

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

**Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese**

**Operatives Vorgehen nach primär systemischer  
Chemotherapie beim Mammakarzinom**  
Ergebnisse einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie

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

**Vorgelegt von Maike Fischer  
aus Isny im Allgäu  
2009**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Universität München**

**Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Friese**

**Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ch. Anthuber**

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Ingo Bauerfeind**

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

**Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2009**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Einleitung.....	1
1.2.	Literaturüberblick mit geschichtlichem Abriss.....	3
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>14</b>
2.1.	AGO-Studie.....	14
2.2.	Studienziele.....	14
2.3.	Patientinnen.....	15
2.4.	Therapiearme.....	17
2.5.	Rationale für die AGO-Studie.....	17
2.6.	Studiendesign.....	18
2.7.	Pathologisches und klinisches Staging.....	19
2.7.1.	Untersuchungen vor der Therapie.....	19
2.7.2.	Untersuchungen während der Therapie.....	20
2.8.	Chemotherapeutika.....	20
2.9.	Operative Therapie.....	23
2.10.	Postoperative Therapie.....	25
2.11.	Adjuvante Strahlentherapie.....	25
2.12.	Endokrine Therapie.....	26
2.13.	Vorzeitiger Therapieabbruch.....	27
2.14.	Datenmanagement und Statistik.....	27
2.14.1	Datenmanagement.....	27
2.14.2	Fragestellung und Hypothesen.....	28
2.14.3	Fallzahlkalkulation.....	29
2.14.4	Auswertungskategorien der Patientinnen.....	30
2.14.5	Statistische Verfahren.....	30
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
3.1.	Datenstatus/Auswertbarkeit.....	32
3.2.	Altersverteilung.....	34
3.3.	Stratum.....	36
3.4.	Vorgesehene OP-Maßnahme ohne neoadjuvante Therapie.....	36
3.5.	Klinisches Tumorstadium.....	37
3.6.	Primärtumorgröße.....	38
3.7.	Pathologisches Tumorstadium.....	39
3.8.	Lymphknotenstatus.....	40
3.9.	Grading in der Stanzbiopsie.....	41
3.10.	Grading im Operationsgut.....	41
3.11.	Hormonrezeptorstatus im Operationsgut/ Stanzbiopsie.....	42
3.12.	Neoadjuvante Therapie.....	43
3.13.	Operative Therapie.....	44
3.13.1.	Primäre Operation.....	44
3.13.2.	Nachresektionen.....	45

3.13.3. Art der Operation inklusive der Nachresektion.....	46
3.13.4. Wechsel der Indikation zur Brusterhaltung/Mastektomie nach PST.....	47
3.13.5. Art der OP in Abhängigkeit von der prätherapeutischen Tumorgröße.....	48
3.13.6. Erweiterte Mastektomie und Sofortrekonstruktion nach PST.....	49
3.13.7. Sekundäre Mastektomie und Sofortrekonstruktion nach PST.....	50
3.13.8. Onkoplastische Verfahren bei brusterhaltender Therapie.....	50
3.13.9. Postoperative Komplikationen.....	51
3.14. Follow up des Teilkollektivs Grosshadern.....	52
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1. Neoadjuvante versus adjuvante Chemotherapie.....	54
4.2. Alter.....	55
4.3. Klinisches und pathologisches Tumorstadium.....	50
4.3.1. Tumorgröße.....	56
4.3.2. Nodalstatus.....	58
4.4. Operationen nach primär systemischer Chemotherapie.....	59
4.5. Stratum.....	61
4.6. Vorgesehene OP-Maßnahme in Abhängigkeit der Primärtumorgröße.....	62
4.7. Operative Therapie.....	63
4.7.1. Operation.....	63
4.7.2. Nachresektionen.....	65
4.7.3. Wechsel der Indikation zur Brusterhaltung/Mastektomie nach PST.....	67
4.7.4. Art der OP in Abhängigkeit der prätherapeutischen Tumorgröße.....	71
4.7.5. Erweiterte Mastektomie und Sofortrekonstruktion nach PST.....	72
4.7.6. Onkoplastische Verfahren bei brusterhaltender Therapie.....	74
4.7.7. Postoperative Komplikationen.....	75
4.8. Follow up des Teilkollektivs Grosshadern.....	78
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>81</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>96</b>
<b>8. Lebenslauf.....</b>	<b>98</b>

## 1.1. Einleitung:

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau in Deutschland. Die klassische Therapie des Mammakarzinoms setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen: Durch eine Operation und eventuell anschließende Radiotherapie wird der Tumor lokoregionär behandelt. Systemisch erfolgt im überwiegenden Anteil der Fälle eine Chemo-, eine Antihormon- und/oder Antikörpertherapie.

Die primäre systemische oder präoperative (neoadjuvante) Therapie (PST) ist bei der Behandlung des inflammatorischen und des lokal weit fortgeschrittenen Mammakarzinoms die Therapie der Wahl, da durch sie häufig eine Operation möglich gemacht werden kann.

Eine der grundlegenden prospektiv angelegten Arbeiten für die Entwicklung der neoadjuvanten Chemotherapie war die 1997 veröffentlichte NSABP B-18-Studie. Gezeigt werden konnte, dass das krankheitsfreie und Gesamtüberleben unabhängig vom Zeitpunkt der Operation ist. Zudem konnte eine höhere Rate an brusterhaltenden Operationen im neoadjuvanten Therapiearm erzielt werden [24, 25, 93].

Mittlerweile werden zahlreiche Studienprotokolle zur neoadjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom überprüft und angewandt. Hierbei sollen vor allem verschiedene Chemotherapiestrategien in der präoperativen Situation geprüft werden. Neben den systemischen Ergebnissen liegen jedoch kaum Publikationen vor, die die Art und Weise der durchgeführten Operationen untersucht haben. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die unterschiedlichen Operationsmethoden und chirurgischen Strategien nach PST zu untersuchen.

Grundlage dieser Untersuchung sind die Daten von 632 Patientinnen, die im Rahmen der nationalen prospektiven Multicenterstudie der AGO nach dem Münchner Protokoll von 1998 bis 2002 neoadjuvant an einem Mammakarzinom behandelt worden sind.

## 1.2. Literaturüberblick mit geschichtlichem Abriss:

In den letzten 30 Jahren sind in der Therapie des Mammakarzinoms entscheidende Fortschritte gemacht worden. Durch den Einsatz von neoadjuvanten Therapieprotokollen und durch innovative Operationstechniken kann einer zunehmenden Anzahl von Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind, eine Brusterhaltung ermöglicht werden [71, 25]. Trotzdem muss bei 25-30 % der Patientinnen eine Ablatio mammae durchgeführt werden.

Ziel des Operateurs ist nicht nur die vollständige Entfernung des Tumors mit einer Resektion im Gesunden, sondern auch das für die Frau individuell bestmögliche kosmetische Ergebnis, um deren weibliches Körperbild weitgehend zu erhalten. Die diversen Möglichkeiten der Brustrekonstruktion müssen mit der Patientin ausführlich thematisiert und besprochen werden. So können psychische und psychosoziale Vorteile für die Frau gemeinsam erlangt werden [41, 12].

Die Anfänge der Brustchirurgie waren noch sehr invasiv- 1884 wurde von Meyer und Halsted die radikale Mastektomie eingeführt [60, 40]. Grundlage der Halsted'schen Hypothese war die Annahme, dass sich der Tumor zentrifugal ausbreitet, der Primärtumor also weiterwächst und über die benachbarten Lymphbahnen fortschreitet, und deswegen möglichst radikal entfernt werden mußte. So resezierte man die Brustdrüse unter Mitnahme großer Hautareale sowie des großen und kleinen Brustmuskels und der axillären Lymphknoten. Das therapeutische Ziel bestand zu dieser Zeit darin, auch die allerletzte Tumorzelle chirurgisch zu entfernen.

Es war die Gruppe um Bernhard Fisher, die erkannte, dass der Verlauf der Mammakarzinomerkrankung nicht nur von der lokoregionären Tumorkontrolle abhängig ist, sondern wohl vor allem durch die

---

systemische Ausbreitung entschieden wird. Es muss also eine systemische Behandlung in Kombination mit einer Operation stattfinden. Diese Feststellung wurde 1968 in ihrer alternativen Hypothese formuliert. Diese beruhte auf biologischen Vorstellungen und trug entscheidend zur Ablösung der radikalen chirurgischen Verfahren durch die brusterhaltende Therapie bei [20, 21].

In der NSABP-B-04-Studie wurde 1971 die einfache Mastektomie gegenüber der radikalen Mastektomie nach Halsted überprüft. Im Fall der totalen (einfachen) Mastektomie wurde entweder die anschließende lokoregionäre Bestrahlung ohne axilläre Lymphknotendissektion, oder die Entfernung der axillären Lymphknoten ohne Bestrahlung durchgeführt. Es konnte nach zehn Jahren hinsichtlich der Rezidivfreiheit, der Fernmetastasierung und des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen mit unterschiedlicher lokoregionärer Behandlung festgestellt werden [28]. Es gibt mittlerweile ein 25-Jahres Follow up, das frühere Untersuchungen, die keine Überlegenheit der radikalen Mastektomie zeigten, bestätigt [27]. Die einfache Mastektomie und die verschiedenen Grundsätze der alternativen Hypothese fanden zunehmende Anerkennung und setzten sich von da an durch. Immer mehr Ärzte gaben nun die Prinzipien der Operation nach Halsted zugunsten einer weniger radikalen Operation auf. Durch diese neuen Erkenntnisse in der operativen Tumorthherapie wurde schließlich auch die Entwicklung des brusterhaltenden Verfahrens möglich.

Dieses Therapieverfahren basiert im Wesentlichen auf den Langzeitergebnissen von folgenden prospektiv randomisierten Therapiestudien: Aus der Mailand-Studie von Veronesi ergibt sich, dass die Halsted'sche Mastektomie und die Quadrantektomie mit axillärer Lymphonodektomie und konsequenter Nachbestrahlung bezüglich des



Lokalrezidivrisikos und des Gesamtüberlebens vergleichbar sind. Dies gilt für Tumoren bis 2 cm Größe [86].

Der Vergleich in der danach durchgeführten Mailand-Studie zwischen der Quadrantektomie und einer Lumpektomie mit Radiotherapie der Restbrust ergibt, dass sich bei einer Tumorentfernung ohne ausreichenden gesunden Gewebemantel das Lokalrezidivrisiko erhöht, ohne jedoch wesentlich Einfluss auf die Überlebensraten zu nehmen [88].

In zahlreichen Studien konnte die Gleichwertigkeit von Mastektomie und brusterhaltender Operation gefolgt von adjuvanter Radiotherapie der operierten Mamma bewiesen werden.

Sowohl in dem NSABP-Protokoll 06 (1989), als auch in der Mailand-Studie (1990) und bei den Untersuchungen von Sarrazin et al. (1984) in Frankreich wird die Wirksamkeit der konsequenten Nachbestrahlung der Mamma bei brusterhaltender Therapie mit einer Richtdosis von 50-60 Gy belegt. Die Bestrahlung reduziert das Lokalrezidivrisiko signifikant, so dass bezüglich der Überlebensparameter die brusterhaltende Therapie im Vergleich zur Mammaradikaloperation als gleichwertig beurteilt werden kann [29, 22, 87, 70].

Nach kompletter Tumorentfernung ohne adjuvante Strahlentherapie liegt innerhalb von zehn Jahren die Rate an intramammären Rezidiven zwischen 25 und 40 %. Nach Bestrahlung der operierten Brust und Brustwand verringert sich das Rezidivrisiko auf 5-10 % [77].

Auch Hayward kam in seiner Studie 1984 zu dem Ergebnis, dass eine Radiatio nach BET notwendig ist, da nach alleiniger Tumorektomie ohne axilläre Lymphonodektomie oder insuffizienter Nachbestrahlung der Restbrust ein signifikant höheres Lokalrezidivrisiko nach brusterhaltender Behandlung nachgewiesen wurde. Darüber hinaus war die Überlebensrate der so behandelten Patientinnen vermindert [42].

---

In einer Zusammenfassung der Daten von sieben randomisierten Studien der Early Breast Cancer Trialists` Group war auch nach zehn Jahren eine identische Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen nach Mastektomie im Vergleich zur brusterhaltender Therapie und Strahlentherapie nachweisbar [16].

So definiert sich bei Vorliegen eines Mammakarzinoms die brusterhaltende Therapie aktuell als operative lokale Tumorentfernung mit histologisch gesicherten tumorfreien Resektionsrändern unter Erhalt des Organs. Sie bedingt die postoperative Strahlentherapie [50]. Die modifizierte radikale Mastektomie (Entfernung des gesamten Drüsenkörpers mit den axillären Lymphknoten) wird heute nur noch bei etwa einem Drittel der Fälle durchgeführt, wenn mit der brusterhaltenden Therapie nicht das gleich sichere Ergebnis erzielt werden kann. Es gibt klar definierte Kontraindikationen für eine BET, wie die Multizentrität des Tumors, das inflammatorische Mammakarzinom, ein ungünstiges Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust, sowie eine ausgedehnte, den invasiven Anteil überschreitende In-situ-Komponente. Die Größe des Primärtumors alleine stellt heute keine Kontraindikation mehr für die BET dar [64].

Weltweit hat sich die brusterhaltende Therapie beim Mammakarzinom zum Standardverfahren entwickelt [18, 50].

## Adjuvante Chemotherapie:

Das zweite wichtige Standbein in der Behandlung des Mammakarzinoms ist die systemische Therapie. Die adjuvante Chemotherapie ist fester Bestandteil der Primärtherapie beim Mammakarzinom.

Eine der ersten Kombinationschemotherapien bei Patientinnen mit lokoregionär fortgeschrittenem Mammakarzinom war das CMF-Schema, bestehend aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil. Bonadonna et al. konnten in ihrer Studie mit 20 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigen, dass diese Therapie ein verbessertes rezidivfreies Überleben und ein verbessertes Gesamtüberleben der Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten (38 % vs. 24 % im Kontrollarm bei Nichtbehandlung) bedingte [5, 7]. Auch heute noch ist das CMF-Schema eine Therapieoption für Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil.

Bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko, also zum Beispiel mit axillärer Lymphknotenmetastasierung, sollte jedoch ein anthrazyklinhaltiges Schema verabreicht werden. Die Anthrazykline hielten 1997 Einzug in die adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms. Fisher et al. zeigten in der NSABP-B15-Studie bei über 2000 nodal-positiven Mammakarzinom-Patientinnen, dass 4 Zyklen Doxorubicin/ Cyclophosphamid 60/600 q3w gegenüber 6 Zyklen CMF bei gleicher Rezidivfreiheit und gleichem Gesamtüberleben, einen verkürzten Behandlungszeitraum und eine geringere Nebenwirkungsrate zur Folge hatten [23]. Levine et al. konnten bei über 700 nodal-positiven Patientinnen die Überlegenheit von 6x Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (Epirubicin 60 mg d1+8) gegenüber 6x CMF zeigen [52]. Aufgrund dieser Studie hat sich Epirubicin durch eine geringere Kardiotoxizität bei guter Effektivität gegenüber anderen Anthrazyklinen durchgesetzt.

In der Metaanalyse der EBCTCG konnte ein Benefit für anthrazyklinhaltige Chemotherapien gegenüber CMF nachgewiesen werden [17].

Es gibt drei weitere Studien, in denen FEC oder FAC im Vergleich mit CMF signifikant besser erscheint [62, 46, 56].

Aufgrund dieser Datenlage hat sich in den letzten Jahren das FEC oder FAC-Schema als Anthrazyklin-haltige Dreifachkombination als Standard durchgesetzt.

Als möglicher neuer Standard wird seit einigen Jahren die Hinzunahme eines Taxans (Paclitaxel/Docetaxel) zur Anthrazyklin-haltigen Standardtherapie diskutiert. Henderson et al. untersuchten in der CALGB-9344-Studie 3170 nodal-positive Patientinnen. Es konnte nach fünf Jahren Nachbeobachtung gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Gabe von vier Zyklen Paclitaxel ( $4 \times 175 \text{ mg/m}^2$ ) nach vier Zyklen AC ein signifikant höheres rezidivfreies (70 % vs. 65 %) und Gesamtüberleben (80 vs. 77 %) gefunden wurde [43, 55]. Die aktuellsten Studien zum Einsatz der Taxane in der adjuvanten Situation sind die PACS-01-Studie aus Frankreich und Belgien und die ECTO-Studie. Bei der PACS-01 wurde 1999 eine sequentielle Chemotherapie mit 3 Zyklen FEC, gefolgt von drei Zyklen Docetaxel  $100 \text{ mg/m}^2$  einer reinen FEC-Chemotherapie gegenüber gestellt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von fast fünf Jahren war das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Sequenzarm FEC/DOC signifikant überlegen [66]. Auch in der ECTO-Studie fand sich ein signifikanter Vorteil in der Progressionsfreiheit in den Studienarmen mit Paclitaxel-haltigen Chemotherapien [34].

Weiterer Schwerpunkt der klinischen Forschung ist die Überprüfung der Dosisintensivierung und sequenzielle Applikation der einzelnen Substanzen. Eine Dosisintensivierung von Cyclophosphamid scheint keinen Benefit zu erzielen [92, 9]. Dagegen wurde im Rahmen eines

multizentrischen randomisierten Protokolls gezeigt, dass bei den Anthrazyklinen eine Dosisintensivierung mit gleichzeitiger Intervallverkürzung der Zyklen die Wirksamkeit der Chemotherapie steigert [48]. Bonadonna et al. konnten im Vergleich von sequentieller oder alternierender Verabreichung der Substanzen eindeutige Vorteile für die sequenzielle Gabe verzeichnen [8].

Aufgrund der guten Behandlungsergebnisse betreffend des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die adjuvante Chemotherapie und durch frühe Arbeiten von Bernhard und Edwin Fisher im Maus-Tumormodell, in denen nachgewiesen werden konnte, dass die Änderung der klassischen Sequenz (OP -> adjuvante Therapie) im Sinne einer primären Chemo- und auch Strahlentherapie zu verbesserten Remissionsraten führt, wurde in den frühen 1970er Jahren das Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie entwickelt [5, 31, 26].

### Neoadjuvante Chemotherapie:

Die primäre (neoadjuvante) Chemotherapie wurde lange Zeit nur bei inflammatorischen und lokal weit fortgeschrittenen Mammakarzinomen angewandt. Bei ihnen ist eine Resektion im Gesunden wegen der weiten Ausdehnung primär nicht durchführbar. Deswegen wird hier die systemische Behandlung als Primärtherapie eingesetzt. Heute können auch primär operable Tumoren zunächst mit einer Chemotherapie behandelt werden, um den Tumor zu verkleinern und so brusterhaltend operieren zu können. Ein weiterer Vorteil dieser Therapiestrategie ist die Abschätzung der Prognose in Abhängigkeit des primären Tumoransprechens auf die systemische Therapie in Form der so genannten „In-vivo“- Chemosensitivitätsmessung [85, 38].

---

Die ersten Studienergebnisse über neoadjuvante Chemotherapien mit Adriamycin und Vincristin bei lokal weit fortgeschrittenem inoperablem Mammakarzinom wurden in den siebziger Jahren publiziert. Es konnten Verbesserungen des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gezeigt werden [14, 4, 82].

Ab diesem Zeitpunkt wurden immer mehr Studienergebnisse veröffentlicht, die den Erfolg und die Effektivität der primär systemischen Chemotherapie bei Patientinnen mit weit fortgeschrittenem Mammakarzinom dokumentierten. Bei der Mehrheit der Patientinnen wurden eine Tumorregression mit Eindämmung der tumorinflammatorischen Komponente und ein „Downstaging“ des Axillarlymphknoten-Status durch die Therapie erzielt, so dass auch bei dieser Art von Tumor sekundär eine operative Therapie möglich wurde [45, 68].

In der Studie von Chevallier et al. wird von etwa 30 % klinischen Komplettremissionen und 66 % partiellen Remissionen beim inflammatorischen Mammakarzinom berichtet [11].

Es liegen mehrere Ergebnisse aus retrospektiven Studien vor, die die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie im Hinblick auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben belegen [44, 81, 72].

Ausgehend von den guten Ergebnissen der neoadjuvanten Chemotherapie beim primär nicht operablen Mammakarzinom wurden einige randomisierte Studien zur Prüfung des Stellenwerts einer neoadjuvanten Chemotherapie beim operablen Mammakarzinom gestartet. Es konnte gezeigt werden, dass die primäre Chemotherapie

hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens einer adjuvanten Therapie gleichwertig ist [25, 59].

In einer französischen Studie von Mauriac et al. wurden insgesamt 272 Frauen in zwei unterschiedliche Gruppen (neoadjuvant versus adjuvant) randomisiert. Nach 34 Monaten zeigte sich ein nicht signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens zu Gunsten der neoadjuvanten Therapie ( $p= 0,4$ ) [58].

Scholl et al. zeigten in einer Studie, in der 414 Patientinnen ebenfalls in zwei Gruppen (neoadjuvant versus adjuvant) randomisiert wurden, sogar einen Überlebensvorteil für die Patientinnen, die mit PST behandelt wurden ( $p= 0,039$ ) [72].

Als entscheidender Schritt für die Entwicklung der primären systemischen Therapie gilt die randomisierte NSABP-B18-Studie [30]. 1523 Patientinnen wurden in 2 Gruppen randomisiert, in denen sie 4 Zyklen Doxorubicin/ Cyclophosphamid entweder neoadjuvant oder adjuvant verabreicht bekamen. Es konnte die Gleichwertigkeit der neoadjuvanten mit der adjuvanten Chemotherapie in Hinsicht auf das Gesamtüberleben bewiesen werden: Nach 9 Jahren 69 % in der präoperativen und 70 % in der postoperativen Gruppe ( $p=0,8$ ). Das krankheitsfreie Überleben war mit Werten von 53 % versus 55 % ebenfalls fast identisch in den beiden Gruppen. Die intramammäre Rezidivrate ist auch bei langem Follow up nicht erhöht. Bei 69 % der Patientinnen konnte im neoadjuvanten Arm eine brusterhaltende Operation, im Gegensatz zur anfangs geplanten Mastektomie, durchgeführt werden (versus 60 % im adjuvanten Arm). Der größte Effekt der erhöhten Rate an Brusterhaltungen von 8 % auf 22 % konnte bei den primär großen Tumoren  $> 5$  cm erzielt werden [93].

Eine weitere wichtige Erkenntnis der B-18-Studie und der Untersuchungen von Bonadonna et al. [5, 6] war, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Ansprechen des Primärtumors und der Langzeitprognose der Patientinnen besteht. Die Patientinnen, die eine histopathologische Komplettremission aufwiesen, hatten ein signifikant besseres Überleben als Patientinnen mit nur partieller Remission. Die histopathologische Komplettremission gilt seitdem als prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben [24, 25].

Ebenso konnte Hortobagyi bei Patientinnen mit einer histologisch nachgewiesenen kompletten Remission eine verbesserte Langzeitprognose beobachten [44].

In der ECTO-Studie wurde eine adjuvante mit einer neoadjuvanten Strategie verglichen. Die adjuvante Therapie bestand aus 4 Zyklen Doxorubicin- randomisiert entweder mit oder ohne Paclitaxel- alle 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen CMF alle 4 Wochen; als neoadjuvante Therapie wurden 4 Zyklen Doxorubicin/Paclitaxel alle 3 Wochen und danach 4 Zyklen CMF alle 4 Wochen verabreicht. Die Rate der brusterhaltenden Operationen konnte im neoadjuvanten Arm um 31% angehoben werden (65 % versus 34 %,  $p < 0,001$ ), wobei in dieser Studie im Gegensatz zur B-18-Studie die Rate an brusterhaltenden Therapien als Primärziel definiert worden war. Die Rate an klinischen Komplett- und Teilremissionen lag bei 78 % im präoperativen Arm. Die Rate an histopathologischen Komplettremissionen (pCR) lag bei 23 %. Die deutliche Verbesserung der pCR-Raten wird der Hinzunahme von Anthrazyklin- und Taxanhaltigen Chemotherapien zugeschrieben [35, 36].

Die neoadjuvante Chemotherapie spielt eine immer wichtiger werdende Rolle in der aktuellen Therapie des Mammakarzinoms. Insgesamt kommt es durch die neoadjuvante Chemotherapie- ohne Verlust der



onkologischen Sicherheit- zu einer höheren Rate an brusterhaltender Chirurgie. Diese erhöhte Rate an brusterhaltenden Operationen wird durch die Tumorsektion in den neuen, das heißt nach Abschluss der PST erkennbaren Tumorgrenzen erreicht.

Nur wenige Veröffentlichungen befassen sich mit dem operativen Vorgehen „en detail“ nach neoadjuvanter Chemotherapie. Die unterschiedlichen Operationsmethoden und chirurgischen Strategien werden nur selten besprochen und es herrscht bisher Uneinigkeit über die genauen chirurgischen Regeln nach PST.

---

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. AGO-Studie**

Als Grundlage dieser Promotionsarbeit dienen die Daten von 679 Patientinnen, die im Rahmen der nationalen prospektiven Multicenterstudie der AGO nach dem Münchner Protokoll von Januar 1998 bis Mai 2002 an 55 beteiligten Zentren in Deutschland therapiert worden sind.

Die multizentrische, randomisierte Phase III-Studie untersuchte die Wirksamkeit der Kombination Epirubicin und Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, den Einfluss einer Dosisintensivierung auf das Ansprechen des Primärtumors, auf die Rate der brusterhaltenden Therapien, sowie auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben. Patientinnen mit einem histologisch gesicherten primären Mammakarzinom und einer Tumorgröße von über/gleich 3 cm oder inflammatorischem Mammakarzinom erhielten entsprechend der Randomisierung und Stratifizierung eine von zwei der unten genannten möglichen Chemotherapien.

### **2.2. Studienziele**

Die Studienziele umfassten folgende Punkte:

Primäres Studienziel war es, den Einfluss der dosisintensivierten und sequentiell applizierten taxanhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie oder der taxanhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie in Standarddosierung

---

auf die klinische Remissionsrate sowie auf die histologisch komplette Remissionsrate zu untersuchen.

Bei den sekundären Zielkriterien handelte es sich um:

- Den Vergleich der Rate brusterhaltender Therapien in beiden Studienarmen.
- Die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit der dosisintensivierten sequentiellen taxanhaltigen neoadjuvanten Therapie.
- Die Korrelation der klinisch-apparativen und histologischen Remissionsrate des Primärtumors mit dem rezidivfreien und Gesamtüberleben in beiden Studienarmen.
- Die Erfassung des 5-Jahres-rezidivfreien und Gesamtüberlebens nach dosisintensivierter, sequentieller, taxanhaltiger, neoadjuvanter Chemotherapie oder nach taxanhaltiger neoadjuvanter Chemotherapie in einer Standarddosierung.
- Den Vergleich der perioperativen Komplikationen sowie Zweit- und Dritteingriffe in beiden Studienarmen.
- Den Vergleich des klinisch-apparativen Lymphknoten-Downstagings in beiden Studienarmen.

### **2.3. Patientinnen**

Im Zeitraum von Januar 1998 bis Mai 2002 wurden insgesamt 679 Patientinnen mit Mammakarzinom an 55 beteiligten Zentren in ganz Deutschland in die Studie eingeschlossen und therapiert.

In die Studie wurden Patientinnen zwischen 18 und 65 Jahren mit einem durch mindestens drei Hochgeschwindigkeitsstanzen histologisch gesicherten Mammakarzinom eingeschlossen. Der Tumor musste klinisch apparativ gemessen eine Größe von 3 cm oder mehr erreichen bzw. die Histologie eines inflammatorischen Mammakarzinomes aufweisen. Eine systemische Metastasierung war ausgeschlossen. Die Patientinnen mussten schriftlich ihr Einverständnis geben, an der Studie teilzunehmen. Als Ausschlusskriterien galten: Patientinnen mit einem multizentrischen Karzinom (getrennte Karzinomherde in mehr als einem Quadranten). Multifokalität (getrennte Karzinomherde in einem Quadranten) wurde nicht allgemein als Ausschlusskriterium behandelt. Die Patientinnen sollten keine bekannten Allergien gegen E. coli-erzeugte oder gegen Cremophorhaltige Medikamente haben. Es sollte keine Immunsuppression vorliegen. Fehlte die Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls, wurde die Patientin ebenfalls ausgeschlossen. Die Patientin durfte nicht schwanger sein, oder sich in der Stillzeit befinden. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein sekundärer Tumor, ausgenommen ein kurativ behandeltes Basaliom der Haut oder ein Carcinoma in situ der Zervix. Patientinnen mit einer therapierefraktären kardialen Vorerkrankung, einer KHK, Herzrhythmusstörungen oder einer Herzinsuffizienz wurden ebenfalls ausgeschlossen.

77 Patientinnen wurden unter dem Begriff „Großhaderner Teilkollektiv“ zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um die vom Zentrum Großhadern in die Studie eingeschlossenen und therapierten Patientinnen.

## 2.4. Therapiearme

### Therapiearm A:

Im dosisintensivierten Arm A erhielten die Patientinnen in sequentieller Applikation zunächst drei Zyklen Epirubicin 150 mg/m<sup>2</sup> 14tägig, gefolgt von drei Zyklen Paclitaxel 250mg/m<sup>2</sup> 14-tägig. Parallel erfolgte eine prophylaktische G-CSF-Gabe (Filgrastim, ein Zytokin mit stimulierender Wirkung auf neutrophile Granulozyten). Zwei Wochen nach dem letzten Paclitaxelzyklus erfolgte nach hämatologischer Rekonstitution die Primäroperation. Postoperativ wurden sowohl bei nodal positiven wie auch nodal negativen Patientinnen drei Zyklen CMF 500/40/600 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 in vierwöchentlichem Abstand verabreicht.

### Therapiearm B:

Im Therapiearm B erhielten die Patientinnen neoadjuvant die etablierte Standardtherapie vier Zyklen Epirubicin/Paclitaxel 90/175 mg/m<sup>2</sup> dreiwöchentlich. Nach hämatologischer Rekonstitution erfolgte die Operation. Postoperativ waren sowohl bei nodal positiven wie auch nodal negativen Patientinnen drei Zyklen CMF 500/40/600 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 in vierwöchentlichem Abstand vorgesehen.

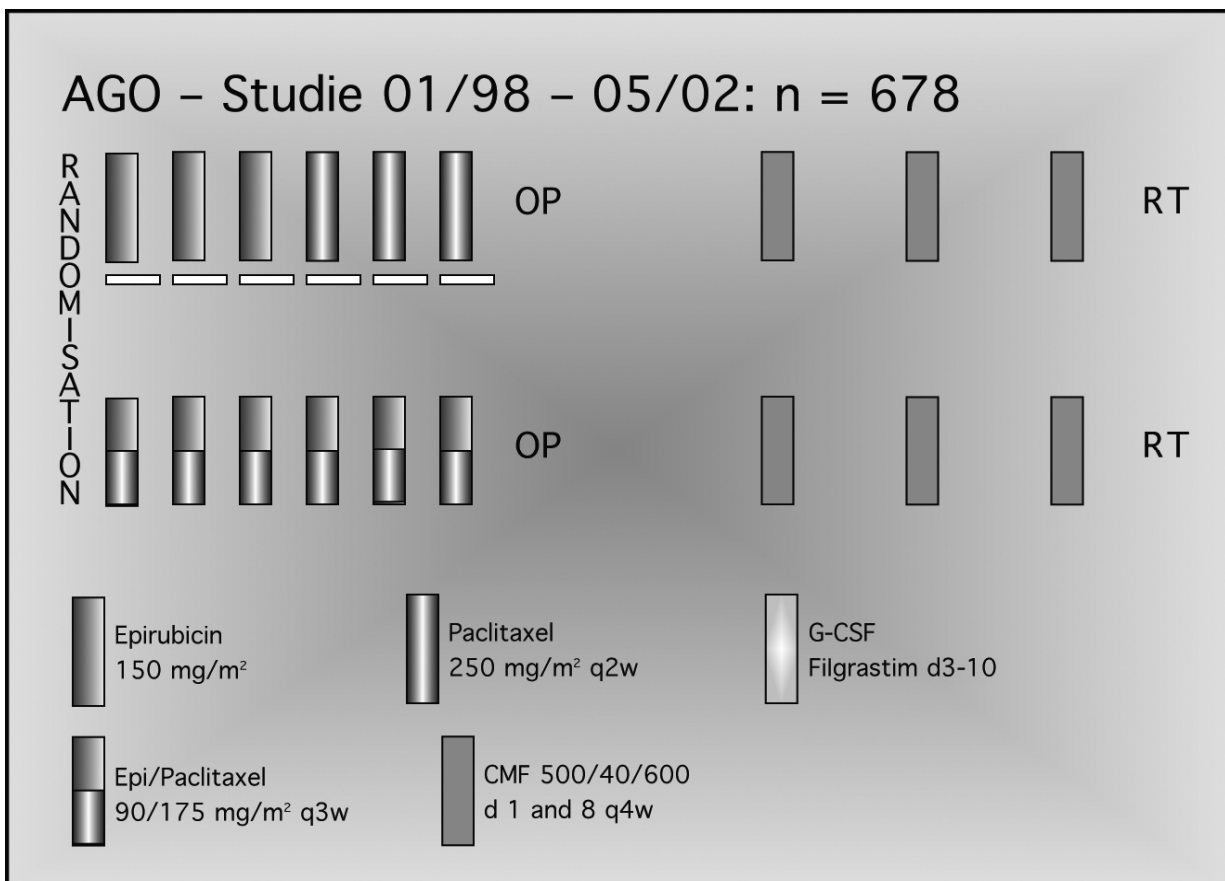
## 2.5. Rationale für die AGO-Studie

Der Einfluss einer präoperativen Applikation auf die Effektivität der Chemotherapie war Gegenstand der NSABP-B18-Studie und wurde in drei großen internationalen Studien weiter untersucht (NSABP-B27, Milan Trial, EORTC- Studie). Als gesichert galt die Gleichwertigkeit der neoadjuvanten Therapien gegenüber der adjuvanten Therapie. In dieser

Studie sollte daher nicht eine neoadjuvante mit einer adjuvanten Therapie verglichen werden, vielmehr sollten innovative Konzepte aus der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in die neoadjuvante Therapie eingehen und in einem randomisierten Vergleich untereinander bewertet werden. Paclitaxel und Epirubicin gelten als die bislang effektivsten Substanzen in der Therapie des Mammakarzinoms. In dieser Studie sollte die Effektivität einer Dosisintensivierung in der neoadjuvanten Therapie untersucht werden. Die Steigerung der Dosisintensität wurde durch eine Erhöhung der Absolutdosis pro Zyklus, durch eine Verkürzung des Zyklusintervalles und durch die sequentielle Applikation der Medikamente erreicht.

## 2.6. Studiendesign

**Abbildung 1: Studiendesign**



## 2.7. Pathologisches und klinisches Staging

### 2.7.1. Untersuchungen vor der Therapie

An allen Patientinnen musste innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn eine umfassende Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt werden. Gewicht, Körpergröße und der Performancestatus nach Karnowsky wurden bestimmt. Eine antikonzeptionelle Beratung wurde, wenn nötig, durchgeführt. Zum Ausschluss von Fernmetastasen wurden ein Röntgen Thorax, eine Oberbauchsonographie und eine Skelettszintigraphie durchgeführt.

Die Primärtumorgröße konnte durch eine Mammographie, eine Mammasonographie oder fakultativ durch eine Kernspintomographie gemessen werden.

Der Primärtumor wurde, soweit es möglich war, durch eine Zeichnung auf der Haut mit Photodokumentation vor neoadjuvanter Therapie markiert. Eine Markierung war jedoch nicht obligatorisch vorgeschrieben. Auch wurde die Markierungsmethode nicht festgelegt, und erfolgte entsprechend den im jeweiligen Zentrum vorhandenen Möglichkeiten.

Zum Ausschluss einer kardialen Vorerkrankung mussten ein EKG und eine Echokardiographie gemacht werden. Es wurde von jeder Patientin ein vollständiges Blutbild abgenommen. Der ECOG-Wert musste  $< 2$  sein, und der WHO-Wert musste 0-1 betragen. Außerdem mussten adäquate Organfunktionen erhalten sein. Definiert wurden sie als: GOT und Bilirubin  $\leq 1,5 \times$  mal oberer Grenzwert, Leukozyten  $\geq 3$  G/l, Neutrophile  $\geq 1$  G/l, Thrombozyten  $\geq 100$  G/l und das Kreatinin im Serum musste  $< 2,0$  mg/dl sein. Die Patientinnen durften keine floride Hepatitis haben.

Die histologische Sicherung sowie die Gewebeasservierung für Zusatzuntersuchungen (z.B. c-erbB-2, p53, Tumorproteasen und Hormonrezeptoren) erfolgten im Regelfall über 3 Stanzbiopsien.

### 2.7.2. Untersuchungen während der Therapie

Während der Therapie wurde in Therapiearm A zweimal wöchentlich ein Differentialblutbild abgenommen. Im Therapiearm B war dagegen eine Blutabnahme pro Woche ausreichend.

Weiterhin wurden die Werte von Bilirubin, ALT, PCHE, CEA und CA 15-3 nach jedem Therapiezyklus kontrolliert. Nach Abschluss der Chemotherapie wurde eine Echokardiographie, eine Mammographie beidseits, eine Mammasonographie und eine Kernspintomographie beidseits zur posttherapeutischen Kontrolle durchgeführt.

Die Patientinnen wurden aufgefordert nach jedem Chemotherapiezyklus einen Lebensqualitätsbogen der EORTC und den WHO-Toxizitätsbogen auszufüllen.

In der postoperativen Therapie mit CMF wurde in beiden Therapiearmen einmal wöchentlich ein Differentialblutbild zur Kontrolle abgenommen.

## 2.8. Chemotherapeutika

**Paclitaxel (Taxol®):** Naturstoff, der aus der Rinde der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* extrahiert wurde, jetzt aber semisynthetisch aus den nachwachsenden Nadeln der *Taxus baccata* hergestellt wird. Paclitaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, die auf zellulärer Ebene die



Assoziation von Mikrotubuli aus Tubulindimeren anregt und die Mikrotubuli stabilisiert, indem es deren Depolymerisation verhindert. Diese Stabilität resultiert in der Inhibition der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die Interphase und die mitotische Zellfunktion essentiell ist. Darüberhinaus induziert Paclitaxel während des gesamten Zellzyklus die Bildung abnormer Mikrotubulinbündel sowie multipler Spindeln während der Mitose.

Die am häufigsten aufgetretenen Toxizitäten sind:

Knochenmarksuppression ( Neutropenie), Hypersensitivitätsreaktionen, Neurotoxizität, Kardiotoxizität, gastrointestinale Toxizität, sowie Alopezie.

Alle Patientinnen erhielten die folgende Prämedikation vor Paclitaxel:

Dexamethason	20 mg i.v.	30 min vor Paclitaxel
Clemastin*	2 mg 1.v.	30 min vor Paclitaxel
Ranitidin*	50 mg i.v.	30 min vor Paclitaxel
5HT3-Antagonist	je nach Substanz	direkt vor Epirubicin

\*andere Substanzen der gleichen Klasse waren ebenfalls möglich

**Epirubicin (Farmorubicin®):** Zytotoxisches Antibiotikum, das aus dem Aminozucker Acosamin besteht, der durch eine Glykosidbindung an C7 an das tetrazyclische Aglykon Doxorubicinom gebunden ist.

Die Muttersubstanz von Epirubicin ist Doxorubicin. Eine häufige nichthämatologische Toxizität von Doxorubicin ist die Kardiotoxizität. Epirubicin zeigt bei vergleichbarer Wirksamkeit eine signifikant niedrigere Kardiotoxizität. Die empfohlene maximale Gesamtdosis von Epirubicin ist beinahe doppelt so hoch wie die von Doxorubicin [51].

Hinzu kommt, dass Epirubicin eine schnellere Clearance als Doxorubicin hat. Die am häufigsten aufgetretenen Toxizitäten sind:

Knochenmarksuppression, Kardiotoxizität, Paravasate und lokale Nekrosen.

Dosismodifikation: Bei Leukozyten  $<2.500/\mu\text{l}$  oder Thrombozyten  $<100.000/\mu\text{l}$  am Tag 13 wurde der Therapiezyklus verschoben, zunächst bis zu einer Woche. Leukozyten und Thrombozyten mussten täglich kontrolliert werden. Die Therapie wurde dann bei einem Anstieg über die Grenzwerte appliziert und durfte maximal um zwei Wochen verschoben werden. Ansonsten musste die Patientin aus der Studie ausgeschlossen werden. Die Epirubicin- oder Paclitaxeldosis wurde nur dann reduziert, wenn die Patientin eine febrile Neutropenie entwickelte (Neutrophile  $<1.000/\mu\text{l}$  und eine Temperatur  $>38,3^{\circ}\text{C}$ ). Die folgenden Zyklen wurden dann um 20% der vorausgegangenen Dosis reduziert. Die Dosis konnte nicht reeskaliert werden. Bei Auftreten einer klinisch relevanten Herzinsuffizienz oder einer persistierenden Arrhythmie wurde die Therapie mit Epirubicin und Paclitaxel nicht fortgeführt. Bei peripherer Neuropathie (Neurotoxizität WHO  $\geq 2$ ) nach Paclitaxel erfolgte eine Dosisreduktion um 20%. Bei Auftreten von Mukositis, Dysphagie und Diarrhoe wurde mit der Applikation des nächsten Zyklus gewartet, bis die Toxizität WHO Grad 2 oder 3 sich auf Grad 1 reduziert hatte. Die Chemotherapie wurde dann in voller Dosierung gegeben. Bei Auftreten einer anderen Toxizität WHO Grad 3 (bis auf Erbrechen, Alopezie, Muskel- und Gelenkschmerzen) wurde in den nachfolgenden Zyklen die Dosis um 20% reduziert.

Im dosisintensivierten Arm erfolgte eine supportive G-CSF-Gabe (tägl. 5  $\mu\text{l}/\text{kg}$  KG) bei Leukozyten  $<2500/\mu\text{l}$  und der nächste Therapiezyklus durfte maximal um 3 Wochen verschoben werden. Der folgende Zyklus wurde unter G-CSF-Schutz appliziert. Bei erneuter hämatologischer Toxizität erfolgte eine Dosisreduktion um 20% im folgenden Zyklus.

## 2.9. Operative Therapie:

Im Therapiearm A erfolgte 2 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus die Primäroperation. Der späteste protokollgerechte Operationszeitpunkt war 4 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus.

Im Therapiearm B fand die Operation frühestens nach 3 Wochen, spätestens aber nach 5 Wochen, statt.

Abhängig vom klinischen und histopathologischen Befund führte man entweder eine brusterhaltende Operation (Tumorexzision, Quadrantektomie) oder eine erweiterte Mastektomie, letztere eventuell auch mit primärer Rekonstruktion durch.

Das Operationsverfahren wurde individuell durch den Operateur ausgewählt und eingesetzt. Indikationen zu den einzelnen Verfahren wurden in den Operationsberichten nicht erwähnt. Voraussetzung war eine onkologisch adäquate Resektion des Tumors.

Bei einer Tumorexzision wird im Gegensatz zu einer Quadrantektomie, bei der ein Viertel der Brustdrüse entfernt wird, nur der Tumor mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand entfernt. Dieser muss für invasive Karzinome größer als 1 mm sein und für das ductale Carcinoma in situ 5-10 mm betragen [80].

Bei der Brusterhaltung sollte der Operateur je nach Tumorlokalisation und Tumorgöße im Verhältnis zum Brustvolumen die Technik mit dem geringsten operativen Aufwand, der geringstmöglichen Narbenbildung, den kleinsten Wundflächen und mit dem potenziell besten ästhetischen Ergebnis auswählen. Gerade um auch bei größeren Tumoren die Anforderungen an die lokale Radikalität einzuhalten und dennoch das

ästhetische Ergebnis zu optimieren, sollten die verschiedenen Möglichkeiten der lokalen Rekonstruktion großzügig eingesetzt werden. Folgende onkoplastische Operationstechniken im Rahmen der brusterhaltenden Chirurgie können zusammengefasst werden:

Tumor- und Hautresektion mit Defektdeckung durch Gewebeverschiebung und Hautmantelanpassung, Tumorresektion oder Quadrantenresektion mit Deckung durch lokale Lappen, Tumorlager-adaptierte Reduktionsplastiken und großräumigere Tumorresektionen (Quadrantektomien, so genannte Teilmastektomien) mit Deckung durch Latissimus-dorsi-Lappen [65] .

Für die Defektdeckung mittels Gewebeverschiebung existiert keine einheitliche Terminologie. Bei einem Schwenklappen beispielsweise wird der durch die Tumorresektion entstandene Defekt korrigiert, indem der kranial und kaudal zur Tumorhöhle liegende Drüsenanteil von der Faszie des Musculus pectoralis major und von der Haut präpariert wird. Die so mobilisierten Drüsenanteile werden dann in den Defekt eingeschwenkt und mit resorbierbaren Einzelknopfnähten mit versenkten Knoten adaptiert [80].

Die Axilladisektion Level 1 und 2 war obligat. Alle Patientinnen erhielten also eine klassische vollständige Axilladisektion. Die Sentinel Node Biopsie nach PST wird erst bei zukünftigen Studienprotokollen (GeparQuinto und Femzone) im Jahre 2008 berücksichtigt.

Perioperativ erfolgte eine Antibiotikaprophylaxe für 3 Tage.

## **2.10. Postoperative Therapie:**

Postoperativ wurden sowohl bei nodal positiven als auch bei nodal negativen Patientinnen dreimal alle vier Wochen 1 Zyklus CMF 500/40/600 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 8 verabreicht. Je nach Befinden konnte mit dieser Chemotherapie 1 bis 4 Wochen postoperativ begonnen werden.

Dosismodifikation: Sollte im Herzecho der Woche 12 eine Reduktion um mehr als 25 % des Ausgangswertes festgestellt werden, erfolgte postoperativ keine CMF-Therapie. Bei Leukozyten < 2500/µl erfolgte eine supportive G-CSF-Gabe (tägl. 5 µl/kg KG) und der nächste CMF-Zyklus wurde bis zum Erreichen der unteren Grenzwerte verschoben. Eine Verschiebung der postoperativen Chemotherapie wurde um bis zu 4 Wochen erlaubt. Der folgende CMF-Zyklus wurde unter G-CSF-Schutz appliziert. Bei erneuter hämatologischer Toxizität erfolgte eine Dosisreduktion von 20 % im folgenden Zyklus.

## **2.11. Adjuvante Strahlentherapie:**

Die Strahlentherapie fand bei allen Patientinnen im Anschluss an die postoperative Chemotherapie statt.

Die Axilla wurde standardmäßig nicht bestrahlt.

Als Kriterium für die Radiatio der supra- und infraclavikulären Lymphabflusswege bei nodal positiven Patientinnen gilt der Befall kranio-medial gelegener axillärer Lymphknoten, da in diesen Fällen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in die supraklavikulären Lymphknoten anzunehmen ist. Bei einem Befall von mehr als 4 axillären

Lymphknoten wird zur Verminderung der lokoregionären Rezidivrate die Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten empfohlen [89]. Aus diesem Grund war eine Radiatio der supra- und infraclavikulären Lymphabflusswege bei dem Risikokollektiv der Studie indiziert.

Die mediastinale Region wurde nicht bestrahlt, da eine Kumulation der kardialen Toxizität durch die Kombination radiogener und chemotherapeutischer Noxen nicht auszuschließen war.

Patientinnen mit brusterhaltendem Vorgehen wurden homogen im Bereich der Restbrust und mit einem Boost im Bereich des Primärtumors in ortsüblicher Weise z. B. 56 Gy bestrahlt. Nach erweiterter Mastektomie musste keine Bestrahlung der Thoraxwand durchgeführt werden. In Ausnahmefällen wurde bei brustwandnahe Sitz mit Infiltration der Pectoralisfaszie nach Rücksprache mit dem Studienzentrum eine Strahlentherapie durchgeführt.

## **2.12. Endokrine Therapie:**

Post- und prämenopausale Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren erhielten in beiden Studienarmen 5 Jahre Tamoxifen 20-30 mg/Tag. Nach Abschluss der Chemotherapie wurde in beiden Studienarmen mit der antihormonellen Therapie in Form von Tamoxifen begonnen. Bei Patientinnen unter 50 Jahren sollte vierteljährlich eine Kontrolle des Hormonstatus mit Bestimmung von FSH und E2 erfolgen. Bei Auftreten einer erneuten Periode oder prämenopausaler Hormonwerte unter Tamoxifen wurde zusätzlich eine GnRH-Analoga-Therapie über 2 Jahre durchgeführt.

## **2.13. Vorzeitiger Therapieabbruch**

Die Therapie wurde bei neu auftretenden Krankheiten, bei nicht akzeptabler Toxizität, auf besonderen Wunsch der Patientin und bei Schwangerschaft abgebrochen. Eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz oder eine persistierende Arrhythmie führten ebenfalls zum Therapieabbruch.

## **2.14. Datenmanagement und Statistik**

### **2.14.1. Datenmanagement**

Die gesamten Daten der Studie wurden zur statistischen Auswertung in speziell dafür entwickelte Dokumentationsbögen eingetragen. Sie wurden zentral gesammelt und in dem Statistikbüro „Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH“ (WISP), Geschäftsführer Dr. Axel Hinke, ausgewertet. Die Daten dieser Untersuchung über die Operationen nach neoadjuvanter Chemotherapie wurden den Dokumentationsbögen „Operative Therapie“ Seite 1 und 2, sowie den Operations- und Histologieberichten aus den einzelnen Kliniken entnommen. Zusätzlich waren Arztbriefe vorhanden. Auf dem Dokumentationsbogen wurden unter anderem die Art der Operation sowie die Nachresektionen erfasst. Die Patientinnen mussten schriftlich ihr Einverständnis geben, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert wurden. Beim Grosshaderner Kollektiv wurden die Daten und Informationen den Krankenakten sowie archivierten Unterlagen des Klinikums entnommen. Für die Erhebung der Follow-up-

Untersuchung des Grosshaderner Teilkollektivs wurden die Patientinnen oder deren Angehörige telefonisch befragt.

Alle Daten wurden zur weiteren Bearbeitung in das Microsoftprogramm Excel eingegeben. Ende der Datenerfassung war Dezember 2003.

### **2.14.2. Fragestellung und Hypothesen**

Im Rahmen der AGO-Studie sollte primär die Frage beantwortet werden, ob eine dosisintensivierte, intervallverkürzte Chemotherapie mit Epirubicin und Paclitaxel als Sequenz der bisherigen Standardapplikation bestehend aus Epirubicin in Kombination mit Paclitaxel als neoadjuvante Therapie bei Mammakarzinompatientinnen mit großem Primärtumor überlegen ist. Beurteilungskriterium war hierbei die histologische Komplettremissionsrate.

Die vorliegende Untersuchung befasst sich vor allem mit der operativen Therapie nach neoadjuvanter Chemotherapie. Die Rate an brusterhaltenden Therapien in beiden Studienarmen ist sekundäres Zielkriterium der Studie.

H0: BET-Rate( sequentielle Therapie)  $\leq$  BET-Rate( Standardapplikation)

H1: BET-Rate( sequentielle Therapie)  $>$  BET-Rate( Standardapplikation)  
(BET-Rate: Rate an brusterhaltenden Therapien)



Die restlichen Untersuchungsparameter wurden unabhängig von dem jeweiligen Chemotherapiearm untersucht. Hier war die Frage nach der absoluten Anzahl an Rekonstruktionen, sekundären Eingriffen und Komplikationen ausschlaggebend.

### **2.14.3. Fallzahlkalkulation**

In der aktuellen Literatur zu diesem Thema wird beim Mammakarzinom mit großem Primärtumor von klinischen Komplettremissionen in etwa 30 bis 40 % der Fälle unter einer konventionellen Chemotherapie berichtet. Allerdings geht man nur von 5 % histopathologischen Komplettremissionen aus.

Um beim Vergleich der Studienarme eine Verbesserung der Rate histopathologischer Vollremissionen durch die intensivierete sequentielle Chemotherapie von 5 % auf 15 % signifikant nachweisen zu können, ist eine Fallzahl von  $n = 130$  auswertbaren Patientinnen pro Therapiearm erforderlich (d.h. insgesamt 260). Diese Kalkulation basiert auf folgenden Rahmenbedingungen:

- Das Risiko, bei tatsächlich fehlender Überlegenheit der experimentellen Chemotherapie, diese Überlegenheit fälschlicherweise zu behaupten ( $\alpha$ -Fehler) beträgt 5 %.
- Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Überlegenheit gegenüber der Standard-Therapie zu erkennen, beträgt 80 % (Power,  $1 - \beta$ -Fehler).
- Vorliegen eines bewertbaren Response-Befundes bei jedem Patienten.

#### **2.14.4. Auswertungskategorien der Patientinnen**

Patientinnen, bei denen ein grober Verstoß gegen die Aufnahmekriterien vorlag („non-eligible“), wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Über diese Fälle wurde lediglich kasuistisch berichtet.

Alle übrigen Patientinnen flossen im Sinne einer „Intention-to-treat-Analyse“ in die Bewertung des primären Zielkriteriums ein. In einer zweiten Analyse („According-to-Protocol“) wurden nur diejenigen Patientinnen einbezogen, die die präoperative Chemotherapie gemäß Protokoll durchlaufen haben.

Alle Patientinnen, die mindestens einen Therapiezyklus gemäß Protokoll durchlaufen haben, sind bezüglich der Toxizität ausgewertet worden.

#### **2.14.5. Statistische Verfahren**

Das primäre Zielkriterium wurde konfirmativ analysiert, wobei ein Gesamtniveau von global  $p < 0,05$  als signifikant angesehen wurde.

Die Analyse aller übrigen Parameter erfolgte deskriptiv bzw. explorativ. Bei gegebenenfalls zwecks Hypothesengenerierung durchgeführten statistischen Tests wurden explizite p-Werte angegeben. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus in Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse wurde in der Regel nicht vorgenommen, so dass die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen  $\alpha$ -Fehler reflektieren.

In der Regel wurden zweiseitige Tests durchgeführt. War dies nicht der Fall, so wurde es an entsprechender Stelle erwähnt. Die Eignung der

---

ausgewählten Tests konnte nach der Erfassung der Daten überprüft und bestätigt werden.

Die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten wurden auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Traten größere Unterschiede bei prognostisch relevanten Variablen auf, wurde die statistische Analyse modifiziert, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu erhalten.

Folgende Tests wurden zum Vergleich von klinischen und histologischen Responseraten, den Rezidiv- bzw. Mortalitätsraten sowie der Häufigkeit von Nebenwirkungen angewendet:

Fisher`s Exact Test, der  $\chi^2$ -Test oder der Mantel-Haenszel-Test (bzw. Trendtest von Cochran-Armitage). Mit dem Wilcoxon-Test wurden die Zwischengruppenvergleiche durchgeführt. Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Erfassungszeitpunkten wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Datenstatus/ Auswertbarkeit**

Von den 679 in die Studie randomisierten Patientinnen lagen bei 3 Patientinnen Verstöße gegen die Aufnahmekriterien vor und sie wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei diesen Patientinnen wurden die Metastasen, die bereits vor der Randomisation vorhanden waren, erst nach der Randomisation diagnostiziert. Alle sonstigen Protokollverstöße führten nicht zum Studienausschluss der Patientin, aber teilweise zum Ausschluss aus einzelnen Analysen. Dem Studienzentrum liegt von 8 Patientinnen gänzlich keine Dokumentation vor. Die Ersterhebung und der Therapieabschluss sind von allen 668 Patientinnen dokumentiert.

##### Patientinnenzahl für primäres Zielkriterium:

Fünf Patientinnen haben keine primär systemische Therapie erhalten, weil sie die Studie bereits kurz nach der Randomisation abgebrochen haben. Zwei Patientinnen haben die Zyklen ohne Dokumentation erhalten, und mussten deswegen von der Auswertung ausgeschlossen werden. Schließlich wurden 3 Patientinnen in der anderen als der randomisierten Gruppe behandelt und deshalb von der Auswertung der Therapie ausgeschlossen. So konnten bezüglich des primären Zielkriteriums nur 658 Patientinnen ausgewertet werden.

---

### Patientinnenzahl für die operative Therapie nach neoadjuvanter Chemotherapie:

Von den 668 Patientinnen, bei denen die Ersterhebung und der Therapieabschluss dokumentiert worden sind, haben fünf Patientinnen, wie zuvor berichtet, die Studie vor Beginn der Chemotherapie abgebrochen, zwei Patientinnen haben zwar alle Zyklen erhalten, aber die Dokumentation darüber war fehlerhaft (Patientinnen-Nummern: 502 und 3607), drei Patientinnen (Patientinnen-Nummern: 602, 2102 und 2834) wurden in der anderen als der randomisierten Gruppe behandelt und deshalb von der Auswertung ausgeschlossen. Die Patientinnen-Nummer wurden bei der Randomisation studienzentrumsabhängig vergeben. 23 Patientinnen haben laut diesen Bögen vor der Operation abgebrochen und drei Patientinnen haben eine Operation abgelehnt. Es verbleiben 632 Patientinnen, die bezüglich der operativen Therapie ausgewertet werden konnten.

### Anzahl der Patientinnen für die Analyse der Details der Operationen:

Von den 668 Patientinnen, bei denen die Ersterhebung und der Therapieabschluss dokumentiert worden sind, fehlen die Daten von 31 Patientinnen aus oben genannten Gründen, wobei die Daten der Patientinnen mit den Nummern 502, 3607, 602, 2102 und 2834 trotz der oben genannten Gründe für diese Detailanalysen verwendet wurden.

Dem Studienzentrum liegen von 65 Patientinnen keine näheren Informationen über die Operation vor, so dass detaillierte Daten zur Operation von 572 Patientinnen ausgewertet wurden. Hinzu kommen die Daten von 16 Patientinnen mit beidseitigem Mammakarzinom, die doppelt gewertet wurden, da jede Seite einzeln betrachtet wurde. Außerdem konnten die Operationsdaten von 2 weiteren Patientinnen, die eigentlich

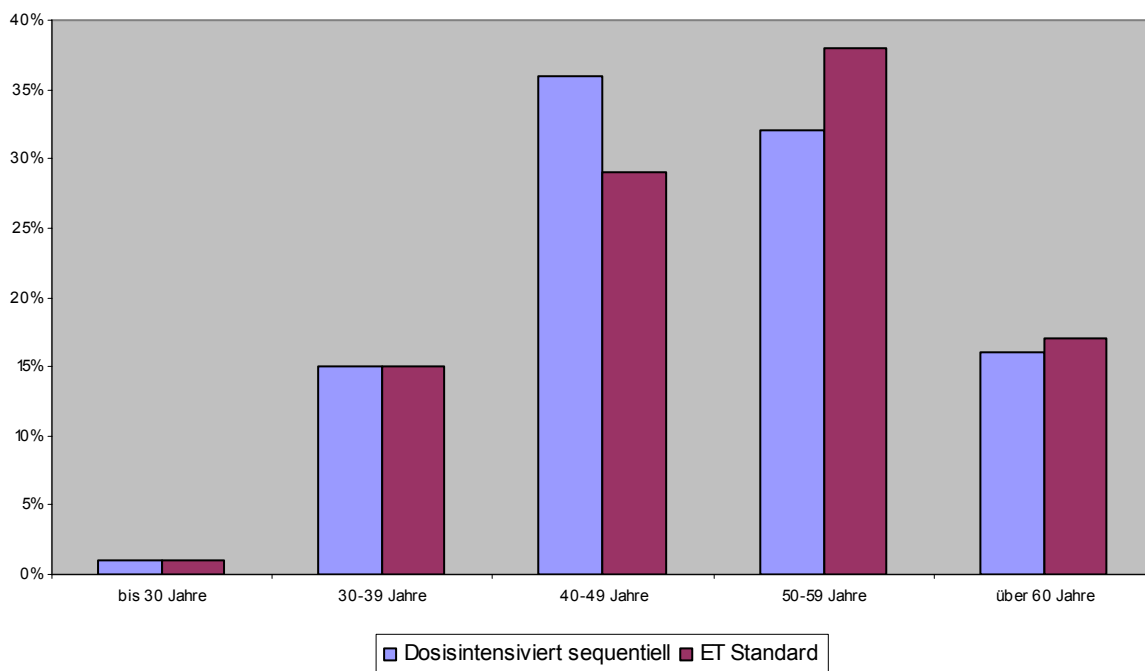
als „non-eligible“ ausgeschlossen wurden, für die Auswertung der Details verwendet und mit in die Auswertung eingeschlossen werden. Insgesamt umfasst die Gruppe somit 590 Patientinnen.

<b>Kategorie</b>	<b>dosisintensiviert sequentiell</b>	<b>ET Standard</b>	<b>Gesamt</b>
randomisiert	337	342	679
nicht dokumentiert	2	6	8
non-eligible	2	1	3
auswertbar	333	335	668
bezügl. ...			
Ersterhebung	333	335	668
neoadjuvante Zyklen	328	330	658
Operationen	310	322	632
Operationdetails	289	301	590
Therapieabschluss	333	335	668

**Tabelle 1: Patientinnenkollektive mit Auswertungskategorien in den beiden Randomisationsarmen**

### **3.2. Altersverteilung**

Die Patientinnen mussten zwischen 18 und 65 Jahre alt sein, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Die meisten Patientinnen waren zwischen 40 und 60 Jahre alt. Die Altersverteilung ergab sich aufgrund dieser Altersbegrenzung mit einem Mittelwert von fast 50 Jahren (siehe Tab. 2). Abb. 2 zeigt den geringen Anteil von Patientinnen unter 30 Jahren.

**Abbildung 2: Altersverteilung (n=668)**

	dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	333	335	668
Mittelwert ± SD	49,1 ± 9,2	50,2 ± 9	49,7 ± 9,1
Median	49	51	50
Quartile	43-57	44-58	43-57
Range	27-66	26-66	26-66
< 30 J.	3 (1%)	3 (1%)	6 (1%)
30-39 J.	50 (15%)	49 (15%)	99 (15%)
40-49 J.	121 (36%)	98 (29%)	219 (33%)
50-59 J.	107 (32%)	128 (38%)	235 (35%)
≥ 60 J.	52 (16%)	57 (17%)	109 (16%)

**Tabelle 2: Altersverteilung der Patientinnen in den beiden Randomisationsarmen.**

### 3.3. Stratum

15 % der Patientinnen wurden mit einem inflammatorischen Mammakarzinom und 85 % mit einem Tumor  $\geq 3$  cm in die Studie eingeschlossen.

	dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	333	335	668
$\geq 3$ cm	285 (86%)	282 (84%)	567 (85%)
inflammatorisch	48 (14%)	53 (16%)	101 (15%)

**Tabelle 3: Verteilung des Stratums inflammatorisches Mammakarzinom und Tumor  $\geq 3$  cm**

### 3.4. Vorgesehene OP-Maßnahme ohne neoadjuvante Therapie

Der behandelnde Arzt wurde dazu aufgefordert, sich vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie festzulegen, ob er zu diesem Zeitpunkt eine Mastektomie oder eine brusterhaltende Operation durchführen würde. Die Kriterien hierfür wurden vom behandelnden Arzt selbst festgelegt. Bei 74 % der Patientinnen wurde ohne neoadjuvante Chemotherapie eine Mastektomie geplant. Bei zehn Patientinnen wurden keine Angaben zur geplanten Therapie gemacht.

	brusterhaltende Therapie	erweiterte Mastektomie	Gesamt
Geplante Operation	159 (26%)	463 (74%)	622

**Tabelle 4: Vorgesehene OP-Maßnahme ohne neoadjuvante Therapie**



### 3.5. Klinisches Tumorstadium

52 % der Patientinnen hatten bei Aufnahme einen Tumor mit dem Stadium T2. Einen Lymphknotenstatus von N1 hatten 47 % der Patientinnen.

Bei 3 Patientinnen wurde ein Stadium T1 aufgrund von Größenangaben  $\leq$  2 cm in den bildgebenden Verfahren angegeben. Diese fielen deutlich kleiner aus als der Tastbefund, der jedoch ausschlaggebend für den Einschluss in die Studie war. Bei 12 Patientinnen wurde als Stadium TX oder gar nichts angegeben. Hierbei handelt es sich um vier inflammatorische Karzinome, ein multifokales Karzinom, eine Patientin mit „Fremdaufnahmen ohne Größenangaben“ und sechs Patientinnen mit unbekanntem bzw. nicht erhobenem Stadium bzw. Nodalstatus trotz vorhandener Größenangaben. Auswertbar sind aus diesem Grund die Daten von 662 Patientinnen.

	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
<b>T-Stadium</b>			
n	330	332	662
T1	1 (0%)	2 (1%)	3 (0%)
T2	182 (55%)	164 (49%)	346 (52%)
T3	88 (27%)	102 (31%)	190 (29%)
T4	59 (18%)	58 (17%)	117 (18%)
TX		6 (2%)	6 (1%)
<b>Nodalstatus</b>			
n	329	331	660
N0	113 (34%)	108 (33%)	221 (33%)
N1	153 (47%)	155 (47%)	308 (47%)
N2	22 (7%)	23 (7%)	45 (7%)
N3	-	1 (0%)	1 (0%)
NX	41 (12%)	44 (13%)	85 (13%)

**Tabelle 5: Klinisches Tumorstadium und Nodalstatus bei Aufnahme**

### 3.6. Primärtumorgröße

Die Primärtumorgröße wurde mit 3 bildgebenden Verfahren erfasst. Nicht alle Verfahren wurden bei jeder Frau angewendet. Bei 152 Patientinnen liegen Daten zu allen 3 Methoden vor. Am häufigsten wurde eine Sonographie durchgeführt (84 %). Eine Mammographie erhielten ebenfalls sehr viele Patientinnen (67 %), während die Kernspintomographie zu dieser Zeit seltener eingesetzt wurde (38 %). Für die Auswertung dieses Merkmals wurde jeweils die größere der beiden angegebenen Dimensionen je Messmethode genommen.

<b>Sonographie</b>	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	278	281	559
Mittelwert ± SD	3,8 ± 1,8	3,9 ± 2,4	3,8 ± 2,1
Median	3,5	3,5	3,5
Quartile	2,8-4,4	2,7-4,5	2,8-4,4
Range	0,9-14	1-28 <sup>1</sup>	0,9-28 <sup>1</sup>
<b>Mammographie</b>	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	231	215	446
Mittelwert ± SD	3,9 ± 1,7	4,1 ± 2,2	4 ± 2
Median	3,5	3,8	3,6
Quartile	3-4,8	3-5	3-5
Range	0 <sup>2</sup> -12	0 <sup>2</sup> -13,5	0 <sup>2</sup> -13,5
<b>Kernspintomographie</b>	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	132	121	253
Mittelwert ± SD	4,3 ± 1,8	4,4 ± 1,8	4,4 ± 1,8
Median	4	4	4
Quartile	3-5	3-5	3-5
Range	1-10	1-10	1-10

**Tabelle 6: Primäre Tumorgröße [in cm]**

(<sup>1</sup> Patientin mit Zitat: „monströsen Ausmaßen, technisch nicht darstellbar“)

<sup>2</sup> Drei Patientinnen weisen keinen mammographischen Befund auf)

Wie man Tabelle 6 entnehmen kann, führten die Sonographie und die Mammographie bei Median und Mittelwert zu nahezu identischen Ergebnissen, während diese Werte bei der Kernspintomographie um jeweils etwa einen halben Zentimeter größer ausfielen.

### 3.7. Pathologisches Tumorstadium

Dem initialen klinischen Befund großer Tumoren (T3/4) bei 47 % der Patientinnen (Tabelle 5), stand ein entsprechender pathologischer Befund in nur 18 % der Fälle gegenüber (Tabelle 7). Bei insgesamt 24 Patientinnen (4 %) konnte nur noch ein pTis- Stadium festgestellt werden. Einen pathologisch nodal-negativen Status wiesen insgesamt 46 % der Patientinnen auf.

	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
<b>T-Stadium</b>			
n	305	319	624
ypT0	42(14%)	22(7%)	64(10%)
ypTis	13(4%)	11(3%)	24(4%)
ypT1	112(37%)	96(30%)	208(33%)
ypT2	86(28%)	121(38%)	207(33%)
ypT3	31(10%)	43(13%)	74(12%)
ypT4	17(6%)	20(6%)	37(6%)
ypTX	4(1%)	6(2%)	10(2%)
<b>Nodalstatus</b>			
n	304	319	624
ypN0	149(49%)	135(42%)	284(46%)
ypN1	144(47%)	166(52%)	310(50%)
ypN2	8(3%)	14(4%)	22(4%)
ypNX	3(1%)	4(1%)	7(1%)

**Tabelle 7: Pathologisches Tumorstadium**

### 3.8. Lymphknotenstatus

Die Anzahl untersuchter Lymphknoten war in beiden Armen gleich (Median: 16). Insgesamt waren im Mittel 19 % der untersuchten Lymphknoten vom Tumor befallen. Tabelle 8 zeigt die Häufigkeiten einzelner Gruppen.

	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
<b>Anzahl untersuchter Lymphknoten</b>			
n	305	318	623
1- 5	2(1%)	2(1%)	4(1%)
6- 10	36(12%)	27(8%)	63(10%)
11- 15	114(37%)	102(32%)	216(35%)
16- 20	69(23%)	101(32%)	170(27%)
21- 30	78(26%)	72(23%)	150(24%)
>30	6(2%)	14(4%)	20(3%)
<b>Anzahl positiver Lymphknoten</b>			
n	306	319	625
0	151(49%)	137(43%)	288(46%)
1- 3	75(25%)	81(25%)	156(25%)
4- 9	54(18%)	61(19%)	115(18%)
>10	26(8%)	40(13%)	66(11%)
<b>Anteil positive an untersuchten Lymphknoten in %</b>			
n	305	317	622
0%	150(49%)	135(43%)	285(46%)
1-10%	39(13%)	35(11%)	74(12%)
11-25%	38(12%)	60(19%)	98(16%)
26-50%	38(12%)	42(13%)	80(13%)
51-75%	21(7%)	24(8%)	45(7%)
76-100%	19(6%)	21(7%)	40(6%)

**Tabelle 8: Untersuchte und positive Lymphknoten**

### 3.9. Grading in der Stanzbiopsie

Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen wurden 3- 4 Stanzbiopsien durchgeführt, der Median lag bei drei Stanzzyllindern. Bei 4 Patientinnen wurden keine Stanzbiopsien, sondern stattdessen diagnostische Exzisionen oder Inzisionsbiopsien durchgeführt.

Zum Malignitätsgrad fehlt bei 14 % der Patientinnen die Angabe, das bedeutet es wurde keine Untersuchung des Differenzierungsgrades durchgeführt.

	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	282	292	574
G1	10(4%)	7(2%)	17(3%)
G2	144(51%)	161(55%)	305(53%)
G3	128(45%)	124(42%)	252(44%)

**Tabelle 9: Grading in der Stanzbiopsie**

### 3.10. Grading im Operationsgut

Das Ergebnis des Gratings im Operationsgut wies in der Verteilung nur unerheblich von den Befunden der Stanzbiopsie (Tabelle 9) ab. In diese Analyse sind nur die 536 Patientinnen ohne pT0 oder pTis eingegangen, davon lagen bei 485 Patientinnen Angaben zum Grading vor.

	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	218	267	485
G1	7(3%)	8(3%)	15(3%)
G2	108(50%)	137(51%)	245(51%)
G3	103(47%)	122(46%)	225(46%)

**Tabelle 10: Grading im Operationsgut**

### 3.11. Hormonrezeptorstatus im Operationsgut im Vergleich zum Ausgangsbefund der Stanzbiopsie

Insgesamt 66 % aller Patientinnen weisen einen ER- und/oder PR-positiven Hormonrezeptorstatus (HR- Status) ermittelt aus dem OP-Resektat auf. Es waren kaum Veränderungen zum Status bei Erstdiagnose zu verzeichnen, was sich auch im direkten Vergleich des Status bei Ausgangsbefund und bei der Operation zeigte (Tabelle 11). Immerhin waren gemäß der pathologischen Untersuchung 16 % der zunächst rezeptor-negativen Patientinnen nach der neoadjuvanten Therapie rezeptor-positiv.

	Ausgangsbefund		
nach OP	positiv	negativ	Gesamt
n	274	129	403
positiv	245(89%)	20(16%)	265(66%)
negativ	29(11%)	109(84%)	138(34%)

**Tabelle 11: HR- Status bei OP im Vergleich zum Ausgangsbefund**

### 3.12. Neoadjuvante Therapie

Drei Patientinnen wurden mit der anderen Therapie behandelt, als der laut Randomisation für sie vorgesehenen: eine Patientin wurde in Arm B randomisiert, erhielt aber Therapie A und zwei Patientinnen, die in Arm A randomisiert waren erhielten Therapie B. Diese Patientinnen wurden von allen Auswertungen zur neoadjuvanten Therapie ausgeschlossen. Zwei Patientinnen haben die Zyklen ohne Dokumentation erhalten, und mussten deswegen von der Auswertung ausgeschlossen werden.

	Dosisintensiviert sequentiell	ET Standard
n	331	334
0 Zyklen*	3 (1%)	2 (1%)
1 Zyklus	6 (2%)	4 (1%)
2 Zyklen	10 (3%)	6 (2%)
3 Zyklen	4 (1%)	4 (1%)
4 Zyklen	11 (3%)	318 95%)
5 Zyklen	13 (4%)	
6 Zyklen	284 (86%)	
n	331	334
Mittelwert ± SD	5.6 ± 1.2	3.9 ± 0.5
Median	6	4
Quartile	6-6	4-4
Range	0-6	0-4

**Tabelle 12: Anzahl neoadjuvanter Zyklen pro Patientin**  
(\*5 Pat. haben vor Therapiebeginn abgebrochen)

Für alle übrigen Patientinnen beschreibt Tabelle 12 die Anzahl erhaltener Zyklen pro Patientin. Fünf Patientinnen haben vor Therapiebeginn abgebrochen. Insgesamt wurden 3133 neoadjuvante Therapiezyklen (1844 in Arm A und 1289 in B) von 658 Patientinnen dokumentiert und ausgewertet.

### 3.13. Operative Therapie

#### 3.13.1. Primäre Operation

Nach der neoadjuvanten Chemotherapie konnte zunächst bei insgesamt 58 % der Patientinnen eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Hierzu zählen eine Tumorexzision bzw. weite Exzision und eine Quadrantektomie. Es zeigt sich ein schwach signifikanter Unterschied zugunsten des sequentiellen Armes mit 63 versus 54 % ( $p= 0,036$ , Fisher`s exact test;  $p= 0,044$ ,  $\chi^2$ -Test, asymptotisch, Yates-Korrektur).

	dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	310	322	632
Tumorexzision	116 (37%)	96 (30%)	212(34%)
Quadrantektomie	78 (25%)	79 (25%)	157(24%)
erweiterte Mastektomie	116 (37%)	147 (46%)	263 (42%)

**Tabelle 13: Art der Operation (einschließlich inflammatorischer Mammakarzinome)**

In Tabelle 14 wird die Gruppe der Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom gesondert dargestellt. Die Mastektomierate ist mit 75 % deutlich höher. Erwähnenswert ist dennoch die Rate an brusterhaltenden Operationen von insgesamt 25 % bei diesem Patientinnenkollektiv.



	dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	42	51	93
Tumorexzision	6 (14%)	7 (14%)	13 (14%)
Quadrantektomie	3 (7%)	7 (14%)	10 (11%)
erweiterte Mastektomie	33(79%)	37 (73%)	70 (75%)

**Tabelle 14: Art der OP bei inflammatorischem Mammakarzinom**

### 3.13.2. Nachresektionen

Die Beurteilung der Schnittränder des Tumors im Schnellschnitt besitzt nur eine eingeschränkte Aussagekraft. So musste zum Teil eine Nachresektion, also ein zweiter operativer Eingriff, durchgeführt werden, um den Tumor sicher im Gesunden zu entfernen. Bei insgesamt 627 Patientinnen wurden Angaben zur Nachresektion gemacht. Insgesamt war bei 72 Patientinnen (11 %) nach BET eine Nachresektion erforderlich. Bei 32 Frauen kam es zu einer erneuten brusterhaltenden Operation, während bei 39 Patientinnen eine sekundäre Mastektomie durchgeführt werden musste. Bei einer Patientin versuchte man zwar in den ersten beiden Operationen die Brust zu erhalten, musste aber letztendlich im dritten Ansatz eine Mastektomie durchführen.

	dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	308	319	627
Nein	273 (89%)	282 (88%)	555 (89%)
Ja	35 (11%)	37 (12%)	72 (11%)

**Tabelle 15: Nachresektionen**

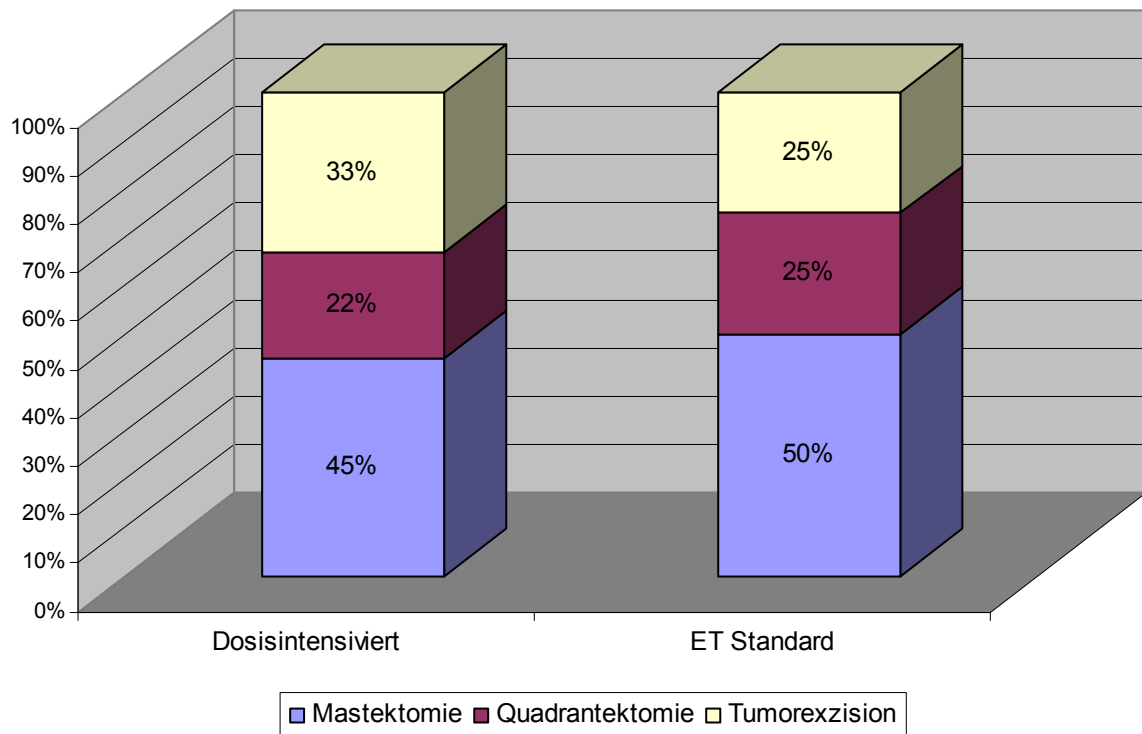
### 3.13.3. Art der Operation inklusive der Nachresektion

Berücksichtigt man die sekundären Eingriffe, betrug die Rate an brusterhaltender Therapie nur noch 52 %. Sekundäre Mastektomien waren mit 25 Fällen im sequentiellen Arm häufiger als im Arm B mit 15 Fällen. Bei Berücksichtigung nachfolgender operativer Maßnahmen schmilzt der Unterschied bezüglich der brusterhaltenden Therapierate zwischen den beiden Armen auf eine nicht mehr signifikante Differenz von 5 % zusammen (55 vs. 50 %,  $p= 0,23$ , Fisher`s exact test;  $p= 0,26$ ,  $\chi^2$ -Test, asymptotisch, Yates-Korrektur).

	dosisintensiviert sequentiell	ET Standard	Gesamt
n	310	322	632
Tumorexzision	102 (33%)	81 (25%)	183 (29%)
Quadrantektomie	67 (22%)	79 (25%)	146 (23%)
erweiterte Mastektomie	141 (45%)	162 (50%)	303 (48%)

**Tabelle 16: Endgültige Art der Operation**

**Abbildung 3: Endgültiges Operationsverfahren**



### 3.13.4. Wechsel der Indikation zur Brusterhaltung/Mastektomie nach PST

Bei insgesamt 622 Patientinnen wurde das initial geplante Operationsverfahren vor Beginn der Chemotherapie angegeben und dokumentiert.

Tabelle 17 kann man entnehmen, dass über 50 % der Frauen (242), bei denen ohne neoadjuvante Therapie eine Mastektomie durchgeführt worden wäre, brusterhaltend therapiert werden konnten. Allerdings musste bei 25 % der Patientinnen (39), die initial für eine Brusterhaltung vorgesehen waren, eine Mastektomie durchgeführt werden.

Geplante Therapie / durch- geführte Therapie	brusterhaltende Therapie:  n= 159	erweiterte Mastektomie:  n= 463	Gesamt:  n= 622
brusterhaltende Therapie	120 (75%)	242 (52%)	362 (58%)
erweiterte Mastektomie	39 (25%)	221 (48%)	260 (42%)

**Tabelle 17: Art der Operation versus geplante Operation ohne PST**

### 3.13.5. Art der OP in Abhängigkeit von der prätherapeutischen Tumorgroße

Die Operationsart korrelierte mit der initialen Tumorgroße. Bei den größeren Tumoren (> 5 cm) wurden verhältnismäßig mehr Patientinnen mastektomiert, während bei Patientinnen mit Tumoren unter 5 cm häufiger eine brusterhaltende Operation durchgeführt wurde.

Anhand der Sonographie wurde die initiale Tumorgroße bestimmt. Gab es keinen Sonographiebefund, wurde die gemessene Größe aus Mammographie oder Kernspintomographie verwendet. So konnte bei insgesamt 596 Patientinnen die initiale Tumorgroße nachvollzogen werden. Die Einteilung der Tumorgroßen ist an die pTNM - Klassifikation angelehnt.

	brusterhaltende Therapie	erweiterte Mastektomie	Gesamt
n	363	233	596
3 cm	98(27%)	50(21%)	148(25%)
3-4,9 cm	201(55%)	113(48%)	314(53%)
5-7,9 cm	56(15%)	47(20%)	103(17%)
=8cm	8(3%)	23(10%)	31(5%)

**Tabelle 18: Art der Operation in Abhängigkeit von der initialen Tumorgroße**

### 3.13.6 Erweiterte Mastektomie und Sofortrekonstruktion nach PST

Bei 28 % aller Patientinnen, die eine primäre Mastektomie erhielten, wurde eine Sofortrekonstruktion durchgeführt.

Folgende Rekonstruktionsverfahren kamen zur Anwendung: ein transversaler M. rectus abdominis-Lappen (TRAM), ein Expander mit geplanter späterer Implantation der endgültigen Prothese, ein M. latissimus dorsi-Lappen (LAT) oder ein LAT in Verbindung mit einem Silikonimplantat.

n	242
TRAM	16
Silikonimplantat	23
LAT + Silikonimplantat	11
LAT	17
Gesamt	67(28%)

**Tabelle 19: Primäre Mastektomie und Sofortrekonstruktionen**

### 3.13.7. Sekundäre Mastektomie und Sofortrekonstruktion nach PST

Bei 41 der 73 Nachresektionen (56 %) wurde eine sekundäre Mastektomie notwendig. Auch bei einer sekundären Mastektomie konnte sicher rekonstruiert werden. Bei 27 % der sekundären Mastektomien wurde eine Simultanrekonstruktion durchgeführt.

n	41
TRAM	3
Silikonimplantat	5
LAT + Silikonimplantat	1
LAT	2
Gesamt	11(27%)

**Tabelle 20: Sekundäre Mastektomie und Sofortrekonstruktion**

### 3.13.8. Onkoplastische Verfahren bei brusterhaltender Therapie

Bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie wurde ebenfalls sehr häufig eine Defektdeckung mittels Onkoplastie durchgeführt. Mit 28 M. latissimus dorsi-Lappenplastiken, 80 intramammären Defektdeckungen sowie einigen anderen Rekonstruktionsverfahren, wurde in 44 % der Fälle eine Rekonstruktion durchgeführt.

n	307
LAT	28
Intramammäre Defektdeckungen (Glanduläre Adaption, Schwenklappen, Verschiebelappen, Transpositioslappen)	80
TRAM	1
B-Lappen	1
BET i.S. Reduktionsmastektomie	22
BET + Silikonimplantat	2
Gesamt	134(44%)

**Tabelle 21: Brusterhaltung und Sofortrekonstruktion**

### 3.13.9. Postoperative Komplikationen

Es zeigt sich in Tabelle 22, dass es bei 5 % der neoadjuvant behandelten Patientinnen zu postoperativen Komplikationen kam. Bei 15 von diesen Patientinnen wurde keine Rekonstruktion durchgeführt.

n	590
nein	560
Wundinfektion	25
Revisionsblutung	5
Gesamt	30 (5%)

**Tabelle 22: postoperative Wundinfektionen und Nachblutung**

	Wundinfektion	Nachblutung
keine Rekonstruktion	15	2
intramammäre Defektdeckung	3	1
LAT	1	0
TRAM	1	1
Prothese	3	1
LAT+Prothese	1	0
B-Lappenplastik	1	0

**Tabelle 23: postoperative Komplikationen versus Rekonstruktionsverfahren**

### 3.14. Follow up des Teilkollektivs Großhadern

Vom Teilkollektiv Großhadern wurde im Mai 2003 ein Zwischen- Follow up erstellt. Dabei handelte es sich um 77 Patientinnen mit einem Follow up von 1- 6 Jahren Nachbeobachtungszeit (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit: 39,4 Monate).

n	77
ipsilaterale Lokalrezidive	3(3,9%)
bilaterales Angiosarkom	1(1,3%)
kontralaterale Mammakarzinome	2(2,6%)
Fernmetastasierungen ohne zusätzliche Lokalrezidive	10(13%)
Todesfälle	7(9,1%)
Zwischenfälle Gesamt	23(30%)

**Tabelle 24: Follow up des Teilkollektivs Großhadern**



Tabelle 25 kann man entnehmen, dass zwei der Patientinnen, bei denen ein Lokalrezidiv aufgetreten war, zuvor eine Mastektomie erhalten hatten. Es handelt sich hierbei also um zwei Thoraxwandrezidive. Nur eine Patientin war brusterhaltend operiert worden und entwickelte somit ein intramammäres Rezidiv.

präoperativ TNM	postoperativ ypTNM	Operation
rechts T3N1	ypT3 (3,5cm), ypN1 (2/19)	Mastektomie +TRAM
links T2N1	ypT2 (2,1), ypN1 (3/21)	BET
links T3N1	ypT1 (0,6cm), ypN1 (3/13)	Mastektomie

**Tabelle 25: Tumorstadien und Op-Verfahren der Patientinnen mit Lokalrezidiv**

## 4. Diskussion

### 4.1. Neoadjuvante versus adjuvante Chemotherapie

Die primär systemische Therapie ist in Bezug auf krankheitsfreies Intervall und Gesamtüberleben identisch mit der Wirksamkeit einer identischen adjuvanten Systemtherapie. Der primär systemische Ansatz konnte jedoch bislang nicht seine Überlegenheit gegenüber dem adjuvanten Ansatz belegen [24, 25, 93]. In dieser AGO- Studie sollten innovative Konzepte aus der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms (meist Kombinationen aus Dosisintensivierung und sequenzieller Applikation mit einem Anthrazyklin-haltigen Schema eventuell gefolgt von einem Taxan) in der neoadjuvanten Situation überprüft und in einem randomisierten Vergleich bewertet werden.

Primäres Studienziel war es, den Einfluss der dosisintensivierten und sequentiell applizierten taxanhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie oder der taxanhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie in Standarddosierung auf die klinische Remissionsrate sowie auf die histologisch komplette Remissionsrate zu untersuchen.

Ziel dieser Arbeit war jedoch die Darstellung der operativen Methoden. Die Ergebnisse der systemischen Fragestellungen wurden anderenorts publiziert [79] und sollen deswegen an dieser Stelle nur kurz erläutert werden:

Die dosisintensivierte und sequentiell applizierte Chemotherapie führte zu einer verbesserten pathologischen Komplettremissionsrate (18 vs. 10%), einem verbesserten krankheitsfreien Intervall [DFS] (Hazard Ratio [HR] 0,71,  $p = 0,011$ ) und einem verbesserten Gesamtüberleben [OS] (HR 0,69,  $p = 0,041$ ) verglichen mit der Chemotherapie in Standarddosierung.

Patientinnen mit einem inflammatorischen Mammakarzinom profitierten nicht von einer dosisintensivierten und sequentiell applizierten Chemotherapie. Patientinnen mit einem Tumor  $\geq 3\text{cm}$  hingegen, profitierten von einer dosisintensivierten und sequentiell applizierten Chemotherapie sowohl in der univariaten (DFS: HR 0,65,  $p = 0,005$ ; OS: HR 0,77,  $p = 0,013$ ) als auch in der multivariaten Analyse (DFS: HR 0,65,  $p = 0,015$ ; OS: HR 0,79,  $p = 0,034$ ).

Unter der dosisintensivierten und sequentiell applizierten Chemotherapie kam es signifikant häufiger zu nicht-hämatologischen Toxizitäten, Anämien und Thrombozytopenien, aber zu vergleichbaren Neutropenie- und Infektionsraten.

#### **4.2. Alter**

Das mittlere Erkrankungsalter bei Mammakarzinom betrug in den Jahrgangskohorten 1998-2005 im Einzugsgebiet München und angrenzenden Landkreisen 63,4 Jahre [77]. In einer anderen Quelle geht man von einem mittleren Erkrankungsalter beim Mammakarzinom von 63,5 Jahren aus [50].

Im Rahmen einer Feldstudie im Raum München, bei der innerhalb von 6 Jahren über 13000 Patientinnen rekrutiert wurden, ergab sich ein Altersmittelwert von 63,4 Jahren. Diese Daten ergeben die derzeit beste epidemiologische Beschreibung der Brustkrebserkrankung (im Einzugsgebiet des Tumorregisters München) [77].

Das mittlere Erkrankungsalter in dieser Studie liegt bei 50 Jahren. Dieser Wert liegt deutlich unter den oben genannten epidemiologischen Ergebnissen, entspricht aber dem Altersdurchschnitt anderer großer Studien zur neoadjuvanten Therapie [25, 85, 67]. Dies lässt sich dadurch

erklären, dass Patientinnen mit über 50 Jahren weniger von einer Chemotherapie profitieren als Frauen unter 50 Jahren (Verringerung der Sterblichkeit 3 vs. 8% nach zehn Jahren [77]), und dieses Patientinnenkollektiv zusätzlich häufig schon postmenopausal ist und damit andere Therapieoptionen genützt werden können. Folglich werden möglicherweise weniger Frauen, die älter als 50 Jahre sind, bzw. mehr Frauen unter 50 Jahren mit ungünstigen Tumorstadien in Studien über Chemotherapien eingeschlossen.

### **4.3. Klinisches und pathologisches Tumorstadium**

#### **4.3.1. Tumorgröße**

Die Größe eines Tumors wird durch den Abstand der beiden am entferntesten liegenden Tumorzellen definiert. Vor einer primär systemischen Chemotherapie wird die Primärtumorgröße mittels Mammographie und/ oder Mammasonographie ermittelt. Im Idealfall existiert auch eine zusätzliche Mammakernspintomographie. Die durchschnittliche, sonographisch gemessene, Tumorgröße in dieser Studie betrug 3,8 cm.

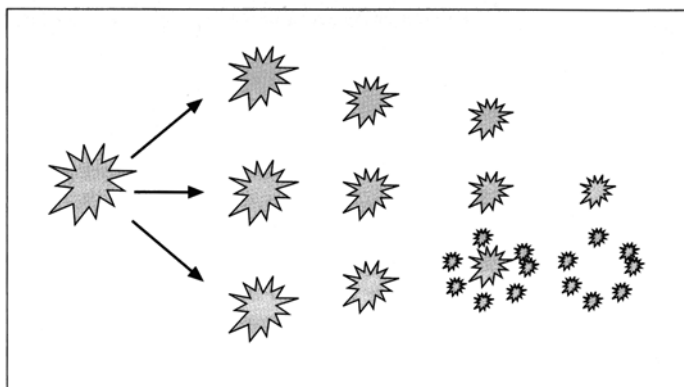
Eines der Einschlusskriterien in die Studie war „ein Tumor größer als 3 cm“. Bei drei Patientinnen ist ein „bildgebendes“ Stadium T1 aufgrund von Größenangaben  $\leq 2\text{cm}$  angegeben worden. Es handelt sich um Werte, die mit bildgebenden Verfahren erfasst wurden und deutlich kleiner als der Tastbefund ausfielen. Der Tastbefund war bei diesen Patientinnen allerdings ausschlaggebend für den Einschluss in die Studie, da der größte Tumordurchmesser, der durch eine der möglichen Untersuchungen (Palpation, bildgebende Diagnostik) erhoben wurde, als

Einschlußkriterium galt. Es liegen derzeit keine Möglichkeiten vor, neben der Metrik auch das Tumolvolumen als primäre Kenngröße zu bestimmen.

Die durchschnittliche pathologische Tumorgöße in dieser Studie betrug 2,6 cm. Die Tumoren wurden also im Durchschnitt, verglichen mit der sonographisch gemessenen Primärtumorgöße, durch die neoadjuvante Chemotherapie um 1,2 cm verkleinert. Es war ein deutlicher Trend zu kleineren Befunden nach dosisintensivierter Therapie zu erkennen, die sich in einem signifikanten Unterschied in den beiden Medianen widerspiegelt (1,8 cm vs. 2,5 cm,  $p= 0,0002$ ).

Es ist bisher nicht geklärt, auf welche genaue Art und Weise ein Tumor durch eine vorangehende Chemotherapie reduziert wird. Es gibt keinen Beweis dafür, dass der Tumor konzentrisch schrumpft. Mehrere Autoren berichten von einer Tumorausdünnung ohne Abnahme der eigentlichen Tumorausdehnung [54, 57, 91]. Der Abstand der am weitest auseinander liegenden Tumorzellnester, und damit definitionsgemäß die eigentliche Tumorgöße, bleibt also die gleiche. Die hohe Anzahl an Histologien, die In-situ-Komponenten nach PST enthalten, ist möglicherweise Ausdruck für eine „schrittweise Rückentwicklung“ der invasiven Anteile [61]. Nach einer aktuellen deutschen Metaanalyse der PST werden in der Literatur 3,3 – 5,3% pTis diagnostiziert [90]. In der AGO- Studie ergab sich bei der feingeweblichen Aufarbeitung in 4 % aller untersuchten Fälle ein reines pTis- Stadium. Beim Vergleich des pathologischen Tumorstadiums mit dem klinischen Stadium des Ausgangsbefundes hatten zwölf Patientinnen zuvor ein cT2-Stadium, zehn Patientinnen ein cT3-Stadium und zwei Patientinnen ein cT4-Stadium.

**Abbildung 4: Verschiedene Tumorregressionsvarianten [78]**



### 4.3.2. Nodalstatus

Bei 47% der Patientinnen wurde ein klinisches Stadium N1 angegeben. Ein pathologisches Stadium ypN1 hatten schließlich 50 % der Patientinnen. Einen pathologisch nodal- negativen Status wiesen 49 % der Patientinnen im dosisintensivierten Arm A auf, im anderen Arm dagegen nur 42 %. Der Unterschied war aber nicht signifikant ( $p = 0,11$ ). Bei 119 Patientinnen änderte sich der klinisch positive Nodalstatus (cN1 und cN2) in einen pathologisch negativen Nodalstatus.

Der axilläre Lymphknotenstatus stellt den wichtigsten und stärksten Prognosefaktor beim Mammakarzinom dar. Hierbei korreliert die Anzahl der befallenen Lymphknoten direkt mit dem Risiko des Rezidivs und des Todes. Während bei negativem Lymphknotenstatus das relative Fünf- und Zehnjahresüberleben noch 96,1 % und 90,3 % beträgt, werden bei zehn und mehr befallenen Lymphknoten nur noch 49,5 % und 30,7 % erreicht [77]. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall [73]. Bei einer durchschnittlichen Tumorgöße von 3,8 cm bzw. 2,6 cm entspricht der

Anteil nodal positiver Patientinnen von 47 % bzw. 50 % den Angaben der Literatur.

pTNM	N+ (%) Feldstudie München n>13000	N+ (%) Silverstein et al. n>2000
pTis	0	0,8
pT1a	10	5
pT1b	16	16
pT1c	30	28
pT2	50	47
pT3	68	68
pT4	71	86
Gesamt	35	36

**Tabelle 26: positiver Lymphknotenstatus u. Tumorstadium [77, 73]**

#### 4.4. Operationen nach primär systemischer Therapie

In zwei multivariaten Analysen wurden prädiktive Faktoren gegen die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) evaluiert. Nach Abschluss der PST war eine Brusterhaltung bei Vorliegen von folgenden Tumor-Faktoren nicht möglich:

- T2- und T3-Tumoren ( $p = 0,09$  bzw.  $p < 0,001$ )
- einem invasiv lobulären Mammakarzinom ( $p = 0,001$ )
- einer G3-Differenzierung ( $p = 0,001$ )
- einer Multizentrität des Tumors ( $p < 0,001$ )
- nodal positiven Karzinomen ( $p = 0,03$ )
- Multifokalität des Resttumors ( $p = 0,0008$ )

- einer Lymphangiosis carcinomatosa ( $p < 0,001$ )

Das Alter bzw. der Menopausenstatus, sowie die Art der Chemotherapie hatten in diesen beiden Studien keinen Einfluss auf die BET [67, 10].

Diese Resultate wurden durch die Ergebnisse der prospektiv randomisierten multizentrischen GEPARDUO-Studie, in der 913 Patientinnen untersucht wurden, und eine dosisintensivierte Chemotherapie (Doxorubicin/ Docetaxel) mit einer sequentiell verabreichten Chemotherapie (Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel) verglichen wurde, bestätigt. Denn ein Karzinom ohne lobuläre Komponente und eine Tumorgöße von  $\leq 2$  cm nach PST brachten in dieser Studie eine signifikant höhere Rate an brusterhaltenden Therapien mit sich [54].

In der univariaten Analyse konnte in der französischen Studie von Rouzier et al. ein positiver Hormonrezeptorstatus als negativer Prädiktor zur brusterhaltenden Therapie ermittelt werden [67]. Dies bestätigen vorläufige Ergebnisse der ECTO-Studie, die eine deutlich niedrigere histopathologische Komplettremission (12% vs. 42%) bei hormonrezeptorpositiven Tumoren fanden [36].

In der AGO- Studie konnte bei negativem Nodalstatus (65 vs. 55 %,  $p = 0,027$ ), sowie bei einer Tumorgöße  $\leq 4$  cm (68 vs. 50 %,  $p = 0,0001$ ) signifikant häufiger brusterhaltend therapiert werden.

Initial konnte auch in dem Randomisationsarm mit der getesteten Chemotherapie signifikant häufiger brusterhaltend therapiert werden (63 vs. 54 %,  $p = 0,044$ ). Dieser Unterschied ist allerdings unter Einbeziehung der Nachresektionen nicht mehr signifikant (55 vs. 50 %,  $p = 0,26$ ).

Das Alter, Grading sowie der Hormonrezeptorstatus hatten in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf eine Brusterhaltung.



## 4.5. Stratum

Es gibt zahlreiche nationale und internationale neoadjuvante Studienkonzepte bei operablen Mammatumoren (siehe Tabelle 27).

Besonders zu erwähnen gilt es, dass in die AGO-Studie auch primär nicht operable und inflammatorische Mammakarzinome mit eingeschlossen wurden. Die Häufigkeit des inflammatorischen Mammakarzinoms, welches eigentlich als Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie gilt, wird in der Literatur mit 1- 4 % angegeben [50]. So wurde erwartet, dass das Stratum „inflammatorisches Mammakarzinom“ zwar seltener auftritt als das Einschlusskriterium „Tumor größer als 3 cm“, aber, bedingt durch die Einschlusskriterien in die Studie, wesentlich häufiger als die in der Literatur beschriebenen 1- 4 %. Von den Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren schließlich 15 % an einem inflammatorischen Mammakarzinom erkrankt.

Studie	Patientenzahl n	Therapie
NSABP B-18[93]	1523	AC x4
NSABP B-27[3]	2189	AC x4-> T x4
ECTO[35]	893	APacl x4-> CMF x4
EORTC <sup>1</sup> [83]	698	FEC x4
Scholl[72]	390	FAC x4
GEPARDUO[47]	913	AC x4-> Doce x4
Van Praagh[84]	89	VEM x6
AGO[79]	679	E x3-> Pacl x3

### **Tabelle 27: Neoadjuvante Studien**

(<sup>1</sup> bis Stadium pT4b, <sup>2</sup> mit inflammatorischen Mammakarzinomen

Alle anderen Studien untersuchten „operable“ Mammakarzinome und/oder bis T2 bis T3.)

#### **4.6. Vorgesehene OP-Maßnahme in Abhängigkeit der Primärtumorgröße**

In der AGO-Studie musste sich der Operateur vor der Chemotherapie festlegen, welches Therapieverfahren er zu diesem Zeitpunkt für die jeweilige Patientin am ehesten in Betracht ziehen würde.

Im Rahmen der onkologischen Planung ist es notwendig, dass der Operateur die Patientin persönlich untersucht und das wahrscheinliche operative Vorgehen mit ihr bespricht. In die Entscheidung des Operateurs fließen verschiedene Kriterien mit ein. Eine brusterhaltende Therapie gilt als kontraindiziert bei einem inflammatorischen und einem multizentrischen Mammakarzinom. Da an dieser Studie keine Patientinnen mit einem multizentrischen Mammakarzinom teilnehmen durften, ist der letzte Punkt in diesem Fall zu vernachlässigen.

Eine ungünstige Tumorgröße im Verhältnis zur Brustgröße ist für eine brusterhaltende Therapie ein limitierender Faktor. Für die Einschätzung des Größenverhältnisses zwischen Tumor und Brust ist vor allem die subjektive Einschätzung des erfahrenen Operateurs bezogen auf die Brustgröße wichtig. Auch spielen dessen Erfahrungen hinsichtlich onkoplastischer Techniken eine wesentliche Rolle. Besondere Beachtung gilt dem ausdrücklichen Wunsch der Patientin nach einer radikalen Operation. Wenn der Tumor unmittelbar retromammilär sitzt, wird er zusammen mit dem Mamillen-Areola-Komplex entfernt. Bei entsprechender adjuvanter Therapie kann die gleiche onkologische Sicherheit wie bei einer radikalen Operation erreicht werden. Der unmittelbar retromammiläre Tumorsitz gilt demnach nicht mehr als absolute Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie [74,2].

In Abhängigkeit des Tumoransprechens auf die primär systemische Therapie konnte die Indikation zur brusterhaltenden Therapie oder Mastektomie durch den Operateur modifiziert werden.

Unsere Datenerhebung ergab, dass sich die beteiligten Operateure in den verschiedenen Zentren zunächst bei 425 Patientinnen (73 %) aufgrund der primären Tumorgröße für eine Mastektomie entschieden. Ohne eine neoadjuvante Chemotherapie handelte es sich also eigentlich bei dreiviertel aller Frauen um einen zu großen Tumor für eine brusterhaltende Therapie, oder aber, die Patientinnen hatten ein inflammatorisches Mammakarzinom, welches primär nicht sicher in sano zu operieren ist.

## **4.7. Operative Therapie**

### **4.7.1. Operation**

Übergeordnete Ziele der operativen Therapie sind die vollständige Entfernung des Tumors mit einer Resektion im Gesunden und ein für die Patientin zufrieden stellendes ästhetisches Ergebnis [75]. Für die Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie gelten die gleichen Indikationen wie bei der primären Operation [57].

In dieser Studie konnte primär bei 58 % der Patientinnen eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Berücksichtigt man die Nachresektionen bei den Patientinnen, die primär brusterhaltend operiert worden sind, wurde letztendlich bei 329 Patientinnen eine brusterhaltende Therapie (52 %) durchgeführt, und 303 Patientinnen erhielten eine Mastektomie (48 %).

Diese BET-Rate scheint im Gegensatz zu der BET-Rate in der NSBAP-B-18-Studie sowie in der ECTO-Studie relativ niedrig. In der NSBAP-B-18-Studie konnte die Rate an brusterhaltender Therapie durch die primäre Chemotherapie um absolute 9 % (60 vs. 69 %) verbessert werden [24, 25, 93]. In der ECTO-Studie, in der die Rate an BET im Gegensatz zur NSBAP-B-18-Studie als Primärziel definiert worden war, konnte die Rate an brusterhaltender Therapie sogar um 31 % (65 % vs. 34 %) angehoben werden [35, 36].

Unklar bleibt für diese Studie, warum die primäre Rate an BET so gering ist und weit von der klinischen Realität, bei der durchschnittlich 60 – 70 % aller Patientinnen brusterhaltend operiert werden können, entfernt ist. Auch die, im Vergleich zu anderen Studien, in etwa gleich hohe pCR-Rate der ECTO-Studie erlaubt nicht den Rückschluss, dass das hervorragende Ansprechen der PST die über 30 %ige Steigerung der BET-Rate ermöglicht hat. Eine Einzelfallanalyse der beteiligten Studienzentren wäre hier sehr wünschenswert, da eine solch deutliche Steigerung der BET-Rate vermuten lässt, dass die Studie in einzelnen Studienzentren dazu geführt hat das Paradigma BET vs. Mastektomie zu verändern und nicht unbedingt nur das Tumoransprechen auf die PST für die BET-Rate verantwortlich ist.

Zusätzlich müssen die Einschlusskriterien und damit das Patientinnenkollektiv der einzelnen Studien in diese Überlegungen mit einbezogen werden. In die oben genannten Studien wurden im Gegensatz zur AGO-Studie, in die Patientinnen mit einem Tumor >3 cm oder mit einem inflammatorischen Mammakarzinom zugelassen wurden, nur Patientinnen mit operablen Tumoren eingeschlossen, das inflammatorische Mammakarzinom galt als Ausschlusskriterium.

In der EORTC-Studie, in der Karzinome bis zum Tumorstadium T4b eingeschlossen wurden, konnten im neoadjuvanten Arm nur 35 % der

Patientinnen (vs. 22 % im adjuvanten Arm) brusterhaltend therapiert werden [83].

Studie	Patientenzahl n	Therapie	BET nach PST in (%)
NSABP B-18[93]	1523	AC x4	68
NSABP B-27[3]	2189	AC x4->T x4	63
ECTO[35]	893	Apacl x4->CMF x4	71
EORTC[83]	698	FEC x4	35
Scholl[72]	390	FAC x4	82
GEPARDUO[47]	913	AC x4->Doce x4	75
Van Praagh[84]	89	VEM x6	87
AGO[79]	679	E x3->Pacl x3	58

**Tabelle 28: BET-Rate nach PST (Literaturübersicht)**

Diese Tatsache zeigt, dass die BET-Raten in einzelnen Studienprotokollen aufgrund der verschiedenen Einschlusskriterien, Chemotherapien und Studienziele nur bedingt vergleichbar sind.

Der Stellenwert der primären BET-Rate von 58 % in der AGO-Studie wird somit erst unter Berücksichtigung dieser Tatsachen ersichtlich.

#### 4.7.2. Nachresektionen

Die Beurteilung der Schnittränder des Tumors im Schnellschnitt besitzt nur eine eingeschränkte Aussagekraft. So muss zum Teil eine Nachresektion in einer zweiten Operation durchgeführt werden, um den Tumor sicher im Gesunden zu entfernen.

Die Rate an Nachresektionen nach BET betrug in der AGO-Studie 11 %. Bei 32 von 72 Patientinnen (44 %) konnte in der 2. Operation der Großteil

der Brust erneut erhalten werden. Die restlichen Patientinnen erhielten im zweiten Ansatz eine Mastektomie.

Die Nachresektionsrate nach BET betrug 10 % in der Studie von Rouzier et al. und es konnte bei 39 von 59 Patientinnen (66 %) erneut eine BET durchgeführt werden. 20 Patientinnen wurden sekundär mastektomiert [67].

In der GEPARDUO-Studie musste bei 104 Patientinnen nach BET nachreseziert werden (21,1 %). Davon konnte bei 61 Patientinnen (60 %) eine chirurgische Variante, bei der die Brust weiterhin erhalten blieb, gewählt werden. Interessanterweise musste nach einer Lumpektomie (alleinige Exstirpation des Tumors) deutlich häufiger nachreseziert werden als nach Segment- oder Quadrantenektomie (24,1 % vs. 19,3 %). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei insgesamt 43 Patientinnen musste letztendlich die Ablatio mammae durchgeführt werden. Davon wurde bei drei Patientinnen erst bei einer zweiten Nachresektion, und bei einer Patientin sogar erst im dritten Operationsansatz die endgültige Mastektomie durchgeführt und somit freie Tumorabsetzungsränder erreicht. Eine Patientin wurde nach einer Mastektomie erneut operiert um freie Tumorränder zu erlangen. 18 Patientinnen wurden aus unbekanntem Gründen nicht nachreseziert (7 nach BET und 11 nach Mastektomie). Das bedeutet, dass die Nachresektionsrate in dieser Studie tatsächlich noch etwas höher als 21 % wäre. Die Autoren der GEPARDUO-Studie folgern daraus, dass die präoperative Planung und die intraoperative makroskopische Beurteilung der Absetzungsränder nach einem Downstaging durch eine PST schwieriger scheint, und deswegen insgesamt zu mehr chirurgischen Eingriffen führt [54].

Insgesamt liegen wenig Daten über Nachresektionsraten nach BET und primär systemischer Chemotherapie vor. Sadetzki et al. untersuchten 100

Patientinnen mit T2 und T3-Tumoren, die nach PST zunächst brusterhaltend operiert wurden. 10 % konnten im zweiten Ansatz ebenfalls brusterhaltend operiert werden und 19 % der Patientinnen erhielten eine sekundäre Mastektomie. Diese hohe Rate an sekundären Mastektomien lässt sich eventuell durch die relativ große initiale durchschnittliche Tumorgöße von 5 cm erklären. Außerdem wurde in dieser Studie keine taxanhaltige Chemotherapie verabreicht [69].

In den Richtlinien der EUSOMA wird gefordert, dass bei über 90 % aller Frauen, die brusterhaltend therapiert worden sind, nicht mehr als insgesamt drei Operationen stattfinden sollten [19]. Die nationale S3-Leitlinie verlangt die Mastektomie, wenn trotz Nachresektion die Resektion in sano nicht erreicht werden kann [49].

#### **4.7.3. Wechsel der Indikation zur Brusterhaltung/Mastektomie nach PST**

Ziel der primär systemischen Chemotherapie ist unter anderem die Rate an brusterhaltenden Operationen zu erhöhen. Die Chemotherapie kann den Tumor verkleinern, und die vor der PST geplante chirurgische Variante kann sich noch einmal verändern.

In der AGO-Studie wurde der Operateur dazu aufgefordert, sich vor Beginn der Chemotherapie festzulegen, ob bei der jeweiligen Patientin eine Mastektomie oder eine brusterhaltende Therapie indiziert war.

So wurde bei 463 Patientinnen aufgrund der Tumorgöße eine primäre Mastektomie indiziert. Nach Abschluss der primär systemischen Therapie wurden aber nur 221 Patientinnen tatsächlich mastektomiert. Es kam also bei 242 Patientinnen (52 %) zu einem Wechsel des chirurgischen Verfahrens zugunsten einer Brusterhaltung.

In der NSABP-B-18-Studie wurde aufgrund des „Downstaging“ des Primärtumors durch die primär systemische Therapie in 27 % der Fälle die zum Zeitpunkt der Diagnose vorgesehene Operationsmethode geändert [24].

In der EORTC-Studie, in der 698 Patientinnen entweder in einem neoadjuvanten oder adjuvanten Arm mit 4x FEC behandelt wurden, konnte bei 57 Patientinnen (23 %) aus dem neoadjuvanten Therapiearm eine brusterhaltende Therapie und nicht die geplante Mastektomie durchgeführt werden. Bei allen Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Therapie geplant war, wurde diese auch durchgeführt [83].

Auch wenn das zum Zeitpunkt der Diagnose vom Operateur geplante chirurgische Procedere in der GEPARDUO-Studie nicht en detail dokumentiert wurde, zeigt sich auch in dieser Datenerhebung, dass sich die Operateure an den neuen Tumorgrenzen orientierten. Denn der Studienarm mit der effektiveren AC-DOC-Chemotherapie und der dadurch verbesserten Tumorregression wies die deutlich höhere BET-Rate auf (78,1 % vs. 70,3 %;  $p < 0,028$ ) [54,91].

Da bisher, wie bereits weiter oben erwähnt wird, nicht geklärt ist, auf welche Art und Weise ein Tumor durch eine vorangehende Chemotherapie reduziert wird, besteht die Befürchtung, dass einzelne Tumorherde zurückgelassen werden könnten, und es dadurch zu einer erhöhten intramammären oder lokoregionären Rezidivrate komme [57]. In den großen Studien der NSABP, EORTC, ECTO [93, 83, 36] gibt es allerdings keinen Anhalt für eine signifikant erhöhte Lokalrezidivrate nach PST und konsekutiver Operation.

In der NSABP-B-18-Studie betrug die lokale Rezidivrate nach brusterhaltender Therapie im adjuvanten Arm 7,6 % (34 von 448 Patientinnen; 95 % Konfidenzintervall von 8,8-13,3), während im



neoadjuvanten Arm bei 10,7 % aller Patientinnen ein Lokalrezidiv auftrat (54 von 503 Patientinnen, 95 % Konfidenzintervall von 6,3-10,2). Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,12$ ). Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Raten bei den regionären Rezidiven (3,4 vs. 4,3 %,  $p=0,4$ ) [93].

69 Patientinnen (9,9 %) hatten in der EORTC-Studie ein Lokalrezidiv. Davon waren 36 (10,3 %) in der präoperativen und 33 (9,5 %) in der postoperativen Chemotherapiegruppe. Die Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidives unterschied sich nicht signifikant (HR, 1.13; 95 % Konfidenzintervall von 0,7-1,81;  $p=0,61$ ) [83].

Ein signifikanter Unterschied in der Lokalrezidivrate konnte in beiden Studien lediglich in der Gruppe der Patientinnen festgestellt werden, die zunächst für eine Mastektomie geplant waren, und dann im Endeffekt durch das gute Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie eine brusterhaltende Therapie erhielten. In der NSABP-B-18-Studie betrug die Lokalrezidivrate in dieser Gruppe 15,9 % (bei 11 von 69 Patientinnen) im Gegensatz zu 9,9 % in der Gruppe, in der die geplante brusterhaltende Therapie auch durchgeführt wurde (43 von 434 Patientinnen). Diese Differenz war signifikant ( $p=0,04$ ). Die Lokalrezidivrate war nicht abhängig von der (primären) Tumorgroße, sondern nur vom Alter der Patientin. Patientinnen unter 50 Jahren hatten sowohl in der neoadjuvanten als auch in der adjuvanten Gruppe eine deutlich erhöhte Rezidivrate. Dies kann eventuell dadurch erklärt werden, dass nur die postmenopausalen Frauen (> 50 Jahre) zusätzlich Tamoxifen erhalten hatten, während bei den jüngeren Frauen (< 49 Jahre) keine weitere systemische Therapie erfolgt ist. Das Gesamtüberleben war dadurch nicht beeinflusst [93].

In der EORTC-Studie konnte bezüglich der intramammären Rezidivrate ein signifikanter Unterschied gefunden werden zwischen den Patientinnen, die aufgrund des „Downstaging“ eine brusterhaltende

Therapie erhielten und jenen Patientinnen, die eine geplante Lumpektomie erhielten. Dieser signifikante Unterschied bestand allerdings bezüglich der Lokalrezidivrate nicht. An dieser Stelle müssen auch die 14% der Patientinnen erwähnt werden, die nach der Chemotherapie nicht die geplante brusterhaltende Therapie, sondern eine Mastektomie erhielten. Van der Hage et al. befürchteten wohl aufgrund dieser Tatsache, dass eine zeitliche Verzögerung der Operation durch die neoadjuvante Chemotherapie auch zu einer aggressiveren Form des chirurgischen Vorgehens führen kann [83].

In der AGO- Studie musste bei 25 % der Patientinnen, die initial für eine brusterhaltende Therapie vorgesehen waren letztendlich eine Mastektomie durchgeführt werden.

Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate nach primärer Chemotherapie und brusterhaltender Therapie betrug in der retrospektiven Studie von Rouzier et al. knapp 10 % und die Mastektomie (mit einer Lokalrezidivrate von 8%) war gegenüber der brusterhaltenden Operation nicht überlegen ( $p= 0,6$ ) [65]. In der Studie von Chen et al., in der 340 Patientinnen nach einer primär systemischen Chemotherapie brusterhaltend operiert worden sind, betrug die Lokalrezidivrate 9 %. Die intramammäre Rezidivrate betrug 5 % [10]. Eine weitere Analyse von Mauri et al. [57] zeigte insgesamt eine erhöhte Lokalrezidivrate an, ohne dass dieser Unterschied jedoch signifikant wäre.

Die Daten lagen innerhalb der von der EUSOMA geforderten Grenzen, die bei der Festlegung von Qualitätskriterien eine Lokalrezidivrate nach BET von unter 15 % nach zehn Jahren fordert [19].

Die Autoren der aufgeführten Studien empfehlen dringend, die Tumorlokalisation vor Beginn der Chemotherapie zu markieren, um das

ursprüngliche Tumorbett im Falle einer Tumorreduktion erneut auffinden zu können. Hier bietet sich entweder eine Markierung auf der Haut oder eine Markierung mit intramammären Metallclips an. Diese Maßnahme kann für die spätere Operation sehr hilfreich sein, denn Tumoren, die kleiner als 2 cm sind, zeigen unter der Chemotherapie häufig eine Komplettremission. Dann ist es unter Umständen sehr mühsam, das ehemalige Tumorbett zu lokalisieren. Da die AGO- Studie die erste Multicenterstudie in Deutschland zum neoadjuvanten Thema war, lag noch keine flächendeckende Erfahrung zum Ansprechen vor. Deswegen ist die Dokumentation zur Hautmarkierung und Photodokumentation nicht systematisch in der Studiendatei erfasst worden. Allerdings ging die Erfahrung dieser Studie in die Folgeprotokolle mit ein, so dass dieses Vorgehen nun nach über 10 Jahren Standard ist [90].

Die Tatsache, dass sich die Operateure an dem durch die Chemotherapie veränderten Tumolvolumen orientierten und das jeweilige Operationsverfahren auf die neue Tumorausdehnung abstimmten, aber die Lokalrezidivrate nach PST und konsekutiver Operation nicht erhöht ist, zeigt dass somit in den neuen Tumorgrenzen operiert werden kann.

#### **4.7.4. Art der OP in Abhängigkeit von der prätherapeutischen Tumorgröße**

In der ECTO-Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine primäre systemische Therapie vor allem bei Patientinnen mit einer initialen Tumorgröße von über 4 cm verhältnismäßig häufiger brusterhaltende Operationsverfahren angewendet werden konnten [36].

Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der NSABP-B18-Studie. Fisher et al. zeigten, dass vor allem Patientinnen mit einer Primärtumorgröße von

über 5 cm von einer neoadjuvanten Chemotherapie in Bezug auf eine brusterhaltende Therapie profitieren konnten [93]. In der GEPARDUO-Studie konnten Patientinnen mit einer prächemotherapeutischen Tumorgröße von  $\leq 4$  cm signifikant häufiger brusterhaltend therapiert werden [54]. Auch in der AGO-Studie profitierten v. a. die Frauen von der zunehmenden Anzahl brusterhaltender Techniken, die vor der PST eine Tumorgröße zwischen 3 und 5 cm aufwiesen. Denn wie man unter Punkt 3.8.5. Tabelle 18 entnehmen kann, konnten in der Gruppe der Patientinnen mit einer Tumorgröße zwischen 3 und 5 cm, bei denen häufig ohne eine PST die Mastektomie die einzige Möglichkeit für eine R0- Resektion darstellt, 64 % aller Patientinnen brusterhaltend therapiert werden. Insgesamt wurden 55 % aller brusterhaltenden Therapien (201 von 363) in dieser Patientinnengruppe durchgeführt.

#### **4.7.5. Erweiterte Mastektomie und Sofortrekonstruktion nach PST**

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass durch eine neoadjuvante Chemotherapie höhere Raten an brusterhaltenden Operationen erzielt werden konnten [24, 35, 83, 91]. Allerdings gibt es bisher fast keine Studiendaten über die chirurgischen Techniken nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Ein wichtiger Punkt in der Diskussion um das operative Vorgehen nach neoadjuvanter Chemotherapie ist die simultane Rekonstruktion.

In der GEPARDUO-Studie konnten die Operationsberichte von 607 Patientinnen ausgewertet werden. Von den 157 mastektomierten Patientinnen (25,9 %) wurde bei 48 Patientinnen (30,6 %) ein Wiederaufbau der Brust durchgeführt. Elf dieser 48 Rekonstruktionen wurden aus autologem Gewebe durchgeführt (LAT und TRAM) und 37

Patientinnen wurden mit Implantaten versorgt. Leider wurde nicht berichtet, ob es sich um simultane Rekonstruktionen handelte. Auch wurde nicht unterschieden zwischen Wiederaufbau der Brust nach primären und sekundären Mastektomien [54].

Diese Zahlen sind mit den Ergebnissen dieser Studie vergleichbar. In der AGO-Studie kam es insgesamt bei 78 von 283 Patientinnen (28 %) nach primärer und sekundärer Mastektomie zu einer Sofortrekonstruktion der Brust. Die prozentualen Raten an Sofortrekonstruktionen bei den Patientinnen mit primärer oder sekundärer Mastektomie unterschieden sich kaum. 67 Sofortrekonstruktionen waren nach primärer (28 %) und 11 nach sekundärer Mastektomie (27 %) durchgeführt worden. In der AGO-Studie kam es bei insgesamt 38 Patientinnen zu einer Rekonstruktion aus autologem Gewebe. Bei 28 Patientinnen wurde ein Silikonimplantat zum Wiederaufbau der Brust verwendet, und 12 Patientinnen erhielten einen Wiederaufbau bestehend aus einem Silikonimplantat und einem M. latissimus dorsi-Lappen.

Die Vorteile der Verfahren mit Eigengewebe sind die gute Modellierbarkeit des Gewebes, die relative Komplikationsarmut und das meist dauerhaft ansprechende kosmetische Ergebnis. Fremdmaterial wird hierbei nicht benötigt. Die Rekonstruktion mit einem Implantat bringt dafür eine kaum verlängerte Operationsdauer mit sich und ist wesentlich einfacher zu erlernen. Zugleich ist es die schonendere Operation für die Patientin im Gegensatz zu den autologen Lappenplastiken, bei denen große Wundflächen entstehen und zahlreiche Komplikationen auftreten können [53]. Der LAT gilt durch seine gute Durchblutung durch die Arteria thoracodorsalis sowie durch seine Zusatzversorgung durch die Serratusäste als äußerst sichere Lappenplastik [32]. Der TRAM-Flap ist der am häufigsten angewendete Lappen zur Brustrekonstruktion. Mit ihm

werden die besten kosmetischen Langzeitergebnisse erzielt. Dies gilt vor allem auch für große ptotische Mammae [63, 33].

#### **4.7.6. Onkoplastische Verfahren bei brusterhaltender Therapie**

Auch nach einer brusterhaltenden Operation kann es zu einem eingeschränkten kosmetischen Ergebnis kommen. Durch spezielle onkoplastische Verfahren kann dies vermieden werden und die ursprüngliche Form der Brust erhalten bleiben. In der AGO-Studie wurde bei 44 % aller brusterhaltenden Operationen ein onkoplastisches Rekonstruktionsverfahren durchgeführt.

Wann welches Rekonstruktionsverfahren von den einzelnen Operateuren gewählt worden ist, war retrospektiv häufig schwer zu evaluieren. Eine einheitliche Terminologie für die operative Defektdeckung nach brusterhaltender Therapie besteht noch nicht. So wurde in den einzelnen Operationsberichten das operative Vorgehen teilweise identisch beschrieben und lediglich die Bezeichnung für die jeweilige Defektdeckung differierte. Oder es wurde ein unterschiedliches Verfahren beschrieben und die gleiche Bezeichnung dafür gewählt. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit die Rekonstruktionsverfahren, welche als „glanduläre Adaptation“, „intramammärer Schwenklappen“, „Transpositionsflappen“ und „intramammäre Verschiebelappenplastik“ bezeichnet wurden in der Auswertung als „intramammäre Defektdeckung“ zusammengefasst.

Diese Art der Defektdeckung war mit 60 % das häufigste intraoperative Verfahren bei brusterhaltender Therapie.

Relativ häufig wurde das entfernte Brustdrüsengewebe auch durch einen LAT ersetzt (21 %). Diese operative Methode erlaubt eine großzügige

Resektion des Tumors in sano. Erwähnt werden soll auch die Tumorlageradaptierte Reduktionsplastik, die in 16 % der Fälle von den Operateuren angewendet wurde. Dieses Operationsverfahren stellt auch bei großen Tumoren bei Vorliegen einer Makromastie eine gute Möglichkeit der BET dar. Die Reduktion von Mamma- und Tumorgewebe ermöglicht bei diesen Techniken ebenfalls eine großzügige Tumorentfernung [2].

Auch bei den onkoplastischen Verfahren nach Brusterhaltung sind die Zahlen aus der GEPARDUO-Studie ähnlich. Loibl et al. berichten, dass bei 35,3 % der Patientinnen, die brusterhaltend therapiert worden sind eine Rekonstruktion durchgeführt worden ist. Mit abnehmender Häufigkeit wurden eine glanduläre Adaptation (78 %), ein LAT (11 %) und eine Reduktionsmastektomie (10 %) durchgeführt [54].

Nach der aktuellen Datenlage erscheinen operative Rekonstruktionsverfahren nach neoadjuvanter Chemotherapie insgesamt vertretbar, wenn auch die additiven Nebenwirkungsraten durch die eventuell notwendige Strahlentherapie hierbei noch nicht berücksichtigt worden sind.

#### **4.7.7. Postoperative Komplikationen**

Es gibt bisher nicht viele Daten darüber, ob eine neoadjuvante Chemotherapie zu vermehrten postoperativen Komplikationen oder einer Verzögerung der weiteren postoperativen Therapie führen könnte.

Das Verfahren der simultanen Rekonstruktion nach Mastektomie hat sich bei Patientinnen, die primär operiert werden bereits bewährt [13, 1]. Bei Patientinnen, die aufgrund der Größe ihres Tumors zunächst eine PST erhalten, und dann mit einem simultanen Wiederaufbau der Brust versorgt

werden, besteht die Gefahr, dass die für sie besonders wichtige adjuvante Therapie durch diese komplizierte Operation verzögert wird.

In einer Studie von Marc Deutsch et al. wird auf die Komplikationsrate nach simultanem Wiederaufbau mit einem transversen Rectus-abdominis-Muskel-Lappen (TRAM-flap) nach primärer Chemotherapie eingegangen. 31 Patientinnen erhielten zunächst eine primäre Chemotherapie mit Adriamycin, wurden dann operiert und erhielten anschließend erneut eine Chemotherapie. Bei 17 Frauen (55 %) traten postoperative Komplikationen auf, aber nur bei 2 Patientinnen verzögerte sich dabei die postoperative Chemotherapie. Bei den Komplikationen handelte es sich um: Haut- und Fettnekrosen, Serome, Bauchwandhernien und offene Wunden. 8 Patientinnen hatten einen teilweisen Lappenverlust. 6 der 17 Patientinnen hatten mehr als eine Komplikation [15].

In einer retrospektiven französischen Studie wurde ebenfalls untersucht, ob es bei simultanem Wiederaufbau nach Mastektomie zu einer Verzögerung der postoperativen Chemotherapie kam. Drei verschiedene Rekonstruktionsverfahren kamen zur Anwendung: TRAM, LAT und Silikonimplantat. Es wurden die Daten von 261 Patientinnen untersucht, die alle mit einer neoadjuvanten anthracyclinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden und danach eine Mastektomie erhielten. In dieser Studie wurden Patientinnen, die eine simultane/primäre Rekonstruktion (48) oder eine sekundäre Rekonstruktion (32) erhielten mit Patientinnen ohne Wiederaufbau der Brust (181) verglichen. Die Gruppe um Gouy kam zu dem Ergebnis, dass ein simultaner Wiederaufbau der Brust zu keiner Verzögerung der adjuvanten Chemotherapie führte (26 vs. 23 Tage;  $p=0,11$ ). Von den 48 Patientinnen, die eine simultane Rekonstruktion erhielten, kam es bei einer Patientin zu einer Komplikation, die eine zweite Operation nötig machte (2 %). In der Gruppe der sekundären Rekonstruktionen, mussten drei Patientinnen aufgrund eines Hämatoms



oder einer Lappennekrose erneut operiert werden (9 %). Es handelte sich jedoch vorwiegend um Rekonstruktionen mittels Einlage einer Prothese, was die wesentlich niedrigere Komplikationsrate als bei Deutsch et al. erklärt [39].

Sultan et al. untersuchten 22 Patientinnen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T2b oder T3), die alle mehrere Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie und einen simultanen Brustaufbau erhielten. Die perioperative Morbidität war bei 14 % und es kam zu keiner Verzögerung der anschließenden Chemotherapie [76].

Godfrey et al. berichten über 21 Patientinnen, die alle eine simultane Rekonstruktion mit autologem Gewebe erhielten. 11 dieser Frauen wurden mit einer primären Chemotherapie behandelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den Komplikationen zwischen den mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelten Patientinnen, und es kam zu keiner Verzögerung der postoperativen Chemotherapie [37].

In der AGO-Studie kam es nur bei 5 % der Patientinnen (30) zu einer postoperativen Komplikation. Dies ist möglicherweise ein Verdienst der in 99 % aller Studienzentren perioperativ durchgeführten und dokumentierten Antibiotikaphylaxe. Dabei handelte es sich bei 83% (25 Patientinnen) um Wundinfektionen. In 17 % der Fälle (5 Patientinnen) kam es zu einer Nachblutung. Interessanterweise traten über die Hälfte der Komplikationen bei Patientinnen auf, bei denen kein Rekonstruktionsverfahren angewendet wurde (57 %). Soweit eruierbar, liegen keine Studien vor, in denen die Komplikationsraten ebenfalls für die verschiedenen Operationsverfahren getrennt aufgelistet wurden, so dass unsere Ergebnisse keinem Vergleich unterzogen werden konnten. Die Informationen hierzu wurden aus den Studiendokumentationsbögen und z. T. aus Arztbriefen gewonnen. In diesen Dokumentationsbögen der

---

AGO- Studie wurde lediglich eine allgemeine postoperative Wundinfektion abgefragt. Eine Unterteilung dieser Infektionen, wie beispielsweise in der oben genannten Studie von Marc Deutsch et al. in Haut- und Fettnekrosen, Serome und offene Wunden, fand nicht statt. Eine differenzierte Beurteilung der peri- und postoperativen Komplikationen ist somit nicht möglich.

#### **4.8. Follow up des Teilkollektivs Großhadern**

Unter Punkt 4.7.3. wurde bereits ausführlich beschrieben, dass nach PST nicht mit erhöhten Lokalrezidivraten zu rechnen ist. Die Ergebnisse aus dem Teilkollektiv Großhadern bestätigen dies ebenfalls. Nur bei drei aller Patientinnen (3,9 %) kam es bislang zu einem ipsilateralen Lokalrezidiv. Alle Patientinnen, bei denen ein Rezidiv auftrat, hatten einen Tumorbefall der Lymphknoten. Nur eine der drei Patientinnen wurde brusterhaltend operiert. In 13 % der Fälle kam es zu einer Fernmetastasierung. Das Gesamtüberleben in diesem kurzen Zeitabschnitt betrug 91 %. Abschließend muss erwähnt werden, dass dieses Follow up aufgrund der Kürze der Nachbeobachtungszeit zurückhaltend zu interpretieren ist. Im Rahmen der Vollpublikation der Studie wird es Anfang Frühjahr 2009 aktualisiert werden.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die unterschiedlichen Operationsmethoden und chirurgischen Strategien nach neoadjuvanter Chemotherapie zu analysieren.

Grundlage dieser Arbeit waren die Daten von 632 Patientinnen, die im Rahmen der nationalen prospektiven Multicenterstudie der AGO nach dem Münchner Protokoll von 1998 bis 2002 an 55 beteiligten Zentren neoadjuvant an einem Mammakarzinom behandelt worden sind. Diese randomisierte Phase III-Studie untersuchte die Wirksamkeit der Kombination Epirubicin und Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, den Einfluss einer Dosisintensivierung auf das Ansprechen des Primärtumors, auf die Rate der brusterhaltenden Therapien, sowie auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben.

Primär konnte in dieser Studie bei 58 % der Patientinnen eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Berücksichtigt man die zweizeitigen Nachresektionen, konnte letztendlich bei insgesamt 52 % aller in die Studie eingeschlossenen Patientinnen eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Die Rate an Nachresektionen nach BET betrug 11 %.

Nach Abschluss der PST kam es bei 242 Patientinnen (52 %) zu einem Wechsel des geplanten chirurgischen Verfahrens zugunsten einer Brusterhaltung. Die Operateure orientierten sich also überwiegend an den „neuen Tumorgrenzen“.

Bei insgesamt 28 % der Patientinnen nach primärer und sekundärer Mastektomie kam es zu einer simultanen Rekonstruktion der Brust. Auch nach einer brusterhaltenden Operation konnte bei 44 % der Patientinnen ein onkoplastisches Verfahren durchgeführt werden. Operative Rekonstruktionsverfahren nach neoadjuvanter Chemotherapie scheinen unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse insgesamt vertretbar zu sein.

Zuletzt zeigt die niedrige Wundinfektions- und Revisionsblutungsrate von 5 %, dass das chirurgische Prozedere nach PST mit keiner höheren postoperativen Komplikationsrate verbunden ist.

Bei dem kurzen Follow up des Teilkollektivs Großhadern (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit: 39,4 Monate) kam es bislang nur bei drei aller Patientinnen (3,9 %) zu einem ipsilateralen Lokalrezidiv. Das Gesamtüberleben in diesem kurzen Zeitabschnitt betrug 91 %.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Allweis TM, Boisvert ME, Otero SE et al. (2002) Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 183: 218-221
2. Bauerfeind I (2004) Operative Therapie des Mammakarzinoms: Brusterhaltung. In Untch M, Sittek H, Bauerfeind I et al. (eds) *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: State of the Art*, 4. Auflage. Zuckerschwerdt, München Wien New York, pp 241-248
3. Bear HD, Anderson S, Brown A et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project Protocol B-27 (2003) The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project Protocol B-27. *Clin Oncol* 21: 4165-4174
4. Bonadonna G (1989) Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. Karnofsky Memorial lecture. *J Clin Oncol* 7: 1380-1397
5. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C et al. (1976) Combination Chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294: 405-410
6. Bonadonna G, Valagussa P (1996) Primary chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol* 23: 464-474

7. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C (1995) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up (see comments). *N Engl J Med* 332: 901-906
8. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P et al. (1995) Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten year results. *JAMA* 273: 542-547
9. Bonneterre J, Roche H, Bremond A et al. (1996) French adjuvant study group : a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 versus FEC 100 for node positive operable breast cancer early report. *Proc ASCO* 15: abstr 82
10. Chen AM, Kuerer HM, Singletary SE et al. (2004) Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 22: 2303-2312
11. Chevallier B et al. (1993) Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD), results in a high histologic response rate. *Am J clin Oncol* 16: 223-228
12. Contant CM, van Wersch AM, Wiggers T, Wai RT, van Geel AN (2000) Motivations, satisfaction, and information of immediate breast reconstruction following mastectomy. *Patient Educ Couns* 40 (3): 201-208

13. DeBono R, Thompson A, Stevenson JH (2002) Immediate versus delayed free TRAM breast reconstruction: an analysis of perioperative factors and complications. *Br J Plast Surg* 55: 111-116
14. DeLena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G (1978) Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1: 35
15. Deutsch MF, Smith M, Wang B, Ainsle N, Schusterman MA (1999) Immediate breast reconstruction with the TRAM flap after neoadjuvant therapy. *Ann Plast Surg* 42: 240-244
16. 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: 1757-1770
17. EBCTCG (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group. *Lancet* 352: 930-942
18. Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister RGH, de Waal JC et al. (2003) Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. *Manual Tumorzentrum München* 9: 82
19. EUSOMA (2001) Guidelines quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 37: 447-453

- 
20. Fisher B (1979) Breast cancer management: alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med* 301: 326-328
  21. Fisher B (1992) The evolution of paradigms for the management of breast cancer: A personal perspective. *Cancer Res* 52: 2371-2383
  22. Fisher B, Anderson S, Redmond C et al. (1995) Reanalysis and results after twelve-years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333: 1456-1461
  23. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. (1990) Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8(9): 1483-1496
  24. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. (1997) Effect of preoperative chemotherapy on locoregional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-2493
  25. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-2685



- 
26. Fisher B, Carbone P, Economou SG et al. (1975) L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: A report of early findings. *N Engl J Med* 292: 117- 122
  27. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N (2002) Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *New Engl J Med* 347(8): 567-75
  28. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. (1985) Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312: 672-681
  29. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. (1989) Eight years of results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 320: 822,
  30. Fisher B, Rockette H, Robidoux A, et al. (1994) Effect of preoperative therapy for breast cancer on local-regional disease: First report of NSABP B-18. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 64
  31. Fisher ER, Fisher B (1970) Histopathologic and ultrastructural study of allogeneic hepatic transplantation in isogenic rats. *Lab invest* 23: 318- 326
  32. Fisher J, Bostwick J, Powell MD (1983) Latissimus dorsi blood supply after thoracodorsal vessel division: the serratus collateral. *Plast reconstr surg* 72: 502-511

- 
33. Gabka CJ (2000) Eigengewebstrekonstruktion der Brust. In Untch M, Konecny G, Sittek H et al. (eds) Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: State of the Art, 2. Auflage. Zuckerschwerdt, München Bern Wien New York, pp 189-199
  34. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. (2005) European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding Paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). Proc ASCO 24: abstr 513
  35. Gianni J, Baselga W, Eiermann W et al. (2002) First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): Effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. Proc ASCO 21: abstr 132
  36. Gianni J, Baselga W, Eiermann W et al. (2005) Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/ paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and its effects on tumorresponse as preoperative therapy. Clin Cancer Res. 15: 8715-21
  37. Godfrey PM, Godfrey NV, Romita MC (1995) Immediate autogenous breast reconstruction in clinically advanced disease. Plast Reconstr Surg; 95 ( 6): 1039-44
  38. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. (2001) Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 19: 3817-3827

- 
39. Gouy S, Rouzier R, Missana MC (2005) Immediate reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: effect on adjuvant treatment starting and survival. *Ann surg oncol* 12(2): 161-166
  40. Halsted, WS (1894) The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopk. Hosp. *Bull* 4: 297
  41. Harcourt D, Rumsey N (2001) Psychological aspects of breast reconstruction: a review of the literature. *J Adv Nurs* 35 (4): 477-487
  42. Hayward J (1984) The principals of breast cancer survey. *Breast Cancer Res Treat*: 61
  43. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. (2003) Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21 (6): 976-983
  44. Hortobagyi GM, Ames FC, Buzdar AU et al. (1988) Management of stage 3 primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 62: 2507
  45. Hortobagyi GN, Buzdar AU (1991) Locally advanced breast cancer: a review including the M.D. Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel IM, eds. *High risk breast cancer*. Berlin: Springer-Verlag, 1991: 382
  46. Hutchins L, Green SJ, Ravdin PM et al. (1998) CMF and CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer

- 
- patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: First results of Intergroup trial INT 0102. Proc ASCO 17: 1a (abstr 2)
47. Jackisch C, von Minckwitz G, Eidtmann H et al. (2002) Dose-dense biweekly doxorubicin/docetaxel versus sequential neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide/docetaxel in operable breast cancer: second interim analysis. Clin Breast Cancer 3: 276-280
  48. Konecny G, Thomssen C, Untch M et al. (1998) Randomized adjuvant trial comparing two dose intensities of epirubicin and cyclophosphamide (EC) in high-risk breast cancer. Eur J Cancer 34: 41 abstr 164
  49. Kreienberg R, Kopp I, Albert U et al. (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms
  50. Kreienberg, Volm, Beck (2002) Management des Mammakarzinoms 2: 184-187
  51. Lauchnburry AP, Habboubi N (1993) Epirubicin and Doxorubicin: A comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. Cancer Treatment Rev. 19: 197-228
  52. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KL, Norris B, Sheperd LE, Abu ZH et al. (1998) Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with

- 
- cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2651-2658
53. Löhrs B (2004) Operative Therapie des Mammakarzinoms: primäre und sekundäre Rekonstruktion. In Untch M, Sittek H, Bauerfeind I et al. (eds) *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: State of the Art*, 4. Auflage. Zuckerschwerdt, München Wien New York, pp 250-253
  54. Loibl S, Von Minckwitz G, Raab G et al. (2006) Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPARUO trial. *Ann surg oncol* 13 (11): 1434-1442
  55. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC et al. (2003) Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Proc ASCO* 22: abstr 12
  56. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A et al. (2003) Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1,21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v.CMF regimen, day 1,21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 14(6): 833-842
  57. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP et al. (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97(3): 188-194

- 
58. Mauriac L, Durand M, Avril A et al. (1991) Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm: Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol* 2: 347-354
  59. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. (1999) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 10: 47-52
  60. Meyer, W (1894) An improved method of the radical operation of carcinoma of the breast. *Med.Rec* 46: 746
  61. Moneer M, El-Didi M, Khaled H (1999) Breast conservative surgery: is it appropriate for locally advanced breast cancer following downstaging by neoadjuvant chemotherapy? A pathological assessment. *Breast* 8: 315-319
  62. Mouridsen HT, Andersen J, Andersson M, Dombernowsky P, Ejlertsen B, Rose C, Sorensen PG, Sandberg E, Andersen KW, Jensen M-B, Bengtson NO, Bergh J, Nordenskjöld B (1999) Adjuvant anthracycline in breast cancer: improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc ASCO* 254 (abstract)
  63. Muck BR (1999) Stellenwert des transversen M.-rectus-abdominis-Lappens bei der Sofortrekonstruktion der Brust. *Gynäkologe* 32: 98-105

- 
64. Rezai M, Junkermann H (2005) Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome.
  65. Rezai M, Nestle-Krämling C (1999) Oncoplastic surgical techniques in breast-conserving therapy for carcinoma of the breast. *Gynäkologe* 32: 83-90
  66. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. (2004) Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 88, (suppl 1): abstr 27
  67. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L et al. (2004) Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 101: 918-925
  68. Rubens RD, Sexton S, Tong D, Winter PJ, Knight RK, Hayward JL (1980) Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 16: 351
  69. Sadetzki S, Oberman B, Zippel D et al. (2005) Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann surg oncol* 12: 1-8
  70. Sarrazin D, Le M, Pousse J (1984) Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer with macroscopic diameter of 20 mm or less. *Cancer* 53: 1209

- 
71. Sauven P (2002) The surgical management of patients following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 38 (18): 2371-2374
  72. Scholl SM, Fourquet A, Asselein B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, Dorval T, Palangie T, Jouve M, Beuzeboc P, et al. (1994) Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 30A (5): 645-52
  73. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ (2001) Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 25 (6): 767-72
  74. Simmons RM, Brennan MB, Christos P et al. (2001) Recurrence rates in patients with central or retroareolar breast cancer treated with mastectomy or lumpectomy. *Am J Surg* 182: 325-329
  75. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN (1992) Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 69: 2849-2852
  76. Sultan MR, Smith ML, Estabrook A et al. (1997) Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann plast surg* 38: 345-349; discussion 350-351
  77. Tumorzentrum München (ed) (2007) *Manual Mammakarzinome*. 11. Aufl. Zuckerschwerdt, München Wien New York



- 
78. Untch M, Ditsch N, Bauerfeind I et al. (2002) Primäre Chemotherapie beim Mammakarzinom. In Untch M, Sittek H, Bauerfeind I et al. (eds) Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: State of the Art, 3. Auflage. Zuckerschwerdt, München Wien New York
  79. Untch M, Konecny G, Ditsch N (2002) Dosedense sequential Epirubicin-Paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: Results of a randomized AGO study. Proc ASCO 21: abstr 133
  80. Untch M, Sittek H, Bauerfeind I et al. (eds) Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: State of the Art, 4. Auflage. Zuckerschwerdt, München Wien New York
  81. Valagussa P, Zambetti M, Bignami PD, et al. (1983) T3b-T4 breast cancer factors affecting results in combined modality treatment. Clin Exp Metastasis 1: 191
  82. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, et al. (1990) Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer: Long-term results following primary chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 15: 137-147
  83. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. J clin oncol 19: 4224-4237

- 
84. van Praagh I, Cure H, Leduc B et al. (2002) Efficacy of a primary chemotherapy regimen combining vinorelbine, epirubicin and methotrexate (VEM) as neoadjuvant treatment in 89 patients with operable breast cancer. *Oncologist* 7:418-423
  85. Veronesi U, Bonadonna G, Zurida S et al. (1995) Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 222: 612-618
  86. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E (2002) Twenty-Year Follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Engl J Med* 347: 1227-1232
  87. Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. (1990a) Conservative treatment of early breast cancer: Long term results of 1232 cases treated with QUART. *Ann Surg* 211: 250
  88. Veronesi U, Volterani F, Luini A et al. (1990) Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Europ J Cancer* 26: 671
  89. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD et al. (1997) The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (5): 1069-1076

- 
90. von Minckwitz G, Kaufmann M, Kümmel M et al. Integrated meta-analysis on 6634 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. SABCS 2008
  91. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. (2005) Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin und docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J clin oncol* 23: 2676-2685
  92. Wolmark N, Fisher B, Anderson S et al. (1997) The effect of increasing dose intensity and cumulative dose of adjuvant cyclophosphamide in node positive breast cancer: Results of NSABP-B25. *Breast cancer res treat* 46 (suppl 1): abstr 16
  93. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102

## 7. Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf meinem langen Weg zur Erlangung der Doktorwürde begleitet und unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dankeschön der senologischen Arbeitsgruppe der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern und Ihrem Klinikdirektor Prof. Dr. med. Klaus Friese für die freundliche Bereitstellung des Themas. Hier herrschte immer eine Atmosphäre der Hilfsbereitschaft und Kollegialität. Vor allem Dr. Bianca Giesselmann verdanke ich viele aufmunternde Worte und gute Tipps.

Ein großes und besonderes Dankeschön ist hier an meinen Betreuer, Dr. med. Ingo Bauerfeind, Leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern, gerichtet. Ohne ihn wäre diese Arbeit niemals entstanden und auch niemals zu Ende gebracht worden. Dank der Kommunikation per Internet ist es uns trotz der räumlichen Entfernung gelungen, den Austausch von Informationen aufrecht zu erhalten, und meine vielen Zwischenfragen konnten von ihm auf diese Weise stets zuverlässig und kollegial beantwortet werden.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch Frau Dr. med. Nina Ditsch, die in schwierigen Zeiten völlig selbstlos eingesprungen ist, und einen Teil ihrer knappen Zeit auf mich und das Korrigieren meiner Arbeit verwendet hat.

Danken möchte ich auch Friederike Runge, die während unseres gemeinsamen Studiums und dem Schreiben dieser Arbeit stets mit mir durch dick und dünn gegangen ist und mir immer eine sehr gute und wichtige Freundin war.

In aller erster Linie aber, gilt mein Dank meinen lieben Eltern, Babs und Wolf Fischer, die mir mein Medizinstudium und damit auch das Schreiben dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Diese Arbeit ist Euch gewidmet.

Ihr und Michi habt mich während der ganzen Zeitspanne begleitet und „ertragen“, habt viel Aufmunterungsarbeit geleistet und mich immer wieder dazu angehalten weiter zu machen! Dafür danke ich Euch Dreien ganz besonders!

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name	Maike Fischer
Anschrift	Am Feuerschwanden 7/1, 88316 Isny
Geburtsdatum	06.12.1978
Geburtsort	Isny im Allgäu
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Mutter	Ärztin für Rehabilitation und Physikalische Medizin
Vater	Dipl. Sportwissenschaftler für Rehabilitation und Prävention

### Schulausbildung

1989 -1998	Gymnasium Isny Abschluss am 18.06.1998: Allgemeine Hochschulreife
09 - 12/1994	Unterbrechung der 10. Klasse, wegen 3-monatigem USA-Aufenthalt im Rahmen eines Schüleraustauschprogrammes

### Krankenpflegepraktikum

11/1998 – 02/1999	3-monatiges Pflegepraktikum in der Oberschwaben Klinik gGmbH Ravensburg/Krankenhaus Isny Abteilung Internistische Medizin und Chirurgie
-------------------	--

### Studium

05/99 -11/2005	Ludwig Maximilians-Universität München Studium der Fachrichtung Humanmedizin
03/2001	Ärztliche Vorprüfung
03/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

08/2001	Famulatur in Hausärztlicher Praxis, Dr. med. Ulrike Neureither-Naschold, Fachärztin für Allgemeinmedizin, Isny
09 -10/2001	Famulatur in der Oberschwaben Klinik gGmbH Ravensburg/ Krankenhaus Isny, Abteilung Innere Medizin
09 -10/2002	Famulatur in der St.-Anna-Klinik in Stuttgart-Bad Cannstatt Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

- 02 -03/2003 Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern
- 10/2003 Famulatur in der Praxisklinik für Anästhesie Dres. Med. Girisch, Hattensberger, Schmitt-Hausser, München

### **Praktisches Jahr**

- 10/2004 –02/2005 Chirurgie- Tertial des Praktischen Jahres im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching
- 02/2005 –05/2005 Wahlfach- Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern
- 05/2005 –09/2005 Innere Medizin- Tertial des Praktischen Jahres im Kantonsspital St. Gallen/Schweiz

### **Studiumbegleitende Tätigkeiten**

- 05-08/2001 Medizinische Klinik des Klinikums Innenstadt der Universität München: Aushilfstätigkeit als Sitzwache
- 08-09/2003 Evangelische Heimstiftung Stephanuswerk Isny/Rehabilitationszentrum: Aushilfstätigkeit in der Altenpflege
- 11/03 -11/05 Praxisklinik Dres. Med. Girisch, Hattensberger, Schmitt-Hausser, München: Aushilfstätigkeit im Aufwachraum und selbständige Nachtdienste

### **Tätigkeit als Assistenzärztin**

- seit 01/2006 in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Kempten-Oberallgäu

### **Interessen**

Mountainbiking, Joggen, Wintersport, Lesen, Reisen