Patientinnen obligat ist. Erst die langfristigen Ergebnisse werden definitiv zeigen können, bei welchem Einnahmemodus ein optimaler Nutzen mit einem moderaten Risiko für die Patientinnen erreicht werden kann.

Abschließend möchte ich noch die Möglichkeit der neoadjuvanten Strahlentherapie oder Chemotherapie erwähnen, die zur Verkleinerung eines primär inoperablen Tumors oder zur Ermöglichung einer weniger radikalen Operationsform durchgeführt werden kann.

## 2.7 Metastasen-Diagnostik und -Therapie

Zur frühzeitigen Detektion von Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird im Anschluss an die Primärtherapie üblicherweise ein Metastasenscreening durchgeführt, das die Röntgenuntersuchung des Thorax, die Skelettszintigraphie und die Ultraschalluntersuchung der Leber umfasst. In letzter Zeit ist der Wert dieses Screenings jedoch in Frage gestellt worden.<sup>(8,122)</sup>

Da die Mehrzahl der Metastasen nicht durch perioperative Diagnostik, sondern durch das Auftreten klinischer Symptome diagnostiziert werden und durch falsch positive Befunde die Lebensqualität der Patientinnen deutlich eingeschränkt wird, empfehlen Gerber et al die Durchführung eines perioperativen Screenings bei klinischer Metastasenfreiheit höchstens bei Hochrisikopatientinnen zur Vermeidung einer etwaigen Übertherapie.<sup>(38)</sup> Hat eine Metastasierung jedoch bereits stattgefunden, sollten zur Optimierung der individuellen Therapie weitere Kontrolluntersuchungen erfolgen.

Metastasen können entweder lokal, regionär oder in generalisierter Form auftreten.

Lokale Rezidive oder der Befall der regionären Lymphknoten werden histologisch gesichert und nach Möglichkeit operativ behandelt. Im Falle einer regionären Lymphknotenbeteiligung ist die Wahrscheinlichkeit einer bereits zeitgleich vorhandenen Generalisierung oder einer nachfolgenden Dissemination deutlich erhöht, so dass von einer signifikanten Verschlechterung der Gesamtprognose ausgegangen werden kann.<sup>(49)</sup>

Ebenso hat bei einer lymphogenen Hautmetastasierung eine Generalisierung meistens bereits stattgefunden.<sup>(116)</sup> Somit wird neben der lokalen Strahlentherapie der Haut auch hier eine systemische Therapie erwogen.

Generalisierte Metastasen treten am häufigsten in Form von Knochen-, Lungen- oder Lebermetastasen auf. Je nach dem Ort des Auftretens werden mit ihnen unterschiedliche Prognosen verbunden, wobei viszerale Metastasen mit der schlechtesten Prognose assoziiert sind.<sup>(65)</sup>

Die Therapie von Fernmetastasen ist immer eine sehr individuelle Entscheidung unter bestmöglicher Berücksichtigung der Wünsche der Patientinnen und ihrer Belastbarkeit. In den meisten Fällen kann sie lediglich palliativ das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten, jedoch keine Heilung mehr bewirken. Im Vordergrund der palliativen Behandlung steht die Erhaltung der Lebensqualität der Patientin.

Eine systemische Therapie in Form einer Hormontherapie ist bei rezeptorpositiven Tumoren immer indiziert, bei Auftreten eines Rezidivs unter Tamoxifen erfolgt die Umstellung auf Aromatasehemmer oder GnRH-Analoga. Bei Fortschreiten des Tumors unter dieser Behandlung müssen die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie und ihr Nutzen im speziellen Fall erwogen werden.

Im Falle von Knochenmetastasen steht außerdem primär die Vermeidung pathologischer Frakturen mit der Gefahr von Rückenmarkskompressionen bis hin zu Querschnittslähmungen im Vordergrund. Zu diesem Zweck kann eine Bestrahlung oder auch die Gabe von Bisphosphonaten durchgeführt werden. Bisphosphonate bewirken dabei im Knochen eine Osteoklasteninhibition und haben somit einen positiven Einfluss auf die tumorbedingte Hyperkalzämie. Zusätzlich werden ihnen schmerzreduzierende Eigenschaften zugesprochen.<sup>(83)</sup>

Beim Auftreten isolierter Leber- oder Lungenmetastasen muss ein operatives Vorgehen in Erwägung gezogen werden.

## **3 KRANKENGUT UND METHODEN**

### **3.1 Krankengut**

Unsere Untersuchungsgruppe setzt sich zusammen aus 2961 Brustkrebs-Patientinnen, die im Zeitraum vom Januar 1963 bis Januar 2001 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963 bis 1987, n=1319, 44,5%) und an der I. Frauenklinik der Universität München (I.UFK, ab 1987, n=1642, 55,5%) bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms primär operiert wurden und bei denen mindestens ein axillärer Lymphknoten entfernt worden war. Hierbei erhielt keine der Patientinnen eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung, da diese Methode zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand.

Ausgeschlossen von diesem Kollektiv wurden Frauen mit primärer Fernmetastasierung, primärer systemischer Therapie, In-situ-Karzinomen, Cystosarkoma phylloides-Tumoren, sowie solche mit unbekanntem Lymphknotenstatus.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen ihre Brusterkrankung bereits primär beidseitig auftrat, die im weiteren Verlauf ein Zweitkarzinom entwickelten, sowie diejenigen Frauen, die zusätzlich an anderen Malignomen litten.

### **3.2 Nachbeobachtungszeitraum**

Das Follow-up der Patientinnen, d.h. die Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen und des weiteren Verlaufs der Erkrankung, umfasst den Zeitraum bis einschließlich August 2002.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Lebenden betrug dabei 72,73 Monate (6,1 Jahre) wobei sich der längste Beobachtungszeitraum über 296 Monate (24,7 Jahre) erstreckte.

Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums verstarben insgesamt 723 Patientinnen (24,4%), bei 509 von ihnen war die Brustkrebserkrankung ursächlich für den Eintritt ihres Todes.

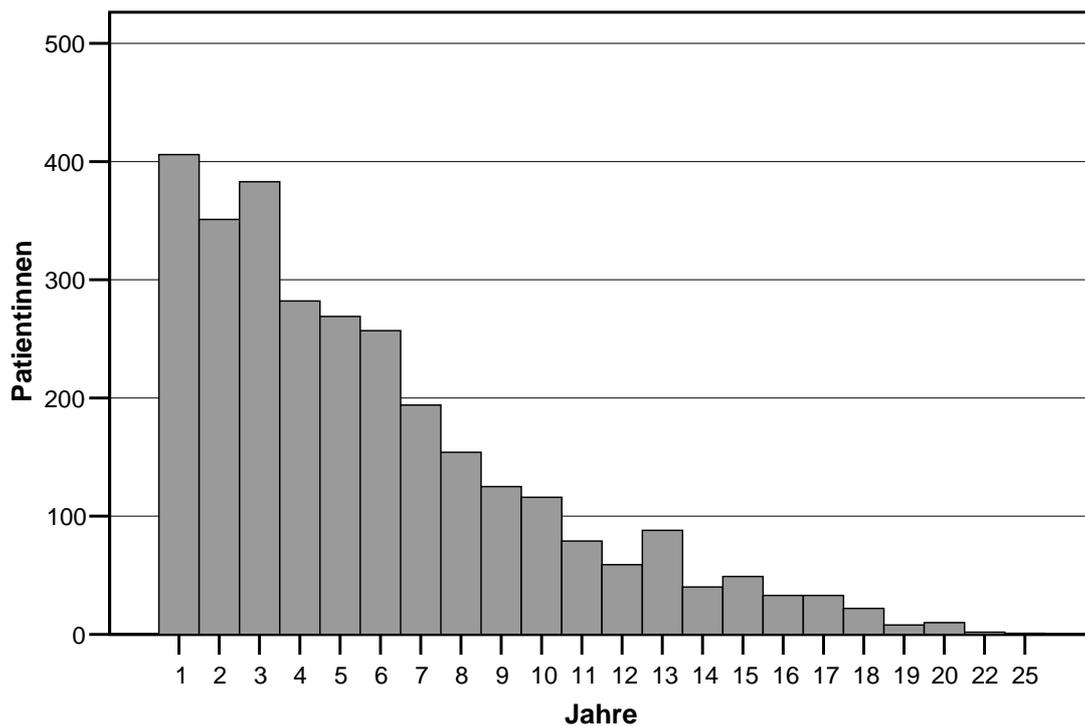


Abbildung 1: Nachbeobachtungszeitraum der Patientinnen in Jahren, n=2961

### 3.3 Methoden

#### 3.3.1 Diagnosestellung und -sicherung

Die Diagnose des Brustkrebses umfasste eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung (Inspektion und Palpation), die Mammographie, die Zytologie und zunehmend auch die Sonographie. In den letzten Jahren wurde die Feinnadelaspirationszytologie überwiegend von der Stanzbiopsie abgelöst. Additiv wurde in einigen unklaren Fällen die Pneumocystographie, Galaktographie oder die Magnetresonanztomographie eingesetzt.

Bei zweifelhaften Ergebnissen wurde der Verdacht intraoperativ durch eine Schnellschnittuntersuchung gesichert.

Das entnommene und in Paraffin gebettete Material wurde postoperativ bei allen Patientinnen histopathologisch aufgearbeitet und damit die Tumordiagnose bestätigt.

Die histologische Aufarbeitung umfasste in der überwiegenden Anzahl der Fälle auch die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (79,6%) und des

Malignitätsgrads (86,9%). In den letzten Jahren wurde bei vielen Frauen ebenfalls die Expression des Her-2/neu Rezeptorproteins bestimmt.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur Planung der weiteren Therapie wurde ein Basis-Screening durchgeführt. Dieses beinhaltete üblicherweise eine Leber-sonographie, eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine Skelettszintigraphie.

### **3.3.2 Operative Therapie**

Das Ziel der primären Operation der Patientinnen bestand immer in der Entfernung des Tumors im Gesunden, d.h. mit einem mikroskopisch gemessenem Sicherheitsabstand vom Resektionsrand von mindestens 1mm für die invasive Tumorkomponente und von mindestens 5-10mm für die intraduktale Tumorkomponente („R0-Resektion“). Bis Anfang der 80er Jahre wurde zur Erreichung dieses Zieles überwiegend die modifizierte radikale Mastektomie, danach immer mehr die brusterhaltende Therapie eingesetzt.

Voraussetzungen für die brusterhaltende Therapie waren ein geeignetes Verhältnis von Tumor- zu Brustgröße, eine Verschieblichkeit gegenüber Muskulatur und Haut und eine Unifokalität bzw. -lokalität.

Wenn eine Exzision im Gesunden durch die erste Operation nicht sicher gewährleistet werden konnte, wurden gezielte Nachresektionen durchgeführt, gegebenenfalls auch eine sekundäre Mastektomie.

Gleichzeitig oder in einem zweiten Schritt erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle (70,72%) die ipsilaterale Axilladisektion mit der Entfernung der Lymphknoten der Level I und II, bei makroskopischem Befall der unteren Level zusätzlich des Levels III. Zur zuverlässigen Beurteilung des Nodalstatus wurde, vor allem seit den 90er Jahren, hierbei die Resektion von mindestens 10 Lymphknoten angestrebt. Bei 5,07% der Patientinnen wurden lediglich 1-3 Lymphknoten entfernt. Ursächlich für diese reduzierte Anzahl waren unterschiedliche Gründe, wie z.B. das Ablehnen der weiteren axillären Dissektion durch die Patientinnen oder die Unzumutbarkeit des längeren operativen Eingriffs im Falle eines schlechten Allgemeinzustands. 24,21% der Frauen erhielten ein Lymphknoten-Sampling, bei dem zwischen 4 und 9 Nodi reseziert wurden, und welches vor allem in den 70er und 80er Jahren als Alternative zur Axilladisektion favorisiert wurde. Alle gewonnenen Materialien wurden sorgfältig histopathologisch aufgearbeitet und untersucht.

### **3.3.3 Postoperative adjuvante Therapie**

#### **3.3.3.1 Strahlentherapie**

Zur Senkung des Lokalrezidivrisikos wurde obligat allen brusterhaltend operierten Patientinnen eine Radiatio nach abgeschlossenem Heilungsprozess empfohlen.

Die Bestrahlung der Restbrust erfolgte über 5-6 Wochen mit Cobalt-60-Gammastrahlung im tangentialen Strahlengang, wodurch eine homogene Durchstrahlung des Gewebes erreicht wurde. Je nach Tumorlokalisation wurden auch die jeweiligen Lymphabflussgebiete einbezogen.

Die angestrebte Gesamtdosis nach brusterhaltender Therapie betrug meist 50 Gray, unterteilt in Einzeldosen zu je 2 Gy. Alternativ wurde gerade in letzter Zeit auch eine Zielvolumendosis von 50,4 Gy eingesetzt, fraktioniert in Einzeldosen zu 1,8 Gy. Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko wurden zusätzlich mit Elektronen bestrahlt, wobei eine einmalige Boostdosis von 10 Gy auf das Tumorbett verabreicht wurde.

Eine zusätzliche Bestrahlung der Axilla wurde nicht durchgeführt.

Mastektomierte Patientinnen erhielten seit 1979 keine routinemäßige postoperative Bestrahlung mehr. Lediglich in den Fällen, in denen eine Resektion nicht sicher im Gesunden erreicht werden konnte, eine ausgeprägte Invasion der peritumoralen Lymphgefäße oder ein anderweitig erhöhtes Risiko vorlag, wurde ebenfalls eine adjuvante Radiatio der Brustwand durchgeführt. In diesen Fällen wurden Gesamtdosis und Einzelfractionen individuell festgelegt.

### **3.3.3.2 Chemotherapie**

Innerhalb der letzten Jahrzehnte änderten sich immer wieder die aktuellen Richtlinien zur Durchführung einer Polychemotherapie. Somit soll hier nur ein Überblick über die wichtigsten Chemotherapeutika und einige übliche verwendete Therapieschemata gegeben werden. Die Behandlung erfolgte gemäß den Empfehlungen des Tumorzentrums München.

Die Indikationsstellung war vornehmlich abhängig von der Anzahl der positiven Lymphknoten, dem Menopausenstatus und weiteren Tumorcharakteristika der Patientinnen. Bei nodal-negativen Patientinnen mit niedrigem Risiko wurde auf eine zytostatische Therapie verzichtet. Dagegen erhielten gewöhnlich alle prämenopausalen nodal-positiven Patientinnen und prämenopausale nodal-negative Patientinnen mit erhöhtem Risiko eine Chemotherapie, ebenso die meisten postmenopausalen nodalpositiven Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus. Postmenopausale nodalpositive Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus erhielten größtenteils nur eine adjuvante Hormontherapie.

Die Wahl des Therapieschemas wurde dabei von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten bestimmt.

Bei vielen Patientinnen erfolgte die Verabreichung im Rahmen einer klinischen Studie unter Berücksichtigung der jeweiligen Studienprotokolle.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verwendeten Therapieschemata.

Tabelle 1: Chemotherapieprotokolle

Kurzbezeichnung	Substanzen	Dosis/ Appl. / Intervall
AC-Paclitaxel (Henderson)	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	gefolgt von	
	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
CMF i.v.(Bonadonna)	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	5- Fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
CMF oral (Bonadonna)	Cyclophosphamid	100 mg/m <sup>2</sup> / p.o. / d1-14, q4w, 6 Zyklen
	Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	5- Fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
4x EC	Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
EC-Docetaxel	Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	gefolgt von	
	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
FEC100 (Bonneterre)	5- Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w
	Epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w
	Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w
FEC120 (Levine)	5- Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	Epirubicin	60 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 6 Zyklen
	Cyclophosphamid	75 mg/m <sup>2</sup> / p.o. / d1-14, q4w, 6 Zyklen
NEAT	Epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1, q3w, 4 Zyklen
	gefolgt von	
	Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 3 Zyklen
	Methotrexat	60 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 3 Zyklen
	5- Fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> / i.v. / d1+8, q4w, 3 Zyklen

### **3.3.3.3 Hormontherapie**

Bei postmenopausalen Patientinnen mit positivem Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus wurde als alleinige systemische adjuvante Behandlung oder im Anschluß an eine zytostatische Therapie eine Hormontherapie mit Antiöstrogenen (Tamoxifen) durchgeführt. Bei Kontraindikationen gegen oder Nebenwirkungen unter Tamoxifen wurde in den letzten Jahren auf einen Aromatasehemmer umgestellt. Die Einnahmedauer betrug jeweils 5 Jahre bei einer Tagesdosis von 20 mg Tamoxifen oral.

Praemenopausale rezeptorpositive Patientinnen mit erhöhtem Risiko wurden statt einer Chemotherapie oder zusätzlich zu der zytostatischen Therapie mit GnrH-Analoga über 2 Jahre behandelt. Als Ergänzung erhielten sie ebenfalls das Antiöstrogen Tamoxifen.

### **3.3.3.4 Trastuzumab (Herceptin)**

Unter Studienbedingungen erhielten einige geeignete Patientinnen mit überexprimierten Her-2/neu Rezeptorstatus außerdem den monoklonalen Antikörper Herceptin. Die Therapie erfolgte sowohl als Monotherapie als auch unter Einbindung in eine Chemotherapie.

### 3.3.4 Tumornachsorge

Als Basisuntersuchungen wurden postoperativ zur Abschätzung der Prognose und weiteren Therapie eine Skelettszintigraphie, ein Röntgenthorax und eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt.

Danach stellten sich die entlassenen Patientinnen in regelmäßigen Abständen, bei Beschwerden jederzeit, in der onkologischen Klinikambulanz oder bei ihren Hausärzten bzw. Gynäkologen vor. Der Verlauf auswärts examinierter Patientinnen wurde von den zuständigen weiterbehandelnden Ärzten erfragt.

Die Nachuntersuchungen erfolgten in den ersten zwei Jahren in vierteljährlichen Abständen, in den darauf folgenden 3 Jahren in halbjährlichen Intervallen und danach einmal im Jahr.

Sie beinhalteten immer eine sorgfältige klinische Untersuchung, insbesondere der Brust und der Lymphabflussgebiete beidseitig, und eine ausführliche Befragung der Patientinnen.

Zusätzlich wurden verschiedene apparative Untersuchungen durchgeführt: In den ersten 3 Jahren halbjährliche, in den folgenden Jahren jährliche Mammographiekontrollen, zusätzlich halbjährliche gynäkologische Untersuchungen. Eine Sonographie der operierten und der gesunden Mamma und ihrer jeweiligen Lymphabflussgebiete fand jährlich statt.

Dieses Vorgehen entsprach den Empfehlungen des Tumorzentrums München.

Im Falle des Ausscheidens einer Patientin aus der Nachsorge wurden Zeitpunkt und Grund dokumentiert. Im Todesfall wurde die Todesursache festgehalten und zur Sicherheit mit dem Eintrag im Tumorregister verglichen.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Lebenden betrug 73 Monate.

### 3.3.5 Rezidivdiagnostik und –therapie

Lokale oder regionäre Rezidive wurden histologisch gesichert.

Bei einer etwaigen Fernmetastasierung wurde die Verdachtsdiagnose durch den Einsatz verschiedener apparativer Untersuchungsmethoden mit höchstmöglicher Wahrscheinlichkeit bestätigt oder ausgeschlossen. Je nach betroffenem Organ und Symptomen kamen hierbei Ultraschalluntersuchungen, Skelettszintigraphien, Röntgenaufnahmen, Computertomographien oder Magnetresonanztomographien zum Einsatz. Außerdem konnte durch klinisch-chemische Untersuchungen, wie z.B. der Bestimmung der alkalischen Phosphatase oder gamma-GT, ein orientierendes Bild über den Gesamtverlauf gewonnen werden.

Die Therapie der lokalen und regionären Rezidive erfolgte entweder rein operativ oder in Kombination mit einer systemischen Therapie oder Strahlentherapie. Das Ausmaß der operativen Entfernung wurde von der vorausgegangenen Primäroperation und der Größe und Lokalisation des Rezidivtumors abhängig gemacht. Primär brusterhaltend operierte Patientinnen wurden bei lokalen Rezidiven nachreseziert oder sekundär mastektomiert, bei bereits primär mastektomierten Patientinnen wurde durch eine großzügige Resektion eine Rezidiventfernung im Gesunden mit ausreichendem Sicherheitsabstand angestrebt. Regionäre Rezidive wurden ebenfalls entsprechend ihrer Größe mit dem Ziel der R0-Resektion chirurgisch saniert. Patientinnen, die noch nicht primär nachbestrahlt worden waren, erhielten nun eine postoperative Radiatio. In einigen Fällen wurde eine erneute Chemotherapie und/oder eine hormonelle Behandlung durchgeführt.

Fernmetastasen wurden je nach dem Ort ihres Auftretens behandelt. Skelettmetastasen wurden in der Regel bestrahlt und zusätzlich systemisch mit einer Hormontherapie behandelt, bei einigen Patientinnen auch mit einer Chemotherapie. Additiv erfolgte bei Knochenmetastasen in letzter Zeit zunehmend die Gabe von Bisphosphonaten. Hautmetastasen wurden bei vereinzeltm Auftreten exzidiert und nachfolgend ebenfalls einer Bestrahlung und einer systemischen Therapie zugeführt. Viszerale Metastasen wurden vorwiegend systemisch behandelt, unter Umständen bestand die Notwendigkeit durch eine Operation das lokale Tumorgeschehen einzudämmen.

Aufgrund der Gesamtprognose bei einer Generalisierung der Erkrankung stand bei der palliativen Behandlung der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund.

## 3.4 Auswertung

### 3.4.1 Klinische Auswertung

#### 3.4.1.1 Histologie

Die Operationspräparate wurden an den klinikeigenen Laboren der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (bis 1987) und der I. Frauenklinik der Universität München (ab 1987) histopathologisch aufbereitet und beurteilt. Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren wurden gemäß der WHO-Definition und der von BÄSSLER vorgeschlagenen Einteilung vorgenommen:<sup>(10,119)</sup>

- 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 kribiformes Karzinom
    4. papilläres und intrazystisches Karzinom
    5. Morbus Paget
  - C Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung
    1. muzinöses 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

### **3.4.1.2 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung erfolgte nach dem pTNM-System der UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer).<sup>(102)</sup> Im Jahr 2002 erfolgte eine Aktualisierung des pTNM-Systems, welche in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht verwendet wurde, da die Erstopoperationen unseres Kollektivs sämtlich vor dieser Aktualisierung stattfanden. Eine Beschreibung der jeweiligen Stadien findet sich im Anhang, Seite 104.

Außerdem wurde alternativ zur Klassifizierung des Lymphknotenstatus gemäß dem pN-System der 5. Auflage eine Unterteilung der befallenen Lymphknoten nach der in der 6. Auflage empfohlenen Einteilung vorgenommen. Diese unterscheidet zwischen keinem, 1-3, 4-9 und mehr als 9 metastasierten Lymphknoten.<sup>(3)</sup>

### **3.4.1.3 Grading**

Für die Beurteilung des pathomorphologischen Malignitätsgrads wurde das Bloom-Richardson-System des histologischen Gradings verwendet.<sup>(12)</sup>

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- GX: nicht beurteilbar

### **3.4.1.4 Hormonrezeptoren**

Es wurde sowohl eine Bestimmung des Östrogen- als auch des Progesteronrezeptorstatus durchgeführt. Die Rezeptoren wurden dabei auf biochemischem, seit 1989 auch auf immunhistochemischen Weg nachgewiesen. Bei der biochemischen Nachweismethode galten 20 fmol/mg als semiquantitative Nachweisgrenze. Reagierten mehr als 10% der Tumorzellkerne bei einer Anfärbung des Östrogenrezeptors und/oder des Progesteronrezeptors positiv, wurde ein Karzinom als hormonrezeptorpositiv eingestuft.

### **3.4.1.5 Bestimmung des Her-2/neu-Status**

Zusätzlich wurde in letzter Zeit zunehmend eine Bestimmung des Her-2/neu-Rezeptorstatus durchgeführt. Der Nachweis erfolgte ebenfalls durch immunhistochemische Untersuchung. Zeigten mehr als 10% der Tumorzellen eine zirkuläre Reaktion ihrer Zellmembran von schwacher bis starker Intensität wurde der Tumor als positiv gewertet. Von einer Her-2/neu-Überexpression wurde bei einer starken Intensität (3+) der Reaktion ausgegangen.

### **3.4.1.6 Rezidiveinteilung**

Beim Auftreten von Rezidiven wurde zwischen der lokalen, regionären oder generalisierten Form unterschieden. Die Zuordnungen erfolgten gemäß dem im Folgenden beschriebenen Schema.

**Lokale Rezidive:** Wiederkehr des Karzinoms in der behandelten Brust zwischen der Mitte des Sternums, der vorderen Axillarlinie sowie unterhalb der Fossa infraklavikularis und oberhalb der 7. Rippe (bei brusterhaltender Therapie). Außerdem Rezidive an der Pektoralismuskulatur oder an den Faszien des Muskulus serratus lateralis und Muskulus obliquus externus.

**Regionäre Rezidive:** Erneuter oder erstmalig auftretender Befall der ipsilateralen axillären Lymphknoten zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie oder der ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten. Außerdem befallene ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna.

**Generalisierte Rezidive:** Jedes Auftreten von Metastasen außerhalb der oben genannten Grenzen.

Trat zeitgleich neben einer anderen Rezidivlokalisierung eine Generalisierung auf, wurde der betreffende Fall den generalisierten Rezidiven zugeordnet.

Bei einem gleichzeitigen Auftreten eines lokalen und regionären Rezidives fand eine Zuordnung zu den regionären Rezidiven statt.

## **3.4.2 Statistische Auswertung**

### **3.4.2.1 Datenerhebungsbögen**

Die ausführliche kontinuierliche Dokumentation der Patientendaten umfasste sämtliche prae-, peri- oder postoperativ durchgeführten Untersuchungen und Therapien sowie die Ergebnisse der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen. Postoperative oder strahlentherapeutisch bedingte Komplikationen wurden ebenfalls festgehalten. Unvollständige Unterlagen wurden nach Möglichkeit vervollständigt, indem ein Fragebogen an die behandelnden Ärzte versandt wurde. Im Falle des Ausscheidens aus der Nachsorge wurden Datum und Grund dokumentiert.

Im Falle der in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen ist die letzte Nacherhebung 1990 dokumentiert worden, eine aktuelle Überarbeitung war in diesen Fällen aufgrund der zwischenzeitlichen Klinikschließung nicht möglich.

Als eigener Beitrag zur Fortführung der longitudinalen Studie wurde die umfassende Neudokumentation aller innerhalb von 2 Jahren in der I.UFK erstbehandelten

Mammakarzinom-Patientinnen durchgeführt, sowie die Auswertung sämtlicher fortlaufender Folgeerhebungen aller sich an der I.UFK in der onkologischen Nachsorge befindenden Patientinnen, inklusive der Dokumentation von Rezidiven und ihrer Behandlung, bzw. ihres Verlaufs. Außerdem erfolgte eine Anpassung der Datenbank an die sich ändernden Anforderungen, beispielsweise durch den Einsatz neuartiger Therapiemethoden.

Eine Abbildung der verwendeten Mamma-Datenerhebungsbögen findet sich im Anhang, Seite 101.

#### **3.4.2.2 Statistische Methoden**

Die erhobenen Daten aller Patientinnen wurden mittels einer Datenbank erfasst und gespeichert. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und, falls erforderlich, eine Fehlerkorrektur statt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Version 12.0.

Für die Darstellung von Überlebenskurven wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet, die auf einer univariaten Überlebensschätzung basiert.<sup>(58)</sup> Startereignis war in unserer Untersuchung der Tag der primären chirurgischen Therapie des Brustkrebs, das Zielereignis bestand je nach Fragestellung entweder in dem Tod der Patientin als Folge ihres Mammakarzinoms oder der Entwicklung eines regionären Rezidivs.

Die erhaltenen Kurven der Teilkollektive wurden mittels des log-rank-Tests verglichen, wobei  $p \leq 0,05$  als signifikanter Wert definiert wurde.

Zur multivariaten Analyse wurde das Cox-Regressions-Modell im sequentiellen Ausschlussverfahren verwendet.<sup>(22)</sup>

## **4 ERGEBNISSE**

Alle folgenden Auswertungen basieren grundsätzlich auf der Grundgesamtheit n= 2961. Sollten für einzelne Berechnungen weniger Daten zur Verfügung gestanden haben, ist die jeweils zugrunde gelegte Anzahl n immer angegeben. Prozentuale Angaben beziehen sich dann auf diese verfügbare Anzahl.

### **4.1 Patientinnencharakteristika**

#### **4.1.1 Altersverteilung**

Die Altersverteilung der Patientinnen bezieht sich auf das jeweilige Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Das Alter der jüngsten Patientin betrug 23 Jahre, das der ältesten 91 Jahre. Das mediane Alter unseres Krankengutes lag bei 56,0 Jahren.

Die meisten erstdiagnostizierten Erkrankungen traten bei den 45 - 49jährigen mit 14,2% und bei den 55 - 59jährigen mit 13,5% auf, gefolgt von den 50 - 54jährigen mit 13,1% und den 60 - 64jährigen mit 12,0%.

Bezogen auf Lebensjahrzehnte erkrankten am häufigsten Frauen im Alter von 50 bis 60 Jahren (26,6%), zwischen 40 und 50 Jahren waren es 23,5% und 22,2% der Betroffenen waren zwischen 60 und 70 Jahren alt. Jünger als 40 Jahre waren lediglich 8,4% der Patientinnen.

Insgesamt traten 80,7% der Erkrankungen vor dem Erreichen des 70. Lebensjahres auf.

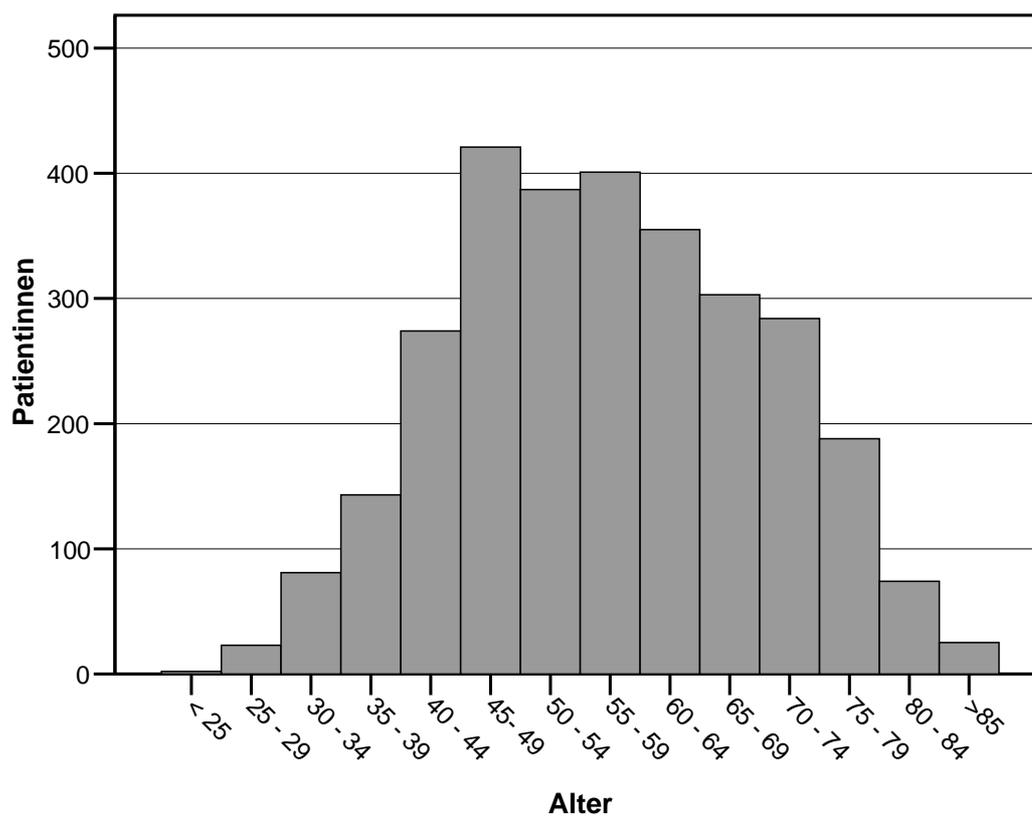


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen in Jahren, n=2961

Tabelle 2 zeigt die Altersverteilung unseres Kollektivs im Detail.

Tabelle 2: Prozentuale Altersverteilung der Patientinnen

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Alter in Jahren < 25	2	,1	,1
25 – 29	23	,8	,8
30 – 34	81	2,7	3,6
35 – 39	143	4,8	8,4
40 – 44	274	9,3	17,7
45- 49	421	14,2	31,9
50 – 54	387	13,1	45,0
55 – 59	401	13,5	58,5
60 – 64	355	12,0	70,5
65 – 69	303	10,2	80,7
70 – 74	284	9,6	90,3
75 – 79	188	6,3	96,7
80 – 84	74	2,5	99,2
>85	25	,8	100,0
<i>Gesamt</i>	2961	100,0	

### 4.1.2 Menopausaler Status

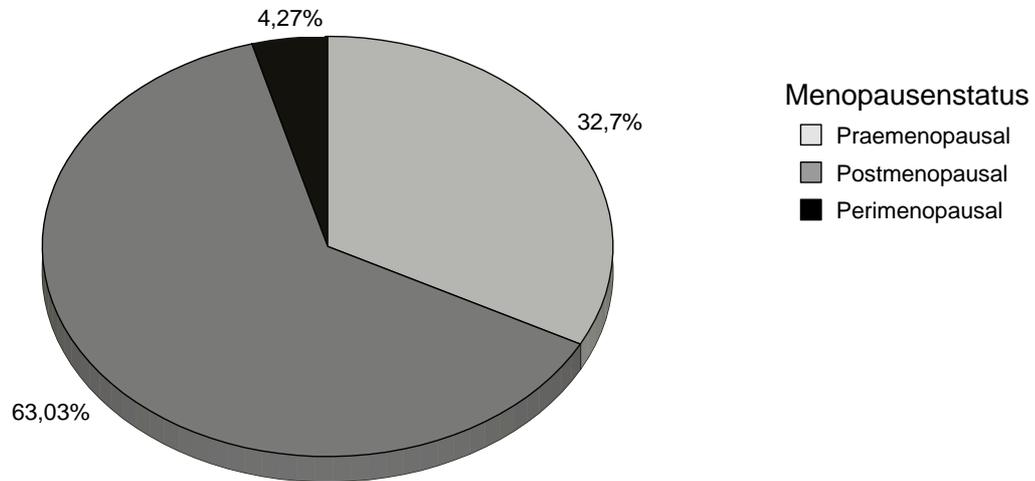


Abbildung 3: Endokriner Status bei Erstdiagnose in Prozent, n=2948

Der größte Teil der Patientinnen mit bekanntem Menopausenstatus (n=2948) befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Postmenopause (n=1858, 63,03%). Prämenopausal waren 984 Patientinnen (32,70%), perimenopausal (d.h. ein Jahr mit großen Pausen zwischen den einzelnen Perioden) 126 Frauen (4,27%). Bei nur 13 Patientinnen unserer Untersuchungsgruppe war der Menopausenstatus unbekannt.

### 4.1.3 Familiäre Vorbelastung

Die Mehrheit der erkrankten Frauen waren nicht familiär vorbelastet (n=2478, 83,7%). Bei 467 (15,8%) war mindestens ein weiterer Fall von Brustkrebs im direkten Verwandtschaftskreis aufgetreten. In 35,3% von diesen Fällen handelte es sich hierbei um die Mutter der Patientin. Ebenfalls häufig war hier mit 21,2% die Tante betroffen, gefolgt von der Schwester mit 19,1%. Sowohl Mutter als auch Tante waren in 10,1% der Fälle mit familiärer Vorbelastung erkrankt.

*Tabelle 3: Weiteres Vorkommen von Brustkrebs in der Familie*

		Häufigkeit	Prozent
Familiäre Vorbelastung	Keine	2478	83,7
	Mutter	165	5,6
	Schwester	89	3,0
	Großmutter	51	1,7
	Tante	99	3,3
	Mutter und Schwester	10	,3
	Mutter und Großmutter	6	,2
	Mutter und Tante	47	1,6
	unbekannt	16	,5
	<i>Gesamt</i>	2961	100,0

### 4.1.4 Tumorlokalisation

#### 4.1.4.1 Brustseite

*Tabelle 4: Verteilung bezüglich der Brustseite*

		Häufigkeit	Prozent
Seite	Links	1540	52,0
	Rechts	1421	48,0
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Bei 1540 Patientinnen trat ihr Karzinom auf der linken Brustseite auf, wogegen 1421 Patientinnen auf der rechten Seite betroffen waren. Es zeigte sich somit ein geringgradig höherer Befall der linken Brust.

#### 4.1.4.2 Quadranten

Die häufigsten Tumoren wurden im oberen äußeren Quadranten der Brust gefunden (43,9%), ebenfalls gehäuft waren der obere innere Quadrant (13,1%) und der Bereich zwischen den oberen Quadranten (11,4%) betroffen. Eher selten trat die Erkrankung dagegen im unteren inneren Quadranten (4,9%) sowie in seinen angrenzenden Zwischenbereiche (innen 1,9%, außen 3,6%) auf. Die genaue Verteilung der Tumoren auf die einzelnen Bereiche der Brust zeigt die folgende Tabelle 5.

Tabelle 5: Verteilung bezüglich der Quadranten und ihrer Zwischenbereiche, n=2953

		Häufigkeit	Prozent
Tumorlokalisation	Oben-außen	1297	43,9
	Unten-außen	248	8,4
	Unten-innen	144	4,9
	Oben-innen	386	13,1
	Zentral	172	5,8
	Außen zwischen den Quadranten	208	7,0
	Unten zwischen den Quadranten	105	3,6
	Innen zwischen den Quadranten	57	1,9
	Oben zwischen den Quadranten	336	11,4
	<i>Gesamt</i>	2953	100,0

#### 4.1.5 Operationsart

Bei der Mehrzahl der Frauen unseres Kollektivs wurde eine primäre Mastektomie durchgeführt (52,5%), bei 20 Patientinnen (0,7%) sogar eine Mastektomie nach Halsted. 46,8% (n=1385) wurden primär brusterhaltend operiert.

Bei diesen brusterhaltend therapierten Frauen mussten jedoch in 35,8% (n=496) der Fälle im Anschluss weitere operative Eingriffe durchgeführt werden. Zeigte die postoperative histologische Untersuchung ein Heranreichen des Tumorgewebes bis nahe an den Resektionsrand oder war dieser sogar mit betroffen, wurden soweit möglich Nachresektionen durchgeführt (9,1% der Patientinnen mit BET, n=121). Eine sekundäre Mastektomie (20,8% der BET-Fälle, n=288) war in der Regel dann unvermeidbar, wenn eine Entfernung des Tumors im Gesunden auch durch gezielte Nachresektionen nicht mehr gewährleistet werden konnte oder die Größenverhältnisse der Brust keine Nachresektionen mehr zuließen. Sekundäre Lymphonodektomien betrafen meist

diejenigen Patientinnen, bei denen die Dignität des Tumors zum Operationszeitpunkt nicht sicher festgestellt werden konnte und die Malignität erst durch die nachfolgende feingewebliche Untersuchung bestätigt wurde (6,3%, n=87). Ein geringer Teil dieser Patientinnen entschieden sich trotz gegensätzlichem ärztlichen Rat gegen einen weiteren operativen Eingriff (2,0%, n=28).

*Tabelle 6: Operatives Vorgehen*

		Häufigkeit	Prozent
Operationsart	BET (brusterhaltende Therapie)	861	29,1
	BET + sekundäre Nachresektion	121	4,1
	BET + sekundäre Mastektomie	288	9,7
	BET + sekundäre Lymphonodektomie	87	2,9
	BET – sekundäre Nachresektion abgelehnt	2	,1
	BET – sekundäre Mastektomie abgelehnt	26	,9
	Mastektomie	1555	52,5
	Halsted	20	,7
	Mastektomie + Aufbau	1	,0
	<i>Gesamt</i>		2961

In Tabelle 7 wurde zur Vereinfachung die Gesamtzahl aller brusterhaltend operierten Patientinnen allen mastektomierten Patientinnen gegenübergestellt.

*Tabelle 7: Verteilung brusterhaltende Therapie (BET) versus Mastektomie*

		Häufigkeit	Prozent
Operationsart	BET	1097	37,0
	Mastektomie	1864	63,0
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

## 4.1.6 Histologie

### 4.1.6.1 Tumortyp

Die Untersuchung unseres Patientinnenkollektivs hinsichtlich der feingeweblichen Charakteristika der Tumoren ergab die in Tabelle 8 gezeigte Verteilung. Hierbei stellten die duktales Karzinome mit 83,0% der Karzinome den bei weitem größten Anteil dar, in 15,6% der Fälle traten lobuläre Karzinome auf. Ein Sarkom wurde nur bei 6 der betroffenen Frauen diagnostiziert (0,2%). Bei 1,1% der Patientinnen konnte ihr Tumor keiner Einteilung zugeordnet werden oder es lagen lückenhafte Angaben zur Histologie vor.

Tabelle 8: Verteilung der histologischen Tumortypen

		Häufigkeit	Verteilung insgesamt in %	Verteilung der klassifizierten Tumore in %
Histologie	Duktales Karzinom	2459	83,0	84,0
	Lobuläres Karzinom	462	15,6	15,8
	Sarkom	6	,2	,2
<i>Gesamt klassifiziert</i>		2927	98,9	100,0
	unklassifiziert	34	1,1	
<i>Gesamt</i>		2961	100,0	

#### 4.1.6.2 Tumorstadium

Bei der histologischen Untersuchung der Tumoren unserer Untersuchungsgruppe fanden sich hinsichtlich der Tumorgöße die in Tabelle 9 gezeigten Werte.

Tabelle 9: Tumorgöße

		Häufigkeit	Prozent
pT 1	pT 1a	118	4,0
	pT 1b	364	12,3
	pT 1c	1242	41,9
pT 2		1077	36,4
pT 3		94	3,2
pT4		66	2,2
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Die meisten Karzinome wiesen somit zum Operationszeitpunkt einen maximalen Durchmesser von 2cm (Stadium pT 1, 58,2%) auf, unter diesen waren am häufigsten die Tumore des Stadiums pT 1c vertreten (41,9%), d.h. diejenigen mit einer Größe von 1-2cm. Zwischen 2 und 5cm Größe (pT 2) waren 36,4% der Karzinome. Relativ selten wurde ein Brustkrebs mit einer Größe über 5 cm (pT 3, 3,2%) oder einer Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut (pT 4, 2,2%) gefunden.

Eine Gegenüberstellung der prognostisch günstigeren Stadien pT 1a-c und der fortgeschritteneren Stadien pT 2-4 ist in der folgenden Tabelle 10 erfolgt. Hieraus wird ersichtlich, dass zwar mit 58,2% der Großteil der Patientinnen bereits in einem frühen Stadium (pT 1) operiert werden konnte, jedoch bei 41,8% der Betroffenen die Tumorerkrankung bereits fortgeschritten war (pT 2-4).

Tabelle 10: Prozentuale Verteilung der Größenstadien unter Zusammenfassung der Stadien pT2-pT4

		Häufigkeit	Prozent
Tumorgöße	pT1	1724	58,2
	pT2-4	1237	41,8
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

In Abbildung 4 soll die prozentuale Verteilung der Stadien noch einmal graphisch verdeutlicht werden.

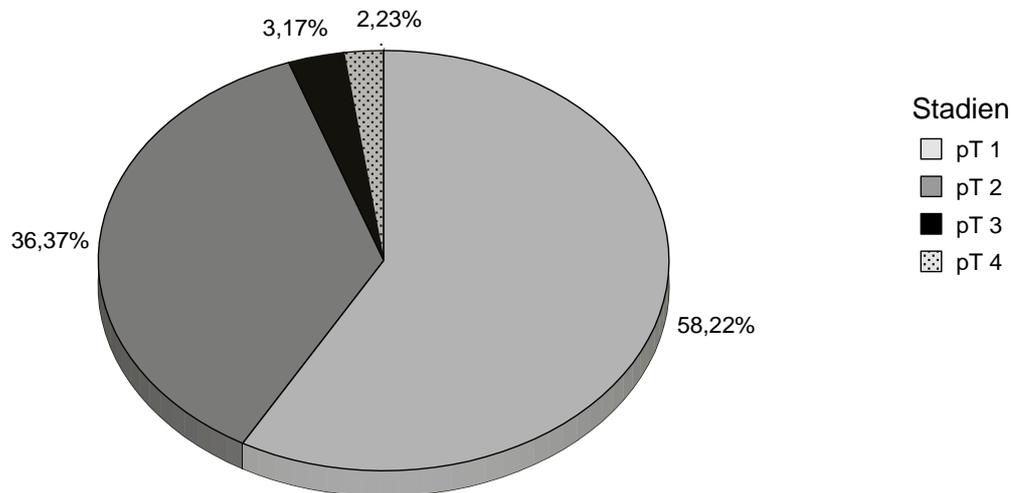


Abbildung 4: Verteilung der Größenstadien unter Zusammenfassung von pT 1a-c zu pT 1, n=2961

#### 4.1.6.3 Absetzungsrand

Unter Berücksichtigung der Fälle mit bekanntem Absetzungsrand, konnte die angestrebte R0-Resektion, d.h. die sichere Entfernung des Tumors im Gesunden, in 81,5% der Fälle erreicht werden (n=2208 von n-bekannt=2710). Bei 194 Patientinnen (7,2% der bekannten Fälle) waren Karzinomzellen bis an den Absetzungsrand nachweisbar. Die Resektion einer den invasiven Tumor begleitenden In-situ-Komponente war in 5,6% der Fälle nicht restlos gelungen. Tabelle 11 zeigt die prozentuale Verteilung des Gesamtkollektivs unter zusätzlicher Berücksichtigung der unbekanntenen Fälle.

Tabelle 11: Histologische Beurteilung der Resektionsränder

	Häufigkeit	Prozent
Resektionsrand frei	2404	81,2
bis an den Rand	194	6,6
in situ bis an den Rand	112	3,8
unbekannt	251	8,5
<i>Gesamt</i>	2961	100,0

#### 4.1.6.4 Multifokalität und Multizentrität der Tumoren

Als Multifokalität wurde das Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bezeichnet. Mit dem Begriff der Multizentrität wurde dagegen das Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten beschrieben. In unserem Kollektiv traten am häufigsten Karzinome mit nur einem Ausbreitungsort auf (d.h. unifokal und unizentrisch). Diese machten unter den Fällen mit bekanntem Ausbreitungsmodus einen prozentualen Anteil von 66,9% aus. Wurden weitere getrennte Karzinomherde gefunden, befanden sich diese am häufigsten im selben Quadranten (22,3%), d.h. multifokal. Deutlich seltener wurde eine Multizentrität gefunden (6,6%) und in lediglich 4,2% der Fälle waren getrennte Karzinomherde sowohl im selben als auch in einem anderen Quadranten nachweisbar. In Tabelle 12 werden wiederum Patientinnen mit unbekannter Verbreitung ihres Tumors in die Berechnungen einbezogen.

Tabelle 12: Tumorfokalität und -zentrität

	Häufigkeit	Prozent
Tumorverteilung unifokal und unizentrisch	1833	61,9
multizentrisch	181	6,1
multifokal	611	20,6
multifokal und multizentrisch	115	3,9
unbekannt	221	7,5
<i>Gesamt</i>	2961	100,0

#### 4.1.6.5 Lymphgefäßeinbruch

Die meisten Karzinome zeigten keinen Einbruch von Tumorzellen in die umgebenden Lymphgefäße (68,1% der bekannten Fälle, n-bekannt=2692). Eine geringgradige Lymphangiosis carcinomatosa in Tumornähe zeigte sich in 15,1% der bekannten Fälle, in 9,1% war diese sogar hochgradig nachweisbar. Bei weiteren 208 Patientinnen zeigten sich Karzinomzellen bereits in weiterer Entfernung von ihrem Tumor (7,7%).

Tabelle 13: Einbruch von Tumorzellen in die Lymphgefäße

		Häufigkeit	Prozent
Lymphangiosis	keine	1833	61,9
	gering in Tumornähe	407	13,7
	massiv in Tumornähe	244	8,2
	gering in Tumorferne	58	2,0
	massiv in Tumorferne	150	5,1
	unbekannt	269	9,1
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

#### 4.1.6.6 Blutgefäßeinbruch

Ein Einbruch von Tumorzellen in die umgebenden Blutgefäße wurde bei lediglich 202 Patientinnen gefunden, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 7,5% der Fälle mit bekanntem Blutgefäßeinbruch (n-bekannt=2678). In 92,5% dieser Fälle waren keine Karzinomzellen in den Blutgefäßen nachweisbar.

Tabelle 14: Einbruch von Tumorzellen in die Blutgefäße

		Häufigkeit	Prozent
Hämangiosis	keine	2476	83,6
	vorhanden	202	6,8
	unbekannt	283	9,6
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

#### 4.1.6.7 Grading

Bei der histologischen Untersuchung des nach Bloom und Richardson definierten Gradings<sup>(12)</sup> ergab sich für unsere Patientinnengruppe die in Tabelle 15 dargestellte prozentuale Verteilung.

Tabelle 15: Histologisches Grading

		Häufigkeit	Prozent
Grading	G 1	360	12,2
	G 2	1443	48,7
	G 3	769	26,0
	G x	389	13,1
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Werden bei der Auswertung lediglich die Fälle mit bekanntem histologischen Grading (G1-3) berücksichtigt, zeigen sich die in Abbildung 5 demonstrierten Prozentwerte. Hierbei wird deutlich, dass mehr als die Hälfte (56,1%) der Karzinome einen mittleren Malignitätsgrad, d.h. eine mäßige Differenzierung (Grad 2), aufwiesen. In lediglich 14,0% der Tumoren zeigte sich eine gute Differenzierung (Grad 1) und in 29,9% der Fälle fanden sich Tumore von hohem Malignitätsgrad (Grad 3).

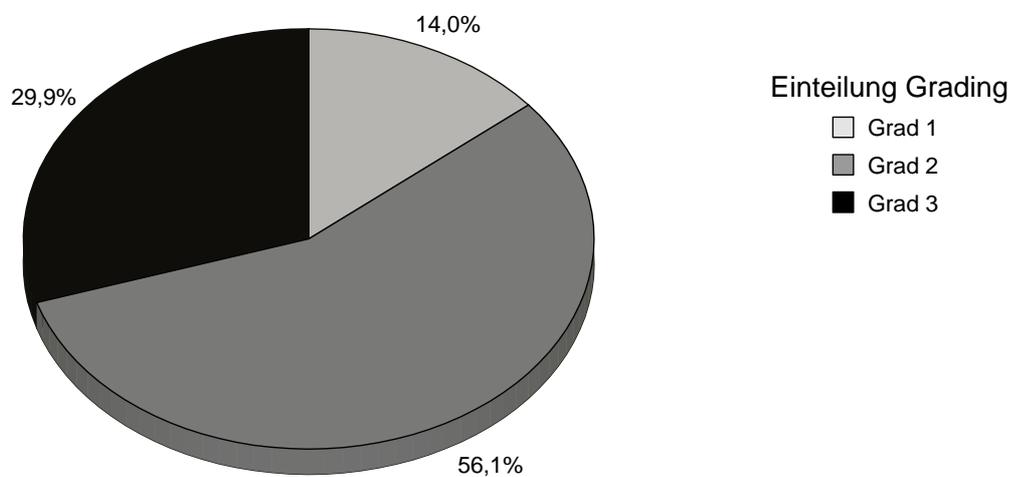


Abbildung 5: Histologisches Grading G1-3 in Prozent, n=2572

Stellt man zusätzlich noch die undifferenzierten Tumoren (G3) den gut und mäßig differenzierten Karzinomen (G1-2) gegenüber, ergeben sich die Prozentwerte in Tabelle 16.

Tabelle 16: Verteilung des Grading unter Zusammenfassung der Grade 1 und 2

		Häufigkeit	Prozentuale Verteilung gesamt	Prozentuale Verteilung G 1-3
Grading	G 1-2	1803	60,9	70,1
	G 3	769	26,0	
Gesamt G 1-3		2572	86,9	100,0
	G x	389	13,1	
Gesamt		2961	100,0	

#### 4.1.6.8 Lymphknotenstatus

##### 4.1.6.8.1 Entfernte Lymphknoten

Bei allen Patientinnen unseres Kollektivs wurde, den Einschlusskriterien entsprechend, mindestens ein axillärer Lymphknoten entfernt, die umfassendste Resektion beinhaltete die Entfernung von 54 Lymphknoten. Durchschnittlich wurden dem ipsilateralen axillären Gewebe 13,0 Lymphknoten (=mediane Anzahl) entnommen. Bei einem Großteil der Patientinnen wurden hierbei mehr als 9 axilläre Lymphknoten entfernt ( $n > 9 = 2094$ ). Bei lediglich 150 Frauen wurde eine geringe Anzahl von bis zu 3 Lymphknoten reseziert, zwischen 4 und 9 Lymphknoten waren es bei 717 Betroffenen. Die prozentuale Aufteilung zeigt die folgende Abbildung 6.

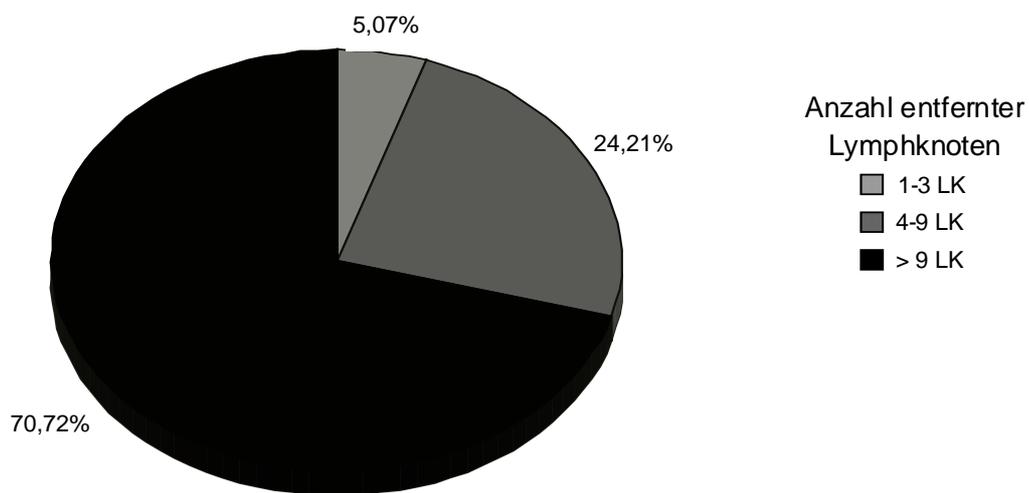


Abbildung 6: Anzahl der entfernten Lymphknoten,  $n=2961$

#### 4.1.6.8.2 Befallene Lymphknoten

Innerhalb unserer Untersuchungsgruppe wiesen 55,4% der Patientinnen zum Operationszeitpunkt einen negativen Lymphknotenstatus auf, bei 44,6% wurde mindestens ein positiver Lymphknoten im Operationspräparat nachgewiesen.

*Tabelle 17: Lymphknotenstatus unseres Patientinnenkollektivs*

		Häufigkeit	Prozent
Nodalstatus	negativ	1640	55,4
	positiv	1321	44,6
<i>Gesamt</i>		2961	100,0

Metastasen in beweglichen Lymphknoten, d.h. Im Stadium pN 1, fanden sich bei insgesamt 1180 Patientinnen (39,8%). Von diesen handelte es sich in 8,4% der Fälle lediglich um Mikrometastasen (bis zu 0,2cm Größe), so dass die Patientinnen dem Stadium pN 1a zugeordnet wurden. 91,6% dieser Patientinnen befanden sich im Stadium pN 1b, d.h. es war mindestens eine Metastase mit mehr als 0,2cm Größe bei der histologischen Gewebeuntersuchung nachgewiesen worden. Eine Tumorausssaat in 1-3 Lymphknoten (pN 1bi) zeigte sich bei 377 dieser Frauen, 100 Betroffene wiesen mehr als 3 Metastasen kleiner als 2cm (pN 1bii) auf. In 536 Fällen hatten die axillären Metastasen bereits die Lymphknotenkapsel durchbrochen (pN 1biii) und bei 68 Patientinnen übertraf ihre Ausdehnung einen Durchmesser von 2cm (pN 1biv). Lediglich in 4,8% fand sich bereits eine Fixierung der metastasierten Lymphknoten untereinander oder an umgebende Strukturen (pN 2). Diese Einteilung erfolgte gemäß der TNM-Klassifikation in der 5. Auflage, entsprechend der überwiegend gültigen Einteilung bei Erstdiagnose.<sup>(102)</sup>

Tabelle 18: Lymphknotenstatus

Lymphknotenstatus	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
pN 0	1640	55,4	55,4
pN1	1180	39,8	
pN 1a	99	3,3	58,7
pN 1b	1081	36,5	
pN 1bi	377	12,7	71,5
pN 1bii	100	3,4	74,8
pN 1biii	536	18,1	92,9
pN 1biv	68	2,3	95,2
pN 2	141	4,8	100,0
<i>Gesamt</i>	2961	100,0	

Eine graphische Darstellung der prozentualen Verteilung des nodulären Befalls gemäß der Einteilung in der aktuellen TNM-Klassifikation (6. Auflage) erfolgte in der folgenden Abbildung 7. In den meisten Fällen waren bei einem positiven Lymphknotenbefund nur 1-3 der Lymphknoten betroffen, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 55,4% (732 von n-nodalpositiv=1321). Bei 27,2% der Frauen mit positivem Nodalstatus fanden sich 4-9 betroffene Lymphknoten im Untersuchungsgewebe (359 von n-nodalpositiv=1321) und bei 17,4% der Patientinnen zeigten sich mehr als 9 metastasierte Lymphknoten (230 von nodalpositiv=1321).





















































































































































