

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

**Mögliche Einflüsse auf die Rezidiventwicklung beim Mammakarzinom  
und  
Vergleich der Methoden zur Diagnostik von Primärtumor und Rezidiv**

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

vorgelegt von  
Jens Gräßer  
aus Saalfeld  
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Sommer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Dühmke Priv. Doz. Dr. H. Sittek
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	19.04.2007

Meinen Eltern  
gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methode.....</b>	<b>16</b>
2.1.	Patientenkollektiv.....	16
2.2.	Diagnostische Verfahren.....	16
2.3.	Therapeutische Verfahren.....	16
2.4.	Statistische Methoden.....	17
2.4.1.	Zahlenniveaus.....	18
2.4.2.	Deskriptive Statistik.....	19
2.4.3.	Verbundene und unverbundene Stichproben.....	20
2.4.4.	Nichtparametrische Prüfverfahren.....	21
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1.	Altersverteilung der Patientinnen bei Diagnose des Primärtumors und des Rezidivs sowie Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose, Operation des Primärtumors und Rezidivdiagnose.....	23
3.2.	Daten des Primärtumors.....	27
3.2.1.	Postoperative TNM-Klassifikation des Primärtumors, Lymphangiosis carcinomatosa.....	27
3.2.2.	Grading und Rezeptorstatus des Primärtumors.....	30
3.2.3.	Seiten- und Quadrantenlokalisation des Primärtumors.....	31
3.2.4.	Klinische, sonographische und röntgenologische Bewertung des Primärtumors	33
3.2.5.	Therapeutisches Vorgehen (Operationsweise und adjuvante Therapie) beim Primärtumor.....	36
3.3.	Daten des Rezidivtumors.....	40
3.3.1.	Tumorfrees Intervall, Rezidivart und postoperative Rezidivgröße mit T-Klassifikation.....	40
3.3.2.	Seiten- und Quadrantenlokalisation des Rezidivtumors.....	43
3.3.3.	Klinische, sonographische und röntgenologische Bewertung des Rezidivtumors.....	44

3.4.	Spezielle Fragestellungen.....	47
3.4.1.	Einfluss des tumorfreien Intervalls auf Art, Größe sowie postoperative T-Klassifikation des Rezidivs.....	47
3.4.2.	Seiten- und Quadrantenlokalisation des Rezidivs im Vergleich zu der des Primärtumors.....	49
3.4.3.	Vergleich der Rezidivarten, Rezidivgrößen und der postoperativen T-Klassifikation zwischen den vier Behandlungszentren.....	52
3.4.4.	Einfluss der pTNM-Klassifikation des Primärtumors auf Art und Größe des Rezidivs.....	54
3.4.5.	Einfluss eines Carcinoma in situ des Primärtumors auf Art, Größe sowie postoperative T-Klassifikation des Rezidivs.....	55
3.4.6.	Einfluss des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors auf Rezidivart und -größe.....	57
3.4.7.	Einfluss der Operationsweise des Primärtumors auf Art, Größe sowie postoperative T-Klassifikation des Rezidivs.....	58
3.4.8.	Einfluss des Abstandes des Primärtumorgewebes zum Resektionsrand auf Rezidivart und -größe.....	61
3.4.9.	Einfluss der adjuvanten Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie auf Art, Größe sowie auf die postoperative T-Klassifikation des Rezidivs.....	62
3.4.10.	Einfluss der Strahlentherapie und der Operationsweise auf das tumorfreie Intervall.....	64
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>66</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>83</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>93</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>94</b>

## 1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist nach wie vor der häufigste bösartige Tumor der Frau in der westlichen Welt. Laut Schätzungen der World Health Organization (WHO) erkrankten pro Jahr über eine Million Frauen neu (Ferlay et al. 2001). In den sogenannten „hoch entwickelten Länder“ sind gegenüber den „weniger entwickelten Ländern“ sowohl die Raten der Neuerkrankungen (Inzidenz) als auch die der Sterblichkeit (Mortalität) erhöht, auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Alterszusammensetzung der Bevölkerungen. Inzidenz und Mortalität in Deutschland sind mit denen der anderen europäischen Länder vergleichbar (Levi et al. 1999). In Deutschland erkrankt derzeit etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Es ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache in Deutschland.

Die Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister (2002) berichtet in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut für das Jahr 1998 von 46.295 Neuerkrankungsfällen (25,9% aller weiblichen Krebserkrankungen) und für das Jahr 1999 von 17.616 Sterbefällen (17,1% der tumorbedingten Mortalität). Das entspricht einer Inzidenzrate von 110,1 Fällen je 100.000 Frauen und einer Mortalitätsrate von 41,9 Fällen je 100 000 Frauen (Robert Koch Institut Berlin 2002). Laut Tumorregister München lag das mittlere Erkrankungsalter 1998 im Stadtgebiet München bei 63,5 Jahren. Abzüglich jeweils 10% der jüngsten und ältesten Patientinnen ergab sich hier im Zeitraum von 1978 bis 1998 eine Erkrankungsaltersspanne von 44 bis 79 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit, wenn der Tod durch das Mammakarzinom verursacht war, betrug 6,7 Jahre. Das mittlere Sterbealter bezogen auf die beiden Jahre 1998 und 1999 zusammen lag in der Region München bei 72,0 Jahren. Die Fünfjahres-Überlebensrate betrug hier im Zeitraum von 1978 bis 1998 82%, die Zehnjahres-Überlebensrate im gleichen Zeitraum 69% und die Fünfzehnjahres-Überlebensrate 60%. Diese Überlebensraten sind relativ, das heißt, sie berücksichtigen die Lebenserwartung der Normalbevölkerung und dienen somit der Abschätzung der tumorabhängigen Restlebenszeit (Engel et al. 2000).

In Deutschland stieg die Inzidenz für das Mammakarzinom bis zum Ende der 1980er Jahre deutlich an, in geringerem Maße auch die Mortalität. Zu den Meinungen, dass von diesem Trend mehr die jüngeren Frauen betroffen sind, gibt es keine schlüssigen Daten. In den 1990er Jahren waren Inzidenz und Mortalität weitgehend stabil (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister 2002). In den USA und England dagegen beobachtet man seit Ende der 1980er Jahre einen Rückgang der Mortalität, zum Teil von über 20%, der

mit der Früherkennung und adjuvanten systemischen Therapie in Zusammenhang gebracht wird (National Cancer Institut 2002, Levi et al. 1999, Blanks et al. 2000). Laut dem Statistischen Bundesamt (2000) stieg in Deutschland die altersspezifische Mortalität im Beobachtungszeitraum 1968 bis 2000 ausschließlich in der Postmenopause an, vor allem in der Altersgruppe der über 70-jährigen.

Im Rahmen einer Feldstudie des Tumorregisters München wurden innerhalb von zwei Jahren (Anfang 1996 bis Mitte 1998) über 3.000 Patientinnen mit einer Neuerkrankung an einem malignen Mammatumor in der Region München rekrutiert. Die Analyse des Erkrankungsalters ergab für 3.210 primär operierte Mammakarzinom-Patientinnen einen Altersmittelwert von 61,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,1 Jahren. 27,8% erkrankten mit über 70 Jahren, 52% zwischen 50 und 69 Jahren und 20,2% im Alter unter 50 Jahren. Somit ergab sich eine fast symmetrische Verteilung. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Anteile der klassischen Prognosefaktoren in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorstadium (pT).

<b>Tab. 1:</b> Anteile der klassischen Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie: Feldstudie München im Tumorregister München, Daten von 3.000 Patientinnen mit einer Neuerkrankung an einem malignen Mammatumor von Anfang 1996 bis Mitte 1998 und mit Wohnsitz in München oder den angrenzenden Landkreisen (Engel et al. 2003)						
n = 3.210	pT-Kategorie (%)	Altersmittelwert (Jahre)	pN positiv (%)	G3 (%)	rezeptor-negativ (%)	primär M1 (%)
pTis	5,4	59,6	0	-	17,4	-
pT1	51,3	59,9	25,3	25,0	11,2	2,4
pT1a	4,5	59,0	10,5	23,1	20,7	1,4
pT1b	10,1	59,8	14,8	17,0	10,8	1,9
pT1c	36,4	60,1	30,1	27,4	10,3	2,6
pT2	33,4	62,2	48,3	47,0	15,1	5,3
pT3	4,9	62,7	73,7	56,8	16,7	11,5
pT4	5,0	70,7	77,7	53,9	18,0	35,9
gesamt	100	61,4	36,6	36,0	13,4	5,5

Die pT-Verteilung ist mit über 50% pT1-Tumoren relativ günstig. Auffällig ist beim Stadium pT1a ein höherer Anteil an G3-Tumoren und ein höherer Anteil rezeptornegativer Befunde. Die Zeitdauer für das Tumorwachstum von pT1 zu pT3 dürfte durch die Differenz der Altersmittelwerte erklärbar sein (Engel et al. 2003).

Überlebensanalysen wurden durch das Tumorregister München von 22.052 Patientinnen durchgeführt, die in dem 20-Jahres-Zeitraum zwischen 1978 und 1998 neu erkrankten. Die in folgender Aufstellung aufgeführten relativen Überlebensraten sind in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren dargestellt. Relative Überlebensraten bedeutet, dass die Lebenserwartung der Normalbevölkerung berücksichtigt wird. Es sind somit Schätzungen für das tumorabhängige Überleben. Das histologische Grading korreliert zwar mit anderen Prognosefaktoren, es ergab sich jedoch univariat eine gute Trennung bezüglich der einzelnen Klassifikationsstufen (s. Tabelle 2).

	5-Jahres-Überleben (relatives Überleben in %)	10-Jahres-Überleben (relatives Überleben in %)
<b>Tab. 2:</b> Abhängigkeit der relativen Überlebensraten von verschiedenen Prognosefaktoren: Survival-Analysen des Tumorregisters München von 22052 Patientinnen, die im 20-Jahres-Zeitraum von 1978 bis 1998 neu an einem Mammakarzinom erkrankten (Engel et al. 2003)		
<b>pT-Kategorie:</b>		
pT1	91,0	81,7
pT1a	96,3	90,3
pT1b	98,1	91,2
pT1c	91,9	80,9
pT2	78,3	62,9
pT3	61,5	40,7
pT4	47,1	30,7
<b>Lymphknotenstatus:</b>		
negativ	94,8	86,4
1-3 Lymphknoten	ca. 84	ca. 69
4-9 Lymphknoten	ca. 66	ca. 46
10 und mehr Lymphknoten	48,1	27,3
<b>Grading:</b>		
G1	99,6	91,4
G2	87,5	73,7
G3/4	69,8	55,3
<b>Hormonrezeptorstatus:</b>		
Östrogenrezeptor positiv	ca. 87	ca. 75
Östrogenrezeptor negativ	ca. 72	ca. 61
Progesteronrezeptor positiv	ca. 87	ca. 75
Progesteronrezeptor negativ	ca. 72	ca. 59

Nach zehn Jahren fielen die Überlebensraten für alle aufgeführten Kategorien und Prognosefaktoren weiter ab. Beim Hormonrezeptorstatus zeigte sich für die ersten 15 Jahre

eine prognostische Trennung zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus (unabhängig von der Rezeptorart), die anschließend jedoch zunehmend unwesentlich wurde (Engel et al. 2003).

Nach Teilung der großen Datenmenge des Tumorregisters München in drei Zeitperioden (1978 bis 1983, 1984 bis 1990 und 1991 bis 1998) wurde bezüglich des relativen Überlebens in Abhängigkeit von der pT-Kategorie festgestellt, dass sich der gesicherte Nutzen der systemischen Therapie von absolut über 5% Verbesserung der Überlebensrate (Blanks et al. 2000, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2000) an diesen Daten pT-stadienspezifisch nicht belegen lässt. Es bleibt unklar, warum der gesicherte Fortschritt bei der Behandlung des Mammakarzinoms in dieser Region nicht nachweisbar ist. Bemerkenswert ist außerdem, dass der Anteil an pT1-Befunden von 1978 bis 1983 noch 41,6% und von 1991 bis 1998 47,5% betrug. Da aber in der erstgenannten Zeitspanne Daten noch selektiert wurden, ist dieser Anstieg nur mit Zurückhaltung als Effekt der besseren Früherkennung zu werten (Engel et al. 2003).

Nach Behandlung des Primärtumors ist die Prognose neben der Entstehung von Fernmetastasen auch von der eines Rezidivs abhängig. Bei einem Lokalrezidiv handelt es sich dabei um das erneute Auftreten des Karzinoms im Bereich der Mamma nach brusterhaltender Therapie oder im Bereich der Brustwand nach Mastektomie. Letzteres entsteht in der Haut, der Subkutis oder auf der Muskelfaszie. Beim Regionalrezidiv manifestiert sich die erneute Tumorerkrankung in ipsilateralen Lymphknoten und zwar axillär, infra- oder supraclaviculär bzw. entlang der Arteria mammaria interna. Intramammäre Lymphknoten werden den axillären Lymphknoten zugeordnet. Jeder andere Lymphknotenbefall wird den Fernmetastasen zugeordnet (Recht 1996, Wittekind 1997). Die Begriffe „lokale“ und „regionäre Metastasen“ werden nicht mehr verwendet. Das Verhältnis von Lokal- zum regionalen Rezidiv beträgt ca. 3 : 1 (Hölzel et al. 2001).

Schwierig gestaltet sich allerdings die Einordnung nach brusterhaltender Therapie als „echtes“ Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom.

Lokalrezidive treten je nach adjuvanter Therapie in ca. 5-20% der Fälle auf (Fisher et al. 1989, O'Rourke et al. 1994, Macmillan et al. 1996). Die Zahl der Frührezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie übertrifft die der Spätrezidive (Sauer et al. 2003). Nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung treten in den ersten fünf Jahren in 5-10% der Fälle und in den ersten zehn Jahren in 10-16% der Fälle Rezidive auf (Philpotts et al. 1996).

In den ersten sechs Jahren nach brusterhaltender Therapie des Primärtumors findet man die Mehrheit der Lokalrezidive an der Stelle der operativen Entfernung des Primärtumors. Mit fortschreitendem Zeitabstand werden erneute Karzinome mit größerer Häufigkeit an anderen Stellen in der Brust gefunden (Philpotts et al. 1996).

Nach einem Primärtumor besteht ein relatives Risiko von 2,5 bis 4,2 für ein Mammakarzinom auf der Gegenseite (Sauer et al. 2003).

Beim Lokalrezidiv beträgt die Überlebenszeit nach fünf Jahren zwischen 15-60%, in hochselektierten Untergruppen bis zu 85% (Fowble et al. 1990, Recht 1996, Engel 1997, Koscielny und Tubiana 1999). In der Studie von Lee et al. (2002) wird von einer Überlebenszeit von 56% nach zehn Jahren berichtet, verglichen mit einer 9%igen Überlebensrate nach zehn Jahren, wenn eine Fernmetastasierung vor dem Lokalrezidiv eingetreten ist.

Die Überlebenszeiten nach einem Rezidiv hängen sowohl univariat als auch multivariat von Kriterien des Primärtumors wie Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Grading, negativer Hormonrezeptorstatus und Metastasenbefall, vor allem aber auch von der Dauer des rezidivfreien Intervalls ab, lediglich univariat von der stattgehabten adjuvanten (postoperativen) Chemotherapie (Fowble et al. 1990, Fisher et al. 1991, Veronesi et al. 1995, Insa et al. 1999, Schmoor et al. 2000). Ein spätes Auftreten des Rezidivs scheint prognostisch günstiger zu sein (Schmoor et al. 2000, Dunst 2002). Dies könnte dadurch begründet sein, dass verbliebene Zellen von Tumoren mit günstigerer Biologie längere Zeit brauchen bis sie sich zu einem Rezidiv entwickeln. Bei einem späten Rezidiv könnte es sich aber auch um ein Zweitkarzinom handeln. Ein frühes Rezidiv bei Primärtumoren mit ungünstiger Prognose kann hingegen Ausdruck einer generalisierten Progression sein.

Ein niedriges Lebensalter bei Diagnose des Primärtumors scheint die Überlebenszeit nach Lokalrezidiv zu vermindern (Dunst 2002).

Das Lokalrezidiv hat durchaus Einfluss auf den weiteren Verlauf und gilt somit selbst als Prognosefaktor (Engel 1997). Die Verhinderung oder wenigstens die frühestmögliche Therapie ist daher anzustreben (Bubb et al. 2003). Für Lokalrezidive ohne gleichzeitige Fernmetastasen besteht die Chance einer heilenden (kurativen) Behandlung. In ca. 25-55% der Fälle ist das Lokalrezidiv mit einer synchronen Metastasierung verbunden (Recht 1996, Koscielny und Tubiana 1999). Auch dieser Prozentsatz ist vor allem von den Prognosefaktoren des Primärtumors abhängig (Fisher et al. 1989, Fowble et al. 1990).

Mehrknotige Rezidive haben eine schlechtere Prognose als einzelne. Ungünstig ist auch eine entzündliche Komponente, eine diffuse Infiltration der Brust oder eine Lymphangiosis der Haut (Sauer 1989, Kurtz et al. 1991, Halverson et al. 1992, Recht 1996).

Unterschiede in der prognostischen Wertigkeit zwischen intramammären Rezidiven und Brustwandrezidiven bestehen laut Halverson et al. (1992) wahrscheinlich nicht. Janni et al. (2001) vermuten hingegen geringere Überlebensraten bei den Brustwandrezidiven.

Man geht von verschiedenen Ursachen für die Rezidiventstehung aus. Diesbezüglich können laut Hölzel et al. (2001) die Rezidive in vier Gruppen eingeteilt werden: Rezidive, deren Ränder nach Tumorresektion von Tumoranteilen befallen sind (positive Resektionsränder), Rezidive, die nach brusterhaltender Therapie bei ausgeprägter intraduktaler Tumorkomponente und/oder Multifokalität auftreten, solche, die sich nahe der Lokalisation des Primärtumors trotz negativer Resektionsränder und fehlender Prognosefaktoren bezüglich der Rezidiventstehung entwickeln und zu deren Ursache man keine Vorstellung hat und Rezidive, bei denen es sich eigentlich um ipsilaterale (gleichseitige) Zweitkarzinome handelt („unechte Rezidive“). In den ersten sechs Jahren nach brusterhaltender Therapie des Primärtumors findet man die Mehrheit der Lokalrezidive an der Stelle der operativen Entfernung des Primärtumors. Mit fortschreitendem Zeitabstand werden erneute Karzinome mit größerer Häufigkeit an anderen Stellen in der Brust gefunden. Dies deutet daraufhin, dass frühe Rezidive infolge der unvollständigen Ausrottung des Primärtumors bzw. der umliegend verstreuten Tumorzellen entstehen und es sich bei späten Rezidiven um neue Primärtumore, also um Zweittumore, handelt (Philpotts et al. 1996). Diese Theorie wird durch die Beobachtung von Philpotts et al. (1996) gestützt, dass Rezidive, die an der Stelle der operativen Entfernung des Primärtumors entstehen, mehr mammographische Ähnlichkeit aufweisen, als die Rezidive, die an anderer Stelle auftreten. Die schon länger bestehenden tumorbiologischen Theorien zum Mammakarzinom nach Halsted sowie nach Fisher sind nach wie vor umstritten. Laut der Halsted-Doktrin breitet sich der Tumor zentrifugal zunächst lokal, dann regionär und schließlich systemisch aus. Dies geschieht zunächst lymphogen und später hämatogen. Die Lokaltherapie ist demnach der prognoseentscheidende Faktor.

Entsprechend waren früher die Operationsmethoden radikal und supraradikal (Osborne 1986). Später wurde dann von B. Fisher (1985) behauptet, dass bei jedem Mammakarzinom zum Diagnosezeitpunkt bereits eine Generalisierung, also eine Ausbreitung von Tumorzellen im gesamten Körper, vorliegt. Es handle sich somit um eine sog. Systemerkrankung und die lokale Therapie habe keinen Einfluss auf die Gesamtprognose. Verschiedenste

Beobachtungen widersprechen jedoch der einen oder anderen Theorie (Friedl und Herfarth 1992).

Der durch das Mammakarzinom bedingte Tod ist fast immer eine Folge der Metastasierung. Letztlich unbeantwortet blieb bisher auch die Frage, ob Metastasierung und Rezidive voneinander unabhängige Ereignisse sind. Laut Hölzel et al. (2001) könnte das Mammakarzinom nach der Theorie von B. Fisher eine Systemerkrankung sein. Bei den Patientinnen, die bis zur Entwicklung eines Lokalrezidivs keine Metastasen aufweisen, kann die Metastasierung aber auch durch das Lokalrezidiv verursacht sein (sekundäre Metastasierung). Ciatto (1995) geht entsprechend der Fisher-Theorie davon aus, dass es sich bei den meisten Lokalrezidiven um eine lokale Manifestation einer diffusen Metastasierung handelt. Ein längeres rezidivfreies Intervall würde Ausdruck einer geringeren Aggression der Tumorbiologie sein. Ungeklärt bleibt also, ob Rezidive Indikator oder Ursache von Metastasen sind.

Nach Abschluss der Primärbehandlung muss für einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren mit einer erneuten Tumormanifestation (Rezidiv oder Metastasen) gerechnet werden. Gelegentlich findet sich eine solche Progression aber auch erst nach zwanzig Jahren. Die Häufigkeit der Tumorprogression nimmt mindestens in den ersten zehn Jahren nicht ab. Die jährliche Progressionsrate beträgt konstant zwischen 5% und 8%. Die Nachsorge sollte daher mindestens zehn Jahre durchgeführt werden. Davon fünf Jahre im engeren Sinne und anschließend im Rahmen einer jährlichen Früherkennungsuntersuchung. Etwa 55% aller Patientinnen und mehr als 95% der Patientinnen mit einem Primärtumor im Stadium pT1a bis pT1b/N0/M0 sind geheilt. Deshalb sollte in der Nachsorge statt von Patientinnen besser von Betroffenen gesprochen werden (Sauer et al. 2003).

Bezüglich Art und Häufigkeit der diagnostischen Methoden im Rahmen der Nachsorge gibt es klare Empfehlungen. Die der Konsensus-Tagung über die Nachsorgeinhalte und -frequenz bei symptomfreien Betroffenen nach einer Mammakarzinomoperation im Februar 1995 in Berlin (Hellriegel et al. 1995) lauten wie folgt (Angaben gehen vom Zeitpunkt der abgeschlossenen Primärtherapie aus):

körperliche Untersuchung einschließlich Anamnese und Aufklärungsgespräch alle 3 Monate in den ersten 3 Jahren, im 4. und 5. Jahr halbjährlich, anschließend jährlich;

Selbstuntersuchung der Betroffenen monatlich auf unbegrenzte Zeit;

Mammographie nach brusterhaltender Operation in den ersten 3 Jahren halbjährlich die betroffene Brust, jährlich die Brust der Gegenseite, anschließend beide Brüste jährlich und nach Mastektomie die Brust der Gegenseite von Anfang an jährlich;

die Sonographie soll die jeweiligen Mammographien bei dichten Drüsenkörpern, bei mammographisch unklaren Befunden sowie zur Abklärung klinischer Befunde in der Axilla ergänzen;

alle anderen bildgebenden Untersuchungen (Skelettszintigraphie, Röntgen und Computertomographie des Brustkorbs, Sonographie des Bauches, Magnetresonanztomographie der Brüste) und Laboruntersuchungen (Blutbild, Blutsenkung, Leberwerte, Tumormarker) sollen nur bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv und/oder auf Metastasen erfolgen.

Diese Empfehlungen decken sich im Wesentlichen mit anderen internationalen Empfehlungen wie etwa der eines Konsensus-Meetings in Italien (Consensus Conference on follow up in breast cancer, 1995) oder den aktuellen Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (American Society of Clinical Oncology [ASCO], Bast et al. 2001). Auch hier ist man der Meinung, dass die zuletzt aufgeführten „anderen bildgebenden und Laboruntersuchungen“ nicht routinemäßig eingesetzt werden sollten. Ihre Sensitivität liegt unter 5% (Guastalla and Kerbrat 1995). In den Studien von Del Turco et al. 1994 und The GIVIO Investigators 1994 bestand jeweils in einer Gruppe die Nachsorge aus klinischer Untersuchung einschließlich Anamnese und einer jährlichen Mammographie, in der anderen Gruppe der ersten Studie kamen zusätzlich halbjährliche Röntgenaufnahmen des Thorax und Skelettszintigraphien hinzu und in der zweiten Studie weiterhin noch Leberultraschalluntersuchungen und Laboruntersuchungen (Alkalische Phosphatase und  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase). Im Gesamtüberleben ergab sich nach fünf Jahren kein Unterschied (80,2% versus 80,9% in der ersten Studie, 82% versus 80% in der zweiten Studie). Durch die Vorverlegung der Metastasendiagnose war die rezidivfreie Zeit bei den „intensiv“ nachgesorgten Patientinnen in der ersten Studie kürzer. In der zweiten Studie wurde die Lebensqualität miterfasst. Hier gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Röntgenaufnahmen des Thorax, Skelettszintigraphien, Leberultraschalluntersuchungen und Laboruntersuchungen nicht als Routinemethoden der Nachsorge empfohlen werden können. Allgemeine Laboruntersuchungen wie Blutbild, Blutkörperchensenkungsreaktion und „Leberwerte“ werden überwiegend als zu unspezifisch und sehr gering sensitiv angesehen. Sie eignen sich daher kaum für die Nachsorge (Sauer et al. 2003).

Der Nutzen einer routinemäßigen Tumormarkerbestimmung aus dem Blut in der Nachsorge bei symptomfreien Patientinnen ist gering. Ein erhöhter Tumormarker ohne klinischen Metastasen- oder Rezidivverdacht stellt keine Indikation zur Einleitung einer Therapie dar. Oft zieht dies Untersuchungen ohne pathologische Befunde nach sich. Außerdem wird die

Patientin dadurch meist beunruhigt. Nach derzeitigem Kenntnisstand haben bei fehlenden Symptomen die kontinuierlich steigenden Mammakarzinom-Tumormarker, wie das carcinoembryonale Antigen (CEA) und insbesondere das cancer antigen 15-3 (CA 15-3), einen prädiktiven Wert von ca. 80% für eine spätere Metastasierung (Sauer et al. 2003).

Für Patientinnen, die im Rahmen der Primärbehandlung bestrahlt wurden, gibt es spezielle Richtlinien (z.B. Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ vom 24.06.2002). Der Strahlentherapeut hat demnach in geeigneten Nachsorgeuntersuchungen Wirkung und Nebenwirkungen der Strahlentherapie zu erfassen und zu dokumentieren. Er kann bestimmte Nachsorgemaßnahmen an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der ihm die Ergebnisse der Nachuntersuchung mitzuteilen hat (Sauer et al. 2003).

Trotz der noch nicht sicheren prognostischen Bedeutung der Behandlung des Mammakarzinomrezidivs wird also dessen frühestmögliche Entdeckung neben der der Fernmetastasen in der Nachsorge angestrebt. Es stellt sich die Frage, ob durch eine noch frühere Entdeckung als derzeit möglich, zumindest in bestimmten Fällen, die Überlebenszeit verlängert werden könnte. Dies kann letztlich nur beantwortet werden, wenn eine solche frühere Entdeckung möglich gemacht würde. Außerdem müsste der Zeitgewinn deutlich sein. Also ein solcher im Bereich von Tagen erbrächte sicher keinen Vorteil. Eine frühere Entdeckung wäre neben der Entwicklung neuer oder verbesserter diagnostischer Methoden auch durch eine bessere Nutzung der verfügbaren Methoden denkbar. Sind etwa die Nachsorge-Richtlinien noch zu optimieren? Gibt es hier noch Reserven? Es ließen sich dazu verschiedene hypothetische Ansätze aufstellen. So kann man zum Beispiel fragen, ob die Nachsorge-Empfehlungen der Konsensus-Tagungen für jeden Fall oder für Gruppen von Fällen gleichartig anzuwenden sind. Sollten diese nicht etwa abhängig von den Eigenschaften oder der Therapie des Primärtumors weiter differenziert werden? Stehen die Eigenschaften des Primärtumors und dessen Behandlung eventuell in Zusammenhang mit Eigenschaften des Rezidivs, die für dessen Diagnose relevant wären, wie etwa die Zeit bis zur Entwicklung der Rezidivs oder dessen Wachstumsgeschwindigkeit? Ein Indikator hierfür wäre zunächst einmal die Größe des Rezidivs bei dessen Entdeckung. Ein anderer könnte dessen Art (Lokalrezidiv, Regionalrezidiv oder die Kombination aus beiden) sein. Diese Arbeit soll diesen einfachen Zusammenhängen nachgehen. Bei der Suche nach entsprechenden Eigenschaften des Primärtumors bieten sich die klassischen Prognosefaktoren an.

Die Konsequenzen bei Nachweis solcher Zusammenhänge könnten zum Beispiel darin bestehen, die Nachsorge in bestimmten Fällen oder bestimmten Fallgruppen enghemmaschiger zu gestalten oder das Augenmerk auf häufige Rezidivlokalisationen zu verstärken. Eventuell könnten auch diagnostische Methoden, die bisher nur ergänzend zum Einsatz kamen, Standardcharakter erlangen.

Die Wertigkeiten der diagnostischen Methoden zur Entdeckung des Primärtumors wurden in zahlreichen Arbeiten untersucht. Es gibt jedoch relativ wenige Untersuchungen, die sich mit den Wertigkeiten der diagnostischen Verfahren zur Entdeckung des Rezidivs beschäftigen. In dieser Arbeit soll dies für die drei diagnostischen Methoden: klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), Sonographie und Mammographie erfolgen.

Ausgangspunkt dieser Arbeit war auch ein besonderes Interesse an der Frage, welchen Einfluss die adjuvante Strahlentherapie des Primärtumors auf die Rezidiventstehung ausübt.

Da in dieser Arbeit nur die Daten bis zur Diagnose des Rezidivs erfasst wurden, wäre eine eventuelle prognostische Bedeutung hier erhobener oder anderer Rezidiveigenschaften in weiterführenden Arbeiten zu untersuchen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

In die vorliegende Untersuchung wurden Patientinnen aufgenommen, bei denen sich im Zeitraum zwischen 1990 und 2000 mindestens ein Mammakarzinomrezidiv entwickelte. Berücksichtigt wurde dabei nur das jeweils erste Rezidiv. Es handelte sich um 361 Patientinnen.

Die Patientinnen wurden in vier verschiedenen Zentren betreut: Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg (n=73), Institut für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (n=90), Frauenklinik Dachau (n=94) und 1. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (n=104).

### **2.2. Diagnostische Verfahren**

Bei der Diagnostik wurden neben der klinischen Untersuchung die bildgebenden Verfahren der Mammo- und Sonographie verwendet. Bei unklaren Befunden wurde zusätzlich eine zytologische Untersuchung nach Feinnadelpunktion durchgeführt. Eine histologische Untersuchung nach offener oder Stanzbiopsie erfolgte nur in wenigen Fällen, da der Primärtumor aller Patientinnen operiert und zumeist intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung vorgenommen wurde.

### **2.3. Therapeutische Verfahren**

Die Primärtumore aller Patientinnen wurden operiert. In 202 Fällen erfolgte dies brusterhaltend, in den restlichen 159 Fällen wurde mastektomiert. Meist wurde die Diagnose intraoperativ durch eine histologische Untersuchung im Schnellschnittverfahren gesichert. Grund dafür war unter anderem, dass trotz übereinstimmender Diagnose eines Mammakarzinoms bei bildgebender Diagnostik, klinischer und eventuell zytologischer Untersuchung falsch-positive Befunde nicht auszuschließen sind. Auf die Schnellschnittuntersuchung wurde nur bei makroskopisch eindeutigem Malignom verzichtet.

Von einer Lymphonodektomie wurde abgesehen bzw. diese nur eingeschränkt durchgeführt (auf Lymphknoten des Levels I beschränkt), wenn die Prognose aufgrund des Mammakarzinoms oder anderer Vorerkrankungen sehr schlecht war, die Lebensqualität dadurch erheblich beeinträchtigt worden wäre oder diese aus anderen Gründen nicht vollumfänglich möglich gewesen wäre (z.B. Fixierung an den großen Gefäßen der Axilla, erhöhtes Anästhesierisiko durch internistische Vorerkrankungen). Ergänzt wurde die Therapie durch Bestrahlung und/oder Chemotherapie in Abhängigkeit von der pTNM-Klassifikation. Außerdem erfolgte abhängig vom Hormonrezeptorstatus eine zusätzliche hormonelle Therapie.

Nach der Operation des Primärtumors und nach der Biopsie oder Operation des Rezidivs wurde jeweils eine histologische Untersuchung durchgeführt.

Die Biopsie oder die Operation des Rezidivs blieb bei lediglich sieben Patientinnen aus. Grund hierfür war in drei Fällen das sehr große Ausmaß des Rezidivs. Bei den übrigen vier Patientinnen gab es andere Gründe, z.B. Ablehnung durch die Patientin oder eine ausbleibende Wiedervorstellung. In diesen Fällen sprachen die klinische und bildgebende Diagnostik mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Bei zwei der vier Patientinnen wurde eine zytologische Untersuchung vorgenommen, die jeweils positiv ausfiel.

#### **2.4. Statistische Methoden**

Die Daten aus den Krankenakten der Patientinnen wurden zunächst einheitlich in eine erstellte Datenbank des Programms ACCESS 2000 (Windows 98/2000) eingegeben. Sie wurden dann zu einer Gesamtdatei zusammengeführt und in das Statistikprogramm SPSS/PC + 9.0 (Fa. Spss GmbH/München) übertragen.

Die statistische Auswertung wurde ausschließlich mit nichtparametrischen Prüfmethode vorgenommen (Chi<sup>2</sup>-Test, Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-Test, Wilcoxon-Test, Korrelationsverfahren nach Spearman). Dabei wurden Minimum und Maximum, Mittelwert, Median und die Standardabweichung ermittelt. Das Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Ein relevantes Ergebnis ergab sich somit erst ab einer Signifikanzschwelle von 0,05 oder weniger.

### **2.4.1. Zahlenniveaus**

Die in der vorliegenden Untersuchung analysierten Daten (Rohmaterial) lassen sich in Ziffern darstellen, welche je nach Eigenschaft des untersuchten Merkmals einem sog. Zahlenniveau entsprechen.

#### Nominalskala:

Diese stellt die einfachste Messgrundlage dar. Nominalskalen sind Klassifizierungen qualitativer Eigenschaften, die in Ziffern ausgedrückt werden, z.B. männlich = 1 und weiblich = 2. Diese Zahlen dienen lediglich der leichteren Handhabung der festgestellten Eigenschaft, denn es handelt sich nur um eine Verschlüsselung (=Kodifizierung). Nominalskalen erlauben keinerlei rechnerische Transformation (z.B. Addition, Subtraktion, Multiplikation usw.) außer der Errechnung ihrer Häufigkeiten. Man zählt die Nominalskala zu den nichtmetrischen Skalen.

#### Ordinalskala:

Es handelt sich um das nächsthöhere Zahlenniveau. Diese Skala erlaubt die Aufstellung einer Rangordnung mittels Rangwerten, die man ordinale Zahlen nennt. So kann man z.B. das höhere Ausbildungsniveau einer Person durch Verleihung eines höheren Rangwertes im Vergleich zu einem niedrigeren Ausbildungsniveau einer anderen Person, die einen niedrigeren Rangwert zugeordnet erhält, ausdrücken. Die Rangwerte 1., 2., 3. usw. sagen jedoch selbst nichts über die tatsächlichen Abstände zwischen den Ausbildungsniveaus aus. Man kann beispielsweise auf einer Ordinalskala nicht ablesen, um wie viel schwerer eine Depression eines Patienten im Vergleich zu der Depression eines anderen Patienten ist. Ordinale Skalenwerte können wiederum nicht rechnerisch durch Transformationen verändert werden. Als „Mittelpunkt“ einer Menge von ordinalskalierten Daten gilt der Median. Er teilt die Daten in zwei Hälften. Die eine Hälfte ist höchstens so groß, die andere Hälfte mindestens so groß wie jener Wert (siehe auch unter 2.4.2. Deskriptive Statistik). Man zählt die Ordinalskala ebenfalls zu den nichtmetrischen Skalen.

#### Intervallskala:

Dieses nächsthöhere Zahlenniveau zeichnet sich durch das Vorhandensein gleich großer Skalenabschnitte zwischen den Messzahlen aus. Als Beispiel kann das Thermometer gelten, welches den Abstand zwischen Gefrierpunkt (0°C) und Siedepunkt (100°C) in 100 exakt

gleich große Abschnitte aufteilt. Oft werden in der Natur- und Sozialwissenschaft auch Ratingskalen benutzt. Eine Person soll beispielsweise die Eigenschaft eines Objekts auf einer vorgegebenen Skala einschätzen (z.B. Schmerz auf einer 10-Punkte-Skala). Solange die Annahme gleicher Skalenabstände aber unbestätigt ist, handelt es sich eigentlich streng genommen um eine Ordinalskala. Intervallskalenwerte können rechnerischen Operationen wie Addition und Subtraktion unterzogen werden. Die Intervallskala gehört zu den metrischen Skalen.

#### Rationalskala:

Sie stellt das höchste aller vier Messniveaus dar. Im Unterschied zur Intervallskala existiert zusätzlich ein natürlicher Nullpunkt der Messwerte. Beispiele sind Körpergröße, Einkommen, Preis oder Zeitdauer. Rationalskalen erlauben sämtliche mathematischen Transformationen. Sie gehören ebenfalls zu den metrischen Skalen.

### **2.4.2. Deskriptive Statistik**

Die am häufigsten in der Medizin verwendeten beschreibenden Verfahren enthalten Maße der zentralen Tendenz und der Variabilität.

Die drei gebräuchlichsten Maße der zentralen Tendenz sind der Mittelwert, der Median und der Modalwert. Der Mittelwert (MW) ist das arithmetische Mittel einer Häufigkeitsverteilung oder schlicht der Durchschnittswert. Der Median (Z) ist jener Punkt einer Verteilung, der die Punktwolke in zwei exakt gleich große Hälften teilt. Der Modalwert (D) ist der am häufigsten beobachtete Wert in einer Punktwolke.

Im Idealfall einer symmetrischen, eingipfligen Verteilung fallen Mittelwert, Median und Modalwert auf den gleichen Punkt der Verteilungskurve, z.B. im Spezialfall der Gaus'schen Normalverteilung. Jedoch stimmen bei den meisten empirisch gewonnenen Daten Mittelwert, Median und Modalwert streuungsbedingt in der Regel nicht überein. Da der Modalwert eine ihm zugrundeliegende Häufigkeitsverteilung am ungenauesten darstellt, wird er in der Praxis kaum verwendet. Im Allgemeinen wählen Untersucher zwischen dem Median und dem Mittelwert als Maß für die zentrale Tendenz einer untersuchten Variable. Der Hauptunterschied zwischen Median und Mittelwert liegt in der jeweiligen Gewichtung von Extremwerten („Ausreißer“). Für die Berechnung des Mittelwertes werden alle gemessenen Werte verwandt. Er repräsentiert die einzelnen Werte einer Häufigkeitsverteilung deshalb am

genauesten. Wegen seiner Genauigkeit wird der Mittelwert üblicherweise bei statistischen Berechnungen bevorzugt. Ausreißer fließen allerdings in seine Berechnung mit ein. Der Median hingegen bestimmt den „Mittelpunkt“ einer Verteilung und berücksichtigt daher Extremwerte weniger stark.

Die Schiefe einer Werteverteilung ist ebenfalls von statistischer Relevanz. Liegt der Gipfel einer Verteilung links oder rechts des Gipfels einer „Normalverteilung“, so wird diese Werteverteilung als schief bezeichnet. Das positive bzw. negative Vorzeichen einer Verteilung hängt vom Modalwert ab. Eine Schiefe ist positiv, wenn der flache Teil einer Verteilungskurve rechts vom Modalwert liegt („rechtsschiefe Verteilung“). Eine Schiefe ist hingegen negativ, wenn der flache Kurventeil links vom Modalwert liegt („linksschiefe Verteilung“).

Zusätzlich zu den Maßen der zentralen Tendenz sind Streuungsmaße erforderlich, um die Eigenschaften der Verteilung von Messwerten bzw. deren Variabilität beschreiben zu können. Die einfachste Methode ist die Berechnung des Streuungsbereiches (Range), der sich aus der Differenz des höchsten (Maximum) und niedrigsten (Minimum) Wertes ergibt. Ein weiteres Streuungsmaß ist das sog. Interquartilrange, welches sich aus den mittleren 50% der Datenmenge (also zwischen der 25%- und 75%-Marke) errechnet. Allerdings werden Range und Interquartilrange in der Praxis selten verwendet.

Gebräuchlicher sind vielmehr Varianz und Standardabweichung. Da der Mittelwert dem Durchschnittswert einer Verteilung entspricht, beträgt die Summe aller Differenzen (Abweichungen) zwischen den einzelnen Messwerten und dem Mittelwert stets 0. Um ein sinnvolles Streuungsmaß zu erhalten, quadriert man die einzelnen Abweichungen und summiert diese auf. Teilt man diese Quadratsumme durch die Gesamtzahl der gemessenen Werte ( $n$ ) erhält man einen Wert, der als Varianz ( $s^2$ ) bezeichnet wird. Die Varianz spiegelt also die mittlere quadratische Abweichung der Messdaten vom Mittelwert wieder. Die quadratische Dimension ist allerdings schwer zu interpretieren. Um ein Streuungsmaß mit gleicher Dimension wie die der Messwerte zu erhalten, zieht man die Quadratwurzel aus der Varianz und erhält die sog. Standardabweichung ( $s$ ).

### **2.4.3. Verbundene und unverbundene Stichproben**

Ein gemessener Parameter, gleichgültig zu welchem Zahlenniveau er gehört, stellt eine sog. „verbundene Stichprobe“ dar, wenn der gleiche Parameter innerhalb einer Gruppe zu zwei

(oder mehr) Zeitpunkten (oder Umständen) erneut bzw. wiederholt gemessen oder bestimmt wird.

Ein Beispiel: innerhalb einer definierten Gruppe von Männern werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen der Alkoholkonsum in Gramm und die Transaminasenwerte im Serum bestimmt. Da die Probandengruppe zweimal vollständig gemessen wurde, hat jeder Mann zwei Messwerte und zwar am ersten und am zweiten Tag. Somit wären die Werte „durch die Zeit verbunden“. Entscheidendes Kriterium bei verbundenen Stichproben ist, dass die gleiche Zielgruppe in allen Fällen wiederholt gemessen wird. Es darf also keine Ausfälle („Dropouts“) geben!

Eine „unverbundene Stichprobe“ liegt vor, wenn ein Messparameter zwischen unterschiedlichen Gruppen verglichen wird.

Auch hierfür ein Beispiel: Männer und Frauen werden hinsichtlich ihrer Körpergröße an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Die statistische Prüfung mittels eines Tests für unverbundene Stichproben vergleicht zunächst am Tag 1 und dann nochmals am Tag 2 die Körpergröße beider Kollektive und stellt niedrigere Werte bei den Frauen fest. Die Gruppengrößen der Männer und Frauen können gleich oder auch unterschiedlich sein. Sie sind auf jeden Fall „unverbunden“, da sie das Geschlechtsmerkmal trennt. Würden jeweils die Körpergrößen der Männer oder der Frauen untereinander zwischen Tag 1 und 2 verglichen, würde es sich dann jeweils wieder um eine verbundene Stichprobe handeln.

In der vorliegenden Untersuchung, in der Parameter des gleichen Probandenkollektivs zu zwei Zeitpunkten ermittelt wurden, handelt es sich demzufolge um verbundene Stichproben.

#### **2.4.4. Nichtparametrische Prüfverfahren**

Parametrische Prüfverfahren, die für Intervall- und Rationalzahlen geeignet sind, bedürfen bestimmter Voraussetzungen für ihre Anwendung. So muss eine Gauß'sche Verteilung der Variable vorliegen und es sollte Varianzhomogenität vorhanden sein. Dies war aber bei den intervall- bzw. rationalskalierten Variablen vorliegender Studie nicht der Fall. Deshalb wurde auf sog. „verteilungsfreie, nichtparametrische“ Prüfverfahren ausgewichen. Zum Vergleich von Variablen innerhalb einer Gruppe zu zwei Zeitpunkten (verbundene Stichprobe) wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Wurden unverbundene Stichproben zwischen zwei Gruppen bzw. Zeitpunkten verglichen, kam der Mann-Whitney-Test zum Einsatz, bei mehr als zwei

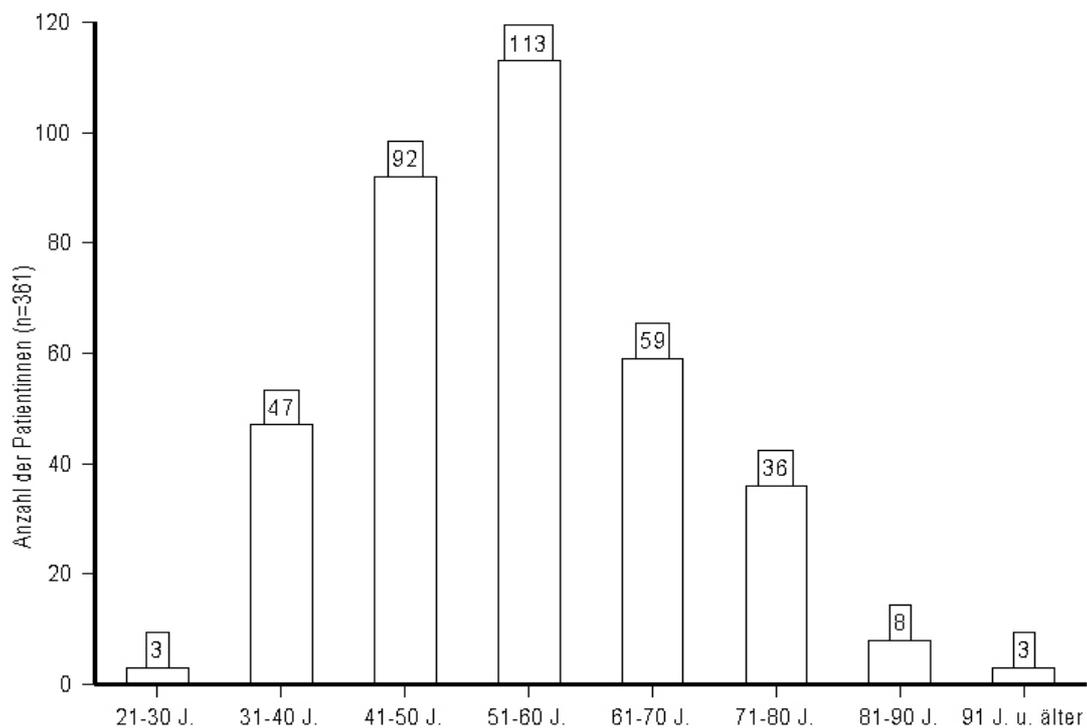
Gruppen bzw. Zeitpunkten der Kruskal-Wallis-Test. All diese genannten Testverfahren zeichnen sich dadurch aus, dass sie Rangzahlen (oder auf Rangzahlenniveau herabtransformierte Intervall- und Rationalzahlen) analysieren und auf signifikante Unterschiede prüfen.

Bei nominalskalierten Parametern wurde der Chi<sup>2</sup>-Test eingesetzt. Hierbei wurde die sog. „erwartete Häufigkeit“ und die sog. „beobachtete Häufigkeit“ miteinander verglichen. Dies bedeutet, dass bei einem nominalskalierten Parameter (z.B. ja/nein-Kodierung), der zu zwei Zeitpunkten gemessen/erhoben wurde, die Gesamtzahlen der zu den beiden Zeitpunkten ermittelten Angaben jeweils für „ja“ und „nein“ bestimmt und die resultierenden Häufigkeitsangaben als „erwartete Häufigkeiten“ betrachtet wurden. Die zum einzelnen Zeitpunkt ermittelte Häufigkeit von „ja“ und „nein“ hingegen entsprach der „beobachteten Häufigkeit“, die dann auf einen signifikanten Unterschied zur erwarteten Häufigkeit geprüft wurde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Altersverteilung der Patientinnen bei Diagnose des Primärtumors und des Rezidivs sowie Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose, Operation des Primärtumors und Rezidivdiagnose

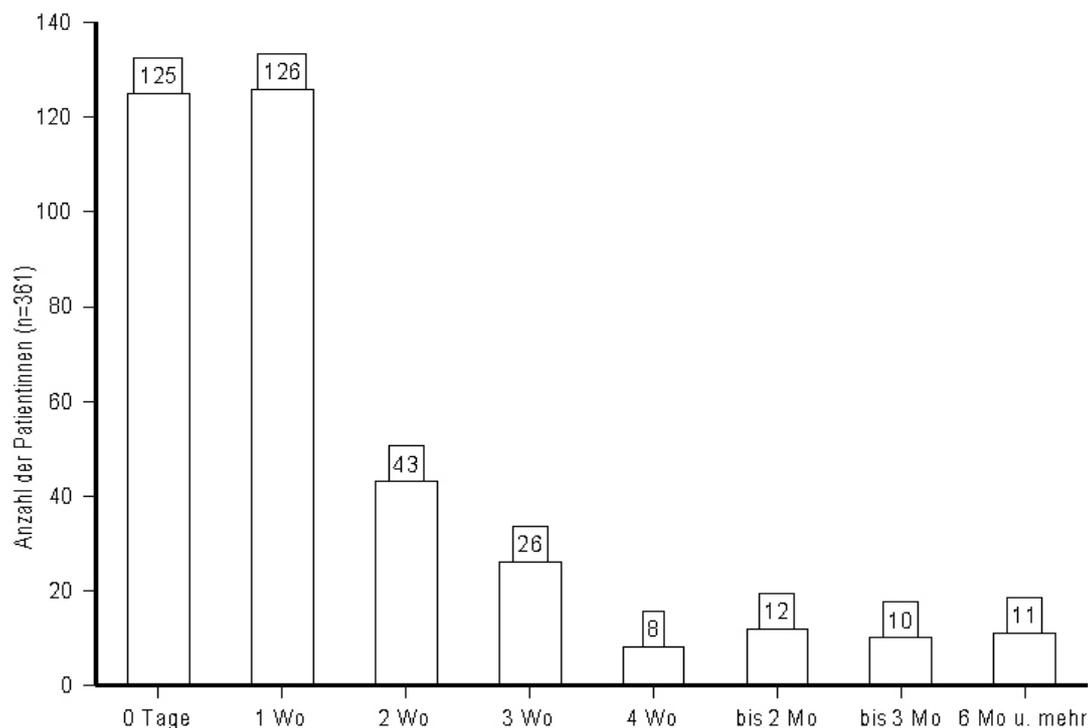
Zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors (Erstdiagnose) waren die Patientinnen im Durchschnitt  $55,2 \pm 12,9$  Jahre alt (Median 54,2 Jahre; Minimum 27,2 Jahre; Maximum 98,4 Jahre), wobei die jüngste Patientin 27,2 und die älteste Patientin 98,4 Jahre alt war. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patientinnen der vier Einrichtungen lag nicht vor ( $p = 0,1181$ ). Es überwogen im Gesamtkollektiv die 51 - 60jährigen Patientinnen ( $n=113$ ) mit 31,3%, gefolgt von den 41 - 50jährigen ( $n=92$ ) mit 25,4% und den 61 - 70jährigen ( $n=59$ ) mit 16,3%. Patientinnen mit Erstdiagnose im Alter von 21 - 30 sowie von 90 Jahren und älter (jeweils  $n=3$ ) waren hingegen seltener (jeweils 0,8%) (s. Abb. 1).



**Abbildung 1:** Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors in Altersklassen

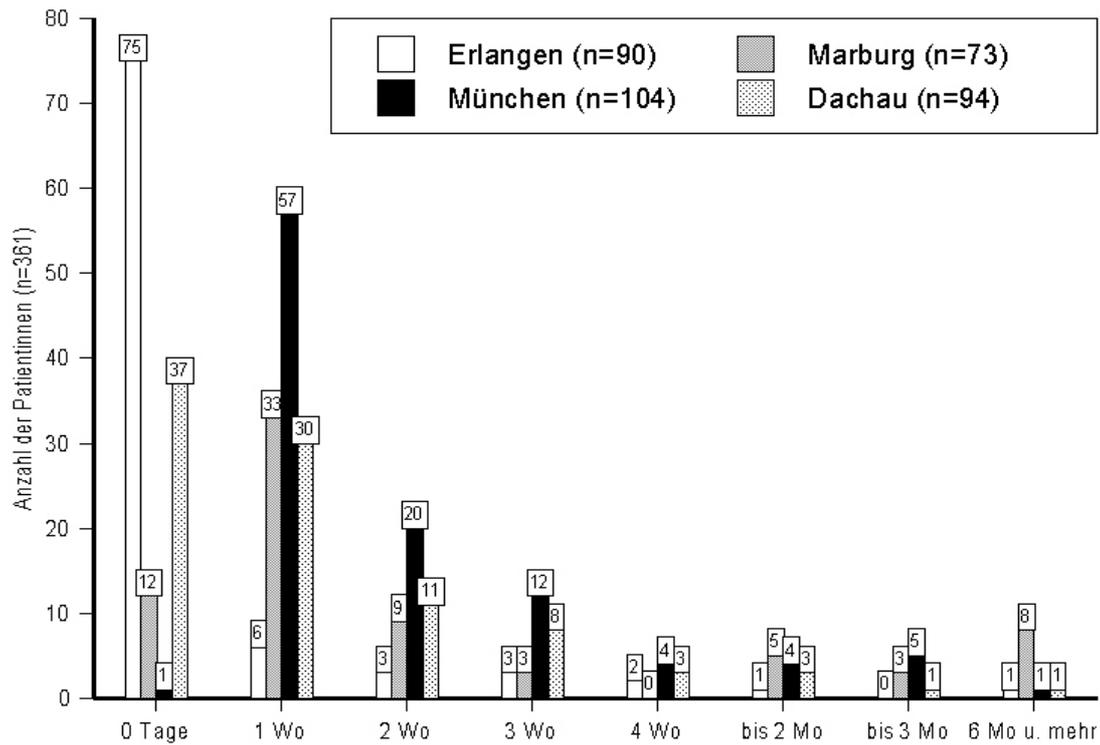
Auch hier unterschieden sich die vier Zentren nicht signifikant ( $p = 0,1226$ ).

Zwischen der Diagnose und dem ersten operativen Eingriff des Primärtumors verstrichen im Mittel 18 Tage. Die meisten Patientinnen wurden entweder sofort nach Diagnosestellung (gleicher, erster oder zweiter Tag danach; 34,6%) oder im Laufe der ersten Woche (34,9%) operiert. Insgesamt 90,8% der Patientinnen (n=328) waren innerhalb von vier Wochen der chirurgischen Therapie zugeführt. Nur in Ausnahmefällen war die Zeitspanne zwischen Diagnose und Operation länger. In 11 Fällen betrug sie sechs Monate und mehr (darunter zwei Patientinnen mit Zeitspannen von 3,1 und 4,0 Jahren).



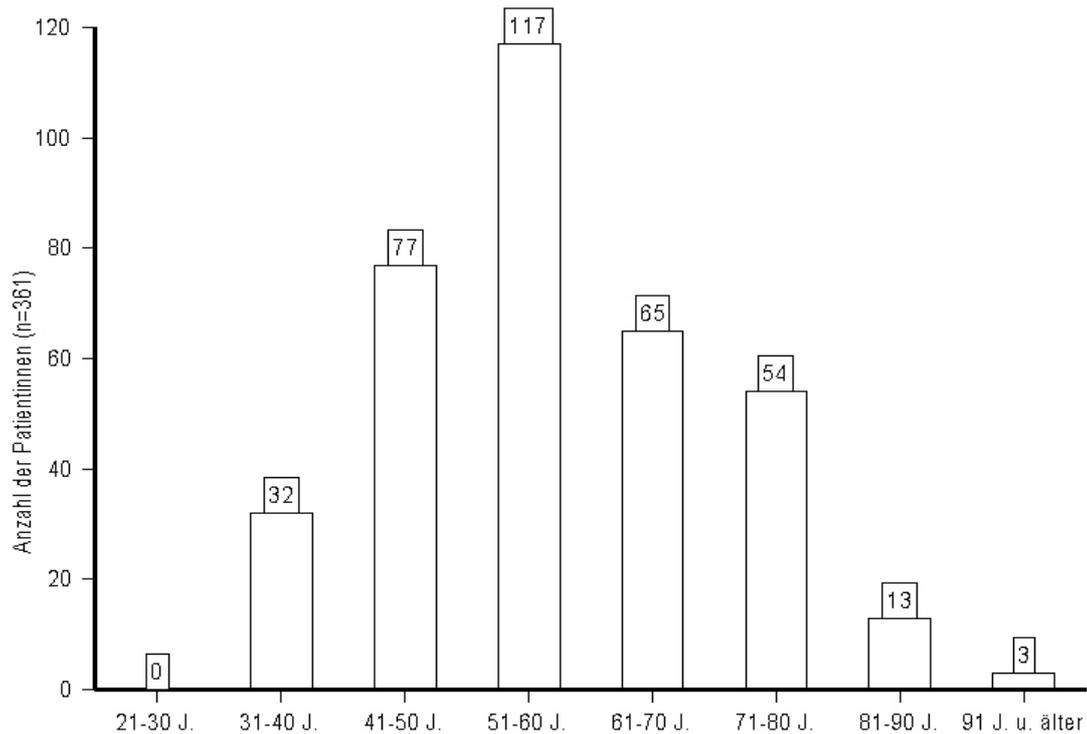
**Abbildung 2:** Verstrichene Zeit zwischen Erstdiagnose und erstem operativen Eingriff beim Primärtumor im Gesamtkollektiv (n=361)

Bezüglich der Zeit zwischen Diagnose und Operation des Primärtumors fanden sich deutliche und statistisch signifikante ( $p < 0,01$ ) Unterschiede zwischen den einzelnen Einrichtungen. Am Institut für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg war die Zeitspanne mit 4,4 Tagen (Maximum 172 Tage) am kürzesten, gefolgt von der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mit 13,2 Tagen (Maximum 141 Tage), der Frauenklinik Dachau mit 19,2 Tagen (Maximum 3,1 Jahre) und der Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg mit 41,7 Tagen (Maximum 4 Jahre). Wie die nachfolgende Abbildung illustriert, war der Anteil der sofort operierten Frauen an der Universität Erlangen am größten und an der Universität München am kleinsten.



**Abbildung 3:** Verstrichene Zeit zwischen Erstdiagnose und erstem operativen Eingriff beim Primärtumor in den einzelnen Einrichtungen

Bei der Diagnose des Mammakarzinomrezidivs waren die 361 Patientinnen im Mittel  $58,5 \pm 12,8$  Jahre alt (Median 57,3 Jahre; Minimum 31,3 Jahre; Maximum 98,7 Jahre). Es dominierten, wie bereits bei der Diagnose des Primärtumors, die 51 - 60jährigen Patientinnen (32,4%), gefolgt von den 41 - 50jährigen (21,3%) und den 61 - 70jährigen (18,0%) Patientinnen (s. Abb. 4).



**Abbildung 4:** Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs in Altersklassen

Wiederum gab es zwischen den einzelnen Tumorzentren keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,1034$ ).

Die Zeit zwischen der Operation des Primärtumors und der Nachuntersuchung, die zur Rezidivdiagnose führte (tumorfrees Intervall), betrug im Durchschnitt  $3,3 \pm 2,9$  Jahre (Median 2,3 Jahre) bei einem Minimum von einem Vierteljahr und einem Maximum von 17,8 Jahren. Hier gab es jedoch deutliche und statistisch signifikante ( $p < 0,01$ ) Unterschiede zwischen den vier Zentren. Das Zeitintervall war mit 2,3 Jahren (Median 1,9 Jahre; Minimum 0,2 Jahre; Maximum 8,5 Jahre) an der Frauenklinik der LMU München am kürzesten und mit  $4,3 \pm 3,2$  Jahren (Median 3,5 Jahre; Minimum 0,3 Jahre; Maximum 16 Jahre) am Institut für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg am längsten. Das Zeitintervall an der Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg betrug  $3,5 \pm 3,8$  Jahre (Median 2,1 Jahre; Minimum 0,2 Jahre; Maximum 17,8 Jahre) und das an der Frauenklinik Dachau  $3,1 \pm 2,3$  Jahre (Median 2,2 Jahre; Minimum 0,2 Jahre; Maximum 10 Jahre).

### 3.2. Daten des Primärtumors

#### 3.2.1. Postoperative TNM-Klassifikation des Primärtumors, Lymphangiosis carcinomatosa

Die TNM-Einteilung des Primärtumors erfolgte postoperativ. Sie ist Tabelle 3 zu entnehmen.

<b>Tab. 3:</b> Postoperative TNM-Klassifikation des Primärtumors								
pT			pN			pM		
Klassifikation	n	%	Klassifikation	n	%	Klassifikation	n	%
pTis	27	7,5	pN0	165	45,7	pM0	251	69,5
pT1	24	6,6	pN1	38	10,6	pM1	5	1,4
pT1a	19	5,3	pN1a	7	1,9	pMX	105	29,1
pT1b	30	8,3	pN1b	21	5,8			
pT1c	109	30,2	pN1bi	21	5,8			
pT2	117	32,4	pN1bii	7	1,9			
pT3	10	2,8	pN1bii	29	8,0			
pT4	11	3,0	pN1biv	11	3,0			
pT4a	0	0	pN2	10	2,8			
pT4b	1	0,3	pN3	1	0,3			
pT4c	1	0,3	pNX	51	14,1			
pT4d	3	0,8						
pTX	9	2,5						

p = postoperativ, X = nicht beurteilbar

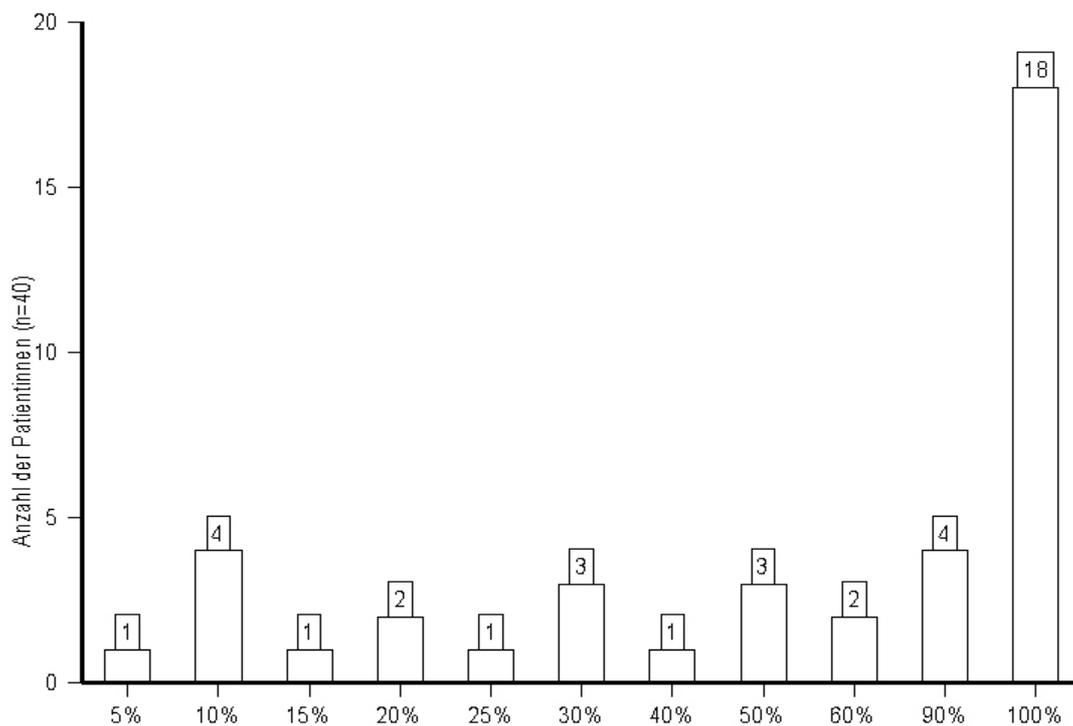
Es dominierten pT1c- und pT2-Tumoren mit einem Gesamtanteil von 62,6%. Höhergradige pT-Stadien waren selten (7,2%), während geringergradige (27,7%) bei fast einem Drittel der Fälle vorlagen.

Bezüglich des Lymphknotenbefalls war festzustellen, dass in fast der Hälfte der Fälle (45,7%) ein solcher nicht vorlag (pN0). 10,6% waren in das Stadium pN1 einzuordnen. Die entsprechenden Daten für eine weitere Unterklassifizierung lagen hier nicht vor. 26,4% der Fälle gehörten ebenfalls dem Stadium pN1 an. Hier konnte allerdings eine weitere Unterteilung in die Stadien pN1a bis pN1biv erfolgen. Ein höhergradiger Befall war selten.

Eine Metastasierung konnte zum Zeitpunkt der Operation des Primärtumors in nur 1,4% der Fälle nachgewiesen werden. Bei 69,5% wurde eine solche, zumindest mit den angewandten diagnostischen Mitteln, ausgeschlossen. In etwa einem Drittel der Fälle (29,1%) konnte das Vorliegen einer Metastasierung nicht beurteilt werden (pMX).

Von 289 Patientinnen war bekannt, ob ausschließlich oder zusätzlich ein Carcinoma in situ vorlag oder ein solches nicht nachzuweisen war. In 146 Fällen (50,5%) war ein Carcinoma in situ zu finden. Zwischen beiden Gruppen gab es somit keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,2536$ ).

Von den Patientinnen mit Carcinoma in situ wurden 40 an der Frauenklinik Dachau behandelt. Von diesen wurde auch der prozentuale Anteil des Carcinoma in situ an der Gesamtausdehnung des Tumors ermittelt (s. Abb. 5).



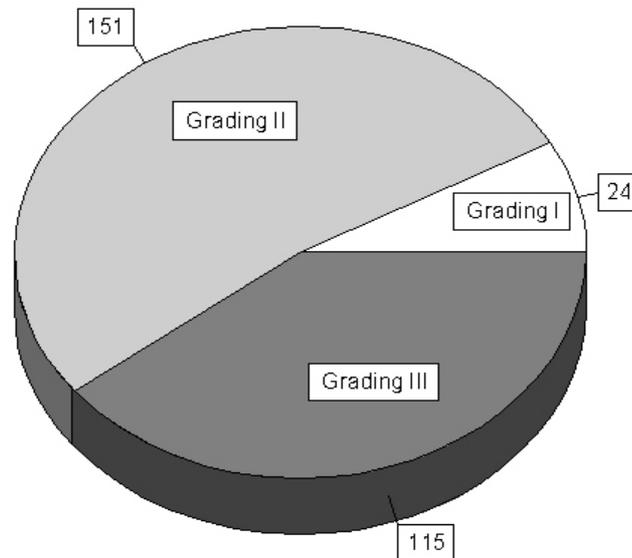
**Abbildung 5:** Prozentualer Anteil des Carcinoma in situ an der Gesamtausdehnung des Primärtumors bei Patientinnen der Frauenklinik Dachau (n=40)

Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa war nur bei den 104 Fällen der Universitätsklinik München zu eruieren. In 20 Fällen (19,2%) wurde diese zusätzlich zum Primärtumor festgestellt. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass bei den Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa das postoperative TNM-Stadium T2N1biiiM0 mit 25% dominierte.

<b>Tab. 4: pTNM-Klassifikation der Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa</b>		
pTNM-Klassifikation	n	%
pT1aN0M0	1	5
pT1cN1biM0	2	10
pT1cN1biiiM0	2	10
pT1cN1bivM0	1	5
pT1cN2M0	1	5
pT2N0M0	1	5
pT2N1biM0	1	5
pT2N1biiM0	1	5
pT2N1biiiM0	5	25
pT2N1bivM0	3	15
pT4dN1biiiM0	2	10

### 3.2.2. Grading und Rezeptorstatus des Primärtumors

Das Grading des Primärtumors, das von 290 Patientinnen bekannt war, wurde in der Mehrzahl der Fälle mit G2 (52,1%) eingestuft, gefolgt von G3 (39,6%) und G1 (8,3%).



**Abbildung 6:** Grading des Primärtumors bei 290 Patientinnen mit entsprechenden Angaben

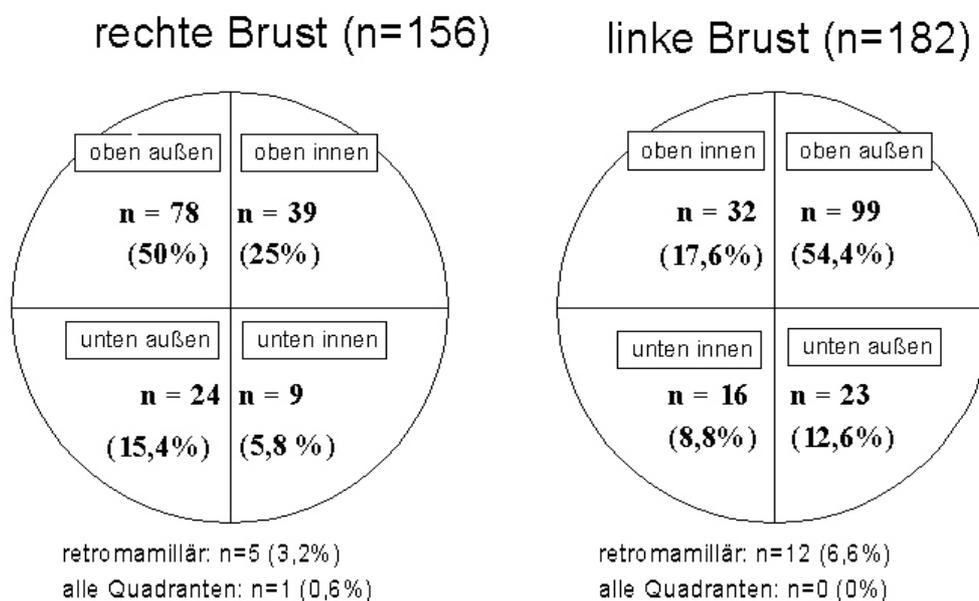
Der Östrogenrezeptorstatus war von 326 Patientinnen ermittelbar und in 198 Fällen (60,7%) positiv. Der Progesteronrezeptorstatus lag von 328 Patientinnen vor und war in 205 Fällen (62,5%) positiv.

Bei 326 Patientinnen, bei denen sowohl der Östrogen- als auch Progesteronrezeptorstatus bekannt war, zeigte sich, dass von den 198 östrogenrezeptorpositiven Tumoren insgesamt 168 (84,8%) auch progesteronrezeptorpositiv waren. Von den 128 östrogenrezeptornegativen Tumoren waren immerhin 35 (27,3%) progesteronrezeptorpositiv. Von den 203 progesteronrezeptorpositiven Tumoren waren 168 (82,8%) östrogenrezeptorpositiv und von den 123 progesteronrezeptornegativen Tumoren noch 30 (24,4%) östrogenrezeptorpositiv.

### 3.2.3. Seiten- und Quadrantenlokalisierung des Primärtumors

Von 354 Patientinnen des Gesamtkollektivs (98,1%) konnte aus den Krankenunterlagen eine Seitenzuordnung des Primärtumors erfolgen. Bei 163 Patientinnen (46%) war der Primärtumor in der linken und bei 191 Patientinnen (54%) in der rechten Brust lokalisiert.

Es lag allerdings nicht in jedem Fall, in dem eine Seitenangabe erudierbar war, auch eine valide Lokalisationsangabe des Primärtumors zum jeweiligen Brustquadranten vor. Diesbezüglich konnten nur bei 338 Patientinnen (93,6% des Gesamtkollektivs) verwertbare Angaben ermittelt werden. Wie Abbildung 7 zeigt, überwog die Lokalisation im oberen äußeren Quadranten ( $n=177$ ; 52,3%), gefolgt vom Tumorbefall des oberen inneren Quadranten ( $n=71$ ; 21%), des unteren äußeren Quadranten ( $n=47$ ; 13,9%) und des unteren inneren Quadranten ( $n=25$ ; 7,4%). Ein ausschließlich retromamillär lokalisierter Primärtumor fand sich nur in 17 Fällen (5%) und ein Befall aller Quadranten kam nur bei einer Patientin rechtsseitig vor (0,3%).



**Abbildung 7:** Quadrantenlokalisierung des Primärtumors (338 Patientinnen)

Ein wesentlicher Unterschied in der Befallsstruktur der rechten und linken Brust fand sich nicht, auch wenn tendenziell in der linken Brust eine etwas niedrigere Befallshäufigkeit des

oberen inneren Quadranten sowie eine etwas höhere Befallsrate im unteren inneren und im oberen äußeren Quadranten im Vergleich zur rechten Brust festgestellt werden konnte.

### 3.2.4. Klinische, sonographische und röntgenologische Bewertung des Primärtumors

Die Häufigkeit der verschiedenen Bewertungen des Sicht- und Tastbefundes (klinischer Befund), der sonographischen und der mammographischen Untersuchung wird in Tabelle 5 verglichen. Klinische Befunde stimmten anteilmäßig etwa mit den Bewertungen der sonographischen Untersuchung überein. Im Vergleich zur Mammographie wurden jedoch deutlich weniger maligne Befunde erhoben. Auch bei der Sonographie war die maligne Beurteilung im Vergleich zur Mammographie deutlich seltener.

**Tab. 5:** Bewertung des klinischen, sonographischen und mammographischen Befundes des Primärtumors

Beurteilung	klinischer Befund (n=337)		Sono- graphie (n=303)		Mammo- graphie (n=323)	
	n	%	n	%	n	%
okkult	37	11,0	32	10,5	20	6,2
benigne	8	2,4	6	2,0	4	1,2
unklar	33	9,8	31	10,2	32	9,9
suspekt	134	37,1	115	38,0	95	29,4
maligne	125	39,7	119	39,3	172	53,3

Übereinstimmende Befunde der klinischen und sonographischen Untersuchung gab es relativ wenig. Ein klinisch okkultur Befund war nur in 58,9% der Fälle auch sonographisch okkult, bei 17,6% wurde er sonographisch als suspekt und bei 8,8% sogar als maligne eingestuft. Ein unklarer klinischer Befund wurde in 36,7% der Fälle sonographisch analog bewertet, bei 46,7% aber als suspekt und bei 3,3% als maligne beurteilt. Lediglich die klinisch als maligne eingestuft Befunde wurden auch in der sonographischen Untersuchung häufig bestätigt (73,5%), wie Tabelle 6 zeigt.

**Tab. 6:** Vergleich der klinischen und der sonographischen Bewertung des Primärtumors bei 302 Patientinnen mit verwertbaren Angaben zu beiden Untersuchungen

Bewertung klinisch	Bewertung sonographisch									
	okkult		benigne		unklar		suspekt		maligne	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
okkult	<b>20</b>	<b>58,9</b>	0	0	5	14,7	6	17,6	3	8,8
benigne	1	12,5	<b>4</b>	<b>50,0</b>	0	0	1	12,5	2	25,0
unklar	4	13,3	0	0	<b>11</b>	<b>36,7</b>	14	46,7	1	3,3
suspekt	6	5,1	2	1,7	13	11,1	<b>66</b>	<b>56,4</b>	30	25,6
maligne	1	0,9	0	0	2	1,8	27	23,9	<b>83</b>	<b>73,5</b>

Bei der Gegenüberstellung der klinischen und der mammographischen Befunde ergaben sich ebenfalls erhebliche Unterschiede. Klinisch okkult eingestufte Befunde wurden mammographisch überwiegend als suspekt oder maligne bewertet (80,6%). Jeder zweite klinisch benigne Befund wurde mammographisch als maligne eingestuft (50%). Lediglich die klinisch malignen Befunde wurden wiederum überwiegend (76,1%) in der Mammographie bestätigt (s. Tabelle 7).

**Tab. 7:** Vergleich der klinischen und der mammographischen Bewertung des Primärtumors bei 318 Patientinnen mit verwertbaren Angaben zu beiden Untersuchungen

Bewertung klinisch	Bewertung mammographisch									
	okkult		benigne		unklar		suspekt		maligne	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
okkult	<b>2</b>	<b>5,6</b>	0	0	5	13,8	9	25,0	20	55,6
benigne	1	12,5	<b>0</b>	<b>0</b>	0	0	3	37,5	4	50,0
unklar	7	21,9	0	0	<b>12</b>	<b>37,5</b>	8	25,0	5	15,6
suspekt	7	5,6	2	1,6	14	11,2	<b>50</b>	<b>40,0</b>	52	41,6
maligne	3	2,6	1	0,8	1	0,8	23	19,7	<b>89</b>	<b>76,1</b>

Auch der Vergleich der sonographischen und der mammographischen Beurteilung des Primärtumors zeigt deutliche Differenzen. Hier ergab sich bei den sonographisch okkulten Befunden in der Mehrzahl der Fälle (71%) ein suspekter oder maligner Befund in der Mammographie. Bei unklaren sonographischen Befunden war die Bewertung der Mammographie oft suspekt oder sogar maligne (58,1%). Auch hier wurde die sonographisch maligne Beurteilung in der Mammographie überwiegend (81,4%) bestätigt (s. Tabelle 8).

**Tab. 8:** Vergleich der sonographischen und der mammographischen Bewertung des Primärtumors bei 294 Patientinnen mit verwertbaren Angaben zu beiden Untersuchungen

Bewertung sonogra- phisch	Bewertung mammographisch									
	okkult		benigne		unklar		suspekt		maligne	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
okkult	<b>2</b>	<b>6,4</b>	0	0	7	22,6	10	32,3	12	38,7
benigne	2	33,3	<b>0</b>	<b>0</b>	0	0	2	33,3	2	33,3
unklar	1	3,2	0	0	<b>12</b>	<b>38,7</b>	11	35,5	7	22,6
suspekt	11	9,7	1	0,9	8	7,1	<b>49</b>	<b>43,4</b>	44	38,9
maligne	3	2,6	2	1,8	3	2,7	13	11,5	<b>92</b>	<b>81,4</b>

Eine Präparat-Radiographie des Primärtumors wurde in 56 Fällen vorgenommen und in 261 Fällen unterlassen (bei 44 Patientinnen waren keine diesbezüglichen Angaben aus den Krankenunterlagen zu entnehmen).

In 49 der 56 Fälle (87,5%) war das verdächtige Areal vollständig im Präparat enthalten, in fünf Fällen (8,9%) nur teilweise und in einem Präparat (1,8%) gar nicht. Bei einem weiteren Fall war nicht eruierbar, ob das verdächtige Areal im Präparat nachgewiesen werden konnte.

### 3.2.5. Therapeutisches Vorgehen (Operationsweise und adjuvante Therapie) beim Primärtumor

Fast die Hälfte der Patientinnen (48,5%) wurde nach Diagnosestellung umgehend brusterhaltend einzeitig operiert. Weitere 4,4% wurden innerhalb einer Woche nach Diagnosesicherung durch eine Probeentnahme oder Stanzbiopsie einzeitig brusterhaltend operiert und schließlich 3% der Frauen einzeitig brusterhaltend zu einem späteren Zeitpunkt. Eine primäre Ablatio erfolgte bei jeder 6. Patientin (16,6%). In einem Viertel der Fälle (26,9%) wurde eine sekundäre Ablatio nach Probenentnahme bzw. Segmentresektion vorgenommen. Die Resektion des Tumors erfolgte bei den meisten Patientinnen (83,4%) im umgebenden gesunden Gewebe (s. Tabelle 9).

operatives Vorgehen	Resektionsart des Tumors							
	im Gesunden		nicht im Gesunden		Resektionsart unbekannt		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BET	141	80,6	19	10,8	15	8,6	175	48,5
BET <= 1 Wo. n. PE/Stanze	15	93,8	0	0	1	6,2	16	4,4
BET > 1 Wo. n. PE/Stanze	7	63,6	1	9,1	3	27,3	11	3,0
primäre Ablatio	45	75,0	15	25,0	0	0	60	16,6
sekundäre Ablatio	91	93,8	3	3,1	3	3,1	97	26,9
Ablatio + Aufbau	2	100	0	0	0	0	2	0,6
gesamt	301	83,4	23	6,4	37	10,2	361	100

BET = einzeitige, brusterhaltende Operation ohne Probeentnahme/Stanzbiopsie, event. nach Feinnadelpunktion  
 BET <= 1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation innerhalb 1 Woche nach Probeentnahme/Stanzbiopsie

BET > 1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation später als 1 Woche nach Probeentnahme/Stanzbiopsie

primäre Ablatio = Brustentfernung als 1. operative Therapie

sekundäre Ablatio = Brustentfernung nach brusterhaltender Operation

Ablatio + Aufbau = Brustentfernung mit anschließendem plastischen Brustaufbau

Allerdings unterschied sich der Anteil der im umgebenden gesunden Gewebe resezierten Tumore bei den verschiedenen Operationsweisen. Mit 63,6% war der Anteil im Gesunden resezierter Tumore bei brusterhaltenden Operationen, die später als eine Woche nach Diagnosestellung oder -sicherung durchgeführt wurden, am niedrigsten. Es folgten die Fälle mit primärer Ablatio (75%) und brusterhaltender Operation umgehend nach Diagnosestellung (80,6%).

Der minimale Abstand des entnommenen Primärtumors zum Resektionsrand im gesunden Gewebe konnte in nur 235 Fällen ermittelt werden. Es zeigte sich, dass dieser insgesamt in etwas mehr als einem Viertel der Fälle (28,9%) weniger als einen Zentimeter betrug. Häufig (34,8%) wurde der Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter bei brusterhaltender Therapie, etwas weniger häufig (29,6%) bei Ablatio unterschritten. Bei den wenigen hier verwertbaren Fällen (8) mit brusterhaltender Therapie später als eine Woche nach Diagnosestellung oder -sicherung, wurde in jedem zweiten Fall das Tumorgewebe mit einem minimalen Abstand von weniger als einem Zentimeter zum Gesunden entfernt (s. Tabelle 10).

<b>Tab. 10:</b> Operatives Vorgehen in Abhängigkeit vom minimalen Abstand des Primärtumors zum Resektionsrand						
operatives Vorgehen	minimaler Abstand des Tumorgewebes zum Resektionsrand					
	< 1 cm		> 1 cm		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
BET	42	34,4	80	65,6	122	44,3
BET <= 1 Wo. n. PE/Stanze	3	20,0	12	80,0	15	6,4
BET > 1 Wo. n. PE/Stanze	4	50,0	4	50,0	8	3,4
primäre Ablatio	4	17,4	19	82,6	23	9,8
sekundäre Ablatio	14	21,5	51	78,5	65	27,6
Ablatio + Aufbau	1	50,0	1	50,0	2	8,5
gesamt	68	28,9	167	71,1	235	100

BET = einzeitige, brusterhaltende Operation ohne Probeentnahme/Stanzbiopsie, event. nach Feinnadelpunktion  
 BET <= 1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation innerhalb 1 Woche nach Probeentnahme/Stanzbiopsie

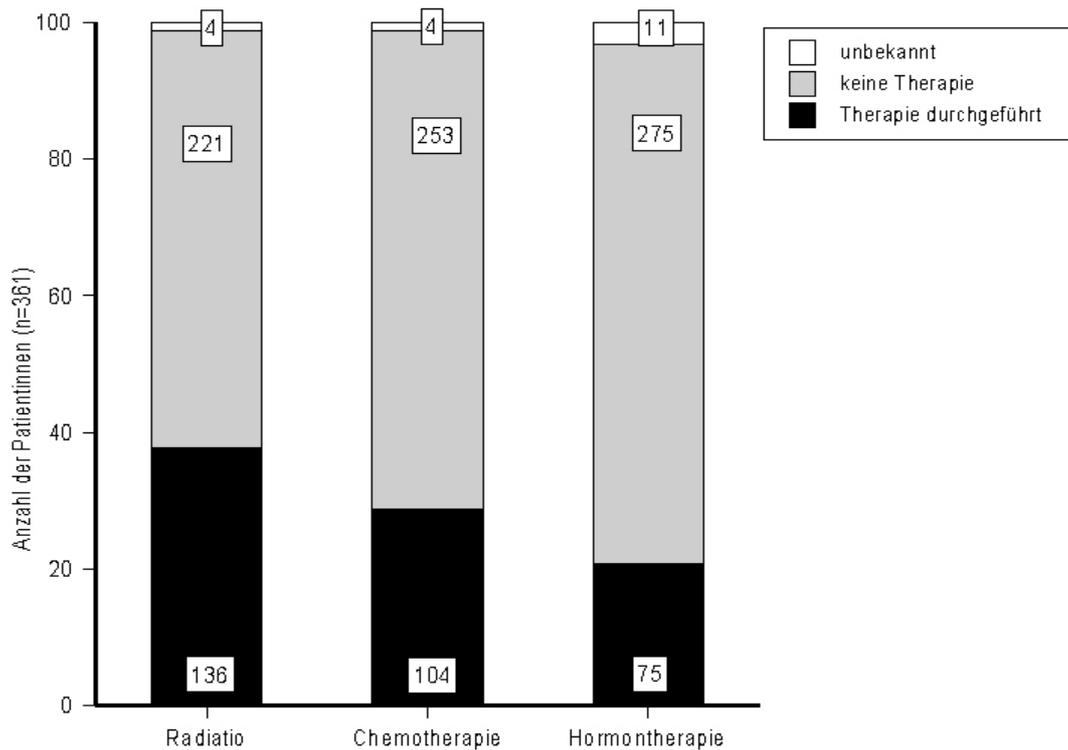
BET > 1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation später als 1 Woche nach Probeentnahme/Stanzbiopsie

primäre Ablatio = Brustentfernung als 1. operative Therapie

sekundäre Ablatio = Brustentfernung nach brusterhaltender Operation

Ablatio + Aufbau = Brustentfernung mit anschließendem plastischen Brustaufbau

Adjuvant zur operativen Versorgung der Patientinnen wurde ggf. auch eine Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie vorgenommen. Am häufigsten erfolgte eine Strahlentherapie (38,1%). Eine Chemotherapie wurde in nur 29,1% und eine Hormontherapie in nur 21,4% der Fälle durchgeführt (s. Abb. 8).



**Abbildung 8:** Häufigkeit der Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie des Primärtumors

Bei 111 der 136 Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, erfolgten neben der Bestrahlung der Brust und/oder Thoraxwand weitere Bestrahlungen (s. Tabelle 11). Nach brusterhaltender Operation wurde mitunter eine zusätzliche Bestrahlung des Tumorbetts durchgeführt (Boost). Außerdem wurden nach brusterhaltender Operation oder nach Ablatio bei einigen Patientinnen auch die Lymphabflussgebiete bestrahlt. Hierzu gehörten jeweils ipsilateral die Regionen der supra- und infraclaviculären Lymphknoten, der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna sowie die axillären Lymphknoten.

<b>Tab. 11: Zusätzliche Bestrahlungsregionen bei Bestrahlung des Primärtumors (n = 111)</b>	
Regionen	n
Tumorbett	68
Axilla	1
supra-/infraclaviculäres Lymphabflussgebiet	4
medianes Lymphabflussgebiet	5
Tumorbett + Axilla	1
Tumorbett + supra-/infraclaviculäres Lymphabflussgebiet	3
Tumorbett + medianes Lymphabflussgebiet	5
supra-/infraclaviculäres + medianes Lymphabflussgebiet	9
Tumorbett + Axilla + supra-/infraclaviculäres Lymphabflussgebiet	2
Tumorbett + supra-/infraclaviculäres + medianes Lymphabflussgebiet	9
alle vier Regionen	4

medianes Lymphabflussgebiet = Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

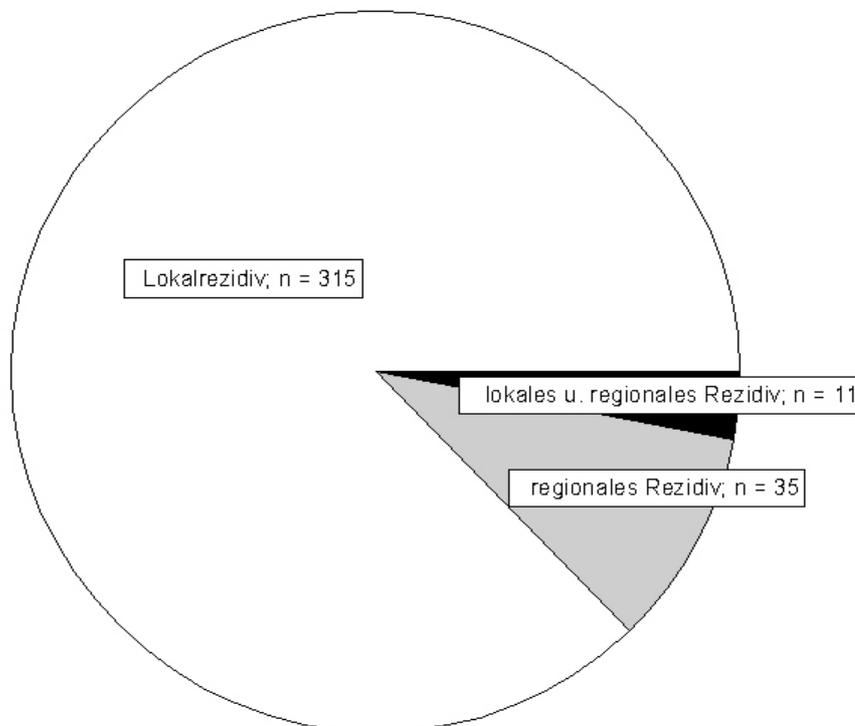
Die zur Chemotherapie eingesetzten Präparate waren in 93 von 104 Fällen aus den Krankenunterlagen zu entnehmen. In 72 Fällen (77,4%) kam das Schema CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil) zum Einsatz, in weiteren 16 Fällen (17,2%) eines der drei Schemata EC (Epirubicin und Cyclophosphamid) oder AC (Adriamycin und Cyclophosphamid) oder FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid). In drei Fällen (3,2%) wurde eine Hochdosischemotherapie angewandt und in zwei Fällen (2,2%) eine Kombination aus CMF und eines der drei Schemata EC, AC oder FEC.

### 3.3. Daten des Rezidivtumors

#### 3.3.1. Tumorfreies Intervall, Rezidivart und postoperative Rezidivgröße mit T-Klassifikation

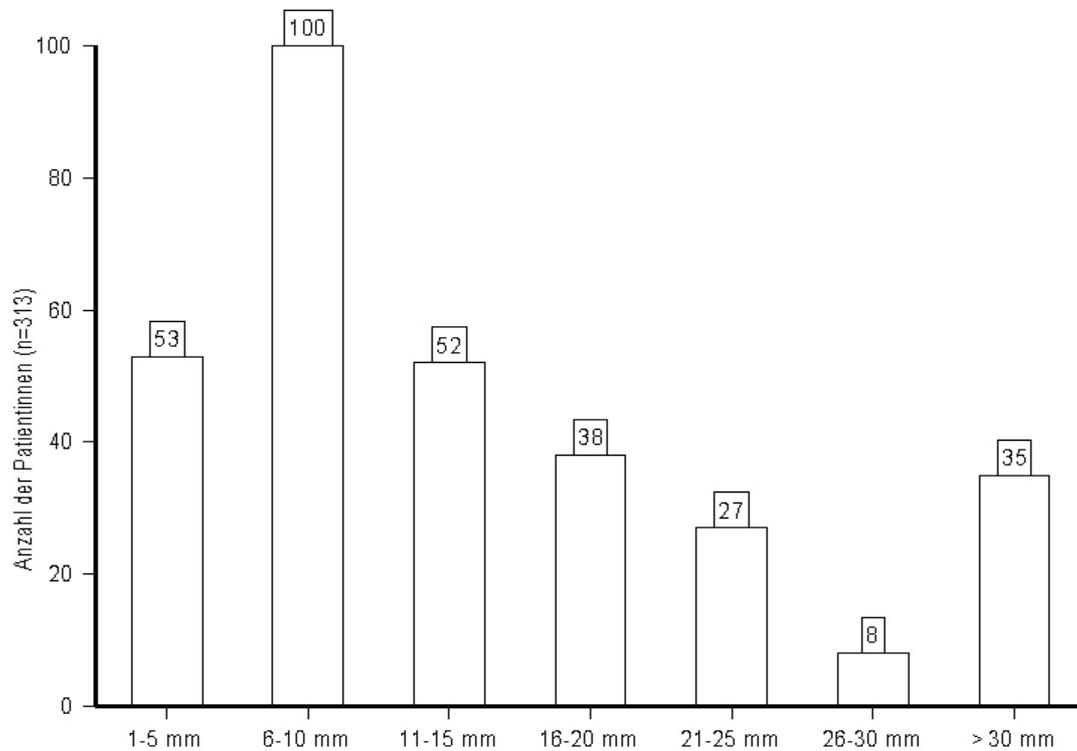
Das Zeitintervall zwischen der Operation des Primärtumors und der Nachuntersuchung, bei der erstmalig ein Rezidiv diagnostiziert wurde (tumorfreies Intervall), betrug bei den Patientinnen mit einem Lokalrezidiv durchschnittlich  $3,3 \pm 2,9$  Jahre (Median 2,3 Jahre; Minimum 2 Monate; Maximum 17,8 Jahre). Bei Patientinnen mit regionalem Rezidiv waren durchschnittlich  $4,0 \pm 3,6$  Jahre (Median 2,1 Jahre; Minimum 3 Monate; Maximum 13,4 Jahre) und bei Patientinnen mit der Kombination aus lokalem und regionalem Rezidiv durchschnittlich  $2,0 \pm 1,5$  Jahre (Median 1,9 Jahre; Minimum 4 Monate; Maximum 5,1 Jahre) vergangen.

In den meisten Fällen entwickelte sich ein Lokalrezidiv (87,2%). Am zweithäufigsten fand sich ein regionales Rezidiv (9,7%) und am seltensten (3,1%) ein lokales und regionales Rezidiv (s. Abb. 9).



**Abbildung 9:** Art des festgestellten Rezidivs (n=361)

Die Größe des Rezidivs konnte von 313 Patientinnen aus den Krankenunterlagen ermittelt werden und erwies sich als sehr unterschiedlich. Im Mittel lag sie bei  $14 \pm 13$  mm (Median 11 mm). Das kleinste Rezidiv maß 1 mm und das größte 100 mm (s. Abb. 10).



**Abbildung 10:** Rezidivgröße

Die Rezidivgröße unterschied sich bei den drei Rezidivarten wie folgt signifikant: Lokalrezidive waren mit einem Durchmesser von durchschnittlich  $14 \pm 13$  mm (Median 10 mm; Minimum 1 mm; Maximum 100 mm) signifikant kleiner ( $p < 0,001$ ) als Regionalrezidive mit  $21 \pm 12$  mm (Median 18 mm; Minimum 4 mm; Maximum 55 mm). Letztere wiederum waren signifikant größer ( $p = 0,0153$ ) als die gemischten lokal-regionalen Rezidive mit  $11 \pm 5$  mm (Median 12 mm; Minimum 4 mm; Maximum 19 mm). Dies traf für den Größenvergleich der lokalen mit den gemischt lokal-regionalen Rezidiven nicht zu ( $p = 0,9215$ ).

Die postoperative T-Klassifikation des Tumorrezidivs ergab in 8,3% ein Carcinoma in situ. Etwa zwei Drittel der Rezidive (65%) waren rpT1-Tumoren, wobei hiervon die rpT1b- und rpT1c-Rezidive jeweils ein Viertel der Gesamtrezidivzahl stellten. rpT2-Rezidive lagen in

jedem 7. Fall vor (13,5%). Höhergradige rpT-Stadien waren jedoch selten. rpTX-Rezidive wurden in fast 10% der Fälle diagnostiziert (s. Tabelle 12).

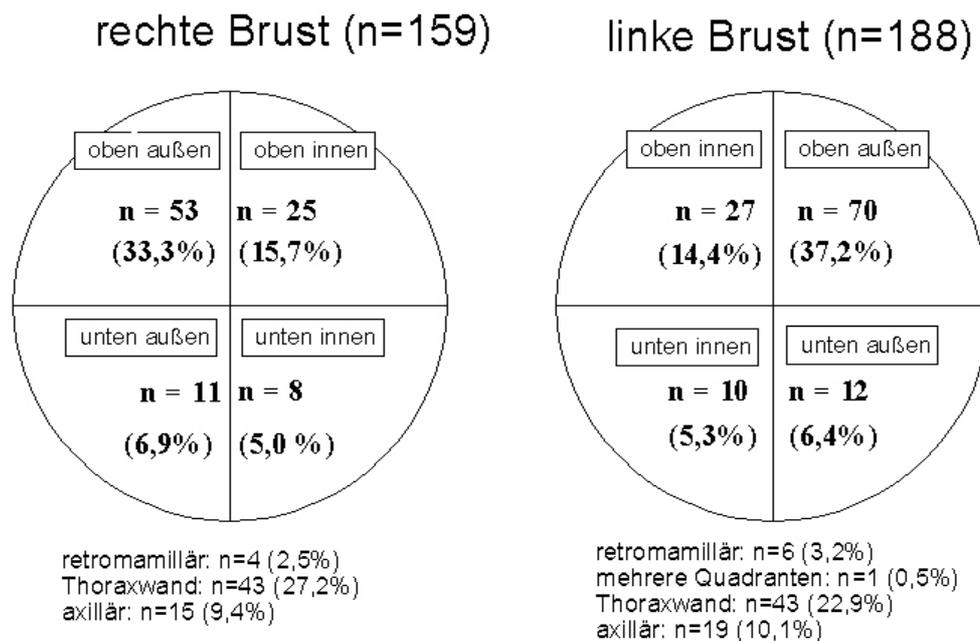
<b>Tab. 12:</b> Postoperative T-Klassifikation des Tumorrezidivs (rpT)		
rpT-Klassifikation	n	prozentualer Anteil am <b>Gesamtkollektiv</b> bzw. an der jeweiligen <i>Einzelklassifikation</i>
<b>Carcinoma in situ (rpTis)</b> , darunter	<b>30</b>	<b>8,3%</b>
- multifokale Tis	3	10% bzw. <b>0,8%</b>
<b>rpT1a</b> , darunter	<b>45</b>	<b>12,5%</b>
- multifokale rpT1a	12	26% bzw. <b>3,3%</b>
- rpT1a + Mikroinvasion bis 0,1 cm	3	6,6% bzw. <b>0,8%</b>
<b>rpT1b</b> , darunter	<b>96</b>	<b>26,5%</b>
- multifokale rpT1b	18	18,7% bzw. <b>5%</b>
<b>rpT1c</b> , darunter	<b>94</b>	<b>26%</b>
- multifokale rpT1c	13	13,4% bzw. <b>3,6%</b>
<b>rpT2</b> , darunter	<b>49</b>	<b>13,5%</b>
- multifokale rpT2	5	10,2% bzw. <b>1,4%</b>
<b>rpT3</b>	<b>4</b>	<b>1,1%</b>
<b>rpT4</b> , darunter	<b>7</b>	<b>1,9%</b>
- rpT4b	3	42,8% bzw. <b>0,8%</b>
- rpT4c	1	14,2% bzw. <b>0,3%</b>
- rpT4d	2	28,5% bzw. <b>0,5%</b>
<b>rpTX</b>	<b>36</b>	<b>9,9%</b>
gesamt	<b>361</b>	<b>100%</b>

r = Rezidiv, p = postoperativ, X = nicht beurteilbar

### 3.3.2. Seiten- und Quadrantenlokalisierung des Rezidivtumors

Von 351 Patientinnen des Gesamtkollektivs (97,2%) war aus den Krankenunterlagen eine Seitenzuordnung des Rezidivtumors möglich. Bei 190 Patientinnen (54%) befand sich das Rezidiv auf der linken und bei 161 Patientinnen (46%) auf der rechten Seite. Ein signifikanter Unterschied in der Rezidivbefallsstruktur der rechten und linken Brust fand sich nicht ( $p = 0,9508$ ).

Hinsichtlich der Quadrantenlokalisierung des Rezidivs konnten Angaben von 347 Patientinnen (96,1% des Gesamtkollektivs) erhoben werden. In 123 Fällen (35,4%) lag das Rezidiv oben außen, in 52 Fällen oben innen (15,0%), in 23 Fällen unten außen (6,6%) und in 18 Fällen unten innen (5,2%). 10 Patientinnen (2,9%) entwickelten ein retromammilläres Rezidiv. Eine Patientin (0,3%) wies ein Rezidiv auf, das sich sowohl im oberen und unteren äußeren Quadranten als auch im retromammillären Bereich ausdehnte. Bei 86 Patientinnen fand sich das Rezidiv in der Thoraxwand (24,8%) und bei 34 (9,8%) Frauen war es axillär lokalisiert (s. Abb. 11). Es überwog somit die Lokalisation im oberen äußeren Quadranten, gefolgt vom Rezidivbefall im oberen inneren Quadranten. Ausschließlich retromamilläre Rezidive waren selten. Die Thoraxwand war relativ häufig befallen.



**Abbildung 11:** Quadrantenlokalisierung des Rezidivtumors (347 Patientinnen)

### 3.3.3. Klinische, sonographische und röntgenologische Bewertung des Rezidivtumors

In Tabelle 13 wird die Häufigkeit der verschiedenen Bewertungen des Sicht- und Tastbefundes (klinischer Befund), der sonographischen und der mammographischen Untersuchung verglichen. Dort ist beispielsweise festzustellen, dass der klinische Befund zwar seltener okkult als bei der Sonographie oder Mammographie war, jedoch die klinisch suspekten Einstufung nahezu die gleiche Häufigkeit wie bei der Sono- und Mammographie zeigte.

<b>Tab. 13:</b> Bewertung des klinischen, sonographischen und mammographischen Befundes des Rezidivtumors						
Beurteilung	klinischer Befund (n=356)		Sono- graphie (n=314)		Mammo- graphie (n=196)	
	n	%	n	%	n	%
okkult	35	9,8	43	13,7	44	22,4
benigne	26	7,3	17	5,4	15	7,7
unklar	53	14,9	34	10,8	21	10,7
suspekt	138	38,8	114	36,3	68	34,7
maligne	104	29,2	106	33,8	48	24,5

Inwieweit Übereinstimmungen bei der Beurteilung des Sicht- und Tastbefundes und der sonographischen Untersuchung des Rezidivtumors vorlagen, zeigt Tabelle 14. Dort ist beispielsweise zu sehen, dass klinisch okkulte Befunde zu 67,7% sonographisch ebenfalls okkult waren, zu 12,9% sonographisch als suspekt und zu 6,5% sonographisch sogar als maligne eingestuft wurden. Nur die klinisch als maligne bewerteten Befunde wurden auch in der sonographischen Untersuchung häufig als maligne bestätigt (82%).

**Tab. 14:** Vergleich der klinischen und der sonographischen Bewertung des Rezidivtumors bei 313 Patientinnen mit verwertbaren Angaben zu beiden Untersuchungen

Bewertung klinisch	Bewertung sonographisch									
	okkult		benigne		unklar		suspekt		maligne	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
okkult	<b>21</b>	<b>67,7</b>	1	3,2	3	9,6	4	12,9	2	6,5
benigne	2	9,2	<b>11</b>	<b>50,0</b>	1	4,5	3	13,6	5	22,7
unklar	9	20,9	0	0	<b>19</b>	<b>44,2</b>	10	23,3	5	11,6
suspekt	7	5,5	3	2,3	10	7,8	<b>87</b>	<b>68,0</b>	21	16,4
maligne	4	4,6	2	2,2	1	1,1	9	10,1	<b>73</b>	<b>82,0</b>

Bei der Gegenüberstellung der klinischen und der mammographischen Befundbewertung ergaben sich erhebliche Unterschiede. Klinisch als okkult eingestufte Befunde wurden mammographisch überwiegend als suspekt oder maligne bewertet (71,4%). Bei etwa jedem vierten klinisch als benigne klassifizierten Befund fiel die mammographische Beurteilung maligne (22,7%) aus. Die klinisch suspekt und maligne eingestuften Sicht- und Tastbefunde wurden mammographisch nur mäßig oft (45,9%, 42,9%) bestätigt (s. Tabelle 15).

**Tab. 15:** Vergleich der klinischen und der mammographischen Bewertung des Rezidivtumors bei 195 Patientinnen mit verwertbaren Angaben zu beiden Untersuchungen

Bewertung klinisch	Bewertung mammographisch									
	okkult		benigne		unklar		suspekt		maligne	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
okkult	<b>2</b>	<b>5,7</b>	1	2,9	7	20,0	11	31,4	14	40,0
benigne	3	13,6	<b>2</b>	<b>9,1</b>	2	9,1	10	45,5	5	22,7
unklar	15	42,9	0	0	<b>8</b>	<b>22,9</b>	8	22,9	4	11,3
suspekt	15	24,5	7	11,5	4	6,6	<b>28</b>	<b>45,9</b>	7	11,5
maligne	9	21,4	5	11,9	0	0	10	23,8	<b>18</b>	<b>42,9</b>

Der Vergleich der sonographischen und der mammographischen Bewertung des Rezidivtumors differierte ebenfalls erheblich. Sonographisch als okkult eingestufte Rezidive wurden mammographisch meist als suspekt oder maligne beurteilt (58,8%). Bei unklaren sonographischen Befunden stufte die Mammographie das Rezidiv häufig als suspekt oder sogar als maligne ein (34,7%). Die sonographisch als maligne bewerteten Befunde wurden in der Mammographie auch nur mäßig oft (47,5%) bestätigt (s. Tabelle 16).

**Tab. 16:** Vergleich der sonographischen und der mammographischen Bewertung des Rezidivtumors bei 186 Patientinnen mit verwertbaren Angaben zu beiden Untersuchungen

Bewertung sonogra- phisch	Bewertung mammographisch									
	okkult		benigne		unklar		suspekt		maligne	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
okkult	<b>4</b>	<b>11,8</b>	1	2,9	9	26,5	10	29,4	10	29,4
benigne	2	14,3	<b>2</b>	<b>14,3</b>	1	7,1	7	50,0	2	14,3
unklar	11	42,3	1	3,8	<b>5</b>	<b>19,2</b>	7	26,9	2	7,8
suspekt	13	25,4	6	11,8	3	5,9	<b>24</b>	<b>47,1</b>	5	9,8
maligne	13	21,3	4	6,6	0	0	15	24,6	<b>29</b>	<b>47,5</b>

### 3.4. Spezielle Fragestellungen

#### 3.4.1. Einfluss des tumorfreien Intervalls auf Art, Größe sowie postoperative T-Klassifikation des Rezidivs

Ein signifikanter Unterschied des durchschnittlichen Zeitintervalls zwischen Operation des Primärtumors und der Nachuntersuchung, die zur Rezidivdiagnose führte (tumorfreies Intervall), war weder zwischen den Patientinnen mit Lokal- oder Regionalrezidiv ( $p = 0,5336$ ), zwischen den Patientinnen mit Lokal- oder gemischt lokal-regionalem Rezidiv ( $p = 0,1374$ ), noch zwischen Patientinnen mit Regionalrezidiv oder gemischt lokal-regionalem Rezidiv ( $p = 0,1605$ ) zu finden.

Das durchschnittliche tumorfreie Intervall korrelierte auch nicht mit der Größe des Rezidivs (Spearman-Korrelation:  $r = -0,032$ ;  $p = 0,574$ ). Die in der nachfolgenden Tabelle aufgeschlüsselten Rezidivgrößen zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der entsprechenden Zeitintervalle (Kruskall-Wallis-Test:  $p = 0,1647$ ).

<b>Tab. 17:</b> Tumorfreies Intervall (Jahre) in Abhängigkeit von der Rezidivgröße			
Rezidivgröße in Klassen	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.
1- 5 mm	2,5 $\pm$ 1,9	2,0	0,2 - 9,3
6-10 mm	3,9 $\pm$ 3,6	2,5	0,3 - 17,8
11-15 mm	3,4 $\pm$ 2,3	2,9	0,2 - 10,0
16-20 mm	2,6 $\pm$ 2,1	1,7	0,3 - 9,6
21-25 mm	3,2 $\pm$ 2,5	2,3	0,2 - 8,8
26-30 mm	3,7 $\pm$ 3,8	2,3	0,2 - 16,0
> 30 mm	3,0 $\pm$ 3,0	1,9	0,2 - 13,4

Gleiches gilt für die Korrelation mit den einzelnen postoperativen Rezidiv-Stadien (rpT). Auch hier waren keine signifikanten ( $p = 0,3618$ ) Unterschiede feststellbar. Die Patientinnen mit hochgradigen Stadien (rpT3 und rpT4) wiesen allerdings die kürzesten durchschnittlichen Intervalle auf (s. Tabelle 18).

**Tab. 18:** Tumorfreies Intervall (Jahre) in Abhängigkeit von der postoperativen T-Klassifikation des Rezidivs (rpT)

rpT-Klassifikation	n	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.
rpTis (+ m)	30	3,0 $\pm$ 2,8	2,5	0,2 - 15,0
rpT1a (+ m + mic)	45	2,7 $\pm$ 1,7	2,0	0,6 - 9,3
rpT1b (+ m)	96	3,9 $\pm$ 3,5	2,5	0,3 - 17,8
rpT1c (+ m)	94	3,1 $\pm$ 2,3	2,4	0,2 - 10,0
rpT2 (+ m)	49	3,4 $\pm$ 3,3	2,1	0,2 - 16,0
rpT3	4	2,7 $\pm$ 1,9	3,1	0,2 - 4,6
rpT4 (b-d)	7	1,9 $\pm$ 1,5	1,4	0,6 - 5,2
rpTX	36	2,6 $\pm$ 2,4	1,9	0,3 - 9,9

r = Rezidiv, p = postoperativ, m = multifokal, mic = Microinvasion bis 1 mm,  
X = nicht beurteilbar

### 3.4.2. Seiten- und Quadrantenlokalisierung des Rezidivs im Vergleich zu der des Primärtumors

Die Seitenlokalisierung von Primärtumor und Rezidiv war von 346 Patientinnen (96,8% des Gesamtkollektivs) bekannt. Beim Seitenvergleich fand sich in 343 Fällen (99,1%) ein übereinstimmendes Resultat. Von 163 Patientinnen, deren Primärtumor auf der rechten Seite lokalisiert war, entwickelten 158 (96,9%) das Rezidiv auf der gleichen Seite. Von 191 Patientinnen mit linksseitigem Primärtumor wiesen 185 (96,9%) das Rezidiv ebenfalls links auf. Es kam aber auch zu Rezidiven auf der kontralateralen Seite. Bei einer (0,6%) der 163 Patientinnen mit rechtsseitigem Primärtumor entstand das Rezidiv links. Bei zwei (1%) von 191 Patientinnen mit linksseitigem Primärtumor fand sich das Rezidiv rechts (s. Tabelle 19). Bei einem der letzteren handelte es sich um axilläre Lymphknotenmetastasen und somit definitionsgemäß eigentlich um Fernmetastasen. Von den beiden anderen gegenseitigen Rezidiven entstand das eine in der kontralateralen Brust und das andere in der kontralateralen Brustwand. Ob es sich hierbei um Rezidive, Fernmetastasen oder Zweittumore handelte, blieb offen. Definitionsgemäß dürfen auch diese eigentlich nicht als Rezidive bezeichnet werden.

**Tab. 19:** Seitenlokalisierung des Rezidivs im Vergleich zum Primärtumor

Lokalisation des Primärtumor	Lokalisation des Rezidivs							
	unbekannt		rechte Seite		linke Seite		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
unbekannt	2	20	1	0,6	4	2,1	7	1,9
rechte Seite	4	40	<b>158</b>	98,2	1	0,5	163	45,2
linke Seite	4	40	2	1,2	<b>185</b>	97,4	191	52,9
gesamt	10	2,8	161	44,6	190	52,6	361	100

Von 327 Patientinnen war die Quadrantenlokalisierung von Primärtumor und Rezidiv zu erfahren. Es zeigte sich, dass sich die meisten Rezidive nicht in dem Quadranten entwickelten, in dem der Primärtumor lokalisiert war. Lediglich bei Primärtumoren im oberen äußeren und im oberen inneren Quadranten fand sich das Rezidiv in etwa der Hälfte der Fälle auch in diesen Quadranten. Bei allen anderen Quadrantenlokalisationen war die Übereinstimmung bei Primärtumor und Rezidiv seltener. Besonders niedrig war die Übereinstimmung im unteren inneren Quadranten und retromamillär (s. Tabelle 20 und 21).

Eine Patientin (0,3%) wies ein Rezidiv im oberen äußeren Quadrant, im unteren äußeren Quadrant sowie im retromamillären Bereich der linken Brust nach einem Primärtumor im unteren äußeren Quadrant der linken Brust auf.

**Tab. 20:** Quadrantenlokalisierung der Rezidive im Vergleich zum Primärtumor, dargestellt für jede Seite (n=326)

<i>Primärtumor auf der rechten Seite</i>														
Primärtumor-lokalisierung	Rezidivlokalisierung													
	oben außen		oben innen		unten außen		unten innen		retromamillär		Thoraxwand		axillär	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
oben außen	<b>32</b>	<b>43,2</b>	7	9,5	3	4,1	1	1,4	2	2,7	21	28,4	8	10,8
oben innen	10	26,3	<b>17</b>	<b>44,7</b>	1	2,6	3	7,9	1	2,6	4	10,5	2	5,4
unten außen	7	30,4	-	-	<b>4</b>	<b>17,4</b>	2	8,7	-	-	9	39,1	1	4,3
unten innen	2	22,2	-	-	1	11,1	<b>1</b>	<b>11,1</b>	1	11,1	2	22,2	2	22,2
retromamillär	2	40,0	-	-	1	20,0	-	-	-	-	1	20,0	1	20,0
alle Quadranten	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-
<i>Primärtumor auf der linken Seite</i>														
Primärtumor-lokalisierung	Rezidivlokalisierung													
	oben außen*		oben innen		unten außen		unten innen		retromamillär		Thoraxwand		axillär	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
oben außen	<b>49</b>	<b>51,0</b>	5	5,2	3	3,1	4	4,2	3	3,1	18	18,8	14	14,6
oben innen	8	25,0	<b>15</b>	<b>46,9</b>	-	-	2	6,3	1	3,1	6	18,8	-	-
unten außen	5	23,8	1	4,8	<b>7</b>	<b>33,3</b>	1	4,8	1	4,8	5	23,8	1	4,8
unten innen	3	18,8	3	18,8	-	-	<b>3</b>	<b>18,8</b>	-	-	6	37,5	1	6,3
retromamillär	1	9,1	1	9,1	-	-	-	-	<b>1</b>	<b>9,1</b>	8	72,7	-	-

\* eine weitere Patientin wies gleichzeitig ein Rezidiv im oberen äußeren Quadrant, im unteren äußeren Quadrant sowie im retromamillären Bereich auf

**Tab. 21:** Quadrantenlokalisierung der Rezidive im Vergleich zum Primärtumor ohne Seitenzuordnung (n=326)

Lokalisation des Primärtumors	Lokalisation des Rezidivs													
	oben außen*		oben innen		unten außen		unten innen		retromamillär		Thoraxwand		axillär	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
oben außen	<b>81</b>	<b>47,6</b>	12	7,1	6	3,5	5	2,9	5	2,9	39	22,9	22	12,9
oben innen	18	25,4	<b>32</b>	<b>45,1</b>	1	1,4	5	7,0	2	2,8	10	14,1	2	4,2
unten außen	12	27,3	1	2,3	<b>11</b>	<b>25,0</b>	3	6,8	1	2,3	14	31,8	2	2,3
unten innen	5	20,0	3	12,0	1	4,0	<b>4</b>	<b>16,0</b>	1	4,0	8	32,0	3	-
retromamillär	3	18,8	1	6,3	1	6,3	-	-	<b>1</b>	<b>6,3</b>	9	56,3	1	-
alle Quadranten	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-

\* eine weitere Patientin wies in der linken Brust gleichzeitig ein Rezidiv im oberen äußeren Quadrant, im unteren äußeren Quadrant sowie im retromamillären Bereich auf

Bei Primärtumoren im oberen äußeren und im oberen inneren Quadranten kam es im Vergleich zu den anderen Lokalisationen weniger häufig zu einem Rezidiv in der Thoraxwand. Axilläre Rezidive traten am häufigsten nach Primärtumoren im oberen äußeren Quadrant auf.

### 3.4.3. Vergleich der Rezidivarten, Rezidivgrößen und der postoperativen T-Klassifikation des Rezidivs zwischen den vier medizinischen Einrichtungen

Die Häufigkeit der Rezidivarten unterschied sich an den vier Einrichtungen nur leicht. An der Universität Erlangen-Nürnberg fand sich die höchste Rate an lokalen Rezidiven. Allein an der Universität München wurden gemischt lokal-regionale Rezidive diagnostiziert (s. Tabelle 22).

<b>Tab. 22:</b> Häufigkeit des Rezidivarten (lokal, regional oder lokal-regional) an den vier Einrichtungen								
Rezidivart	Erlangen		Marburg		München		Dachau	
	n	%	n	%	n	%	n	%
lokal	85	94,4	60	82,2	87	83,7	83	88,3
regional	5	5,6	13	17,8	6	5,8	11	11,7
lokal-regional	-	-	-	-	11	10,5	-	-

Die durchschnittlichen Rezidivgrößen waren an den vier Zentren signifikant unterschiedlich. Die Patientinnen der Universitätsklinik in Marburg wiesen die größten Rezidive auf, die Patientinnen der Universitätsklinik in München hingegen die kleinsten ( $p < 0,001$ ).

<b>Tab. 23:</b> Rezidivgröße [mm] an den vier Einrichtungen			
Einrichtung	MW $\pm$ SD	Median	Min. - Max.
Erlangen	14 $\pm$ 12	10	1 - 90
Marburg	21 $\pm$ 16	16	3 - 75
München	10 $\pm$ 6	9	1 - 37
Dachau	13 $\pm$ 12	10	1 - 100

Es zeigte sich eine etwas unterschiedliche Verteilung der postoperativen T-Stadien (rpT) des Rezidivs an den vier Zentren. An der Universitätsklinik in Marburg waren die meisten hochgradigen Rezidivstadien zu finden (s. Tabelle 24). Eine Signifikanzprüfung konnte allerdings nicht vorgenommen werden, weil in einzelnen Gruppen nicht genügend Fälle vorlagen.

<b>Tab. 24:</b> Postoperative T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) an den vier Einrichtungen								
rpT-Klassifikation	Erlangen (n=90)		Marburg (n=73)		München (n=104)		Dachau (n=94)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
rpTis (+ m)	-	-	3	4,1	12	11,5	15	16,0
rpT1a (+ m + mic)	10	11,1	5	6,8	20	19,2	10	10,6
rpT1b (+ m)	31	34,4	18	24,7	20	19,2	27	28,7
rpT1c (+ m)	22	24,4	16	21,9	27	26,0	29	30,9
rpT2 (+ m)	13	14,4	22	30,1	2	1,9	12	12,8
rpT3	-	-	4	100	-	-	-	-
rpT4 (b-d)	2	2,2	2	2,7	2	1,9	1	1,1
rpTX	12	13,3	3	4,1	21	20,2	-	-

r = Rezidiv, p = postoperativ, m = multifokal, mic = Microinvasion bis 1 mm, X = nicht beurteilbar

### 3.4.4. Einfluss der pTNM-Klassifikation des Primärtumors auf Art und Größe des Rezidivs

Da sich bei der statistischen Auswertung bezüglich dieser Fragestellungen eine zu starke Zerstreung des Patientinnenkollektivs mit oft nur sehr geringen Fallzahlen ergab, war eine entsprechende Beurteilung nicht möglich.

Bei Betrachtung der Tabelle 25 fällt allerdings eine leicht vermehrte Häufung regionaler bzw. gemischt lokal-regionaler Rezidive nach pT1-, pT1c- und pT2-Primärtumoren auf.

<b>Tab. 25:</b> Einfluss der pTNM-Klassifikation des Primärtumors auf die Art des Rezidivs						
pTNM-Klassifikation	lokales Rezidiv		regionales Rezidiv		lokal-regionales Rezidiv	
	n	%	n	%	n	%
pTis	27	100	-		-	-
pT1	18	75,0	6	25,0	-	-
pT1a	18	94,7	1	5,3	-	-
pT1b	28	93,3	2	6,7	-	-
pT1c	95	87,2	10	9,2	4	3,6
pT2	98	83,8	13	11,1	6	5,1
pT3	9	90,0	1	10,0	-	-
pT4	10	90,9	1	9,1	-	-
pT4b	1	100	-	-	-	-
pT4c	1	100	-	-	-	-
pT4d	2	66,7	-	-	1	33,3
pTX	8	88,9	1	11,1	-	-
pN0	148	89,7	12	7,3	5	3,0
pN1	31	81,6	7	18,4	-	-
pN1a	6	85,7	1	14,3	-	-
pN1b	16	76,2	5	23,8	-	-
pN1bi	18	85,7	1	4,8	2	9,5
pN1bii	6	85,7	1	14,3	-	-
pN1biii	23	79,3	2	6,9	4	13,8
pN1biv	10	90,9	1	9,1	-	-
pN2	9	90,0	1	10,0	-	-
pN3	1	100	-	-	-	-
pNX	47	92,2	4	7,8	-	-
pM0	221	88,0	20	8,0	10	4,0
pM1	5	100	-	-	-	-
pMX	89	84,8	15	14,3	1	1,0

### 3.4.5. Einfluss eines Carcinoma in situ des Primärtumors auf Art, Größe sowie postoperative T-Klassifikation des Rezidivs

Angaben zum Vorhandensein oder Fehlen eines Carcinoma in situ, ungeachtet der Tatsache, ob dieses ausschließlich den Primärtumor darstellte oder zusätzlich zu finden war, sowie zur Art des Rezidivs gab es von 289 Patientinnen. Die Anteile an lokalen, regionalen oder gemischt lokal-regionalen Rezidiven waren bei den Patientinnen mit als auch bei denen ohne Carcinoma in situ ähnlich verteilt (s. Tabelle 26).

<b>Tab. 26:</b> Verteilung der Rezidivarten in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Carcinoma in situ beim Primärtumor						
Carcinoma in situ beim Primärtumor	lokales Rezidiv		regionales Rezidiv		lokal-regionales Rezidiv	
	n	%	n	%	n	%
ja	132	90,4	10	6,8	4	2,7
nein	120	83,9	16	11,2	7	4,9

Die durchschnittliche Rezidivgröße unterschied sich allerdings signifikant zwischen den Patientinnen mit und ohne Carcinoma in situ, wiederum ungeachtet dessen, ob dieses ausschließlich oder zusätzlich beim Primärtumor nachzuweisen war. Hierzu lagen Angaben von 244 Patientinnen vor. 121 Patientinnen mit Carcinoma in situ wiesen eine durchschnittliche Rezidivgröße von  $11 \pm 10$  mm (Median 10 mm; Minimum 1 mm; Maximum 90 mm) auf. Diese war signifikant ( $p < 0,005$ ) kleiner als die Rezidivgröße von  $17 \pm 13$  mm (Median 13 mm; Minimum 2 mm; Maximum 75 mm) der 123 Patientinnen ohne Carcinoma in situ.

Von 289 Patientinnen war das Vorhandensein eines Carcinoma in situ beim Primärtumor sowie die postoperative T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) ermittelbar. Bei Primärtumoren ohne Carcinoma in situ zeigte sich eine etwas stärkere Verschiebung der Häufigkeitsverteilung hin zu höheren rpT-Stadien. Es fiel auf, dass bei Vorhandensein eines Carcinoma in situ, ausschließlich oder zusätzlich beim Primärtumor, deutlich mehr rpTis- und rpT1a-Stadien zu finden waren (s. Tabelle 27). Signifikanzen konnten aufgrund der geringen Fallzahlen nicht geprüft werden.

**Tab. 27:** Postoperative T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Carcinoma in situ beim Primärtumor

rpT-Klassifikation	Carcinoma in situ		kein Carcinoma in situ	
	n	%	n	%
rpTis (+ m)	20	13,7	7	4,9
rpT1a (+ m + mic)	25	17,1	13	9,1
rpT1b (+ m)	30	20,5	41	28,7
rpT1c (+ m)	40	27,4	34	23,8
rpT2 (+ m)	9	6,2	28	19,6
rpT3	-	-	4	2,8
rpT4 (b-d)	2	1,4	3	2,1
rpTX	20	13,7	13	9,1

r = Rezidiv, p = postoperativ, m = multifokal, mic = Microinvasion bis 1 mm, X = nicht beurteilbar

### 3.4.6. Einfluss des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors auf Rezidivart und -größe

Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors sowie Rezidivart war von 326 Patientinnen zu ermitteln. Ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,1133$ ) zwischen den Häufigkeiten der einzelnen Rezidivarten zeigte sich weder bei positivem noch bei negativem Östrogenrezeptornachweis. Zur Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors und der Rezidivart lagen 328 Fälle vor. Auch hier ergab sich weder bei positivem noch bei negativem Progesteronrezeptornachweis eine signifikante Differenz ( $p = 0,8764$ ) zwischen den Häufigkeiten der Rezidivarten (s. Tabelle 28).

<b>Tab. 28:</b> Verteilung der Rezidivarten in Abhängigkeit vom Status des Progesteron- und Östrogenrezeptors des Primärtumors						
Östrogenrezeptor	lokales Rezidiv		regionales Rezidiv		lokal-regionales Rezidiv	
	n	%	n	%	n	%
positiv	171	86,4	23	11,6	4	2,0
negativ	116	90,6	7	5,5	5	3,9
Progesteronrezeptor	lokales Rezidiv		regionales Rezidiv		lokal-regionales Rezidiv	
	n	%	n	%	n	%
positiv	179	87,3	20	9,8	6	2,9
negativ	109	88,6	10	8,1	4	3,3

Bei positivem Östrogenrezeptor des Primärtumors war die Rezidivgröße mit durchschnittlich  $14,0 \pm 11,4$  mm (Median 10 mm; Minimum 1 mm; Maximum 60 mm) nicht signifikant ( $p = 0,067$ ) geringer als bei negativem Östrogenrezeptor mit durchschnittlich  $15,8 \pm 13,6$  mm (Median 13 mm; Minimum 1 mm; Maximum 100 mm).

War der Progesteronrezeptor des Primärtumors positiv, betrug die durchschnittliche Rezidivgröße  $14,1 \pm 11,6$  mm (Median 10 mm; Minimum 1 mm; Maximum 60 mm) und war damit ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,0756$ ) kleiner als die der progesteronrezeptornegativen Primärtumore mit  $15,9 \pm 13,5$  mm (Median 14 mm; Minimum 1 mm; Maximum 100 mm).

### 3.4.7. Einfluss der Operationsweise des Primärtumors auf Art, Größe sowie postoperative T-Klassifikation des Rezidivs

Sowohl nach brusterhaltender Operation als auch nach Ablatio entwickelten sich am häufigsten lokale Rezidive. Ihr Anteil war nach brusterhaltender Operation höher als nach Ablatio. Der höchste Anteil an regionalen Rezidiven fand sich nach sekundärer Ablatio (s. Tabelle 29).

<b>Tab. 29:</b> Rezidivart in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen beim Primärtumor						
operatives Vorgehen	lokales Rezidiv		regionales Rezidiv		lokal-regionales Rezidiv	
	n	%	n	%	n	%
BET	162	92,6	10	5,7	3	1,7
BET <= 1 Wo. n. PE/Stanze	16	100	-	-	-	-
BET > 1 Wo. n. PE/Stanze	10	90,9	1	9,1	-	-
primäre Ablatio	50	83,3	6	10,0	4	6,7
sekundäre Ablatio	75	77,3	18	18,6	4	4,1
Ablatio + Aufbau	2	100	-	-	-	-
gesamt	315	87,3	35	9,7	11	3,0

BET = einzeitige, brusterhaltende Operation ohne Probeentnahme/Stanziopsie, event. nach Feinnadelpunktion

BET <= 1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation innerhalb 1 Woche nach Probeentnahme/Stanziopsie

BET > 1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation später als 1 Woche nach Probeentnahme/Stanziopsie

primäre Ablatio = Brustentfernung als 1. operative Therapie

sekundäre Ablatio = Brustentfernung nach brusterhaltender Operation

Ablatio + Aufbau = Brustentfernung mit anschließendem plastischen Brustaufbau

Beim Vergleich der durchschnittlichen Rezidivgrößen abhängig von der operativen Vorgehensweise beim Primärtumor zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,8119$ ).

Aufgrund der oft nur geringen Fallzahl der entsprechenden Patientengruppen war die Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen dem operativen Vorgehen beim Primärtumor und der postoperativen T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) unter Einhaltung statistischen Prinzipien nicht möglich (s. Tabelle 30).

**Tab. 30:** Postoperative T-Klassifikation des Tumorrezidivs (rpT) in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen beim Primärtumor

rpT-Klassifikation	operatives Vorgehen beim Primärtumor											
	BET		BET $\leq$ 1 Wo. n. PE/Stanze		BET $>$ 1 Wo. n. PE/Stanze		primäre Ablatio		sekundäre Ablatio		Ablatio + Aufbau	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
rpTis	22	81,5	1	3,7	2	7,4	1	3,7	1	3,7	-	-
rpTis m	3	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rpT1a	13	43,3	-	-	1	3,3	4	13,3	12	40,0	-	-
rpT1a m	8	66,7	1	8,3	-	-	2	16,7	1	8,3	-	-
rpT1a mic	3	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rpT1b	37	47,4	7	9,0	2	2,6	10	12,8	22	28,2	-	-
rpT1b m	8	44,4	-	-	-	-	4	22,2	6	33,3	-	-
rpT1c	38	46,9	4	4,9	2	2,5	12	14,8	24	29,6	1	1,2
rpT1c m	2	15,4	1	7,7	1	7,7	5	38,5	4	30,8	-	-
rpT2	18	40,9	2	4,5	1	2,3	8	18,2	14	31,8	1	2,3
rpT2 m	3	60,0	-	-	1	20,0	-	-	1	20,0	-	-
rpT3	-	-	-	-	-	-	-	-	4	100	-	-
rpT4	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rpT4b	2	66,7	-	-	-	-	-	-	1	33,3	-	-
rpT4c	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rpT4d	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rpTX	14	38,9	-	-	1	2,8	14	38,9	7	19,4	-	-

r = Rezidiv, p = postoperativ, m = multifokal, mic = Microinvasion bis 1 mm, X = nicht beurteilbar

BET = einzeitige, brusterhaltende Operation ohne Probeentnahme/Stanzbiopsie, event. nach Feinnadelpunktion

BET  $\leq$  1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation innerhalb 1 Woche nach Probeentnahme/Stanzbiopsie

BET  $>$  1 Wo. n. PE/Stanze = einzeitige, brusterhaltende Operation später als 1 Woche nach Probeentnahme/Stanzbiopsie

primäre Ablatio = Brustentfernung als 1. operative Therapie

sekundäre Ablatio = Brustentfernung nach brusterhaltender Operation

Ablatio + Aufbau = Brustentfernung mit anschließendem plastischen Brustaufbau

Ein Vergleich der Häufigkeit der verschiedenen Stadien der postoperativen T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) abhängig davon, ob der Primärtumor vollständig im gesunden Gewebe exstirpiert wurde oder nicht, war von 324 Patientinnen möglich. Bei den rpT-Stadien mit ausreichender Fallzahl war bei dem mit ausschließlichem Nachweis von Carcinoma in situ der höchste Anteil an Primärtumoren festzustellen, die nicht im Gesunden operiert wurden (14,8%). Der Vergleich mit anderen rpT-Stadien mit ausreichender Fallzahl ließ jedoch

keinen Zusammenhang zwischen der rpT-Klassifizierung und dem Umstand, ob die Operation des Primärtumors im Gesunden erfolgte oder nicht, erkennen (s. Tabelle 31).

**Tab. 31:** Postoperative T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) in Abhängigkeit von der Operation des Primärtumors im Gesunden

rpT-Klassifikation	Operation im Gesunden		Operation nicht im Gesunden	
	n	%	n	%
rpTis (+ m)	23	85,2	4	14,8
rpT1a (+ m + mic)	35	91,2	3	7,9
rpT1b (+ m)	85	96,6	3	3,4
rpT1c (+ m)	79	94,0	5	6,0
rpT2 (+ m)	45	95,7	2	4,3
rpT3	4	100	-	-
rpT4 (b-d)	4	66,7	2	33,3
rpTX	26	86,7	4	13,3

r = Rezidiv, p = postoperativ, m = multifokal, mic = Microinvasion bis 1 mm,  
X = nicht beurteilbar

### 3.4.8. Einfluss des Abstandes des Primärtumorgewebes zum Resektionsrand auf Rezidivart und -größe

Von 235 Patientinnen war bekannt, ob der minimale Abstand des Primärtumorgewebes zum Resektionsrand kleiner oder größer einem Zentimeter war und welche Rezidivart vorlag. Es fanden sich hier nur lokale oder regionale Rezidive. Ein signifikanter Unterschied der Häufigkeit der lokalen oder regionalen Rezidive in Abhängigkeit von dieser Unterteilung war nicht festzustellen ( $p = 0,2972$ ).

<b>Tab. 32:</b> Verteilung der Rezidivarten in Abhängigkeit vom minimalen Abstand des Primärtumors zum Resektionsrand						
Abstand zum Resektionsrand	lokales Rezidiv		regionales Rezidiv		lokal-regionales Rezidiv	
	n	%	n	%	n	%
< 1 cm	63	92,6	5	7,4	-	-
> 1 cm	147	88,0	20	12,0	-	-

Ebenso zeigte der minimale Abstand des Primärtumors zum Resektionsrand keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,8130$ ) auf die Größe des Rezidivs. Auch hierfür war lediglich bekannt, ob der Abstand weniger oder mehr als einen Zentimeter maß.

### 3.4.9. Einfluss der adjuvanten Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie auf Art, Größe sowie auf die postoperative T-Klassifikation des Rezidivs

Die Häufigkeit der Rezidivarten unterschied sich nicht signifikant in Abhängigkeit davon, ob eine Strahlen- ( $p = 0,3272$ ), Chemo- ( $p = 0,9448$ ) oder Hormontherapie ( $p = 0,9115$ ) durchgeführt wurde oder nicht. Die Häufigkeitsverteilungen der Rezidivarten ähnelten sich in Bezug auf die einzelnen adjuvanten Therapien. Dies trifft sowohl für deren Anwendung wie auch für deren Unterlassung zu (s. Tabelle 33).

<b>Tab. 33:</b> Rezidivart in Abhängigkeit von der adjuvanten Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie						
adjuvante Therapie	lokales Rezidiv		regionales Rezidiv		lokal-regionales Rezidiv	
	n	%	n	%	n	%
Strahlentherapie (n=357)						
- ja	122	89,7	12	8,8	2	1,5
- nein	189	85,5	23	10,4	9	4,1
Chemotherapie (n=357)						
- ja	90	86,5	11	10,6	3	2,9
- nein	221	87,4	24	9,5	8	3,1
Hormontherapie (n=350)						
- ja	64	85,3	9	12,0	2	2,7
- nein	241	87,6	25	9,1	9	3,3

Keine signifikanten Unterschiede gab es auch bezüglich der durchschnittlichen Rezidivgröße zwischen den Patientengruppen, die eine Strahlentherapie erhalten hatten oder nicht ( $p = 0,7365$ ), sowie zwischen denen, bei denen eine Chemotherapie erfolgt war oder nicht ( $p = 0,6040$ ). Allerdings entwickelten Patientinnen, bei denen eine Hormontherapie durchgeführt wurde, im Durchschnitt signifikant ( $p = 0,0076$ ) größere Rezidive als Patientinnen, die diese nicht erhalten hatten. 65 Frauen, die adjuvant hormontherapiert wurden, wiesen eine durchschnittliche Rezidivgröße von  $19 \pm 16$  mm (Median 15 mm; Minimum 2 mm; Maximum 100 mm) auf, während bei 241 Frauen, die keine Hormone appliziert bekamen, eine durchschnittliche Rezidivgröße von nur  $14 \pm 11$  mm (Median 10 mm; Minimum 1 mm; Maximum 90 mm) gemessen wurde.

Die Durchführung einer Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie hatte auf die postoperative T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) offenbar keinen relevanten Einfluss. Die prozentuale Verteilung der einzelnen rpT-Stadien unterschied sich kaum in Abhängigkeit davon, ob die jeweilige adjuvante Therapie durchgeführt wurde oder nicht. Auch der Vergleich zwischen den einzelnen Therapien zeigte eine nahezu gleiche Verteilung. Eine Prüfung der statistischen Signifikanz war aufgrund der oft nur geringen Fallzahlen nicht möglich (s. Tabelle 34).

<b>Tab. 34:</b> Postoperative T-Klassifikation des Rezidivs (rpT) in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie												
rpT-Klassifikation	Strahlentherapie (n=357)				Chemotherapie (n=357)				Hormontherapie (n=350)			
	ja		nein		ja		nein		ja		nein	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pTis (+ m)	13	9,6	16	7,2	-	-	29	11,5	5	6,7	21	7,6
rpT1a (+ m + mic)	22	16,2	23	10,4	18	17,3	27	10,7	6	8,0	38	13,8
rpT1b (+ m)	36	26,5	59	26,7	26	25,0	69	27,3	20	26,7	75	27,3
rpT1c (+ m)	28	20,6	66	29,9	24	23,1	70	27,7	21	28,0	72	26,2
rpT2 (+ m)	20	14,7	27	12,2	17	16,3	30	11,9	13	17,3	34	12,4
rpT3	-	-	4	1,8	1	1,0	3	1,2	2	2,7	2	0,7
rpT4 (b-d)	5	3,7	2	0,9	4	3,8	3	1,2	2	2,7	5	1,8
rpTX	2	8,8	24	10,9	14	13,5	22	8,7	6	8,0	28	10,2

r = Rezidiv, p = postoperativ, m = multifokal, mic = Microinvasion bis 1 mm, X = nicht beurteilbar

### 3.4.10. Einfluss der Strahlentherapie und der Operationsweise auf das tumorfreie Intervall

Der Vergleich der durchschnittlichen Zeitintervalle, die sich jeweils zwischen der Operation des Primärtumors und der Nachuntersuchung, die zur Rezidivdiagnose führte, erstreckten (tumorfreie Intervalle), in Abhängigkeit davon, ob eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wurde oder nicht, zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,0011$ ). Bei den Patientinnen, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, wurde das Rezidiv im Mittel erst nach 3,7 Jahren diagnostiziert, während bei den Patientinnen, bei denen keine Bestrahlung erfolgte, das Rezidiv im Mittel bereits nach 2,9 Jahren festgestellt wurde (s. Tabelle 35).

<b>Tab. 35:</b> Tumorfreies Intervall (Jahre) in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie				
Strahlentherapie	n	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.
- ja	136	3,7 $\pm$ 2,9	2,7	0,5 - 17,5
- nein	221	2,9 $\pm$ 2,7	1,9	0,2 - 17,8

Für eine differenziertere Betrachtung dieses Zusammenhangs wurden die Patientinnengruppen außerdem bezüglich der operativen Vorgehensweise unterteilt. Hierbei wurde zwischen brusterhaltender Operation und Brustentfernung unterschieden. Bei letzterer blieb unberücksichtigt, ob die Ablatio primär oder sekundär, mit oder ohne plastischen Brustaufbau erfolgte. Bei den 200 Frauen, die brusterhaltend operiert wurden, war beim Vergleich des durchschnittlichen Zeitintervalls kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie festzustellen ( $p = 0,1016$ ). Ein analoges Resultat fand sich bei den 157 Patientinnen, die abladiert wurden ( $p = 0,2438$ ). Tendenziell ließ sich jedoch ableiten, dass sich das Rezidiv bei Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie etwas später entwickelte. Auch beim Vergleich des durchschnittlichen Zeitintervalls der 136 Frauen, die eine adjuvante Strahlentherapie erhielten, in Abhängigkeit davon, ob sie brusterhaltend operiert oder abladiert wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,7794$ ). Ein analoges Ergebnis war wiederum bei den 221 Frauen festzustellen, die nicht strahlentherapiert wurden (s. Tabelle 36).

**Tab. 36:** Tumorfreies Intervall (Jahre) in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie sowie von der Operationsweise (brusterhaltende Operation versus Ablatio)

Operations-weise	Strahlentherapie erhalten				keine Strahlentherapie erhalten			
	n	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.	n	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.
BET	115	3,5 $\pm$ 2,4	2,7	0,5 - 12,9	85	3,3 $\pm$ 2,9	2,4	0,2 - 13,8
Ablatio	21	4,4 $\pm$ 4,7	2,7	0,5 - 17,5	136	2,7 $\pm$ 2,6	1,9	0,2 - 17,8

BET = brusterhaltende Operation

Ablatio = Brustentfernung

## 4. Diskussion

Das Mammakarzinom nimmt als häufigster bösartiger Tumor der Frau in den entwickelten Industriestaaten einen besonderen Platz ein. Es ist in Europa und Nordamerika die häufigste Krebstodesursache bei Frauen und bei Frauen in der Altersklasse zwischen 35-45 Jahren sogar die häufigste Todesursache generell.

In Deutschland sind im Jahre 1998 ungefähr 45.000 Frauen an einem Mammakarzinom neu erkrankt. Die Gesamtzahl der an einem Mammakarzinom leidenden Frauen wird auf 450.000 geschätzt (Kuschel et al. 2000). Mittlerweile sterben jährlich in Deutschland etwa 19.000 Brustkrebspatientinnen und über 50.000 Frauen erkranken neu. Das bedeutet, dass jede 10. Frau im Bundesgebiet im Laufe ihres Lebens betroffen wird (Beer 2001).

Die Komplexität von lokalem Wachstum, regionärer und systemischer Ausbreitung sowie die in diesem Zusammenhang noch nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Faktoren machen noch immer jedes Mammakarzinom zu einem individuellen Tumor. Dies wiederum führt zu Spekulationen und zu unzureichend geplanten, qualitativ schlechten und vorzeitig publizierten Studien mit geringen Fallzahlen und kurzer Beobachtungsdauer.

Bezüglich der Entstehung des Mammakarzinoms ist nach wie vor umstritten, ob die Halsted-Doktrin, nach der sich das Karzinom zuerst lokal, dann regionär und schließlich systemisch ausbreitet und nach der demzufolge die Lokaltherapie der für die Prognose entscheidende Faktor wäre, oder die Fisher-Doktrin, nach der jedes Mammakarzinom eine Systemerkrankung sei und die lokale Erkrankung keinen Einfluss auf die Gesamtprognose habe, der Wahrheit entspricht (Sauer 1996).

Heute zählt das Mammakarzinom im Vergleich zu anderen bösartigen Tumoren zu denjenigen Erkrankungen mit einer relativ guten Überlebenschance. Daher sind neben der Effizienz der Primärtumorthherapie auch zunehmend Probleme der Langzeitkomplikationen von Interesse. Dazu zählen das Rezidiv, die Metastasierung sowie das Auftreten eines histologisch differenten, zweiten Organtumors (Dörffel et al. 2000).

Nach Insa et al. (1999) kommt es trotz technischen Fortschrittes beim Screening, bei den diagnostischen Verfahren sowie den Operationstechniken bei über 20% der Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus (N0) und bei mindestens 50-60% der Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus (jeweils zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose) zu einem Rezidiv. Aus diesem Grund sollte heute zunehmend Wert darauf gelegt werden, auch die Prognose nach dem Auftreten eines Rezidivs genauer zu ermitteln.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Daten von 361 Patientinnen erhoben, die ein Mammakarzinomrezidiv erlitten. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das mittlere Lebensalter 55,2 Jahre. Die jüngste Patientin war 27,2 und die älteste 98,4 Jahre alt. Zwischen Diagnosestellung und erstem operativen Eingriff vergingen im Durchschnitt 18 Tage. Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose waren die Patientinnen im Mittel 58,5 Jahre (31,3 bis 98,7 Jahre) alt.

Diese Altersangaben wurden auch von anderen Autoren bestätigt. So betrug das mittlere Alter zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs in der Patientinnengruppe von Insa et al. (1999) mit 439 Frauen 58 Jahre. 218 Mammakarzinom-Patientinnen waren bei einer Studie von Schultze et al. (2000) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Durchschnitt 60,5 Jahre alt (33 bis 87 Jahre). In der Studie von Bayerl et al. (2001) betrug bei 270 Patientinnen im Alter von 32 - 85 Jahren das mittlere Alter bei Erstdiagnose 57 Jahre.

Es zeigte sich sowohl bei den Patientinnen der vorliegenden als auch bei denen anderer Studien eine sehr breit gestreute Altersverteilung.

Hinzuweisen ist auf die starke Altersabhängigkeit der Prognose. Bei jungen Patientinnen mit Brustkrebs wird meist ein histopathologischer Befund mit ungünstigerer Prognose und geringerer Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu älteren Patientinnen erhoben. Nach Yildirim et al. (2000) ist das Alter ein unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor für das Auftreten eines Rezidivs.

Die Primärtumore der Patientinnen der vorliegenden Studie gehörten vorwiegend den postoperativen Tumorstadien (pT) 1c und 2 an. Über 60% der Tumore waren diesen Stadien zuzuordnen. Primärtumore mit höheren pT-Stadien fand man selten. Niedrigere pT-Stadien kamen in fast einem Drittel der Fälle vor. Bei fast der Hälfte der Patientinnen waren keine befallenen Lymphknoten nachweisbar. In 37% der Fälle lag das postoperative Lymphknotenbefall-Stadium (pN) 1 vor, bei dem Rest der Patientinnen ein höheres Lymphknotenbefall-Stadium. Eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose wurde bei 1,4% der Patientinnen nachgewiesen. In 69,5% der Fälle konnte eine Metastasierung ausgeschlossen werden. Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa war lediglich von den 104 Patientinnen der Universitätsklinik München zu ermitteln. Diese wurde bei 19,2% der Patientinnen festgestellt. Der Primärtumor befand sich in 46% der Fälle in der linken und in 54% der Fälle in der rechten Brust. Es überwog die Lokalisation im oberen äußeren Quadranten. Bezüglich des Gradings (G) lag bei über der Hälfte der Fälle ein G2-Stadium, bei fast 40% der Frauen ein G3-Stadium und bei etwa 8%

ein G1-Stadium vor. Bei 60,7% der Patientinnen war ein positiver Östrogenrezeptorstatus, bei 62,5% ein positiver Progesteronrezeptorstatus zu finden.

In der Patientengruppe von Bayerl et al. (2001) waren die Tumorstadien der Primärtumore wie folgt verteilt: T1: 59%, T2: 39%, T3: 0,4% und T4: 1,5%. Bei 139 Patientinnen war die rechte Brust, bei 134 die linke und bei drei Patientinnen waren beide Brüste befallen. Sowohl bei der Verteilung der Tumorstadien als auch bei der bezüglich der Seitenlokalisation zeigte sich annähernde Übereinstimmung mit den Daten der vorliegenden Studie. Interessanterweise fanden sich in der Studie von Bayerl et al. (2001) häufig Diskrepanzen zwischen dem Tast- und Sichtbefund einerseits und dem Sonographie- und Mammographiebefund andererseits. Klinisch wurden die Tumore meist benigne beurteilt.

In Bezug auf die Wertigkeit der Verfahren zur Diagnose des Primärtumors besitzt die Mammographie absoluten Vorrang. Sie kann bei unklaren Befunden wesentlich zur Klärung beitragen. Die Sonographie ermöglicht die Differenzierung zwischen soliden und zystischen Tumoren. Sie kann risikolos auch in kürzeren Abständen wiederholt werden. Ihre Aussagekraft zur Dignität ist jedoch, wie auch die Daten der eigenen Studie zeigen, eingeschränkt, obwohl sie als zusätzliche Methode in der Hand eines Erfahrenen und der Verwendung von Hochfrequenzsonden zunehmend an Bedeutung gewonnen hat (Krebsinfo.de). Die Kernspintomographie sollte erst nach Ausschöpfung aller anderen diagnostischen Möglichkeiten zum Einsatz kommen (Krebsinfo.de).

Nach Tilanus-Linthorst et al. (2000) ist die Magnetresonanztomographie (MRT) eine vielversprechende Methode für das Screening junger Frauen mit einem hohen Brustkrebsrisiko, wenn die Mammographie und die klinische Untersuchung zu unklaren Befunden führt. Auch bei Patientinnen mit früheren Bestrahlungen der Brust ist der Einsatz der MRT sinnvoll (Mumtaz et al. 1997).

Philpotts et al. (1996) halten die Mammographie insbesondere im Hinblick auf das eventuelle Auftreten eines Rezidivs für ausgesprochen wichtig. Deshalb sollten die Mammographiebefunde archiviert werden, um sie mit denen des Rezidivtumors zu vergleichen. Primärtumore und die Rezidive zeigten in der Patientengruppe von Philpotts et al. (1996) in 81% der Fälle mammographische Ähnlichkeit. Beide wurden mammographisch am häufigsten anhand der Kalzifikationen diagnostiziert.

Der Primärtumor der Patientinnen der vorliegenden Studie wurde sämtlich operiert. Dabei erfolgte bei 202 Patientinnen eine brusterhaltende Operation. Bei den anderen

159 Patientinnen wurde die Brust entfernt. Eine zusätzliche Strahlentherapie erhielten 38,1%, eine zusätzliche Chemotherapie 29,1% und eine zusätzliche Hormontherapie 21,4% der Patientinnen.

Eine wachsende Zahl von Patientinnen erhält im Anschluss an die chirurgische Tumorresektion des Primärtumors eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie (Dörffel et al. 2000).

Bei den Patientinnen von Bayerl et al. (2001) erfolgte ausnahmslos eine brusterhaltende Operation mit nachfolgender Strahlenbehandlung. 24% der Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie, 32% eine adjuvante Hormontherapie.

149 der 218 Mammakarzinom-Patientinnen von Schultze et al. (2000) wurden ablativ und 65 brusterhaltend therapiert. Vier Patientinnen waren inoperabel. Einheitlich erhielten alle Patientinnen 50 Gy lokoregionäre Photonenbestrahlung, in vielen Fällen gefolgt von 10 Gy Tumorbettbestrahlung mit 6-12 MeV Elektronen. 44 Patientinnen wurden zusätzlich chemotherapiert.

Adam et al. (1988) untersuchten retrospektiv 124 Patientinnen mit einem Brustwandrezidiv. Alle diese Frauen hatten sich primär einer modifizierten Radikaloperation unterzogen. Eine adjuvante Therapie war nach den üblichen Kriterien wie Lymphknotenstatus, Tumorgröße und Menopausenstatus erfolgt.

Die meisten Patientinnen (70,2%) der Studie von Frederiksson et al. (2002) erhielten eine postoperative Standardbestrahlung mit 50-58 Gy. Von den Patientinnen, bei denen sich ein Lokalrezidiv entwickelte, hatten nur wenige eine adjuvante zytostatische Therapie (3,1%) bzw. eine adjuvante Hormontherapie (4,4%) erhalten.

Bei allen Patientinnen der Studie von Fisher et al. (2001) mit einem Tumor von einem Zentimeter Durchmesser oder weniger wurde nach der Lumpektomie eine Bestrahlung durchgeführt. Bei rezeptorpositiven Tumoren wurde zusätzlich Tamoxifen gegeben.

Die Studie von Insa et al. (1999) beschäftigte sich mit Patientinnen, die ein Mammakarzinomrezidiv erlitten. Es zeigte sich, dass 13% der Patientinnen keinerlei adjuvante Therapie erhalten hatten. 87% wurden hingegen mit verschiedenen Kombinationen von Radio-, Chemo- oder Hormontherapie adjuvant behandelt.

Die adjuvante Strahlentherapie beim Primärtumor wird für folgende Situationen empfohlen: Bestrahlung der Restbrust immer nach brusterhaltender Operation; Thoraxwandbestrahlung nach Ablatio mammae, wenn der Tumor mehr als drei Zentimeter misst, bei einem Tumorstadium (T) 4, knappem Resektionsrand, Operation nicht im Gesunden, wenn axilläre Lymphknoten befallen sind, bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa oder bei

einem Lebensalter von weniger als 35 Jahren; Bestrahlung der infra- und supraclaviculären Lymphknoten, wenn die axillären Lymphknoten des Levels II oder III oder wenn vier oder mehr axilläre Lymphknoten befallen sind; Bestrahlung der Axilla bei axillärem Lymphknotenbefall, bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, bei Kapseldurchbruch einer Lymphknotenmetastase, bei fehlender axillärer Lymphknotenentfernung oder bei Tumorresektion nicht im Gesunden. Die Gesamtdosis soll dabei jeweils etwa 50 Gy betragen. Die parasternalen Lymphknoten sollen bei medialem oder zentralem Tumorsitz oder bei Nachweis vergrößerter parasternaler Lymphknoten in der Computer- oder Magnetresonanztomographie bestrahlt werden. Zur Schonung von Herz, Lunge und mediastinalen Strukturen soll die Gesamtdosis lediglich 15-30 Gy betragen (Krebsinfo.de).

Empfehlungen für die adjuvante medikamentöse Therapie beim Primärtumor wurden anlässlich der Internationalen Konferenz zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms in St. Gallen/Schweiz erarbeitet (Hiraoka et al. 2002). Eine davon ist, dass Patientinnen mit einem Mortalitätsrisiko von weniger als 10% in 10 Jahren keine adjuvante systemische Therapie erhalten sollen. Alle anderen Patientinnen können mehr oder weniger von einer solchen profitieren.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Operation des Primärtumors und der Nachuntersuchung, bei der das Rezidiv entdeckt wurde (tumorfrees Intervall), war bei den Patientinnen der vorliegenden Studie an der Frauenklinik der LMU München am kürzesten, bei den Patientinnen des Instituts für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg am längsten. Es betrug im Mittel 3,3 Jahre und ist vergleichbar mit den Angaben in der Literatur. So betrug diese Zeitspanne in der Studie von Nishimura et al. (2005) im Mittel 37 Monate. Im Übrigen wurde in dieser Studie ein durchschnittliches Zeitintervall von 55 Monaten bis zur Entdeckung eines erneuten Primärtumors in der entsprechenden Brust ermittelt.

Takeuchi et al. (2005) berichteten bei Primärtumoren bis maximal 2 cm Größe (60 Patientinnen) von einem mittleren Zeitintervall von 41,2 Monaten, bei Größen über 2 cm (184 Frauen) von 31,5 Monaten bis zur Diagnose des Rezidivs.

12 von 270 Patientinnen mit einem lokal begrenzten Primärtumor entwickelten in der Studie von Bayerl et al. (2001) 23 - 78 Monate nach Ende der Primärtumorthherapie ein Lokalrezidiv.

Von den 124 retrospektiv untersuchten Patientinnen in der Studie von Adam et al. (1988) entstand bei 64% ein Brustwandrezidiv innerhalb der ersten beiden Jahre nach Behandlung des Primärtumors. Nach dem fünften Jahr waren es nur noch 11%.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass das tumorfreie Intervall keinen signifikanten Einfluss auf die Art, die Größe oder die postoperative Tumor-Klassifikation des Rezidivs (rpT) hatte.

87,2% der Patientinnen der vorliegenden Studie entwickelten ein Lokalrezidiv, 9,7% ein regionales Rezidiv. Bei 3,1% der Patientinnen wurde gleichzeitig ein lokales und ein regionales Rezidiv diagnostiziert. Die mittlere Größe der Rezidive betrug 14 mm. Etwa zwei Drittel waren dem postoperativen Rezidivtumorstadium (rpT) 1 und etwa jedes siebte Rezidiv dem rpT-Stadium 2 zuzuordnen. In etwa 8% der Fälle fand sich ausschließlich ein Carcinoma in situ. Rezidivtumore höherer T-Stadien waren seltener. In fast 10% der Fälle war das Tumorstadium nicht beurteilbar (rpTX). Wie bei den Primärtumoren entwickelte sich das Rezidiv am häufigsten im oberen äußeren Quadranten. Allerdings war die Quadrantenlokalisation oft nicht übereinstimmend. Im oberen äußeren und im oberen inneren Quadranten gab es beidseits noch die häufigsten Übereinstimmungen. Dies traf hier jeweils für etwa die Hälfte der Fälle zu. Im unteren inneren Quadranten und im retromamillären Bereich waren auf beiden Seiten die Übereinstimmungen am seltensten.

In der Studie von Mumtaz et al. (1997) betrug die mittlere Größe der Rezidivtumore 20 mm. Hier waren 13 von 14 Rezidiven im gleichen Quadranten wie der Primärtumor lokalisiert.

Huang et al. (2002) berichteten von 70 übereinstimmenden Quadrantenlokalisationen bei insgesamt 78 Fällen.

In der Untersuchung von Nishimura et al. (2005) wurden bei 79% der Rezidive Übereinstimmungen mit der Quadrantenlokalisation des Primärtumors festgestellt. Bei den neu aufgetretenen Tumoren waren es nur 49%.

Borger et al. (1994) berichteten von 45 Rezidivtumoren. Davon entstanden 13 im gleichen Quadranten wie der Primärtumor und 16 in einem anderen Quadranten. Die restlichen 16 Rezidive waren im Gegensatz zum Primärtumor über mehrere Quadranten verteilt.

In der Studie von Fredriksson et al. (2002) stimmte bei 274 Rezidiven die Quadrantenlokalisation mit dem Primärtumor überein. 44 Rezidive waren in einem anderen Quadranten zu finden und 59 entwickelten sich im Gegensatz zum Primärtumor in mehreren Quadranten.

22 der 26 Rezidive in der Studie von Philpotts et al. (1996) wiesen die gleiche Quadrantenlokalisation wie der entsprechende Primärtumor auf.

Bei der vorliegenden Studie zeigte sich, dass nach Primärtumoren der postoperativen Tumor-Klassifikations-Stadien (pT) 1, 1c und 2 etwas häufiger regionale und gemischt lokal-regionale Rezidive auftraten als nach Primärtumoren der anderen pT-Stadien. Nach letzteren entstanden fast ausschließlich Lokalrezidive.

Das Vorhandensein eines Carcinoma in situ, unabhängig davon, ob dieses ausschließlich oder zusätzlich beim Primärtumor zu finden war, hatte keinen Bezug zur Rezidivart. Patientinnen mit einem Carcinoma in situ wiesen jedoch eine signifikant kleinere mittlere Rezidivgröße auf. Auch das postoperative Tumorstadium des Rezidivs war bei Vorhandensein eines Carcinoma in situ, ausschließlich oder zusätzlich beim Primärtumor, etwas häufiger den niedriggradigen zuzuordnen.

Ein signifikanter Einfluss des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors auf Art, Größe oder die rpT-Klassifikation des Rezidivs konnte nicht festgestellt werden.

Das Lokalrezidiv war sowohl nach brusterhaltender Operation als auch nach Ablatio die häufigste Rezidivart. Nach brusterhaltender Operation trat es noch etwas häufiger auf. Die meisten regionalen Rezidive entwickelten sich nach einer sekundären Ablatio. Ein Einfluss der operativen Vorgehensweise auf die Größe des Rezidivs war nicht nachzuweisen.

Der Abstand des Tumorgewebes zum Resektionsrand bei der Operation des Primärtumors zeigte keinen Einfluss auf Art, Größe oder die rpT-Klassifikation des Rezidivs.

Nach Adam et al. (1988) sind die Größe und der Lymphknotenstatus des Primärtumors wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Brustwandrezidivs. Nur 20% der insgesamt 124 Patientinnen, bei denen ein Brustwandrezidiv entstand, gehörten der prognostisch günstigen Primärtumor-Gruppe pT1-2 N0 M0 an. Bei den meisten Patientinnen existierten zum Zeitpunkt der Primärtumorthherapie bereits Lymphknotenmetastasen. Bei 40 Patientinnen (32%) wurden zum Zeitpunkt des Lokalrezidivs bereits Fernmetastasen diagnostiziert. Für die Annahme, dass die Größe und der Lymphknotenstatus des Primärtumors Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs darstellen, gibt es auch in der vorliegenden Studie zumindest Hinweise.

Insa et al. (1999) stellten in ihrer Studie bei 439 Patientinnen mit Mammakarzinomrezidiven fest, dass die Größe des Primärtumors, dessen axillärer Lymphknotenstatus oder dessen negativer Östrogen- oder Progesteronrezeptorstatus, außerdem eine adjuvante Chemotherapie des Primärtumors, die Dauer des erkrankungsfreien Intervalls nach dem Primärtumor, die

Lokalisation des Rezidivs und die Zahl der Metastasen signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergingen.

Gatzemeier et al. (1997) beschrieben den Erkrankungsverlauf von 1.036 Mammakarzinom-Patientinnen. Von den untersuchten Prognosefaktoren hatten nur die Tumorgröße, das Tumorgrading und der Abstand zum Resektionsrand einen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit. Das Lebensalter zeigte einen nur grenzwertig signifikanten Einfluss. Abhängig davon, ob brusterhaltend operiert oder mastektomiert wurde, konnte kein Unterschied festgestellt werden. Für die Gesamtüberlebenszeit wurde wiederum ein signifikanter Zusammenhang zur Größe und zum Grading des Primärtumors ermittelt.

In der Studie von Friedl und Herfarth (1992) war das Primärtumorstadium der wichtigste prognostische Faktor. Die histologische Differenzierung des Primärtumors zeigte keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

Borger et al. (1994) stellten fest, dass das Risiko der Entwicklung eines Lokalrezidivs durchaus abhängig vom histologischen Tumortyp war. Bei einem Carcinoma in situ-Anteil stieg dieses Risiko an.

Zwischen den Größen der Rezidive ließen sich durch Mirza et al. (2000) keine signifikanten Unterschiede nach Primärtumoren mit oder ohne Carcinoma in situ-Komponente ermitteln.

Laut der Studie von Bayerl et al. (2001) besteht keinerlei signifikante Korrelation zwischen dem Vorkommen eines Lokalrezidivs und verschiedenen Kriterien des Primärtumors wie Tumorstadium, Grading, Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, Abstand zum Resektionsrand, Lymphknotenstatus oder Lebensalter.

Swanson et al. (2002) betonten die Wichtigkeit tumorfreier Ränder bei der Exzision des Primärtumors. Patientinnen mit multiplen Tumorzellen im Randsaum zeigten eine Rezidivhäufigkeit von 65%.

Von besonderem Interesse bei der Initiierung der vorliegenden Untersuchung war, wie hoch der Wert der diagnostischen Methoden für die Entdeckung des Mammakarzinomrezidivs einzuschätzen ist. Außerdem sollten diese Methoden in ihrer Anwendung zur Diagnose von Primärtumor und Rezidiv verglichen werden. Hierfür wurden die klinische Untersuchung, die sich aus Inspektion und Palpation zusammensetzte, und die bildgebenden Verfahren Sono- und Mammographie berücksichtigt.

Bei der Diagnostik des Rezidivs waren wie beim Primärtumor zum Teil deutliche Unterschiede bei der Beurteilung der Befunde der drei Untersuchungsverfahren festzustellen. Zur Befundbeurteilung hatte man sich an dem „Breast Imaging Reporting and Data System“

(BIRADS, American College of Radiology 1998) orientiert, dass ein international anerkanntes Klassifikationsschema der Mammadiagnostik zur Dignitätseinschätzung darstellt. Entsprechend wurden die Befunde als okkult, benigne, unklar, suspekt oder maligne eingeschätzt. Die Häufigkeit der verschiedenen Beurteilungen fiel beim Vergleich der drei Verfahren unterschiedlich aus. So waren beispielsweise bei der Rezidivdiagnostik okkulte Befunde der klinischen Untersuchung seltener als bei der apparativen Diagnostik (Sonographie und Mammographie). Im Vergleich zur Mammographie betrug die Häufigkeit sogar nur etwa die Hälfte. Unklare klinische Befunde waren hingegen häufiger als bei den apparativen Diagnoseverfahren. Gleiches trifft bei allerdings kleinerer Differenz auch für die suspekten klinischen Befunde zu. Maligne klinische Befunde fand man im Vergleich zur Sonographie seltener und im Vergleich zur Mammographie häufiger.

Vergleicht man die Häufigkeiten der Befundbeurteilungen bei der Rezidivdiagnostik mit denen der Primärtumordiagnostik so fällt folgendes auf: Die okkulte Beurteilung des Rezidivs war bei der Mammographie fast viermal so hoch wie bei den Primärtumoren. Benigne Befunde wurden bei allen drei Untersuchungsverfahren der Rezidivdiagnostik deutlich öfter erhoben. Auch unklare Befunde bei der klinischen Untersuchung sowie suspekte Befunde bei der Mammographie waren bei der Rezidivdiagnostik häufiger. Bei allen drei Untersuchungsverfahren war jedoch die maligne Befundbewertung des Rezidivs deutlich weniger häufig. Bei der Mammographie fiel der Befund nur etwa halb so oft maligne aus.

Prüft man bei der Rezidivdiagnostik, wie oft die Befundbewertungen übereinstimmten, so zeigt sich eine große Variabilität. In zahlreichen Fällen decken sich die klinischen Sicht- und Tastbefunde nicht mit denen der Sonographie. Ein klinisch okkulten Befund war beispielsweise nur in 67,7% der Fälle sonographisch ebenfalls nicht auffindbar. In 12,9% wurde stattdessen ein sonographisch suspekter und in 6,5% der Fälle ein sonographisch maligner Befund erhoben. Klinisch als benigne eingestufte Tumore wurden sonographisch sogar nur zur Hälfte als benigne bewertet. In 13,6% der Fälle wurden sie sogar als suspekt und in 22,7% gar als maligne eingestuft. Die sonographische Beurteilung klinisch unklarer Befunde fiel in 20,9% der Fälle okkult, in 23,3% der Fälle suspekt und in 11,6% maligne aus. Klinisch suspekte Befunde wurden sonographisch eher seltener anders beurteilt. Klinisch maligne Befunde wurden überwiegend bestätigt (82%). Beim Vergleich der klinischen Untersuchung mit der Mammographie mangelte es ebenfalls häufig an Übereinstimmungen. Klinisch als okkult eingestufte Befunde wurden mammographisch meist suspekt (31,4%) oder maligne (40%) bewertet. Ähnliches gilt für die klinisch benignen Bewertungen, die

mammographisch meist suspekt (45,5%) oder maligne (22,7%) beurteilt wurden. Klinisch unklare Befunde wurden bei der Mammographie häufig okkult (42,9%) oder auch häufig suspekt (22,9%) bewertet. Bei der klinisch suspekten und malignen Einstufung gab es mit denen der Mammographie noch die häufigsten Übereinstimmungen (45,9%, 42,9%). Auch die sonographische und die mammographische Beurteilung unterschieden sich bei den Rezidivtumoren oft erheblich. Die Mehrzahl der sonographisch okkulten Rezidive waren mammographisch unklar (26,5%), suspekt (29,4%) oder maligne (29,4%) eingeschätzt worden. Benigne Befunde der Sonographie wurden zu 50% als mammographisch suspekt eingestuft. Auch unklare sonographische Befunde wurden mammographisch häufig als suspekt (26,9%), aber auch häufig als okkult (42,3%) bewertet. Nur bei den suspekten und malignen Beurteilungen der Sonographie gab es mammographisch relativ häufig Übereinstimmungen (47,1%, 47,5%).

Vergleicht man die übereinstimmenden Befundbeurteilungen der drei diagnostischen Verfahren bei der Rezidivdiagnostik mit denen der Primärtumordiagnostik so ähnelt sich die Verteilung. Bei den abweichenden Befundbeurteilungen fällt die Häufigkeitsverteilung mitunter deutlich unterschiedlich aus.

Die Ergebnisse zeigen damit klar, dass ein einzelnes der drei hier zugrunde liegenden Untersuchungsverfahren für die Rezidiv- als auch bei der Primärtumordiagnostik einen nur sehr geringen Wert besitzt. Für die Diagnostik von Rezidiv und Primärtumor sollten also die drei Untersuchungsverfahren kombiniert werden. Die Frage nach dem Stellenwert der drei Verfahren im Vergleich untereinander lässt sich hier nicht beantworten. Ursache der oft deutlich unterschiedlichen Befundbeurteilungen bei der Rezidivdiagnostik könnte sein, dass nach der Operation des Primärtumors mit oder ohne adjuvanter Bestrahlung häufig verschiedene benigne Gewebeveränderungen (z.B. Narben, Granulome, Serome, Hämatome, Lymphzysten, Fettnekrosen, Hautverdickungen, entzündliche Veränderungen) entstehen (Slobodnikova 1999, Munding et al. 1996). Falls diese überhaupt palpabel sind, ist eine klinische Beurteilung deren Dignität oft unsicher. Auch bei den sich anschließenden bildgebenden Verfahren kann es zu unklaren oder widersprüchlichen Ergebnissen kommen, ähnlich wie in der vorliegenden Studie. In diesen Fällen könnte eine Magnetresonanztomographie gewinnbringend sein, insbesondere für die Differenzierung zwischen posttherapeutischen Veränderungen und einem Tumorrezidiv (Buthiau et al. 1995, van Goethem et al. 2000, Whitehouse und Moore 1994).

Eine weitere Frage von hohem Interesse, die die vorliegende Arbeit anregte, war die, ob die Durchführung oder Unterlassung einer adjuvanten Bestrahlung bei der Therapie des Primärtumors Einfluss auf die Rezidiventwicklung zeigte. Ein Einfluss auf die Art, die Größe oder die postoperative Tumor-Klassifikation des Rezidivs war nicht nachzuweisen. Gleiches gilt nahezu für die beiden anderen hier untersuchten adjuvanten Therapien, die Chemo- und die Hormontherapie. Bei Patientinnen, die hormontherapiert wurden, waren allerdings die Rezidive signifikant größer als bei denen, die keine Hormontherapie erhielten. Erstere wiesen eine durchschnittliche Rezidivgröße von 19 mm, letztere eine von 14 mm auf.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Operation des Primärtumors und der Diagnose des Rezidivs (tumorfrees Intervall) unterschied sich jedoch unter alleiniger Berücksichtigung der Durchführung oder Unterlassung einer adjuvanten Strahlentherapie statistisch signifikant. Bei Patientinnen, denen eine Strahlentherapie appliziert wurde, entwickelte sich im Mittel erst nach 3,7 Jahren ein Rezidiv, während bei Patientinnen, die nicht strahlentherapiert wurden, ein solches durchschnittlich bereits nach 2,9 Jahren entstand. Vergleicht man jedoch die tumorfreien Intervalle unter zusätzlicher Berücksichtigung dessen, ob der Primärtumor unter Erhaltung oder durch Entfernung der Brust operiert wurde, so waren keine signifikanten Unterschiede mehr in Abhängigkeit davon festzustellen, ob eine adjuvante Strahlentherapie erfolgte oder nicht. Tendenziell war aber auch hier eine etwas spätere Entstehung der Rezidive bei Durchführung einer Strahlentherapie zu erkennen. Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob brusterhaltend operiert oder abladiert wurde, wenn man zwischen den Patientinnen unterscheidet, die eine Bestrahlung erhielten oder nicht. Ein Einfluss der Operationsweise auf das tumorfreie Intervall war somit nicht nachzuweisen.

Die Strahlentherapie hat im brusterhaltenden Behandlungskonzept des Mammakarzinoms einen festen Platz. Grundlage dafür ist eine Vielzahl von Studien, in denen nach alleiniger chirurgischer Intervention eine höhere Rate intramammärer Rezidive beschrieben wurde als nach zusätzlicher postoperativer Bestrahlung.

Die Early Breast Cancer Trialists Collaborativ Group (2000) folgerte aus einer Metaanalyse von 40 randomisierten Studien zur Radiotherapie bei einem frühen Mammakarzinom-Stadium, dass die Rate der Lokalrezidive um etwa zwei Drittel gesenkt werden kann, unabhängig von einer Selektion der Patientinnen und von der Art der Strahlentherapie.

Greiner (1998) wies eine 58,8%ige Reduktion der jährlichen Rezidivrate durch die adjuvante Strahlentherapie nach. Die Bestrahlung muss seiner Meinung nach fester Bestandteil des Behandlungskonzepts sein. Durch sie gelingt es seiner Ansicht nach, eine

Dissemination von Tumorzellen zu verhindern, die sich wohl auch bei ungünstigen Parametern noch nicht ereignet hat.

In den Studien von Fisher et al., sowohl in der aus dem Jahre 1985 mit einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nach Primärtherapie als auch in der aus dem Jahre 1989 mit einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren war der Anteil rezidivfreier Patientinnen signifikant höher, wenn diese bei der Behandlung des Primärtumors nach einer Lumpektomie bestrahlt wurden. Es wurden allerdings nur Patientinnen beobachtet, deren Primärtumorgröße kleiner oder gleich 4 Zentimeter betrug. Signifikante Unterschiede des metastasenfrem Überlebens oder der Überlebensraten in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen waren zwischen den Patientinnen mit und ohne Bestrahlung jedoch nicht festzustellen. Auch der Vergleich des rezidivfreien Überlebens, des metastasenfrem Überlebens und der Überlebensraten in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen zwischen den Patientinnen, die eine Lumpektomie mit oder ohne Bestrahlung erhielten und denen, die mastektomiert wurden, zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Schön et al. (1996) schlossen in ihrer Studie 388 Patientinnen mit einem Mammakarzinom bis zu 3 Zentimeter Durchmesser ein, die brusterhaltend operiert und keiner postoperativen Strahlentherapie unterzogen wurden. Es zeigte sich bei der univariaten Analyse der postoperativen Tumor-Klassifizierung und des Lymphknotenbefalls kein Einfluss dessen auf das lokalrezidivfreie Überleben. Man fand eine tendenziell geringere Lokalrezidivrate bei G1- und G2-Tumoren als bei G3-Tumoren. Der Lymphgefäßeinbruch war von allen univariat untersuchten Parametern der einzige mit einem signifikanten Einfluss bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs. Durch die relativ hohe Lokalrezidivrate bei Patientinnen nach brusterhaltender Therapie wird jedoch nach Meinung von Schön et al. die Notwendigkeit der postoperativen Bestrahlung untermauert.

Sauer (1996) konnte eine deutliche Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens bei den strahlentherapierten Patientinnen nachweisen. Statistische Signifikanz erreichte diese Verbesserung bei einer Beobachtungsdauer von 10 Jahren. Patientinnen, die nach einer Lumpektomie bestrahlt wurden, hatten eine höhere Lebenserwartung als die ohne zusätzliche Bestrahlung. Der Effekt wurde bei ausreichenden Fallzahlen nach 5 – 10jähriger Beobachtungszeit signifikant. Damit bestätigte sich klar der Zusammenhang zwischen verbesserter lokaler Kontrolle und erhöhter Gesamtüberlebenszeit. Weil zudem bestrahlte Patientinnen seltener aufgrund eines Lokalrezidivs mastektomiert werden müssen und durch die Verminderung der Lokalrezidivrate psychologische und

wirtschaftliche Belastungen geringer werden, hat laut Sauer die Strahlentherapie nach Lumpektomie ihre unstreitige Berechtigung als Standardbehandlung.

In einer Fallkontrollstudie von 143 Patientinnen konnten Noguchi et al. (1997) zeigen, dass bei brusterhaltender Therapie eine Tumorsektion nicht im Gesunden ein Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs, nicht aber für das von Fernmetastasen darstellte. Eine adjuvante Strahlentherapie wie eine Hormontherapie oder die Kombination aus beiden reduzierte die Lokalrezidivrate.

Laut Borger et al. (1994) ist die Tumorkontrolle im und um das verbliebene Tumorbett ausschlaggebend für die Rezidivrate. Außerdem könnte ein Zusammenhang zwischen vaskulärer Invasion des Primärtumors und Rezidivrate bestehen. Die adjuvante Radiotherapie kann auch bei Vorliegen dieses Risikofaktors die lokoregionäre Rezidivrate senken und das erkrankungsspezifische Überleben verbessern (Sundquist et al. 2000).

Nach Fodor et al. (2000) ist durch die Radiotherapie in einigen Fällen die Entwicklung eines Rezidivs zwar nicht zu verhindern, aber hinauszuzögern.

Schultze et al. (2000) konnten nachweisen, dass die Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Operation mit zusätzlicher Strahlentherapie deutlich niedriger war als ohne Bestrahlung. Der Nutzen der Strahlentherapie wurde hier nicht nur nach brusterhaltender Operation, sondern für den Einzelfall auch nach Mastektomie nachgewiesen.

Eine Radiotherapie nach Mastektomie senkt laut Janni et al. (2000) zwar die Lokalrezidivrate bei Patientinnen mit dem postoperativen Tumorstadium 1 oder 2 sowie negativem Lymphknotenstatus, die generelle Überlebensrate wird dadurch aber nicht beeinflusst.

Frederiksson et al. (2002) beobachteten in ihrer Studie Patientinnen mit einem Lokalrezidiv nach brusterhaltender Operation über eine mittlere Dauer von 7,9 Jahren. Sie konnten zwar einen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit davon ermitteln, ob die Patientinnen adjuvant bestrahlt wurden oder nicht. Allerdings war dabei die Rezidivdiagnose zeitlicher Ausgangspunkt. Wurde hingegen ab dem Zeitpunkt der Primärtherapie gerechnet, war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar. Als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben stellte sich hier das tumorfreie Intervall heraus.

Eine Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle durch eine Radiotherapie nach brusterhaltender Operation ist laut Shenkier et al. (2004) gut belegt. Nach kompletter Tumorentfernung ohne adjuvante Strahlentherapie liegt die Rate intramammärer Rezidive zwischen 30 bis 40%. Nach Bestrahlung der operierten Brust und Brustwand verringert sich das Rezidivrisiko auf 5 bis 10%.

Anliegen moderner Strahlentherapien ist neben der Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle die Verminderung therapiebedingter Nebenwirkungen und Spätkomplikationen. Eine moderne Bestrahlungsplanung, ausreichend hohe Gesamtdosen, eine richtige Fraktionierung sowie eine angemessene Therapie der regionalen Lymphabflüsse beeinflussen den Krankheitsverlauf und verlängern die Überlebenszeit. Durch Vermeidung von Bestrahlungsfeldüberschneidungen, Verringerung des mitbestrahlten Lungenanteils und der Strahlenbelastung des Myokards, Berücksichtigung einer additiven Toxizität einzelner Chemotherapeutika und strenge Indikationsstellung der Axilla- und Parasternalbestrahlung können Nebenwirkungen reduziert werden (Krebsinfo.de).

Eine Erhöhung der lokalen Strahlendosis wird in der Literatur jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert. Verschiedene Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass die Rate intramammärer Rezidive mit oder ohne Boost gleich sei, abgesehen von Ausnahmesituationen wie nicht sicher tumorfreie Resektionsränder, exzessive intraduktale Tumorateile, Lymphgefäßeinbrüche oder hohe Malignitäts- bzw. Tumordissoziationsgrade (Bayerl et al. 2001). Retrospektive Dose-Response-Raten deuten jedoch an, dass eine Aufsättigung des Tumorbettes mit einer Dosis von etwa 15 Gy nach Ganzbrustbestrahlung das Lokalrezidivrisiko etwa halbiert. Kurtz (2001) analysierte mehrere prospektive Studien, bei denen Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom eine Ganzbrustbestrahlung mit einer Dosis von 50 Gy ohne Boost erhielten, mit dem Ziel, Untergruppen zu identifizieren, welche eine Rezidivwahrscheinlichkeit von weniger als einem Prozent pro Jahr aufweisen. Bei den Patientinnen all dieser Studien waren Lumpektomien durchgeführt wurden. Das Vorhandensein von Tumorzellen an den Resektionsrändern stellte ein Ausschlusskriterium dar. Alle Patientinnen, die keine Systembehandlung erhielten, wiesen Rezidivrisiken auf, welche einen Boost rechtfertigen würden. Unter den Patientinnen mit systemischen Behandlungen hatten nur die mit hormonrezeptorpositiven Tumoren ohne Lymphknotenbefall ein niedriges Rezidivrisiko, allerdings unter der Voraussetzung, dass sie Tamoxifen einnahmen. Patientinnen, die nur chemotherapiert wurden, schienen nur dann ein niedriges Rezidivrisiko aufzuweisen, wenn die Chemotherapie mit einer Bestrahlung der Brust kombiniert war. Bei Patientinnen, die eine sequentielle Chemotherapie erhielten, schien das Rezidivrisiko ein Prozent pro Jahr zu überschreiten. Demnach war bei letzteren wohl eine Boost-Bestrahlung gerechtfertigt. Außerdem hielt Kurtz (2001) eine Boost-Bestrahlung bei allen Patientinnen mit einem Alter von weniger als 40 Jahren für indiziert und dies unabhängig von anderen Faktoren.

Neue Strahlentherapiestrategien wie die Brachytherapie anstelle einer Bestrahlung der gesamten Brust könnten für ausgewählte Patientinnen die Behandlungsprogramme deutlich verkürzen und zu einem besseren kosmetischen Ergebnis führen (Wazer 2000).

Nach Resch et al. (2002) ist nach brusterhaltender Therapie des Primärtumors die Kombination aus Tumorexzision und einer Pulsdosisraten-Brachytherapie bei kleinen, lokalen oder regionalen Rezidiven möglich und kann häufig eine Mastektomie ersetzen.

Sind die Entwicklung von Rezidiven und die Metastasierung unabhängige Ereignisse? Diese Frage ist bis heute nicht eindeutig beantwortet. Laut Hölzel et al. (2001) gibt es eine durch Rezidive ausgelöste, sekundäre Metastasierung. Dies liefert zunächst eine plausible Interpretation für die Resultate der Bestrahlung nach Mastektomie. Es ist ein ansteigender Überlebensgewinn durch die lokoregionäre Bestrahlung bis zu 15 Jahren nach der operativen Therapie des Primärtumors erkennbar. Bei sehr hohen Lokalrezidivraten von derzeit bis zu 30% kann der absolute Survivalgewinn fast ausschließlich durch die Reduktion dieser Lokalrezidivraten erklärt werden. Nach Hölzel et al. (2001) reduzieren Bestrahlung als auch systemische Therapien die Lokalrezidivrate und bewirken einen ähnlichen Survivalgewinn, der sich im Vergleich zu den Kontrollgruppen nach 2 bis 3 Jahren scherenförmig vergrößert.

Die Radiotherapie nach Mastektomie verbessert nach Sauer et al. (2001) zumindest bei Risikopatientinnen die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um bis zu 10%. Laut diesen Autoren schließen sich die Hypothesen von Halsted und Fisher gegenseitig keineswegs aus. Es gibt Patientinnen, für die eher die eine, und solche, für die eher die andere Hypothese Gültigkeit hat. Die sog. „Halsted-Doktrin“ postuliert das Primat der lokoregionalen Sanierung als entscheidende und messbare Einflussgröße auf die Gesamtüberlebenszeit. Im Gegensatz dazu geht die „Fisher-Hypothese“ davon aus, dass es sich beim Brustkrebs bereits bei Diagnosestellung um eine systemische Erkrankung handelt und die Prognose durch das Vorhandensein von Mikrometastasen bestimmt sei. Eine lokoregionäre Therapie hat demnach keinen Einfluss auf die Prognose. Folglich wäre diese nur durch eine Systemtherapie zu verbessern. Nach Sauer et al. müssen nicht alle Fernmetastasen beim Mammakarzinom bereits zum Zeitpunkt der Primärtumorthherapie entstanden sein, sondern könnten sich auch sekundär aus verbliebenen Tumorresten entwickeln. Das lokoregionäre Rezidiv stellt zwar einen Indikator für Fernmetastasen dar, ist aber möglicherweise auch Ausgangspunkt für eine sekundäre Metastasierung.

Die neoadjuvante (präoperative) Chemo- oder Hormontherapie stellt nach Baumann und Köchli (2000) bei der Therapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms eine wichtige

Option dar. Zwar konnten laut den Autoren klinische Studien bisher keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den Patientinnen zeigen, die eine konventionelle, adjuvante (postoperative) Therapie erhielten, jedoch wurde durch die neoadjuvante Chemo- und Hormontherapie in vielen Fällen eine deutliche Tumorverkleinerung erreicht und damit eine brusterhaltende Therapie ermöglicht. Außerdem ist die neoadjuvante Chemotherapie auch ein gutes „in-vivo-Modell“ zur Testung der Chemosensitivität.

Nach Winzer (2000) ergab sich ein eindeutiger Überlebensvorteil für Patientinnen, die adjuvant chemotherapiert wurden. Auch der überlebensverlängernde Einfluss einer Hormontherapie steht unzweifelhaft fest. Allerdings ist es nicht möglich, eine einfache tabellarische Einteilung der Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus, die von einer Hormontherapie profitieren würden, und derer mit negativem Hormonrezeptorstatus, die eine Chemotherapie erhalten könnten, vorzunehmen.

Hinweise für eine Erklärung dessen, dass in der vorliegenden Studie im Durchschnitt signifikant größere Rezidive nach einer Hormontherapie des Primärtumors ermittelt wurden, fanden sich weder in der Literatur noch in den Krankenakten der Patientinnen.

Laut Ridwelski und Fahlke (1998) ist für das Mammakarzinom der Stellenwert der adjuvanten Therapie allgemein akzeptiert. Dennoch bleiben noch zahlreiche Fragen hierzu offen. Die weitere Präzisierung von Risikogruppen, die Erfassung und Evaluierung neuer Prognosefaktoren, der Einsatz neuer Zytostatikakombinationen oder der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmarktransplantation stellen Verbesserungsansätze dar.

Fisher et al. (2001) zeigten in ihrer Studie an insgesamt 1.259 Brustkrebspatientinnen, dass eine Chemo- und/oder Hormontherapie mit Tamoxifen zu signifikanten Überlebensvorteilen im Vergleich zur alleinigen Operation führte.

Nach Komoike et al. (2003) können auch Rezidive durch die Kombination von Lumpektomie und einer oder mehreren adjuvanten Therapien erfolgreich behandelt werden. Hier ergeben sich für die Zukunft neue Perspektiven durch weiterentwickelte Radiotherapieregimes, z.B. die neue dreidimensionale Radiotherapie (3-D-CRT) (Baglan et al. 2003).

Nach Greiner (1998) liegt der Tatsache, dass Therapieergebnisse als zufällig erscheinen, die enorme biologische Vielfalt des Mammakarzinoms zugrunde.

Nur große Patientinnenzahlen kontrollierter Studien lassen Vor- und Nachteile einzelner Konzepte erkennen und können erhellende Antworten geben bis dann durch gesammeltes Wissen neue Konzepte etabliert werden können. Deshalb sollte wesentlich häufiger an

kontrollierten Studien teilgenommen werden, deren Fragen und Konzepte aus eigener ärztlicher Überzeugung unterstützt werden können.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten aus den Akten von 361 Patientinnen, bei denen sich ein Mammakarzinomrezidiv entwickelte, ausgewertet. Die Daten stammen aus folgenden vier medizinischen Einrichtungen: der Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg, dem Institut für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, der Frauenklinik in Dachau und der 1. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Das mittlere Lebensalter aller Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors 55,2 Jahre. Die Primärtumoren gehörten vorwiegend dem postoperativen Tumorstadium (pT) 1c und 2 an. Von den 289 Fällen, von denen bekannt war, ob ausschließlich oder zusätzlich ein Carcinoma in situ vorlag, war bei 50,5% ein solches nachzuweisen. Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa war nur von den 104 Patientinnen der Universitätsklinik München festzustellen. Sie wurde in 19,2% dieser Fälle nachgewiesen. Bei fast der Hälfte aller Patientinnen waren die Lymphknoten nicht befallen. 37% der Patientinnen konnten dem postoperativen Lymphknotenstadium (pN) 1, 3,1% der Patientinnen höheren Lymphknotenstadien zugeordnet werden. Über die Hälfte der Primärtumore gehörten der Grading-Gruppe (G) 2 an, fast 40% der Grading-Gruppe 3 und etwas mehr als 8% der Gruppe 1. Der Östrogenrezeptorstatus konnte von 326 Patientinnen ermittelt werden und war in 60,7% der Fälle positiv. Der Progesteronrezeptorstatus lag von 328 Patientinnen vor und war in 62,5% der Fälle positiv. Der Primärtumor sämtlicher Patientinnen wurde operiert. In 202 Fällen wurde dabei die Brust erhalten und in 159 Fällen diese entfernt. Die meisten Patientinnen wurden innerhalb einer Woche nach Diagnosestellung operiert. Im Mittel vergingen 18 Tage. Es zeigten sich hier jedoch signifikante Unterschiede zwischen den vier medizinischen Einrichtungen. An der Universität Erlangen-Nürnberg war die Zeitspanne mit 4,4 Tagen am kürzesten und an der Universität Marburg mit 41,7 Tagen am längsten. Von 235 Patientinnen konnte ermittelt werden, ob der minimale Abstand des Primärtumorgewebes zum Resektionsrand größer oder kleiner 1 cm betrug. In 68 Fällen unterschritt er 1 cm. Adjuvant zur Operation erhielten 38,1% der Patientinnen eine Strahlentherapie, 29,1% eine Chemotherapie und 21,4% eine Hormontherapie.

Bei den Rezidiven handelte es sich in 87,2% der Fälle um ein Lokalrezidiv, in 9,7% der Fälle um ein regionales Rezidiv sowie in 3,1% der Fälle um die Kombination aus beiden. Die mittlere Größe betrug 14 mm. Sie unterschied sich zwischen den vier Zentren signifikant. An der Universität Marburg wurden die durchschnittlich größten Rezidive (21 mm) und an der

Universität München die durchschnittlich kleinsten (10 mm) gemessen. Etwa zwei Drittel der Rezidive waren postoperativ in das Tumorstadium (rpT) 1 und etwa jedes siebte Rezidiv in das postoperative Tumorstadium 2 einzuordnen. Das mittlere Lebensalter lag zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose bei 58,5 Jahren. Zwischen der Operation des Primärtumors und der Rezidivdiagnose (tumorfrees Intervall) vergingen bei allen Patientinnen im Durchschnitt 3,3 Jahre. Bei den Patientinnen mit einem Lokalrezidiv betrug das durchschnittliche Zeitintervall ebenfalls 3,3 Jahre, bei Patientinnen mit einem Regionalrezidiv 4,0 Jahre und bei Patientinnen mit einem gemischt lokal-regionalem Rezidiv 2,0 Jahre. Es war mit 2,3 Jahren an der Frauenklinik der LMU München am kürzesten und mit 4,3 Jahren am Institut für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg am längsten.

Das Rezidiv war häufig nicht im gleichen Quadranten wie der Primärtumor lokalisiert. Die meisten Übereinstimmungen gab es im oberen äußeren und im oberen inneren Quadranten.

Die Befundbeurteilungen der klinischen Untersuchung (Inspektion und Palpation), der Mammo- und der Sonographie unterschieden sich sowohl bei der Diagnostik des Primärtumors als auch bei der des Rezidivs zum Teil erheblich. Differenzen bezüglich der Wertigkeit dieser Verfahren konnten weder bei der Primärtumor- noch bei der Rezidivdiagnostik ermittelt werden. Die drei Verfahren sollten daher bei beiden Indikationsstellungen kombiniert werden. Ursache der unterschiedlichen Befundbeurteilungen bei der Rezidivdiagnostik könnte unter anderem die Bildung benigner Gewebeveränderungen im Bereich des operierten Primärtumors sein.

Für die Länge des tumorfreien Zeitintervalls war kein signifikanter Einfluss auf die Art, die Größe oder die postoperative Tumor-Klassifikation des Rezidivs abzuleiten.

Nach Primärtumoren der Stadien pT1, pT1c und pT2 sowie pN1 und pN1b traten die regionalen Rezidive etwas vermehrt auf. Außerdem war eine leicht vermehrte Häufung gemischt lokal-regionaler Rezidive nach pT1c- und pT2-Primärtumoren festzustellen.

Das Vorhandensein eines Carcinoma in situ, ausschließlich oder zusätzlich zum Primärtumor, zeigte keinen Einfluss auf die Rezidivart. Die durchschnittliche Rezidivgröße unterschied sich jedoch signifikant zwischen den Patientinnen mit und ohne Carcinoma in situ (11 mm versus 17 mm). Primärtumoren ohne Carcinoma in situ korrelierten etwas häufiger mit höheren rpT-Stadien.

Weder der Östrogen- noch der Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors hatten offenbar einen signifikanten Einfluss auf die Art oder die Größe des Rezidivs.

Lokale Rezidive entwickelten sich am häufigsten nach brusterhaltender Operation, am seltensten nach sekundärer Ablatio. Die meisten regionalen und gemischt lokal-regionalen Rezidive entstanden nach Ablatio. Die operative Vorgehensweise beim Primärtumor ließ jedoch keinen Einfluss auf die durchschnittliche Rezidivgröße erkennen.

In Abhängigkeit von dem Umstand, ob der minimale Abstand des Primärtumorgewebes zum Resektionsrand kleiner oder größer 1 cm betrug, wurde kein signifikanter Einfluss auf die Art oder die Größe des Rezidivs festgestellt.

Auch für einen Einfluss der adjuvanten Therapien des Primärtumors (Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie) auf die Art, die Größe oder die rpT-Klassifikation des Rezidivs ergab sich meist kein Anhalt. Eine Ausnahme bildete die Hormontherapie. Patientinnen, die eine solche erhielten, entwickelten signifikant größere Rezidive als Patientinnen ohne diese (19 mm versus 14 mm). Eine Erklärung dafür war nicht zu eruieren. Bei Durchführung einer Strahlentherapie wurde allerdings ein signifikant längeres durchschnittliches tumorfreies Intervall ermittelt (3,7 Jahre mit versus 2,9 Jahre ohne Strahlentherapie). Bei zusätzlicher Berücksichtigung dessen, ob die Operation des Primärtumors brusterhaltend oder mittels Ablatio erfolgte, war nach Strahlentherapie jeweils eine spätere Entwicklung des Rezidivs festzustellen, ohne dass diese statistische Signifikanz aufwies.

## 6. Literaturverzeichnis

Adam R, Tulusan AH, Hupfer E, Merkle E: Das Lokalrezidiv beim Mammakarzinom. Geburtsh Frauenheilk 48, 322-325, 1988

American Society of Clinical Oncology [ASCO]: Practice Guidelines - Clinical Practice Guidelines - Recommended Breast Cancer Surveillance. <http://www.asco.org>, 15.12.2003

Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. Ausgabe, 2002

Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, Frazier RC, Fayad J, Kestin LL, Remouchamps V, Martinez AA, Wong J, Vicini FA: Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 55, 302-311, 2003

Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, Kemeny N, Locker GY, Mennel RG, Sommerfield MR: 2000 update of recommendations for use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 19, 1865-1878, 2001

Baumann S, Köchli OR: Die neoadjuvante Therapie beim Mammakarzinom. Swiss Surg, 6, 137-141, 2000

Bayerl A, Frank D, Lenz A, Höß C, Lukas P, Feldmann HJ, Molls M: Lokale Tumorkontrolle und kosmetisches Ergebnis nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie bis 56 Gy Gesamtdosis ohne Boost beim Mammakarzinom. Strahlenther Onkol, 76, 25-32, 2001

Beer A: Thema: „Krankheit Brustkrebs“. Bayer Ärztebl, Nr. 9, 415-416, 2001

Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ: Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1980-8: comparison of observed with predicted mortality. Br Med J, 321, 7262, 665-669, 2000

Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H: Risk factors in breast-conservation therapy. J Clin Oncol, 12, 653-660, 1994

Bubb CF, Bauerfeind I, Baumeister RGH, Eiermann W, Engel J, Gabka C, Gauwerky J, Höß C, Lindner H, Untch M, Vehling-Kaiser U, Würschmidt F, Wuttge-Hannig A: Behandlung des lokalen und regionären Tumorrezidivs. Manual des Tumorzentrums München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 9. Aufl., 184-189, 2003

Buthiau D, Rixe O, Nizri D, Piette JC, Khayat D: Breast cancer: role of MRI in follow-up of cases treated. Bull Acad Natl Med, 179, 693-706, 1995

Ciatto S: Detection of breast cancer local recurrences. Ann Oncol, 6, 23-26, 1995

Consensus Conference on follow up in breast cancer. *Ann Oncol*, 6 Suppl 2, 69-70, 1995

Del Turco MR, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *J Am Med Assoc*, 271, 1593-1597, 1994

Dörffel WV, Reitzig P, Dörffel Y, Possinger K: Sekundäre maligne Neoplasien bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *Zentralbl Gynäkol*, 122, 419-427, 2000

Dunst J: Das lokale Rezidiv beim Mammakarzinom. *Onkologe*, 8, 867-873, 2002

Early Breast Cancer Trialists Collaborativ Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 355, 1757-1770, 2000

Engel J: Breast cancer: Local recurrence and survival. UICC Management Meeting in Wien, abstracts, 1997

Engel J, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D: Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München - Schwerpunkt: Gynäkologische Tumoren. W. Zuckschwerdt Verlag, 2000

Engel J, Hölzel D, Kerr J, Schubert-Fritschle G: Epidemiologie. Manual des Tumorzentrums München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 9. Aufl., 1-11, 2003

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D: GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC Cancer BASE No. 5, IARC Press. <http://www.iarc.fr/globocan>, 08.11.2001

Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E 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*, 312, 665-673, 1985

Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y et al.: Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lymphectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 320, 822-828, 1989

Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Mamounas EP, Deutsch M, Margolese R: Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet*, 338, 327-331, 1991

Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, Wolmark N: Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst*, 93, 112-120, 2001

Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham L, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Walmark N: Tamoxifen, radiation therapy or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*, 20, 4141-4149, 2002

Fodor J, Major T, Polgar C, Toth J, Nemeth G: The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. *Neoplasma*, 47, 181-186, 2000

Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL: Breast recurrences following conservative surgery and radiation - Patterns of failure, prognosis and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 19, 833-842, 1990

Frederiksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjövall M, Fornander T, Holmqvist M, Holmberg L, Frisell J: Local recurrence in the breast after conservative surgery - a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer*, 38, 1860-1870, 2002

Friedl W, Herfarth C: Langzeitprognose des Mammakarzinoms. Retrospektive Untersuchung an 973 Patientinnen. *Langenbecks Arch Chir*, 377, 168-173, 1992

Gatzemeier W, Schumacher M, Schauer A, Sauer R, Rauschecker HF: Therapie des kleinen Mammakarzinoms - flächendeckende Umsetzung der brusterhaltenden Behandlung in der BRD. 8-Jahres-Ergebnis. *Langenbecks Arch Chir Suppl. II*, 1212-1214, 1997

Greiner RH: Zielvolumen und Indikation der Strahlentherapie des Mammakarzinoms. *Praxis*, 87, 595-601, 1998

Guastalla JP, Kerbrat P: Primary malignant tumor of the breast. Monitoring after treatment. *Presse Med*, 24, 1415-1417, 1995

Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B: Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23, 285-291, 1992

Hellriegel KP, Schulz HD: Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlungen einer Konsensus-Tagung, Berlin 23./24.02.1995. *Onkologe*, 1, 405-412, 1995

Hiraoka M, Mitsumori M, Shibuya K: Adjuvant radiation therapy following mastectomy for breast cancer. *Breast Cancer*, 9, 190-195, 2002

Hölzel D, Engel J, Schmidt M, Sauer H: Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung. *Strahlenther Onkol*, 176, 10-24, 2001

Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, Feig BW, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, McNeese MD, Strom EA, Hung KK: Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology. New primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*, 95, 2059-2067, 2002

Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J: Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 56, 67-78, 1999

Janni W, Dimpfl T, Braun S, Knobbe A, Peschers U, Rjosk D, Lampe B, Genz T: Radiotherapy of the chest wall following mastectomy for early-stage breast cancer: impact on local recurrence and overall survival. *Int J Radiol Oncol Biol Phys*, 48, 867-975, 2000

Janni W, Shabani N, Dimpfl T, Starflinger I, Riosk D, Peschers U, Bergauer F, Lampe B, Genz T: Matched pair analysis of survival after chest-wall recurrence compared to mammary recurrence: a long-term follow up. *J Cancer Res Clin Oncol*, 127, 455-462, 2001

Komoike Y, Motomua K, Inaji H, Kasugai T, Koyama H: Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *Oncology*, 64, 1-6, 2003

Koscielny S, Tubiana M: The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43, 11-24, 1999

Krebsinfo.de: Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. <http://www.krebsinfo.de/ki/therapie/mamma/MC058.html>, 11.05.2005

Krebsinfo.de: Diagnostik des Mammakarzinoms. [http://www.krebsinfo.de/ki/therapie/mamma/mamma\\_dig.html](http://www.krebsinfo.de/ki/therapie/mamma/mamma_dig.html), 11.05.2005

Krebsinfo.de: Mammakarzinom (ICD 174). [http://www.krebsinfo.de/ki/awmf/haem\\_onk/5\\_ahaem0006.html](http://www.krebsinfo.de/ki/awmf/haem_onk/5_ahaem0006.html), 11.05.2005

Krebsinfo.de: Strahlentherapie. <http://www.krebsinfo.de/ki/therapie/mamma/MC052.html>, 11.05.2005

Krebsinfo.de: Systemische Therapie metastasierter Mammakarzinome. <http://www.krebsinfo.de/ki/therapie/mamma/MC114.html>, 11.05.2005

Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, Spitalier JM: Is breast-conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer*, 27, 240-244, 1991

Kurtz JM: Which patients don't need a tumor-bed boost after whole-breast radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 177, 33-36, 2001

Kuschel B, Aba F, Lux M, Jap D, Bender HG, Beckmann MW: Mammakarzinom: Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos und Möglichkeiten der Prävention. *Z Ärztl Fortbild Qual.sich*, 94, 231-237, 2000

Lee GM, Arriagada R, Spielmann M, Guinebretiere JM, Rochard F: Prognostic factors of death after an isolated local recurrence amount patients with early stage breast carcinoma. *Cancer*, 94, 11, 2813-2820, 2002

Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C: Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer*, 35, 1477-1516, 1999

Macmillan RD, Purushotham AD, George WD: Local recurrence after breast-conserving surgery for breast cancer. *Br J Surg*, 83, 149-155, 1996

Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Sahin AA, Singletary SE, Newman LA, Kuerer HM, Ames FC, Ross MI, Feig BW, Pollock RE, Buchholz TA, McNeese DM, Strom EA, Hortobagyi GN, Hunt KK: Ductal carcinoma-in-situ: long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*, 7, 656-664, 2000

Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, Payley M, Walmsley K, Cowley G, Taylor I: Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg*, 84, 1147-1151, 1997

Munding A, Martini C, Madjar H, Laubenberger J, Gufler H, Langer M: Ultrasound and mammography follow-up of findings after breast saving operation and adjuvant irradiation. *Ultrasound Med*, 17, 7-13, 1996

National Cancer Institute: SEER Cancer statistics review 1973-1999. <http://www.seer.ims.nci.nih.gov>, 24.10.2002

Nishimura S, Takahashi K, Akiyama F, Oguchi M, Tada K, Makati M, Iwase T, Yoshimoto M, Yamashita T, Sakamoto G, Kasumi F: Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis. *Breast Cancer*, 12, 112-117, 2005

Noguchi S, Koyama H, Kasugai T, Tsukuma H, Tsuji N, Tsuda H, Akiyama F, Motomura K, Inaji H: A case-control study on risk factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery. *Oncology*, 54, 468-474, 1997

O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, Euhus D, Pinder S, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW: Local recurrence after mastectomy. *Br J Surg*, 81, 386-389, 1994

Osborne MP: The biologic basis of breast cancer treatment options. *Am Coll Surg Bull*, 71, 4-14, 1986

Philpotts LE, Lee CH, Haffty BG, Lange RC, Tocino I: Mammographic findings of recurrent breast cancer after lumpectomy and radiation therapy: comparison with the primary tumor. *Radiology*, 201, 767-771, 1996

Recht A: Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery. In: Harris JR (Ed.): *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Philadelphia, 649-667, 1996

Resch A, Fellner C, Mock U, Handl-Zeller L, Biber E, Seitz W, Pötter R: Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy - a second chance to preserve the breast. *Radiology*, 225, 713-718, 2002

Ridwelski K, Fahlke J: Empfehlungen zur adjuvanten Chemo- und Hormontherapie des Mammakarzinoms. *Zentralbl Chir* 123 (Suppl. 5), 142-146, 1998

Robert Koch Institut Berlin: Krebskrankheiten. <http://www.rki.de>, 19.11.2002

Sauer H: Wertigkeit der Chemo- und Hormontherapie beim Lokalrezidiv. In: Bohmert H: Brustkrebs. Thieme Verlag Stuttgart New York, 479-483, 1989

Sauer H, Artmann A, de Waal JC, Eiermann W, Gutschow K, Harbeck N, Heinemann V, Keßler M, Lutz L, Mahl G, Prechtel A, Rauthe G, Schmid L, Sittek H, Sommer H, Stieber P, Untch M, Wuttge-Hannig A: Nachsorge. Manual des Tumorzentrums München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 9. Aufl., 125-139, 2003

Sauer R: Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Strahlenther Onkol*, 172, 181-185, 1996

Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP: Strahlentherapie nach Mastektomie - interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. *Strahlenther Onkol*, 177, 1-9, 2001

Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M: Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol*, 18, 1696-1708, 2000

Schön M, Liebeskind U, Peek U, Schlag PM: Ist die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms ohne postoperative Strahlentherapie gerechtfertigt? *Langenbecks Arch Chir Suppl. II*, 105-107, 1996

Schultze J, Höft E, Kimmig B: Lebensalterspezifische Ergebnisse der adjuvanten Radiotherapie des Mammakarzinoms. *Strahlenther Onkol*, 176, 125-130, 2000

Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivetto I, Whelan T, Reyno L, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*, 170, 983-994, 2004

Slobodnikova J: Changes after conservative surgical treatment for early breast carcinoma: comparison of sonographic and bioptic findings. *Neoplasma*, 46, 179-181, 1999

Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik in Deutschland (jährliche Ausgabe). Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4, Metzler Poeschel Stuttgart, 2000

Sundquist M, Thorstenson S, Klintenberg C, Brudin L, Nordenskjöld B: Indicators of loco-regional recurrence in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 26, 357-362, 2000

Swanson PG, Ryneerson K, Symmonds R: Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol*, 25, 438-441, 2002

Takeuchi H, Tsuji K, Ueo H: Prediction of early and late recurrences in patients with breast carcinoma. *Breast Cancer*, 12, 161-165, 2005

The GIVIO Investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 271, 1587-1592, 1994

Tilanus-Linthorst MMA, Obdeijn IMM, Bartels KCM, de Koning HJ, Oudkerk M: First experience in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 63, 53-60, 2000

van Goethem M, Biltjes IG, de Schepper AM: Indications for MR mammography. A Belgian study. *J Belg Radiol*, 83, 126-129, 2000

Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F: Local recurrences and distant metastasis after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*, 87, 19-27, 1995

Wazer DE: Contemporary issues in the use of radiation therapy for early invasive breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am*, 9, 585-601, 2000

Whitehouse GH, Moore NR: MR Imaging of the breast after surgery for breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin North Am*, 2, 591-603, 1994

Winzer KJ: Bilanz der neoadjuvanten Therapie beim Mammakarzinom. *Chirurg*, 71, 1458-1465, 2000

Wittekind Ch: TNM-Klassifikationen maligner Tumoren. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 5. Aufl., 1997

Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U: Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol*, 74, 267-272, 2000

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt vor allem meinem Betreuer Prof. Dr. med. H. Sommer für die Überlassung des Themas, für die Hilfe bei der Datenerfassung und für die Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen Frau Dr. med. U. Aichinger aus dem Institut für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Herrn Dr. med. V. Duda aus der Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg und Herrn Dr. med. J. C. de Waal, Belegarzt an der Frauenklinik Dachau, für die Überlassung der Daten, die sie zu den Patientinnen mit einem Mammakarzinomrezidiv an ihren Kliniken bzw. zu betreuenden Kliniken zusammengetragen hatten.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname                      Gräßer, Jens  
Geburtsdatum, -ort                16.10.1966 in Saalfeld  
Familienstand                        in Lebensgemeinschaft, ein Kind

### Schulausbildung

1973 – 1983                        Allgemeinbildende polytechnische Oberschule in Rudolstadt  
1983 – 1986                        Berufsausbildung zum Agrotechniker sowie Abitur an der Betriebsberufsschule des VEG Gemüseproduktion in Gera

### Wehrdienst

1986 – 1989                        als Sanitäter bei der Bereitschaftspolizei Rudolstadt, dabei Abschluss einer Berufsausbildung zum Krankenpfleger

### Studium

1989 – 1997                        Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig, ab 11/1992 an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

### Berufsausübung

1997 – 1998                        Arzt im Praktikum am Institut für Humangenetik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen  
1998 – 2000                        Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Innenstadt) der Ludwig-Maximilians-Universität München  
2000 – 2001                        berufliche Weiterbildung Medizinische Informatik am Systemhaus München  
2002 – 2003                        Assistenzarzt in der radiologischen Abteilung des Klinikums Lippe in Lemgo  
2003 – 2004                        Assistenzarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Universität Rostock  
seit 01/2005                        Assistenzarzt in der radiologischen Abteilung des Krankenhauses „Dritter Orden“ in München