

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

**Risikofaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs bei
Mammakarzinom nach Mastektomie mit besonderer Betrachtung des
Resektionsstatus**

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

vorgelegt von

Elena Eva Weber - von Freital
Saarbrücken

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Friese

Mitberichterstatter: Prof. Dr. rer. hum. biol. D. Hölzel
Priv. Doz. Dr. med. D. Mayr

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2008

Meiner Familie.

„A mí me tocó la lotería de los padres.“

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Fragestellung	3
3	Patientinnen und Methoden	4
3.1	Patientinnen	4
3.2	Methoden	4
3.2.1	Diagnosestellung	4
3.2.2	Neoadjuvante Chemotherapie	5
3.2.3	Operative Therapie	6
3.2.4	Beurteilung der Resektionsränder	9
3.2.5	Postoperative Therapie	13
3.2.5.1	Adjuvante Strahlentherapie	13
3.2.5.2	Adjuvante Chemotherapie	13
3.2.5.3	Adjuvante endokrine Therapie	14
3.2.6	Metaphylaxe	14
3.2.7	Pathomorphologie des Mammakarzinoms	15
3.2.7.1	Histologie	15
3.2.7.2	Stadieneinteilung des Tumors gemäß der TNM-Klassifikation	15
3.2.7.3	Grading	17
3.2.7.4	Hormonrezeptorstatus	17
3.2.8	Rezidive	18
3.2.8.1	Lokalrezidiv	18
3.2.8.2	Regionäres Rezidiv	18
3.2.8.3	Lokoregionäres Rezidiv	18
3.2.8.4	Fernmetastasen	18
3.2.8.5	Diagnose und Therapie von Lokalrezidiven	19
3.2.9	Statistik	19
3.2.9.1	Datenrekrutierung	19
3.2.9.2	Statistische Methoden	19
4	Ergebnisse	21

4.1	Beschreibung der Patientinnen.....	24
4.1.1	Altersverteilung.....	24
4.1.2	Endokriner Status.....	25
4.2	Beschreibung der Malignome.....	26
4.2.1	Tumorstadium.....	26
4.2.2	Lokalisation der Tumore.....	27
4.2.3	Histologie.....	27
4.2.4	Grading.....	27
4.2.5	Hormonrezeptorstatus.....	28
4.2.6	Lymphknotenstatus.....	29
4.2.6.1	Anzahl der entfernten Lymphknoten bei der Primäroperation.....	29
4.2.6.2	Lymphknotenbefall nach der TNM-Klassifikation.....	29
4.2.7	Lymphangiosis carcinomatosa.....	30
4.2.8	Multifokalität.....	31
4.2.9	Hautinfiltration.....	31
4.2.10	Skelettmuskelinfiltration.....	31
4.2.11	Resektionsstatus.....	32
4.2.12	Korrelation von Resektionsstatus der Primärresektate zu Resektionsstatus der Folgeresektate bzw. der Mastektomie.....	34
4.3	Neoadjuvante Chemotherapie.....	35
4.4	Operative Therapie.....	36
4.5	Postoperative Therapie.....	37
4.5.1	Adjuvante Radiatio.....	37
4.5.2	Adjuvante Chemotherapie.....	38
4.5.3	Adjuvante endokrine Therapie.....	38
4.6	Postoperative Verlaufsbeobachtung der Patientinnen.....	39
4.6.1	Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum.....	40
4.6.2	Todesfälle im Nachbeobachtungszeitraum.....	41
4.6.3	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	42
4.6.4	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen.....	44

4.6.5	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Menopausenstatus der Patientinnen	45
4.6.6	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium	46
4.6.7	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorgrading	47
4.6.8	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Nodalstatus	48
4.6.9	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus	49
4.6.10	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa	50
4.6.11	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Multifokalität des Tumors	51
4.6.12	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Hautinfiltration des Tumors	52
4.6.13	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Skelettmuskelinfiltration des Tumors	53
4.6.14	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Histologie des Mammakarzinoms	54
4.6.15	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von den Carcinoma in situ - Anteilen des Karzinoms	55
4.6.16	Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Primärtherapie	56
4.6.17	Überblick über die Signifikanz der jeweiligen Faktoren	57
4.6.18	Der Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den operativ erreichbaren Resektionsstatus	58
4.6.19	Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie	61
4.6.19.1	Adjuvante Radiotherapie	61
4.6.19.2	Adjuvante Chemotherapie	67
4.6.19.3	Adjuvante Hormontherapie	69

4.7	Multivariate Regressionsanalyse nach Cox.....	70
5	Diskussion	73
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	73
5.2	Aktueller Stand der Literatur.....	74
5.3	Einfluss des Resektionsstatus auf das Auftreten eines Lokalrezidivs.....	75
5.4	Zusammenhang zwischen tumorspezifischen Variablen und erreichbaren Resektionsstatus	76
5.5	Prognosefaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs.....	77
5.6	Stellenwert der Radiatio nach Mastektomie (insbesondere bei R1/RX- Resektion).....	79
5.7	Einschränkungen und Vorteile dieser Arbeit	80
6	Zusammenfassung	81
7	Abkürzungsverzeichnis	83
8	Tabellenverzeichnis	84
9	Abbildungsverzeichnis	86
10	Literaturverzeichnis	88
11	Lebenslauf	97

1 Einleitung

Die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland und auch weltweit ist das Mammakarzinom. Das mittlere Lebenszeitrisko von Frauen an Brustkrebs zu erkranken beträgt hierzulande etwa 9 Prozent. Jede elfte Frau entwickelt demnach im Laufe ihres Lebens eine bösartige Neubildung der Brust. Schätzungen des Robert-Koch-Instituts gehen deutschlandweit für 2004 von 57.230 Neuerkrankungen an einem Mammakarzinom aus, etwa 19.000 Brustkrebspatientinnen sterben jedes Jahr. Lediglich der Tod durch eine Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems ist häufiger. Gerade bei jüngeren Frauen ist Brustkrebs die Krebserkrankung mit der größten Relevanz: In einem Alter zwischen 35 und 59 Jahren sind 40 Prozent aller Krebsneuerkrankungen sowie ein Drittel aller krebsbedingten Todesfälle auf das Mammakarzinom zurückzuführen (31). Vor dem Hintergrund dieser Zahlen verdeutlicht sich mit vehementer Dringlichkeit die Notwendigkeit, neben den Präventionsmaßnahmen auch die operative Primärtherapie und die adjuvante Therapie weiter zu optimieren, um den Rahmen der Möglichkeiten eines erfolgreichen Kampfes gegen diese Erkrankung zu erweitern.

Bei der Betrachtung der heutigen Konzepte in der Behandlung des Mammakarzinoms darf nicht vergessen werden, dass die Grundlage der operativen Therapie dieses bösartigen Tumors im vorletzten Jahrhundert geschaffen wurde. Bereits im Jahre 1882 entwickelte Halsted ein radikales Mastektomieverfahren, bei welchem die komplette Mamma mitsamt Musculi pectorales major et minor sowie axillären Lymphknoten entfernt wurde. 1898 etablierte die American Surgical Association die Mastektomie nach Halsted als Goldstandard, sie sollte für viele Jahrzehnte das Verfahren der Wahl bleiben. Diese stark verstümmelnde Methode wurde in den vierziger Jahren schließlich durch Patey modifiziert, der die Pektoralismuskeln bei gleichen Ergebnissen beließ (49). Schonendere Methoden entwickelten sich nur zögerlich, als sich zunehmend die Erkenntnis durchsetzte, dass nicht die lokale Ausbreitung des Tumors, sondern die frühe systemische Absiedlung von Tumorzellen durch Lymph- und Blutbahnen und die dadurch verursachte Mikrometastasierung ferner Organe das Überleben der Patientinnen entscheidend beeinflusst. Als Pionier der brusterhaltenden Operation gilt Hirsch, der 1927 erste Ergebnisse von Patientinnen veröffentlichte, die eine brusterhaltende Therapie verbunden mit einer Bestrahlung erhalten hatten (36). Veronesi und

Fisher gelang es schließlich Anfang der siebziger Jahre, ein brusterhaltendes Verfahren in Kombination mit einer obligaten postoperativen Strahlentherapie zu etablieren, das der Radikaloperation ebenbürtig war, sofern bestimmte Kriterien vorlagen (63). Die Gleichwertigkeit beider Verfahren konnte in mehreren randomisierten Studien belegt werden (23, 24, 26). Inzwischen erfolgt eine Mastektomie bei weniger als einem Drittel aller Brustkrebspatientinnen, wenn bestimmte Faktoren wie beispielsweise Tumorgöße oder Multifokalität eine Amputation der Brust notwendig machen (44). Solange die Diagnose Brustkrebs es nicht erlaubt, gänzlich von den radikalen Verfahren Abstand zu nehmen, muss die Mastektomie Bestandteil von Analysen und Forschung bleiben, um auch weiterhin Schwachstellen aufzudecken und den künftigen Therapieerfolg zu optimieren.

Das wichtigste therapeutische Ziel in der Brustkrebsbehandlung ist die lokale Tumorkontrolle, denn das tumorspezifische Todesrisiko der betroffenen Frauen wird durch ein isoliertes Lokal- oder lokoregionales Rezidiv um mehr als zwei Drittel erhöht (18). Zwischen 5 und 30 Prozent aller mastektomierten Mammakarzinompatientinnen entwickeln früher oder später ein Lokalrezidiv, in vielen Fällen als Ausdruck einer Generalisierung des Tumors (17). Mittelpunkt etlicher Studien waren in der Vergangenheit bereits verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs nach modifizierter radikaler Mastektomie, wie zum Beispiel Tumorgöße und Lymphknotenbeteiligung (8, 12, 14, 32, 38, 43). Die Signifikanz jener Faktoren soll in dieser Analyse erneut untersucht werden. Widersprüchliche Angaben finden sich in der Literatur bezüglich des Resektionsstatus; der Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko ist noch nicht letztendlich geklärt und soll daher in der vorliegenden Arbeit gesondert betrachtet werden (2, 45, 52, 58).

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den Einfluss des intraoperativ erreichten Resektionsstatus auf den weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere auf die Entstehung von Lokalrezidiven, an einem Kollektiv von 800 an Brustkrebs erkrankten und im Universitätsklinikum Großhadern mastektomierten Frauen zu analysieren.

Es wurden daher folgende Fragestellungen untersucht:

- Welche Bedeutung hat eine R0- gegenüber einer R1/RX (also "Nicht-R0")-Resektion bzw. ist R0 versus Nicht-R0 ein bedeutender Faktor in Bezug auf die Entstehung eines Lokalrezidivs?
- Gibt es Variablen, die das Erreichen einer R0-Resektion erschweren, also bei deren Vorliegen eine R1/RX-Resektion wahrscheinlicher ist?
- Welche weiteren Prognosefaktoren zur Entstehung eines Lokalrezidivs lassen sich am vorliegenden Patientinnenkollektiv eruieren?

Diese Ergebnisse mögen dazu beitragen, dass der Resektionsstatus als weiteres Kriterium für eine optimale individuelle Therapie bei denjenigen Patientinnen, die radikal operiert werden müssen, bestätigt oder ausgeschlossen werden kann.

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Patientinnen

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden die Krankengeschichten von insgesamt 800 Patientinnen berücksichtigt, die innerhalb des Zeitraumes vom 1. Januar 1990 bis zum 31. Dezember 2000 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Großhadern aufgrund eines erstmalig aufgetretenen, histologisch gesicherten invasiven Mammakarzinoms operativ mittels totaler Mastektomie behandelt wurden. Nicht berücksichtigt wurden hierbei Patientinnen, die an einem duktalem oder lobulären Carcinoma in situ erkrankt waren. Des Weiteren galten eine auswärtige Voroperation sowie ein okkultes oder bei Erstdiagnose bereits metastasiertes Mammakarzinom als Ausschlusskriterien.

3.2 Methoden

3.2.1 Diagnosestellung

In der Regel hat die Mehrzahl der jährlich neu an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen, die sich in einer Klinik vorstellen, die bösartige Neubildung der Brust selbst entdeckt. Dieser durch Selbstuntersuchung gestellte Verdacht sowie suspekte Befunde, die im Rahmen von Routineuntersuchungen zur Früherkennung von Brustkrebs erhoben werden, bedürfen stets einer weiteren Abklärung.

Der zunächst durchgeführten klinischen Untersuchung der Brust einschließlich der axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten folgt im nächsten Schritt die Mammographie, die in der Primärdiagnostik absoluten Vorrang vor den anderen Methoden hat. Als wichtigstes additives Untersuchungsverfahren neben Klinik und Mammographie gilt die Ultraschalldiagnostik.

Da eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes zur Diagnosesicherung unbedingt notwendig ist, schließt sich an die Bildgebung die Gewinnung von Gewebeproben an. Zusätzlich zu der Klärung der Histologie des Tumors ist so auch die Bestimmung tumorbiologischer Faktoren möglich. Heutzutage gilt die stereotaktisch kontrollierte Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie als Methode der Wahl zur Gewinnung von Tumorgewebe. Dieses minimal-invasive Diagnostikverfahren löste jedoch erst Ende der neunziger Jahre und insbesondere ab dem Jahr 2000 das bis dahin gängige Verfahren ab.

Letzteres bestand darin, die Diagnose histologisch mittels offener Biopsie oder Tumorentfernung mit anschließendem Schnellschnitt zu sichern. Erst intraoperativ wurde eine Entscheidung bezüglich des weiteren Procederes wie zum Beispiel Nachresektat, Mastektomie oder der Entfernung axillärer Lymphknoten getroffen. Während in Nachbarländern wie den Niederlanden die präoperative Stanzbiopsie bereits Mitte der neunziger Jahre als Standardvorgehen zur Diagnosesicherung eingeführt worden war, konnte hierzulande erst der vermehrte Einsatz neoadjuvanter Chemotherapien und die Entwicklung guter Stanzverfahren die Bedenken bezüglich der Verschleppung von Tumorzellen durch den Stanzbiopsiekanal sowie der bei Feinnadelbiopsien noch hohen diagnostischen Unsicherheit zerstreuen.

Weitere diagnostische Verfahren wie beispielsweise Doppler-Sonographie, Positronen-Emissions-Tomographie oder Szintigraphie der Brust inklusive SPECT-Methode (*single photon emission computed tomography*) werden bisher nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt und sind vorläufig noch nicht in der Routine etabliert.

Sollte durch die oben beschriebenen Methoden kein eindeutiges Ergebnis erzielt worden sein, so ist als ultima ratio auch heute noch eine offene Biopsie der suspekten Läsion unumgänglich.

Ist die Diagnose Mammakarzinom letztlich gesichert, werden zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur Vervollständigung des Tumorstaging weitere diagnostische Maßnahmen vollzogen. Hierzu zählen Röntgenaufnahme des Thorax, Skelettszintigraphie sowie Leberultraschall (50).

3.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie ist eine seit vielen Jahren angewandte Methode. Zunächst wurde diese primär systemische Therapie mit dem Ziel der medikamentösen Tumorreduktion jedoch nur dann indiziert, wenn es sich bei dem diagnostizierten Brusttumor um ein inflammatorisches Mammakarzinom oder um ein lokal bereits so weit fortgeschrittenes Karzinom handelte, dass die Operabilität als zunächst nicht sinnvoll beurteilt wurde. Auf diesem Wege konnte die Operabilitätsrate bei primär inoperablen Tumoren erhöht werden. Im Laufe der neunziger Jahre wurde die Indikationsstellung erweitert. Ein großer Teil primär nur durch Ablatio kurativ zu behandelnder Tumore konnte nun nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie erfolgreich brusterhaltend operiert werden (11). Diese

Innovation in der Therapieform spaltete die Ärzteschaft in zwei Lager. Die Befürworter der neoadjuvanten Chemotherapie postulierten die Theorie, dass durch die systemische Behandlung die letztlich prognoserelevanten Mikrometastasierungen therapiert würden. Folglich weise die lokale Therapie, also die operative Tumorentfernung, einen geringeren Wichtigkeitsgrad auf, könne dementsprechend zeitlich nachfolgen. Die Gegner der neoadjuvanten Chemotherapie hingegen maßen der Frühzeitigkeit der operativen Therapie größere Bedeutung zu, da mit dem Tumor auch die Quelle für Tumorabsiedlungen entfernt würde. Eventuell bereits gestreute Tumorzellen sollten mit postoperativer systemischer Therapie behandelt werden. Erst eine im Jahr 1997 veröffentlichte Studie bereitete diesem Disput ein Ende. An einem aus 1600 Frauen bestehenden Kollektiv wurde prospektiv randomisiert der Einfluss der Reihenfolge von Operation und Chemotherapie auf die Prognose untersucht. Es zeigte sich hierbei, dass sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben nach einer adjuvanten und neoadjuvanten Therapie identisch sind, dass aber durch die neoadjuvante Therapie die Rate an brusterhaltenden Operationen um durchschnittlich 10 % erhöht werden kann (25). Dieser Paradigmenwechsel in der Therapie spiegelt sich in den jährlichen Raten der neoadjuvant behandelten Patientinnen des nachfolgend untersuchten Kollektivs wieder.

3.2.3 Operative Therapie

Alle 800 Patientinnen, die für die vorliegende Arbeit berücksichtigt wurden, erhielten eine modifiziert radikale Mastektomie, der sich in einigen Fällen eine simultane oder sekundäre Wiederaufbauplastik anschloss. Bei diesem Operationsverfahren wird der gesamte Brustdrüsenkörper inklusive der Pektoralisfaszie entfernt. Soweit der Tumor diese nicht infiltriert, werden die beiden Pektoralismuskeln belassen, andernfalls sollten sie zumindest teilweise reseziert werden. Zusätzlich wird eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt, die zunächst nur die Entfernung des I. und II. Lymphknotenlevels beinhaltet, also die Entfernung der axillären Lymphknoten bis an die Vena axillaris. Die Lymphonodektomie kann bis auf Level III ausgedehnt werden, falls makroskopisch axilläre Lymphknotenmetastasen zu erkennen sind (29).

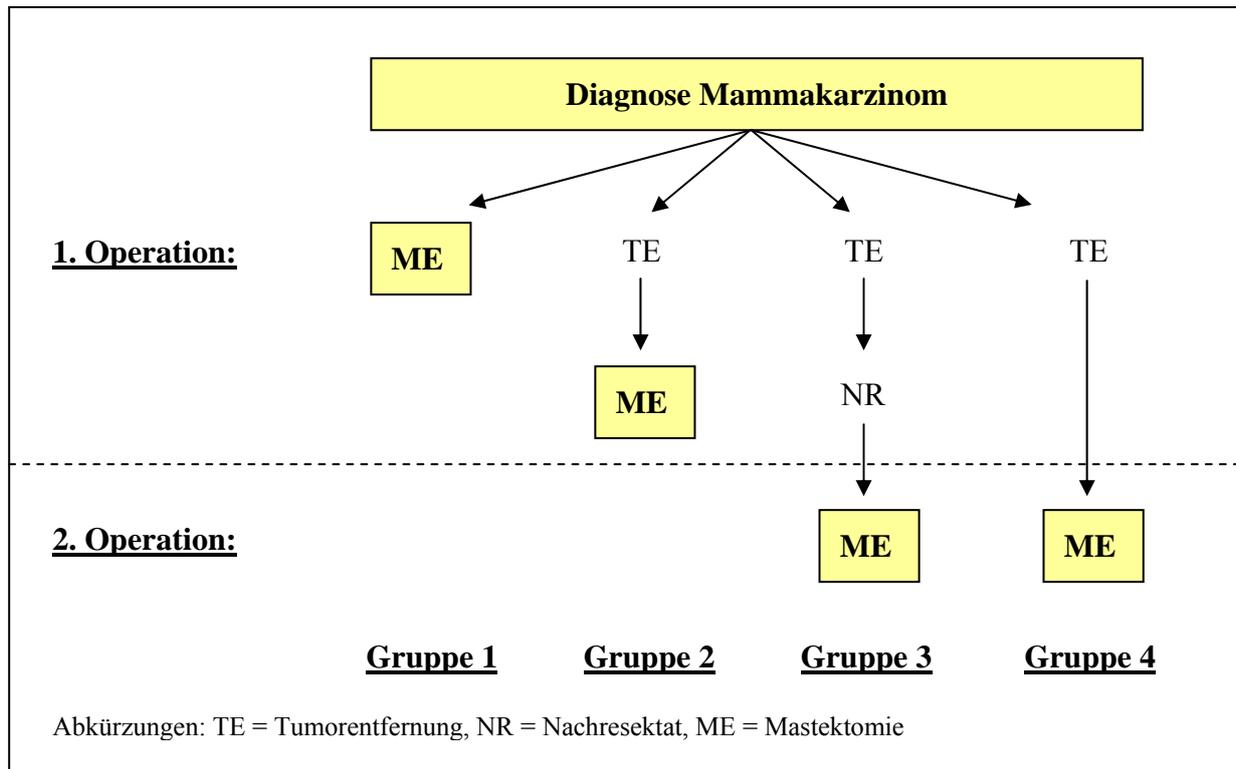
Aufgrund des Zeitpunktes der Mastektomie lässt sich das Patientinnenkollektiv rückblickend in vier Untergruppen einteilen.

Zur ersten Gruppe zählen Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Therapie nicht in Frage kam, die also bereits in der ersten Operation einzeitig mastektomiert wurden, weil die Kriterien zur Indikation einer brusterhaltenden Therapie schon zu Beginn der Behandlung nicht erfüllt wurden. Dies bedeutet, dass mindestens einer der folgenden Faktoren vorlag: ein im Verhältnis zum Brustvolumen zu großer Tumor, keine freie Beweglichkeit des Tumors gegenüber Muskulatur und Haut, Multifokalität des Tumors, eine nicht ausreichende mammographische Kontrollierbarkeit beispielsweise bei diffuser Mikroverkalkung, ausgedehnte in-situ-Anteile des Tumors, ein inflammatorisches Karzinom sowie Kontraindikation oder Ablehnung der Patientin gegenüber der bei brusterhaltender Therapie notwendigen postoperativen Strahlentherapie der Brust. Die Gruppe beinhaltet auch diejenigen Patientinnen, die prinzipiell einer brusterhaltenden Therapie hätten zugeführt werden können, die jedoch auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin hin, zum Beispiel aufgrund eines verstärkten Sicherheitsbedürfnisses, primär mastektomiert wurden (44, 53).

Die folgenden drei Gruppen beinhalten Patientinnen, bei welchen eine brusterhaltende Therapie zunächst angedacht war, die aber schließlich dennoch mastektomiert wurden, weil sich in der histologischen Untersuchung der primären Tumorresektate oder sekundären Nachresektate eine unvollständige Exzision ergab.

Wie schon die Patientinnen der ersten Gruppe wurden auch diejenigen der zweiten Gruppe einzeitig operiert. Präoperativ wurden diese Frauen sowohl über brusterhaltende Therapie als auch über Mastektomie aufgeklärt. Intraoperativ entschied dann der Operateur über die Notwendigkeit der Durchführung einer Mastektomie bei durch Schnellschnittverfahren nachgewiesenen nicht-tumorfreen Resektionsrändern der zunächst durchgeführten Tumorentfernung.

In der dritten und vierten Gruppe wurden die Patientinnen zweizeitig mastektomiert, das heißt einer ersten Operation zur Tumorentnahme folgte die Mastektomie erst in einer zweiten Operation. Hierbei schloss sich in der dritten Gruppe der Tumorentnahme bei nicht-tumorfreen Resektionsrändern ein Nachresektat an, welches jedoch ebenfalls Tumorbefall an den Schnittändern aufwies, so dass die Entscheidung zu einer zweiten Operation, der Mastektomie, getroffen wurde. Die vierte Gruppe hingegen setzt sich aus Patientinnen zusammen, bei welchen in einer ersten Operation der Tumor nur unvollständig entfernt und ohne folgendes Nachresektat die Mastektomie für eine zweite Operation veranschlagt wurde.

Abbildung 1: Durchführung der Mastektomie – Zeitigkeit der Operationen

Die Einstellung der Ärzteschaft bezüglich der Indikation zur Durchführung einer Mastektomie unterlag im Laufe der neunziger Jahre einem starken Wandel. Während bis etwa zum Jahre 1993 die brusterhaltende Therapie als eher experimentell anzusehen war, führte eine Reihe von Veröffentlichungen, allen voran die Arbeit von Veronesi aus dem Jahre 1990 (62) zu einem Umbruch in der operativen Therapie des Mammakarzinoms. Bereits Mitte der neunziger Jahre galten Mastektomie und brusterhaltende Therapie durch Publikation weiterer Studien sowie längere Follow-Ups als gleichberechtigt. Heutzutage ist die Brusterhaltung das Standardverfahren, sofern sie technisch möglich, eine sichere Komplettexzision gewährleistet und aus kosmetischer Sicht geeignet ist. Die in den letzten Jahren zunehmende Anwendung der neoadjuvanten Chemotherapie führte zudem durch präoperative Verringerung des Tumordurchmessers zu einem weiteren Anstieg der Rate brusterhaltend therapierbarer Karzinome.

Die folgende Abbildung veranschaulicht diesen Wandel durch Darstellung der prozentualen Verteilung der jeweils durchgeführten operativen Therapieformen in der Frauenklinik Großhadern im Verlauf der Jahre 1990 bis 2000 in einem gestapelten Diagramm (Quelle: Mammakarzinom-Datenbank der Frauenklinik der Universität München-Großhadern).

Abbildung 2: Wandel in der operativen Therapie des Mammakarzinoms im Klinikum Großhadern im Verlauf der Jahre 1990 bis 2000 (n = 1496)

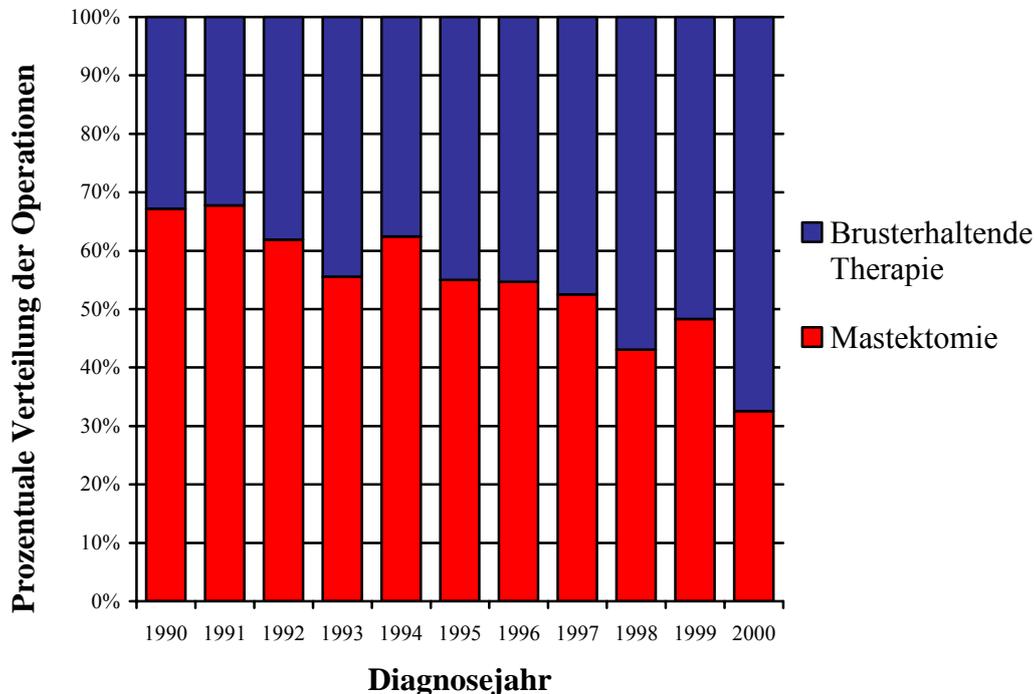


Tabelle 1: Absolute Zahlen der jeweils durchgeführten operativen Therapieformen

Diagnosejahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Mastektomie	90	82	65	55	83	71	76	74	62	85	57
Brusterhaltung	44	39	40	44	50	58	63	67	82	91	118

3.2.4 Beurteilung der Resektionsränder

Sämtliche Operationspräparate wurden dem Pathologischen Institut der Universität München übersandt, von diesem untersucht und befundet. Als bedeutendster Parameter des mikroskopischen Befundes zur Beurteilung der Resektionsränder war hierbei der kleinste Abstand des Tumors zum Schnitttrand, angegeben in Millimetern, anzusehen. Knappe Resektionsflächen sowie tumorbefallene Schnittländer wurden bei Primär- und Nachresektaten mit Hilfe eines Würfelmodells definiert. Bei Brustdrüsenamputationspräparaten war hingegen vor allem der kleinste ventrale, also der in Richtung der Haut

reichende Abstand, sowie der kleinste dorsale, also der in Richtung Muskelfaszie reichende Abstand, von Interesse.

Allgemein wird das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach der operativen Behandlung durch die R-Klassifikation beschrieben, die als Ergänzung der Erfassung der anatomischen Tumorausbreitung durch die TNM-Kategorien aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung von essentieller Wichtigkeit ist.

Hierbei bedeutet:

- RX = das Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden;
- R0 = es ist kein Residualtumor vorhanden;
- R1 = mikroskopisch kann Residualtumor nachgewiesen werden;
- R2 = makroskopisch kann Residualtumor nachgewiesen werden (61).

Konkret heißt dies im Falle der mikroskopischen Begutachtung der teilresezierten oder vollständigen Mammapräparate durch den Pathologen, dass eine sichere R0-Resektion erreicht wurde, wenn der kleinste Abstand des Tumors zum Resektionsrand mehr als einen Millimeter maß, also $R0 = RR > 1 \text{ mm}$. Ein Abstand von weniger als einem Millimeter, aber mehr als null Millimetern, ist formal auch R0. Daraus folgt, dass eine R1-Resektion erzielt wurde, falls sich der Tumor direkt an der Schnittkante befand, also $R1 = RR = 0 \text{ mm}$.

Bei dem für die vorliegende Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv wurde in keinem Fall intraoperativ noch makroskopisch sichtbarer Residualtumor belassen, der Resektionsstatus R2 ist somit für unsere Analyse nicht von Bedeutung.

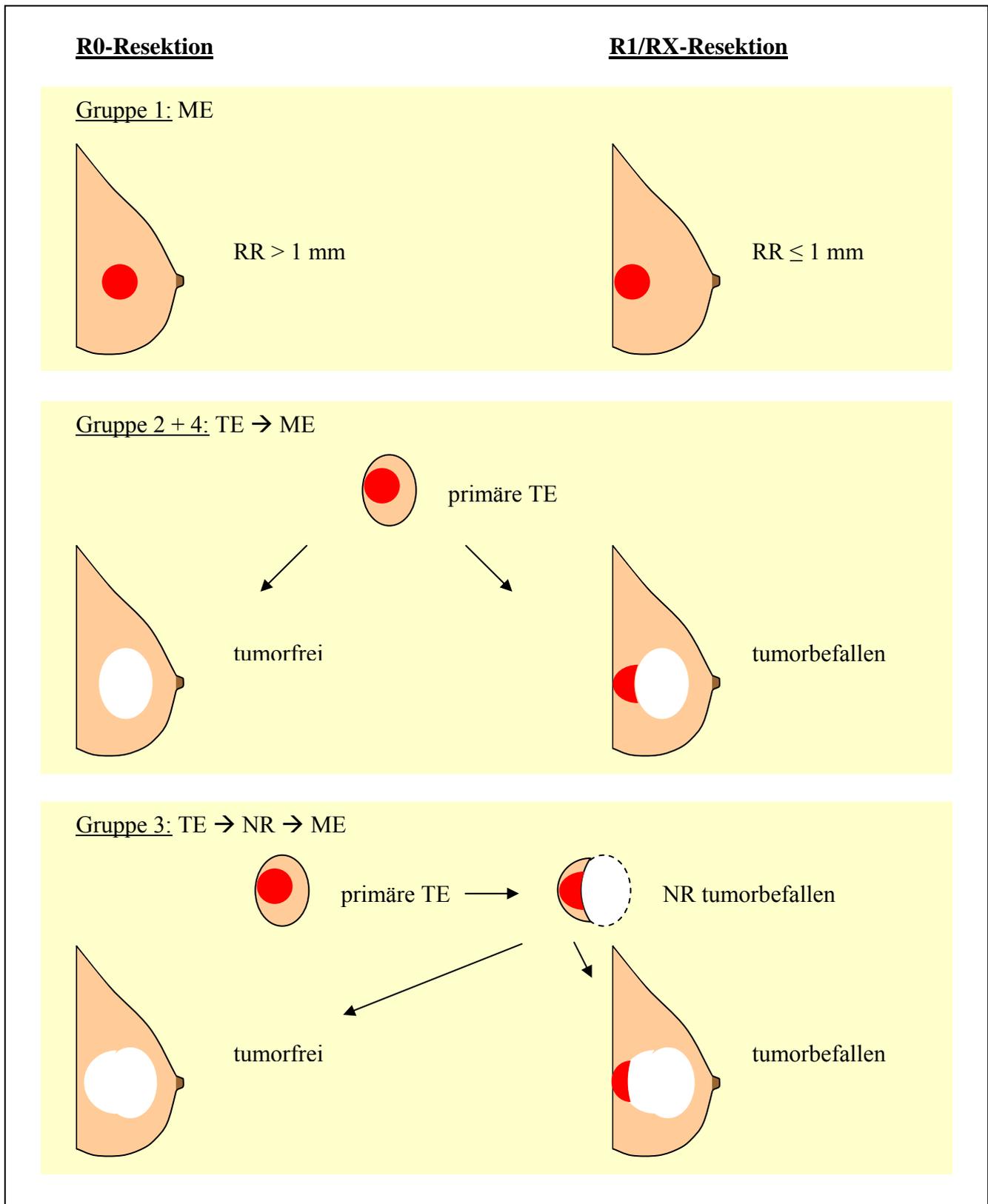
In etlichen Fällen war es jedoch dem Pathologischen Institut nicht möglich, das Vorhandensein von Residualtumor zu beurteilen. Dies entspricht einer RX-Resektion. Zu erklären ist dies bei einem Großteil der als RX klassifizierten Resektionen dadurch, dass im Falle einer primären Tumorentfernung mit eventuellem Nachresektat das Mastektomiepräparat eine nach dorsal geöffnete Tumorköhle aufwies. Der an die Tumorköhle angrenzenden Brustwand konnte dann keine sichere Tumorfreiheit zugesprochen werden, insbesondere dann, wenn bei der primären Tumorentfernung der dorsale Resektionsrand bereits als befallen bewertet wurde.

Letztendlich ist für die Beurteilung eines Resektionsrandes durch den Histologen im Hinblick auf das weitere operative Procedere die folgende Fragestellung entscheidend: Ist der

Schnitttrand tumorfrei, oder reicht der Tumor bis direkt an die Schnittfläche beziehungsweise beträgt der Abstand des Malignoms zum Resektionsrand einen Millimeter oder weniger? In den beiden letztgenannten Fällen muss nachreseziert oder abladiert werden. Die Nicht-Beurteilbarkeit eines Resektionsrandes wird hierbei gleichgesetzt mit dem Nicht-Erreichen des geforderten Mindestabstandes von einem Millimeter, da eine vollständige Tumorentfernung nicht sicher gewährleistet ist.

Für die spätere statistische Auswertung werden dementsprechend nur zwei Resektionstypen von Interesse sein: reine R0-Resektionen gegenüber "Nicht-R0"-Resektionen, im Folgenden R1/RX-Resektionen genannt. Wir haben es bei den R1/RX-Fällen mit drei Untergruppen zu tun: echte R1-Resektionen (Tumor befindet sich an der Schnittkante), knappe R0-Resektionen (der Abstand des Tumors zum Resektionsrand beträgt weniger als einen Millimeter) und RX-Resektionen (bei diesen liegen nicht beurteilbare Faktoren vor, zum Beispiel dorsal offene Tumorkhöhlen nach TE).

Abbildung 3: Beurteilung der Resektionsränder



3.2.5 Postoperative Therapie

Das essentielle Ziel eines kurativen Behandlungskonzeptes und somit aller adjuvanter Therapien ist es, alle bei der Operation möglicherweise nicht erfassten Tumorzellen sowie eventuell vorhandene, apparativ nicht nachweisbare Mikrometastasierungen zu erreichen und zu eliminieren, um somit das Rezidivrisiko auf ein Mindestmaß zu senken. Um dies zu gewährleisten, werden verschiedene Verfahren einzeln oder in Kombination eingesetzt. Dazu gehören die Strahlentherapie, die Chemotherapie und die Hormontherapie.

Die jeweiligen Indikationen und Vorgehensweisen der im Folgenden betrachteten Therapien waren aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes von elf Jahren (01.01.1990 bis 31.12.2000) einem steten Wandel unterworfen.

3.2.5.1 Adjuvante Strahlentherapie

Der Einsatz der Radiotherapie nach einer Mastektomie bewirkt eine Reduzierung der Rate klinisch aufspürbarer lokaler und regionärer Rezidive um zwei Drittel (19, 35, 65). Der lange Zeit bestehenden Diskussion über die Indikationen zur postoperativen Bestrahlung mastektomierter Patientinnen wurde 1999 mittels eines interdisziplinären Konsensus ein Ende gesetzt (54). Hiernach ist die Bestrahlung der Thoraxwand indiziert bei einem Tumorstadium T2 größer 3 cm, ebenso bei T3- und T4-Tumoren, bei einem knappen Resektionsrand < 5 mm, bei R1- und R2-Resektionen, bei Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa, bei Befall von mehr als 3 axillären Lymphknoten sowie altersabhängig bei Patientinnen, die jünger als 35 Jahre alt sind. Die regionären Lymphknoten werden elektiv dann bestrahlt, wenn pathohistologisch mehr als drei befallen sind, extrakapsulärer Befall nachweisbar ist, die Lymphknoten miteinander verbacken sind oder die Beteiligung nicht resezierter Lymphknoten klinisch oder mit bildgebenden Verfahren gesichert ist.

3.2.5.2 Adjuvante Chemotherapie

Der Nutzen der Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms ist inzwischen durch etliche Studien eindrucksvoll bewiesen, die im Jahre 1998 in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden (20). Nach wie vor stehen die einzelnen Therapie-Schemata im Mittelpunkt der Forschung. Folgerichtig haben sich im Untersuchungszeitraum große Variationen bezüglich der eingesetzten Therapieregime ergeben, weshalb auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Schemata an dieser Stelle verzichtet wird.

Grundsätzlich wird die Indikation zur Chemotherapie nicht abhängig von der Operation, sondern von Faktoren wie zum Beispiel Nodalstatus, Tumorgröße, Grading, Menopausenstatus und Alter der Patientin gestellt. Die Kriterien haben sich hierbei im Laufe der Jahre jedoch stark verändert. Während zu Beginn des Beobachtungszeitraumes dieser Studie bis etwa 1994 hauptsächlich nodalpositive, prämenopausale Patientinnen zumeist nach dem CMF-Schema (6 Zyklen Cyclophosphamid/ Methotrexat/ 5-FU) chemotherapiert wurden, erweiterte sich in der Folgezeit das Spektrum mehr und mehr auf nodalnegetive und postmenopausale Frauen, zudem wurden die Schemata zunehmend auf Anthrazykline und zuletzt auch Taxane umgestellt. Neuere Studien belegen inzwischen die Überlegenheit von anthrazyklinhaltigen Therapieschemata gegenüber denjenigen, die keine Anthrazykline enthalten (33). Der Einsatz von Taxanen ist bislang nur bei nodalpositiven Mammakarzinomen anerkannt.

3.2.5.3 Adjuvante endokrine Therapie

Endokrine Therapiemaßnahmen sind generell nur bei positivem Hormonrezeptorstatus des Tumors wirksam. Bezüglich der zusätzlichen Indikationsstellung hat sich im Laufe der Jahre jedoch auch in der Hormontherapie ein entscheidender Wechsel vollzogen. Während zunächst nur die nodalpositiven, postmenopausalen Patientinnen meist ausschließlich mit dem Antiöstrogen Tamoxifen behandelt wurden, welches nachweislich die 10-Jahresüberlebensrate anhebt (21), wurden später auch nodalnegetive prämenopausale Frauen unter Einsatz anderer Medikamente wie zum Beispiel GnRH-Analoga hormontherapiert. Der adjuvante Einsatz der heutzutage häufig empfohlenen Aromatasehemmer spielte im Kollektiv der vorliegenden Studie noch keine Rolle.

3.2.6 Metaphylaxe

Nach der operativen Primärtherapie wurden die Patientinnen zur weiteren Betreuung in die Obhut ihres behandelnden niedergelassenen Frauen- oder Hausarztes entlassen, jedoch mit der Bitte, an den Tumornachsorgeuntersuchungen gemäß den Empfehlungen zur Nachsorge des Münchner Tumorzentrums teilzunehmen (1), die in der onkologischen Sprechstunde der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurden. Hierbei erfolgte die erste postoperative Kontrolle der mastektomierten Patientinnen nach sechs Wochen, gefolgt von Tumornachsorgeuntersuchungen im Abstand von drei Monaten innerhalb der ersten drei Jahre. Im vierten und fünften Jahr fand die Nachsorge nur noch

halbjährlich, ab dem sechsten Jahr schließlich lediglich im Rahmen einer jährlichen Früherkennungsuntersuchung statt. Bei diesen Kontrollterminen standen Anamnese und körperliche Untersuchung sowie die Beurteilung der jährlich geforderten Mammographie der kontralateralen Brust im Mittelpunkt des Interesses.

3.2.7 Pathomorphologie des Mammakarzinoms

3.2.7.1 Histologie

Sämtliche Tumorresektate und Mammaamputationspräparate wurden vom Pathologischen Institut der Universität München histologisch untersucht und nach der modifizierten WHO-Klassifikation der nicht-invasiven und invasiven Mammakarzinome von 1981 klassifiziert. In der vorliegenden Analyse werden nur invasive Karzinome mit in die Betrachtung einbezogen. Hierbei ist das invasiv duktales Karzinom der häufigste Tumortyp, gefolgt vom invasiv lobulären, medullären, tubulären, muzinösen und papillären Karzinom (46).

3.2.7.2 Stadieneinteilung des Tumors gemäß der TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung der Mammakarzinome erfolgte nach der TNM-Klassifikation, die 1950 von der UICC (*Union Internationale contre le Cancer*, heute *International Union against Cancer*) übernommen und seitdem stets weiterentwickelt wurde. Im Jahre 2003 wurde von Singletary et al. (56) die sechste Auflage der TNM-Klassifikation vorgelegt. Da sich der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Analyse jedoch auf den Zeitraum von 1990-2000 beschränkt, wurde die bis dahin gültige Version der TNM-Klassifikation verwendet, die auf einem im Jahre 1989 getroffenen Konsens zwischen der UICC und dem AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) beruht (3).

TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer:

pT-Komponente: Ausdehnung des Primärtumors

- pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT 0 kein Anhalt für Primärtumor
- pT is Carcinoma in situ
- pT 1 Tumor bis 2,0 cm in größter Ausdehnung

- pT 1a Tumor bis 0,5 cm
- pT 1b Tumor 0,5 bis 1,0 cm
- pT 1c Tumor 1,0 bis 2,0 cm
- pT 2 Tumor mehr als 2,0, aber nicht mehr als 5,0 cm in größter Ausdehnung
- pT 3 Tumor mehr als 5,0 cm in größter Ausdehnung
- pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
 - pT 4a mit Ausdehnung auf Brustwand
 - pT 4b mit Ödem, Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen
 - pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
 - pT 4d inflammatorisches Karzinom
- **pN-Komponente: Regionäre Lymphknotenmetastasen**
- pN X regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN 0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
 - pN 1a nur Mikrometastasen (keine > 0,2 cm)
 - pN 1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine > 0,2 cm
 - pN 1b i Metastasen in 1-3 Lymphknoten, davon mindestens eine 0,2 cm, aber alle < 2,0 cm
 - pN 1b ii Metastasen in ≥ 4 Lymphknoten, davon mindestens eine 0,2 cm, aber alle < 2,0 cm
 - pN 1b iii Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknoten-kapsel hinaus (alle < 2,0 cm in größter Ausdehnung)
 - pN 1b iv Metastasen in Lymphknoten ≥ 2 cm größter Ausdehnung
- pN 2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
- pN 3 Metastasen in Lymphknoten entlang der ipsilateralen Arteria mammaria interna
- **pM-Komponente: Fernmetastasen**
- pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM 0 keine Fernmetastasen
- pM 1 Fernmetastasen

Die Consensus Conference schlägt eine Alternative zum pN-Status vor, bei der die operativ entfernten, tumorbefallenen Lymphknoten berücksichtigt werden (10). Hierbei wird unterteilt in keine befallenen Lymphknoten, ein bis drei, vier bis neun sowie zehn oder mehr Lymphknotenmetastasen.

Beide Alternativen wurden in der vorliegenden Auswertung angewandt.

3.2.7.3 Grading

Das histopathologische Grading ist fester Bestandteil der Abschätzung des Malignitätsgrades zur prognostischen Beurteilung invasiver Mammakarzinome. Die Einteilung erfolgt anhand der geläufigen Modifikation des von Bloom und Richardson (5) vorgeschlagenen Gradings durch Elston und Ellis (22). Hierbei werden die Kriterien Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate semiquantitativ beurteilt und mit bestimmten Scorewerten versehen. Aus dem Summenscore ergibt sich dann die Zugehörigkeit zu

- G1: gut differenziert, geringer Malignitätsgrad
- G2: mäßig differenziert, mäßiger Malignitätsgrad oder
- G3: schlecht differenziert, hoher Malignitätsgrad.

GX bedeutet, dass der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden konnte.

3.2.7.4 Hormonrezeptorstatus

Im Rahmen der Primärdiagnostik des invasiven Mammakarzinoms ist entsprechend der therapeutischen Konsequenz die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus obligat. Da sich die Nachweismethoden im Laufe der Jahre verändert haben, ist in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus mittels unterschiedlicher Verfahren nicht auszuschließen. Der ehemalige Standard der biochemischen Bestimmung, in der Hormonrezeptoren als positiv gewertet wurden, wenn eine Konzentration von mehr als 20 fmol/mg vorlag, wurde zunehmend vom immunhistochemischen Verfahren abgelöst, welches einen Prozentsatz von mindestens 10 % positiver Zellen als Grenzwert verlangt. Beiden Verfahren ist gemein, dass der Hormonrezeptorstatus als positiv gewertet wird, wenn Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren positiv getestet wurden. Hormonrezeptorpositivität eines Tumors gilt als positiver prädiktiver Faktor für die antihormonelle Therapie, somit ist der Bestimmung des Hormonrezeptorstatus auch eine prognostische Bedeutung zueigen.

3.2.8 Rezidive

Das erneute Auftreten einer Brustkrebserkrankung kann in folgenden Formen stattfinden (16):

3.2.8.1 Lokalrezidiv

Das Wiederauftreten des Malignoms an der Thoraxwand, im Muskel (hierzu zählen Mm. pectoralis sowie die Faszien von M. serratus lateralis und M. obliquus externus), im subkutanen Fettgewebe oder der darüber liegenden Haut der ipsilateralen Mastektomienarbe in Form einer oder mehrerer Verdickungen, Knötchen oder Plaqueformationen wird als Lokalrezidiv bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wird der klassische Begriff des lokalen Rezidivs etwas ausgedehnt und umfasst außer der oben genannten Definition auch lokoregionäre Rezidive (siehe Definition im Kapitel 3.2.8.3.). Ursächlich für diese Begriffserweiterung ist, dass aus den untersuchten Akten nicht immer klar hervorgeht, welche Rezidivart vorlag. So konnte zum Beispiel ein sehr laterales Thoraxwandrezidiv oft nicht klar von einem sehr medialen Axillarezidiv abgegrenzt werden.

Das Lokalrezidiv in genannter Begriffsdefinition ist Hauptgegenstand der Betrachtung und Analyse dieser Studie.

3.2.8.2 Regionäres Rezidiv

Per definitionem wird unter einem regionären Rezidiv die in zeitlichem Abstand zum Abschluss der Primärtherapie gestellte Diagnose von ipsilateralen Lymphknoten-Metastasen in der Axilla, der supra- oder infraklavikulären Region oder entlang der Mammaria-interna-Gefäße verstanden.

3.2.8.3 Lokoregionäres Rezidiv

Manifestiert sich der wieder aufgetretene Tumor sowohl in der ipsilateralen Thoraxwand oder näheren Umgebung der Operationsnarbe als auch in einer oder mehreren der oben genannten Lymphknotenstationen, wird dies in der Regel als lokoregionäres Rezidiv bezeichnet.

3.2.8.4 Fernmetastasen

Der Begriff Fernmetastasen umfasst alle Tumorabsiedlungen, die außerhalb der oben angeführten Lokalisationen auftreten.

3.2.8.5 Diagnose und Therapie von Lokalrezidiven

Wie schon in der Diagnostik des Primärtumors, muss auch der Verdacht auf ein Tumorrezidiv zunächst histologisch gesichert werden.

Ist die Diagnose bestätigt, richtet sich die Therapieform nun in erster Linie nach der Operabilität des Rezidivs. Angestrebt wird eine komplette Exzision des Tumors. Möglichst routinemäßig sollte diese mit einer postoperativen Radiatio kombiniert werden, da hierdurch die lokale Tumorkontrollrate erhöht werden kann. Bei Inoperabilität ist die Bestrahlungsbehandlung das Therapieverfahren der Wahl (55).

3.2.9 Statistik

3.2.9.1 Datenrekrutierung

Als Quelle zur Rekrutierung der in der vorliegenden Studie ausgewerteten Daten von 800 an Brustkrebs erkrankten und mastektomierten Patientinnen diente die Mammakarzinom-Datenbank der Frauenklinik der Universität München-Großhadern, die permanent aktualisiert wird. Die Datenbank enthält Daten von Patientinnen, die wegen einer Brustkrebserkrankung intra muros primär therapiert wurden. Außer den personenbezogenen Daten der Patientinnen werden sämtliche relevanten Parameter der malignen Brusterkrankung erfasst sowie die Verlaufsbeobachtung, soweit möglich, dokumentiert. Zusätzlich zu den invasiven Mammakarzinomen werden hier auch in-situ-Karzinome aufgenommen, die in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht berücksichtigt wurden.

3.2.9.2 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe der Computersoftware SPSS Version 12.0.1 (*Statistical Product and Service Solution*, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Das Patientinnenkollektiv wurde hierzu zunächst in zwei Untergruppen aufgeteilt. Dabei wurden diejenigen Patientinnen, bei denen durch Mastektomie eine R0-Resektion erzielt werden konnte, in eine Gruppe eingeteilt. Die andere Gruppe enthält die übrigen Patientinnen, also diejenigen mit R1/RX-Resektion nach der in Kapitel 3.2.4. diskutierten Definition.

In einem ersten Schritt wurde die deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs sowie der beiden Untergruppen erhoben und so die jeweiligen Charakteristika herausgearbeitet.

Im nächsten Schritt wurde dann für die Gesamtgruppe das jeweilige "outcome", also der Krankheitsausgang der Patientinnen, in Form einer univariaten Analyse verschiedener Faktoren anhand Kaplan-Meier-Überlebensschätzungen (41) dargestellt und miteinander verglichen. Die hierfür gewerteten "events" bzw. Ereignisse waren die lokalen Rezidive. Durch anschließende Durchführung des Log-Rank-Testes (34), dem Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche, wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Einflussfaktoren hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos ermittelt.

Das Ergebnis eines statistischen Signifikanztestes wird als „p-Wert“ bezeichnet. In der vorliegenden Analyse wird das Signifikanzniveau für einen p-Wert von kleiner oder gleich 0,05 definiert (51), ein p-Wert von $< 0,001$ gilt als hochsignifikant.

Zusätzlich wurden multivariate Analysen durchgeführt. Anwendung fand zum Einen die binäre logistische Regression, deren Grundidee die statistische Beurteilung des Zusammenhangs zwischen einer nominalen dichotomen abhängigen Variable (Resektionsstatus R0 oder R1/RX) und ein oder mehrerer unabhängiger Variablen ist. Zum Anderen wurde die Regressionsanalyse nach Cox (15) verwendet, die dem Vergleich der Wertigkeit und der Unabhängigkeit einzelner Parameter im Hinblick auf das Lokalrezidivrisiko dient. Unterschiedliche Einflussfaktoren wie zum Beispiel Patientinnenalter, Tumorstadium, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Lymphangiosis carcinomatosa oder postoperative Therapie wurden hierbei in die Berechnungen einbezogen. Auch in diesen Analysen wurden Rezidive des Mammakarzinoms als Ereignis gewertet.

4 Ergebnisse

Die vorliegende Analyse umfasst die Daten von 800 Patientinnen, die im Zeitraum von 1990 bis 2000 aufgrund eines histologisch gesicherten invasiven Mammakarzinoms in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Großhadern mastektomiert wurden. Von diesem Kollektiv ausgeschlossen wurden Patientinnen mit der Diagnosestellung Carcinoma in situ, mit einem okkulten oder bereits metastasierten Tumor sowie diejenigen Patientinnen, die sich bereits einer Voroperation in einem anderen Haus als Großhadern unterzogen hatten.

Eine in den nachfolgenden Betrachtungen von 800 abweichende Gesamtzahl „n“ erklärt sich durch fehlende Daten oder eventuell nicht durchgeführte Untersuchungen. Diese Abweichung ist stets so gering, dass es zu keinen bedeutsamen Verschiebungen kommt. Prozentuale Angaben beziehen sich im Folgenden grundsätzlich auf die Gesamtzahl $n = 800$. Liegt den jeweiligen Berechnungen eine für die entsprechende Auswertung verfügbare andere Gesamtzahl n zugrunde, so ist dies explizit vermerkt. Aus rechentechnischen Gründen können in den Tabellen Rundungsdifferenzen in Höhe von $\pm 0,1 \%$ auftreten.

Die Primärcharakteristika des Gesamtkollektivs werden in der folgenden Tabelle hinsichtlich Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Parameter dargestellt.

Tabelle 2: Primärcharakteristika des Gesamtkollektivs, $n = 800$

Charakteristika	Anzahl $n = 800$	Prozent (%)
Alter		
Median (Min - Max)	58 (25 - 92)	
Endokriner Status		
Prämenopausal	215	26,9
Postmenopausal	585	73,1
Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie (\triangleq ypT) und folgender OP	(n = 51)	
ypT 0	1	2,0
ypT is	3	5,9
ypT 1	5	9,8
ypT 2	11	21,6
ypT 3	16	31,3
ypT 4	15	29,4

Fortsetzung Tabelle 2: Primärcharakteristika des Gesamtkollektivs, n = 800

Charakteristika	Anzahl n = 800	Prozent (%)
Tumorstadium nach direkter OP	(n = 749)	
pT 1	229	30,6
pT 2	353	47,1
pT 3	82	10,9
pT 4	85	11,4
Lokalisation		
Rechts	379	47,4
Links	385	48,1
Beidseits	36	4,5
Histologie		
Invasiv duktal	710	88,8
Invasiv lobulär	62	7,7
Seltenere histologische Typen	28	3,5
Grading		
G1	45	5,6
G2	454	56,7
G3	295	36,9
Fehlend	6	0,8
Hormonrezeptorstatus		
Positiv	613	76,6
Negativ	178	22,3
Unbekannt	9	1,1
Lymphknotenstatus		
pN 0	335	41,9
pN 1	430	53,7
pN 2	22	2,8
pN X	13	1,6
Lymphangiosis carcinomatosa		
Nein	633	79,1
Ja	167	20,9
Multifokalität		
Solitär	571	71,4
Multifokal	229	28,6
Hautinfiltration		
Nein	682	85,2
Ja	118	14,8
Skelettmuskelinfiltration		
Nein	767	95,9
Ja	33	4,1

Fortsetzung Tabelle 2: Primärcharakteristika des Gesamtkollektivs, n = 800

Charakteristika	Anzahl n = 800	Prozent (%)
Resektionsstatus		
R0	578	72,2
R1/RX	222	27,8
Neoadjuvante Chemotherapie		
Nein	749	93,6
Ja	51	6,4
Operative Therapie		
Primäre Mastektomie	197	24,6
Einzeitige Mastektomie	419	52,4
Mehrzeitige Mastektomie	184	23,0
Adjuvante Therapie		
<i>Radiotherapie</i>		
Nein	580	72,5
Ja	220	27,5
<i>Chemotherapie</i>		
Nein	455	56,9
Ja	345	43,1
<i>Hormontherapie</i>		
Nein	399	49,9
Ja	401	50,1

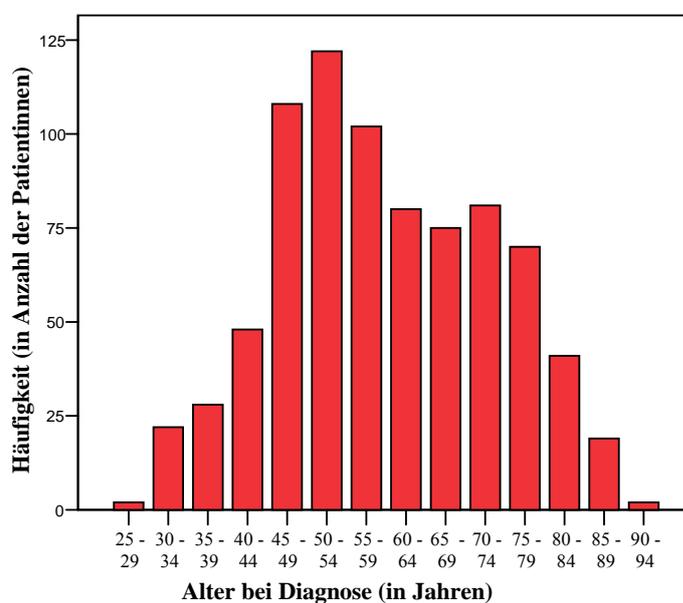
Obwohl das Vorliegen eines Carcinoma in situ wie auch das Vorliegen eines okkulten Karzinoms jeweils Ausschlusskriterien für das Kollektiv dieser Studie darstellen, finden sich in der vorangehenden Tabelle insgesamt vier Fälle dieser Klassifikation. Dies erklärt sich durch einen Tumorrückgang nach präoperativ verabreichter systemischer Therapie bei Patientinnen, die bei Diagnosestellung die Aufnahmekriterien der vorliegenden Analyse erfüllten. Beschrieben wurde das Phänomen der Tumorgrößenabnahme und sogar Komplettremission bei neoadjuvanter Chemotherapie unter anderem durch die NSABP-B-18-Studie (25), deren Ergebnisse entscheidend zum zunehmenden Einsatz neoadjuvanter Therapien beitrugen.

4.1 Beschreibung der Patientinnen

4.1.1 Altersverteilung

Der Altersmedian des Gesamtkollektivs beträgt 58 Jahre. Die jüngste Patientin war bei Diagnosestellung 25 Jahre, die älteste 92 Jahre alt. Die meisten Krebserkrankungen der weiblichen Brust traten zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr auf (28,1 %), gefolgt von dem fünften (19,5 %), siebten (19,4 %) und achten (18,9 %) Lebensjahrzehnt. Lediglich 7,8 % waren älter als 80 Jahre, wohingegen nur 6,6 % der Patientinnen jünger als 40 Jahre alt waren.

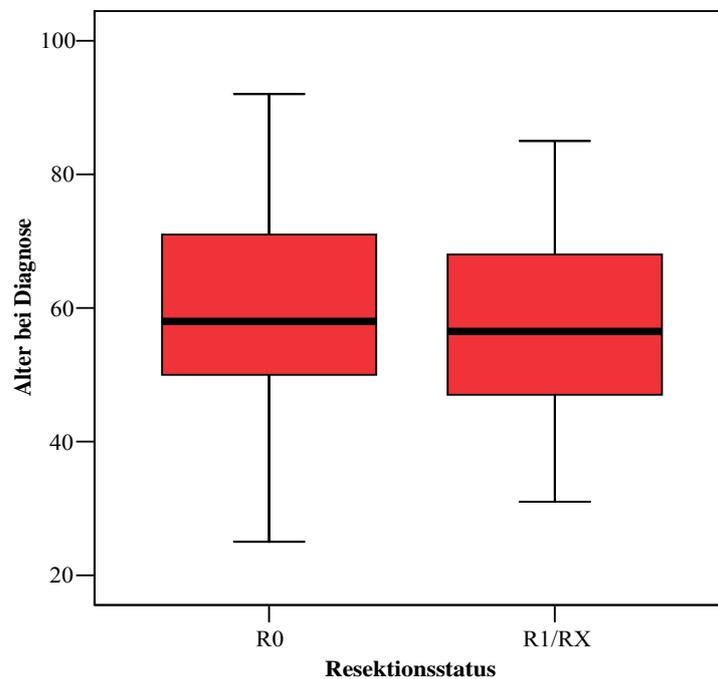
Abbildung 4: Altersverteilung bei Diagnosestellung in 5-Jahresschritten



Das Teilkollektiv, bei welchem eine R0-Resektion erreicht wurde, war im Median 58,0 Jahre alt (Minimum 25, Maximum 92 Jahre). Die Patientinnen, die R1/RX-reseziert wurden, zählten dagegen im Median 56,5 Lebensjahre (Minimum 31, Maximum 85 Jahre).

In der nachfolgenden Abbildung erfolgt eine Darstellung der Altersverteilung, getrennt nach dem Resektionsstatus, in einem Boxplot-Diagramm. Die als „Box“ bezeichneten Rechtecke umfassen 50 Prozent aller Patientinnen der entsprechenden Resektionsgruppe. Sie setzen sich jeweils aus dem oberen und dem unteren Quartil zusammen. Innerhalb der Box beschreibt eine horizontale Linie den Median, während die horizontalen Linien ober- sowie unterhalb der Box das maximale bzw. minimale Alter festlegen.

Abbildung 5: Boxplotdarstellung der Altersverteilung bei Diagnosestellung getrennt nach Resektionsstatus



4.1.2 Endokriner Status

Zum Zeitpunkt der Operation befanden sich 215 Patientinnen in der Prämenopause, 585 Frauen gaben zum Zeitpunkt der Primärdiagnose an, keine Periodenblutungen mehr zu haben. Somit hatte rund jede vierte Frau des Gesamtkollektivs zum Diagnosezeitpunkt das Klimakterium noch nicht durchlaufen. Bezüglich des Menopausenstatus ermittelte sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Resektionsgruppen ($p = 0,342$).

Tabelle 3: Endokriner Status, $p = 0,342$

Endokriner Status	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Prämenopausal	215 (26,9 %)	150 (26,0 %)	65 (29,3 %)
Postmenopausal	585 (73,1 %)	428 (74,0 %)	157 (70,7 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.2 Beschreibung der Malignome

4.2.1 Tumorstadium

Hinsichtlich des Tumorstadiums ergab sich im Gesamtkollektiv folgende Verteilung: Im Stadium 1 befanden sich mit 29,3 % knapp ein Drittel der Frauen (234), davon 3,8 % im Stadium pT1a, 6,8 % im Stadium pT1b und 18,8 % im Stadium pT1c. Der größte Anteil entfiel mit 45,5 % der Patientinnen (364) auf das Stadium pT2. Etwa ein Achtel der Frauen befanden sich jeweils im Stadium pT3 (12,3 %; 98) und pT4 (12,5 %; 100). Das Vorhandensein von insgesamt 4 Fällen im Stadium pT0 bzw. pTis erklärt sich durch medikamentöse Tumorreduktion nach einer neoadjuvant durchgeführten Chemotherapie.

Bei Betrachtung der einzelnen Tumorstadien beider Resektionskollektive fällt auf, dass annähernd drei Viertel der Patientinnen mit den Stadien pT1 und pT2 eine R0-Resektion erhalten haben, während nur etwa ein Viertel der Tumore R1/RX-reseziert wurde. Patientinnen mit einem Tumor im Stadium pT3 oder pT4 erhielten hingegen nur um knapp ein Fünftel häufiger eine R0- als eine R1/RX-Resektion.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied für beide Patientinnenkollektive ($p < 0,001$). Tabelle 4 stellt das Tumorstadium im Überblick dar.

Tabelle 4: Verteilung der Tumorgröße in der TNM-Klassifikation, $p < 0,001$

Tumorstadium	Anzahl gesamt	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
pT0	1 (0,1 %)	1 (100 %, n = 1)	0 (0 %, n = 1)
pTis	3 (0,4 %)	3 (100 %, n = 3)	0 (0 %, n = 3)
pT1a	30 (3,8 %)	22 (73,3 %, n = 30)	8 (26,7 %, n = 30)
pT1b	54 (6,8 %)	42 (77,8 %, n = 54)	12 (22,2 %, n = 54)
pT1c	150 (18,8 %)	116 (77,3 %, n = 150)	34 (22,7 %, n = 150)
pT2	364 (45,5 %)	277 (76,1 %, n = 364)	87 (23,9 %, n = 364)
pT3	98 (12,3 %)	59 (60,2 %, n = 98)	39 (39,8 %, n = 98)
pT4	100 (12,5 %)	58 (58,0 %, n = 100)	42 (42,0 %, n = 100)
Gesamt	800 (100 %)	578 (72,3 %, n = 800)	222 (27,7 %, n = 800)

4.2.2 Lokalisation der Tumore

Die bei den 800 Patientinnen des Gesamtkollektivs diagnostizierten Mammakarzinome verteilen sich bezüglich der Lokalisation wie folgt: In 379 Fällen fand sich der Tumor auf der rechten Seite, 385 mal wurde das Malignom hingegen auf der linken Seite entdeckt. Bei 36 Frauen waren beide Brüste befallen. In der nachfolgenden Arbeit beziehen sich die Tumorangaben bei beidseitigem Befall auf das jeweils größere Karzinom.

4.2.3 Histologie

Die operativ entfernten Tumore wurden histopathologisch untersucht und als invasiv duktales bzw. invasiv lobuläres Karzinom oder solche mit Anteilen beider vorgenannter Karzinomtypen klassifiziert. Bei wenigen Patientinnen fanden sich auch seltenere histologische Subtypen wie beispielsweise muzinöse, tubuläre und papilläre Karzinome. Ein diagnostiziertes Carcinoma in situ galt als Ausschlusskriterium für unser Kollektiv.

Am häufigsten wurde der feingewebliche Typ des invasiv duktales Karzinoms festgestellt. Dieser lag in 710 Fällen vor (88,8 %), wovon 515 R0-, 195 hingegen R1/RX-reseziert wurden. Das invasiv lobuläre Karzinom macht mit 62 Fällen nur 7,7 % der Karzinomgesamtmenge aus, die Verteilung R0- zu R1/RX-Resektion stellte sich hierbei mit 40 zu 22 dar. Die restlichen 3,5 % oder 28 Fälle setzten sich aus selteneren histologischen Typen zusammen, lediglich 5 dieser Tumore wurden dabei R1/RX-reseziert. Bezüglich der Histologie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Resektionsgruppen ($p = 0,488$).

4.2.4 Grading

Die Karzinome wurden dem histologischen Grading nach der von Bloom und Richardson begründeten Methode folgendermaßen zugeordnet: Über die Hälfte der Neoplasien (56,8 %) entsprachen dem Malignitätsgrad G2, das heißt sie waren mäßig differenziert. In 5,6 % der Fälle fanden sich gut differenzierte Geschwülste (G1), 36,9 % der Tumoren waren jedoch schlecht differenziert, wiesen also den hohen Malignitätsgrad G3 auf. Bei sechs Patientinnen wurde der Differenzierungsgrad des Primärtumors nicht bestimmt. Ein signifikanter Unterschied ergab sich in der Klassifikation mit den drei Ausprägungen G1, G2 und G3 nicht ($p = 0,073$).

Tabelle 5: Verteilung des Tumorgrading, $p = 0,021$

Grading	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
G1	45 (5,6 %)	33 (5,7 %)	12 (5,4 %)
G2	454 (56,8 %)	341 (59,0 %)	113 (50,9 %)
G3	295 (36,9 %)	199 (34,4 %)	96 (43,2 %)
Fehlend	6 (0,8 %)	5 (0,9 %)	1 (0,5 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

Wenn jedoch Tumore mit niedrigen und mittlerem Malignitätsgrad zusammengefasst und gemeinsam den G3-Tumoren gegenübergestellt werden, unterscheiden sich die Gruppen im Chi-Quadrat-Test signifikant voneinander ($p = 0,021$).

4.2.5 Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus wird als negativ bezeichnet, falls sowohl der Östrogen- als auch der Progesteronrezeptorstatus negativ getestet wurde, und als positiv betrachtet, falls entweder der Östrogen- oder der Progesteronrezeptorstatus positiv bestimmt wurde. In unserem Kollektiv konnte der Rezeptorstatus bei 791 Patientinnen bestimmt werden, bei 9 Patientinnen (1,1 %) fehlt aus unbekanntem Gründen die Bestimmung. Dabei ergab sich folgende Verteilung: bei 613 Frauen wurde das Tumorgewebe positiv auf Hormonrezeptoren getestet, dies entspricht zusammen mit den Fällen mit unbekanntem Rezeptorstatus 77,8 % des Gesamtkollektivs; bei 178 Patientinnen (22,2 %) konnte kein positiver Status für Östrogen- oder Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden. Bezogen auf die einzelnen Resektionsgruppen ergab sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied ($p = 0,342$).

Tabelle 6: Hormonrezeptorstatus, $p = 0,342$

Hormonrezeptorstatus	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Positiv / Unbekannt	622 (77,8 %)	452 (78,2 %)	170 (76,6 %)
Negativ	178 (22,2 %)	126 (21,8 %)	52 (23,4 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.2.6 Lymphknotenstatus

4.2.6.1 Anzahl der entfernten Lymphknoten bei der Primäroperation

Bei den Patientinnen, deren Daten in der vorliegenden Arbeit verwertet wurden, konnten im Median 17 axilläre Lymphknoten entfernt werden. Minimal waren es zwei, maximal 52 Lymphknoten. Bei 19 Frauen (2,4 %) ist die Anzahl der entfernten Lymphknoten aus den vorhandenen Unterlagen nicht zu ersehen.

Am häufigsten, nämlich in 59,4 % der Fälle (entspricht 475 Patientinnen) wurden 11 – 20 Lymphknoten entfernt, bei rund einem Viertel der Frauen (26,6 % bzw. 213 Patientinnen) sogar 21 – 30 Lymphknoten. In 7,3 % der Fälle (58 Frauen) wurden 1 – 10 Lymphknoten entnommen, die Entnahme von mehr als 30 Lymphknoten erfolgte schließlich nur noch bei 35 Patientinnen (4,4 %).

4.2.6.2 Lymphknotenbefall nach der TNM-Klassifikation

Knapp zwei Fünftel (41,9 % oder 335 Patientinnen) des Gesamtkollektivs zeigten keine Tumoraussaat in die axillären Lymphknoten und wurden somit als nodalnegativ eingestuft (pN 0). Ein positiver Lymphknotenstatus wurde hingegen bei 56,5 % der Frauen (452) festgestellt. Bei 13 Frauen war der Nodalstatus in den Akten nicht vermerkt (pN X), dies sind in der Regel Patientinnen, bei denen keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde.

In der folgenden Tabelle lässt sich das Ergebnis der pathomorphologischen Untersuchung anhand der Klassifikation durch das TNM-System ablesen:

Tabelle 7: Lymphknotenbefall nach der TNM-Klassifikation, $p < 0,001$

Lymphknotenstatus	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
pN 0	335 (41,9 %)	266 (46,0 %)	69 (31,1 %)
pN 1	430 (53,8 %)	293 (50,7 %)	137 (61,7 %)
pN 1a	37 (4,6 %)	27 (4,7 %)	10 (4,5 %)
pN 1b	393 (49,1 %)	266 (46,0 %)	127 (57,2 %)
<i>pN 1b i</i>	110 (13,8 %)	80 (13,8 %)	30 (13,5 %)
<i>pN 1b ii</i>	35 (4,4 %)	21 (3,6 %)	14 (6,3 %)
<i>pN 1b iii</i>	166 (20,8 %)	109 (18,9 %)	57 (25,7 %)
<i>pN 1b iiiv</i>	82 (10,3 %)	56 (9,7 %)	26 (11,7 %)

Fortsetzung Tabelle 7: Lymphknotenbefall nach der TNM-Klassifikation, $p < 0,001$

pN 2	22 (2,8 %)	9 (1,6 %)	13 (5,9 %)
pN X	13 (1,6 %)	10 (1,7 %)	3 (1,4 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

In 53,8 % der Fälle konnte man Tochtergeschwülste in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten vorfinden (pN 1), wobei in 4,6 % nur Mikrometastasen kleiner 0,2 cm (pN 1a) zu sehen waren. In den übrigen Fällen bestanden Metastasen, bei denen zumindest eine einen Durchmesser von mehr als 0,2 cm aufwies (pN 1b). 1-3 Lymphknoten von einer Größe zwischen 2 Millimetern und 2 Zentimetern fand man bei 13,8 % des Kollektivs (pN 1b i), 4 oder mehr solcher Metastasen bei 4,4 % (pN 1b ii). Bei einem knappen Fünftel (20,8 %) der Fälle mit Metastasen diesen Durchmessers war bereits die Lymphknotenkapsel durchbrochen (pN 1b iii). In 10,3 % wiesen die Absiedlungen einen Durchmesser von mehr als 2 Zentimetern auf (pN 1b iv). Untereinander oder an andere Strukturen fixierte Metastasen (pN 2) fand man in 2,8 % der Fälle. Der Vergleich beider Resektionskollektive ergab einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

4.2.7 Lymphangiosis carcinomatosa

Alle Patientinnen wurden auf eine kontinuierliche Ausbreitung des Karzinoms in den Lymphgefäßen hin untersucht. Bei 633 Patientinnen (79,1 %) konnte im Resektat mikroskopisch keine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden, bei 167 Patientinnen (20,9 %) wurde hingegen ein Lymphgefäßeinbruch im Tumorgewebe festgestellt. Die beiden Resektionsgruppen unterscheiden sich bezüglich der Lymphgefäßinvasion signifikant voneinander ($p = 0,008$).

Tabelle 8: Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors, $p = 0,008$

Lymphangiosis c.	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Ja	167 (20,9 %)	107 (18,5 %)	60 (27,0 %)
Nein	633 (79,1 %)	471 (81,5 %)	162 (73,0 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.2.8 Multifokalität

In 229 Fällen (28,6 %) lag der Tumor jeweils multifokal vor. Circa ein Viertel (26,3 %) der R0-resezierten Tumore wies Multifokalität auf, gegenüber etwa einem Drittel (34,7 %) der R1/RX-resezierten Tumore. Erwartungsgemäß berechnete sich im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied ($p = 0,012$).

Tabelle 9: Multifokalität, $p = 0,012$

Multifokalität	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Solitär	571 (71,4 %)	426 (73,7 %)	145 (65,3 %)
Multifokal	229 (28,6 %)	152 (26,3 %)	77 (34,7 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.2.9 Hautinfiltration

Bei einem Siebtel der Patientinnen (14,8 %) infiltrierte der Tumor zum Zeitpunkt der Operation bereits die Haut. Dies war bei 13,0 % der R0-resezierten und 19,4 % der R1/RX-resezierten Tumore der Fall. Beide Kollektive unterschieden sich signifikant voneinander ($p = 0,016$).

Tabelle 10: Hautinfiltration, $p = 0,016$

Hautinfiltration	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Ja	118 (14,8 %)	75 (13,0 %)	43 (19,4 %)
Nein	682 (85,2 %)	503 (87,0 %)	179 (80,6 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.2.10 Skelettmuskelinfiltration

Eine Skelettmuskelinfiltration wurde bei etwa jeder 25. Patientin (4,1 %) nachgewiesen. Während hiervon weniger als ein Hundertstel des R0-Kollektivs betroffen war, zeigten etwa ein Achtel der R1/RX-resezierten Patientinnen eine Infiltration der Muskulatur. Der Unterschied zwischen beiden Resektionsgruppen fiel entsprechend hochsignifikant aus ($p < 0,001$).

Tabelle 11: Skelettmuskelinfiltration, $p < 0,001$

Skelettmuskelinfiltration	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Ja	33 (4,1 %)	4 (0,7 %)	29 (13,1 %)
Nein	767 (95,9 %)	574 (99,3 %)	193 (86,9 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.2.11 Resektionsstatus

Nach Tumorektomie, einer eventuellen Nachresektion und den schließlich in allen Fällen durchgeführten Mastektomien folgte stets eine histologische Untersuchung des Resektionsrandes des Operationspräparates hinsichtlich eines Tumorbefalls. Es wurde eine Einteilung vorgenommen, die den Absetzungsrand bezüglich eines Malignombefalls beurteilt. Diese unterscheidet einen sicher tumorfreien Resektionsrand mit einem Abstand des Tumors zur Schnittfläche von einem Millimeter oder mehr, entsprechend einer R0-Resektion, einen tumorfreien Absetzungsrand, dem sich die bösartigen Veränderungen bis auf einen Millimeter nähern (dies entspricht formal R0, nach unserer in Kapitel 3.2.4. genannten Definition aber bereits einer R1/RX-Resektion), sowie einen Resektionsrand, der durch das invasive Karzinom befallen ist, entsprechend einer R1-Resektion. Eine weitere Kategorie RX bedeutet, dass es nicht möglich war, das histologische Vorhandensein von Residualtumor zu beurteilen, zum Beispiel bei einem Mastektomiepräparat mit einer nach dorsal geöffneten Tumorköhle. In einigen der untersuchten Fälle folgte ein Nachresektat oder eine Mastektomie auf eine vorangehend als formal R0 eingestufte Resektion. Dieser Folgeeingriff beruht auf dem Ermessen des Operateurs, wenn bereits intraoperativ unklar erscheint, ob das Malignom vollständig entfernt werden konnte, oder ob Tumorreste verblieben sind. Die Korrelation von Resektionsstatus des primären Resektats zu Resektionsstatus des Nachresektats bzw. der Mastektomie wird im Folgekapitel untersucht.

Die nachfolgende Tabelle gewährt einen Überblick über den Status der Resektionsränder der primär entnommenen Tumorsektate bzw. der primär durchgeführten Mastektomien:

Tabelle 12: Resektionsstatus der primären Tumorresektate bzw. primären Mastektomien

Resektionsstatus	Anzahl	Prozent (%)
RX / nicht beurteilbar	24	3,0 %
R0 (RR > 1 mm)	229	28,6 %
R0 (0 mm < RR ≤ 1 mm)	194	24,3 %
R1 (RR = 0 mm)	351	43,9 %
Kein Tumor	2	0,3 %
Gesamt	800	100 %

In der vorliegenden Arbeit beschränkt sich die Klassifikation des Resektionsstatus auf die beiden Ausprägungen R0 und R1/RX. Eine Erläuterung zu dieser Reduktion auf zwei Resektionszustände findet sich im Kapitel 3.2.4. "Beurteilung der Resektionsränder".

Bei 126 Patientinnen (15,8 %) wurden innerhalb der Primäroperation ein oder mehrere Nachresektate entnommen. Diese ergaben in 31 Fällen (24,6 %, n = 126) eine R0-Resektion, in 95 Fällen (75,4 %, n = 126) wurde die Resektion als R1/RX klassifiziert.

Knapp die Hälfte unseres Kollektivs (419 Frauen, 52,4 %) erhielt die Mastektomie einzeitig in der Primäroperation nach einer zunächst durchgeführten Tumorektomie. Hier fanden sich in der histopathologischen Untersuchung 273 R0-Resektionen (65,2 %, n = 419) gegenüber 146 R1/RX-Tumorentfernungen (34,8 %, n = 419). Ein Überblick über den Resektionsstatus der Nachresektate aus der Primäroperation findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Resektionsstatus der in der Primäroperation entnommenen Nachresektate

Resektionsstatus	Anzahl	Prozent (%)
<i>Nachresektat nach TE</i>		
R0	31	24,6 %
R1/RX	95	75,4 %
Gesamt	126	100 %
<i>Mastektomie nach TE</i>		
R0	273	65,2 %
R1/RX	146	34,8 %
Gesamt	419	100 %

Einer zweiten Operation zur Durchführung der Ablatio mussten sich 175 Frauen (21,9 %) unterziehen, bei 9 Patientinnen (1,1 %) fand die Amputation sogar erst in einer dritten oder weiteren Operation statt. Wird nur das Teilkollektiv betrachtet, bei dem die Mastektomie nicht während der Primäroperation durchgeführt wurde, so ergibt sich für 169 Frauen (91,8 %, n = 184) der Resektionsstatus R0, für 15 Patientinnen (8,2 %, n = 184) R1/RX.

Tabelle 14: Resektionsstatus der in einer Folgeoperation durchgeführten Mastektomien

Resektionsstatus	Anzahl	Prozent (%)
R0	169	91,8 %
R1/RX	15	8,2 %
Gesamt	184	100 %

Nach Abschluss der operativen Therapie und Betrachtung des jeweils letzten histopathologisch untersuchten Operationspräparates ergibt sich für das Gesamtkollektiv folgender Resektionsstatus: Bei 578 Frauen (72,3 %) erfolgte die Mastektomie durch eine R0-Resektion, dagegen wurde bei 222 Patientinnen (27,8 %) der Tumor R1/RX-reseziert.

Tabelle 15: Abschließender Resektionsstatus des Patientinnenkollektivs

Resektionsstatus	Anzahl	Prozent (%)
R0	578	72,3 %
R1/RX	222	27,8 %
Gesamt	800	100 %

4.2.12 Korrelation von Resektionsstatus der Primärresektate zu Resektionsstatus der Folgeresektate bzw. der Mastektomie

In einigen der untersuchten Fälle folgte einer als R0 eingestuften Tumorentfernung ein R1/RX-klassifiziertes Nachresektat bzw. eine R1/RX-Mastektomie. Aus der folgenden Tabelle ist ersichtlich, wie oft die jeweiligen Resektionsstatus von Primär- und Folgeresektaten korrelieren.

Tabelle 16: Korrelation des Resektionsstatus von Primär- zu Folgeresektaten

Resektionsstatus	ME ohne Resttumor	ME mit mikroskop. Resttumor	ME mit makroskop. Resttumor	Gesamt
Primärresektat R0	62	19	4	85
Sekundärresektat R0	30	6	0	36

Bei 85 Patientinnen folgte eine Mastektomie auf ein als R0 eingestuftes Primärresektat. Hierbei bestätigte sich in 62 Fällen der in der Primäroperation festgestellte Resektionsstatus, was einer Korrelation von 73 % entspricht. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei etwas mehr als einem Viertel der Frauen, die zunächst als R0 eingestuft wurden, noch Resttumor vorhanden war. Bei den vier Fällen mit makroskopischem Tumorrest handelt es sich vermutlich um vorher bekannte bifokale Tumoren. Bei den Sekundärresektaten findet sich bei einem Sechstel der R0-resezierten Patientinnen noch Tumorgewebe im Mastektomiepräparat. Diese Zahlen demonstrieren, dass der zunächst festgestellte und der endgültige Resektionsstatus zwar tendenziell korrelieren, dass aber auch eine R0-Resektion keine Tumorfreiheit garantiert. Ein operativer Folgeeingriff nach zunächst durchgeführter R0-Resektion ist daher legitim.

4.3 Neoadjuvante Chemotherapie

Als Primärtherapie erhielten 51 Frauen aus unserem Kollektiv zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie und wurden erst im weiteren Verlauf der Behandlung mastektomiert. Alle übrigen Patientinnen wurden primär operiert. Die besondere Betrachtung des Resektionsstatus ergibt in diesem Fall keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,447$).

Tabelle 17: Primärtherapie, $p = 0,447$

Primärtherapie	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Neoadjuvante CT	51 (6,4 %)	36 (6,2 %)	15 (6,8 %)
Operation	749 (93,6 %)	542 (93,8 %)	207 (93,2 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

Der bereits in Kapitel 3.2.2 beschriebene Paradigmenwechsel in der Therapie des Mammakarzinoms mit steigendem Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie ab 1997

spiegelt sich auch in den Zahlen der vorliegenden Studie. Von den insgesamt 51 präoperativ systemisch therapierten Patientinnen erhielten über zwei Drittel diese Therapieform in den Jahren 1997 bis 2000.

Tabelle 18: Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie im Wandel der Zeit

Diagnosejahr	Primärtherapie Operation	Primärtherapie Chemotherapie
1990 (n = 90)	98,9 % (89)	1,1 % (1)
1991 (n = 82)	100 % (82)	0,0 % (0)
1992 (n = 65)	98,5 % (64)	1,5 % (1)
1993 (n = 55)	94,5 % (52)	5,5 % (3)
1994 (n = 83)	96,4 % (80)	3,6 % (3)
1995 (n = 71)	95,8 % (68)	4,2 % (3)
1996 (n = 76)	96,1 % (73)	3,9 % (3)
1997 (n = 74)	95,9 % (71)	4,1 % (3)
1998 (n = 62)	87,1 % (54)	12,9 % (8)
1999 (n = 85)	78,8 % (67)	21,2 % (18)
2000 (n = 57)	86,0 % (49)	14,0 % (8)
Gesamt (n= 800)	93,6 % (749)	6,4 % (51)

4.4 Operative Therapie

Allen 800 Patientinnen dieser Studie ist gemein, dass sie zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt der Brustkrebs-Therapie eine Mastektomie erhalten haben. Bei etwa einem Viertel dieser Frauen (197 oder 24,6 %) wurde die Ablatio primär geplant und durchgeführt, bei den restlichen 603 Patientinnen (75,4 %) hingegen wurde zunächst versucht, den Tumor lokal, also brusterhaltend, zu entfernen. Aufgrund nicht-tumorfreier Resektionsränder dieser Tumorektomien wurden die Mammaamputationen dann in einem nächsten Schritt vorgenommen. Dies geschah bei circa der Hälfte der Frauen (419 oder 52,4 %) ebenfalls innerhalb der ersten Operationssitzung, sodass insgesamt 616 Frauen (77,0 %) eine einzeitige Brustamputation erhielten. Ein Nachresektat wurde in der Primäroperation bei fast jeder sechsten Patientin (126 oder 15,8 %) entnommen, in 58 Fällen (7,3 %) fiel direkt nach der Tumorektomie die Entscheidung für eine Mastektomie in einer zweiten Operation. Insgesamt

wurde die Mastektomie bei etwa einem Fünftel der Patientinnen zweizeitig durchgeführt (175 oder 21,9 %), 9 Frauen (1,1 %) wurden erst in einer dritten oder weiteren Operation abladiert.

Tabelle 19: Zeitpunkt der Durchführung der Mastektomie

Mastektomie (ME)	Anzahl	Prozent (%)
Primäre Mastektomie	197	24,6 %
Primäre Tumorektomie (TE)	603	75,4 %
ME nach TE in 1. OP	419	52,4 %
ME nach TE in 2. OP	175	21,9 %
ME nach TE in ≥ 3 . OP	9	1,1 %
Gesamt	800	100 %

4.5 Postoperative Therapie

Eine adjuvante Therapie wurde bei 76,0 % des Patientinnenkollektivs durchgeführt. Bei rund einem Viertel der Frauen (24,0 %, 192) wurde auf ärztliches Anraten hin oder wegen Ablehnung seitens der Patientin keine weitere Therapie durchgeführt.

4.5.1 Adjuvante Radiatio

Insgesamt erhielten 220 Patientinnen (27,5 %) eine postoperative Bestrahlung. Bei 534 Frauen (66,8 %) wurde keine Indikation zur Radiatio gestellt, 12 Patientinnen (1,5 %) lehnten diese Form der adjuvanten Therapie ab. In den Akten von 34 Patientinnen (4,3 %) konnten keine Angaben bezüglich einer Strahlentherapie gefunden werden. Bei Patientinnen mit R1/RX-reseziertem Tumor wurde eine Bestrahlung nahezu doppelt so oft (40,5 %) vorgenommen wie bei denjenigen mit R0-Resektion (22,5 %). Erwartungsgemäß zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven ($p < 0,001$).

Tabelle 20: Adjuvante Strahlentherapie, $p < 0,001$

Adjuvante Radiatio	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Ja	220 (27,5 %)	130 (22,5 %)	90 (40,5 %)
Nein	580 (72,5 %)	448 (77,5 %)	132 (59,5 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.5.2 Adjuvante Chemotherapie

Postoperativ erhielten 43,1 % der Frauen des Kollektivs eine Chemotherapie, in 56,9 % der Fälle wurde auf diese adjuvante Maßnahme verzichtet. Erwartungsgemäß wurde ein höherer Prozentsatz der Frauen mit "unsauberen" Resektionsrändern, also mit R1/RX-Resektion, chemotherapiert. Entsprechend ergab sich im Chi-Quadrat-Test ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Tabelle 21: Adjuvante Chemotherapie, $p < 0,001$

Adjuvante Chemotherapie	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Ja	345 (43,1 %)	223 (38,6 %)	122 (55,0 %)
Nein	455 (56,9 %)	355 (61,4 %)	100 (45,0 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.5.3 Adjuvante endokrine Therapie

Etwa die Hälfte aller mastektomierten Patientinnen (50,1 %) erhielt im Anschluss an die Operation eine Hormontherapie. Die beiden Resektionsgruppen unterscheiden sich bezüglich der postoperativen endokrinen Therapie nicht signifikant voneinander ($p = 0,073$).

Tabelle 22: Adjuvante Hormontherapie, $p = 0,073$

Adjuvante Hormontherapie	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Ja	401 (50,1 %)	280 (48,4 %)	121 (54,5 %)
Nein	399 (49,9 %)	298 (51,6 %)	101 (45,5 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

4.6 Postoperative Verlaufsbeobachtung der Patientinnen

Im Folgenden wird der postoperative Verlauf der Mammakarzinom-Patientinnen hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven nach erfolgter operativer Therapie dargestellt. Mittels Kaplan-Meier-Kurven wird die Untergliederung in Teilkollektive graphisch vorgenommen und auf einzelne Einflussfaktoren wie zum Beispiel Alter, Menopausenstatus, Resektionsstatus, Tumorgröße, Grading, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus oder Lymphangiosis carcinomatosa hin untersucht. Der Vorteil der Kaplan-Meier-Methode besteht darin, dass die Beobachtungsintervalle nicht fest vorgegeben, sondern durch Ereignisse, in unserem Fall durch das Auftreten eines Lokalrezidivs, definiert sind. Ein neues Zeitintervall wird also dadurch festgelegt, dass eine Patientin ein Wiederauftreten des Brustkrebses erleidet. Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die Patientin weiterhin gesund bleibt, falls sie bis zum Beginn des neuen Zeitintervalls noch kein Lokalrezidiv entwickelt hat. Die Gesamtwahrscheinlichkeit, dass an einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Lokalrezidiv entstanden ist, lässt sich dann als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten darstellen.

Ein Überblick über das Follow-Up des Gesamtkollektivs findet sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 23: Follow-Up des Gesamtkollektivs

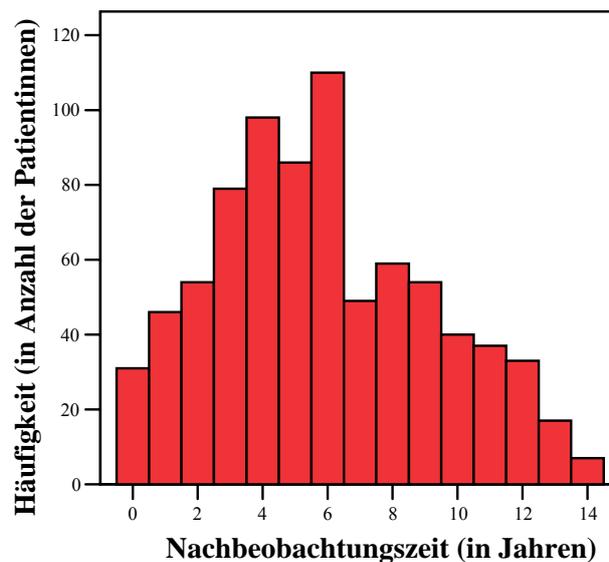
Charakteristika	Anzahl n = 800	Prozent (%)
Lokalrezidiv		
Nein	695	86,9
Ja	105	13,1
Fernmetastasen		
Nein	558	69,8
Ja	242	30,2
Todesfall		
Tumorassoziiert	185	23,1
Tumorunabhängig	81	10,1
Tod aus unbekannter Ursache	53	6,6
Lebt	481	60,2

4.6.1 Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum

Die Nachbeobachtungszeit, also die Zeit zwischen Operationsdatum und letzter Nachsorgeuntersuchung beziehungsweise Ausscheiden aus der Nachbeobachtung durch Wohnungsortwechsel oder Tod, im Folgenden auch Follow-Up genannt, erstreckte sich längstens bis September 2005. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 67 Monate (5,6 Jahre), wobei das kürzeste Follow-Up 3 Tage, das längste hingegen 171 Monate (14,3 Jahre) dauerte. Von 800 Patientinnen waren nach 5 Jahren noch 55 %, nach 10 Jahren noch knapp 14 % der Krankengeschichten verfolgbar. 21 % der Kasus waren "lost to follow-up" innerhalb der ersten drei Jahre. Die postoperativen Nachbeobachtungszeiträume der beiden Resektionskollektive unterschieden sich im Log-Rank-Test signifikant voneinander ($p = 0,035$).

Tabelle 24: Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum, $p = 0,035$

Postoperative Nachbeobachtung	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
0-12 Monate	51 (6,4 %)	37 (6,4 %)	14 (6,3 %)
13-24 Monate	46 (5,8 %)	34 (5,9 %)	12 (5,4 %)
25-36 Monate	73 (9,1 %)	51 (8,8 %)	22 (9,9 %)
37-48 Monate	86 (10,8 %)	51 (8,8 %)	35 (15,8 %)
49-60 Monate	95 (11,9 %)	72 (12,5 %)	23 (10,4 %)
61-72 Monate	96 (12,0 %)	73 (12,6 %)	23 (10,4 %)
73-84 Monate	79 (9,9 %)	47 (8,1 %)	32 (14,4 %)
85-96 Monate	56 (7,0 %)	44 (7,6 %)	12 (5,4 %)
97-108 Monate	53 (6,6 %)	40 (6,9 %)	13 (5,9 %)
109-120 Monate	54 (6,8 %)	42 (7,3 %)	12 (5,4 %)
>120 Monate	111 (13,9 %)	87 (15,1 %)	24 (10,8 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)
Median	67,1 Monate	67,5 Monate	66,2 Monate
Minimum	0,1 Monate	0,1 Monate	0,3 Monate
Maximum	171,6 Monate	171,3 Monate	171,6 Monate

Abbildung 6: Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs (n = 800) in Jahren

4.6.2 Todesfälle im Nachbeobachtungszeitraum

Im Laufe der Nachbeobachtung verstarben zwei Fünftel der Patientinnen (319 oder 40,0 %). 58 % der Todesfälle (n = 319) waren hierbei karzinomassoziiert. Ein unmittelbarer Zusammenhang von Tumor und Todesursache konnte bei etwa drei Vierteln (73,1 %) der verstorbenen Patientinnen mit R1/RX-Resektion, aber nur bei rund der Hälfte (51,8 %) der Todesfälle aus dem R0-Kollektiv gesehen werden. Die Betrachtung der Todesursachen unter Einbeziehung des Resektionsstatus ergab einen signifikanten Unterschied (p = 0,003).

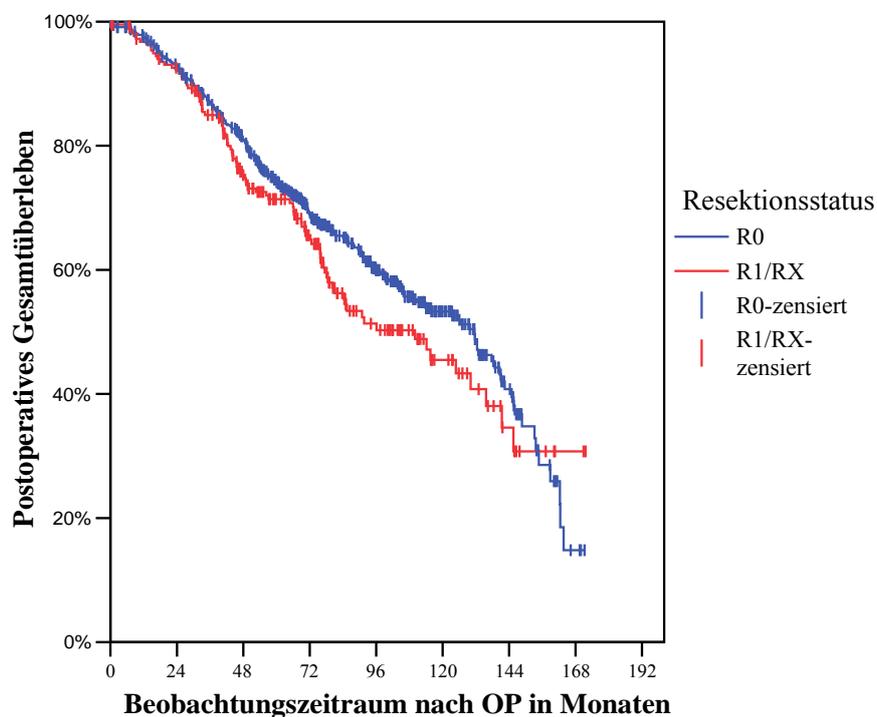
Tabelle 25: Todesursachen im Nachbeobachtungszeitraum (n = 319), p = 0,003

Primärtherapie	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Tod tumorabhängig	185 (58,0 %)	117 (51,8 %)	68 (73,1 %)
Tod aus anderer Ursache	81 (25,4 %)	68 (30,1 %)	13 (14,0 %)
Tod aus unbekannter Ursache	53 (16,6 %)	41 (18,1 %)	12 (12,9 %)
Gesamt	319 (100 %)	226 (100 %)	93 (100 %)

Die folgende Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Kurven beider Resektionskollektive dar. Der Log-Rank-Test ergab hier keinen signifikanten Unterschied (p = 0,167). Der Überlebensmedian lag im R0-Kollektiv bei 131 Monaten, im R1/RX-Kollektiv hingegen bei

110 Monaten. Die 95%-Konfidenzintervalle erstreckten sich dabei von 116 bis 147 Monaten (R0) bzw. von 82 bis 138 Monaten (R1/RX). Es konnte eine 5-Jahresüberlebensrate von 74 % und eine 10-Jahresüberlebensrate von 53 % für das R0-Kollektiv sowie eine 5-Jahresüberlebensrate von 71 % und eine 10-Jahresüberlebensrate von 45 % für das R1/RX-Kollektiv ermittelt werden. Die Gesamt-Überlebensrate in unserem Kollektiv lag bei 73 % nach fünf und 51 % nach zehn Jahren.

Abbildung 7: Postoperatives Gesamtüberleben, $p = 0,167$



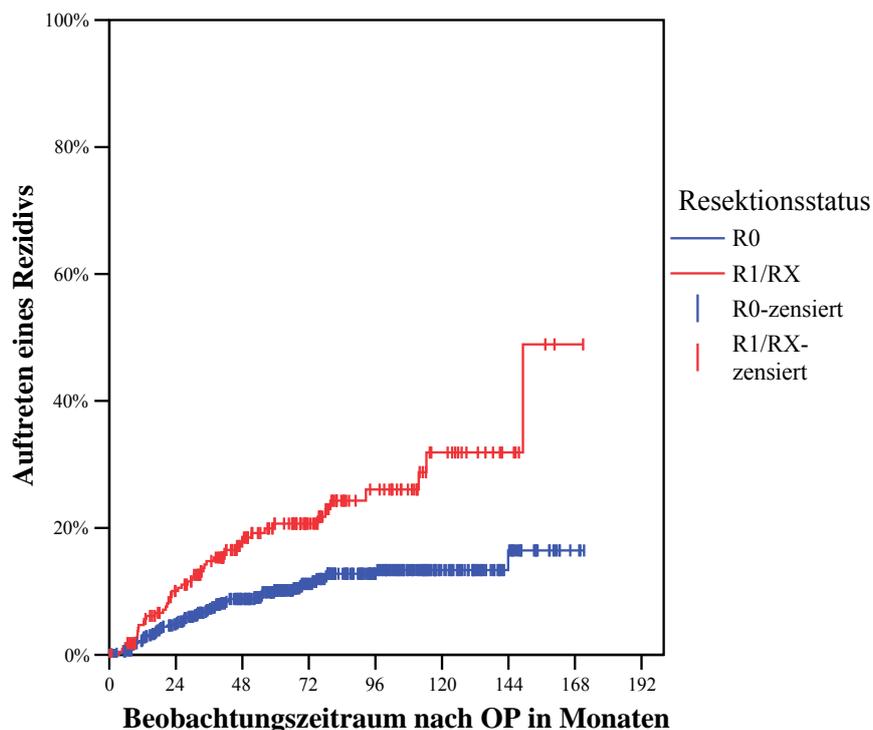
4.6.3 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Bei 105 der untersuchten 800 Patientinnen (13,1 %) kam es im Krankheitsverlauf zum Auftreten eines lokalen Erstrezidivs. Ein knappes Drittel (31,6 %) der Frauen verstarb, ohne dass zuvor ein Lokalrezidiv diagnostiziert wurde, 55,3 % der Patientinnen blieben frei von erneutem Tumorbefall. Die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs unterscheidet sich in den beiden Resektionsgruppen signifikant voneinander ($p < 0,001$).

Tabelle 26: Auftreten eines Lokalrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum, $p < 0,001$

Lokalrezidiv	Anzahl gesamt (%)	Anzahl R0 (%)	Anzahl R1/RX (%)
Ja	105 (13,1 %)	59 (10,2 %)	46 (20,7 %)
Nein	442 (55,3 %)	331 (57,3 %)	111 (50,0 %)
Tod ohne Lokalrezidiv	253 (31,6 %)	188 (32,5 %)	65 (29,3 %)
Gesamt	800 (100 %)	578 (100 %)	222 (100 %)

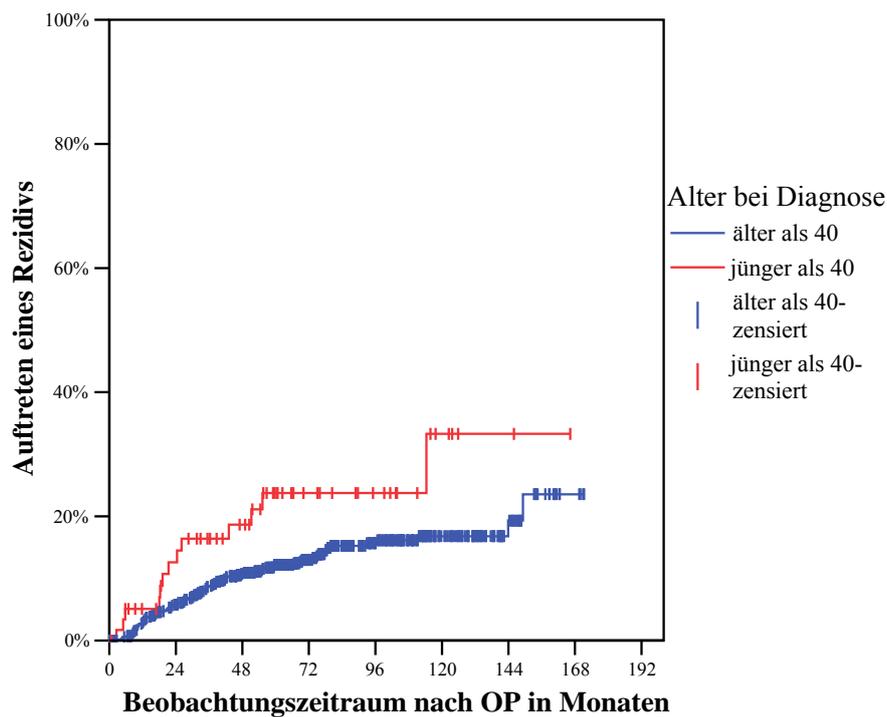
Die folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Resektionsgruppen in Bezug auf die Entstehung eines lokalen Erstrezidivs. Im Log-Rank-Test ermittelte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,001$). Für das Kollektiv der R0-resezierten Patientinnen errechnete sich nach der Kaplan-Meier-Methode eine 5-Jahresrezidivfreiheitsrate von 90 %. In der R1/RX-Resektionsgruppe zeigte sich hingegen eine 5-Jahresrezidivfreiheitsrate von 79 %. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ließ sich eine Lokalrezidivfreiheitsrate von 87 % für die ersten fünf und 81 % für die ersten zehn postoperativen Jahre berechnen.

Abbildung 8: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Resektionsstatus, $p < 0,001$ 

4.6.4 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen

Die beiden nachfolgenden Kurven stellen den Einfluss des Alters auf das Auftreten eines Lokalrezidivs dar. Zu Zwecken der Anschaulichkeit wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt: Patientinnenalter bis einschließlich 40 Jahre ($n = 60$, 13 Events) und älter als 40 Jahre ($n = 740$, 92 Events). Für das Kollektiv der Bis-40-jährigen ergab sich eine Rezidivfreiheitsrate von 76 % für die ersten postoperativen fünf Jahre, für die Patientinnen, die älter als 40 Jahre sind, konnte eine 5-Jahresrezidivfreiheitsrate von 88 % ermittelt werden. Erwartungsgemäß ergab sich zwischen den beiden Überlebenskurven ein signifikanter Unterschied ($p = 0,025$).

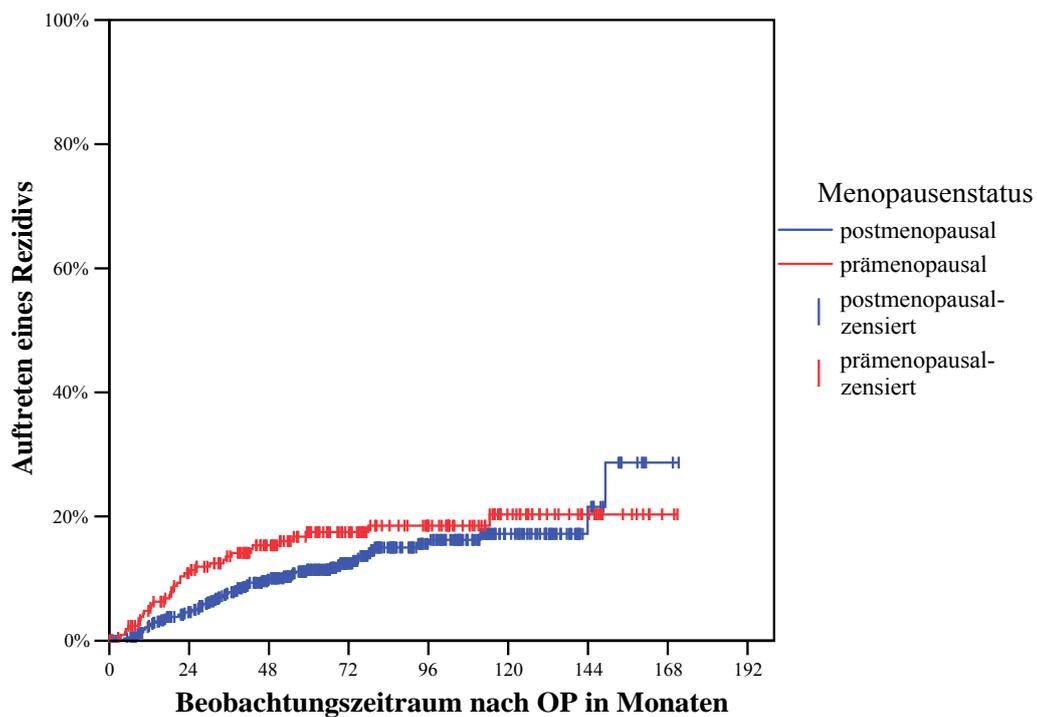
Abbildung 9: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Alter, $p = 0,025$



4.6.5 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Menopausenstatus der Patientinnen

Von insgesamt 215 prämenopausalen Patientinnen entwickelten 35 ein Lokalrezidiv, die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate beträgt hier 83 %. In der Gruppe der postmenopausalen Frauen waren 70 Lokalrezidive zu verzeichnen (n = 585), innerhalb des postoperativen 5-Jahreszeitraumes traten hier bei 89 % der Patientinnen keine Rezidive auf. Die beiden Menopausenkollektive unterscheiden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant voneinander (p = 0,152).

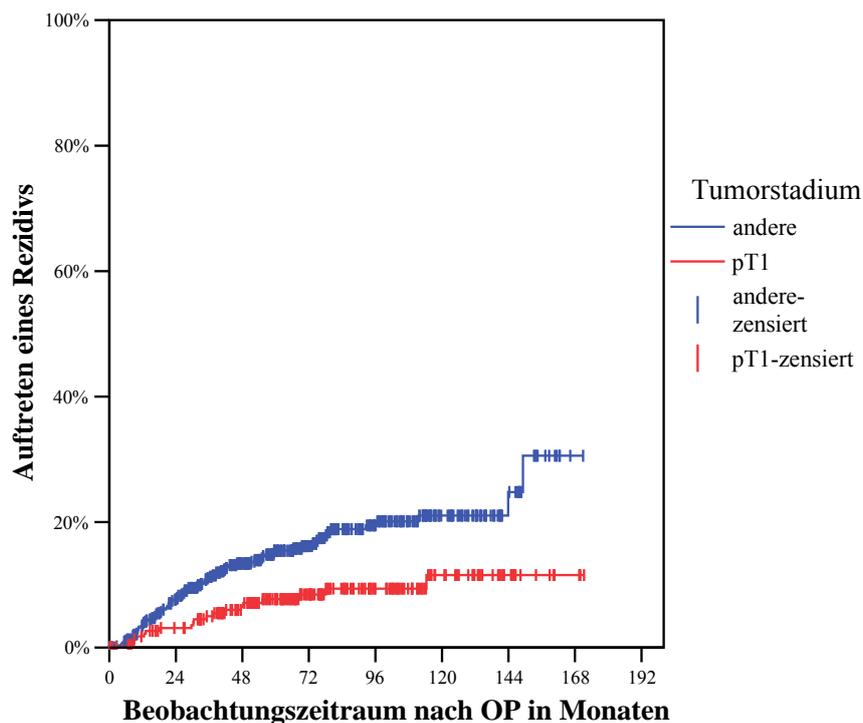
Abbildung 10: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Menopausenstatus, p = 0,152



4.6.6 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Gemäß der TNM-Klassifikation für maligne Tumoren wurde insgesamt 237 Geschwülsten ein Stadium pT1 zugeordnet, 563 Frauen befanden sich bei Diagnosestellung bereits in einem Tumorstadium pT2 (n = 365), pT3 (n = 98) oder pT4 (n = 100). Die postoperativen 5-Jahresrezidivfreiheitsraten betragen 92 % in der Gruppe der pT1-Tumore und 85 % im Kollektiv der übrigen Tumorstadien. Entsprechend weisen die Überlebenskurven im Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,002$).

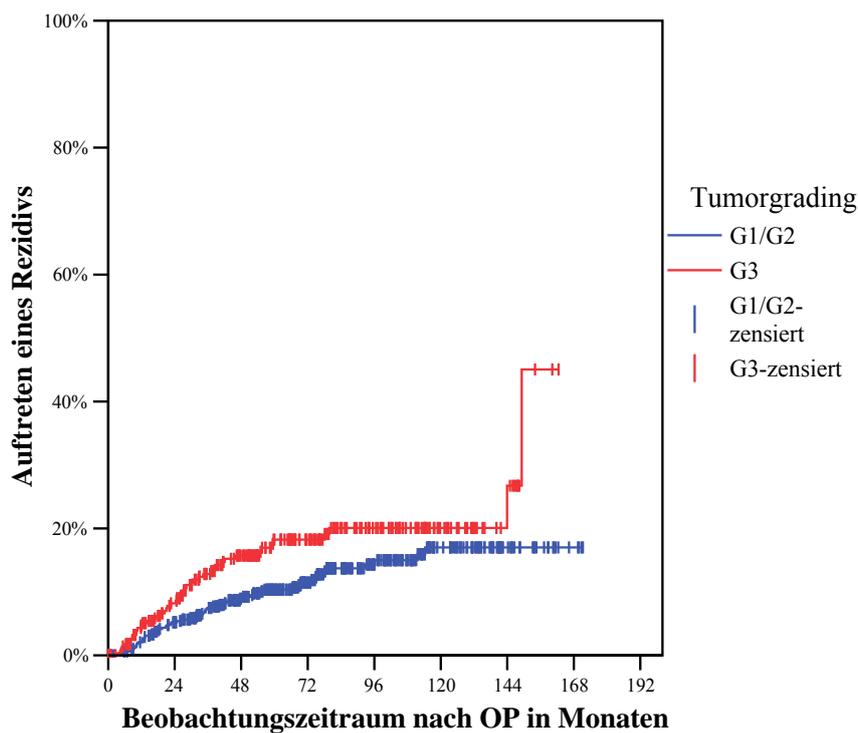
Abbildung 11: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium, $p = 0,002$



4.6.7 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorgrading

In der postoperativen histologischen Begutachtung der Tumore wurde 505 Patientinnen das Tumorgrading G1 oder G2 zugeordnet, das entspricht 63,1 % aller Patientinnen. Im Follow-Up zeigten sich hier bei 58 Patientinnen Lokalrezidive (11,5 %, n = 505). In der Gruppe der G3-Tumore (295 Fälle) ergab das Follow-Up 47 lokale Rezidive der Mammakarzinome (15,9 %, n = 295). Im postoperativen 5-Jahresabschnitt entwickelten 90 % der G1/G2-Gruppe und 82 % der G3-Gruppe kein Lokalrezidiv. Der Vergleich der Gradingkollektive erbrachte im Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied ($p = 0,015$).

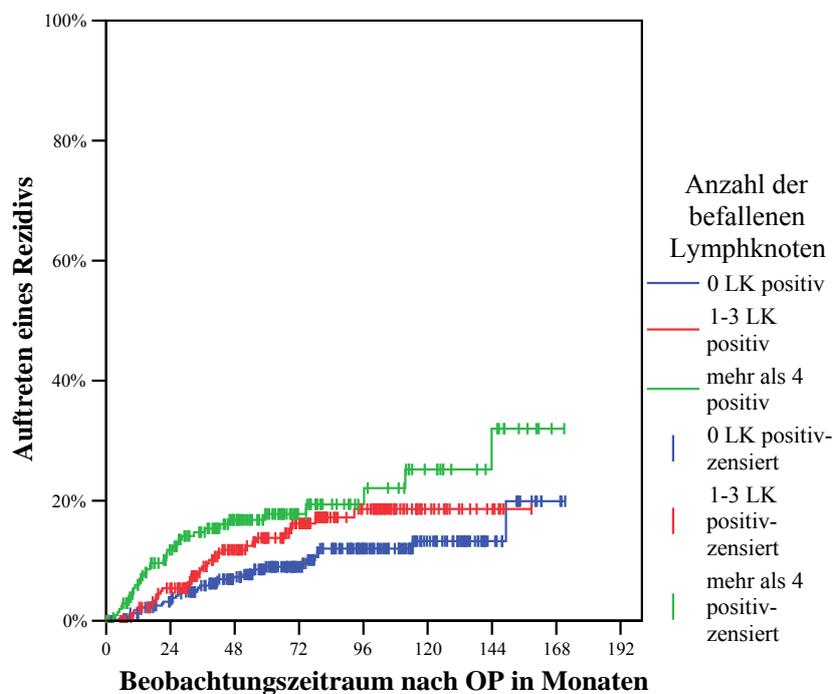
Abbildung 12: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorgrading, $p = 0,015$



4.6.8 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Nodalstatus

In der postoperativ durchgeführten histologischen Begutachtung der entfernten Lymphknoten konnten in 335 Fällen keine malignen Zellen nachgewiesen werden, dennoch erkrankten in diesem Teilkollektiv zu einem späteren Zeitpunkt 33 Frauen an einem Lokalrezidiv. Bei 233 Patientinnen zeigten sich histologisch 1 bis 3 befallene Lymphknoten, in der Folgezeit entwickelten hiervon 32 Frauen ein lokales Rezidiv. 4 oder mehr positive Lymphknoten erbrachte schließlich die Begutachtung bei 213 Patientinnen, in dieser Gruppe traten 36 Lokalrezidive auf. Bei 19 Patientinnen konnte die Anzahl der befallenen Lymphknoten aus den vorhandenen Unterlagen nicht ersehen werden. Die postoperativen 5-Jahresrezidivfreiheitsraten betragen 91 % bei 0 befallenen Lymphknoten, 86 % bei 1-3 positiven Lymphknoten, sowie 82 % in den Fällen mit 4 oder mehr maligne veränderten Lymphknoten. Der Vergleich dieser Kollektive im Log-Rank-Test ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,004$).

Abbildung 13: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten, $p = 0,004$

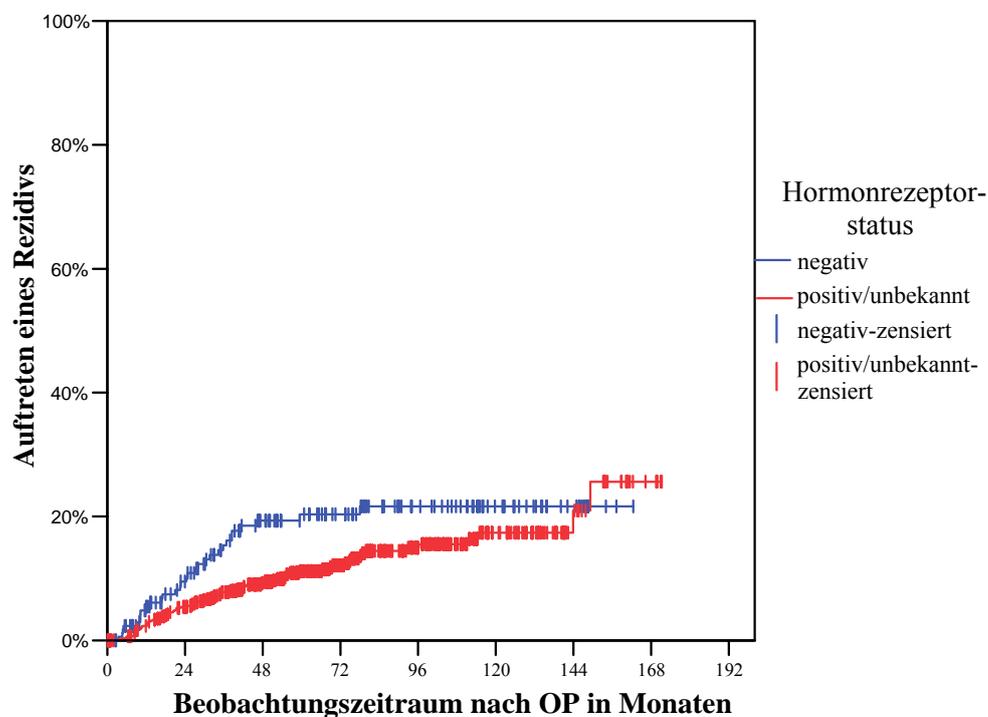


4.6.9 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Bei den 622 Patientinnen mit positivem oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus traten im Krankheitsverlauf 75 Lokalrezidive auf. Die Zuordnung der Patientinnen mit unbekanntem (9 Fälle) zur Gruppe derjenigen mit positivem Rezeptorstatus (613 Fälle) ist statistisch vertretbar, da erfahrungsgemäß 75 bis 80 % der Mammakarzinome rezeptorpositiv sind und daher auch in der Klinik Tumore mit unbekanntem Rezeptorstatus wie rezeptorpositive Tumore gehandhabt werden. Zusätzlich zeigen diejenigen Karzinome mit unbekanntem Rezeptorstatus einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die positiven Tumore.

Das Follow-Up der insgesamt 178 Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus zeigte 30 Fälle von Lokalrezidiven. Im postoperativen 5-Jahresintervall blieben die bezüglich des Rezeptorstatus negativ getesteten Frauen in 80 %, in der Gruppe der positiv getesteten Frauen bzw. derjenigen mit unbekanntem Rezeptorstatus sogar in 89 % von einem Tumorrezidiv verschont. Zwischen beiden Gruppen ermittelte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,031$).

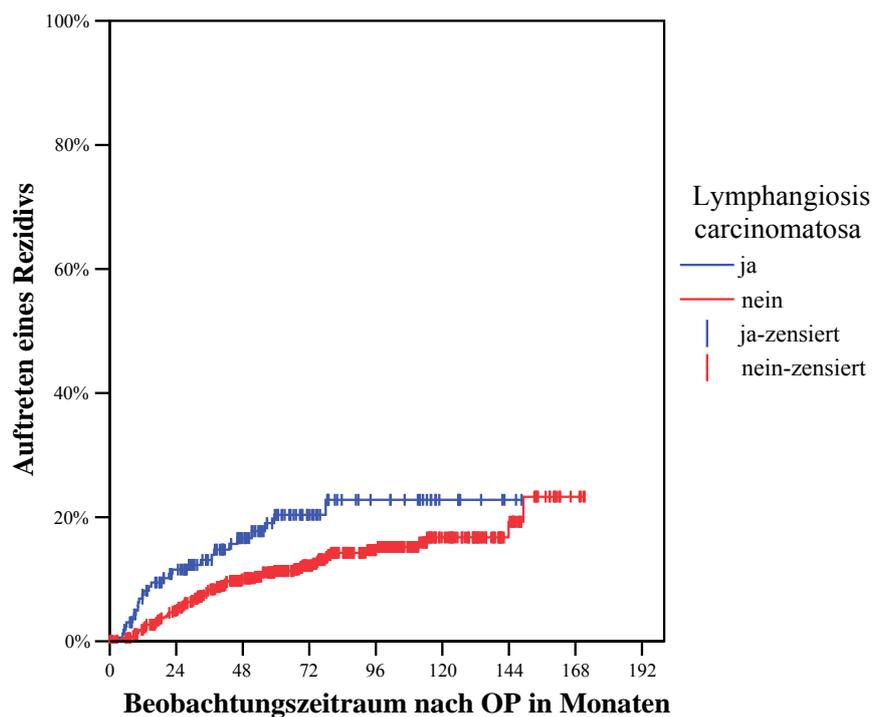
Abbildung 14: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs bei Tumoren in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, $p = 0,031$



4.6.10 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa

Durch die histologische Begutachtung des Operationsresektates konnte in 167 Fällen eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden, 633 Patientinnen zeigten hingegen keine maligne Infiltration der Lymphgefäße. Zu einem Lokalrezidiv kam es in der Folgezeit bei 77 Patientinnen ohne sowie bei 28 Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa. Damit ermittelt sich eine 5-Jahresrezidivfreiheitsrate von 80 % für Frauen mit Lymphgefäßinfiltration und 89 % für Frauen, bei denen eine solche nicht nachweisbar war. Der Log-Rank-Test bestätigte den signifikanten Unterschied ($p = 0,012$).

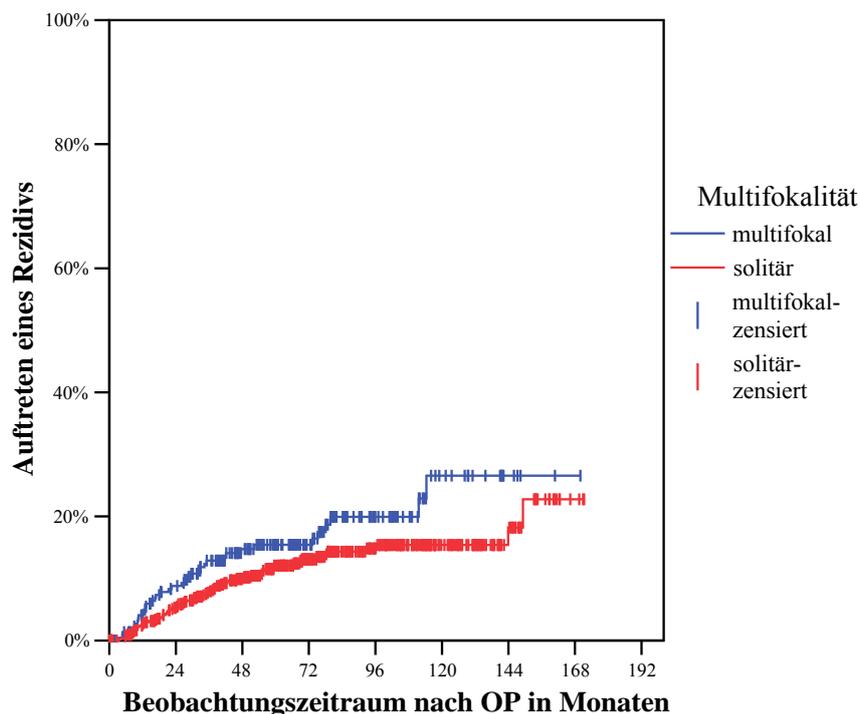
Abbildung 15: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa, $p = 0,012$



4.6.11 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Multifokalität des Tumors

Das Mammakarzinom trat bei 571 Patientinnen unseres Gesamtkollektivs solitär, bei 229 Frauen hingegen multifokal auf. In erstgenannter Gruppe trat der operativ entfernte Tumor bei 68 Frauen erneut an der ursprünglichen Stelle auf, in der Gruppe der multifokalen Brustkrebsgeschwüre geschah dies in 37 Fällen. Die für das postoperative 5-Jahresintervall ermittelte Rezidivfreiheitsrate beträgt für das Kollektiv der Patientinnen mit solitären Tumoren 88 %, für die Gruppe der an multifokalem Brustkrebs erkrankten Frauen 85 %. Im Log-Rank-Test unterschieden sich die Kollektive in diesem Fall nicht signifikant voneinander ($p = 0,059$).

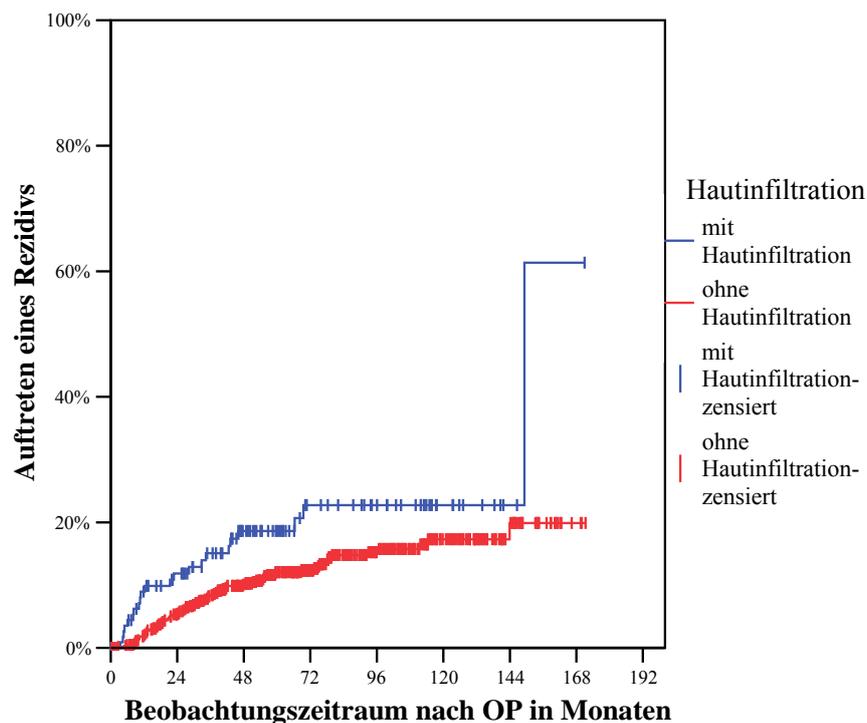
Abbildung 16: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Multifokalität, $p = 0,059$



4.6.12 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Hautinfiltration des Tumors

In 118 Fällen unseres Gesamtkollektivs hatte der Brustkrebs bis zur Operation die darüber liegende Haut bereits infiltriert, von diesen Patientinnen entwickelten 22 zu einem späteren Zeitpunkt ein Lokalrezidiv. Auch 83 der insgesamt 682 Patientinnen ohne Hautinfiltration erlitten ein Lokalrezidiv des Mammakarzinoms. Die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate beträgt für das letztgenannte Kollektiv 88 %, für Patientinnen mit Hautinfiltration ermittelt sich eine Rate von 81 %. Zwischen beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,017$).

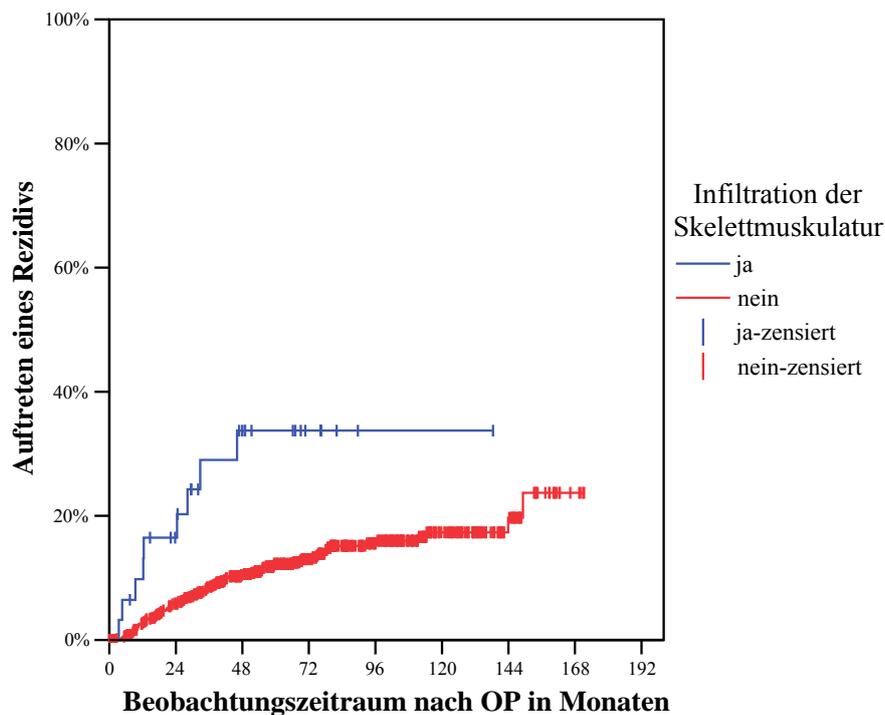
Abbildung 17: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Hautinfiltration des Tumors, $p = 0,017$



4.6.13 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Skelettmuskelinfiltration des Tumors

Bei 33 Patientinnen infiltrierte das Mammakarzinom die darunter liegende Skelettmuskulatur, zu einer lokalen Rezidivierung kam es daraufhin bei 9 dieser Frauen. Von einer Skelettmuskelinfiltration verschont blieben 767 der Patientinnen, in 96 Fällen trat später dennoch ein Lokalrezidiv auf. Die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate beträgt 88 % für Patientinnen ohne sowie 66 % für Patientinnen mit Infiltration der Skelettmuskeln. Erwartungsgemäß errechnete sich im Log-Rank-Test ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

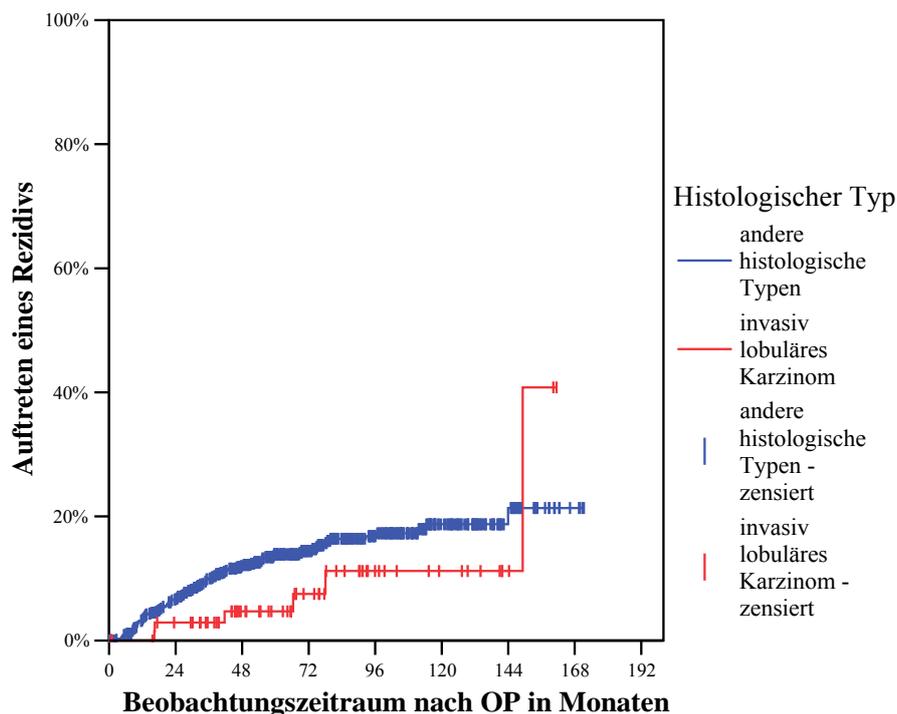
Abbildung 18: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Skelettmuskelinfiltration des Tumors, $p < 0,001$



4.6.14 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Histologie des Mammakarzinoms

Die postoperative histologische Typisierung der Tumore ergab in 72 Fällen ein invasiv lobuläres Karzinom, die restlichen 728 Fälle verteilen sich auf andere histologische Varianten wie beispielsweise invasiv duktales, muzinöses oder tubuläres Karzinom. Das Follow-Up der invasiv lobulären Karzinome zeigte in 6 Fällen eine Lokalrezidivierung, 99 Lokalrezidive traten hingegen bei den anderen histologischen Typen auf. Somit ergibt sich eine Rezidivfreiheitsrate für das postoperative 5-Jahresintervall von 95 % für die invasiv lobulären Tumoren und 85 % für alle anderen histologischen Typen. Der Log-Rank-Test zeigt in diesem Fall keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,180$).

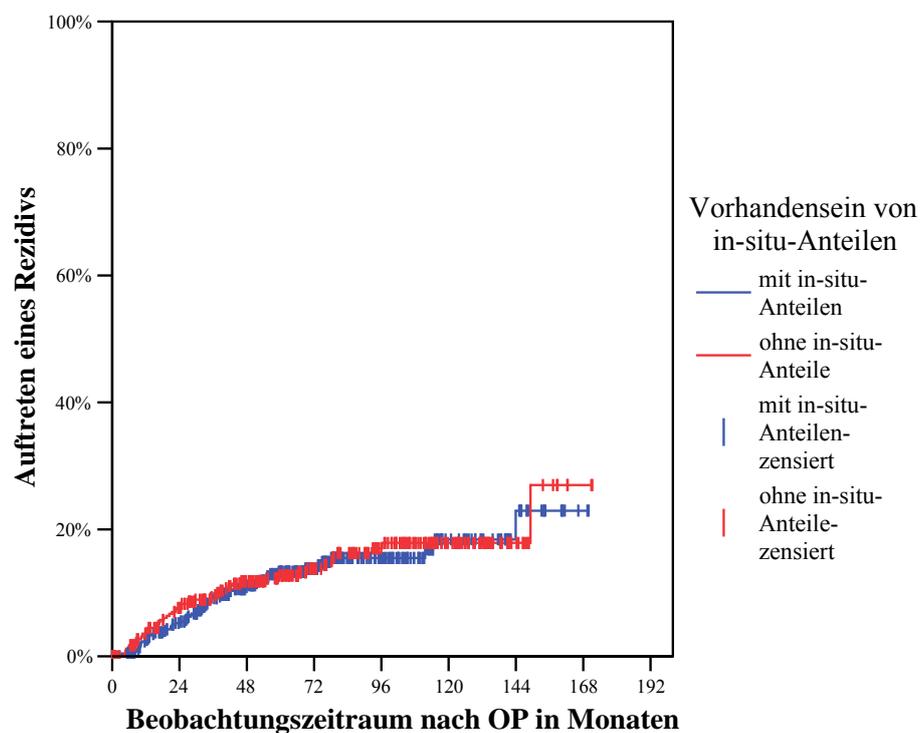
Abbildung 19: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Histologie des Mammakarzinoms, $p = 0,180$



4.6.15 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von den Carcinoma in situ - Anteilen des Karzinoms

Die postoperative histologische Begutachtung der Tumore bezüglich der Carcinoma in situ - Anteile erbrachte folgende Verteilung: in 361 Fällen konnten keine, in 439 Fällen dagegen eindeutig Carcinoma in situ - Anteile nachgewiesen werden. In der erstgenannten Gruppe kam es zu 48 Lokalrezidiven, 57 wurden in der Gruppe mit Carcinoma in situ - Anteilen diagnostiziert. Die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate beträgt für beide Gruppen 87 %, entsprechend errechnete sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,799$).

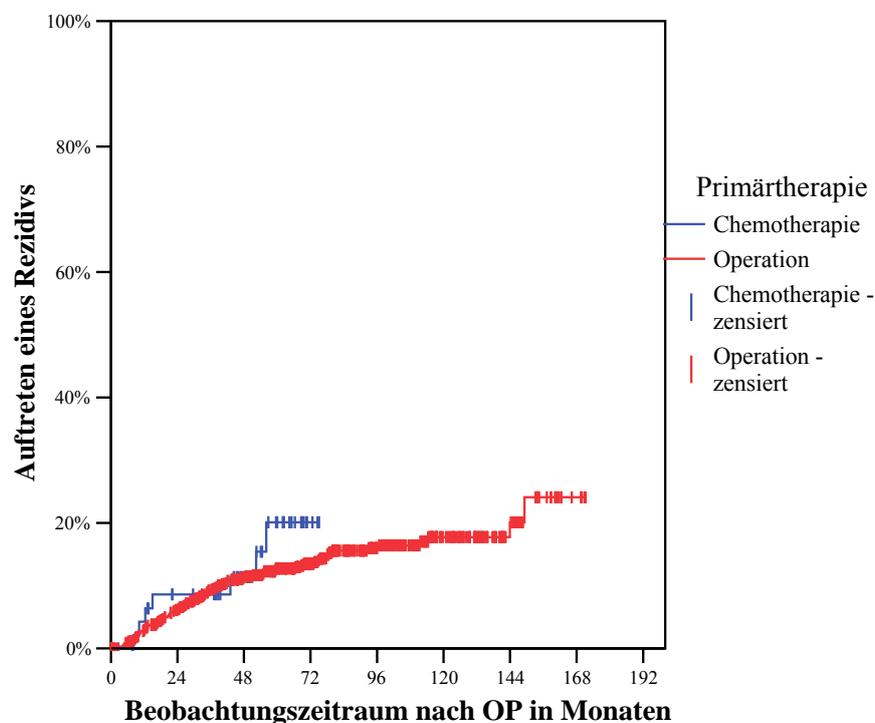
Abbildung 20: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von den Carcinoma in situ - Anteilen, $p = 0,799$



4.6.16 Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Die durchgeführte Primärtherapie bestand bei 749 Patientinnen aus einer Operation. 51 Frauen wurden hingegen zunächst mit einer Chemotherapie behandelt, an welche sich erst in einem zweiten Therapieschritt eine Mastektomie anschloss. In dieser Gruppe der primär chemotherapierten Patientinnen entwickelten 7 Frauen ein Lokalrezidiv. Dagegen fanden sich 98 lokale Rezidive in der Gruppe derjenigen Patientinnen, die als Primärtherapie eine Operation erhalten hatten. Im postoperativen 5-Jahresintervall blieben 87 % der primär operierten Patientinnen sowie 80 % der primär chemotherapierten Patientinnen von einem Lokalrezidiv verschont. Auch hier ermittelte sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied ($p = 0,448$). Der nur kurze postoperative Beobachtungszeitraum der neoadjuvant chemotherapierten Patientinnen erklärt sich durch den erst in der zweiten Hälfte der neunziger Jahre zögerlich steigenden Einsatz dieser Therapieform.

Abbildung 21: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Primärtherapie, $p = 0,448$



4.6.17 Überblick über die Signifikanz der jeweiligen Faktoren

Die in den vorangehenden Kapiteln mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test analysierten Faktoren werden im Folgenden in einer Übersichtstabelle dargestellt.

Tabelle 27: Überblick über die durch Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test ermittelte Signifikanz der Faktoren in Bezug auf das Risiko der Entstehung eines Lokalrezidivs

Auftreten eines Lokalrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum in Abhängigkeit von	5-Jahres-Lokalrezidiv-Freiheitsrate	p-Wert (Log-Rank-Test)	Signifikant	Verwenden für Cox-Regression
Resektionsstatus R0 vs. R1/RX	90 % 79 %	<0,001	Ja	Ja
Alter Bis 40 Jahre vs. über 40 Jahre	76 % 88 %	0,025	Ja	Ja
Menopausenstatus Prämenopausal vs. Postmenopausal	83 % 89 %	0,152	Nein	Nein
Tumorstadium pT 1 vs. Nicht-pT1	92 % 85 %	0,002	Ja	Ja
Grading G1/G2 vs. G3	90 % 82 %	0,015	Ja	Ja
Nodalstatus Keine vs. 1-3 vs. ≥ 4 befallene Lymphknoten	91 % 86 % 82 %	0,004	Ja	Ja
Hormonrezeptorstatus Negativ vs. Positiv oder Unbekannt	80 % 89 %	0,031	Ja	Ja
Lymphangiosis carc. Ohne vs. Mit	89 % 80 %	0,012	Ja	Ja
Multifokalität Solitär vs. Multifokal	88 % 85 %	0,059	Nein	Nein

Fortsetzung Tabelle 27: Überblick über die ermittelte Signifikanz der Faktoren in Bezug auf das Risiko der Entstehung eines Lokalrezidivs

Auftreten eines Lokalrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum in Abhängigkeit von	5-Jahres-Lokalrezidiv-Freiheitsrate	p-Wert (Log-Rank-Test)	Signifikant	Verwenden für Cox-Regression
Hautinfiltration		0,017	Ja	Ja
Ohne vs.	88 %			
Mit	81 %			
Skelettmuskelinfiltration		< 0,001	Ja	Ja
Ohne vs.	88 %			
Mit	66 %			
Histologie		0,180	Nein	Nein
Invasiv lobuläres Ca vs.	95 %			
Andere histologische Typen	85 %			
Carcinoma in situ – Anteile		0,799	Nein	Nein
Ohne vs.	87 %			
Mit	87 %			
Primärtherapie		0,448	Nein	Nein
Operation vs.	87 %			
Chemotherapie	80 %			

Folgende Faktoren zeigen in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen den Resektionskollektiven bezüglich der Entstehung eines Lokalrezidivs nach erfolgter Mastektomie: Resektionsstatus, Alter, Tumorstadium, Grading, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Lymphangiosis carcinomatosa sowie Haut- und Skelettmuskelinfiltration.

4.6.18 Der Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den operativ erreichbaren Resektionsstatus

Im Folgenden wird untersucht, ob es Variablen gibt, die das Erreichen einer R0-Resektion erschweren, bei deren Vorliegen also eine R1/RX-Resektion wahrscheinlicher ist. Hierzu werden ausschließlich die unveränderlichen Charakteristika ausgewertet, das heißt diejenigen, die nicht von außen beeinflussbar sind. Neoadjuvante und adjuvante Therapien werden folglich nicht in die Betrachtung mit einbezogen.

Tabelle 28: Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den Resektionsstatus

	Resektionsstatus R0 100 % (n = 578)	Resektionsstatus R1/RX 100 % (n = 222)	p-Wert
Alter			0,551
Median (Min - Max)	58,0 (25 – 92)	56,5 (31 - 85)	
Endokriner Status			0,342
Prämenopausal	26,0 % (150)	29,3 % (65)	
Postmenopausal	74,0 % (428)	70,7 % (157)	
Tumorstadium			< 0,001
pT 1	31,1 % (180)	24,3 % (54)	
pT 2	47,9 % (277)	39,2 % (87)	
pT 3	10,2 % (59)	17,6 % (39)	
pT 4	10,0 % (58)	18,9 % (42)	
Fehlend	0,7 % (4)		
Grading			0,073
G1	5,7 % (33)	5,4 % (12)	
G2	59,0 % (341)	50,9 % (113)	
G3	34,4 % (199)	43,2 % (96)	
Fehlend	0,9 % (5)	0,5 % (1)	
Nodalstatus			<0,001
pN 0	46,0 % (266)	31,1 % (69)	
pN 1	50,7 % (293)	61,7 % (137)	
pN 2	1,6 % (9)	5,9 % (13)	
pN X	1,7 % (10)	1,4 % (3)	
Hormonrezeptorstatus			0,342
Positiv / Unbekannt	78,2 % (452)	76,6 % (170)	
Negativ	21,8 % (126)	23,4 % (52)	
Lymphangiosis carc.			0,008
Nein	81,5 % (471)	73,0 % (162)	
Ja	18,5 % (107)	27,0 % (60)	
Multifokalität			0,012
Multifokal	26,3 % (152)	34,7 % (77)	
Solitär	73,7 % (426)	65,3 % (145)	
Hautinfiltration			0,016
Nein	87,0 % (503)	80,6 % (179)	
Ja	13,0 % (75)	19,4 % (43)	
Skelettmuskelinfiltration			<0,001
Nein	99,3 % (574)	86,9 % (193)	
Ja	0,7 % (4)	13,1 % (29)	
Histologie			0,241
Invasiv lobulär	8,5 % (49)	10,4 % (23)	
Andere hist. Typen	91,5 % (529)	89,6 % (199)	

In der univariaten Analyse durch den Chi-Quadrat-Test zeigten folgende Faktoren einen signifikanten Unterschied zwischen den Resektionskollektiven: Tumorstadium, Nodalstatus und Skelettmuskelinfiltration (jeweils hochsignifikant, also $p < 0,001$), sowie Lymphangiosis carcinomatosa, Multifokalität und Hautinfiltration. Nach Einfügen dieser Faktoren in das Modell der binären logistischen Regression zur multivariaten Analyse derselben zeigten zuletzt jedoch nur noch drei Faktoren einen relevanten Einfluss auf den Resektionsstatus nach erfolgter Operation: Skelettmuskelinfiltration, Multifokalität und Nodalstatus. Zweck der binären logistischen Regression ist die statistische Beurteilung des Zusammenhangs zwischen einer nominalen dichotomen abhängigen Variable (Resektionsstatus R0 oder R1/RX) und ein oder mehrerer unabhängiger Variablen.

Tabelle 29: Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den Resektionsstatus – Binäre logistische Regression

Einflussfaktoren	Signifikanz	Relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Skelettmuskelinfiltration Ohne vs. mit	< 0,001	16,1	5,474 – 47,427
Multifokalität Solitär vs. multifokal	0,023	1,5	1,057 – 2,148
Nodalstatus 0 vs. 1-3 befallene LKs	(global: < 0,001) 0,260	1,2	0,842 – 1,893
0 vs. ≥ 4 befallene LKs	< 0,001	2,2	1,542 – 3,409

Demnach steigt das Risiko, eine sichere R0-Resektion zu verfehlen, bei Skelettmuskelinfiltration um das 16-fache, bei Multifokalität um das 1,5-fache und bei Nodalstatus mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten um das 2,2-fache. Der Nodalstatus 1-3 befallene Lymphknoten erreicht nicht das geforderte Signifikanzniveau, dennoch errechnet sich eine globale Signifikanz von $p < 0,001$, der Faktor Nodalstatus ist daher dennoch als signifikant anzusehen.

Im Gesamtkollektiv konnte im Falle einer histologisch nachgewiesenen Skelettmuskelinfiltration mit Ausnahme von 4 Fällen keine sichere R0-Resektion nachgewiesen werden. Diese ausgesprochen hohe Korrelation von Muskelinfiltration und R1/RX-Resektion erfordert eine erneute Berechnung der binären logistischen Regression unter Ausschluss des Faktors Muskelinfiltration.

Tabelle 30: Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den Resektionsstatus – Binäre logistische Regression unter Ausschluss des Faktors Skelettmuskelinfiltration

Einflussfaktoren	Signifikanz	Relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Multifokalität Solitär vs. multifokal	0,026	1,5	1,051 – 2,153
Nodalstatus 0 vs. 1-3 befallene LKs	(global: < 0,001) 0,303	1,2	0,823 – 1,870
0 vs. \geq 4 befallene LKs	< 0,001	2,3	1,511 – 3,382

Auch in dieser Analyse zeigten sich die Faktoren Multifokalität (relatives Risiko 1,5) und Nodalstatus (relatives Risiko 2,3 bei 4 oder mehr befallenen Lymphknoten) signifikant. Bei Vorliegen von Skelettmuskelinfiltration, multifokalen Tumoren oder 4 oder mehr tumorös infiltrierte Lymphknoten sinkt folglich die Wahrscheinlichkeit, dass der Operateur eine R0-Resektion erzielen wird.

4.6.19 Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Entscheidung zur Indikation adjuvanter Therapien wurde in den vorangehenden Kapiteln bewusst vernachlässigt und soll im Folgenden Thema einer Analyse sein.

4.6.19.1 Adjuvante Radiotherapie

Liegt bei einer Patientin ein bestimmter Faktor oder eine Konstellation mehrerer Faktoren vor, so wird die Indikation zur postoperativen Bestrahlung gestellt. Die Untersuchung unseres Patientinnenkollektivs bezüglich durchgeführter Strahlentherapie zeigt im Chi-Quadrat-Test hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen der therapierten und nicht therapierten Gruppe bei den Faktoren Tumorstadium, Nodalstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, Haut- und Skelettmuskelinfiltration sowie Resektionsstatus. Dies entspricht weitestgehend dem 1999 vereinbarten interdisziplinären Konsensus zur postoperativen Bestrahlung mastektomierter Patientinnen (54).

Tabelle 31: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Radiotherapie

	Radiotherapie 100 % (n = 220)	Keine Radiotherapie 100 % (n= 580)	p-Wert
Alter			0,017
Median (Min - Max)	54 (25 – 86)	60 (28 – 92)	
Endokriner Status			0,009
Prämenopausal	33,2 % (73)	24,5 % (142)	
Postmenopausal	66,8 % (147)	75,5 % (438)	
Tumorstadium			<0,001
pT 1	11,8 % (26)	35,9 % (208)	
pT 2	30,0 % (66)	51,4 % (298)	
pT 3	26,4 % (58)	6,9 % (40)	
pT 4	30,9 % (68)	5,5 % (32)	
Fehlend	0,9 % (2)	0,3 % (2)	
Grading			0,014
G1	3,2 % (7)	6,6 % (38)	
G2	51,4 % (113)	58,8 % (341)	
G3	43,6 % (96)	34,3 % (199)	
Fehlend	1,8 % (4)	0,3 % (2)	
Nodalstatus			<0,001
pN 0	10,9 % (24)	53,6 % (311)	
pN 1	83,2 % (183)	42,6 % (247)	
pN 2	5,5 % (12)	1,7 % (10)	
pN X	0,5 % (1)	2,1 % (12)	
Hormonrezeptorstatus			0,199
Positiv / Unbekannt	80,0 % (176)	76,9 % (446)	
Negativ	20,0 % (44)	23,1 % (134)	
Lymphangiosis carc.			<0,001
Nein	57,7 % (127)	87,2 % (506)	
Ja	42,3 % (93)	12,8 % (74)	
Multifokalität			0,461
Multifokal	29,1 % (64)	28,4 % (165)	
Solitär	70,9 % (156)	71,6 % (415)	
Hautinfiltration			<0,001
Nein	67,3 % (148)	92,1 % (534)	
Ja	32,7 % (72)	7,9 % (46)	
Skelettmuskelinfiltration			<0,001
Nein	88,2 % (194)	98,8 % (573)	
Ja	11,8 % (26)	1,2 % (7)	

Fortsetzung Tabelle 31: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Radiotherapie

	Radiotherapie 100 % (n = 220)	Keine Radiotherapie 100 % (n= 580)	p-Wert
Resektionsstatus			<0,001
R0	59,1 % (130)	77,2 % (448)	
R1/RX	40,9 % (90)	22,8 % (132)	
Histologie			0,098
Invasiv lobulär	11,4 % (25)	8,1 % (47)	
Andere hist. Typen	88,6 % (195)	91,9 % (533)	

Der jeweilige Einfluss der einzelnen Faktoren auf die Entscheidungsfindung zur Indikation der Radiatio lässt sich unter Zuhilfenahme der binären logistischen Regression analysieren. Während in der univariaten Analyse durch den Chi-Quadrat-Test wie oben zu ersehen die Faktoren Tumorstadium, Nodalstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, Hautinfiltration, Skelettmuskelinfiltration und Resektionsstatus einen signifikanten Unterschied zwischen dem strahlentherapierten und dem nicht bestrahlten Kollektiv zeigen, fallen die Faktoren Tumorstadium und Resektionsstatus nach Einfügen dieser Faktoren in das Modell der binären logistischen Regression interessanterweise heraus. Alle übrigen Faktoren sind somit für die Indikation zur Strahlentherapie in der multivariaten Analyse von größerer Bedeutung als Tumorausdehnung und Resektionsrand. Demnach gebührt dem Faktor "4 oder mehr befallene Lymphknoten" der größte Anteil an der Entscheidung zur Durchführung einer Radiatio. Sein Vorliegen erhöht die Wahrscheinlichkeit der Indikation zur Strahlentherapie um das 9,9-fache, gefolgt vom Faktor "1-3 Lymphknoten befallen", der zu einer 4-fachen Erhöhung führt. Bei Vorliegen von Skelett- bzw. Hautinfiltration wird 3,6- bzw. 3,1-fach so häufig die Radiatio eingesetzt. Lymphangiosis carcinomatosa verdoppelt in etwa die Strahlentherapierate.

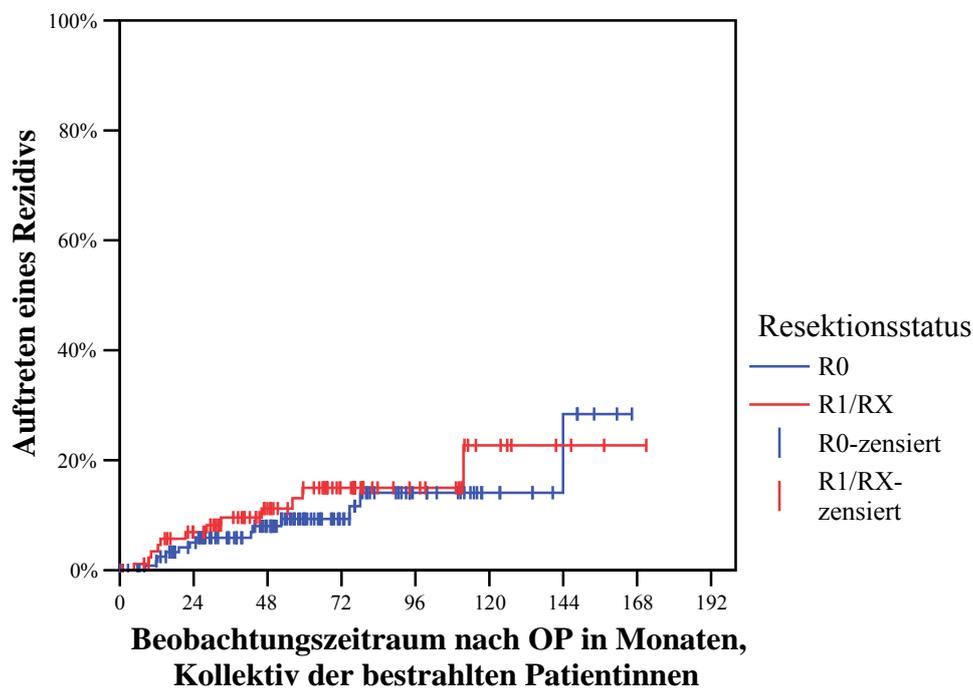
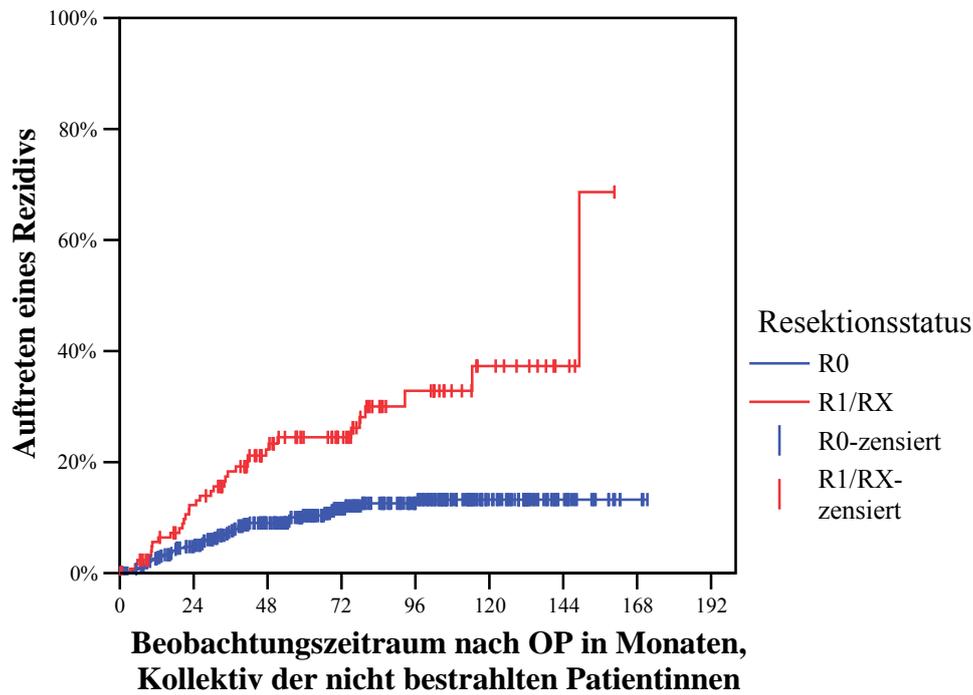
Tabelle 32: Einfluss tumorbezogener Faktoren auf die Entscheidung zur Indikation der Radiatio – Binäre logistische Regression

Einflussfaktoren	Signifikanz	Relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Tumorstadium pT1 vs. Nicht-pT1	0,074	1,6	0,958 – 2,590
Nodalstatus 0 vs. 1-3 befallene LKs	(global: <0,001) <0,001	4,0	2,344 – 6,673
0 vs. ≥ 4 befallene LKs	<0,001	9,9	5,454 – 17,919
Lymphangiosis carc. Ohne vs. mit	0,001	2,1	1,335 – 3,229
Hautinfiltration Ohne vs. mit	<0,001	3,1	1,839 – 5,075
Skelettmuskelinfiltration Ohne vs. mit	0,016	3,6	1,270 – 10,356
Resektionsstatus R0 vs. R1/RX	0,063	1,5	0,979 – 2,278

Im Folgenden soll untersucht werden, ob es Hinweise darauf gibt, dass die Durchführung einer Strahlentherapie bei Patientinnen mit unsicherem Resektionsstatus einen positiven Effekt ausübt, also dazu führt, dass der Einfluss des Resektionsrandes auf die Prognose, insbesondere im Hinblick auf das Lokalrezidivrisiko, an Bedeutung verliert (siehe Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 8: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Resektionsstatus).

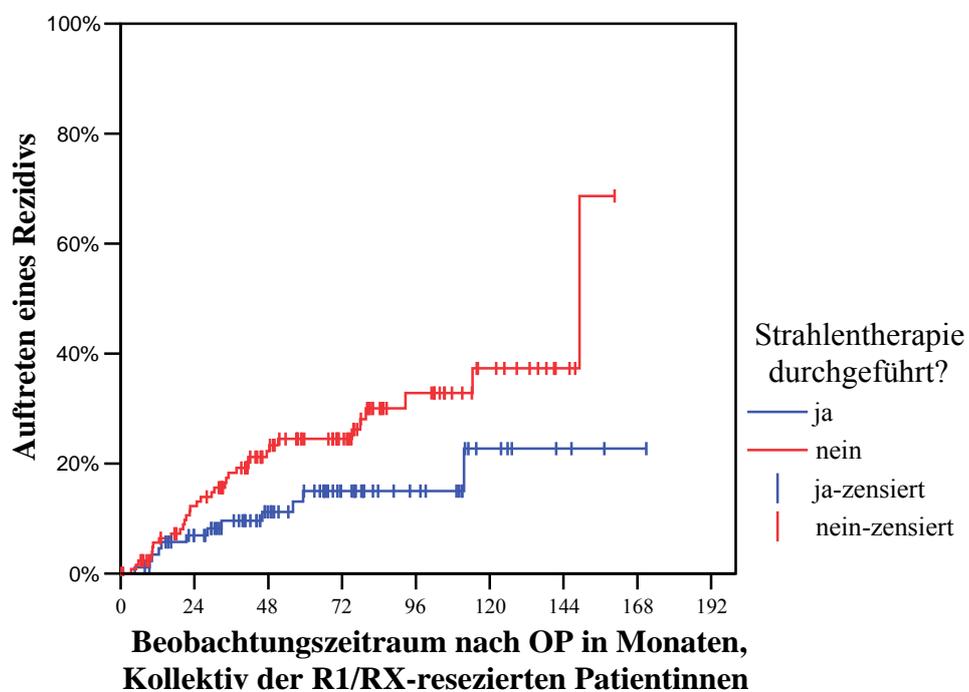
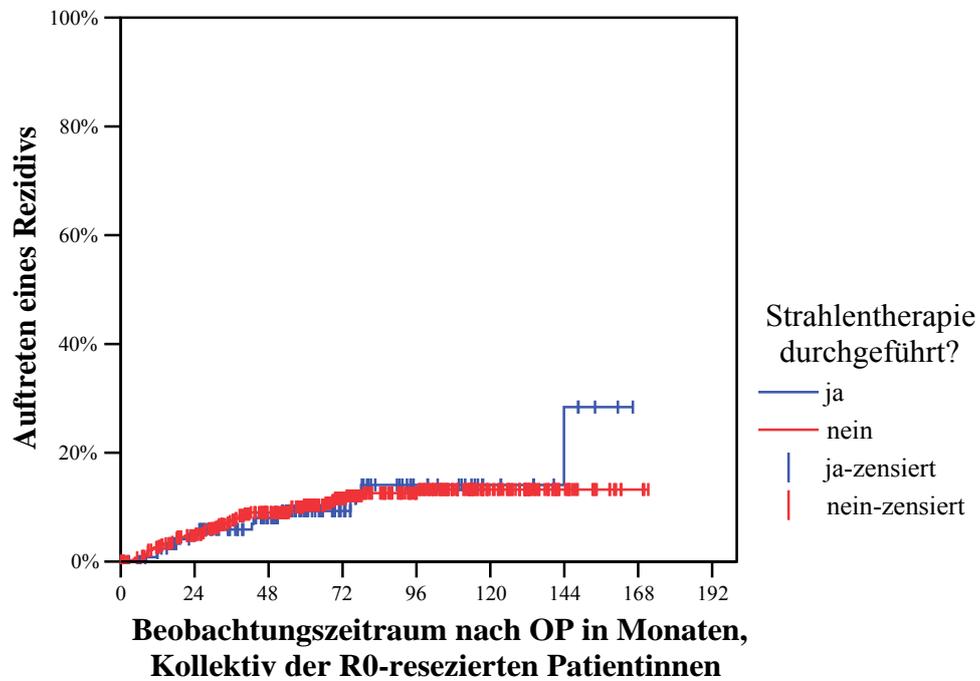
Teilt man das Gesamtkollektiv je nach Durchführung einer Radiatio in zwei Kollektive und betrachtet getrennt die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven, so zeigt sich bei nicht bestrahlten Patientinnen ein großer, signifikanter Unterschied; bei bestrahlten Patientinnen nähern sich die Kurven hingegen an.

Abbildung 22: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Resektionsstatus, Kollektiv der nicht bestrahlten vs. Kollektiv der bestrahlten Patientinnen



Deutlicher stellt sich der Effekt der Strahlentherapie auf die Prognose hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs dar, wenn man das Gesamtkollektiv je nach Resektionsstatus der Patientinnen getrennt betrachtet.

Abbildung 23: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer Radiatio, Kollektiv der R0- vs. Kollektiv der R1/RX-resezierten Patientinnen



Im R0-Kollektiv verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven nahezu gleich, und zwar unabhängig davon, ob die Patientinnen strahlentherapiert wurden oder nicht. Es ist somit gelungen, bei R0-resezierten Patientinnen, bei welchen aufgrund der Tumorbiologie die Entscheidung zur Radiatio getroffen wurde, die Lokalrezidivrate auf das gleiche Niveau wie bei den Patientinnen zu senken, bei welchen eine Radiatio für nicht notwendig befunden wurde.

Bei R1/RX-resezierten Patientinnen führt die Anwendung von Strahlentherapie dabei zu einem deutlich niedrigeren Lokalrezidivrisiko als bei den nicht bestrahlten Patientinnen.

Bei bewiesener Erhöhung des Lokalrezidivrisikos für R1/RX-resezierte Patientinnen sowie deutlicher Senkung des Lokalrezidivrisikos bei Durchführung von Radiatio bei R1-resezierten Patientinnen ist daher zu fordern, dass Patientinnen mit nicht sicherer Tumorresektion in sano großzügig strahlentherapiert werden, auch wenn sonst keine weiteren Risikofaktoren vorliegen.

4.6.19.2 Adjuvante Chemotherapie

Analog zum vorangehenden Kapitel wird im Folgenden der Einfluss der Faktoren auf die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie untersucht.

Tabelle 33: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Chemotherapie

	Chemotherapie 100 % (n = 345)	Keine Chemotherapie 100 % (n = 455)	p-Wert
Alter			<0,001
Median (Min - Max)	51 (25 – 78)	67 (33 – 92)	
Endokriner Status			<0,001
Prämenopausal	46,7 % (161)	11,9 % (54)	
Postmenopausal	53,3 % (184)	88,1 % (401)	
Tumorstadium			<0,001
pT 1	23,2 % (80)	33,8 % (154)	
pT 2	41,7 % (144)	48,4 % (220)	
pT 3	21,7 % (75)	5,1 % (23)	
pT 4	12,2 % (42)	12,7 % (58)	
Fehlend	1,2 % (4)		

Fortsetzung Tabelle 33: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Chemotherapie

	Chemotherapie 100 % (n = 345)	Keine Chemotherapie 100 % (n = 455)	p-Wert
Grading			<0,001
G1	3,5 % (12)	7,3 % (33)	
G2	44,9 % (155)	65,7 % (299)	
G3	50,4 % (174)	26,6 % (121)	
Fehlend	1,2 % (4)	0,4 % (2)	
Nodalstatus			<0,001
pN 0	20,6 % (71)	58,0 % (264)	
pN 1	74,5 % (257)	38,0 % (173)	
pN 2	4,6 % (16)	1,3 % (6)	
pN X	0,3 % (1)	2,7 % (12)	
Hormonrezeptorstatus			<0,001
Positiv / Unbekannt	66,1 % (228)	86,6 % (394)	
Negativ	33,9 % (117)	13,4 % (61)	
Lymphangiosis carc.			<0,001
Nein	65,2 % (225)	89,7 % (408)	
Ja	34,8 % (120)	10,3 % (47)	
Multifokalität			0,002
Multifokal	34,2 % (118)	24,4 % (111)	
Solitär	65,8 % (227)	75,6 % (344)	
Hautinfiltration			0,470
Nein	85,5 % (295)	85,1 % (387)	
Ja	14,5 % (50)	14,9 % (68)	
Skelettmuskelinfiltration			0,063
Nein	94,5 % (326)	96,9 % (441)	
Ja	5,5 % (19)	3,1 % (14)	
Resektionsstatus			<0,001
R0	64,6 % (223)	78,0 % (355)	
R1/RX	35,4 % (122)	22,0 % (100)	
Histologie			0,082
Invasiv lobulär	7,2 % (25)	10,3 % (47)	
Andere hist. Typen	92,8 % (320)	89,7 % (408)	

Folgende Faktoren zeigen einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der chemotherapierten Gruppe und der Gruppe, die keine Chemotherapie erhalten hat: Alter, Menopausenstatus, Tumorstadium, Grading, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Lymphangiosis carcinomatosa und Resektionsstatus.

4.6.19.3 Adjuvante Hormontherapie

Das folgende Kapitel widmet sich der Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Hormontherapie.

Tabelle 34: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Hormontherapie

	Hormontherapie 100 % (n = 401)	Keine Hormontherapie 100 % (n = 399)	p-Wert
Alter			0,002
Median (Min - Max)	61 (32 – 92)	54 (25 – 90)	
Endokriner Status			<0,001
Prämenopausal	17,2 % (69)	36,6 % (146)	
Postmenopausal	82,8 % (332)	63,4 % (253)	
Tumorstadium			<0,001
pT 1	18,7 % (75)	39,8 % (159)	
pT 2	47,9 % (192)	43,1 % (172)	
pT 3	15,7 % (63)	8,8 % (35)	
pT 4	17,2 % (69)	7,7 % (31)	
Fehlend	0,5 % (2)	0,5 % (2)	
Grading			0,118
G1	4,7 % (19)	6,5 % (26)	
G2	60,3 % (242)	53,1 % (212)	
G3	34,5 % (138)	39,3 % (157)	
Fehlend	0,5 % (2)	0,1 % (4)	
Nodalstatus			<0,001
pN 0	26,2 % (105)	57,6 % (230)	
pN 1	69,3 % (278)	38,1 % (152)	
pN 2	3,0 % (12)	2,5 % (10)	
pN X	1,5 % (6)	1,8 % (7)	
Hormonrezeptorstatus			<0,001
Positiv / Unbekannt	94,0 % (377)	61,4 % (245)	
Negativ	6,0 % (24)	38,6 % (154)	
Lymphangiosis carc.			0,157
Nein	77,6 % (311)	80,7 % (322)	
Ja	22,4 % (90)	19,3 % (77)	
Multifokalität			0,019
Multifokal	25,2 % (101)	32,1 % (128)	
Solitär	74,8 % (300)	67,9 % (271)	

Fortsetzung Tabelle 34: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Hormontherapie

	Hormontherapie 100 % (n = 401)	Keine Hormontherapie 100 % (n = 399)	p-Wert
Hautinfiltration			<0,001
Nein	79,6 % (319)	91,0 % (363)	
Ja	20,4 % (82)	9,0 % (36)	
Skelettmuskelinfiltration			0,506
Nein	95,8 % (384)	96,0 % (383)	
Ja	4,2 % (17)	4,0 % (16)	
Resektionsstatus			0,073
R0	69,8 % (280)	74,7 % (298)	
R1/RX	30,2 % (121)	25,3 % (101)	
Histologie			0,001
Invasiv lobulär	12,2 % (49)	5,8 % (23)	
Andere hist. Typen	87,8 % (352)	94,2 % (376)	

Ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Gruppe derjenigen Patientinnen, die eine Hormontherapie erhalten haben und der Gruppe der nicht hormontherapierten Patientinnen ließ sich für die Faktoren Menopausenstatus, Tumorstadium, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus und Hautinfiltration ermitteln.

4.7 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox

Im folgenden Kapitel werden die mittels der Kaplan-Meier-Methode univariat signifikant ermittelten Faktoren einer multivariaten Regressionsanalyse nach Cox unterzogen, welche in der Literatur auch als das proportionale Hazard Modell bezeichnet wird. Dieses Verfahren ermöglicht die gleichzeitige Untersuchung des Effektes mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable, in unserem Fall auf zensierte Lokalrezidivierungszeiten. Das Cox-Modell erlaubt es, das unmittelbare Risiko für eine Person im Hinblick auf ein interessierendes Ereignis, hier das Auftreten eines Lokalrezidivs, zu schätzen.

Zur Identifikation signifikanter Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs wurden somit die im univariaten Modell signifikanten Faktoren Resektionsstatus (R0 vs. R1/RX), Alter (bis 40 vs. über 40 Jahre), Tumorstadium (pT1 vs. Nicht-pT1), Grading (G1/2 vs. G3), Nodalstatus (0 vs. 1-3 vs. ≥ 4 befallene Lymphknoten), Hormonrezeptorstatus (Negativ vs. Positiv oder Unbekannt), Lymphangiosis carcinomatosa (ohne vs. mit),

Hautinfiltration (ohne vs. mit) und Skelettmuskelinfiltration (ohne vs. mit) in ein Cox-Modell eingefügt, und schließlich der schrittweise Rückwärtsausschluss nicht signifikanter Faktoren durchgeführt.

Von den adjuvanten Therapien reduziert die Radiatio das Lokalrezidivrisiko am stärksten, nämlich um zwei Drittel (19). Da die Indikation zur Strahlentherapie, wie in Kapitel 4.6.19.1. gezeigt wurde, nicht unabhängig von den Prognosefaktoren gestellt, sondern in Abhängigkeit von Faktoren wie zum Beispiel Nodalstatus, Resektionsstatus und Muskelinfiltration vermehrt indiziert wurde, erfolgte eine Schichtung des Cox-Modells nach Durchführung einer Radiatio. Dieser Schritt ermöglicht es die "Bias", also die Verzerrung durch die Strahlentherapie, auszugleichen.

Nicht in das Modell mit einbezogen wurden 19 Patientinnen mit fehlenden Werten sowie 28 Patientinnen, bei denen das Follow-Up bereits vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht endete. Insgesamt wurden somit Fälle von 753 Patientinnen in der folgenden multivariaten Regressionsanalyse nach Cox ausgewertet.

Tabelle 35: Multivariate Regressionsanalyse nach Cox hinsichtlich des postoperativen Lokalrezidivrisikos stratifiziert nach der Durchführung einer Strahlentherapie

Einflussfaktoren	Signifikanz	Relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Resektionsstatus R0 vs. R1/RX	0,020	1,7	1.081 – 2,536
Diagnosealter ≤ vs. > 40 Jahre	0,046	1,8	1,010 – 3,302
Tumorstadium pT1 vs. Nicht-pT1	0,004	2,2	1,275 – 3,753
Nodalstatus 0 vs. 1-3 positive LKs 0 vs. ≥ 4 positive LKs	(global: 0,013) 0,069 0,004	1,6 2,2	0,965 – 2,600 1,300 – 3,859
Hormonrezeptorstatus Neg. vs. Pos./Unb.	0,047	1,6	1,006 – 2,429
Skelettmuskelinfiltration Ohne vs. mit	0,024	2,5	1,127 – 5,491

Bezüglich des postoperativen Lokalrezidivrisikos der mastektomierten Patientinnen ergab sich unter Berücksichtigung der oben genannten Einflussfaktoren ein signifikanter

Unterschied (Signifikanzniveau $p < 0,05$) bei folgenden Variablen: Resektionsstatus, Diagnosealter, Tumorstadium, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus und Skelettmuskelinfiltration.

Der Resektionsstatus R1/RX birgt für die Frauen ein 1,7-fach erhöhtes relatives Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, im Vergleich zu den Patientinnen, die eine R0-Resektion erhalten haben (95 % - Konfidenzintervall: 1,08 – 2,54). Für Frauen mit einem Alter bis einschließlich 40 Jahren ist dieses Risiko gegenüber denjenigen über 40 Jahren um das 1,8-fache erhöht (95 % - Konfidenzintervall: 1,01 – 3,30). Ein 2,2-fach erhöhtes Lokalrezidivrisiko errechnet sich für die Tumorstadien Nicht-pT1 gegenüber pT1 (95 % - Konfidenzintervall: 1,28 – 3,75) sowie für den Nodalstatus bei Patientinnen mit 4 oder mehr positiven Lymphknoten gegenüber denjenigen ohne befallene Lymphknoten (95 % - Konfidenzintervall: 1,30 – 3,86). Knapp nicht erreicht wird das Signifikanzniveau von $< 0,05$ bei der Gegenüberstellung von Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten und denjenigen ohne befallene Lymphknoten ($p = 0,069$, 95 % - Konfidenzintervall: 0,97 – 2,60). Die errechnete Globalsignifikanz für den Faktor Nodalstatus beträgt jedoch 0,013, die Variable Nodalstatus ist somit insgesamt dennoch als signifikant anzusehen. Eine Erhöhung des Lokalrezidivrisikos um das 1,6-fache müssen Frauen mit negativen gegenüber denjenigen mit positiven oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus erdulden (95 % - Konfidenzintervall: 1,01 – 2,43). Das höchste relative Lokalrezidivrisiko birgt der Einflussfaktor Skelettmuskelinfiltration, bei dessen Vorliegen sich eine Risikoerhöhung um das 2,5-fache gegenüber fehlender Muskulinfiltration berechnet (95 % - Konfidenzintervall: 1,13 – 5,50).

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss des intraoperativ erreichten Resektionsstatus auf den weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere auf die Entstehung von Lokalrezidiven, an einem Kollektiv von 800 an Brustkrebs erkrankten und im Universitätsklinikum Großhadern mastektomierten Frauen durch univariate und multivariate Verfahren untersucht. Dabei wurde auch analysiert, ob es Variablen gibt, die das Erreichen einer R0-Resektion erschweren, also bei deren Vorliegen eine R1/RX-Resektion wahrscheinlicher sein könnte. Zusätzlich wurden verschiedene Prognosefaktoren zur Entstehung eines Lokalrezidivs beim Mammakarzinom auf ihre Relevanz getestet. Die erzielten Ergebnisse sollen nun kurz zusammengefasst und mit Ergebnissen der internationalen Studienlandschaft verglichen werden.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegenden Daten demonstrieren, dass bei Patientinnen, die eine R1/RX-Resektion erhalten haben, ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für das Erleiden eines Lokalrezidivs besteht als bei Patientinnen, die R0-reseziert wurden. Der Resektionsstatus als Prognosefaktor für das Lokalrezidivrisiko beim primären Mammakarzinom konnte hiermit ebenso wie die Prognosefaktoren Diagnosealter bis 40 Jahre (relatives Risiko 1,8), Tumorstadium höher als pT1 (relatives Risiko 2,2), Nodalstatus im Sinne von 4 oder mehr befallenen Lymphknoten (relatives Risiko 2,2), negativer Hormonrezeptorstatus (relatives Risiko 1,6) und Skelettmuskelinfiltration (relatives Risiko 2,5) in einer multivariaten Analyse als signifikant bestätigt werden. Die univariat signifikant ermittelten Faktoren Grading, Lymphangiosis carcinomatosa und Hautinfiltration zeigten im multivariaten Modell keinen bedeutenden Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko. Das Vorliegen von Skelettmuskelinfiltration, Multifokalität oder 4 oder mehr positiven Lymphknoten erschwert nach den Ergebnissen dieser Studie die Erreichbarkeit einer R0-Resektion, diese gelten somit in mehrfacher Hinsicht als prognostisch ungünstige Faktoren.

5.2 Aktueller Stand der Literatur

Unter der Vielzahl von Veröffentlichungen über die modifiziert radikale Mastektomie beim Mammakarzinom und die bezüglich Lokalrezidivrisiko ermittelten Prognosefaktoren sollen die wichtigsten und aktuelleren Studien ohne Anspruch auf Vollständigkeit kurz vorgestellt werden:

Im Jahre 2001 veröffentlichte **Katz** et. al. eine retrospektive Studie über den Einfluss pathologischer Tumorcharakteristika auf das Lokalrezidiv nach Mastektomie bei 1031 Brustkrebspatientinnen. Neben den bereits etablierten Prognosefaktoren Tumorgröße und Anzahl der befallenen Lymphknoten wurden in dieser Untersuchung die Prognosefaktoren Lymphangiosis carcinomatosa, Haut-, Brustwarzen- und Fasziainfiltration, Multizentrität sowie tumorbefallene Resektionsränder oder das Heranreichen des Tumors bis nahe an den Resektionsrand heran (<5 mm) als signifikant identifiziert. Nicht bestätigt wurden die Prognosefaktoren Alter, Histologie, Grading, Tumornekrosen, Hormonrezeptorstatus und größter befallener Lymphknoten (43).

Der Prognosefaktor Resektionsstatus sowie die Faktoren Tumorgröße, Lymphangiosis carcinomatosa und Menopausenstatus wurden im Jahre 2005 von **Jagsi** et al. in einer retrospektiven Analyse von 877 Mammakarzinomfällen erneut bestätigt, die sich mit der Indikationsstellung für Strahlentherapie bei nodalnegativen mastektomierten Patientinnen befasste und ebenfalls Prognosefaktoren und Lokalrezidivraten zu identifizieren suchte (40).

Im Jahre 2006 erschien eine Analyse von 3083 Patientinnen der dänischen Breast Cancer Cooperative Group unter **Nielsen** et al., die sich mit dem Thema des Lokalrezidivs nach Mastektomie bei Hochrisiko-Brustkrebspatientinnen befasste. Auch in dieser Arbeit wurden unter anderem Prognosefaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs identifiziert, multivariat ermittelte man eine Tumorgröße über 5 cm, ein hohes Grading (G3), die Infiltration der Muskelfaszie, weniger als 8 entfernte und mehr als 4 befallene Lymphknoten als signifikante, unabhängige Faktoren (47).

Ebenfalls im Jahre 2006 veröffentlichte **Cheng** et al. ein Vorhersagemodell für Lokalrezidive nach Brustkrebs. Hierzu wurden retrospektiv die Informationen von 1010 Patientinnen ausgewertet und mit Hilfe der Cox-Regression und der Bayes'schen Baumanalyse der

Einfluss von 15 klinischen Variablen auf das Lokalrezidivrisiko ermittelt. Es wurde ein Prognosescore entwickelt, der die Faktoren Nodalstatus, Östrogenrezeptorstatus, Lymphangiomas carcinomatosa und Alter enthält und als Entscheidungshilfe bei der Indikation zur postoperativen Radiatio dienen soll (12).

5.3 Einfluss des Resektionsstatus auf das Auftreten eines Lokalrezidivs

Die Bedeutung des Resektionsstatus als Prognosefaktor für das Lokalrezidivrisiko ist in der Literatur noch nicht zufriedenstellend geklärt und wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

In einem frühen Bericht aus dem Jahre 1986 von **Mentzer** et al. wird erstmals die bislang gebräuchliche klinische Entscheidungshilfe des tumorfreien Resektionsrandes für die weiterführende Therapie und damit die Korrelation von Resektionsstatus und Lokalrezidiven systematisch untersucht. Retrospektiv kann bei der Studiengruppe aus 105 Patientinnen jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Abstand des Resektionsrandes zum Tumor und dem Lokalrezidivrisiko nachgewiesen werden (45).

Auch **Ahlborn** et al. scheiterte im Jahre 1988 daran, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen zwei Patientinnenkollektiven, unterteilt nach dem Abstand des Tumors zum Resektionsrand mit einer Grenze von 4 Millimetern, zu ermitteln, und schloss damit den Resektionsstatus als Prognosefaktor aus (2).

Dagegen fand **Freedman** im Jahre 1998 eine höhere Inzidenz von Lokalrezidiven bei Frauen unter 50 Jahren mit tumorbefallenen Resektionsrändern oder einem Abstand des Resektionsrandes zum Tumor von weniger als 5 Millimetern. Bei Frauen über 50 Jahren konnte dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Resektionskollektiven festgestellt werden (28).

Altersunabhängig wurde der prognostische Wert des Resektionsstatus von **Katz** et al. in einer Studie aus dem Jahre 2001 bestätigt. Nach der Auswertung der Daten von mehr als 1000 nach Mammakarzinom mastektomierten Patientinnen errechnete sich ein um 45 % erhöhtes Lokalrezidivrisiko für Patientinnen mit tumorbefallenen Resektionsrändern oder mit einem Heranreichen des Tumors an den Resektionsrand bis auf weniger als 5 Millimeter (43).

Zuletzt ermittelte auch eine im Jahre 2005 von **Jagsi** et al. durchgeführte Analyse des Lokalrezidivrisikos nach Mammakarzinom einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Resektionskollektiven. Während R0-resezierte Patientinnen eine 10-Jahreslokalrezidivrate von 5,1 % aufwiesen, betrug diese beim Nicht-R0-Kollektiv 22 %. Dieser signifikante Unterschied bestätigt den Wert des Resektionsstatus als Prognosefaktor (40).

Die Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien decken sich mit der Erkenntnis der vorliegenden Analyse, dass der Einfluss des Resektionsstatus auf das Lokalrezidivrisiko als signifikant anzusehen ist. Aus den für diese Arbeit verwendeten Daten errechnete sich multivariat für das R1/RX-Kollektiv ein um das 1,7-fach erhöhtes Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden. Die 5-Jahresrezidivfreiheitsraten betrugen 90 % für die R0-resezierten Patientinnen gegenüber 79 % in der R1/RX-Resektionsgruppe.

5.4 Zusammenhang zwischen tumorspezifischen Variablen und erreichbaren Resektionsstatus

Folgende Fragestellung war hierzu von Interesse: Existieren bereits präoperativ Variablen, die das Erreichen einer R0-Resektion erschweren und deren Vorliegen somit eine R1/RX-Resektion wahrscheinlicher machen?

Die nachfolgend aufgezählten unveränderlichen tumor- und patientinnenspezifischen Faktoren wurden sowohl uni- als auch in einem Folgeschritt multivariat durch das Modell der binären logistischen Regression auf ihre Signifikanz hin geprüft: Alter, endokriner Status, Grading, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, Multifokalität, Haut- und Skelettmuskelinfiltration sowie Histologie. Hierbei zeigte sich unter anderem ein um das 16-fache erhöhtes Risiko eine R0-Resektion zu verfehlen, wenn ein Skelettmuskel infiltriert war. Wegen der ausgeprägt hohen Korrelation zwischen Skelettmuskelinfiltration und R1/RX-Resektion – bei 88 % aller Patientinnen mit Muskulinfiltration wurde lediglich eine R1/RX-Resektion erzielt – wurde dieser Faktor in einem Folgeschritt aus dem multivariaten Modell ausgeschlossen. Einen signifikanten Einfluss auf den erreichbaren Resektionsstatus hatten auch die Multifokalität (relatives Risiko: 1,5) und das Vorliegen von 4 oder mehr tumorös befallenen Lymphknoten (relatives Risiko: 2,3).

In der Literatur konnten bezüglich dieser Fragestellung keine Stellungnahmen gefunden werden.

5.5 Prognosefaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs

Existieren bereits zum Zeitpunkt der Primärtherapie Faktoren, die das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs beeinflussen? Um diese Fragestellung für unser Kollektiv zu beantworten, wurde der Zusammenhang zwischen folgenden Faktoren und dem lokalen Erstrezidiv zunächst univariat und später multivariat untersucht: Alter, Menopausenstatus, Tumorstadium, Grading, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, Multifokalität, Hautinfiltration, Skelettmuskelinfiltration, Histologie, Carcinoma in situ – Anteile und der Einfluss der Primärtherapie auf das Lokalrezidivrisiko.

Betrachtet man das **Alter** zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, so traten bei den Frauen, die älter als 40 Jahre waren, deutlich seltener Lokalrezidive auf (5-Jahreslokalrezidivfreiheitsrate von 88 %, im Folgenden abgekürzt als 5-JLF) als bei den bis 40-Jährigen (5-JLF 76 %). Auch multivariat zeigte sich dieser Prognosefaktor signifikant, das jüngere Kollektiv hat hiernach ein 1,8-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur älteren Gruppe. Dieser Zusammenhang wurde in verschiedenen Studien bestätigt (6, 7, 12, 27, 28, 30).

Der Einfluss des **Tumorstadiums** auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs ist durch verschiedene Autoren bereits beschrieben und gilt einstimmig als etablierter Prognosefaktor (4, 8, 9, 27, 30, 39, 40, 42, 43, 60, 64, 66). Auch in dieser Arbeit ergab sich univariat ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit dem Stadium pT1 (5-JLF 92 %) und Patientinnen in den übrigen Stadien (5-JLF 85 %), der multivariat bestätigt werden konnte. Das relative Risiko für Frauen mit einem Tumorstadium ungleich pT1 beträgt demnach das 2,2-fache gegenüber Patientinnen im Stadium pT1.

In der vorliegenden Studie ergab sich beim histopathologischen **Grading** univariat ein signifikanter Unterschied zwischen dem G1/G2- und dem G3-Kollektiv, in der anschließend durchgeführten multivariaten Analyse konnte dieser jedoch nicht bestätigt werden. Das Grading schied so als potentieller Prognosefaktor aus. In der Literatur finden sich diesbezüglich allerdings kontroverse Meinungen (4, 48, 57, 60, 66).

Wie schon das Tumorstadium gilt auch der **Nodalstatus** als etablierter Prognosefaktor und wurde in zahlreichen Studien thematisiert (4, 9, 27, 30, 39, 42). Dies konnte sowohl uni- als auch multivariat durch die vorliegende Untersuchung bestätigt werden. Eine 5-Jahreslokalrezidivfreiheitsrate von 91 % ermittelte sich für 0 befallene Lymphknoten, 86 % für 1-3 und schließlich 82 % für 4 oder mehr befallene Lymphknoten. Das Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, ist bei 1-3 positiven Lymphknoten um das 1,6-fache bei grenzwertiger Signifikanz, bei 4 oder mehr positiven Lymphknoten sogar um das 2,2-fache gegenüber Patientinnen ohne befallene Lymphknoten gesteigert.

Wird der **Hormonrezeptorstatus** univariat in Augenschein genommen, so ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant. Für Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus ergibt sich eine 5-Jahreslokalrezidivfreiheitsrate von 80 % gegenüber 89% bei Patientinnen mit positivem oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus. Auch im multivariaten Modell kann dieser Faktor bestehen, und hat somit in der vorliegenden Arbeit eine Bedeutung als Prognosefaktor. Das relative Risiko an einem Lokalrezidiv zu erkranken beträgt für Frauen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus das 1,6-fache gegenüber Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus. Dieses Ergebnis wird in ähnlicher Form von verschiedenen Autoren bestätigt (12, 13, 37, 59).

Das Vorliegen einer **Lymphangiosis carcinomatosa** erschien univariat signifikant, die multivariate Analyse bestätigte den Verdacht jedoch nicht. Konträr zu diesem Ergebnis wird die Lymphgefäßinfiltration in der Literatur vielfach als Prognosefaktor bestätigt (7, 12, 40, 43, 48, 57, 60, 66).

Hatte der Tumor bereits die Haut infiltriert, so lag die 5-Jahreslokalrezidivfreiheitsrate der betroffenen Patientinnen bei 81 % gegenüber 88 % bei Patientinnen ohne **Hautinfiltration**. Die univariat ermittelte Signifikanz dieses Faktors konnte multivariat nicht bestätigt werden. Andere Studien sehen dies konträr (37, 43).

Einen eindeutigen Zusammenhang sieht man zwischen dem Lokalrezidivrisiko und der **Skelettmuskelinfiltration**. In der univariaten Analyse zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied, bei Patientinnen ohne Skelettmuskelinfiltration traten deutlich seltener Lokalrezidive auf (5-JLF 88 %) als bei denjenigen mit tumorös infiltrierten Skelettmuskeln (5-JLF 66 %). Auch multivariat zeigte dieser Prognosefaktor mit 2,5 die stärkste Erhöhung

des Lokalrezidivrisikos. Die prognostische Relevanz der Skelettmuskelinfiltration wird in der Literatur bekräftigt (43).

Die Faktoren **Menopausenstatus**, **Multifokalität**, **Histologie**, **Carcinoma-in-situ-Anteile** sowie die Art der **Primärtherapie** stellten sich in der univariaten Analyse als nicht signifikant heraus, so dass diese nicht weiter einem multivariaten Modell zugeführt wurden.

5.6 Stellenwert der Radiatio nach Mastektomie (insbesondere bei R1/RX-Resektion)

Die Indikationen zur postoperativen Radiatio nach Mastektomie sind im 1999 formulierten Konsens der Strahlentherapie zusammengefasst: die Bestrahlung ist demnach indiziert ab einem Tumorstadium $T2 > 3$ cm, ab einem knappen Resektionsrand von weniger als 5 Millimetern Abstand zum Tumor, bei Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa, bei Befall von mehr als 3 axillären Lymphknoten, sowie bei Patientinnen mit einem Alter unter 35 Jahren (siehe Kapitel 3.2.5.1.).

Eine Senkung der Lokalrezidivrate auf ein Drittel und eine darüber hinaus statistisch signifikante Reduktion der mammarkarzinombedingten Todesfallrate durch Strahlentherapie wurde im Jahr 2000 durch eine Metaanalyse belegt (19).

Diese Beobachtung ist in der vorliegenden Arbeit nachvollziehbar. Das untersuchte Kollektiv zeigt eine Erhöhung des Lokalrezidivrisikos um das 4-fache bei nicht-bestrahlten R1/RX-resezierten Patientinnen (Lokalrezidivrisiko ≈ 40 %) gegenüber den nicht-bestrahlten Frauen, die eine R0-Resektion erhalten haben (Lokalrezidivrisiko ≈ 10 %). Nach erfolgter Radiatio nähern sich hingegen die Kurven beider Resektionsgruppen an, das Lokalrezidivrisiko nach Strahlentherapie ist in beiden Teilkollektiven also nahezu gleich.

Bei unsicherem Resektionsstatus nach Mastektomie ist die Durchführung einer Thoraxwandradiatio daher großzügig zu indizieren und auch gerechtfertigt, wenn sonst keine weiteren Risikofaktoren vorliegen.

5.7 Einschränkungen und Vorteile dieser Arbeit

Kohortenstudien zeigen häufig ein näher an der Wirklichkeit liegendes Bild als prospektive Studien, da ein der Bevölkerung entsprechender, nicht-selektierter Querschnitt ausgewertet wird. Jedoch haben sie den Nachteil, dass durch uneinheitliche Einschlusskriterien kein exakter Vergleich zwischen interessierenden Variablen angestellt werden kann. Zudem beeinflussen das sich im Laufe der Zeit verändernde Tumorverständnis und die folglich wechselnden Therapieformen die erzielten Ergebnisse. Nicht zuletzt ist die unterschiedlich gute Dokumentation der Eingangsdaten kritisch zu sehen.

Zu den Vorteilen dieser Arbeit zählt die mit 800 Patientinnen erfasste hohe Fallzahl mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum (im Median 67 Monate). Die Qualitätskontrolle der Daten erfolgte durch die Nachprüfung der Originalunterlagen. Die Daten wurden außerdem mit dem Krebsregister verglichen und verifiziert.

6 Zusammenfassung

Fragestellung

Obwohl sich die brusterhaltende Therapie beim Mammakarzinom in den letzten Jahren der Mastektomie als ebenbürtig erwiesen hat, erfordern auch heute noch besondere Umstände wie zum Beispiel ein im Verhältnis zur Brust zu großes Volumen des Tumors oder Multifokalität ein radikales therapeutisches Vorgehen. Solange die Mammaamputation nicht vollständig aus dem frauenheilkundlichen Klinikalltag wegzudenken ist, muss in regelmäßigen Abständen eine Evaluierung dieser Therapieform durchgeführt werden, um gegebenenfalls Schwachstellen aufzudecken und so den künftigen Behandlungserfolg zu sichern.

Patientinnen und Methoden

Von Anfang des Jahres 1990 bis Ende des Jahres 2000 wurden an der Universitätsfrauenklinik München-Großhadern 800 Frauen mastektomiert, die an einem invasiven Mammakarzinom erkrankt waren und bei denen weder eine primäre Metastasierung noch ein in situ- oder okkultes Karzinom vorlag und keine auswärtige Voroperation durchgeführt wurde. Im Rahmen einer Kohortenstudie zur Therapiekontrolle wurde der Krankheitsverlauf dieser Frauen ausgewertet, wobei vor allem auf das Lokalrezidiv und dessen jeweilige Prognosefaktoren, hier insbesondere der Resektionsstatus, eingegangen wurde.

Ergebnisse

Das mediane Follow-Up des Gesamt-Kollektivs lag bei 67 Monaten. Die Gesamt-Überlebensrate lag bei 73 % nach fünf und 51 % nach zehn Jahren. Hinsichtlich des Resektionsstatus konnte eine 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate von 74 % bzw. 53 % für das R0-Kollektiv sowie eine 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate von 71 % bzw. 45 % für das R1/RX-Kollektiv ermittelt werden. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit verstarben 319 Patientinnen, wobei der Tod in 185 Fällen tumorabhängig und in 81 Fällen anderweitig bedingt war. In 53 Fällen verblieb die Todesursache unbekannt.

Die 5-Jahreslokalrezidivfreiheitsrate betrug 87 % bezogen auf das Gesamtkollektiv. Für das Kollektiv der R0-resezierten Patientinnen errechnete sich nach der Kaplan-Meier-Methode

eine 5-Jahreslokalrezidivfreiheitsrate von 90 %. In der R1/RX-Resektionsgruppe zeigte sich hingegen eine 5-Jahreslokalrezidivfreiheitsrate von 79 %. Insgesamt erlitten 105 der 800 Patientinnen ein Lokalrezidiv, ein knappes Drittel verstarb, ohne dass zuvor ein Lokalrezidiv diagnostiziert wurde, und etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen blieb von einem lokalen Rezidiv des Tumors verschont.

Als Prognosefaktoren bezüglich des Lokalrezidivrisikos bestätigten sich der Resektionsstatus, dem das Hauptaugenmerk dieser Arbeit gewidmet wurde, aber auch das Diagnosealter, das Tumorstadium, der Nodalstatus, der Hormonrezeptorstatus sowie die Skelettmuskelinfiltration. Auch ließ sich ein Zusammenhang zwischen unveränderlichen tumorspezifischen Faktoren und dem erreichbaren Resektionsstatus feststellen: das Vorliegen von Skelettmuskelinfiltration, Multifokalität oder 4 oder mehr befallenen Lymphknoten erschwert das Erreichen einer R0-Resektion erheblich.

Schlussfolgerung

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse größtenteils die in zahlreichen Studien beschriebenen Prognosefaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs. Die prognostische Relevanz des Resektionsstatus sollte daher zukünftig berücksichtigt werden, wenn adjuvante Therapieentscheidungen anhand der Prognosefaktoren getroffen werden.

7 Abkürzungsverzeichnis

Ca	Karzinom
carc.	carcinomatosa
cm	Zentimeter
ed	Edition
et al.	et alii (und andere)
fmol	Femtomol
hist.	histologisch
JLF	Jahreslokalrezidivfreiheitsrate
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
Max	Maximum
ME	Mastektomie
mg	Milligramm
Min	Minimum
mm	Millimeter
Mm.	Musculi
n	Gesamtzahl
NR	Nachresektat
OP	Operation
pp	pages (Seiten)
RR	Resektionsrand
TE	Tumorentfernung
vs.	versus

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Absolute Zahlen der jeweils durchgeführten operativen Therapieformen.....	9
Tabelle 2: Primärcharakteristika des Gesamtkollektivs, n = 800.....	21
Tabelle 3: Endokriner Status, p = 0,342.....	25
Tabelle 4: Verteilung der Tumorgröße in der TNM-Klassifikation, p < 0,001.....	26
Tabelle 5: Verteilung des Tumorgrading, p = 0,021.....	28
Tabelle 6: Hormonrezeptorstatus, p = 0,342.....	28
Tabelle 7: Lymphknotenbefall nach der TNM-Klassifikation, p < 0,001.....	29
Tabelle 8: Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors, p = 0,008.....	30
Tabelle 9: Multifokalität, p = 0,012.....	31
Tabelle 10: Hautinfiltration, p = 0,016.....	31
Tabelle 11: Skelettmuskelinfiltration, p < 0,001.....	32
Tabelle 12: Resektionsstatus der primären Tumorresektate bzw. primären Mastektomien....	33
Tabelle 13: Resektionsstatus der in der Primäroperation entnommenen Nachresektate.....	33
Tabelle 14: Resektionsstatus der in einer Folgeoperation durchgeführten Mastektomien.....	34
Tabelle 15: Abschließender Resektionsstatus des Patientinnenkollektivs.....	34
Tabelle 16: Korrelation des Resektionsstatus von Primär- zu Folgeresektaten.....	35
Tabelle 17: Primärtherapie, p = 0,447.....	35
Tabelle 18: Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie im Wandel der Zeit.....	36
Tabelle 19: Zeitpunkt der Durchführung der Mastektomie.....	37
Tabelle 20: Adjuvante Strahlentherapie, p < 0,001.....	37
Tabelle 21: Adjuvante Chemotherapie, p < 0,001.....	38
Tabelle 22: Adjuvante Hormontherapie, p = 0,073.....	38
Tabelle 23: Follow-Up des Gesamtkollektivs.....	39
Tabelle 24: Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum, p = 0,035.....	40
Tabelle 25: Todesursachen im Nachbeobachtungszeitraum (n = 319), p = 0,003.....	41
Tabelle 26: Auftreten eines Lokalrezidivs im Nachbeobachtungszeitraum, p < 0,001.....	43
Tabelle 27: Überblick über die durch Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test ermittelte Signifikanz der Faktoren in Bezug auf das Risiko der Entstehung eines Lokalrezidivs.....	57
Tabelle 28: Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den Resektionsstatus.....	59

Tabelle 29: Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den Resektionsstatus – Binäre logistische Regression	60
Tabelle 30: Einfluss tumor- und patientenbezogener Faktoren auf den Resektionsstatus – Binäre logistische Regression unter Ausschluss des Faktors Skelettmuskelinfiltration	61
Tabelle 31: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Radiotherapie.....	62
Tabelle 32: Einfluss tumorbezogener Faktoren auf die Entscheidung zur Indikation der Radiatio – Binäre logistische Regression.....	64
Tabelle 33: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Chemotherapie.....	67
Tabelle 34: Überblick über die Charakteristika der Patientinnen in Abhängigkeit der Durchführung einer Hormontherapie	69
Tabelle 35: Multivariate Regressionsanalyse nach Cox hinsichtlich des postoperativen Lokalrezidivrisikos stratifiziert nach der Durchführung einer Strahlentherapie.....	71

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchführung der Mastektomie – Zeitigkeit der Operationen	8
Abbildung 2: Wandel in der operativen Therapie des Mammakarzinoms im Klinikum Großhadern im Verlauf der Jahre 1990 bis 2000 (n = 1496)	9
Abbildung 3: Beurteilung der Resektionsränder.....	12
Abbildung 4: Altersverteilung bei Diagnosestellung in 5-Jahresschritten	24
Abbildung 5: Boxplotdarstellung der Altersverteilung bei Diagnosestellung getrennt nach Resektionsstatus	25
Abbildung 6: Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs (n = 800) in Jahren	41
Abbildung 7: Postoperatives Gesamtüberleben, p = 0,167.....	42
Abbildung 8: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Resektionsstatus, p < 0,001	43
Abbildung 9: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Alter, p = 0,025	44
Abbildung 10: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Menopausenstatus, p = 0,152	45
Abbildung 11: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium, p = 0,002	46
Abbildung 12: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Tumorgrading, p = 0,015.....	47
Abbildung 13: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten, p = 0,004	48
Abbildung 14: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs bei Tumoren in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, p = 0,031	49
Abbildung 15: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa, p = 0,012.....	50
Abbildung 16: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Multifokalität, p = 0,059	51
Abbildung 17: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Hautinfiltration des Tumors, p = 0,017	52

Abbildung 18: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Skelettmuskelinfiltration des Tumors, $p < 0,001$	53
Abbildung 19: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Histologie des Mammakarzinoms, $p = 0,180$	54
Abbildung 20: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von den Carcinoma in situ - Anteilen, $p = 0,799$	55
Abbildung 21: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Primärtherapie, $p = 0,448$	56
Abbildung 22: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Resektionsstatus, Kollektiv der nicht bestrahlten vs. Kollektiv der bestrahlten Patientinnen .	65
Abbildung 23: Postoperatives Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer Radiatio, Kollektiv der R0- vs. Kollektiv der R1/RX-resezierten Patientinnen.....	66

10 Literaturverzeichnis

1. Abenhardt W, Artmann A, Astner S, Bastert G, Bojko P, De Waal JC, Eiermann W, Engel J, Heinemann V, Janni W, Kessler M, Lutz L, Rauthe G, Sommer H, Stieber P, Wolf M. Nachsorge. Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 11. ed: Tumorzentrum München, pp. 164-178, 2007.
2. Ahlborn TN, Gump FE, Bodian C, Habif DV, Kister S. Tumor to fascia margin as a factor in local recurrence after modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 166 (6): 523-6, 1988.
3. AJCC. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging for Breast Carcinoma. 3. ed, 1989.
4. Andry G, Suciu S, Vico P, Faverly D, Andry-t'Hooft M, Verhest A, Nogaret JM, Mattheiem W. Locoregional recurrences after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. *Eur J Surg Oncol* 15 (6): 476-85, 1989.
5. Bloom HJ, Richardson WW. Histological Grading and prognosis in breast cancer, a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British journal on cancer*: 359-377, 1957.
6. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, Piana L. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 62 (2): 138-44, 1995.
7. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, Murphy C, Sclafani LM. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 203 (4): 469-74, 2006.
8. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, Thames HD, Kuerer HM, Singletary SE, Sahin AA, Hunt KK, Buzdar AU, Valero V, Sneige N, Tucker SL. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of

locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 (4): 880-8, 2002.

9. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, Frye D, Strom EA, McNeese MD, Perkins G, Katz A, Singletary SE, Hunt KK, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 20 (1): 17-23, 2002.

10. CC. Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. In: *Jama*, Dec 27, 1985.

11. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 22: 2303-2312, 2004.

12. Cheng SH, Horng CF, Clarke JL, Tsou MH, Tsai SY, Chen CM, Jian JJ, Liu MC, West M, Huang AT, Prosnitz LR. Prognostic index score and clinical prediction model of local regional recurrence after mastectomy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 (5): 1401-9, 2006.

13. Cheng SH, Horng CF, West M, Huang E, Pittman J, Tsou MH, Dressman H, Chen CM, Tsai SY, Jian JJ, Liu MC, Nevins JR, Huang AT. Genomic prediction of locoregional recurrence after mastectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 24 (28): 4594-602, 2006.

14. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 27 (2): 67-82, 2001.

15. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 34 (Series B): 187-220, 1972.

16. Dall P, Souchon R, Dunst J. Lokoregionale Rezidive. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO). München, Wien, New York: Zuckschwerdt-Verlag, pp. 92-108, 2004.

-
17. Demicheli R, Terenziani M, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Bonadonna G. Local recurrences following mastectomy: support for the concept of tumor dormancy. *J Natl Cancer Inst* 86 (1): 45-8, 1994.
 18. Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschlager C, Diestelhorst A, Lampe D, Kolbl H, Richter C. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 177 (10): 504-10, 2001.
 19. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355 (9217): 1757-70, 2000.
 20. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352 (9132): 930-42, 1998.
 21. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351 (9114): 1451-67, 1998.
 22. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-410. *Histopathology* 41 (3A): 151, 2002.
 23. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333 (22): 1456-61, 1995.
 24. 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 (11): 665-73, 1985.

-
25. Fisher B, Brown A, Mamounas E. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in woman with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-2493, 1997.
 26. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347 (8): 567-75, 2002.
 27. Fodor J, Polgar C, Major T, Nemeth G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumor size. *Strahlenther Onkol* 179 (3): 197-202, 2003.
 28. Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, Myint MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Eisenberg BL, Goldstein LJ, Fein DA. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 (3): 599-605, 1998.
 29. Funke I, Anthuber C, Bauerfeind I, de Waal JC, Eiermann W, Engel J, Fügler T, Gabka C, Hamann U, Heitland A, Höß C, Kolben M, Löhns B, Raab G, Weiß E, Wolf C. Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren. *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 11. ed: Tumorzentrum München, pp. 104-113, 2007.
 30. Garg AK, Strom EA, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Kuerer HM, Perkins GH, Singletary SE, Hunt KK, Sahin A, Schechter N, Valero V, Tucker SL, Buchholz TA. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 (1): 138-45, 2004.
 31. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C. Brustkrebs. In: Koch-Institut R, ed. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt, 2005.

-
32. Greco M, Cascinelli N, Galluzzo D, Testori A, Baldini M, Levene A. Locally recurrent breast cancer after 'radical' surgery. *Eur J Surg Oncol* 18 (3): 209-14, 1992.
 33. Green MC, Hortobagyi GN. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Langenbecks Arch Surg* 387 (3-4): 109-116, 2002.
 34. Harris E, Albert A. *Survivorship analysis for clinical studies*. New York: Dekker, 1991.
 35. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus Statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (5): 989-90, 1999.
 36. Hirsch J. Radiumchirurgie des Brustkrebses. *Dtsch Med Wochenschr* (34): 1419-1421, 1927.
 37. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Buchholz TA. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (2): 351-7, 2005.
 38. Humphrey LJ, Moore DL, Lytle GH. Postmastectomy locally recurrent breast cancer. *J Surg Oncol* 43 (2): 88-91, 1990.
 39. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JM, Hupperets PS, von Meyenfeldt MF, Schutte B, Blijham GH. Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 50 (3): 267-75, 1999.
 40. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powell SN, Taghian AG. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients

treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (4): 1035-9, 2005.

41. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53: 457-481, 1958.

42. Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, Singletary SE, Strom EA. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2): 397-403, 2001.

43. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (3): 735-42, 2001.

44. Kreienberg R, Volm T, Beck T. Operative Therapie. Management des Mammakarzinoms. 2. ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, pp. 183-192, 2002.

45. Mentzer SJ, Osteen RT, Wilson RE. Local recurrence and the deep resection margin in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 163 (6): 513-7, 1986.

46. Nährig J, Högel B, Marlow S, Mayr D, Permanetter W. Pathologie des Mammakarzinoms. Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 11. ed: Tumorzentrum München, pp. 49-76, 2007.

47. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 79 (2): 147-55, 2006.

48. O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, Euhus D, Pinder S, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surg* 81 (3): 386-9, 1994.

-
49. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*, 1948.
50. Perlet C, Artmann A, De Waal JC, Hellemann HP, Hölzel D, Imhoff K, Kessler M, Rjosk-Dendorfer D, Sittek H, Strauss A, Strigl R, Wolf C, Wolf M. Mammographie-Screening, bildgebende und minimal-invasive Diagnostik. *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 11. ed: Tumorzentrum München, pp. 30-48, 2007.
51. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 35 (1): 1-39, 1977.
52. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22 (1): 17-22, 1996.
53. Rezai M, Junkermann H. Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten. *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO)*. München, Wien, New York: Zuckschwerdt-Verlag, pp. 22-26, 2004.
54. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP. Radiation therapy after mastectomy--interdisciplinary consensus puts and end to a controversy. *German Society of Senology. Strahlenther Onkol* 177 (1): 1-9, 2001.
55. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 299-310, 1991.
56. Singletary SE, Greene FL. Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification. *Semin Surg Oncol* 21 (1): 53-9, 2003.

-
57. Sundquist M, Thorstenson S, Klintenberg C, Brudin L, Nordenskjold B. Indicators of loco-regional recurrence in breast cancer. The South East Swedish Breast Cancer Group. *Eur J Surg Oncol* 26 (4): 357-62, 2000.
58. Swanson GP, Rynearson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol* 25 (5): 438-41, 2002.
59. Sykes HF, Sim DA, Wong CJ, Cassady JR, Salmon SE. Local-regional recurrence in breast cancer after mastectomy and adriamycin-based adjuvant chemotherapy: evaluation of the role of postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 (3): 641-7, 1989.
60. Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, Wai ES, Berthelet E, Kader HA. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (3): 797-804, 2004.
61. UICC. UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1992.
62. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* (26): 668-670, 1990.
63. Veronesi U, Zurrada S. Surgery of the breast: 100 years after Halsted. *Chir Ital* 47 (4): 1-4, 1995.
64. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Thurlimann B, Fey M, Werner ID, Forbes JF, Price K, Coates AS, Collins J. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 21 (7): 1205-13, 2003.

-
65. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18 (6): 1220-9, 2000.
66. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, Katz A, McNeese MD, Perkins GH, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK, Sahin A, Meric F, Sneige N, Buchholz TA. Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: Implications for breast cancer patients with early-stage disease and predictors for recurrence after postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2): 336-44, 2003.

11 Lebenslauf

Name: Elena Eva Weber - von Freital
Geburtsdatum: 8. Februar 1980
Geburtsort: Saarbrücken
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1986 – 1999 Grundschole und Gymnasium in St. Ingbert
Juni 1999 Allgemeine Hochschulreife am Leibniz-Gymnasium St. Ingbert,
Note: sehr gut (1,2)

Hochschulstudium:

1999 – 2002 Studium der Humanmedizin an der Rheinisch – Westfälisch
Technischen Hochschule Aachen (RWTH)
2002 – 2003 Studium der Humanmedizin an der Universität Autónoma de
Barcelona im Rahmen des Erasmus-Programmes
2003-2006 Studium der Humanmedizin an der Ludwig – Maximilians –
Universität München (LMU)

Ärztliche Prüfungen:

August 2001 Ärztliche Vorprüfung an der RWTH Aachen;
Note: befriedigend (3,0)
August 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der RWTH Aachen;
Note: befriedigend (3,0)
März 2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an LMU München;
Note: gut (1,66)
Mai 2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der LMU München;
Note: sehr gut; Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: gut (1,66)

Praktisches Jahr:*Chirurgie*

Dr. Pauline G. Hecht, MD
NYU Downtown Hospital, New York University,
New York, USA

Prof. Dr. Luis Grande
Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona, Spanien

Innere Medizin

Prof. Peter Hayes, MD
Royal Infirmary Edinburgh, University of Edinburgh,
Edinburgh, Schottland

Prof. Dr. Klaus-Dieter Palitzsch
Krankenhaus München-Neuperlach, Ludwig – Maximilians –
Universität, München

Gynäkologie

Prof. Dr. Dr. Christoph Anthuber
Klinikum Starnberg, Ludwig – Maximilians – Universität,
München

Derzeitige Tätigkeit:

seit Februar 2007

Assistenzärztin in der Frauenklinik Josefinum, Augsburg
Chefarzt Dr. Helmut Streng