

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

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Beurteilung der Resektionsränder und der Lokalrezidivrate
bei brusterhaltender Therapie eines Mammakarzinoms
in einer Universitätsfrauenklinik von 1990 bis 2000**

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

vorgelegt von

Cindy Sebald

aus

Greiz

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Friese

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Harald Mickan

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2009

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Herrn Prof. Dr. med. K. Friese möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums Großhadern meine Doktorarbeit durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Steffen Kahlert für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit, seiner konstruktiven Kritik, seinen Anregungen und seiner permanenten Bereitschaft, für Fragen und Anregungen unterstützend zur Verfügung zu stehen und die erzielten Ergebnisse zu diskutieren.

Bei Herrn Prof. Dr. med. U. Löhrs, ehemaliger Direktor des pathologischen Institutes der Ludwig-Maximilians-Universität München, möchte ich mich ebenso für die sehr gute Zusammenarbeit und für die Erlaubnis zur Einsicht und Nutzung der Untersuchungsdaten des Archivs des pathologischen Institutes bedanken.

Der größte Dank kommt meiner Familie zu. Insbesondere möchte ich meinen Eltern Angelika und Eberhard Sebald danken, dass sie jeder Zeit für mich da sind, mich unterstützen, immer ein offenes Ohr für mich haben, stets an mich glauben und mir die Durchführung meines Studiums überhaupt erst ermöglichen.

Des Weiteren möchte ich meinem Lebensgefährten Andreas Obermeier danken, dass er stets zu mir hält, mich konstruktiv unterstützt und ermutigt und ich mich immer auf ihn verlassen kann.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	5
1.1. ALLGEMEINES ÜBER DAS MAMMAKARZINOM.....	5
1.1.1. Epidemiologie.....	5
1.1.2. Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms.....	6
1.1.3. Grundlagen der Entstehung eines lokalen Rezidivs.....	10
1.1.4. Risikofaktoren für die Entstehung eines lokalen Rezidivs.....	10
1.2. FRAGESTELLUNG.....	13
2. PATIENTINNEN UND METHODIK.....	15
2.1. PATIENTINNENKOLLEKTIV.....	15
2.2. METHODIK.....	16
2.2.1. Altersverteilung.....	16
2.2.2. Menopausenstatus.....	16
2.2.3. Diagnosestellung des Primärtumors.....	16
2.2.4. Therapie.....	17
2.2.4.1. Operative Therapie.....	17
2.2.4.2. Postoperative Strahlentherapie.....	19
2.2.4.3. Adjuvante Systemtherapie.....	19
2.2.5. Beurteilung der Resektionsränder.....	21
2.2.6. Beurteilung der Resektionsränder nach Reexzision.....	22
2.2.7. pTNM-Klassifikation.....	24
2.2.8. Nodalstatus.....	24
2.2.9. Fokalität.....	24
2.2.10. Grading.....	25
2.2.11. Histologie.....	26
2.2.12. Hormonrezeptorstatus.....	27
2.2.13. Lymphangiosis carcinomatosa.....	27
2.2.14. HER-2/neu Status.....	27
2.2.15. Das Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidiv.....	28
2.2.16. Das generalisierte Rezidiv.....	28
2.2.17. Verlaufsbeobachtung.....	28
2.2.18. Statistische Analyse.....	29
3. ERGEBNISSE.....	33
3.1.1. Alter zum Diagnosezeitpunkt.....	34
3.1.2. Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt.....	35
3.1.3. Größe des Primärtumors.....	35
3.1.4. Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt.....	36

3.1.5. Lokalisation des Primärtumors	36
3.1.6. Histologie des Primärtumors.....	37
3.1.7. Grading des Primärtumors.....	38
3.1.8. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors	38
3.1.9. Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors.....	40
3.2. THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS.....	41
3.2.1. Operative Therapie.....	41
3.2.2. Postoperative adjuvante Therapie.....	41
3.2.2.1. Radiotherapie.....	41
3.2.2.2. Adjuvante Systemtherapie	42
3.3. BEURTEILUNG DES PRIMÄREXZIDATES.....	45
3.3.1. Status der Resektionsränder	45
3.3.2. Status des ventralen Resektionsrandes	46
3.3.3. Status des dorsalen Resektionsrandes	47
3.4. BEURTEILUNG DER NACHRESEKTATE	48
3.4.1. Tumorbefall des primären Nachresektates	48
3.4.2. Tumorbefall des sekundären Nachresektates.....	48
3.5. POSTOPERATIVER KRANKHEITSVERLAUF	49
3.5.1. Überlebensrate aller Patientinnen.....	49
3.5.2. Krankheitsfreie Überlebenszeit	50
3.5.3. Fernmetastasierung	50
3.6. DAS LOKALREZIDIV	51
3.6.1. Häufigkeit des Lokalrezidivs.....	51
3.6.2. Krankheitsverlauf der Patientinnen mit Lokalrezidiv.....	52
3.6.2.1. Überlebensrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv	52
3.6.2.2. Fernmetastasen bei Patientinnen mit Lokalrezidiv	53
3.6.3. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit von Einflussgrößen.....	54
3.6.3.1. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Alters zum Diagnosezeitpunkt.....	54
3.6.3.2. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt.....	55
3.6.3.3. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Größe des Primärtumors	56
3.6.3.4. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt.....	57
3.6.3.5. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Fokalität des Primärtumors	58
3.6.3.6. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Gratings des Primärtumors	59
3.6.3.7. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors	60
3.6.3.8. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des Primärtumors.....	61
3.6.3.9. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors	63
3.6.3.10. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors	64

3.6.3.11. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des endgültigen Resektionsstatus des Primärtumors.....	66
3.7. ANALYSE VON EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE RESEKTIONS-RANDBESCHAFFENHEIT ANHAND DER LOGISTISCHEN REGRESSION	68
3.7.1. Binär logistische Regressionsanalyse biologischer/tumorbiologischer Eigenschaften auf den Resektionsrandstatus des Primärresektates.....	68
3.7.2. Binär logistische Regressionsanalyse biologischer/tumorbiologischer Eigenschaften auf den endgültigen Resektionsstatus.....	69
3.8. ANALYSE VON EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS LOKALREZIDIVRISIKO.....	70
3.8.1. Univariate Analyse anhand des Log-Rank-Tests.....	70
3.8.2. Multivariate Analyse anhand des Cox-Regressionmodells.....	71
3.9. DAS LOKALREZIDIV IN ABHÄNGIGKEIT MEHRERER SIGNIFIKANTER BIOLOGISCHER/TUMORBIOLOGISCHER FAKTOREN	72
4. DISKUSSION.....	75
4.1. ÜBERLEBENSRATE	76
4.1.1. Gesamtüberlebensrate	76
4.1.2. Rezidivfreie Überlebensrate	77
4.2. DER RESEKTIONSSTATUS.....	78
4.2.1. Überblick des aktuellen Standes in der Literatur	78
4.2.2. Risikofaktoren für eine inkomplette Tumorresektion.....	79
4.2.2.1. Alter zum Diagnosezeitpunkt.....	79
4.2.2.2. Größe des Primärtumors	79
4.2.2.3. Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt	80
4.2.2.4. Histologie des Primärtumors.....	80
4.2.2.5. Grading des Primärtumors.....	81
4.2.2.6. Fokalität des Primärtumors.....	81
4.2.2.7. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors.....	82
4.2.2.8. Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors.....	82
4.3. DAS LOKALREZIDIV	83
4.3.1. Lokalrezidivfreie Überlebensrate	83
4.3.2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs	83
4.3.2.1. Alter zum Diagnosezeitpunkt.....	84
4.3.2.2. Größe des Primärtumors	84
4.3.2.3. Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt	85
4.3.2.4. Histologie des Primärtumors.....	85
4.3.2.5. Grading des Primärtumors.....	86
4.3.2.6. Fokalität des Primärtumors.....	87

<i>4.3.2.7. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors</i>	87
<i>4.3.2.8. Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors</i>	88
<i>4.3.2.9. Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation</i>	88
<i>4.3.2.10. Resektionsstatus</i>	89
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	91
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	95
7. TABELLENVERZEICHNIS:.....	977
8. LITERATURVERZEICHNIS	99
9. LEBENSLAUF	109

1. Einleitung

1.1. Allgemeines über das Mammakarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Mit einer jährlichen Inzidenz von über einer Million weltweit ist das Mammakarzinom die häufigste bösartige Tumorerkrankung von Frauen (31). Mit einem Anteil von 24,4% steht der Brustkrebs in Deutschland an erster Stelle aller Tumorerkrankungen der Frau gefolgt von Darm- (17,6%), Lungen- (5,4%) und Gebärmutterkörperkrebs (5,1%) (61). Bei Frauen in der Altersgruppe unter 60 Jahren wird der Mammakarzinomanteil mit 40% aller Krebserkrankungen angegeben. Im Europavergleich nimmt Deutschland mit einer Inzidenz von 47.517 neu erkrankten Frauen im Jahr 2000 einen Platz im oberen Drittel bezüglich der Brustkrebshäufigkeit ein (61).

Das mittlere Risiko einer in Deutschland lebenden Frau, während ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, beträgt 9,2%. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt mit 63 Jahren unter dem allgemein für Tumorerkrankungen ermittelten Wert von 67 Jahren (91).

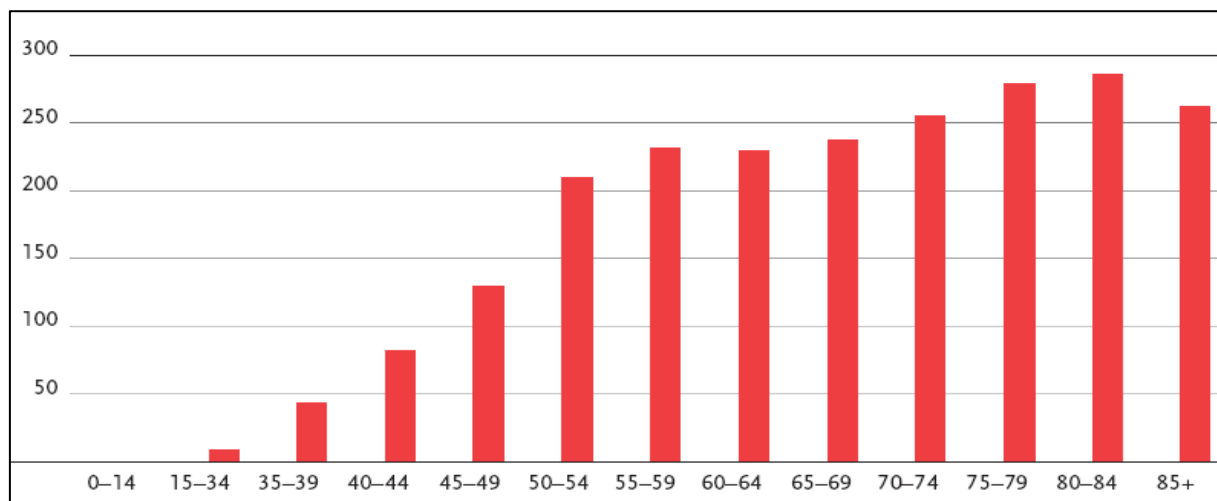


Abbildung 1: Schätzung der altersspezifischen Brustkrebs-Inzidenz in Deutschland im Jahre 2000 (Erkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen) (61)

Positiv zu verzeichnen ist, dass die Mortalitätsrate seit Beginn der 90er Jahre in Deutschland sinkt. Lag sie 1989 bei 45,7 pro 100.000 Einwohner, betrug sie im Jahr 2000 42,3 pro 100.000 Einwohner (im Jahr 2000 verstarben insgesamt 17.814 Frauen an einem Mammakarzinom).

Dieser Trend spiegelt sich ebenso in der 5-Jahres-Überlebensrate wider. Sie stieg in den letzten Jahren von 73% auf 76%. Auch in den USA oder England wird seit Ende der 1980er Jahre über einen deutlichen Rückgang der Mortalitätsrate von insgesamt 20% berichtet. Diese drastische Senkung erklärt sich vor allem durch verbesserte Früherkennungsprogramme sowie durch den Einsatz von adjuvant systemischen Therapien (11, 79).

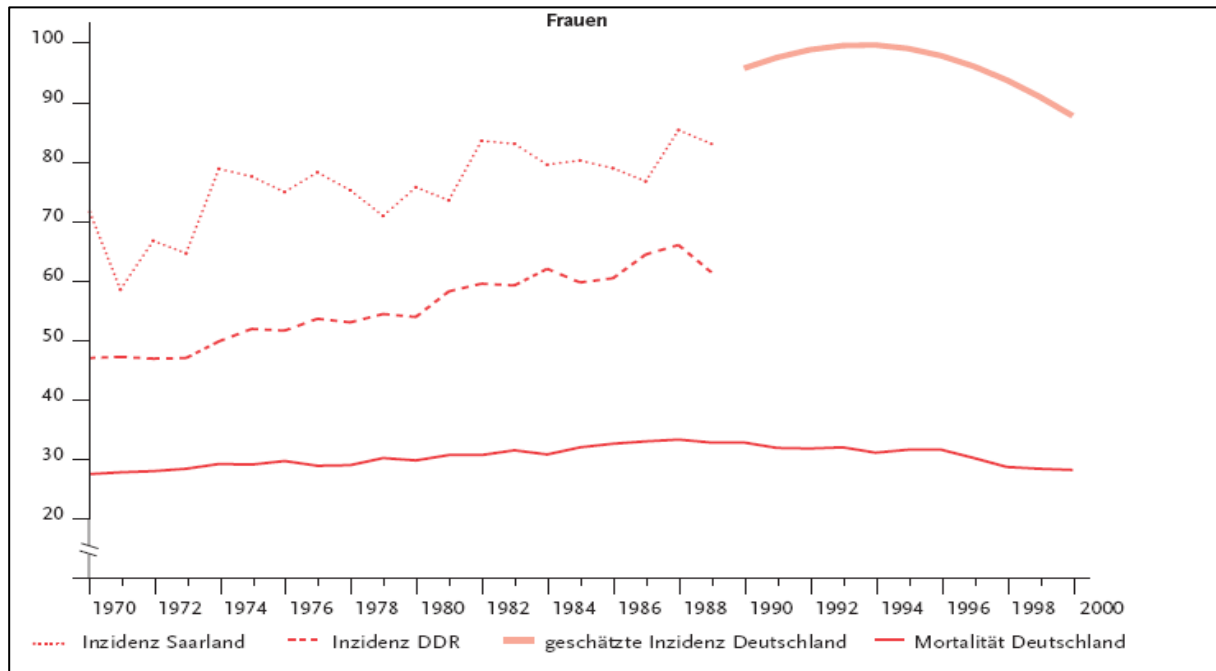


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs in Deutschland von 1970–2000 (Erkrankungen pro 100.000) (61)

1.1.2. Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms

Die Entstehung des Mammakarzinoms wird durch viele verschiedene Faktoren begünstigt.

Das Alter gilt als der stärkste Risikofaktor. Etwa zwei Drittel aller Erkrankungsfälle betreffen Frauen, die über 50 Jahre alt sind (5).

5-10% aller Mammakarzinome sind hereditär bedingt. Weniger als 1% sind auf Veränderungen des p53-, des PTEN- oder des ATM-Gens zurückzuführen. In ca. 90% der Fälle liegt eine Mutation in einem der autosomal dominant vererbten Tumorsuppressorgene BRCA1 oder BRCA2 zugrunde (4). Weist ein Mann ein verändertes BRCA2-Gen auf, so besteht sogar ein 15-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms (71). Über die Existenz eines weiteren BRCA3-Gens wird derzeit in der Fachliteratur diskutiert (56).

Da die Entwicklung und die funktionelle Aktivität der Brustdrüse im Wesentlichen von den Geschlechtshormonen abhängig ist, wird sowohl dem Östrogen als auch dem Progesteron eine bedeutende Rolle in der Entstehung des Mammakarzinoms zugesprochen. Das Östrogen bindet an intrazelluläre Rezeptorproteine und stimuliert auf DNA-Ebene die Zellsynthese. Eine dadurch induzierte erhöhte Mitoserate geht mit vermehrten, spontanen Replikationsfehlern einher und verkürzt die Zeit für DNA-Reparaturen. Des Weiteren wirken Östrogenmetabolite (v. a. 4-Hydroxyöstrogen) direkt genotoxisch (26). Ähnlich ist das Progesteron an der Entwicklung, dem Wachstum und der Differenzierung des Brustepithels wesentlich beteiligt.

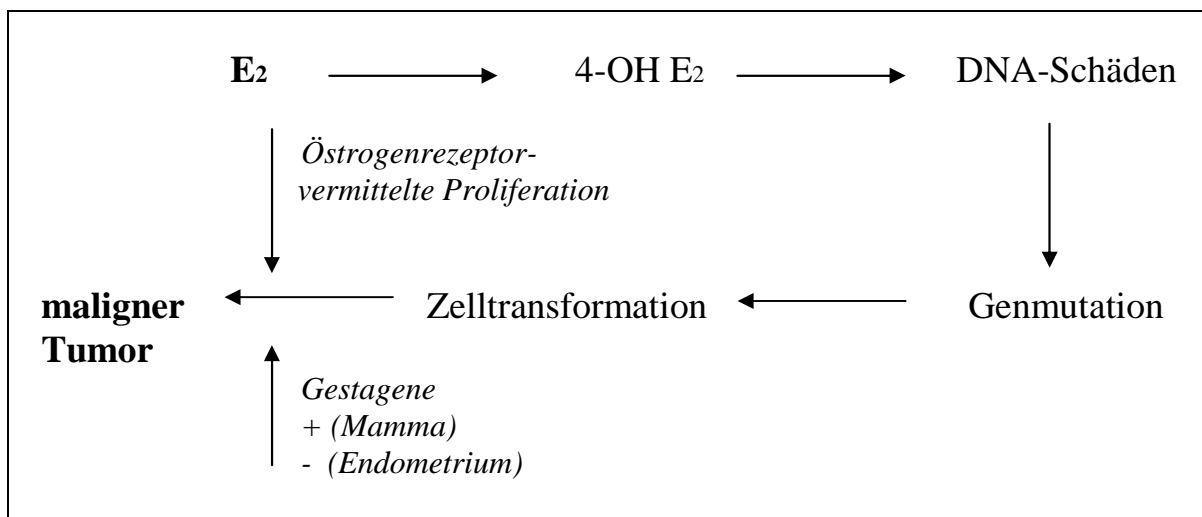


Abbildung 3: Modell zur östradiolinduzierten Karzinogenese (26)

Dementsprechend zeigen epidemiologische Untersuchungen, dass ein frühes Menarchenalter mit einem stabilen Menstruationszyklus sowie ein hohes Menopausenalter die Tumorentstehung begünstigen (57). Ein Risikoanstieg ist zudem bei kinderlosen Frauen oder bei Frauen zu verzeichnen, die erst nach ihrem 35. Lebensjahr ein Kind gebären (76). Es sinkt dagegen die Wahrscheinlichkeit ein Mammakarzinom zu entwickeln, wenn eine Ovariectomie in der reproduktiven Phase durchgeführt wurde (109).

Die extraovarielle Östrogenproduktion im Fettgewebe darf unter diesem Gesichtspunkt ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden, da die Konversionsrate von Androstendion zu Östrogen proportional zum Körpergewicht ansteigt. Gerade bei postmenopausalen, adipösen Frauen ist hierdurch ein Risikoanstieg in der Malignomentwicklung zu verzeichnen (13). Auch wird hierin der Grund für die steigende Inzidenz des Mammakarzinoms in den westlichen Industrienationen vermutet. Der Einfluss soziokultureller Faktoren wie

Übergewicht, erhöhter Fett- und Kalorienkonsum, Hyperinsulinämie, aber auch vermehrter Alkoholkonsum (104) scheint somit von zunehmender Bedeutung in der Karzinogenese zu sein.

Des Weiteren wurde in den letzten Jahren die postmenopausale Östrogen- und Progesteronsubstitution kontrovers diskutiert. Man kam zu dem Konsensus, dass eine länger als fünf Jahre durchgeführte Hormonersatztherapie das relative Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, auf das 1,29- (15) bis 1,6-fache (16) erhöht. Nach Beendigung der Medikamenteneinnahme gleicht sich das Risiko im Verlauf wieder dem der Frauen ohne Hormonsubstitution an.

Eine erhöhte Mammakarzinomenrate wurde zudem bei Frauen beobachtet, die bereits an einem malignen Tumor der Brust erkrankt waren oder deren Brust gutartige Veränderungen wie eine Mastopathia cystica fibrosa, eine Papillomatose o.ä. aufweist (59).

Neben diesen genannten Risikofaktoren werden weitere Parameter für die Entwicklung eines malignen Brusttumors verantwortlich gemacht. Hierzu zählen u.a. eine Karzinomerkrankung des Uterus, Ovars, Kolons oder Rektums in der Anamnese sowie die Exposition der Brust gegenüber radioaktiver Strahlung von mehr als 90 cGY (59). Der niedrigen Strahlenexposition der Brust während einer Mammographie wird jedoch keine Bedeutung in der Karzinogenese beigemessen.

Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms
Alter
Genetik: Veränderungen des <ul style="list-style-type: none"> - BRCA 1-/ 2-Gens - p53-Gens - ATM-Gens - PTEN-Gens
Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen: <ul style="list-style-type: none"> - frühe Menarche - späte Menopause - Nulliparität/ Erstgeburt > 35. Lj - soziokulturelle Faktoren <ul style="list-style-type: none"> → Adipositas → erhöhter Fett-/Kalorienkonsum → Hyperinsulinämie → vermehrter Alkoholkonsum - Hormonersatztherapie > 5 Jahre
Mammakarzinom in der Anamnese
Gutartige Veränderungen der Brust (z.B. Mastopathia cystica fibrosa, Papillomatose, etc.)
Karzinomerkrankung in der Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> - Uterus - Ovars - Kolons - Rektums
Strahlenbelastung > 90 cGY

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms

1.1.3. Grundlagen der Entstehung eines lokalen Rezidivs

Unter einem Lokalrezidiv versteht man das Wiederauftreten eines Mammakarzinoms in unmittelbarer Umgebung des primär operierten Tumorbettes. Hierin eingeschlossen sind die Haut, das subkutane Gewebe sowie die Thoraxwand inklusive der Muskulatur.

Vom Lokalrezidiv abzugrenzen ist das lokoregionäre Rezidiv. Es bezeichnet einen neuen bzw. erneuten Tumorbefall der axillären, supra-/infraklavikulären und der entlang der A. mammaria interna liegenden Lymphknoten nach primärer Therapie (59).

Ein lokales bzw. lokoregionäres Rezidiv kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen auftreten.

Hinsichtlich des Mechanismus der Rezidiventstehung werden mehrere Theorien diskutiert:

- I. inkomplette primäre Karzinomentfernung mit Belassen von Residualzellen im subkutanen Bereich oder in den regionären Lymphknoten (3,7)
- II. Tumorzellaussaat aufgrund iatrogen gesetzter Streuung bei Anschnitt infiltrierter Lymph-/Blutgefäße oder im Wundgebiet durch Instrumente, Handschuhe usw. (3,7)
- III. retrograde Embolisation durch verletzte, infiltrierte Lymphbahnen (44)
- IV. Metastasen durch Lymphknotendisektion infolge eines Lymphstaus (105)
- V. allgemeine systemische Ausbreitung des Karzinoms (36)

1.1.4. Risikofaktoren für die Entstehung eines lokalen Rezidivs

Im Allgemeinen beträgt die Lokalrezidivrate innerhalb der ersten 10 Jahre nach brusterhaltender Therapie mit anschließender Bestrahlung 5-10% (62).

Das Wiederauftreten des Tumors wird durch verschiedene prognostische Faktoren beeinflusst. So kommt es bei Verzicht auf eine Radiotherapie in 25 bis 40% der Fälle zu einem

lokoregionären Rezidiv. Mit Hilfe einer korrekten Nachbestrahlung kann durch Elimination von Residualzellen dieses Risiko auf 5 bis 10% gesenkt werden (23).

Des Weiteren wird eine Korrelation der lokalen Karzinomkontrolle mit nachfolgenden Faktoren aufgrund aggressiver und diffuser Wachstumseigenschaften des Tumors gesehen: junges Alter der Patientin zum Diagnosezeitpunkt, negativer Hormonrezeptorstatus, TNM-Status (großer Primärtumor, regionärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung), peritumorale Gefäßinvasion und ungünstige Tumormorphologie [Grading Stadium 3, extensive intraduktale Tumorkomponente (EIC)] (12).

Von zunehmender Relevanz für die Abschätzung des Krankheitsverlaufs sind nach aktueller Studienlage zudem weitere tumorbiologische Eigenschaften. Hierzu zählt zum einen die Überexpression des HER-2/neu Onkoproteins, welches mit einem aggressiveren Tumorverlauf und der Herunterregulation des Hormonrezeptorstatus assoziiert ist (60). Zum anderen wird der Exposition von tumorassoziierten Proteolysefaktoren wie dem Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und seinem Gegenspieler, dem Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ1 (PAI-1), ein große Rolle zugesprochen. Sie sind am Abbau des Tumorstromas und der Basalmembran beteiligt und tragen so zur Invasions- und Metastasierungsfähigkeit des Mammakarzinoms bei.

Risikofaktoren für die Entstehung des lokalen Rezidivs
Verzicht auf Strahlentherapie
junges Alter
TNM-Stadium <ul style="list-style-type: none"> - großer Primärtumor - regionärer Lymphknotenbefall - Fernmetastasierung
Tumormorphologie <ul style="list-style-type: none"> - Grading 3 - extensive intraduktale Tumorkomponente (EIC) - Multifokalität
Lymphangiosis carcinomatosa
negativer Steroidhormonrezeptorstatus <ul style="list-style-type: none"> - Östrogenrezeptorstatus - Progesteronrezeptorstatus
Weitere tumorbiologische Eigenschaften <ul style="list-style-type: none"> - HER-2/neu-Expression - uPA-, PAI-1-Expression

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung des lokalen Rezidivs

Zuletzt erarbeitete ein Experten-Komitee im März 2007 auf der 10. Internationalen Konferenz zur Primärtherapie des frühen Brustkrebs im schweizerischen St. Gallen eine neue Klassifizierung der potentiellen Risikogruppen zur prospektiven Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufs und der Rezidiventstehung (46):

Risikograd	Prognostische Faktoren	Therapieempfehlung
niedrig	<p><u>Nodalnegativ und alle folgenden Charakteristiken:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pT ≤ 2cm • Grade 1 • keine starke peritumorale vaskuläre Invasion • ER und/oder PgR exprimiert • HER2/neu weder überexprimiert noch amplifiziert • Alter ≥ 35 Jahre 	Endokrine Therapie (Tamoxifen) oder keine Therapie
intermediär	<p><u>Nodalnegativ und mindestens eine der folgenden Charakteristiken:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pT > 2cm oder Grade 2 bis 3 oder starke peritumorale vaskuläre Invasion oder ER und PgR abwesend oder HER2/neu überexprimiert oder amplifiziert oder Alter < 35 Jahre <p><u>Nodalpositiv (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und alle folgenden Charakteristiken:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ER und/oder PgR exprimiert • HER2/neu weder überexprimiert noch amplifiziert 	<p><i>sichere Hormonsensibilität des Tumors:</i> Endokrine Therapie oder Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie</p> <p><i>fragliche Hormonsensibilität des Tumors:</i> Chemotherapie (ggfs. gefolgt von endokriner Therapie)</p>
hoch	<p><u>Nodalpositiv (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und eines der folgenden Charakteristiken:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR abwesend • HER2/neu überexprimiert oder amplifiziert <p><u>Nodalpositiv (4 oder mehr befallene Lymphknoten)</u></p>	<p><i>Hormonsensibilität des Tumor (auch fragliche):</i> Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie</p> <p><i>Hormonunsensibilität des Tumors (Östrogen-/Progesteronrezeptor 0%):</i> Chemotherapie</p>

Tabelle 3: Risikogruppen und Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2007 (46)

1.2. Fragestellung

Die Diagnose Mammakarzinom stellt nicht nur durch die unmittelbare Lebensbedrohung eine schwere psychische Belastung für die betroffene Frau dar. Oft ist die Entfernung der Brust mit einer Zerstörung des Körperbildes und damit der weiblichen Identität sowie des Selbstwertgefühls verbunden. Gerade deshalb ist eine Krebstherapie mit größtmöglicher Sicherheit der lokalen Tumorkontrolle einerseits und einem akzeptablen kosmetischen Ergebnis andererseits von besonderem Interesse.

Das sich verändernde Verständnis über die Biologie von Karzinomen erbrachte im Laufe der letzten Jahrzehnte einen Wandel in der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms. Lange Zeit galt die Halsted-Theorie von 1894 führend, Brustkrebs sei eine lokoregionäre Erkrankung (49). Daraus wurde gefolgert, dass eine radikale Operationsmethode mit Entfernung der gesamten Brust, des M. pectoralis major und minor sowie der gesamten axillären Lymphknoten ausschlaggebend für den weiteren Krankheitsverlauf sei (49).

Mitte der 70-er Jahre zeigte sich eine Wandlung der bisherigen Lehrmeinung. Fisher und Veronesi postulierten, dass mit dem Mammakarzinom eine systemische Erkrankung vorliege. Somit können Mikrometastasen schon frühzeitig sowohl hämatogen als auch lymphogen in die Peripherie streuen, womit die Radikalität der Operationsmethode keinen Einfluss auf die Generalisierung des Karzinoms und den weiteren postoperativen Krankheitsverlauf nimmt. In mehreren randomisierten Studien konnte die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Chirurgie mit obligater Strahlentherapie gegenüber der Mastektomie nachgewiesen werden (33, 35, 96, 112, 114). Das Ausmaß der lokalen Therapie hat somit keinen Einfluss auf die Generalisierung der Erkrankung und auf das Gesamtüberleben.

Heutzutage werden in Deutschland 57,7 % aller primären Mammakarzinome mit einer brusterhaltenden Chirurgie versorgt (28). Entscheidend damit verbunden ist die Gewährleistung der lokalen Tumorkontrolle bei verbleibendem Restparenchym der Mamma, in dem noch residuale Tumorzellen enthalten sein könnten. Denn das frühe Auftreten eines Lokalrezidivs innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahren geht mit einer erhöhten Metastasierungsrate einher (36, 113). Deshalb ist die Frage nach einem ausreichendem, mikroskopisch evaluiertem Abstand zwischen dem Karzinom und dem Resektionsrand Gegenstand vieler Forschungsarbeiten. Als Voraussetzung für die brusterhaltende Therapie fordert die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Deutschland (AWMF) in ihren S-3-Leitlinien einen histologisch tumorfreien Resektionsrand

(R0) sowie einen Sicherheitsabstand des Karzinoms zum Resektionsrand von mindestens 1 mm, sowohl für die invasive als auch für die intraduktale Tumorkomponente (62). International liegt jedoch bisher kein Konsensus über eine definierte Mindestbreite des tumorfreien Randsaumes vor.

Es stellt sich die Frage, ob ein definierter Sicherheitsabstand das Lokalrezidivrisiko senken und ob demzufolge das Einhalten dieses Abstandes als Qualitätsindikator der brusterhaltenden Operation herangezogen werden kann. Deshalb soll in dieser Arbeit untersucht werden, inwiefern tumorbiologische Eigenschaften eine erfolgreiche Resektion des Mammakarzinoms im Gesunden erschweren und welchen Frauen somit eher zu einer Mastektomie geraten werden muss. Des Weiteren soll in einer retrospektiven Evaluation erarbeitet werden, welche prognostischen und therapeutischen Faktoren signifikant die Entstehung eines lokalen Rezidivs begünstigen.

2. Patientinnen und Methodik

2.1. Patientinnenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurde der Krankheitsverlauf von 696 aus 802 Patientinnen untersucht, die in dem Zeitraum von 1990 mit 2000 in der Frauenklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, zu München aufgrund eines primär invasiven Mammakarzinoms eine brusterhaltende Operation erhielten.

Ausgeschlossen aus dieser Studie wurden insgesamt 106 Frauen. Es handelte sich hierbei um Patientinnen, die auswärtig voroperiert wurden ($n = 49$), Fälle mit okkultem Mammakarzinom ($n = 6$) und Frauen, bei denen bereits zum primären Operationszeitpunkt Metastasen vorhanden waren ($n = 48$). Des Weiteren war von einer Patientin keine Akte mehr auffindbar; in zwei weiteren Fällen konnten die Daten aufgrund fehlender Befunde nicht verwertet werden.

Der Großteil der Angaben wie z.B. Alter, Hormonrezeptorbefund, die postoperative Therapie wurden der gynäkologischen Datenbank des Klinikums Großhadern entnommen. Zur histologischen Klassifikation des Tumors und der Beschreibung des operativ entfernten Resektates erfolgte die Einsicht in die Patientenakten des Zentralarchivs des pathologischen Institutes der Ludwig-Maximilians-Universität, München.

2.2. Methodik

2.2.1. Altersverteilung

In dieser Studie war das jeweilige Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt für die Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen von Interesse.

Es wurde zudem Subgruppen von Frauen, die jünger bzw. 40 Jahre oder älter waren, gebildet.

2.2.2. Menopausenstatus

Durchschnittlich tritt eine Frau zwischen ihrem 45. und 55. Lebensjahr in die Postmenopause ein (106). Da der genaue Zeitpunkt des Menopausenbeginns in den meisten Fällen nur schwer nachvollziehbar ist, wurde zur Vereinfachung das 50. Lebensjahr als Grenze hierfür definiert. Eine 50-jährige Patientin galt dementsprechend als postmenopausal, eine 49-jährige als prämenopausal.

2.2.3. Diagnosestellung des Primärtumors

Bei jeder Patientin, die im Rahmen einer Routineuntersuchung durch einen suspekten Befund der Brust auffiel oder die sich mit Verdacht auf ein Mammakarzinom in unserer Klinik vorstellte, wurde zur weiteren Abklärung eine Tripel-Diagnostik durchgeführt: Die klinische Untersuchung beider Brüste sowie der axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten stand hierbei an erster Stelle. Anschließend erfolgte eine weitere Untersuchung der Brust mittels Mammasonographie und Mammographie. Lag eine pathologische Mammillensekretion vor, kam zusätzlich eine Galaktographie und/oder Sekretzytologie zum Einsatz. Bei begründetem Verdacht wurde der entsprechende Befund durch eine Feinnadelpunktion, eine Stanzbiopsie oder eine offene Biopsie abgeklärt. Gerade in den früheren Jahren dieser Studie war die offene Biopsie unter Schnellschnittbedingungen der

Regelfall, bei dem die Gewebentnahme gleichzeitig im Rahmen der operativen Therapie der Tumorresektion diente. Postoperativ schloss sich routinemäßig eine histopathologische Untersuchung des entnommenen Gewebes an.

Nach Diagnosestellung eines Mammakarzinoms wurden die betroffenen Frauen mittels Röntgen, Sonographie, Computertomographie und Szintigraphie auf primäre Fernmetastasen untersucht.

2.2.4. Therapie

2.2.4.1. Operative Therapie

2.2.4.1.1. Kontraindikation für die brusterhaltende Therapie

Von einer brusterhaltenden Chirurgie wurde abgeraten, sofern eines der folgenden Kriterien vorlag (97):

- Vorliegen einer Kontraindikation für eine Strahlentherapie (extreme Makromastie, Thoraxdeformierung, o.ä.)
- fehlende Möglichkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit von Chirurgie, Pathologie, Radiologie und Strahlentherapie
- ungünstige Relation der Tumorgröße zum Brustvolumen
- fehlende Gewährleistung einer kompletten Karzinomentfernung mit entsprechendem tumorfreien Resektionsrand
- Vorliegen eines multizentrischen Mammakarzinoms (in mehreren Quadranten oder Abstand der Herde > 4cm)
- Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinom
- Ablehnung der brusterhaltenden Therapie von Seiten der Patientin

Hierbei ist zu beachten, dass sich im Laufe der Beobachtungszeit dieser Studie die Indikationen der brusterhaltenden Therapie geändert haben. Galten beispielsweise Anfang der 90-er Jahre Tumore über 2 cm als relative Kontraindikation zur brusterhaltenden Therapie, so ist heutzutage eine Mammaerhaltung bei weitaus größeren Tumoren üblich, wenn eine adäquate Brustgröße vorliegt.

2.2.4.1.2. Durchführung der brusterhaltenden Therapie

Sofern bei einer Patientin keine der unter 2.2.4.1.1. genannten Kontraindikationen vorlag, wurde eine brusterhaltende Mammachirurgie angestrebt.

Zur Erzielung guter ästhetischer Resultate wurde ein bogenförmiger Hautschnitt möglichst innerhalb der Hautspaltlinien angewandt. Die Entfernung des Karzinoms erfolgte entweder durch eine Tumorektomie, Segmentresektion oder Quadrantenresektion. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung durch den Pathologen musste die Tumorfreiheit der Resektionsränder sichern. Lag eine unvollständige Tumorexzision vor, wurde gezielt nachreseziert. Konnte das Malignom auch durch mehrere Nachresektate nicht vollständig im Gesunden entfernt werden, musste unter Umständen letztendlich die Brust doch komplett entfernt werden. In solchen Fällen wurde die Patientin aus der Studie ausgeschlossen. Zur Korrektur eingeschränkter kosmetischer Ergebnisse standen verschiedene plastisch-chirurgische Verfahren zur Verfügung.

Die Axilladisektion erfolgte in der Regel durch einen separaten Hautschnitt entlang des Randes des M. pectoralis major. Zur postoperativen Tumorklassifikation, zur Prognoseabschätzung und zur entsprechenden Therapieplanung sollten mindestens zehn Lymphknoten des Level I und II exstirpiert werden. Um die postoperative Morbidität im Schulter-Arm-Bereich (Wundheilungsstörungen, Lymphödem, Dysästhesien, Bewegungseinschränkung u.ä.) zu reduzieren, stellte die Biopsie des Sentinellymphknoten unter gegebenen Voraussetzungen eine minimal invasive operative Alternative dar. Da der Wächterlymphknoten das Mammakarzinom als erster drainiert, konnte somit auf eine Axilladisektion vollkommen verzichtet werden, wenn dieser histopathologisch frei von Tumorzellen war. In der Frauenklinik Großhadern wurde diese Methode erst am Ende des Untersuchungszeitraums dieser Studie eingeführt.

2.2.4.2. Postoperative Strahlentherapie

Obligat war die Durchführung einer postoperativen Bestrahlung des Restparenchyms der Brust unabhängig von der Tumorgröße und dem Nodalstatus der Patientin. Auf eine Strahlentherapie wurde nur in Ausnahmefällen verzichtet (hohes Alter der Patientin, Ablehnung der Radiatio von Seiten der Patientin und strenge medizinische Kontraindikationen).

Eine zusätzliche Radiotherapie der Achselhöhle konnte bei großen Tumoren, starkem Befall der axillären Lymphknoten oder bei nicht durchgeführter Axilladisektion in Erwägung gezogen werden.

In der Regel erfolgte die Strahlentherapie über einen Zeitraum von fünf Wochen mit einer Dosis von insgesamt 46 bis 56 Gy, wobei auf täglichen Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy fraktioniert wurde. Zur verbesserten lokalen Kontrolle etwaiger residualer Malignomzellen im Bereich des ursprünglichen Tumorbetts wurde in einzelnen Fällen zusätzlich ein Boost (lokale Dosiserhöhung) von 10-15 Gy mit täglichen Einzelfractionen von 2,0 Gy appliziert.

2.2.4.3. Adjuvante Systemtherapie

Allgemein ist festzuhalten, dass sowohl die systemisch zytostatische als auch die endokrine Therapie in den letzten Jahren einen stets wachsenden Stellenwert in der Behandlung des Mammakarzinoms einnehmen.

Da deshalb das Therapieschema der adjuvanten systemischen Therapie in den 10 Jahren des Untersuchungszeitraumes dieser Studie einem großen Wandel unterworfen war, kann im Folgenden nur ein Überblick der häufigsten Chemotherapeutika und Strategien der Hormontherapie gegeben werden.

2.2.4.3.1. Adjuvante Chemotherapie

In der Regel erfolgte die adjuvante Chemotherapie in Abhängigkeit des Metastasierungsrisikos der Patientin, des Menopausenstatus und der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten.

Am Anfang des Beobachtungszeitraums wurde das CMF-Schema bevorzugt. Im späteren Verlauf das EC- oder AC-Schema sowie andere anthrazyklinhaltige Kombinationstherapien. Bei prognostisch ungünstigen Tumoren kam entweder das EC/CMF- oder das ET/CMF-Schema zum Einsatz.

In jüngster Zeit etablierte sich unabhängig des axillären Lymphknotenstatus die Chemotherapie nach dem FEC/FAC-Schema. Ebenso wurden die Taxane Paclitaxel und Docetaxel immer häufiger in die adjuvante Chemotherapie eingebunden.

Gegen Ende des Untersuchungszeitraumes wurde bei primär weit fortgeschrittenem Mammakarzinom die neoadjuvante Chemotherapie zunehmend eingesetzt.

2.2.4.3.2. Adjuvante Hormontherapie

Die adjuvante hormonelle Therapie des Mammakarzinoms gewinnt für Patientinnen mit positivem Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus zunehmend an Bedeutung. In dieser Arbeit erhielten postmenopausale Frauen im Regelfall über fünf Jahre oral das Antiöstrogen Tamoxifen mit einer Tagesdosis von 20mg. Als Mittel der Wahl bei prämenopausalen Patientinnen galt die Ovarablation mittels GnRH-Analoga. Diese Methode wurde zunehmend in Kombination mit Tamoxifen eingesetzt. Alternativ erfolgte in seltenen Fällen in den Jahren bis 1995 eine Ovariectomie oder eine Radiomenolyse.

2.2.5. Beurteilung der Resektionsränder

Das während der Operation entnommene Tumorsektat musste für die histopathologische Untersuchung an mindestens zwei Stellen eindeutig topographisch markiert sein. Nur so war eine eventuell notwendige Nachresektion gezielt durchführbar.

Um die unmittelbar nach der Entnahme einsetzende Autolyse bzw. Heterolyse des Gewebes zu verhindern, fixierte man die Proben mit Formalin. Anschließend erfolgte die Einbettung des Materials in Paraffinwachs. Dadurch erhielten die Präparate eine gleichmäßige Konsistenz und Stabilität. So konnten Gewebeschnitte von ca. 2 bis 7 μm Dicke angefertigt und auf einen Objektträger aufgezogen werden. Eine Anfärbung der Schnitte diente der verbesserten mikroskopischen Analyse.

Durch den Pathologen erfolgte die Dokumentation des histopathologischen Ergebnisses. Im Hinblick auf diese Studie wurden die im Anschluss genannten Befunde der histopathologischen Untersuchung im Speziellen evaluiert:

- Resektatgewicht (kg)
- Resektatvolumen (cm^3)
- geringster Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand (mm)
- ventraler Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand (mm)
- dorsaler Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand (mm)
- Anzahl von Resektionsflächen mit geringem Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand

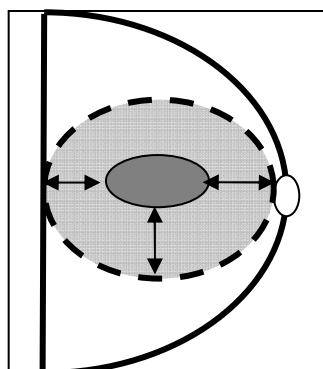


Abbildung 4: Beurteilung der Resektionsränder (I)

Für die Auswertung erfolgte die Definition dieser Resultate der Resektion:

- I. R0: der Tumor weist mehr als 1mm Sicherheitsabstand zum Schnitttrand hin auf.
- II. R1: das Karzinom reicht 1mm oder weniger an den Resektionsrand heran.
- III. RX: der Status der Schnittländer kann nicht genau beurteilt werden.

2.2.6. Beurteilung der Resektionsländer nach Reexzision

Ergab die histologische Untersuchung, dass ein Mammakarzinom nur knapp oder nicht im Gesunden entfernt wurde, erfolgte in der Regel eine Nachresektion. Lag ein solches Ergebnis durch eine Schnellschnittuntersuchung bereits intraoperativ vor, wurde eine erweiterte Geweberesektion noch in der gleichen Sitzung durchgeführt. War durch das primäre Nachresektates nach Einschätzung des Pathologen eine zufriedenstellende Malignomexzision nicht gewährleistet, wurde in einer erneuten Operation nochmalig Brustdrüsengewebe entfernt. Das hierbei entnommene Material erhielt die Bezeichnung sekundäres Nachresektat.

Nach Erhalt des endgültigen histopathologischen Befundes wurden folgende Ereignisse für die Beurteilung des endgültigen Resektionsstatus definiert:

- I. R0: - der Tumor weist mehr als 1mm Sicherheitsabstand zum Schnitttrand hin auf.
 - das Karzinom reicht 1mm oder weniger an den Resektionsrand heran und das primäre oder sekundäre Nachresektat ist tumorfrei.
 - Karzinomnachweis im primären Reexzidat, kein Karzinomnachweis im sekundären Nachresektat.

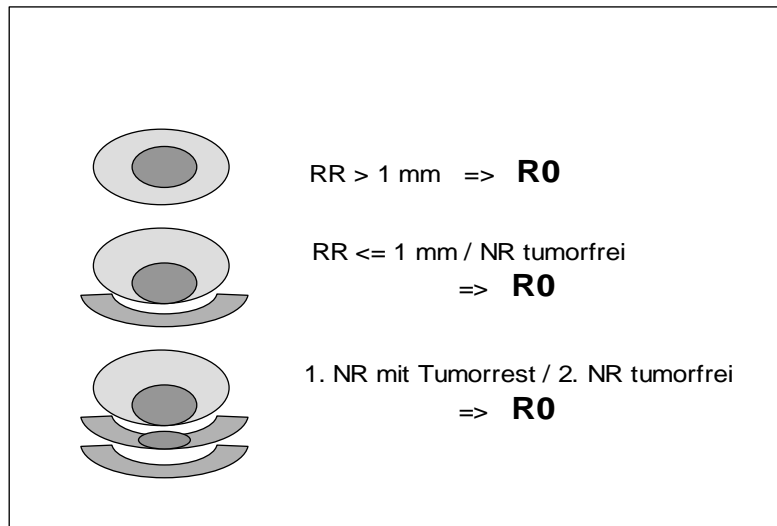


Abbildung 5: Beurteilung der Resektionsränder (II)

- II. R1/RX: - das Karzinom reicht 1mm oder weniger an den Resektionsrand heran und es wurde keine Reexzision vorgenommen.
- Tumorresiduennachweis im primären bzw. sekundären Nachresektat.

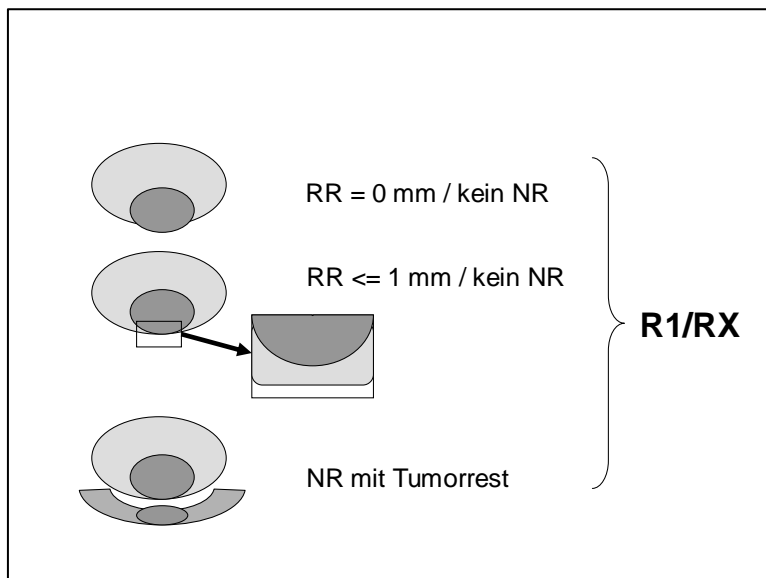


Abbildung 6: Beurteilung der Resektionsränder (III)

2.2.7. pTNM–Klassifikation

Anhand des histopathologischen Befundes erfolgte die Stadieneinteilung der Tumore gemäß der pTNM–Klassifikation, die von der Union Internationale contre le Cancer (UICC) erarbeitet wurde (110).

2.2.8. Nodalstatus

Alternativ zu der pN–Klassifikation erfolgte in dieser Arbeit eine Einteilung der metastatisch befallenen Lymphknoten entsprechend der Consensus Conference von St. Gallen (18). Es wurden vier Gruppen unterschieden, wobei die Prognose sich mit steigendem Lymphknotenbefall verschlechtert:

- I. kein Lymphknotenbefall
- II. 1-3 befallene Lymphknoten
- III. 4-9 befallene Lymphknoten
- IV. ≥ 10 befallene Lymphknoten

2.2.9. Fokalität

Zur Entscheidungsfindung, ob ein Karzinom multifokal auftritt, wurde die Definition nach Faverly et al. (30) angewandt. Demzufolge spricht man von Multifokalität, wenn zwei Tumorherde in einem Abstand von weniger als 4 cm zueinander liegen.

2.2.10. Grading

Die Beurteilung des histopathologischen Malignitätsgrades des Karzinoms erfolgte gemäß der Einteilung nach Elston und Ellis (25). In dieser Methode werden die Kernpolymorphie, die Mitoserate sowie die Tubulusbildung bewertet.

Merkmal	Kriterien	Scorewert
Tubulusbildung	> 75%	1
	10-75%	2
	< 10%	3
Kernpolymorphie	gering	1
	mittelgradig	2
	stark	3
Mitoserate	0-5/10 HPF*	1
	6-11/10 HPF	2
	≥ 12/10 HPF	3
Summenscore:		3-9

*HPF = high power field (= 400fache Vergrößerung im Mikroskop)

Tabelle 4: Gradingkriterien nach Elston und Ellis I (25)

Mit zunehmenden Entdifferenzierungsgrad steigt die Malignität des Tumors und korreliert positiv mit der Anzahl befallender Lymphknoten, einem negativen Hormonrezeptorstatus, der Häufigkeit von Rezidiven sowie der Mortalität.

Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3-5	gering	G1	gut differenziert
6/7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8/9	hoch	G3	schlecht differenziert
		GX	nicht beurteilbar

Tabelle 3: Gradingkriterien nach Elston und Ellis II (25)

2.2.11. Histologie

Das operativ entfernte Tumorgewebe wurde in der universitätseigenen Pathologieabteilung aufgearbeitet und untersucht. Die histologische Typisierung erfolgte in Anlehnung an die WHO-Tumorklassifikation (123).

Um die Ergebnisse dieser Studie übersichtlicher zu gestalten, wurden die einzelnen Karzinomformen in den nachfolgend aufgeführten Subgruppen zusammengefasst:

- I. invasiv duktales Karzinom
- II. invasiv duktales Karzinom mit in situ Anteilen
- III. invasiv lobuläres Karzinom
- IV. andere histologische Typen

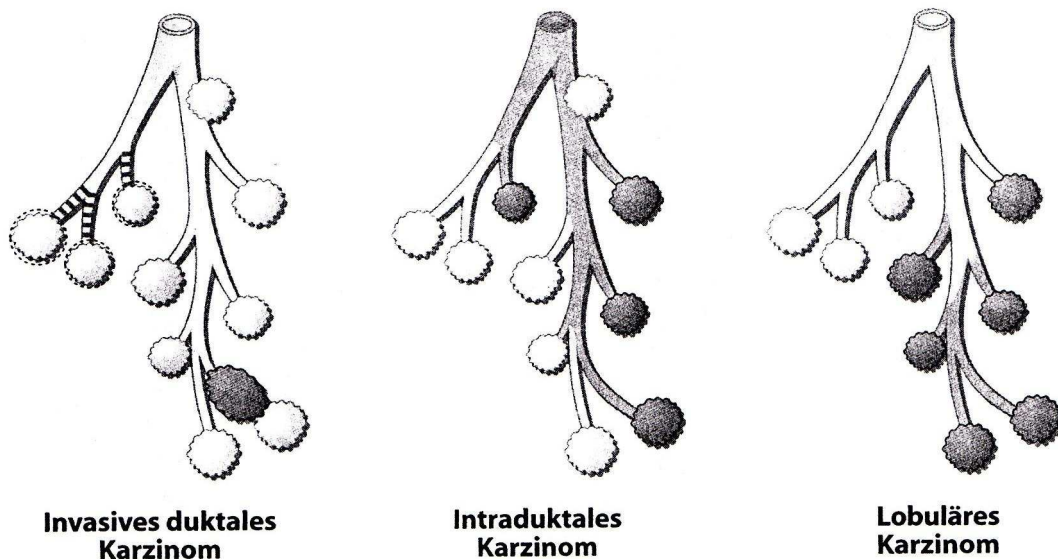


Abbildung 7: Histologische Typisierung des Mammakarzinoms (41)

2.2.12. Hormonrezeptorstatus

Der positive Steroidrezeptornachweis ist richtungsweisend für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie. Bislang liegt jedoch kein einheitlicher Schwellenwert zur Abgrenzung Rezeptor positiver bzw. negativer Fälle vor. Die Klassifizierung des Rezeptorstatus wird in dieser Arbeit in Anlehnung an die St. Gallen Konferenz 2003 durchgeführt (45).

Die Bestimmung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren erfolgte entweder immunhistochemisch an Formalin fixiertem, in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe oder mit einem quantitativen Ligandenbindungsassay an frischem Tumorgewebe. Ein Tumor galt als hormonrezeptorpositiv, wenn entweder der Östrogen- und/oder der Progesteronrezeptor als positiv eingestuft wurden.

2.2.13. Lymphangiosis carcinomatosa

Kam es zur Ausbreitung maligner Geschwulstzellen in den Lymphbahnen unter Bildung eines Maschenwerkes mit einer Länge von mindestens 5mm, lag eine Lymphangiosis carcinomatosa vor.

2.2.14. HER-2/neu Status

Das HER-2-Onkoprotein (cerbB 2, HER-2/neu) ist ein transmembraner Wachstumsfaktorrezeptor auf der Oberfläche von Brustkrebszellen. Etwa 25% aller Patientinnen weisen dieses Onkoprotein auf (97). Bei einem Mammakarzinom in der metastasierten Form konnte durch die monoklonale Antikörpertherapie gegen den HER-2/neu Rezeptor mit Trastuzumab (Herceptin) eine entscheidende Prognoseverbesserung errungen werden (85, 94). Die frühzeitige Untersuchung jedes Tumormaterials diesbezüglich wurde ab 1999 standardmäßig in unserer Klinik durchgeführt. Aufgrund des dementsprechend geringen Fallzahl und des geringen Beobachtungszeitraumes erfolgte in dieser Studie keine Auswertung bezüglich der Auswirkung des HER-2/neu Status auf das Lokalrezidivrisiko.

2.2.15. Das Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidiv

Die Wiedererkrankung an einem Mammakarzinom in unmittelbarer Nähe des Primärtumors nach brusterhaltender Therapie wird als intramammäres oder Lokalrezidiv bezeichnet. Zweitkarzinome sind dagegen definitionsgemäß Tumore deren Abstand zum ursprünglichen Herd mehr als 3cm betragen oder einen anderen histologischen Subtyp aufweisen.

Unter einem lokoregionären Rezidiv versteht man das Neu- bzw. Wiederauftreten des Malignoms nach Primärtherapie im Bereich der homolateralen Lymphknoten der Axilla, der Supra-/Infraklavikularregion sowie entlang der Mammaria-interna-Gefäße.

2.2.16. Das generalisierte Rezidiv

Tumorabsiedelungen außerhalb der im Kapitel 2.2.15. beschriebenen Regionen gelten als generalisiertes Rezidiv oder Fernmetastase.

2.2.17. Verlaufsbeobachtung

Im Rahmen der Primärtherapie wurde ein Basisscreening zur Beurteilung der aktuellen Krankheitssituation durchgeführt, falls dieses nicht schon ambulant geschehen war. Das Programm beinhaltete eine Röntgenaufnahme des Thorax, eine Leberzonographie und eine Skelettszintigraphie. Die anschließende Tumornachsorge wurde entweder im Klinikum Großhadern oder vom eigenen Hausarzt, Gynäkologen bzw. Onkologen vorgenommen. Die entsprechenden Kontrolluntersuchungen fanden sechs Wochen postoperativ sowie alle drei Monate in den ersten 3 Jahren und halbjährlich im 4. respektive 5. Jahr postoperativ statt. Ab dem 6. Jahr fand eine jährliche Nachsorgeuntersuchung statt. Im Vordergrund standen hierbei die klinische Untersuchung beider Brüste mit ihren Lymphabflussgebieten und die aktuelle Beschwerdesymptomatik. Eine halbjährliche gynäkologische Untersuchung sowie eine Ultraschalluntersuchung beider Mammae und des Abdomens komplettierten die Nachsorge. Zusätzlich wurde alle 6 Monate eine Mammographie der operierten Brust, alle 12 Monate der

kontralateralen Brust angefertigt. Erschienen Patientinnen nicht mehr zu Nachsorgeterminen, wurden ihre betreuenden Ärzte um eine weitere Verlaufsbeobachtung gebeten.

Im Falle des Todes einer Patientin wurde möglichst genau die Todesursache ermittelt und ein etwaiger Zusammenhang mit der primären Tumorerkrankung geprüft.

2.2.18. Statistische Analyse

Bei Erstvorstellung der Patientin in der Klinik und nach der Operation wurden alle gewonnenen Daten verschlüsselt in eine spezielle gynäkologische Datenbank des Klinikums Großhadern eingegeben. Ebenso wurden sämtliche Angaben über die Tumorhistologie, Therapieverfahren, den postoperativen Verlauf etc. der Datenbank zugefügt.

Die computergestützte Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms für Sozialwissenschaften [SPSS, Version 12.0 SPSS Inc., Chicago (2006)]. Das krankheitsfreie Intervall respektive die lokalrezidivfreie Zeit zwischen Diagnosedatum und dem Auftreten eines Rezidivs oder des Todes wurden mittels Überlebenskurven nach Kaplan und Meier ermittelt. Die Abszisse zeigt hier jeweils die Nachbeobachtungszeit in Monaten, wobei der Operationszeitpunkt als $x=0$ gesetzt wurde. Die Ordinate entspricht der Überlebens- bzw. Lokalrezidivrate aller Patientinnen und beträgt zum Operationszeitpunkt 100% (= 1,0) bzw. 0% (= 0,0). Der weitere Kurvenverlauf spiegelt graphisch die Wahrscheinlichkeit des Todes bzw. Rezidivs der Tumorerkrankung im Laufe der Nachbeobachtungszeit wider.

Der Einfluss tumorbiologischer Eigenschaften auf die Resektionsrandbeschaffenheit wurde mit der binären logistischen Regressionsanalyse berechnet. Mit der Methode wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer dichotomen, abhängigen Variablen im Zusammenhang von mindestens einer unabhängigen Variable beschrieben. Letztere kann sowohl metrisch als auch dichotom sein. In dieser Studie wurden folgende Ereignisse als abhängige Variable definiert:

1. Resektionsstatus des Primärtumors (R1/X versus R0)
2. endgültiger Resektionsstatus (R1/X versus R0)

Der Einfluss auf das Auftreten der abhängigen Variable wurde für nachstehende Parameter geprüft:

- Alter zum Diagnosezeitpunkt (<40 Jahre versus \geq 40 Jahre)
- histologischer Typ (lobulär versus andere)
- Tumorgöße (\geq pT2 versus pT1)
- Nodalstatus (positiv versus negativ *sowie* unbekannt versus negativ)
- Grading (G3 versus G1/2)
- Fokalität (multifokal versus fokal)
- Steroidrezeptorstatus (negativ versus positiv)
- Lymphangiosis carcinomatosa (L1 versus L0)

Zur Bestimmung der Parameter, die das Lokalrezidivrisiko erhöhen, wurde der Log-Rank-Test eingesetzt. Dieser dient in der Überlebenszeitanalyse zur Bestimmung des Einflusses verschiedener unabhängiger Faktoren auf ein Ereignis. So kann die beobachtete Häufigkeit der Zielvariable (z.B. intramammäres Rezidiv) mit der unter der Nullhypothese zu erwartenden verglichen werden.

Das Regressionsmodell von Cox (proportionales Hazard Modell) wurde dagegen zur Untersuchung der gleichzeitigen Wirkung mehrerer Einflussvariablen auf ein Ereignis (z.B. intramammäres Rezidiv) benutzt.

Die im Folgenden aufgeführten unabhängigen Variablen wurden bezüglich ihres Einflusses auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs sowohl univariat mit Hilfe des Log-Rank-Tests als auch multivariat mittels des Cox Regressionsmodells geprüft:

- Alter zum Diagnosezeitpunkt (<40 Jahre versus \geq 40 Jahre)
- histologischer Typ (lobulär versus andere)
- Tumorgöße (\geq pT2 versus pT1)
- Nodalstatus (positiv versus negativ *sowie* unbekannt versus negativ)
- Grading (G3 versus G1/2)

- Fokalität (multifokal versus fokal)
- Steroidrezeptorstatus (negativ versus positiv)
- Lymphangiosis carcinomatosa (L1 versus L0)
- Strahlentherapie (nicht durchgeführt versus durchgeführt)
- endgültiger Resektionsstatus (R1/RX versus R0)

Generell lag bei allen statistischen Analysen dieser Studie die Nullhypothese H_0 vor, wenn kein Zusammenhang zwischen dem untersuchten Risikofaktor und der Zielvariable bestand. Hatte die unabhängige Variable dagegen einen Einfluss auf das Ereignis, so wurde dies als Alternativhypothese H_1 definiert. Das Signifikanzniveau wurde jeweils als α (p-Wert) = 0,05 definiert. Eine hochsignifikante Korrelation lag bei $p \leq 0,01$ vor.

Für die Bearbeitung von Diagrammen und Tabellen wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft, Version XP verwendet.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 1. Januar 1990 bis zum 31. Dezember 2000 wurden in der Abteilung für Gynäkologie im Klinikum Großhadern, München, 802 Patientinnen brusterhaltend an einem Mammakarzinom operiert.

Von diesem Kollektiv wurden 49 Patientinnen auswärtig voroperiert. 48 Patientinnen wiesen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen auf und wurden deshalb nicht in die Auswertung mit aufgenommen. Des Weiteren wurden 9 Patientinnen ausgeschlossen, bei denen ein okkultes Karzinom vorlag (n=6), die vorhandenen Daten nicht verwertbar waren (n=2) oder keine Akten mehr aufgefunden werden konnten (n=1).

Somit befinden sich 696 brusterhaltend therapierte Patientinnen in dieser retrospektiven Studie.

Die Nachbeobachtungszeit zwischen dem Operationszeitpunkt und dem Datum der letzten Nachsorge, Ausscheiden aus der Nachsorge oder Tod wurde bis maximal zum 25. Juli 2005 dokumentiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 6 Jahre und 2 Monate. Die kürzeste Follow up Zeit lag bei wenigen Tagen, die längste bei 14 Jahren und 10 Monaten. In 9 Fällen fehlen uns Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf der Patientinnen.

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit entwickelten 40 Patientinnen ein Lokalrezidiv, 127 Frauen verstarben, wobei in 71 Fällen das Karzinom die unmittelbare Todesursache darstellte.

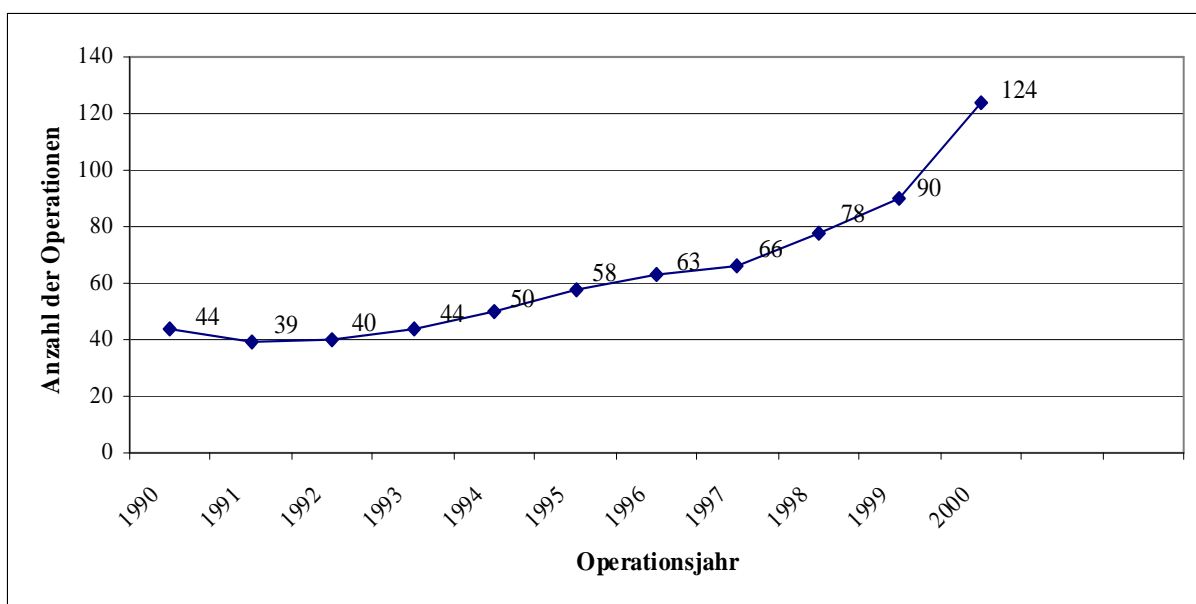


Abbildung 8: Anzahl der brusterhaltenden Operationen im Klinikum Großhadern von 1990-2000

3.1. Daten zum primären Tumorbefund

3.1.1. Alter zum Diagnosezeitpunkt

Von den 696 operierten Frauen war die Jüngste 28 Jahre, die ältesten Patientinnen waren 88 Jahre alt. Durchschnittlich zeigte sich bei dem Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Alter von $x = 57,1$ Jahren mit einem Median von $m = 57$ Jahre. Die Altersverteilung kann der Abbildung 9 entnommen werden.

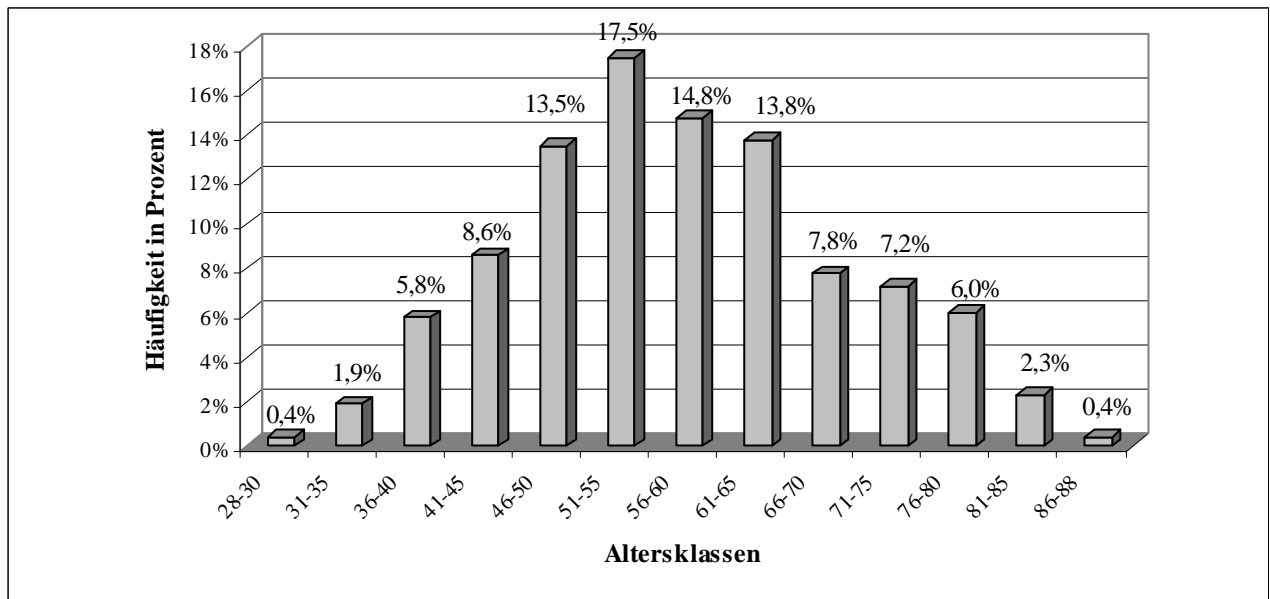


Abbildung 9: Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt

In Anlehnung an internationale Studien erfolgte des Weiteren eine Einteilung der Patientinnen in Altersgruppen ≥ 40 Jahre (93,4 %) und jünger als 40 (6,6 %).

Alter zum Diagnosezeitpunkt	Anzahl der Patientinnen	Anzahl in Prozent (%)
< 40 Jahre	46	6,6
≥ 40 Jahre	650	93,4
Gesamt	696	100

Tabelle 5: Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt

3.1.2. Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt

Mit 71,8% galt der Großteil der untersuchten Frauen (500 Patientinnen) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als postmenopausal. 196 der Patientinnen (28,2%) wurden als prämenopausal eingestuft.

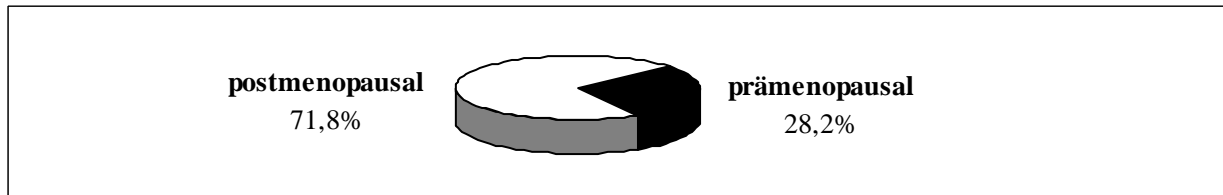


Abbildung 10: Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt

3.1.3. Größe des Primärtumors

Annähernd die Hälfte der untersuchten Tumore befanden sich im Stadium pT1c (325 Tumore; 46,7%). Die zweitgrößte Gruppe bildeten 247 Frauen (35,5%) mit einem Tumor der mindestens 2cm, jedoch kleiner als 5cm groß war (pT2). In 28 Fällen (4,0%) konnte das Malignom bereits im Stadium pT1a entfernt werden, dagegen im Stadium pT1b in 75 Fällen (10,8%). Bei elf Frauen (1,6%) wurde das Karzinom zum Zeitpunkt der Operation mit einer Ausdehnung von mehr als 5cm beschrieben (pT3) und bei jeweils vier Patientinnen (0,6%) als pT4a bzw. pT4b. In 0,3% der Fälle konnte die Größe des Primärtumors nicht beurteilt werden (pTX).

Tumorstadium	Anzahl der Patientinnen	Anzahl in Prozent (%)
pT1	428	61,5
pT1a	28	4,0
pT1b	75	10,8
pT1c	325	46,7
pT2	247	35,5
pT3	11	1,6
pT4	8	1,1
pT4a	4	0,6
pT4b	4	0,6
pTX	2	0,3
Gesamt	696	100

Tabelle 6: Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt

3.1.4. Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt

Im Mittel wurden bei allen Patientinnen unseres Kollektivs 17 axilläre Lymphknoten entfernt (minimal einer, maximal 43). Für eine Frau (0,1%) lagen uns keine genaueren Angaben bzgl. einer operativen Lymphknotenentfernung vor, 16 Frauen erhielten keine Lymphonodektomie (2,3%).

Nodalstatus	Anzahl der Patientinnen	Anzahl in Prozent (%)
pN0	457	65,7
pN1	214	30,7
pN2	8	1,2
pNX	17	2,4
Gesamt	696	100

Tabelle 7: Nodalstatus der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt

3.1.5. Lokalisation des Primärtumors

Relativ ausgewogen stellte sich die Verteilung der vom Tumor betroffenen Brustseite dar. In 348 Fällen (50%) befand sich der Tumor in der linken Brust. Bei 331 Patientinnen (47,6%) trat der Tumor auf der Gegenseite auf. Beidseitig waren 17 Frauen (2,4%) erkrankt.

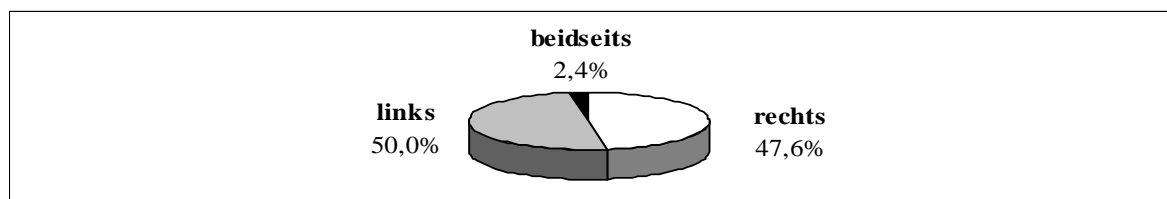


Abbildung 11: Lokalisation des Primärtumors (Seite)

In 7,6% (53 Pat.) des Gesamtkollektives lag ein multifokaler Tumor vor. Solitär trat der Tumor in 92,4% (643 Pat.) auf.

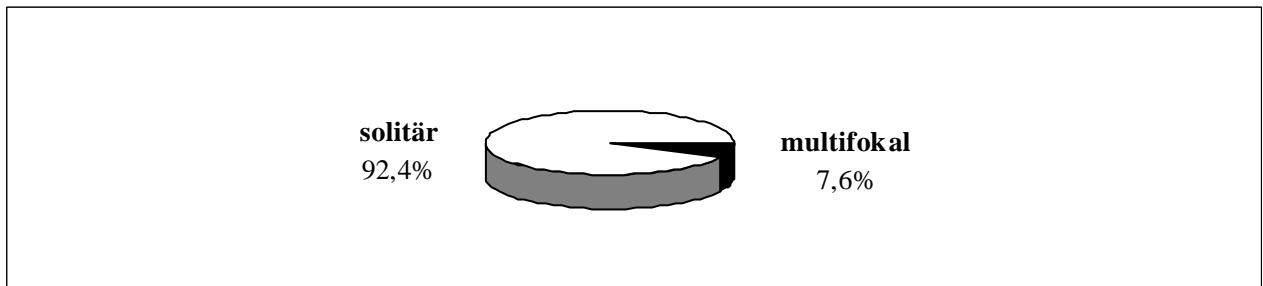


Abbildung 12: Lokalisation des Primärtumors (Fokalität)

3.1.6. Histologie des Primärtumors

Am häufigsten wurde mit 54,0% (376 Pat) ein invasiv duktaler Tumor mit in situ Anteilen diagnostiziert. Einen invasiv duktales Tumor ohne in situ Anteilen hatten 294 der operierten Frauen (42,2%). Dagegen wurde ein invasiv lobuläres Wachstum des Karzinoms nur in 20 Fällen (2,9%) beschrieben. Sechs Tumore (0,9%) gehörten seltener vorkommenden histologischen Subgruppen an.

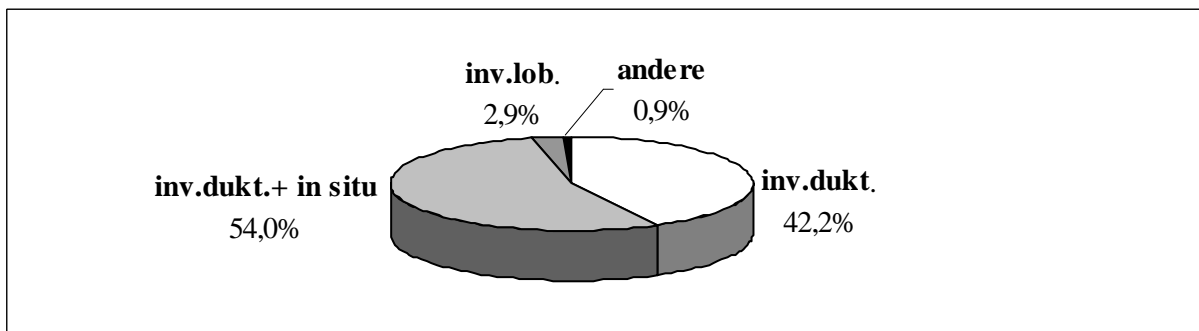


Abbildung 13: Histologischer Typ (grobes Raster)

3.1.7. Grading des Primärtumors

Die Mehrheit der untersuchten Tumore (406 St.; 58,4%) wurden entsprechend der Methode nach Bloom und Richardson als mäßig differenziert (G2) eingestuft. Als gering maligne (G1) galten 104 der Neoplasien (14,9%). Der höchste Malignitätsgrad (G3) wurde bei 183 Patientinnen (26,3%) diagnostiziert. Für drei Patientinnen (0,4%) konnte der Differenzierungsgrad des Karzinoms nicht näher bestimmt werden.

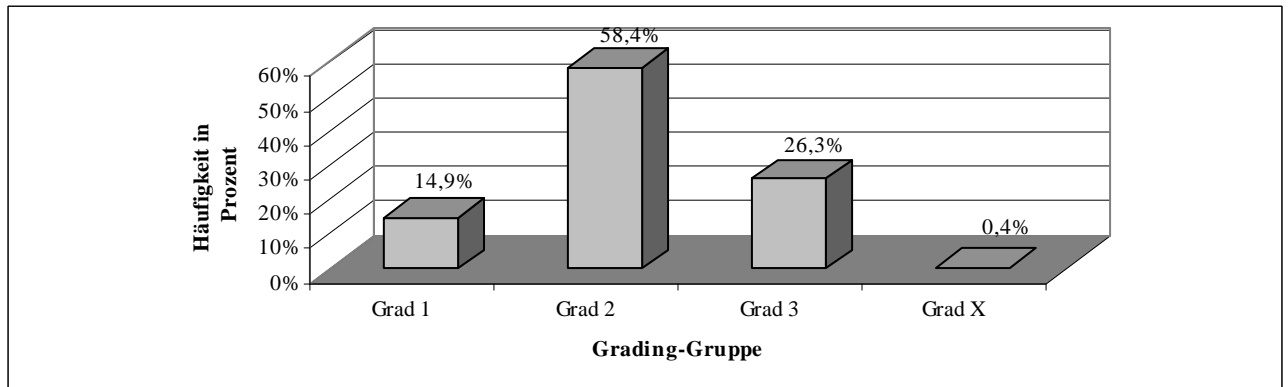


Abbildung 14: Histologisches Grading

3.1.8. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

Eine Dokumentation des Hormonrezeptorstatus erfolgte für 688 Tumore (98,9%). In 82,6% der Fälle (575 Tumore) ließ sich ein Steroidhormonrezeptor nachweisen. 113 (16,2%) der untersuchten Karzinomen dagegen waren steroidhormonrezeptorlos.

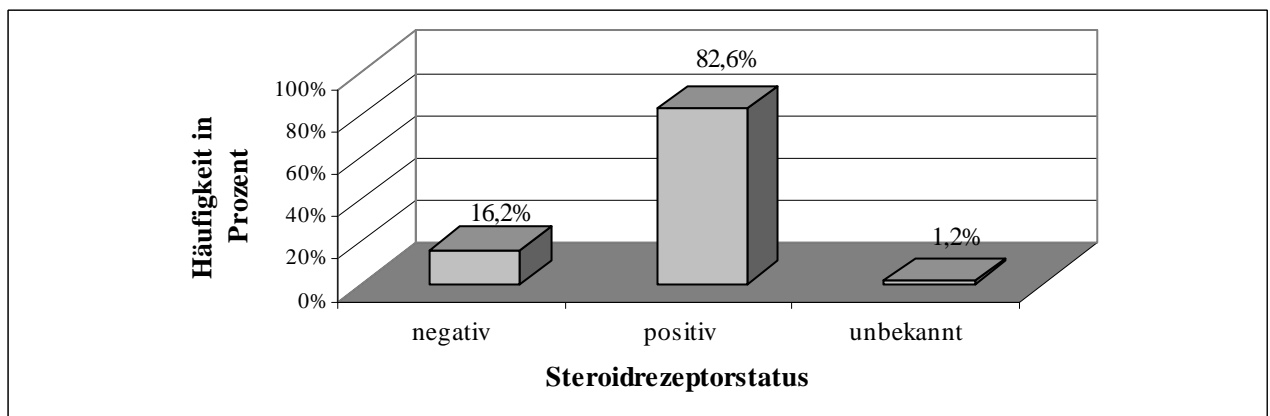


Abbildung 15: Steroidrezeptorstatus

Die genauere Klassifikation durch den Pathologen ergab in 70,6% der Fälle (491 Pat) einen positiven Östrogenrezeptor. 181 Tumore (26,0%) zeigten keine Sensibilität auf Östrogen. Unbekannt blieb der Östrogenrezeptorstatus von 24 Tumoren (3,4%).

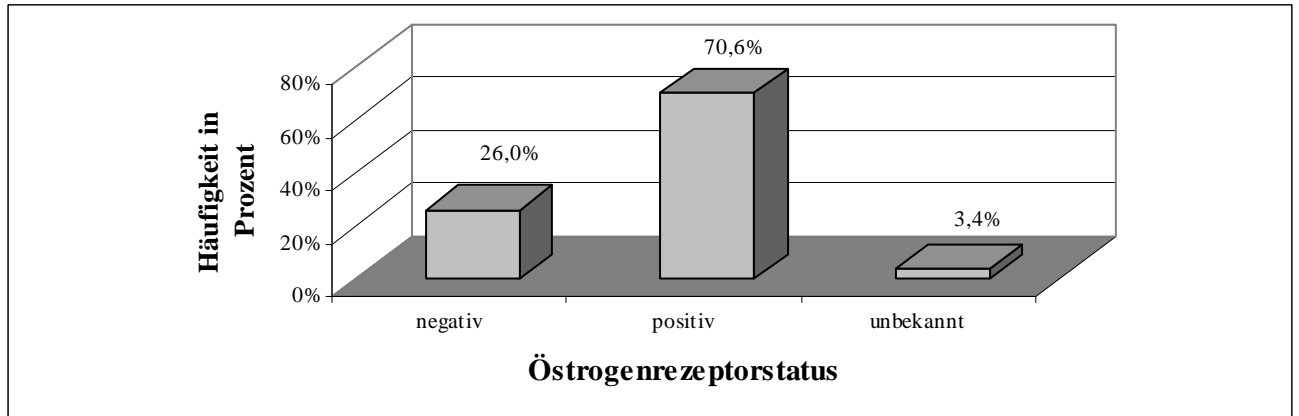


Abbildung 16: Östrogenrezeptorstatus

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Untersuchung bezüglich der Ansprechrate des Tumors auf Progesteron. 482 Patientinnen (69,2%) wiesen einen Tumor mit Progesteronrezeptor auf. In 189 Fällen (27,2%) zeigte das Karzinom keine sensible Reaktion auf das Hormon. Für 25 Patientinnen (3,6%) lagen keine Angaben über die Ausprägung eines Progesteronrezeptors vor.

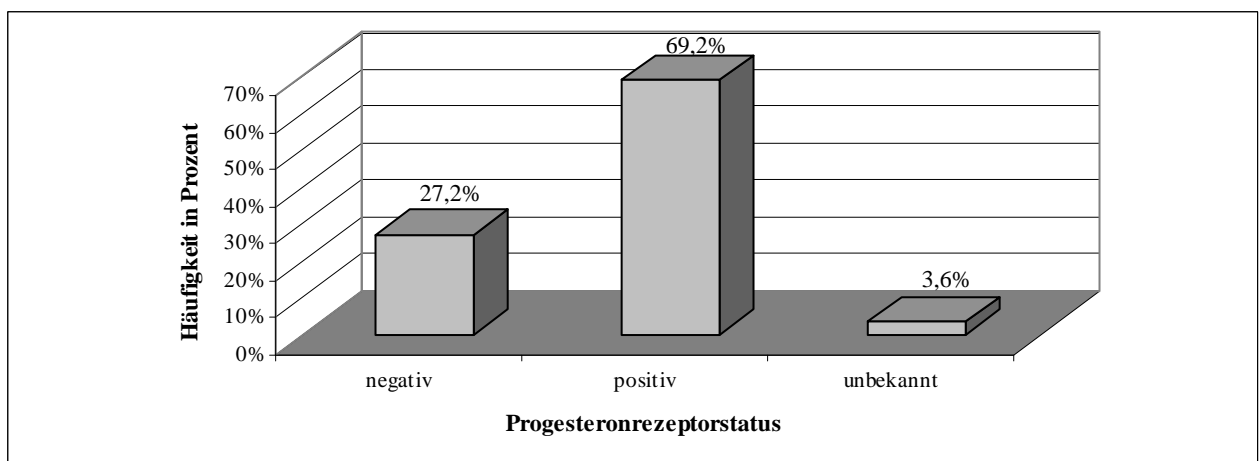


Abbildung 17: Progesteronrezeptorstatus

3.1.9. Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors

Zu einer Ausbreitung maligner Zellen in den Lymphbahnen kam es in 48 Fällen (6,9%). Bei 648 der brusterhaltend operierten Frauen (93,1%) wies der Primärtumor keine Lymphangiosis carcinomatosa auf.

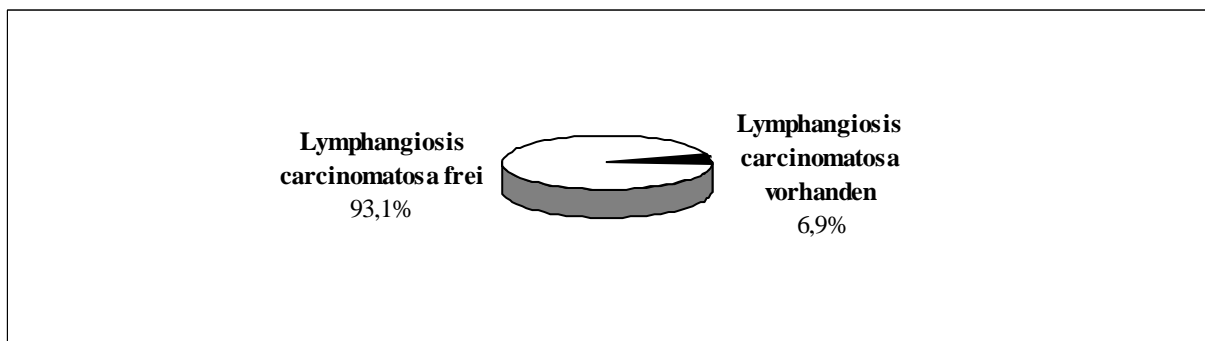


Abbildung 18: Lymphangiosis carcinomatosa

3.2. Therapie des Primärtumors

3.2.1. Operative Therapie

Es wurde bei allen Patientinnen unseres Gesamtkollektives ein brusterhaltendes Vorgehen durchgeführt. Patientinnen, die eine sekundäre Mastektomie erhielten, wurden anschließend aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

In 5,2% der Fälle (36 Pat) wurde initial eine chemotherapeutische Therapie zur Verkleinerung des Karzinomherdes dem operativen Vorgehen vorangestellt.

Bei 563 aller Frauen (80,9%) wurde die Entfernung des Malignoms in einer Sitzung durchgeführt. 132 Patientinnen (19,0%) mussten sich nach Erhalt des endgültigen histopathologischen Befundes einer Nachresektion im Rahmen einer zweiten Narkose unterziehen. In einem Fall (0,1%) wurde ein zufriedenstellendes Ergebnis erst nach einer tertiären Operation erreicht.

3.2.2. Postoperative adjuvante Therapie

3.2.2.1. Radiotherapie

94,5% des Gesamtkollektivs (658 Pat) erhielten eine postoperative Bestrahlung des Restparenchyms der betroffenen Brust, wobei eine Patientin die Therapie vor Erreichen einer kurativen Strahlendosis abbrach. Bei 15 Frauen (2,2%) wurde aufgrund des hohen Alters und/oder der schwierigen Durchführbarkeit einer ambulanten Radiotherapie auf diese verzichtet. Grundsätzlich ablehnend standen 12 Patientinnen (1,7%) der Strahlentherapie gegenüber.

Postoperative Strahlentherapie	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent (%)
keine Angaben	10	1,5
keine Radiatio	15	2,2
adjuvante Radiatio	658	94,5
Abbruch ohne kurative Dosis	1	0,1
Patient lehnt Therapie ab	12	1,7
Gesamt	696	100

Tabelle 8: Postoperative Strahlentherapie

3.2.2.2. Adjuvante Systemtherapie

Eine adjuvanten Systemtherapie schloss sich bei 444 Patientinnen (63,8%) an die operative Entfernung des Mammakarzinoms an.

Während 131 Frauen (18,8%) sowohl eine Chemotherapie als auch endokrine Therapie erhielten, bekamen 111 Patientinnen (15,9%) ausschließlich eine Chemotherapie. Die alleinige hormonelle Behandlung wurde in 203 Fällen (29,2%) angewandt. Neun Patientinnen (1,3%) lehnten jegliche Systemtherapie ab. Über die Therapieform von 28 Frauen (4,1%) lagen uns keine Angaben vor.

Adjuvante Systemtherapie	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent (%)
keine Angaben	28	4,1
keine adjuvante Systemtherapie	214	30,7
adjuvante Chemotherapie	111	15,9
adjuvante Hormontherapie	203	29,2
adjuvante chemoendokrine Therapie	131	18,8
Patient lehnt Therapie ab	9	1,3
Gesamt	696	100

Tabelle 9: Adjuvante Systemtherapie

3.2.2.2.1. Adjuvante Chemotherapie

Es wurden nachstehende chemotherapeutische Schemata durchgeführt:

Adjuvante Chemotherapie	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent (%)
CMF	77	31,8
DI-EC	43	17,8
EC/AC	42	17,4
ET/CMF	32	13,2
EC/CMF	15	6,2
EC-Tax	8	3,3
ETC seq	7	2,9
FEC/FAC	6	2,5
ET	1	0,4
EDoc	2	0,8
andere	9	3,7
Gesamt	242	100

Tabelle 10: Adjuvante Chemotherapie

Am häufigsten kam das CMF-Schema (77 Pat; 31,8%) zur Anwendung. 43 Frauen (17,8%) wurden nach dem DI-EC-, 42 (17,4%) nach dem EC/AC- und 32 (13,2%) nach dem ET/CMF-Regime therapiert.

3.2.2.2.2. Adjuvante Hormontherapie

Im Vordergrund der adjuvanten Hormontherapie stand das Antiöstrogen Tamoxifen, mit dem 303 Patientinnen (90,7%) therapiert wurden. Eine Unterdrückung der ovariellen Funktion entweder mit Hilfe von GnRH-Analoga oder operativ durch eine Oophrektomie war bei 7 Frauen (2,1%) das Mittel der Wahl. Eine Kombination aus oraler Einnahme von Tamoxifen sowie Ausschaltung der ovariellen Funktion wurde bei 21 Patientinnen (6,3%) durchgeführt. Alleinig einen Aromatasehemmer erhielt eine Frau (0,3%), in zwei Fällen (0,6%) wurde von einer primären Tamoxifentherapie sekundär auf Aromatasehemmer umgestellt. In 362 Fällen (52%) wurde auf jegliche adjuvante endokrine Therapie verzichtet.

Adjuvante Hormontherapie	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent (%)
Tamoxifen	303	90,7
Tamoxifen + GnRH/Ov. Ablation	21	6,3
GnRH/Ov. Ablation	7	2,1
Aromatasehemmer	1	0,3
Tamoxifen => Aromatasehemmer	2	0,6
Gesamt	334	100

Tabelle 11: Adjuvante Hormontherapie

3.3. Beurteilung des Primärexzidates

3.3.1. Status der Resektionsränder

Die histologische Aufarbeitung des primär operativ entfernten Brustdrüsengewebes ergab in 67,4% des Patientinnenkollektives (469 Pat) einen Karzinombefall des Resektionsrandes an mindestens einer Schnittfläche bzw. einen tumorfreien Resektionsrand von 1mm oder weniger. Einen karzinomfreien Randsaum des Exzidates von mehr 1mm wurde in 32,5% (226) dokumentiert. In einem Fall (0,1%) konnte die Schnitttrandbeschaffenheit histopathologisch nicht beurteilt werden.

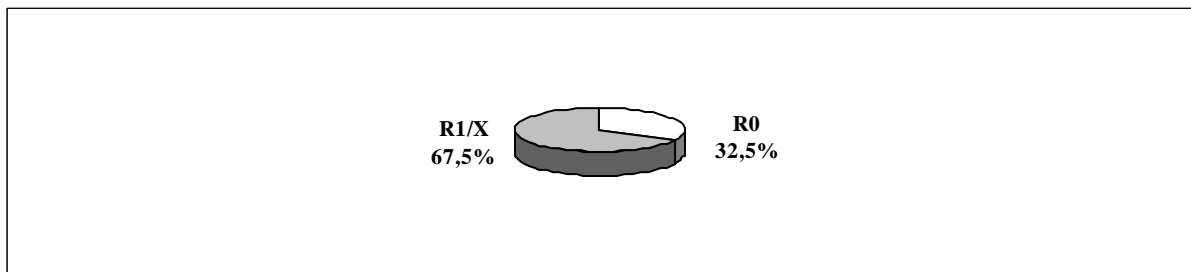


Abbildung 19: Resektionsrandstatus des Primärexzidates (grobes Raster)

Bei 92 Patientinnen (13,2%) des Gesamtkollektives betrug der Sicherheitsabstand vom Karzinom zum Resektionsrand weniger als 1mm. Zwischen 1 und 4mm lag die Neoplasie in 270 Fällen (38,8%) von dem Exzisionsrand entfernt. Für 63 Frauen (9,1%) wurde vom Pathologen ein karzinomfreier Randsaum von 5-9mm beschrieben, bei 20 Patientinnen (2,9%) war er größer oder gleich 10mm.

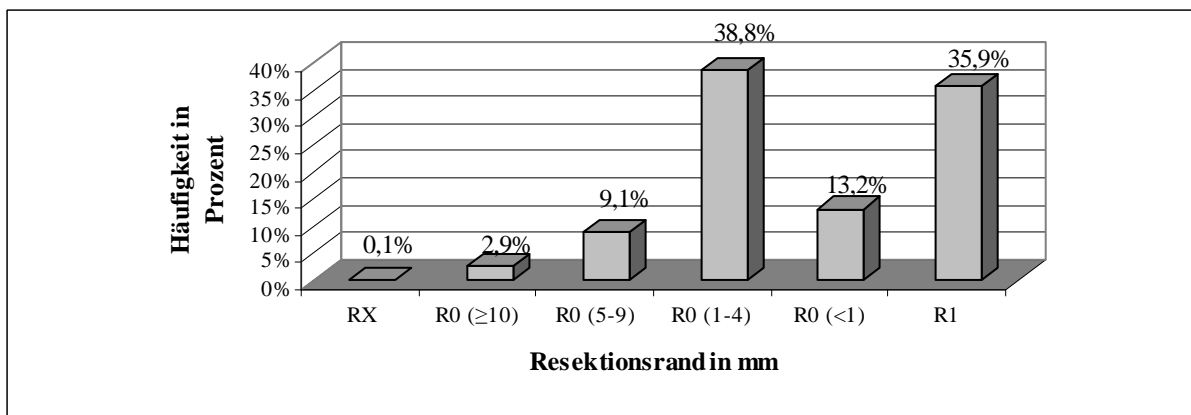


Abbildung 20: Resektionsrandstatus des Primärexzidates (genaues Raster)

Zusammenfassend betrachtet reichte der Tumor bei 120 Patientinnen (17,3%) an mindestens drei Resektionsränder 1mm oder näher heran. Nur zwei Schnittflächen waren bei 145 Operationen (20,8%) knapp befallen. In 204 Fällen (29,3%) betrug der Sicherheitsabstand vom Karzinom zu einer einzigen Schnittfläche weniger oder gleich 1mm. Einen tumorfreien Randsaum von mehr als 1mm gegenüber allen Schnittkanten hatten 226 Frauen (32,4%).

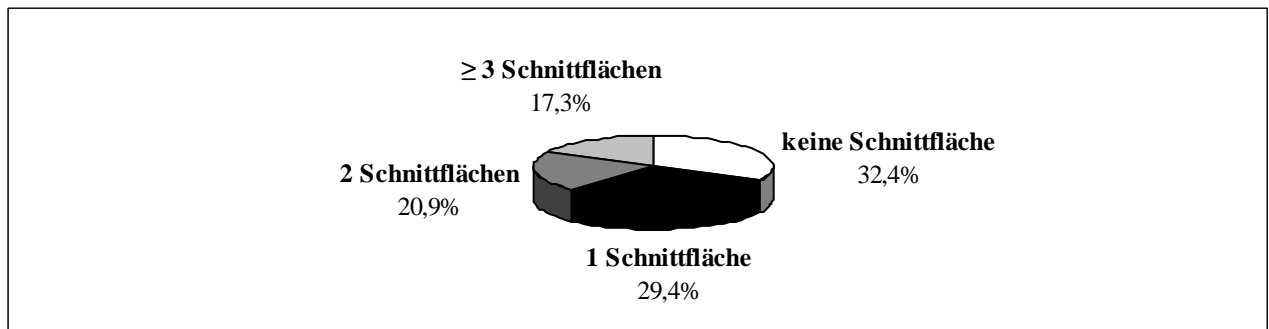


Abbildung 21: Abstand des Karzinoms zum Schnitttrand des Primärexzidates ≤ 1 mm

3.3.2. Status des ventralen Resektionsrandes

132 Tumoren (19,0%) konnten am ventralen Resektionsrand nicht im Gesunden entfernt werden. Kleiner als 1mm war der Abstand vom Exzisionsrand zum Tumor bei 52 Patientinnen (7,5%). In 208 Fällen (29,9%) reichte der Tumor ventral 1 bis 4 mm an den Schnitttrand heran, in 84 Fällen (12,1%) 5 bis 9mm. Für 178 Frauen (25,5%) betrug der Sicherheitsabstand zum ventralen Randsaum 10mm oder mehr. Von 42 Patientinnen (6,0%) lagen uns keine Angaben über die Beschaffenheit des ventralen Resektionsrandes vor.

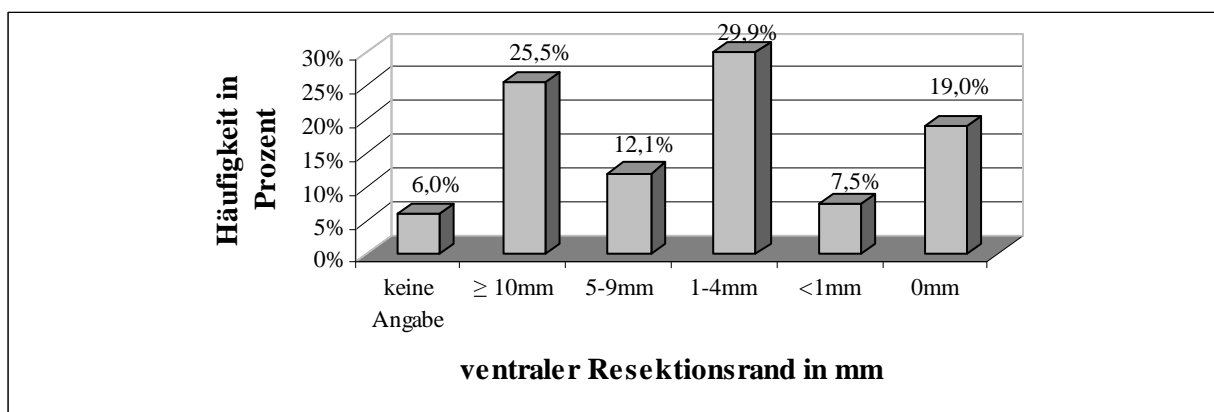


Abbildung 22: Ventraler Resektionsrandstatus des Primärexzidates

3.3.3. Status des dorsalen Resektionsrandes

Bezüglich des dorsalen Resektionsrandes wurde bei 91 Operationen (13,1%) der Tumor nicht im Gesunden entfernt. In 48 Fällen (6,9%) blieb ein Sicherheitsabstand von weniger als 1mm zum Schnittrand, in 169 Fällen (24,3%) von 1 bis 4mm. 5 bis 9mm betrug die tumorfreie dorsale Randzone bei 95 Patientinnen (13,6%). Größer oder gleich 10mm war sie bei 251 Frauen (36,1%). 42 dorsale Schnittränder (6,0%) wurden histopathologisch nicht exakt bestimmt.

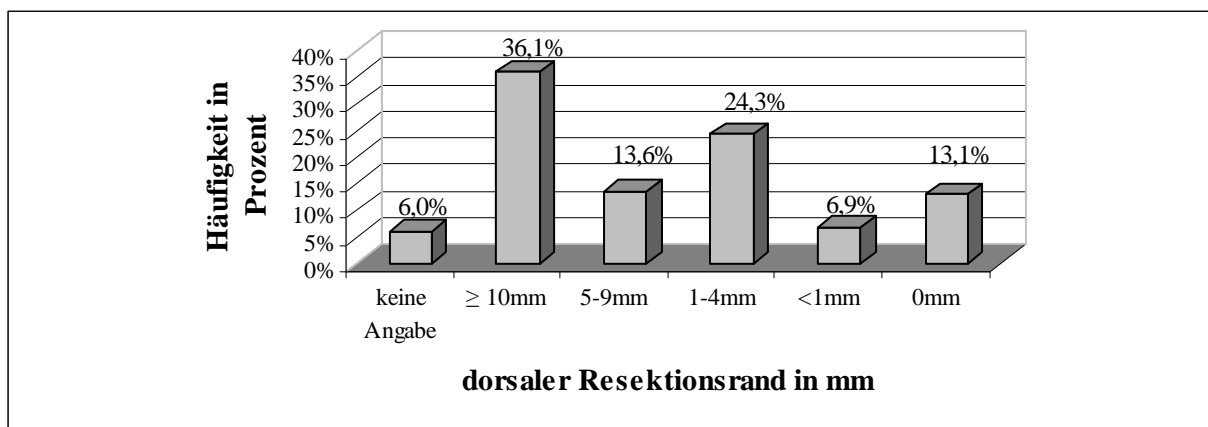


Abbildung 23: Dorsaler Resektionsrandstatus des Primärerezidates

Zusammengefasst stellten sich die jeweiligen Resektionsränder aller drei Kategorien folgendermaßen dar:

Abstand Tumor/Resektionsrand	knappster Resektionsrand		ventraler Resektionsrand		dorsaler Resektionsrand	
	n	%	n	%	n	%
0 mm	250	35,9	132	19,0	91	13,1
< 1mm	92	13,2	52	7,5	48	6,9
1-4mm	270	38,8	208	29,9	169	24,3
5-9mm	63	9,1	84	12,1	95	13,6
≥ 10mm	20	2,9	178	25,5	251	36,1
RX / keine Angabe	1	0,1	42	6,0	42	6,0
Gesamt	696	100	696	100	696	100

Tabelle 12: Überblick über die Resektionsrandbeschaffenheit (Gesamtbeurteilung, ventral und dorsal)

3.4. Beurteilung der Nachresektate

3.4.1. Tumorbefall des primären Nachresektates

Insgesamt war bei 556 Patientinnen (79,9%) eine Reexzision im Rahmen der Primäroperation nach histopathologischer Untersuchung des entnommenen Brustdrüsengewebes notwendig. In 445 Fällen (80,0%) konnte daraufhin in dem Nachresektat kein Tumorrest nachgewiesen werden. Bei 111 Patientinnen (20,0%) dagegen waren mikroskopisch Karzinomzellen im Reexzidat auszumachen.

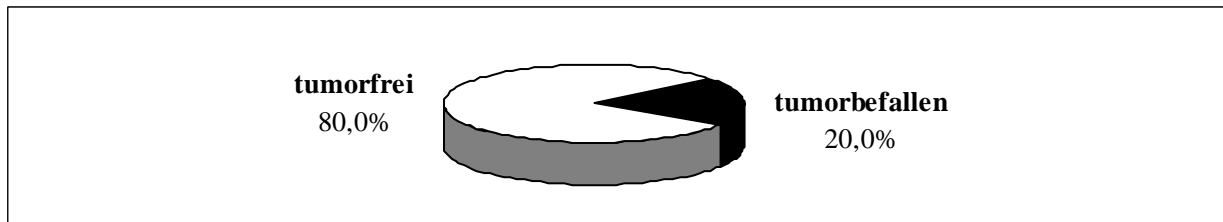


Abbildung 24: Resektionsstatus des primären Nachresektates

3.4.2. Tumorbefall des sekundären Nachresektates

115 Frauen (16,5%) mussten sich einer weiteren operativen Sanierung des Tumorbettes unterziehen. 111 Präparate (96,5%) der hierbei zu entfernenden sekundären Nachresektate wurden vom Pathologen als tumorfrei klassifiziert. Lediglich in vier Reexzidaten (3,5%) konnten Malignomzellen nachgewiesen werden.

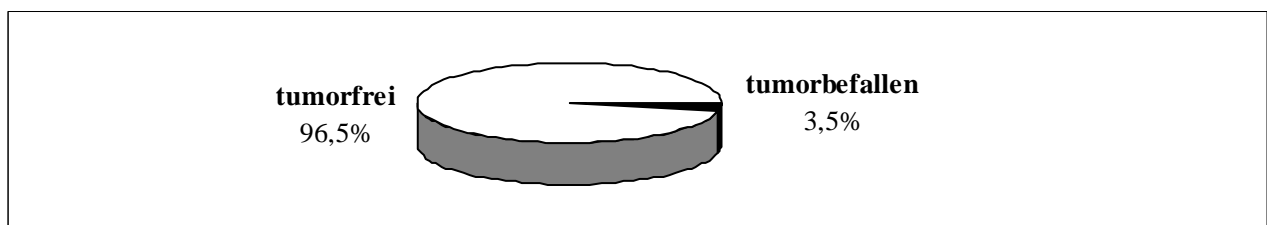


Abbildung 25: Resektionsstatus des sekundären Nachresektates

3.5. Posttherapeutischer Krankheitsverlauf

3.5.1. Überlebensrate aller Patientinnen

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in unserem Gesamtkollektiv 87%, nach 10 Jahren lag die Überlebensrate bei 75%.

Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit sind insgesamt 127 Patientinnen (18,2%) verstorben. Die Karzinomerkrankung stellte dabei in 55,9% (71 Pat) die unmittelbare Ursache des Todes. 35 Patientinnen (27,6%) verstarben dagegen aufgrund eines tumorunabhängigen Leidens wie Herzversagen, einem Unfall o.ä. Keine näheren Angaben über die Todesursache lagen uns bei 21 Frauen (16,5%) vor.

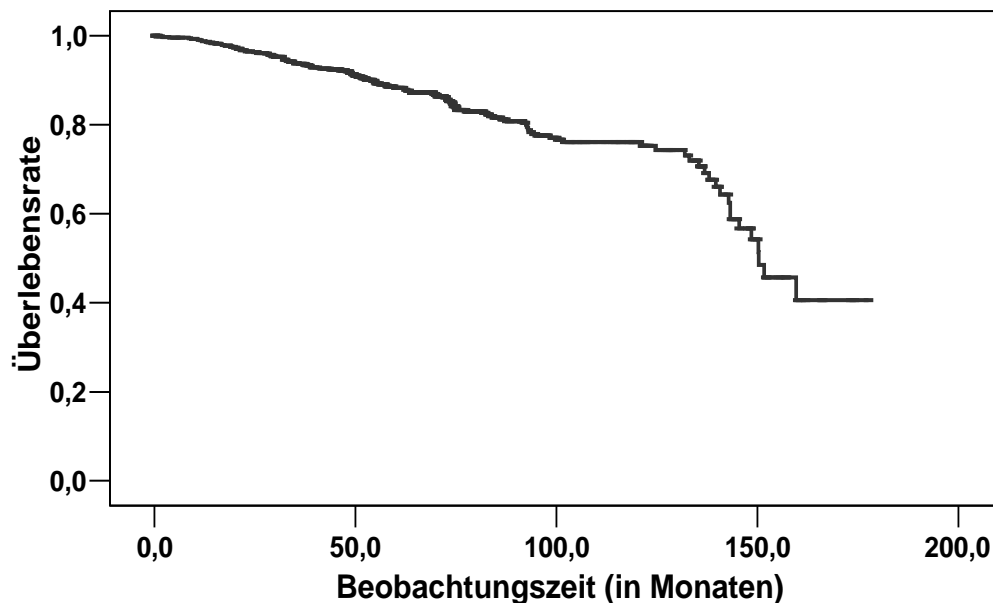


Abbildung 26: Überlebenswahrscheinlichkeit nach BET

Die jüngste Patientin des Studienkollektives verstarb im Alter von 35 Jahren, die älteste im Alter von 93 Jahren. Im Durchschnitt wurden die Patientinnen 66,3 Jahre alt.

3.5.2. Krankheitsfreie Überlebenszeit

Die 5-Jahres-krankheitsfreie-Überlebensrate betrug 91%, die 10-Jahres-krankheitsfreie-Überlebensrate 65,1%.

Durchschnittlich ergab sich für unsere Patientinnen eine Nachbeobachtungszeit von 6 Jahre und 2 Monate, in der sich keine weitere Manifestation der Tumorerkrankung zeigte. Die längste krankheitsfreie Überlebenszeit lag bei 14 Jahren und 10 Monaten.

Insgesamt blieben 75,5% aller Patientinnen während des Beobachtungszeitraums rezidivfrei. Bei 38 Frauen (5,4%) wurde im Verlauf ein Lokalrezidiv als erstes Ereignis der Nachsorge festgestellt, wovon 7 (1,0%) zum selbigen Zeitpunkt bereits Fernmetastasen aufwiesen. Die Diagnose eines kontralateralen Mammakarzinoms wurde in 0,4% (3 Pat) zusammen mit einem Lokalrezidiv gestellt, in 2,9% (20 Pat) trat es isoliert auf. 11,9% des Gesamtkollektivs (83 Pat) wiesen als erstes Ereignis in der Nachbeobachtung ein generalisiertes Rezidiv auf.

Erstes Ereignis in der Nachsorge	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent (%)
kein Ereignis	527	75,7
Lokalrezidiv	30	4,3
Lokalrezidiv und Metastasen	5	0,7
Metastasen	85	12,3
kontralaterales Mammakarzinom	20	2,9
kontralaterales Mammakarzinom und Lokalrezidiv	3	0,4
Zweitkarzinom	26	3,7
Gesamt	696	100

Tabelle 13: Erstes Ereignis im postoperativen Krankheitsverlauf

3.5.3. Fernmetastasierung

Aus unserem Gesamtkollektiv von 696 Frauen entwickelten 105 Patientinnen (15,1%) ein generalisiertes Rezidiv. Die 5-Jahres-metastasenfreie Überlebensrate betrug 91,4%, die 10-Jahres-metastasenfreie Überlebensrate 75,5%.

3.6. Das Lokalrezidiv

3.6.1. Häufigkeit des Lokalrezidivs

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 6 Jahren und 3 Monaten entwickelten 40 Patientinnen (5,7%) ein Lokalrezidiv. Vom Operationszeitpunkt an gerechnet lag das kürzeste lokalrezidivfreie Intervall bei fünf Monaten, das längste bei 10 Jahren und 9 Monaten. Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate betrug 3% bzw. 12,5% für 10 Jahre.

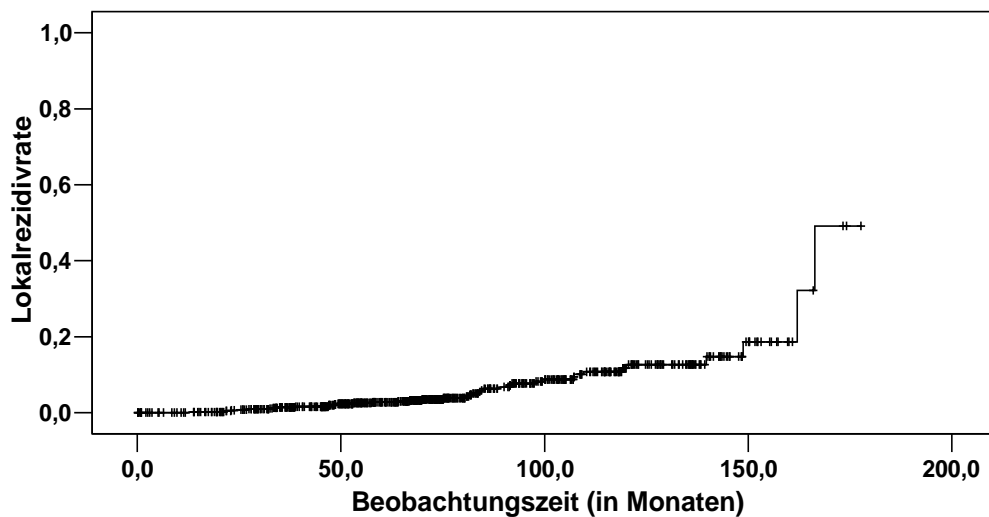


Abbildung 27: Lokalrezidivrate

Im ersten postoperativen Jahr kam es in drei (7,5%), im zweiten Jahr in elf Fällen (27,5%) zu der Entwicklung eines Lokalrezidivs. Zehn der 40 Rezidive (25,0%) entwickelten sich im dritten Jahr, vier weitere (10,0%) im vierten. Bei drei Patientinnen (7,5%) trat das intramammäre Rezidiv innerhalb des fünften Jahres nach der primären Brustoperation auf. Somit waren 77,5% aller intramammären Rezidive bis einschließlich des 5. postoperativen Jahres aufgetreten.

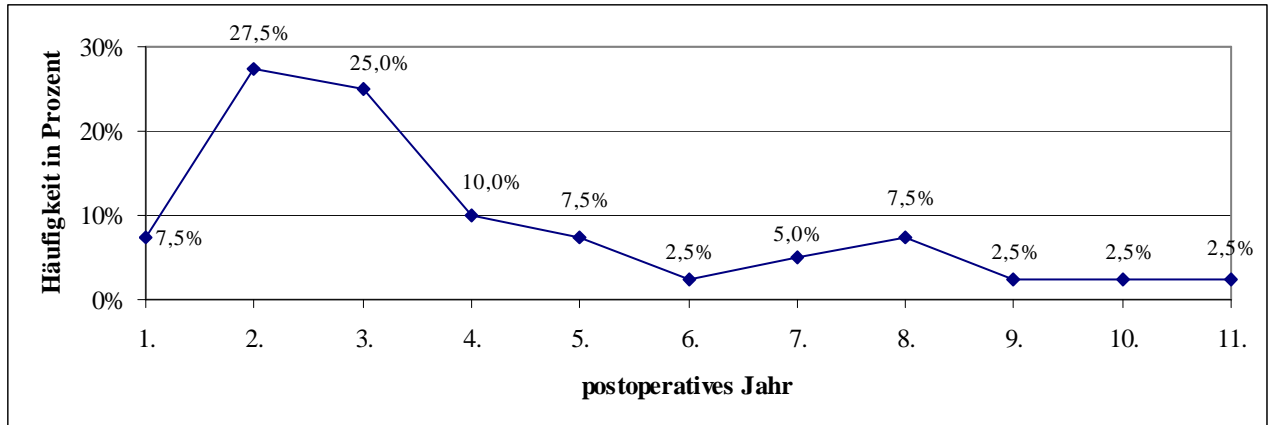


Abbildung 28: Postoperativer Zeitpunkt des Auftretens des Lokalrezidivs

3.6.2. Krankheitsverlauf der Patientinnen mit Lokalrezidiv

3.6.2.1. Überlebensrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv

Zunächst soll ein Überblick über den postoperativen Krankheitsverlauf der Patientinnen mit einem Lokalrezidiv gegeben werden:

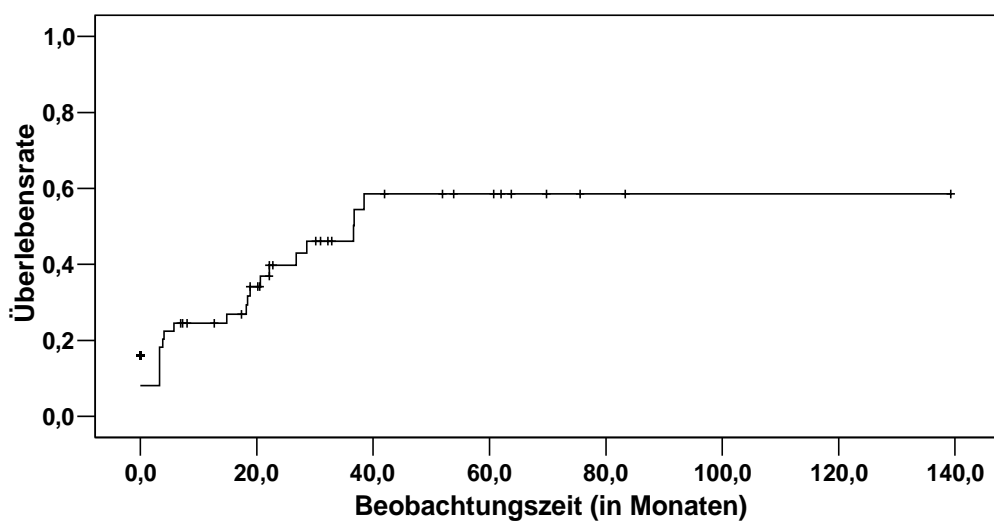


Abbildung 29: Überlebenswahrscheinlichkeit nach BET bei Patientinnen mit Lokalrezidiv

Die Überlebensrate aller Frauen, bei denen ein Lokalrezidiv diagnostiziert wurde, lag bei 57,5%. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit verstarben 37,5% (15) der Patientinnen mit intramammären Rezidiv. Dies entspricht relativ gesehen einem Anteil von 11,8% aller verstorbenen Frauen. In 12 Fällen (30,0%) war hierbei der Tod eine unmittelbare Folge der Brustkrebserkrankung. Die mittlere Überlebenszeit betrug 4 Jahre und 4 Monate nach Diagnosestellung des Rezidivs. Das maximale Überleben lag bei 11 Jahren und 8 Monaten, minimal bei 1 Jahr und 1 Monat. Zwei der Lokalrezidivpatientinnen (5,0%) schieden im Verlauf aus unserer Studie aus, so dass keine Aussage über deren Überleben gemacht werden konnte.

Patientin verstorben	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	rel. Häufigkeit (%)	n (LR)
ja	127	11,8	15
nein	560	4,1	23
lost to follow up	9	22,2	2
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach BET der Patientinnen mit Lokalrezidiv

3.6.2.2. Fernmetastasen bei Patientinnen mit Lokalrezidiv

Nachstehende Abbildung veranschaulicht die Fernmetastasierungsrate der Frauen mit einem Lokalrezidiv.

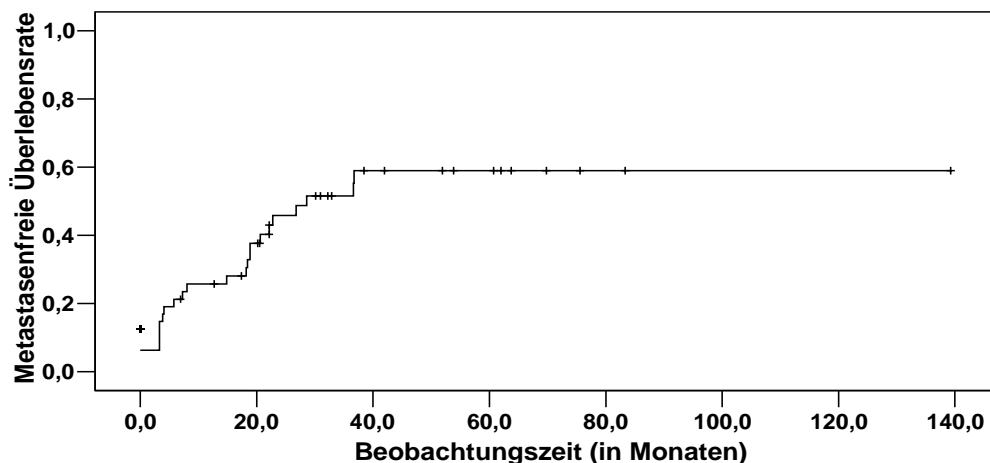


Abbildung 30: Fernmetastasierungsrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv

Die Mehrheit der Patientinnen mit einem intramammären Rezidiv (55,0%) erlitt kein zusätzliches generalisiertes Rezidiv. Insgesamt lag die Lokalrezidivquote der Patientinnen ohne Fernmetastasen bei 3,7% (22 von 591). Aus dem Kollektiv der 105 Frauen mit nachgewiesener Fernmetastasierung war bei 18 zusätzlich ein Lokalrezidiv diagnostiziert worden (17,1%).

Metastasierung	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
Metastasen	105	17,1	18
keine Metastasen	591	3,7	22
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 15: Fernmetastasierung bei Patientinnen mit Lokalrezidiv

3.6.3. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit von Einflussgrößen

3.6.3.1. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Alters zum Diagnosezeitpunkt

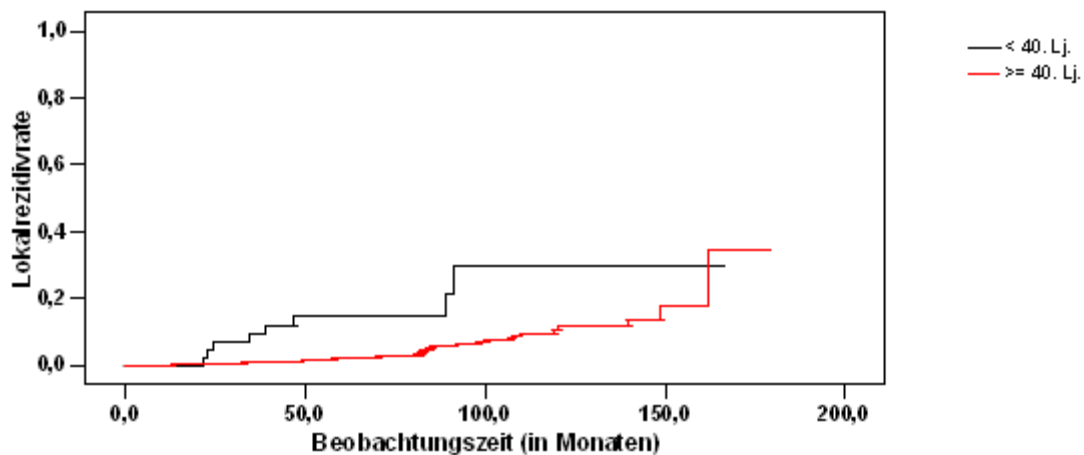


Abbildung 31: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Alters zum Diagnosezeitpunkt

Die jüngste unserer Patientinnen, die ein Lokalrezidiv bekam, war zum Zeitpunkt der Operation 33, die älteste 83 Jahre alt. Das Durchschnittsalter aller Frauen mit einem Lokalrezidiv lag zum Zeitpunkt der Primäroperation des Mammakarzinoms bei 50 Jahren.

Betrachtet man einzelne Patientengruppen, so zeigte sich bei Frauen, die jünger als 40 Jahre alt waren, mit 19,6% (9 Pat) das höchste Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs. In

dem Kollektiv der 40 bis 49-jährigen erlitten 10,3% (15 Pat) ein intramammäres Rezidiv, verglichen mit 3,0% (7 Pat) aller 50 bis 59-jährigen. Die niedrigste Rate (2,5%; 4 Pat) lag in der Gruppe der 60 bis 69 Jahre alten Frauen vor. Im Alter von 70 Jahren oder mehr ergab sich in unserer Studie ein Rezidivrisiko von 3,5% (5 Pat).

Gemäß der univariaten Analyse mittels Log rank Test ist in der Altersgruppe der unter 40-jährigen das Risiko hochsignifikant erhöht ein intramammäres Rezidiv zu erleiden ($p < 0,001$).

Alter zum Operationszeitpunkt	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
< 40 Jahre	46	19,6	9
40-49 Jahre	146	10,3	15
50-59 Jahre	230	3,0	7
60-69 Jahre	159	2,5	4
≥ 70 Jahre	115	3,5	5
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 16: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Alters zum Diagnosezeitpunkt

3.6.3.2. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt

Ähnlich verhält sich das Risikoprofil der Lokalrezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. 20 aller 196 Frauen (10,2%) unseres Gesamtkollektivs, die zum Diagnosezeitpunkt prämenopausal waren, erlitten ein intramammäres Rezidiv. Dem gegenüber trat nur bei 4% aller postmenopausalen Frauen (20 Pat) ein Lokalrezidiv auf.

Menopausenstatus	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
prämenopausal	196	10,2	20
postmenopausal	500	4,0	20
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 17: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt

3.6.3.3. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Größe des Primärtumors

Die Wahrscheinlichkeit im Laufe der Nachbeobachtungszeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln, in Korrelation zur Größe des Primärtumors zeigt nachstehende Abbildung:

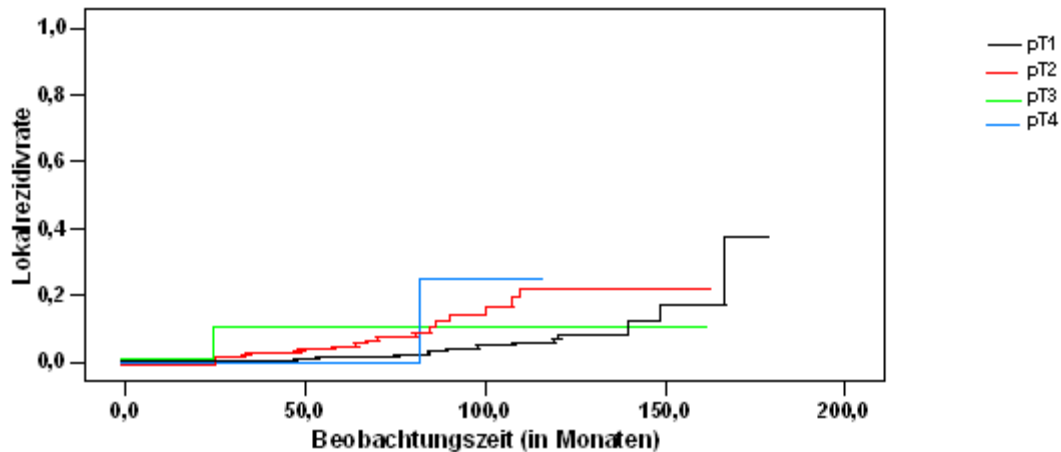


Abbildung 32: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Größe des Primärtumors

Das höchste Risiko eines intramammären Rezidivs wiesen zum einem Frauen mit einem Tumor im pT4-Stadium (12,5%), zum anderen Patientinnen mit einem pT3 Primärtumor (9,1%) auf. Die meisten Ereignisse (52,2%) waren in der Untergruppe der pT2-Tumore zu verzeichnen. 21 von 247 Betroffenen (8,5%) entwickelten ein lokales Erstrezidiv. Den zweithöchsten Lokalrezidivanteil mit 42,5% wiesen Frauen auf deren Tumor eine Ausdehnung von weniger oder gleich 2cm zeigte. Im pT1c-Stadium entwickelten dagegen nur 5,2% (17 von 325 Pat) ein intramammäres Rezidiv.

Statistisch gesehen lag univariat ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p = 0,001$) zwischen einem Lokalrezidiv und einem Tumor im Stadium pT2, pT3 bzw. pT4 vor.

Tumorstadium	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
pT1*	428	4,0	17
pT2	247	8,5	21
pT3	11	9,1	1
pT4	8	12,5	1
pTX	2	0,0	0
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 18: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Größe des Primärtumors

* Alle 17 Patientinnen, die aus der pT1-Gruppe ein Lokalrezidiv entwickelten, wiesen ein Tumorstadium pT1c auf.

3.6.3.4. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt

In unserer Studie beeinflusste der Nodalstatus die Entwicklung eines Lokalrezidivs folgendermaßen:

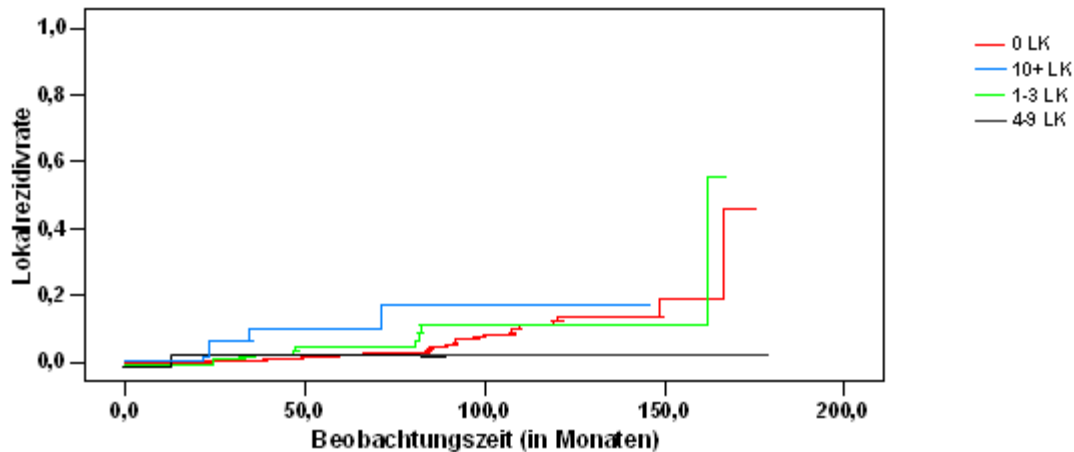


Abbildung 33: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt

Insgesamt wiesen 14 Patientinnen (35%) mit einem Lokalrezidiv zum Diagnosezeitpunkt einen positiven Nodalstatus auf. Dabei trat relativ gesehen die höchste Rezidivrate von 11,1% (vier von 36) bei Frauen mit ≥ 10 metastatisch befallenen Lymphknoten auf. Etwas geringer war die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln (6,4%; 9 von 141 Pat) bei einem Befall von 1-3 Lymphknoten. Ein Lokalrezidiv entwickelte sich zudem bei einer der 17 Frauen (5,9%), deren Nodalstatus nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Lag initial keine Invasion der regionären Lymphknoten mit Karzinomzellen vor, so betrug die Lokalrezidivrate 5,5% (25 von 457 Pat).

Die beste Prognose ergab sich für Frauen mit 4-9 tumorbefallenen Lymphknoten. Eine von 45 dieser Gruppe (2,2%) entwickelte ein intramammäres Rezidiv.

Die univariate Analyse mit Hilfe des Log-Rank-Tests ergab für Patientinnen mit karzinominfilierten Lymphknoten ein Signifikanzniveau von $p=0,123$.

Anzahl befallener Lymphknoten (LK)	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
0 LK	457	5,5	25
1-3 LK	141	6,4	9
4-9 LK	45	2,2	1
≥10	36	11,1	4
keine Angaben	17	5,9	1
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 19: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt

3.6.3.5. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Fokalität des Primärtumors

Trat der Primärtumor multifokal auf, ergab sich die nachfolgend veranschaulichte Lokalrezidivrate:

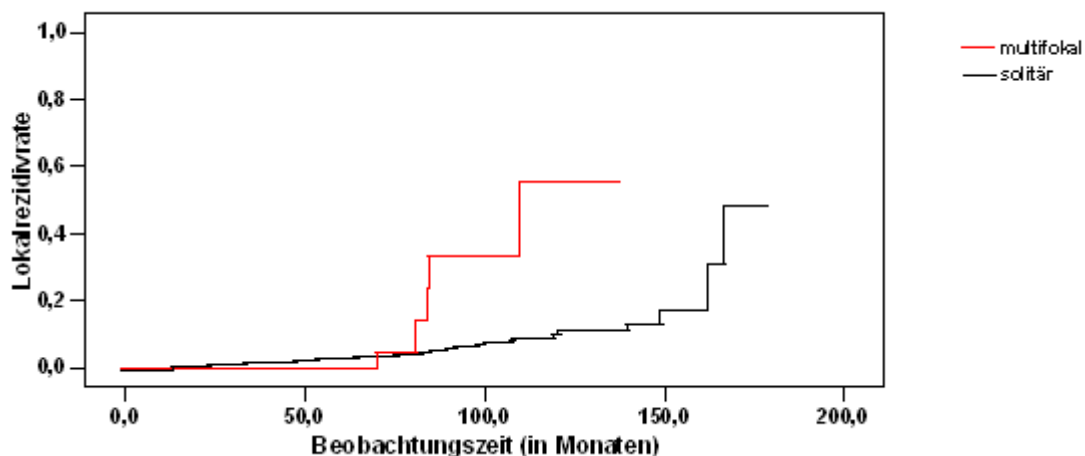


Abbildung 34: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Fokalität des Primärtumors

Von allen 643 Patientinnen mit solitär klassifizierten Karzinomen entwickelten 35 (5,4%) lokale Rezidive. Lag dagegen ein multifokaler Tumor vor, ergab sich eine Rezidivrate von 9,4% (5 von 53 Pat).

In der Log-Rank-Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer Multifokalität des Primärtumors bestätigt werden ($p = 0,021$).

Fokalität	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
solitär	643	5,4	35
multifokal	53	9,4	5
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 20: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Fokalität des Primärtumors

3.6.3.6. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Gradings des Primärtumors

Nachfolgende Abbildung stellt den Zusammenhang der Lokalrezidivrate und des Differenzierungsgrades des Primärtumors dar:

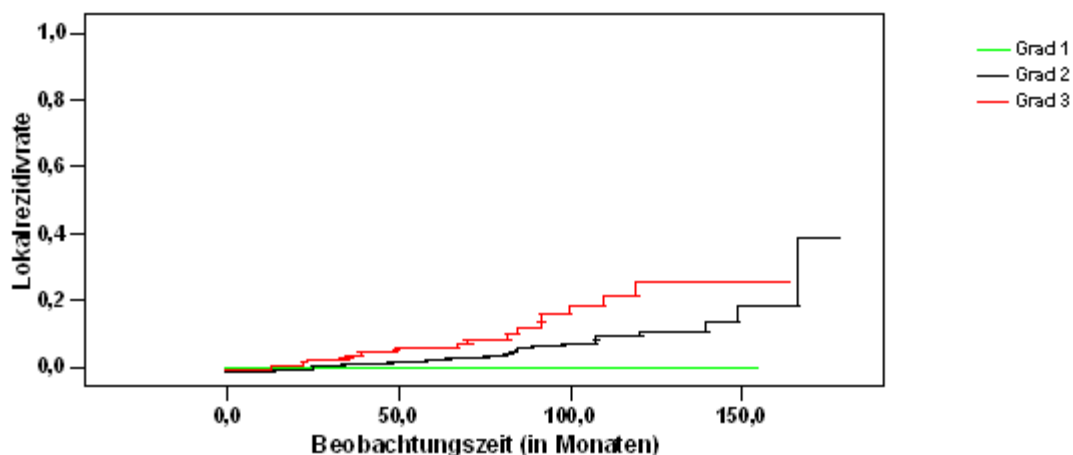


Abbildung 35: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades des Primärtumors

Patientinnen, deren Tumor histologisch keinem Differenzierungsgrad zugeordnet werden konnte (GX) sowie diejenigen mit einem gut differenzierten Tumor (G1), entwickelten kein Lokalrezidiv. Im Falle der 406 G2-Tumore ergab sich für die 21 betroffenen Frauen ein Lokalrezidivrisiko von 5,2%. Wurde der Primärtumor als hoch maligne eingestuft (G3), zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von 10,4% (19 von 183 Pat) für das Auftreten eines intramammären Rezidivs.

Entsprechendes spiegelte sich in der statistischen Analyse der Risikofaktoren anhand des Log-Rank-Tests wider. So zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen einem entdifferenzierten Mammakarzinom und dem Auftreten eines Lokalrezidivs.

Grading	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
Grad 1	104	0,0	0
Grad 2	406	5,2	21
Grad 3	183	10,4	19
Grad X	3	0,0	0
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 21: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades des Primärtumors

3.6.3.7. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors

Die jeweiligen histologischen Subtypen wiesen im Anschluss aufgeführten Lokalrezidivraten auf.

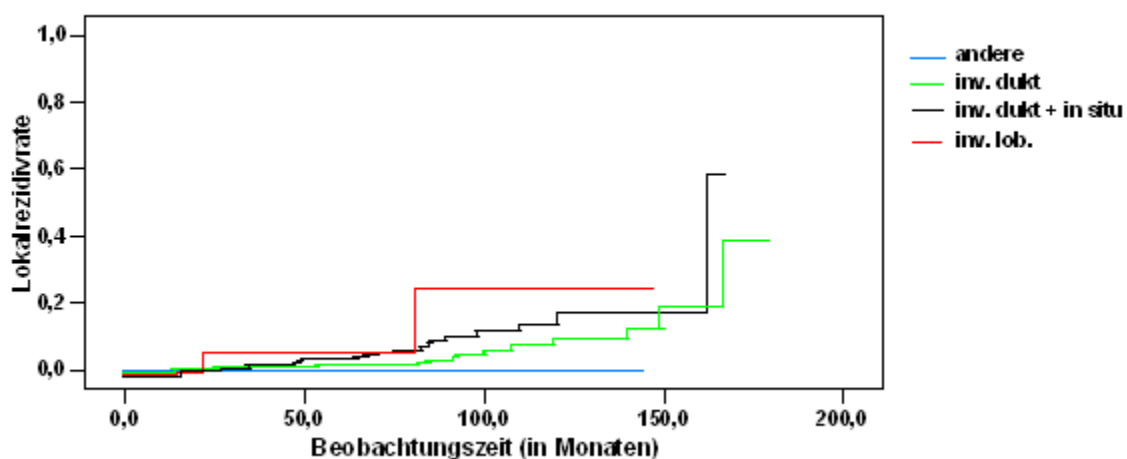


Abbildung 36: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors

Das höchste Risikoprofil ergab sich für Tumore vom invasiv lobulären Typ. Zwei der 20 Betroffenen (10,0%) entwickelten ein lokales Rezidiv. Bei 6,1% der invasiv duktalem Karzinome mit in situ Anteil kam es zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung im ursprünglichen Tumorbett (23 von 376 Pat). Von den 294 Patientinnen mit einem rein invasiv duktalem Karzinom entstand dagegen in nur 5,1% (15 Pat) ein Lokalrezidiv. Ohne lokales Ereignis blieben Frauen, deren Tumor einem anderen histologischen Subtyp angehörte.

In der univariaten Analyse konnte kein signifikant erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei einem Mammakarzinom vom Lobärtyp nachgewiesen werden ($p = 0,123$).

Histologie	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
invasiv duktal	294	5,1	15
invasiv duktal + in situ Anteile	376	6,1	23
invasiv lobulär	20	10,0	2
andere	6	0,0	0
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 22: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors

3.6.3.8. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

Die Wahrscheinlichkeit, ein lokales Rezidiv zu entwickeln, korrelierte entsprechend der Abbildung 37 mit dem Hormonrezeptorstatus des Primärtumors.

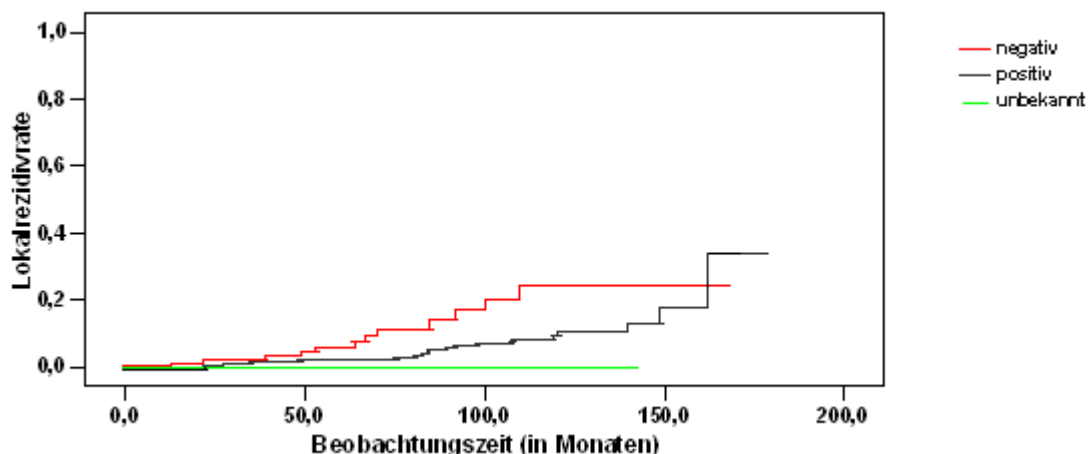


Abbildung 37: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

Ein hormonsensitiver Primärtumor wurde bei 4,7% aller Lokalrezidivpatientinnen (27 von 575) immunhistochemisch gesichert. Im Gegensatz dazu betrug das Risiko eines intramammären Rezidivs aller Frauen, deren Malignom primär einen negativen Hormonrezeptorstatus aufwies, 11,5% (13 von 113). In der Gruppe mit unbekanntem endokrinen Rezeptorstatus entwickelte niemand ein Lokalrezidiv.

Entsprechend zeigte sich ein hochsignifikanter Einfluss der Karzinome ohne Steroidrezeptor auf die Lokalrezidiventwicklung in der univariaten Analyse anhand des Log-Rank-Tests ($p = 0,005$).

Ein ähnliches Verhältnis stellte sich bei differenzierter Betrachtung des Hormonrezeptorstatus dar: 11,1% (20) aller 181 Patientinnen mit östrogenunsensiblen Tumoren entwickelten im Verlauf ein Lokalrezidiv. Im Vergleich dazu ergab sich eine Lokalrezidivrate von nur 3,9% bei Frauen mit östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen (19 von 491). Eine der 24 Patientinnen (4,2%) mit unbekanntem Östrogenrezeptorstatus entwickelte im Verlauf ein intramammäres Rezidiv.

Aus der Gruppe primär progesteronunempfindlicher Malignome entstand bei 16 der 189 Betroffenen (8,5%) ein erneutes Karzinom in der gleichen Brust. Zeigte sich dagegen der Primärtumor progesteronsensibel, ergab sich lediglich ein Lokalrezidivrisiko von 4,8% (23 von 482 Pat). 4,0% aller Patientinnen (1 von 25) mit nicht näher klassifiziertem Progesteronrezeptorstatus waren von einem Lokalrezidiv betroffen.

Hormonrezeptorstatus	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
Steroidrez. positiv	575	4,7	27
Steroidrez. negativ	113	11,5	13
Steroidrez. unbek.	8	0,0	0
Gesamt	696	5,7	40
Östrogenrez. positiv	491	3,9	19
Östrogenrez. negativ	181	11,1	20
Östrogenrez. unbek.	24	4,2	1
Gesamt	696	5,7	40
Prog.rez. positiv	482	4,8	23
Prog.rez. negativ	189	8,5	16
Prog.rez. unbek.	25	4,0	1
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 23: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

3.6.3.9. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors

Folgende Abhängigkeit zeigte das Auftreten eines Lokalrezidivs von der Ausbreitung maligner Zellen in den Lymphbahnen:

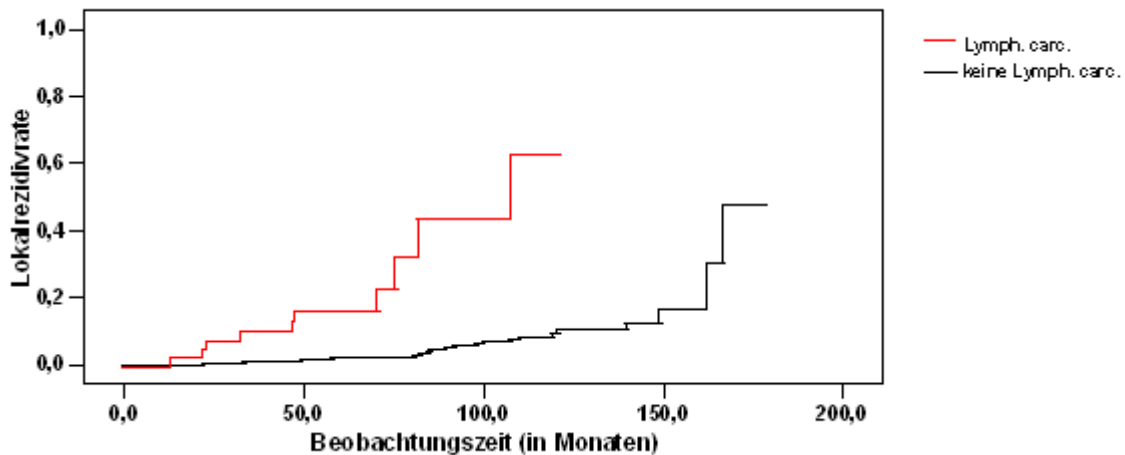


Abbildung 38: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors

Konnte primär eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden, kam es im Verlauf in 20,8% (10 von 48 Pat) zu einem erneuten Auftreten des Karzinoms in derselben Brust. Im Vergleich dazu entwickelten nur 30 der 648 Frauen (4,6%) ohne Tumorerkrankung des Lymphsystems ein Lokalrezidiv.

Dieses Ergebnis konnte in der univariaten Analyse mittels Log-Rank-Test unterstrichen werden. Eine Infiltration der Lymphbahnen mit Tumorzellen erwies sich hochsignifikant auf den Krankheitsverlauf ($p < 0,001$).

Lymphangiosis carcinomatosa	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
Lymphangiosis carcinomatosa frei	648	4,6	30
Lymphangiosis carcinomatosa vorhanden	48	20,8	10
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 24: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors

3.6.3.10. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors

3.6.3.10.1. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Primärtherapie

Vergleicht man die beiden primären Therapieoptionen Operation versus neoadjuvante Chemotherapie miteinander, so ergab sich ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko für Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie. Aus dieser Gruppe entwickelten 4 der 36 Frauen (11,1%) ein intramammäres Rezidiv. Dagegen lag die Lokalrezidivrate aller primär operativ Versorgten bei 5,6% (36 von 660 Pat). Da eine gezielte neoadjuvante Chemotherapie erst gegen Ende unserer Studie durchgeführt wurde und dementsprechend nur wenige Patientinnen diese Therapieform erhielten, wurde dieser Faktor nicht in die statistische Auswertung unserer Arbeit aufgenommen.

Primärtherapie	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
Operation	660	5,6	36
neoadj. Chemotherapie	36	11,1	4
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 25: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Primärtherapie des Primärtumors

3.6.3.10.2. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit der Strahlentherapie

Bei Betrachtung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Strahlentherapie ergaben sich folgende Daten:

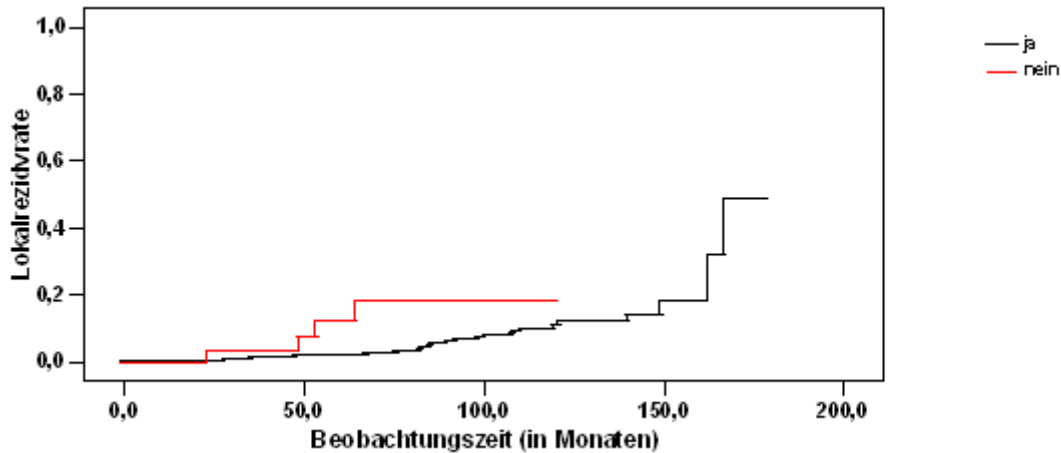


Abbildung 39: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Es zeigte sich, dass 4 aller 38 Patientinnen (10,5%), die keine Radiotherapie erhielten, ein Lokalrezidiv entwickelten. Wurde dagegen eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt, lag das relative Risiko für ein intramammäres Rezidiv bei 5,5% (36 von 658 Pat).

Eine hochsignifikante Reduktion des Risiko eines intramammären Rezidivs durch eine postoperative Strahlentherapie konnte anhand der Log-Rank-Analyse nachgewiesen werden ($p = 0,005$).

Strahlentherapie	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
Strahlentherapie durchgeführt	658	5,5	36
Strahlentherapie nicht durchgeführt	38	10,5	4
Gesamt	696	5,7	

Tabelle 26: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Strahlentherapie

3.6.3.11. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit des endgültigen Resektionsstatus des Primärtumors

Nach Abschluss der operativen Therapie mit Entnahme entsprechender Nachresektate erfolgte eine erneute Evaluation des Resektionsrandstatus. So bestand die Möglichkeit, dass nach Primäroperation R1/X-Resektate durch eine gegebenenfalls durchgeführte Reexzision in R0-Resektate konvertiert werden konnten. Es zeigte sich folgendes Ergebnis bezüglich der Lokalrezidivrate und der endgültigen R-Klassifikation:

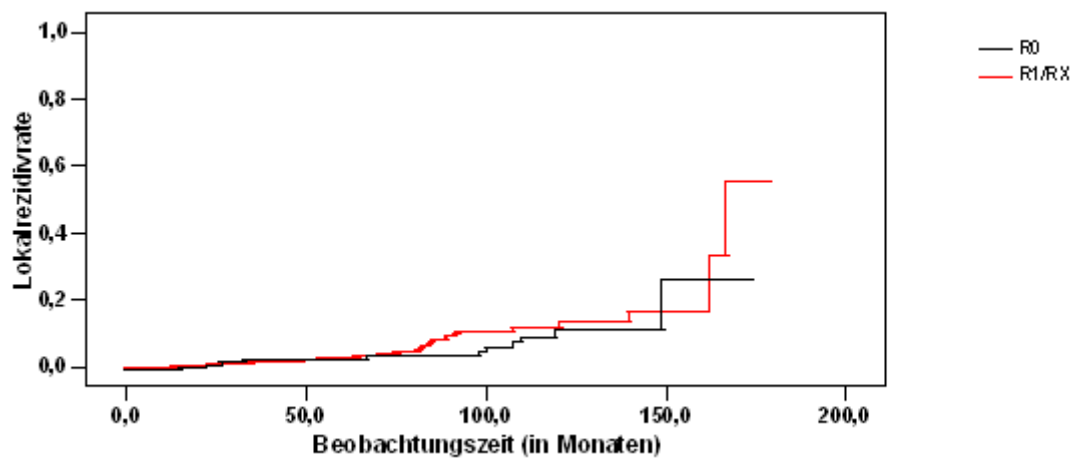


Abbildung 40: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des endgültigen Resektionsstatus

Es ergab sich in unserem Gesamtkollektiv eine Lokalrezidivrate von 8,1% (11 von 136 Pat) für Frauen, deren endgültiger Resektionsstatus als R1/X klassifiziert wurde. Im Gegensatz dazu entwickelten nur 5,1% (29 von 560 Pat) ein Lokalrezidiv, wenn letztendlich eine R0-Resektion erreicht wurde.

Dieses erhöhte Lokalrezidivrisiko konnte auch in der univariaten Analyse mittels Log-Rank-Test nachgewiesen werden. Das Auftreten eines intramammären Rezidivs korrelierte signifikant mit einem endgültigen Resektionsstatus, der als R1/X klassifiziert wurde ($p = 0,049$).

Endgültiger Resektionsrandstatus	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
R1/X	136	8,1	11
R0	560	5,1	29
Gesamt	696	5,7	40

Tabelle 27: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des endgültigen Resektionsrandstatus

Abschließend soll nochmals ein Überblick der einzelnen Resektionsresultate und ihrer jeweiligen Lokalrezidivrate gegeben werden:

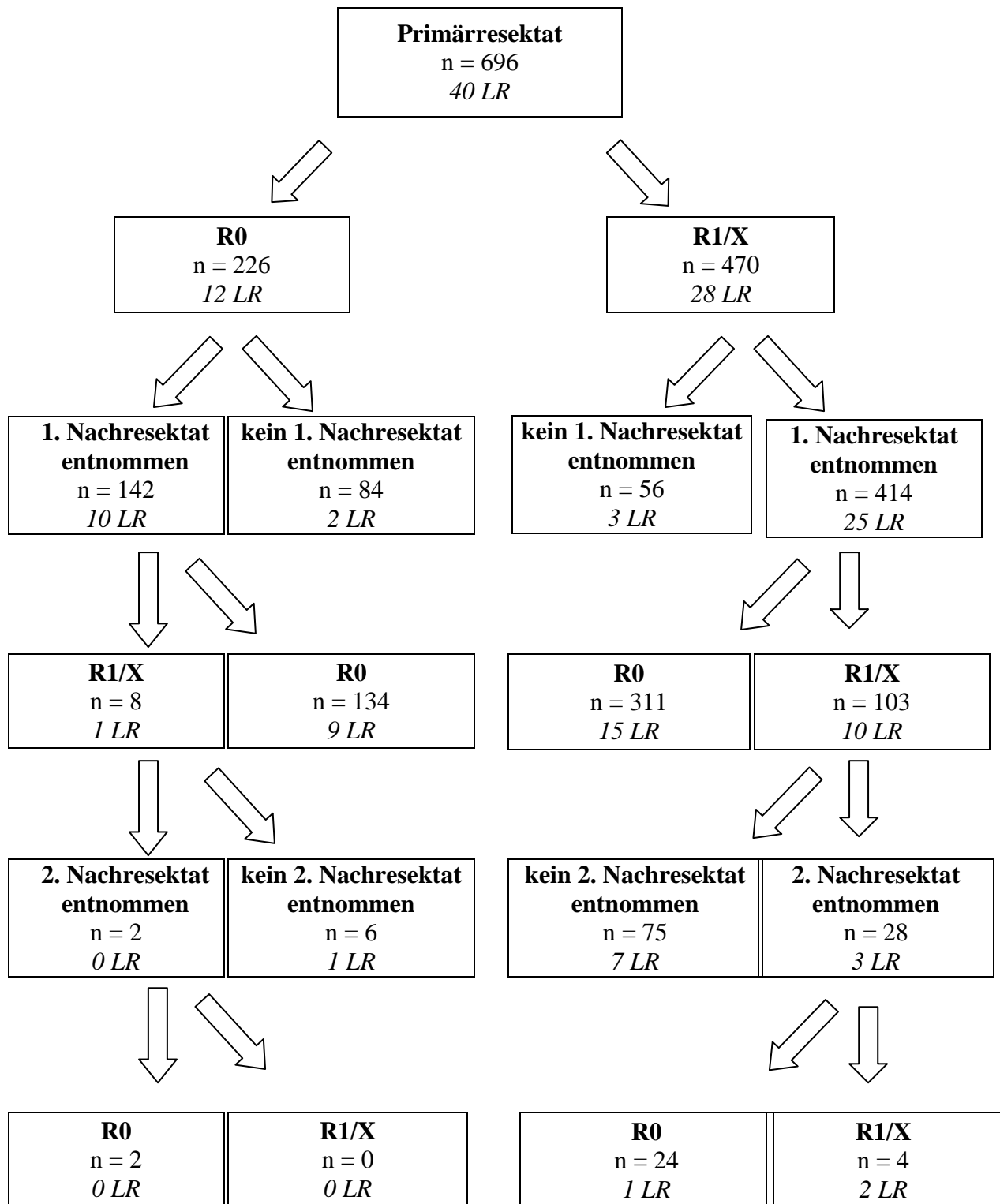


Abbildung 41: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der einzelnen Resektionsresultate

3.7. Analyse von Einflussfaktoren auf die Resektionsrandbeschaffenheit anhand der logistischen Regression

3.7.1. Binär logistische Regressionsanalyse biologischer/tumorbiologischer Eigenschaften auf den Resektionsrandstatus des Primärresektates

Betrachtet man die Signifikanzniveaus der einzelnen biologischen/tumorbiologischen Eigenschaften, zeigte sich folgender Zusammenhang zwischen ihnen und dem primären Resektionsrandstatus:

Unabhängige Variable	p-Wert	Relatives Risiko (RR)	Konfidenzintervall (CI)
Lymphangiosis carcinomatosa (L1 vs. L0)	0,004	3,8	1,6-9,4
Alter (<40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	nicht signifikant	1,6	0,8-3,2
Histologie (lobulär vs. andere)	nicht signifikant	1,5	0,5-4,3
Fokalität (multifokal vs. fokal)	nicht signifikant	1,4	0,7-2,8
pT-Stadium (≥ pT2 vs. pT1)	nicht signifikant	1,3	0,9-1,9
Nodalstatus (positiv vs. negativ)	nicht signifikant	1,1	0,7-1,5
Nodalstatus (unbekannt vs. negativ)	nicht signifikant	1,1	0,4-3,2
Steroidrezeptorstatus (negativ vs. positiv)	nicht signifikant	0,8	0,5-1,4
Grading (G3 vs. G1/2)	0,04	0,6	0,4-1,0

Tabelle 28: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Eigenschaften bzgl. des primären Resektionsrandstatus (binär logistische Regressionsanalyse)

Mammakarzinome, die eine Lymphangiosis carcinomatosa ($p = 0,004$; RR: 3,8) aufwiesen, gingen signifikant mit einem tumorfreien Resektionsrand des Primärresektates von weniger oder gleich 1mm einher. Des Weiteren konnte diese Korrelation überraschenderweise für Tumore mit einem Differenzierungsgrad I bzw. II festgehalten werden ($p = 0,04$; RR: 0,6; CI: 0,4-1,0).

3.7.2. Binär logistische Regressionsanalyse biologischer/tumorbiologischer Eigenschaften auf den endgültigen Resektionsstatus

In der binär logistischen Regressionsanalyse ergaben sich nachfolgend dargestellte Zusammenhänge zwischen den einzelnen biologischen/tumorbiologischen Faktoren und dem endgültigen operativen Ergebnis:

Unabhängige Variable	p-Wert	Relatives Risiko (RR)	Konfidenzintervall (CI)
Nodalstatus (unbekannt vs. negativ) (positiv vs. negativ)	0,005 0,06	4,4 1,5	1,6-12,5 1,0-2,3
Lymphangiosis carcinomatosa (L1 vs. L0)	0,005	2,6	1,3-5,0
Fokalität (multifokal vs. fokal)	0,006	2,4	1,3-4,5
Histologie (lobulär vs. andere)	nicht signifikant	2,3	0,9-6,2
Alter (<40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	nicht signifikant	1,6	0,8-3,3
pT-Stadium (≥ pT2 vs. pT1)	nicht signifikant	1,4	0,9-2,1
Grading (G3 vs. G1/2)	nicht signifikant	1,1	0,6-1,7
Steroidrezeptorstatus (negativ vs. positiv)	nicht signifikant	0,7	0,4-1,2

Tabelle 29: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Eigenschaften bzgl. des endgültigen Resektionsstatus (binär logistische Regressionsanalyse)

Erfolgte primär keine operative Lymphknotenentfernung und war der Lymphknotenstatus der Patientin somit unbekannt, lag ein 4,4-fach erhöhtes Risiko für eine inkomplette Tumorresektion vor ($p = 0,005$; CI: 1,6-12,5). Im Gegensatz dazu ergab sich nur ein 1,5-fach erhöhtes Risiko bei metastatisch befallenen regionären Lymphknoten im Vergleich zu der Gruppe der Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus ($p = 0,06$; CI: 1,0-2,3). Bei diesem Ergebnis ist zu berücksichtigen, dass in der Regel aufgrund der Morbidität der Patientin ein zurückhaltendes operatives Vorgehen Mittel der Wahl war. Aus dem selben Grund, aus dem auf eine Lymphonodektomie verzichtet wurde, wurde auch auf die Durchführung von Nachresektionen zur Erzielung einer in sano Resektion verzichtet.

Konnte histopathologisch eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden, ergab sich ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für einen unsicheren Resektionsstatus

($p = 0,005$; RR: 2,6; CI: 1,3-5,0). Auch ein multifokales Karzinom ($p = 0,006$; RR: 2,4; CI: 1,3-4,5) beeinflusste das operative Ergebnis hoch signifikant. Keinen Einfluss hatten das Alter der Patientin zum Diagnosezeitpunkt, das Grading, der histologische Typ, das pT-Stadium oder der Steroidrezeptorstatus des Primärkarzinoms auf die Möglichkeit zur kompletten Tumorresektion.

3.8. Analyse von Einflussfaktoren auf das Lokalrezidivrisiko

3.8.1. Univariate Analyse anhand des Log-Rank-Tests

Inwiefern ein signifikanter Zusammenhang zwischen den biologischen/tumorbiologischen Faktoren und der Entwicklung eines intramammären Rezidivs bestand, wurde bereits im Kapitel 3.6.3 beschrieben. Die Ergebnisse sollen zusammenfassend nochmals in dieser Tabelle dargestellt werden.

Unabhängige Variable	p-Wert
Lymphangiosis carcinomatosa (L1 vs. L0)	< 0,001
Alter (<40 Jahre vs. \geq 40 Jahre)	< 0,001
Grading (G3 vs. G1/2)	< 0,001
pT-Stadium (\geq pT2 vs. pT1)	0,001
Strahlentherapie (nicht durchgeführt vs. durchgeführt)	0,005
Steroidrezeptorstatus (negativ vs. positiv)	0,005
Fokalität (multifokal vs. fokal)	0,021
endgültiger Resektionsstatus (R1/X vs. R0)	0,049
Histologie (lobulär vs. andere)	0,123
Nodalstatus (positiv vs. negativ)	0,123

Tabelle 30: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Faktoren bzgl. des Lokalrezidivrisikos (univariat; Log-Rank-Test)

3.8.2. Multivariate Analyse anhand des Cox-Regressionmodells

Mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells erfolgte die Gewichtung der biologischen/tumorbiologischen Faktoren entsprechend ihres Einflusses auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs. Vorerst erfolgte eine rückwärts gerichtete Berechnung des Modells. Hierbei entfällt nacheinander mit jedem Schritt der Faktor mit dem geringsten Einfluss auf das statistische Modell der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs. Bereits im ersten Schritt wurde in diesem Modell der endgültige Resektionsrandstatus als schwächster Indikator ausgeschlossen.

Unabhängige Variable	p-Wert	Relatives Risiko (RR)	Konfidenzintervall (CI)
Lymphangiosis carcinomatosa (L1 vs. L0)	< 0,001	6,5	3,1-13,6
Alter (<40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	< 0,001	4,5	2,1-9,8
Strahlentherapie (nicht durchgeführt vs. durchgeführt)	0,03	3,3	1,2-9,3
Steroidrezeptorstatus (negativ vs. positiv)	0,04	2,1	1,0-4,1
pT-Stadium (≥ pT2 vs. pT1)	0,03	2,0	1,1-3,9
Histologie (lobulär vs. andere)	nicht signifikant		
Fokalität (multifokal vs. fokal)	nicht signifikant		
Nodalstatus (positiv vs. negativ) (unbekannt vs. negativ)	nicht signifikant nicht signifikant		
Grading (G3 vs. G1/2)	nicht signifikant		
endgültiger Resektionsstatus (R1/X vs. R0)	nicht signifikant		

Tabelle 31: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Faktoren bzgl. des Lokalrezidivrisikos (multivariat; Cox-Regressionmodell; rückwärts gerichtet)

Zur Bestätigung der Validität und Stabilität des rückwärts gerichteten Cox-Regressionmodells erfolgte zudem eine vorwärts gerechnete Analyse, in der schrittweise eine Eingliederung der biologischen/tumorbiologischen Faktoren entsprechend ihres Einflusses auf das Modell erfolgte. Es ergab sich hierbei exakt das selbe Ergebnis wie unter der rückwärts gerichteten Berechnung.

So wurde eine signifikante Korrelation zwischen folgenden 5 Faktoren und einem Brustrezidiv nachgewiesen: Alter kleiner 40 Jahre zum Diagnosezeitpunkt ($p < 0,001$; RR: 4,5; CI: 2,1-9,8), Lymphangiosis carcinomatosa ($p < 0,001$; RR: 6,5; CI: 3,1-13,6), nicht durchgeführte Strahlentherapie ($p = 0,03$; RR: 3,3; CI: 1,2-9,3) sowie negativer Steroidrezeptorstatus ($p = 0,04$; RR: 2,1; CI: 1,0-4,1) und \geq pT2-Stadium zum Diagnosezeitpunkt ($p = 0,03$; RR: 2,0; CI: 1,1-3,9).

Keinen Einfluss auf das Lokalrezidivgeschehen übten die restlichen untersuchten Parameter aus.

3.9. Das Lokalrezidiv in Abhängigkeit mehrerer signifikanter biologischer/tumorbiologischer Faktoren

Vergleicht man die Patientinnen, die maximal einen der multivariat signifikanten biologischen/tumorbiologischen Faktoren für ein Lokalrezidiv aufwiesen (Lymphangiosis carcinomatosa, Alter < 40 Jahre, \geq pT2-Stadium, Rezeptorstatus negativ), mit Patientinnen, die mindestens 2 dieser Faktoren aufweisen, so beträgt das Lokalrezidivrisiko in der erstgenannten Gruppe nach 10 Jahren gerade mal 3%, während in der ungünstigeren Gruppe ca. 16% der Patientinnen ein Lokalrezidiv entwickelten.

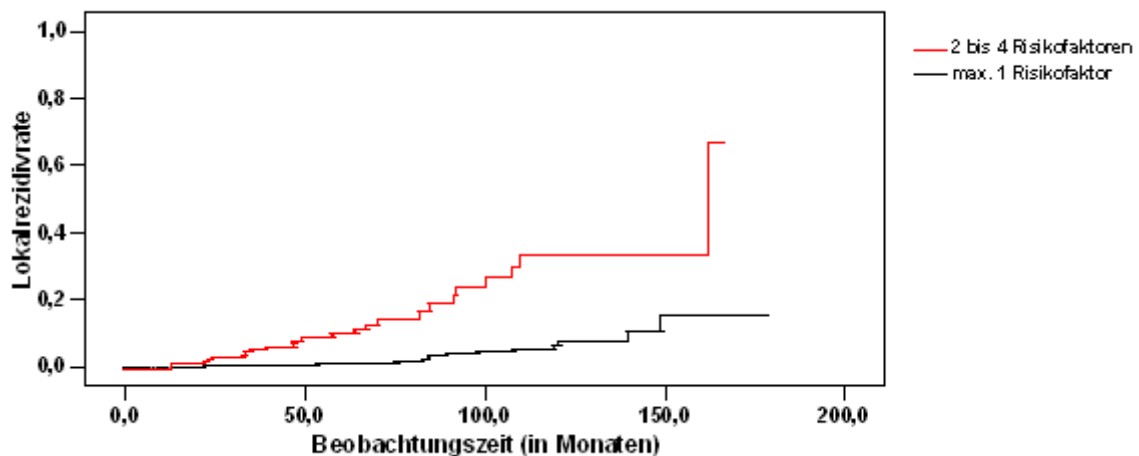


Abbildung 42: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl signifikanter biologischer/tumorbiologischer Faktoren

Dieser Unterschied ist im Log-Rank-Test hochsignifikant mit $p < 0,001$. Auch wenn man die Analyse auf diejenigen Patientinnen beschränkt, die eine adjuvante, postoperative Strahlentherapie erhielten (2,7% vs. 15,2%) bleibt diese Differenz unverändert bestehen.

Anzahl der Faktoren	Gesamtkollektiv		Pat mit Lokalrezidiv
	n (GK)	LR-Rate (%)	n (LR)
< 2 Faktoren	542	3,0	16
≥ 2 Faktoren	154	15,6	24
Gesamt	696	5,7	40
Strahlentherapie durchgeführt + <2 Faktoren	513	2,7	14
Strahlentherapie durchgeführt + ≥ 2 Faktoren	145	15,2	22
Gesamt Strahlentherapie durchgeführt	658	5,5	36
Gesamt Strahlentherapie nicht durchgeführt	38	10,5	4

Tabelle 32: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl signifikanter biologischer/tumorbiologischer Faktoren

4. Diskussion

Die Therapie des Mammakarzinoms war in den letzten zwei Jahrzehnten einem großen Wandel unterworfen. Eine große Anzahl an Studien über das Mammakarzinom mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren hatte belegt, dass die Langzeitprognose nach einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Radiotherapie identisch mit der nach radikalen chirurgischen Eingriffen ist (33, 55, 70, 88, 96, 112). So stellt heute das brusterhaltende Vorgehen unter Berücksichtigung der unter 2.2.4.1.1 genannten Kontraindikationen das Standardverfahren bei Mammakarzinompatientinnen dar. Ziel dieser Therapieform ist es die Lebensqualität der Frauen zu verbessern ohne dabei das Überleben zu beeinträchtigen. So besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem kosmetischen Ergebnis und dem daraus resultierenden Körpergefühl und dem Auftreten von Depressionen (85). Das Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle hat jedoch trotz allem obere Priorität. Nicht zuletzt deshalb, weil ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre mit einem erhöhten Metastasenrisiko einhergeht (28, 96). Die klinische Bedeutung eines tumorfreien Schnittrandes im Hinblick auf das Auftreten eines Brustrezidivs wird international kontrovers diskutiert. Ebenso liegen bislang über die Relevanz tumorbiologischer Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer inkompletten Tumorresektion erhöhen, kaum Studienergebnisse vor.

In dieser Arbeit über die brusterhaltende Therapie eines Mammakarzinoms in der Universitätsfrauenklinik Großhadern von 1990 bis 2000 wurde im Spiegel der internationalen Literatur untersucht, inwiefern der Resektionsrandstatus einen Einfluss auf die lokale Karzinomkontrolle hatte, welche biologischen bzw. tumorbiologische Eigenschaften eine Karzinomextirpation im Gesunden erschweren sowie welche Risikofaktoren ein intramammäres Rezidiv begünstigen.

4.1. Überlebensrate

4.1.1. Gesamtüberlebensrate

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) betrug in unserem Gesamtkollektiv 87%, die 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) 75%. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit für alle Patientinnen von 150,3 Monaten (12 Jahre und 6 Monate).

Ein Vergleich unserer Daten mit denen internationaler Studien wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Studie	5-JÜR	10-JÜR
Veronesi et al. (115)	91,0%	78,0%
Fisher et al. (34)	84,0%	68,0%
Sarrazin et al. (96)	92,0%	81,0%
Jacobson et al. (55)	89,0%	77,0%
Laffer et al. (66)	91,0%	77,0%
Rauschecker (88)	93,0%	84,0%
Santiago et al. (95)	90,0%	79,0%
eigene Studie	87,0%	75,0%

Tabelle 33: Überlebensrate nach BET: Vergleich internationaler Studien

Es zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Überlebensraten in den aufgeführten Studien. Zum exakten Vergleich müssen jedoch die unterschiedlichen Studiendesigns und Einschlusskriterien berücksichtigt werden.

4.1.2. Rezidivfreie Überlebensrate

Die Rezidivfreiheit innerhalb der ersten 5 Jahre betrug in der vorliegenden Arbeit 91%. Nach 10 Jahren ergab sich ein rezidivfreies Überleben (DFS) von 65,1%. Im Median lag eine rezidivfreie Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren und 2 Monate) vor.

Im internationalen Vergleich zeigten sich ähnliche krankheitsfreie Überlebensraten:

Studie	5-Jahre-DFS	10-Jahre-DFS
Veronesi et al. (115)	84,0%	77,0%
Fisher et al. (34)	71,0%	63,0%
Sarrazin et al. (96)	78,0%	61,0%
Jacobson et al. (55)	80,0%	72,0%
Gage et al. (42)	72,5%	57,0%
Rauschecker (88)	85,0%	79,0%
eigene Studie	91,0%	65,1%

Tabelle 34: Rezidivfreie Überlebensrate nach BET: Vergleich internationaler Studien

4.2. Der Resektionsstatus

4.2.1. Überblick des aktuellen Standes in der Literatur

Weltweit herrscht Einigkeit darüber, dass eine inkomplette Tumorresektion bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms aufgrund des erhöhten Lokalrezidivrisikos nicht tolerierbar ist. Werden Tumorzellen am Resektionsrand gefunden, ist von einem erhöhten Risiko auszugehen, Residualzellen auch im Tumorbett zu belassen. Nach wie vor ist jedoch die Frage ungeklärt, inwiefern ein mikroskopisch breiter tumorfreier Randsaum das Risiko eines Lokalrezidivs vermindert. Veröffentlichungen wie z.B. von Holland et al. (52) verstärken die Unsicherheit in diesem Thema. Er beschreibt in seiner Arbeit, dass nach Aufarbeitung von Mastektomiepräparaten mit invasiven Karzinomen, die kleiner als 5 cm waren in 14% der Fälle eine zusätzliche DCIS-Komponente gefunden wurde. Diese befand sich bei 12% noch 2cm und bei 5% sogar 4cm vom eigentlichen invasiven Tumorherd entfernt.

Taghian und seine Mitarbeiter (107) wiesen in ihrer Studie nach, dass in Amerika mehrheitlich ein Tumor als klar in sano entfernt gilt, wenn der unmittelbare Resektionsrand frei von malignen Zellen ist. Europäische Onkologen dagegen streben im Allgemeinen einen karzinomfreien Randsaum von 5-10mm an. In den S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (62) wird ein mikroskopisch gemessener Sicherheitsabstand von mindestens 1mm sowohl für die invasive als auch für die intraduktale Tumorkomponente gefordert. Kann trotz Nachresektionen eine komplette Tumorentfernung nicht erreicht werden oder ist eine Nachbestrahlung technisch nicht möglich bzw. wird von der Patientin abgelehnt, ist eine Mastektomie indiziert. Einen mikroskopischen Abstand von wenigstens 1mm für das invasive Karzinom bzw. dessen intraduktaler Tumoranteil und mindestens von 5mm für das reine intraduktale Karzinom (DCIS) empfiehlt das Komitee der Deutschen Gesellschaft für Senologie (62). Silverstein und Kollegen (100) konnten ein geringeres Lokalrezidivrisiko für DCIS erst ab einem tumorzellfreien Resektionsrand von mindestens 10mm nachweisen.

Es stellt sich deshalb die Frage, ob es Faktoren gibt, die eine inkompletten Tumorresektion begünstigen, weshalb hier besonders auf einen entsprechenden Sicherheitsabstand vom Mammakarzinom zum Resektionsrand geachtet werden muss, um eine brusterhaltende Therapie ohne Erhöhung der Lokalrezidivrate zu ermöglichen. Dies soll im Anschluss anhand

der binär logistischen Regressionsanalyse im Vergleich mit internationalen Studien geklärt werden.

4.2.2. Risikofaktoren für eine inkomplette Tumorresektion

4.2.2.1. Alter zum Diagnosezeitpunkt

In der vorliegenden Arbeit hatten Patientinnen, die 40 Jahre oder jünger waren, kein signifikant höheres Risiko, dass Karzinomreste nach Primäroperation im Brustdrüsengewebe verblieben. Konnte eine Reexzision unternommen werden, war das Risiko einer R1/X-Resektion ebenfalls vom Alter der Patientin zum Diagnosezeitpunkt unabhängig.

Viele Autoren fanden dagegen in einem jungen Alter bei Diagnosestellung einen relevanten Prognosefaktor, der mit einer schlechteren chirurgischen Tumorkontrolle in der Primäroperation einhergeht (8, 10, 122). Auch im Hinblick auf das Verbleiben von Residualzellen nach einer sekundären Operation wird dem Alter eine wichtige Rolle zugesprochen, da das Mammakarzinom jüngerer Patientinnen zumeist mit aggressiveren tumorbiologischen Eigenschaften einhergeht (68, 73, 102, 103).

4.2.2.2. Größe des Primärtumors

Unabhängig von der Größe des Primärtumors war in dieser Arbeit eine in sano Extirpation auch ohne eine Reexzision möglich.

Ein breites Spektrum internationaler Untersuchungen spricht dagegen der Tumorgröße bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms als einen Hinweis auf die Aggressivität der Erkrankung eine signifikante Bedeutung als Risikofaktor für eine inkomplette Tumorresektion zu (40, 73, 80, 92, 102).

Es liegen jedoch auch Studien vor, die einen Zusammenhang dieser beiden Ereignisse bestreiten (8, 10, 68). Allerdings wurden hierbei meist nur Patientinnen mit kleinen Primärtumoren in die Analyse eingeschlossen.

4.2.2.3. Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt

Die logistische Regressionsanalyse erbrachte für den primären Resektionsstatus keine statistische Korrelation mit der Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten bei Diagnosestellung. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Aziz et al (8), der ebenfalls keinen Zusammenhang dieser beiden Variablen feststellen konnte.

Dagegen wurde in unserer Studie eine erschwerte komplette Karzinomresektion nach Reexzision in Abhängigkeit der Anzahl befallener Lymphknoten nachgewiesen ($p = 0,06$). Interessanterweise ergab sich zudem ein hochsignifikant erhöhtes Risiko für eine inkomplette Tumorresektion wenn primär keine operative Lymphknotenentfernung erfolgte ($p = 0,005$). Bei diesem Ergebnis ist jedoch zu berücksichtigen, dass in der Regel aufgrund der Morbidität der Patientin ein zurückhaltendes operatives Vorgehen Mittel der Wahl war. Aus dem selben Grund, aus dem auf eine Lymphonodektomie verzichtet wurde, wurde auch auf die Durchführung von Nachresektionen zur Erzielung einer in sano Resektion verzichtet. Ähnliche Daten lieferten die Analysen verschiedener anderer Autoren (10, 40, 102).

4.2.2.4. Histologie des Primärtumors

Der histologische Typ eines Mammakarzinoms zeigte in unserer Arbeit kein eindeutiges Verhalten bzgl. der Resektionsrandbeschaffenheit. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem invasiv lobulär wachsenden Mammakarzinoms und einer inkompletten operativen Tumorentfernung ausgemacht werden.

Diese Beobachtung wird mehrheitlich in der internationalen Literatur bestätigt (8, 43, 52, 68, 73, 98, 102, 103, 122). Ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko ist somit nicht durch eine histologisch bedingte schlechtere operativen Kontrolle zu erklären.

4.2.2.5. Grading des Primärtumors

Das jeweilige Grading-Stadium zeigte bezüglich einer schlechteren kontrollierten primären Resektion des Mammakarzinoms einen signifikanten Einfluss ($p = 0,04$). Überraschenderweise konnte diese Korrelation jedoch im Gegensatz der Erwartungen für Tumore mit einem Differenzierungsgrad I bzw. II festgehalten werden.

Dagegen konnte unabhängig des Differenzierungsgrades des Primärtumors bei unseren Patientinnen ein zufriedenstellendes chirurgisches Resultat des endgültigen Resektionsstatus erreicht werden.

Auch etliche andere Autoren konnten trotz der höheren malignen Potenz eines entdifferenzierten Mammakarzinoms kein schlechteres Outcome im Hinblick auf das operative Ergebnis assoziieren (8, 43, 68, 80, 92).

Dem gegenüberstellen sind die Studien von Malik (73) und Barthelmes et al. (10), die nach der Primäroperation häufiger Residualzellen im Tumorbett bei Grad 3 Karzinomen nachweisen konnten.

4.2.2.6. Fokalität des Primärtumors

Multifokale Tumore zeigten in unserer Untersuchung statistisch ein stark erhöhtes Risiko für eine inkomplette Extirpation nach einer Reresektion ($p = 0,006$).

Da multifokale Tumore zumeist nicht brusterhaltend operiert worden waren, liegen nur wenige Studien bezüglich des Einflusses der Fokalität auf den Resektionsstatus vor. Goldstein (47), Tartter (108) oder Barthelmes und seine Kollegen (10) kamen jedoch ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein multifokales Karzinom signifikant mit einer schlechteren operativen Tumorkontrolle ($p = 0,001$) behaftet ist.

4.2.2.7. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

Obwohl man davon ausgeht, dass mit Entdifferenzierung und konsekutiver Malignitätszunahme eines Mammakarzinoms dessen Hormonrezeptordichte abnimmt, wird in der Literatur mehrheitlich keine Assoziation zwischen der endokrinen Ansprechbarkeit und dem chirurgischen Ergebnis der brusterhaltenden Therapie beschrieben (8, 4, 68, 73).

Diese Beobachtungen konnten wir in der vorliegenden Arbeit für den Steroidhormonrezeptorstatus bestätigen. Es fand sich keine Korrelation zwischen ihm und einer inkompletten Tumorresektion.

4.2.2.8. Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors

In unserem Kollektiv wurde ein vermehrtes Belassen von Residualzellen im Tumorbett bei nachgewiesener Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors beobachtet ($p = 0,004$). Auch nach entsprechender Nachresektion war das Risiko einer R1/X-Resektion hochsignifikant erhöht ($p = 0,005$).

In der Literatur wird ein Zusammenhang dieser Ereignisse kontrovers diskutiert. So kommen zum Beispiel Singletary (102) sowie Aziz und Mitarbeiter (8) zu dem Schluss, dass eine Lymphgefäßinvasion maligner Zellen als unabhängiger Risikofaktor nicht nur mit einer schlechteren Prognose bzgl. des Lokalrezidivrisikos einhergeht, sondern auch mit einer insuffizienten chirurgischen Therapie.

Andererseits postulieren u.a. Freedman (40), Barthelmes (10) sowie Leong (68) in ihren Studien, dass trotz Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Tumorexzision in toto vorgenommen werden kann.

4.3. Das Lokalrezidiv

4.3.1. Lokalrezidivfreie Überlebensrate

In den Guidelines der European Society of Mastology (EUSOMA) wird eine Lokalrezidivrate (LRR) invasiver Karzinome von weniger als 1-2% pro Jahr bzw. weniger als 15% nach 10 Jahren als Qualitätsindikator der brusterhaltenden Therapie gefordert (93). Mit einer 5 (10)-Jahres-Rate von 3% (12,5%) wurde in der vorliegenden Studie dieses Postulat erfüllt. Auch im Vergleich zu anderen Untersuchungen liegen die Ergebnisse dieser Arbeit im Bereich der veröffentlichten Daten.

Studie	5-Jahres-LRR	10-Jahres-LRR
Rutgers et al. (93)	<5,0-10,0%	< 15,0%
Fisher et al. (34)	7,7%	10,0% (12-J-LRR)
Fourquet et al. (38)	7,0%	11,0%
Santiago et al. (95)	7,0%	14,0%
Gage et al. (42)	7,4%	13,3%
Laffer et al. (66)	6,0%	14,0%
Kurtz et al. (63)	7,0%	14,0%
Ernst et al. (29)	5,7%	11,0%
eigene Studie	3,0%	12,5%

Tabelle 35: Lokalrezidivrate nach BET: Vergleich internationaler Studien

4.3.2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs

Zur Klärung der Frage, ob prognoserelevante Variablen, die eine lokale Tumorkontrolle vermindern, bereits zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen, wurden folgende Parameter untersucht: Alter der Patientin, Tumorgroße, Nodalstatus, Grading, Fokalität, Hormonrezeptorstatus und Lymphgefäßinvasion der Tumorzellen zum Diagnosezeitpunkt. Des Weiteren wurde der Einfluss von therapeutischen Maßnahmen wie der Strahlentherapie und das operative Resultat (primärer Resektionsrandstatus; endgültiger Resektionsstatus) geprüft.

4.3.2.1. Alter zum Diagnosezeitpunkt

Als einer der wichtigsten Prognosefaktoren im Hinblick auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs gilt für viele internationale Autoren das Alter der Patientin bei Erstdiagnose. In unserem Kollektiv entwickelten 30% aller unter 40-jährigen im Laufe der Nachbeobachtungszeit ein intramammäres Rezidiv im Gegensatz zu nur 4,7% aller Frauen, die 40 Jahre oder älter waren. Der bedeutende Einfluss des Alters spiegelte sich sowohl in der Log-Rank-Analyse ($p < 0,001$) als auch in der Cox-Regression-Analyse ($p < 0,001$) wider.

Diese Ergebnisse werden in der Literatur mehrheitlich bestätigt. Fredriksson et al. (39) zeigten ebenfalls ein bevorzugtes Auftreten intramammärer Rezidive in der Altersgruppe unter 40 Jahren. Auch etliche andere Arbeitsgruppen beschrieben ein niedriges Lebensalter als wichtigen Risikofaktor für eine schlechte lokale Tumorkontrolle (6, 21, 38, 82). Zum Teil wurde als Trennwert für die jeweiligen statistischen Auswertungen ein Alter von 35 Jahren gewählt.

Die schlechtere Prognose junger Frauen wird durch das Vorhandensein aggressiverer Tumore mit stärkerer maligner Potenz begründet. Colleoni und Kollegen (17) fanden bei Patientinnen im Alter von weniger als 35 Jahren vermehrt hormonrezeptornegative, undifferenzierte Karzinome sowie eine Lymphangiosis carcinomatosa vor. Weitere Studien bestätigten diese Befunde (1, 119, 120, 125).

4.3.2.2. Größe des Primärtumors

Ein Zusammenhang der Lokalrezidivhäufigkeit und dem pT-Stadium wurde ebenfalls in unsere Studie untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass Patientinnen mit einem makroskopisch großen Tumor zurückhaltend brusterhaltend operiert wurden, kam es nur zu einer geringen Variation der Ausprägung dieses Merkmals. Trotz allem lässt sich festhalten, dass im Gesamtkollektiv das höchste Risiko eines intramammären Rezidivs Frauen mit einem Tumor im pT4 Stadium aufwiesen (12,5%), gefolgt von Patientinnen mit einem pT3 Primärtumor (9,1%). Unter Einbeziehung aller tumorbiologischen und therapeutischen Prognosefaktoren zeigte sich sowohl in der univariaten Analyse ($p = 0,001$), als auch multivariat ($p = 0,03$) ein hoch signifikanter Einfluss des pT-Stadiums auf das lokale Geschehen.

Ähnliches wird von etlichen anderen Autoren beschrieben. Es fand sich eine starke Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Lokalrezidivrate (9, 27, 75, 88, 95). Keinen Einfluss der Primärtumorgröße auf das Lokalrezidivgeschehen wird jedoch auch beschreiben (38, 63, 115). Es darf hierbei jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass einige Arbeitsgruppen nur Patientinnen mit einem Primärtumor der Kategorie pT1/2 in ihre Studien eingeschlossen haben.

4.3.2.3. Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt

Der Lymphknotenbefall spielte in unserer Arbeit keine wichtige Rolle für die Einschätzung des Lokalrezidivrisikos. Es zeigte sich zwar relativ ein vermehrtes Vorkommen eines Brustrezidivs bei Patientinnen mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht verifiziert werden.

Unsere Zahlen stehen im Einklang mit dem derzeitigen Wissenstand der Literatur (6, 14, 38, 63, 84, 89, 95, 115). Es konnte im Allgemeinen festgestellt werden, dass ein Tumorzellnachweis in Lymphknoten zwar als Risikofaktor für ein generalisiertes, nicht aber für ein lokales Rezidiv gesehen werden kann. Somit könnten diese Ergebnisse als Hinweis darauf interpretiert werden, dass es sich bei einem Lokalrezidiv nicht um eine systemische Ausbreitung des Tumorleidens handelt, sondern als Folge von Residualzellen im Brustgewebe auftritt.

4.3.2.4. Histologie des Primärtumors

Es wurde folgende Korrelation des histologischen Subtyps und der Lokalrezidiventwicklung in unserer Arbeit heraus gearbeitet: 10,0% aller Patientinnen mit invasiv lobulären, 5,1% mit invasiv duktalem sowie 6,1% mit invasiv duktalem Karzinom mit in situ Anteilen (EIC) entwickelten ein Rezidiv. Aus der Gruppe der seltenen histologischen Subtypen kam es zu keinem lokalen Ereignis im Verlauf. Jedoch ergab sich weder univariat noch multivariat in der statistischen Analyse eine erhöhte Rezidivrate.

In einigen Studien wurde ebenfalls beobachtet, dass lobuläre Karzinome eine höhere Inzidenz an Multizentrität sowie bilateralem Auftreten haben (87, 97) und demzufolge mit einer schlechteren Prognose einhergehen (65, 72, 124).

Vor allem aber werden aufgrund ihres diffusen Wachstumsmusters in vielen Studien Mammakarzinomen mit einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) der invasiv duktales Karzinome signifikant mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko assoziiert (29, 63, 103, 111).

Eine explizite Untersuchung reiner DCIS wurde in unserer Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt, da diese Untergruppe oft von vornherein eine Ablation der Mamma erfordert. Dies ist auf die tumorbiologischen Eigenschaften der DCIS zurückzuführen [z.B. diskontinuierliches, multifokales Wachstumsmuster (30, 97), Neigung zur Lokalrezidiventwicklung (37, 38, 67, 100, 116), Rezidive bei Diagnose bereits invasiv (22, 100)].

Im Allgemeinen herrscht eine starke Diskrepanz der Ergebnisse der einzelnen Autoren vor, die sowohl auf den unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten, als auch den verschiedenen histologischen Subklassifikationen sowie auf oft zu kleiner Fallzahlen der selteneren Histologietypen beruhen.

4.3.2.5. Grading des Primärtumors

In der vorliegenden Arbeit entwickelten lediglich Patientinnen mit einem mäßig differenzierten (5,2%) bzw. gering differenzierten Karzinom (10,4%) ein intramammäres Rezidiv. Statistisch zeigte sich in der univariaten Analyse eine hoch signifikante Abhängigkeit dieser beiden Variablen ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse konnte kein Einfluss des histopathologischen Gradings auf das Lokalrezidivrisiko ausgemacht werden.

Auch international hat sich das Grading als Risikofaktor für die Entwicklung eines Lokalrezidivs vielfach bestätigt (6, 14, 63, 118). Rauschecker und seine Kollegen (88) ernannten neben der Tumorgröße das Grading als den einzigen signifikanten Risikofaktor für ein späteres Lokalrezidiv.

Nixon et al. (83) beschrieben dagegen in einer speziellen Untersuchung bezüglich des Grading-Stadiums, dass undifferenzierte Mammakarzinome die Inzidenz von Fernmetastasen erhöhen, nicht aber das Auftreten von Lokalrezidiven nach brusterhaltender Therapie begünstigen.

4.3.2.6. Fokalität des Primärtumors

Gemäß den Leitlinien wird Patientinnen mit einem multifokalen Tumorleiden aufgrund der beschriebenen erhöhten Lokalrezidivrate von einer brusterhaltenden Operation abgeraten (19, 39, 64, 77, 97, 99).

Dennoch wurde in einigen Fällen unseres Kollektivs ein brusterhaltendes Vorgehen befürwortet. In der univariaten Analyse zeigte sich jedoch eine starke Korrelation zwischen der Fokalität und der Lokalrezidivrate ($p = 0,021$). Im multivariaten Modell konnte ein tendenziell signifikanter Zusammenhang herausgearbeitet werden. Insgesamt betrachtet ergab sich im Gesamtkollektiv eine Verteilung der Lokalrezidive mit 9,4% für multifokal, 5,4% für solitäre Primärkarzinome.

4.3.2.7. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

In verschiedenen Studien wurde zunächst gezeigt, dass zum einen mit gleichzeitiger Abnahme der Hormonempfindlichkeit einer Mammakarzinomzelle ihr Entdifferenzierungs- bzw. Malignitätsgrad zunimmt, zum anderen Östrogene das Tumorwachstum stimulieren (20, 51, 58). In Kombination mit einem zusätzlichen Ansprechen des Tumors auf Progesteron wird diese Eigenschaft noch potenziert (58). Aber nicht nur allein die biologischen Eigenschaften hormonunsensibler Karzinome scheinen das Auftreten intramammärer Rezidive zu begünstigen, auch die damit verbundenen limitierten Therapieoptionen sprechen für eine Verschlechterung der Prognose. So können die betroffenen Patientinnen nicht von einer gezielten Antiöstrogentherapie, deren Forschung gerade in den letzten Jahren rasante Fortschritte zeigte, profitieren.

Ein bevorzugtes Auftreten von Lokalrezidiven bei östrogenrezeptornegativen Tumoren wurde mehrfach beschrieben (9, 50, 54, 74, 121). Nishimura et al. (81) zeigten in Ihrer Arbeit zudem, dass Patientinnen, deren Primärkarzinom keinen Östrogenrezeptor besitzen, früher ein intramammäres Rezidiv erleiden, welches zudem eine erhöhte proliferative Aktivität aufweist. Einige Arbeitskreise berichten dagegen von einer niedrigeren Lokalrezidivquote für alleinig progesteronsensible Karzinome (86, 95).

In unserem Kollektiv wurde eine vermehrte Rezidivrate bei Patientinnen mit Karzinomen ohne Steroidhormonrezeptor registriert. Sie lag bei 11,5% versus 4,7% für Patientinnen mit hormonsensiblen Karzinomen. Die statistische Untersuchung der Merkmale mit dem Log-Rank-Test zeigte einen hoch signifikanten Einfluss des Steroidhormonrezeptorstatus ($p = 0,005$) auf das Rezidivgeschehen. In der Cox-Regressionsanalyse konnte ebenfalls ein statistischer Zusammenhang dargestellt werden ($p = 0,04$).

4.3.2.8. Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors

Einheitlich wird international der Karzinomeinbruch in lymphatische Gefäße als äußerst bedeutender Prognosefaktor angesehen (29, 38, 81, 117, 118).

Unsere Beobachtungen stehen im Einklang mit diesen Ergebnissen. 20,8% aller Frauen mit einer diagnostizierten Lymphangiosis carcinomatosa erlitten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit ein Lokalrezidiv im Vergleich zu 4,6% der übrigen Patientinnen. Es zeigte sich diesbezüglich sowohl im univariaten ($p < 0,001$) als auch im multivariaten Modell ($p < 0,001$) ein hoch signifikanter Zusammenhang.

4.3.2.9. Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Das relative Lokalrezidivrisiko ohne Radiatio lag bei 10,5%, mit Strahlentherapie konnte es dagegen auf 5,5% gesenkt werden. Die Log-Rank-Analyse ($p = 0,005$) bestätigte ebenso wie das Regressionsmodell nach Cox ($p = 0,03$) einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen einer unterlassenen Strahlentherapie und der schlechteren lokalen Tumorkontrolle.

In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit über die signifikante Reduktion des Lokalrezidivrisikos durch die postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltenden Vorgehen beim Mammakarzinom (6, 9, 24, 33, 39, 78, 90, 119). Der Nutzen der radioonkologischen Therapie bezüglich der Überlebens- und Rezidivrate ist eindeutig belegt und ist dementsprechend bei jeder brusterhaltend operierten Patientin obligat.

4.3.2.10. Resektionsstatus

Als zweiter therapeutischer Einflussfaktor auf das lokale Geschehen wurde der Resektionsstatus untersucht. Dabei erfolgte eine Differenzierung zwischen dem Resektionsrandstatus des Primärresektates einerseits und dem endgültigen Resektionsstatus nach ggfs. durchgeführter Reexzision andererseits.

Es zeigte sich kein deutlicher Unterschied in der Anzahl der intramammären Rezidive im Hinblick auf den Resektionsrandstatus des Primärresektates (R1/X: 4,0%; R0: 1,7%). Aus der Gruppe von Patientinnen, deren Tumor mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 10mm exzidiert wurde, lag sogar mit 15% die höchste Rezidivrate vor. Die statistische Analyse bestätigte die Vermutung, dass in unserem Kollektiv die primäre Schnittrandbeschaffenheit keine prognostische Relevanz hat.

Es fand sich dagegen eine Lokalrezidivhäufigkeit bei den Frauen mit einer endgültigen R0-Resektion von 5,1%, im Gegensatz zu 8,1% mit letztendlicher R1/RX-Resektion. Die univariate Analyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen einer inkompletten Tumorextirpation und dem Risiko der Entwicklung eines Lokalrezidives ($p = 0,049$).

Im Gegensatz dazu konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang in der multivariaten Analyse ermittelt werden.

International wurde der inkompletten Tumorsektion eine schlechtere Prognose beigemessen, welche nicht durch eine postoperative Strahlentherapie verbessert werden konnte (6, 9, 38, 53, 75, 88, 117).

4.4. Schlussfolgerung

Es zeigte sich in unserer Studie, die im Einklang mit der internationalen Literatur steht, dass ähnliche Prognosefaktoren, die eine komplette Tumorsektion erschweren (*beim Primärresektat*: Lymphangiosis carcinomatosa, Grading; *beim endgültigen Resektat*: Lymphangiosis carcinomatosa, Nodalstatus, Fokalität), eine entscheidende Rolle für das lokalrezidivfreie Überleben nach brusterhaltender Therapie beim Mammakarzinom spielen (*Log-Rank-Test*: Lymphangiosis carcinomatosa, Alter, Fokalität, pT-Stadium, Grading, Steroidrezeptorstatus; *Cox-Regressionsmodell*: Lymphangiosis carcinomatosa, Alter, pT-Stadium, Steroidrezeptorstatus, Strahlentherapie). Es ist anzunehmen, dass Tumore, die sich diffus im Brustgewebe ausbreiten und deshalb in toto schlechter resezierbar sind, von Natur aus als aggressiver eingestuft werden können. Eine erhöhte Lokalrezidivrate aufgrund von Residualzellen scheint nicht allein vom chirurgischen Geschick und der Erfahrung des Operateurs, sondern entscheidend von den biologischen und tumorbiologischen Eigenschaften sowie dem Verzicht auf eine Strahlentherapie abzuhängen. Die Lokalrezidivrate als Konsequenz einer R1/X-Resektion kann demnach nicht allein als Qualitätsindikator für die chirurgische Therapie herangezogen werden.

Vor Therapiebeginn hat dementsprechend eine genaue Evaluation aller prognostischen Faktoren zu erfolgen. Per se sollte trotz bestehender Risikofaktoren der jeweiligen Patientin eine brusterhaltende Therapie angeboten werden können. Es empfiehlt sich jedoch bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren eine großzügige Gewebeexzision vorzunehmen oder wenn kosmetisch akzeptable Ergebnisse nicht zu gewährleisten sind, eine Mastektomie durchzuführen. Insbesondere eine postoperative Radiotherapie ist obligat und der Patientin sollten regelmäßige Nachkontrolle dringlich angedacht werden.

Wir geben zu bedenken, dass die Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen z. T. sehr gering waren. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema mit Rekrutierung größerer Kollektive sowie eine noch längere Nachbeobachtungszeit sollten berücksichtigt werden, um mit noch größerer Sicherheit den Zusammenhang einzelner prognostischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf aufzeigen zu können.

Auch in Zukunft wird das Mammakarzinom – nicht zuletzt aufgrund seiner Vielfältigkeit und der steigenden Inzidenz – im Hinblick auf eine Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Verfahren Schwerpunkt vieler Forschungsarbeiten sein.

5. Zusammenfassung

Nachdem das konservative operative Vorgehen bei kleinen Mammakarzinomen der Mastektomie in rezidivfreiem- und Gesamtüberleben gleichgestellt ist (33, 55, 70, 88, 96, 112), stellt die brusterhaltende Therapie mit konsekutiver adjuvanter Strahlentherapie heutzutage das Standardverfahren dar. In der EUSOMA-Guideline (93) wird als Voraussetzung für die Durchführung der konservativen Operation eine 10-Jahres-Lokalrezidivrate von weniger als 15% gefordert. Da eine signifikante Korrelation zwischen einer verminderten lokalen Kontrolle einerseits und Residualzellen im Tumorbett andererseits in etlichen Studien nachgewiesen wurde (6, 9, 38, 53, 75, 88, 117), ist das Ziel einer jeden brusterhaltenden Operation die komplette Karzinomresektion unter Berücksichtigung zugleich guter kosmetischer Ergebnisse. Die Frage, ob bereits zum Diagnosezeitpunkt biologische bzw. tumorbiologische Faktoren vorliegen, die eine Tumorextirpation in toto erschweren und welche Risikofaktoren ein intramammäres Rezidiv begünstigen, wird in dieser Arbeit im Spiegel der internationalen Literatur untersucht.

Von 1990 bis 2000 wurden an der Universitätsfrauenklinik Großhadern 696 Frauen an einem nicht metastasierten, nicht okkulen Mammakarzinom brusterhaltend therapiert. Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurde der postoperative Krankheitsverlauf mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren und 2 Monaten aufgezeichnet. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in unserem Kollektiv bei 87%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 75%. Insgesamt verstarben 127 Patientinnen. Die krankheitsfreie Überlebenszeit innerhalb der ersten 5 Jahre betrug 91%, nach 10 Jahren 65,1%.

Untersucht wurde der Einfluss prognostischer Faktoren zum Diagnosezeitpunkt (Alter der Patientin, pT-Stadium, Nodalstatus, Histologie, Grading, Hormonrezeptorstatus und die peritumorale Lymphgefäßinfiltration) auf die Resektatbeschaffenheit und auf das intramammäre Rezidivrisiko (hier zusätzlich: Strahlentherapie, endgültiger Resektionsstatus). Der Schnittrand des Primärresektates wurde als R1/X beurteilt, wenn das Karzinom 1mm oder weniger an den Resektionsrand heranreicht. Zudem wurde mit R1/X der finale Resektionsstatus bezeichnet, sofern entweder das Karzinom 1mm oder weniger an den Resektionsrand heranreicht und keine Reexzision vorgenommen wurde oder wenn Tumorresiduen in dem entnommenen primären/sekundären Nachresektat vorzufinden waren.

Es erfolgte keine separate Untersuchung bezüglich eines unbekanntem Resektionsstatus (RX), da nur wenige Patientinnen aus dieser Untergruppe ein Rezidiv entwickelten.

Anhand der binär logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der tumorbiologischen Eigenschaften auf den Resektionsstatus nachgewiesen. Die Relevanz prognostischer Faktoren bzgl. des Lokalrezidivrisikos wurde mit dem Log-Rank-Test univariat bzw. der Regressionsanalyse nach Cox multivariat bestimmt.

470 aller Primärresektate wurden histopathologisch als R1/X klassifiziert, in 137 Fällen lag ein endgültiger Resektionsstatus R1/X vor.

Eine erschwerte Tumorexzision in der primären operativen Sitzung wurde signifikant häufiger bei Vorliegen eines gut bis mäßig differenzierten Mammakarzinoms ($p = 0,04$) sowie einer peritumoralen Lymphgefäßinvasion maligner Zellen ($p = 0,004$) registriert.

Als signifikante Risikofaktoren bezüglich eines prognostisch schlechteren finalen Resektionsstatus galten der Nodalstatus ($p = 0,005$ für NX; $p = 0,06$ für N1), ein multifokaler Primärtumor ($p = 0,006$) sowie eine Tumorzellinfiltration der Lymphgefäße ($p = 0,005$).

Die 5- bzw. 10-Jahres-Lokalrezidivrate lag bei 3% bzw. 12,5%. Insgesamt erlitten 40 Patientinnen unseres Gesamtkollektivs ein intramammäres Rezidiv, bei einer mittleren lokalrezidivfreien Überlebenszeit von 4 Jahren und 4 Monaten.

Die univariate Analyse der genannten Risikofaktoren ergab, dass das Lokalrezidivvorkommen signifikant von tumorbiologischen Eigenschaften wie einer Lymphangiosis carcinomatosa ($p < 0,001$), einem Tumorstadium \geq pT2-Stadium ($p = 0,001$), einem Differenzierungsgrad G3 ($p < 0,001$), einem fehlenden Steroidrezeptor ($p = 0,005$) und einer Multifokalität ($p = 0,021$) abhing. Zudem spielte das Alter der Patientin zum Diagnosezeitpunkt ($p < 0,001$) eine entscheidende Rolle. Ein Einfluss therapeutischer Faktoren konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Der Verzicht auf eine Strahlentherapie ($p = 0,005$) und ein finaler R1/X Resektionsstatus ($p = 0,049$) korrelierten signifikant mit einer erhöhten Lokalrezidivrate.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich folgende bedeutende Einflussfaktoren auf die lokale Tumorkontrolle: Lymphangiosis carcinomatosa ($p < 0,001$), Alter < 40 Jahre ($p < 0,001$), einem pT-Stadium ≥ 2 ($p = 0,03$) und ein fehlender Steroidrezeptor ($p = 0,04$). Der Verzicht auf die Strahlentherapie stellte den einzigen therapeutischen prognostischen Faktor dar ($p = 0,03$). Patientinnen mit zwei oder mehr dieser biologischen/tumorbiologischen Faktoren hatten ein 15,6%-iges Risiko nach 5 Jahren ein

Lokalrezidiv zu erleiden, Patientinnen mit nur einem bzw. keinen dieser Faktoren dagegen nur ein 1,9%-iges.

In diesem Zusammenhang sollte nochmals der Stellenwert einer adjuvanten postoperativen Strahlentherapie hervorgehoben werden. Wies eine Patientin in unserer Studie mehr als 2 der biologischen/tumorbiologischen Faktor auf und erfolgte keine Radiatio, so lag die Wahrscheinlichkeit, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, bei 22,2%. Dagegen ergab sich ein Lokalrezidivrisiko von nur 15,2%, wenn unter den gegebenen Bedingungen eine Strahlentherapie erfolgte.

Die Beobachtungen unserer Studie decken sich insgesamt mit denen der internationalen Literatur. Es konnten ähnliche Risikofaktoren für eine inkomplette Tumorsektion und die Entstehung eines Lokalrezidivs gefunden werden. Diffus wachsende, schlecht resezierbare Mammakarzinome weisen demnach aggressivere tumorbiologische Eigenschaften auf. Die vermehrte Lokalrezidivhäufigkeit könnte dadurch erklärt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl unseres Kollektivs können wir einen partiellen Einfluss der chirurgischen Qualität auf das Verbleiben von Residualzellen im Tumorbett nicht ausschließen. Die tumorbiologischen Eigenschaften und der Verzicht auf eine Strahlentherapie scheinen jedoch die Hauptindikatoren für die lokale Tumorkontrolle zu sein. Die verschiedenen prognostischen Faktoren müssen aus diesem Grund dringendst in die operative Therapieplanung mit einbezogen werden und mit entsprechend großzügigeren Gewebeexzision einhergehen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schätzung der altersspezifischen Brustkrebs-Inzidenz in Deutschland im Jahre 2000 (61)	5
Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs in Deutschland von 1970–2000 (61) 6	6
Abbildung 3: Modell zur östradiolinduzierten Karzinogenese (26).....	7
Abbildung 4: Beurteilung der Resektionsränder (I).....	21
Abbildung 5: Beurteilung der Resektionsränder (II).....	23
Abbildung 6: Beurteilung der Resektionsränder (III)	23
Abbildung 7: Histologische Typisierung des Mammakarzinoms (41).....	26
Abbildung 8: Anzahl der brusterhaltenden Operationen im Klinikum Großhadern von 1990-2000	33
Abbildung 9: Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt.....	34
Abbildung 10: Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt.....	35
Abbildung 11: Lokalisation des Primärtumors (Seite).....	36
Abbildung 12: Lokalisation des Primärtumors (Fokalität).....	37
Abbildung 13: Histologischer Typ (grobes Raster)	37
Abbildung 14: Histologisches Grading	38
Abbildung 15: Lymphangiosis carcinomatosa	40
Abbildung 16: Östrogenrezeptorstatus.....	39
Abbildung 17: Progesteronrezeptorstatus	39
Abbildung 18: Resektionsrandstatus des Primärexzidates (grobes Raster).....	45
Abbildung 19: Resektionsrandstatus des Primärexzidates (genaues Raster)	45
Abbildung 20: Abstand des Karzinoms zum Schnitttrand des Primärexzidates $\leq 1\text{mm}$	46
Abbildung 21: Ventraler Resektionsrandstatus des Primärexzidates	46
Abbildung 22: Dorsaler Resektionsrandstatus des Primärexzidates	47
Abbildung 23: Resektionsstatus des primären Nachresektates	48
Abbildung 24: Resektionsstatus des sekundären Nachresektates.....	48
Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit nach BET	49
Abbildung 26: Lokalrezidivrate	51
Abbildung 27: Postoperativer Zeitpunkt des Auftretens des Lokalrezidivs	52
Abbildung 28: Überlebenswahrscheinlichkeit nach BET bei Patientinnen mit Lokalrezidiv	52
Abbildung 29: Fernmetastasierungsrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv	53
Abbildung 30: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Alters zum Diagnosezeitpunkt	54
Abbildung 31: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Größe des Primärtumors	56
Abbildung 32: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt.....	57
Abbildung 33: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Fokalität des Primärtumors	58
Abbildung 34: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades des Primärtumors.....	59
Abbildung 35: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors.....	60
Abbildung 36: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors	63
Abbildung 37: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des Primärtumors.....	61
Abbildung 38: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Strahlentherapie	65

Abbildung 39: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des endgültigen Resektionsstatus	66
Abbildung 40: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der einzelnen Resektionen.....	67
Abbildung 41: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl signifikanter biologischer/tumorbiologischer Faktoren.....	72

7. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms.....	9
Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung des lokalen Rezidivs.....	11
Tabelle 3: Risikogruppen und Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2007 (46)	12
Tabelle 4: Gradingkriterien nach Elston und Ellis I (25)	25
Tabelle 5: Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt	34
Tabelle 6: Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt.....	35
Tabelle 7: Nodalstatus der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt	36
Tabelle 8: Postoperative Strahlentherapie.....	42
Tabelle 9: Adjuvante Systemtherapie	42
Tabelle 10: Adjuvante Chemotherapie.....	43
Tabelle 11: Adjuvante Hormontherapie	44
Tabelle 12: Überblick über die Resektionsrandbeschaffenheit (Gesamtbeurteilung, ventral und dorsal).....	47
Tabelle 13: Erstes Ereignis im postoperativen Krankheitsverlauf	50
Tabelle 14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach BET der Patientinnen mit Lokalrezidiv	53
Tabelle 15: Fernmetastasierung bei Patientinnen mit Lokalrezidiv	54
Tabelle 16: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Alters zum Diagnosezeitpunkt.....	55
Tabelle 17: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt	55
Tabelle 18: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Größe des Primärtumors.....	56
Tabelle 19: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt	58
Tabelle 20: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Fokalität des Primärtumors	59
Tabelle 21: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades des Primärtumors	60
Tabelle 22: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors	61
Tabelle 23: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors	63
Tabelle 24: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des Primärtumors	62
Tabelle 25: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Primärtherapie des Primärtumors.....	64
Tabelle 26: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Strahlentherapie	65
Tabelle 27: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des endgültigen Resektionsstatus	66
Tabelle 28: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Eigenschaften bzgl. des primären Resektionsrandstatus (binär logistische Regressionsanalyse).....	68
Tabelle 29: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Eigenschaften bzgl. des endgültigen Resektionsstatus (binär logistische Regressionsanalyse).....	69
Tabelle 30: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Faktoren bzgl. des Lokalrezidivrisikos (univariat; Log-Rank-Test)	70
Tabelle 31: Signifikanzniveaus der biologischen/tumorbiologischen Faktoren bzgl. des Lokalrezidivrisikos (multivariat; Cox-Regressionmodell; rückwärts gerichtet).....	71
Tabelle 32: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl signifikanter biologischer/tumorbiologischer Faktoren	73
Tabelle 33: Überlebensrate nach BET: Vergleich internationaler Studien.....	76

Tabelle 34: Rezidivfreie Überlebensrate nach BET: Vergleich internationaler Studien	77
Tabelle 35: Lokalrezidivrate nach BET: Vergleich internationaler Studien	83

8. Literaturverzeichnis

- 1 Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B (1986): The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med.* 1986 Aug 28;315(9):559-63.
- 2 Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW (1999): Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? *Eur J Surg Oncol.* 1999 Dec;25(6):571-3.
- 3 Ames F, Balch C, (1990): Management of local and regional recurrence after mastectomy or breast-conserving treatment. *Surgical Clinics of North America* 70 (No5): 1115-1123.
- 4 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Thompson, C Evans, J Peto, F Lalloo, D G Evans and D F Easton, Tulinius, S Thorlacius, H Eerola, H Nevanlinna, K Syrjäkoski, O-P Kallioniemi (2003): Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *AM J Hum Genet* 72:1117-1130.
- 5 Armstrong K., Eisen A., Weber B (2000): Primary Care: Assessing the Risk of Breast Cancer *N Engl J Med* 2000; 342:564-571.
- 6 Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebretiere JM, Rochard F, Spielmann M (2002): Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol.* 2002 Sep;13(9): 1404-13.
- 7 Auchincloss H. (1958): The nature of local recurrence following radical mastectomy. *Cancer* 11: 611-619.
- 8 Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, Holloway CM (2006): The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J.* 2006 Jul-Aug;12(4):331-7.
- 9 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. (2001): Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8; 345(19):1378-87.
- 10 Barthelmes L, Al Awa A, Crawford DJ (2003): Effect of cavity margin shavings to ensure completeness of excision on local recurrence rates following breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Oct; 29(8): 644-8.
- 11 Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ (2000): Effect of the NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of the observed with predicted mortality: *BMJ* 321(7262): 665-669.
- 12 Breast Commission of the German Working Group Gynecologic Oncology (AGO) (in collaboration with the ARO) (2005): Guideline for Diagnostics and Therapy of Breast Carcinomas.

- 13 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003): Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 348(17): 1625-38.
- 14 Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP, May-Levin F, Contesso G, Arriagada R (1985): Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Jan;11(1): 137-45.
- 15 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE (1995): The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.*;332(24): 1589-93.
- 16 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997): Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350: 1047-59.
- 17 Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nolé F, Martinelli G and Goldhirsch A (2002): Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology* 13: 273-279, 2002.
- 18 Consensus Conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254: 3461-3463.
- 19 Danoff BF, Haller DG, Glick JH, Goodman RL (1985): Conservative surgery and irradiation in the treatment of early breast cancer. *Ann Int Med* 1985; 102: 634-642.
- 20 Darbe PD, Kink RJB (1988): Steroid hormone regulation of cultures cancer cells. In Lippman, M, RB. Dickson: *Breast Cancer Cellular and Molecular Biology.* Kluwer Boston 1988: pp 119-165.
- 21 De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, Durand JC, Pouillart P, Magdelenat H, Fourquet A (1993): Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet.* 1993 Apr 24;341(8852): 1039-43.
- 22 Dimpfl T, Genz T, Hecher C, Jung E, Kindermann G (1996): Intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Risk-adapted tumor surgery with axillary lymphadenectomy? *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17(2): 104-9.
- 23 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000): 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.
- 24 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2002): Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003647. Review.
- 25 Elston CW, Ellis IO.(1991): 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.

- 26 Emons G, Gründker C, Hanf V: Sind Östrogene Karzinogene? *Der Gynäkologe* 36 (2003) 182–189.
- 27 Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Dirschedl P, Holzel D. (2003): Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1186-95.
- 28 Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, Strelocke K et al (2002): Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 38(4): 578-585.
- 29 Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Poortmans PM, Roukema JA. (2004): Using loco-regional recurrence as an indicator of the quality of breast cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2004 Mar;40(4):487-93.
- 30 Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. (1994): Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol.* 11(3): 193-8.
- 31 Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin D, (2004): GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC Press, Lyon.
- 32 Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jager B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E (2001): Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys;* 49:1317-1325.
- 33 Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N (2002): Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 347(16): 1233-41.
- 34 Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. (1995): Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1995 Nov 30;333(22): 1456-61.
- 35 Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y, et al.(1989): Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 320(13): 822-8.
- 36 Fisher E, et al. (1986): Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol 6). *Cancer* 57: 1717-1724.
- 37 Fisher ER, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B (1991): Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigators. *J Surg Oncol.* 1991 Jul;47(3): 139-47.
- 38 Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, Vilcoq JR. (1989): Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Oct;17(4): 719-25.

- 39 Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Syovall M, Arnesson LG, Emdin SO, Fornander T, Londgren A, Nordgren H, Idvall I, Holmqvist M, Holmberg L, Frisell J (2003): Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg.* 2003 Sep;90(9): 1093-102.
- 40 Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Goldstein L (1999): Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jul 15;44(5): 1005-15.
- 41 Friedrich, K.; Holzgreve, W.; Jonat, W.; Schultze-Mosgau, A.; Schneider, K.T.M.; Weiss, J.M. (2007): *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Springer-Verlag 2. Aufl., 2007.
- 42 Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, Harris JR. (1995): Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Sep 30;33(2): 245-51.
- 43 Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, Eberlein T, Love SM, Gelman R, Harris JR, Connolly JL (1996): Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer.* 1996 Nov 1;78(9): 1921-8.
- 44 Gilliland M, et al. (1983): The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann.Surg.*197: 284-287.
- 45 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ.(2003): Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol.* 21(17): 3357-65.
- 46 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ.(2007): Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1144.
- 47 Goldstein NS, Kestin L, Vicini F (1999): Pathologic features of initial biopsy specimen associated with residual intraductal carcinoma on reexcision in patients with ductal carcinoma in situ of the breast referred for breast-conserving therapy. *Am J Surg Pathol* 1999;23: 1340-1348.
- 48 Haffty BG, Reiss M, Beinfield M, Fischer D, Ward B, McKhann C (1996): Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol*; 14: 52-57.
- 49 Halsted W.(1894):The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June,1889, to January, 1894.*Ann.Surg.* 20: 497-557, London.
- 50 Hawkins RA, Tesdale AL, Prescott RJ, Forster T, McIntyre MA, Baker P, Jack WJ, Chetty U, Dixon JM, Killen ME, Hulme MJ, Miller WR (2002): Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and a prognostic index. *Br J Cancer.* 2002 Jul 1;87(1): 8-14.
- 51 Henderson BE, Ross R, Bernstein L (1988): Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res.* 1988 Jan 15;48(2): 246-53. Review.

- 52 Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, Schnitt SJ, Silver B, Boyages J, Harris JR (1990): The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol.* 1990 Jan;8(1): 113-8.
- 53 Horiguchi J, Koibuchi Y, Takei H, Yokoe T, Yamakawa M, Nakajima T, Oyama T, Iino Y, Morishita Y (2002): Breast-conserving surgery following radiation therapy of 50 Gy in stages I and II carcinoma of the breast: the experience at one institute in Japan. *Oncol Rep.* 2002 Sep-Oct;9(5): 1053-7.
- 54 Horiguchi J, Koibuchi Y, Yoshida T, Takata D, Kikuchi M, Rokutanda N, Nagaoka R, Iino Y, Morishita Y (2006): Significance of local recurrence as a prognostic factor in the treatment of breast cancer. *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb;26(1B): 569-73.
- 55 Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E, Okunieff P. (1995): Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med.* 1995 Apr 6;332(14): 907-11.
- 56 Kainu T, Juo SH, Desper R et al (2000): Somatic deletions in hereditary breast cancers implicate 13q21 A putative novel breast cancer susceptibility locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 9603-9608.
- 57 Kelsey JL, Gammon MD, John EM (1993) Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 15(1): 36-47.
- 58 King RJB (1990): Role of oestrogen and progestin in human mammary carcinogenesis. In Goldhirsch, A: *Endocrine Therapy of Breast Cancer IV.* Springer, Berlin 1990: 3-8.
- 59 Köchli OR, Sevin B-U, Benz J, Petru E, Haller U (1998): *Gynäkologische Onkologie Manual für Praxis und Klinik.* 2. Auflage Springerverlag.
- 60 Konecny G; Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, Wilson C, Rong HM, Bauerfeind I, Felber M, Wang HJ, Beryt M, Seshadri R, Hepp H, Slamon DJ (2003): Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 142-153.
- 61 Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Saarbrücken, 2004
- 62 Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland W, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V (2004): S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau
- 63 Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. (1989): Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-1917.
- 64 Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, Spitalier JM (1990): Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg.* 1990 Jul;212(1): 38-44.

- 65 Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hunig R, Walther E, Harder F, Almendral A, Brandone H, et al (1989): Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer*. 1989 Apr 15;63(8): 1630-5.
- 66 Laffer U, Harder F, Almendral AC, Dietrich H, Hohl MK, Dupont Lampert V, Landmann C, Torhorst J, Herrmann R (1997): Breast preserving therapy of breast carcinoma: analysis of over 1,300 patients treated in the Basel region *Zentralbl Chir*. 1997;122(2): 79-85.
- 67 Lagios MD (1995): Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. *Cancer Lett*. 1995 Mar 23;90(1): 97-102. Review.
- 68 Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, Salisbury E, Wong AY (2004): Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer*. 2004 May 1;100(9): 1823-32.
- 69 Li G, Mitsumori M, Ogura M, Horii N, Kawamura S, Masunaga S, Nagata Y, Hiraoka M (2004): Local hyperthermia combined with external irradiation for regional recurrent breast carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 9(3): 179-83.
- 70 Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr, d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, MacDonald HD, Reichert CM, Merino M, Swain SM, et al. (1992): Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1992 Jun;10(6):976-83.
- 71 Liede A, Karlan BY, Narod SA et al (2004) : Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA-1 or BRCA-2: A review of the literature. *J Clin Oncol* 22: 735-742.
- 72 Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabar L, Holmberg L (1997): Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol*. 1997 Mar;8(3): 235-41.
- 73 Malik HZ, George WD, Mallon EA, Harnett AN, Macmillan RD, Purushotham AD (1999): Margin assessment by cavity shaving after breast-conserving surgery: analysis and follow-up of 543 patients. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Oct;25(5): 464-9.
- 74 McCready DR, Hanna W, Kahn H, Chapman JA, Wall J, Fish EB, Lickley HL (1996): Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone. *Ann Surg Oncol*. 1996 Jul;3(4): 358-66.
- 75 Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletary SE, Ross MI, Ames FC, Feig BW, Krishnamurthy S, Perkins GH, McNeese MD, Strom EA, Valero V, Hunt KK. (2003): Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4): 926-33.
- 76 Merrill RM, Fugal S, Novilla LB, Raphael MC (2005): Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *Gynecol Oncol*. 96(3): 583-93.
- 77 Morgenstem L, Kaufman PA, Friedman NB (1975): The case against tylectomy for carcinoma of the breast. The factor of multicentricity. *Am J Surg* 1975; 130: 251-255.

- 78 Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ (1995): Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Nov 15;87(22): 1669-73. Review.
- 79 National Cancer Institute, Ries L, Eisener M, Kosary C, Hankey B, Miller B et al (2004): SEER cancer statistic review 1975-2001.
- 80 Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, Safaii H, Yunes M, Landa M, Chung M, Cady B, Wazer DE (2002): The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2002 Apr 1;94(7): 1917-24.
- 81 Nishimura R, Akizuki M, Tashima R, Ootao R (2006): Investigation of factors related to periods to ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery and measures for preventing recurrence in early breast cancer. *Breast Cancer.* 2006;13(2): 152-8.
- 82 Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. (1994): Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol.* 1994 May;12(5): 888-94.
- 83 Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S, Recht A, Silver B, Harris JR, Connolly JL (1996): Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer.* 1996 Oct 1;78(7): 1426-31.
- 84 Noguchi S, Koyama H, Kasugai T, Tsukuma H, Tsuji N, Tsuda H, Akiyama F, Motomura K, Inaji H (1997): A case-control study on risk factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery. *Oncology.* 1997 Nov-Dec;54(6): 468-74.
- 85 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Gatrex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team (2005): Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16): 1659-72.
- 86 Pichon MF, Pallud C, Brunet M, Milgrom E (1980): Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer. *Cancer Res.* 1980 Sep;40(9): 3357-60.
- 87 Poen JC, Tran L, Juillard G, Selch MT, Giuliano A, Silverstein M, Fingerhut A, Lewinsky B, Parker RG (1992): Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer.* 1992 Jun 1;69(11): 2789-95. Review.
- 88 Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C, Schumacher M. Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur J Cancer.* 1998 Feb;34(3): 315-23.
- 89 Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, Come S, Henderson IC, Slavin S, Harris JR. (1989): Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jan;16(1): 3-9.

- 90 Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R (1996): The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1996 Feb;22(1): 17-22.
- 91 Robert-Koch-Institut (RKI) (2005): Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie-Dachdokumentation Krebs.
- 92 Rodriguez N, Diaz LK, Wiley EL (2005): Predictors of residual disease in repeat excisions for lumpectomies with margins less than 0.1 cm *Clin Breast Cancer.* 2005 Jun;6(2): 169-72.
- 93 Rutgers EJ; EUSOMA Consensus Group.(2001): Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001 Mar;37(4): 447-53.
- 94 Salmon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al (2001): Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 344: 783-791.
- 95 Santiago RJ, Wu L, Harris E, Fox K, Schultz D, Glick J, Solin LJ. (2004): Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for Stage I and II breast carcinoma: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jan 1;58(1): 233-40.
- 96 Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Rochard F, Le Chevalier T, Lacour J (1989): Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol.*14(3): 177- 84.
- 97 Sauer H, Tumorzentrum München (2005): Manual Mammakarzinom-Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 10. Auflage Zuckschwerdt Verlag München.
- 98 Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR (1994): The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer.*1994 Sep 15;74(6): 1746-51.
- 99 Shah JA, Rosen PP, Robbins GF (1973): Pitfalls of local excision in the treatment of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 721-725.
- 100 Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, Gamagami P, Colburn WJ (1999): The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999 May 13;340(19): 1455-61.
- 101 Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, Lewinsky BS, Craig PH, Beron PJ, Gamagami P, Waisman JR (1998): Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4): 1367-73.
- 102 Singeltary SE (2002): Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg.* 2002 Nov;184(5): 383-93. Review.
- 103 Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS (2003): Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 15;57(4): 979-85.

- 104 Smith-Warner SA, Spiegelmann D, Yaun S-S, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ, (1998): Alcohol and breast cancer in women. A pooled analysis of cohort studie. *JAMA* 279: 535-540
- 105 Spratt J. (1967): Locally recurrent cancer after radical mastectomy. *Cancer* 20: 1051-1053.
- 106 Stauber M, Weyerstahl T (2001): *Gynäkologie und Geburtshilfe - Duale Reihe*. 1. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 107 Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, Goldberg S, Ceilley E, Powell S (2005): Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg*. 2005 Apr;241(4): 629-39.
- 108 Tarrter PI, Kaplan J, Bleiweiss O, et al (2000): Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 2000; 179: 81-5.
- 109 Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. (1972): Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 48: 605–13.
- 110 UICC(2002): *TNM classification of malignant tumours*. Wiley-Liss, Inc., New York.
- 111 van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, van der Schueren E, Sylvester R, Tong D, Winter J, et al (1992): Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5): 801-5.
- 112 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Ma rubini E (2002): Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 347(16): 1227-32.
- 113 Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, et al.(1995): Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Jan 4;87(1): 19-27.
- 114 Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R (1981): Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*.305(1): 6-11.
- 115 Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, Saccozzi R, Beretta E, Boracchi P, Farante G, et al. (1990): Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg*. 1990 March; 211(3): 250–259.
- 116 Vicini FA, Recht A (2002): Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 1;20(11): 2736-44. Review.

- 117 von Fournier D, Kubli F, Bastert G, Engel K, Anton HW, Muller A. (1991): Breast saving treatment of breast cancer: results, risks, new developments. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1991 Dec;51(12): 959-68.
- 118 Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, van Dongen JA; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (2001): Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6): 1688-97. Erratum in: *J Clin Oncol* 2001 May 1;19(9): 2583.
- 119 Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, Bing Oei S, Peterse HL, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Bartelink H; EORTC Radiotherapy, Breast Cancer Groups. (2003): Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer.* 2003 May;39(7): 932-44.
- 120 Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. (1996): Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer.* 1996 Dec;74(11): 1796-800.
- 121: Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, Fisher B, Wolmark N (2006): Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13): 2028-37.
- 122 Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, DiPetrillo T, Boyle T, Kanski J, Safaii H (1999): The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Nov 1;45(4): 885-91.
- 123 WHO (1981): WHO:Histological typing of breast tumours, 2nd ed Geneva.
- 124 Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP (1998): A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes *J Am Coll Surg.* 1998 Apr;186(4): 416-22.
- 125 Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. (1996): The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer.* 1996 Oct.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Cindy Sebald
Geburtsdatum: 25.01.1980
Geburtsort: Greiz
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1986 – 12/1987 Grundschole Großhadern, München
01/1988 – 07/1990 Grundschole Markt Indersdorf
09/1990 – 06/1999 Josef-Effner-Gymnasium Dachau mit Erwerb der
Allgemeinen Hochschulreife

Studium

05/2000 – 10/2006: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität, München
Ärztliche Vorprüfung 03/2002
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 03/2003
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 09/2005
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 10/2006

Promotion

„Beurteilung der Resektionsränder und der Lokalrezidivrate
nach brusterhaltender Therapie eines Mammakarzinoms an einer
Universitätsfrauenklinik von 1990 bis 2000“
Ludwig-Maximilians-Universität München; Klinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Großhadern

Berufliche Tätigkeit

seit 01.12.2006 Assistenzärztin Innere Medizin, Krankenhaus Landshut-
Achdorf, Landshut

Markt Indersdorf, den 22.01.2009