

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Budach

**Überlebensvorteil durch präoperative
Radiochemotherapie beim lokal
fortgeschrittenen, nicht-inflammatorischen
Brustkrebs**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Innokenti Lang

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-
Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Roth

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Janni

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 1. | Einleitung | 3 |
| 2. | Grundlagen | 3 |
| 2.1 | Diagnose | 3 |
| 2.2 | Bildgebende Diagnostik | 4 |
| 2.3 | Pathologie | 4 |
| 2.4 | Risikofaktoren | 5 |
| 2.5 | Staging | 6 |
| 2.6 | Prognostische Faktoren | 8 |
| 2.7 | Therapie des Mammakarzinoms im Stadium I bis IIA | 8 |
| 2.8 | Therapie des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses (LABC) Stadium IIB und III | 11 |
| 2.9 | Chemotherapie | 14 |
| 2.10 | Strahlentherapie | 16 |
| 3. | Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit | 17 |
| 4. | Patientinnen und Methoden | 18 |
| 5. | Ergebnisse | 26 |
| 6. | Diskussion | 43 |
| 7. | Zusammenfassung | 49 |
| 8. | Abkürzungsverzeichnis | 50 |
| 9. | Publikationsverzeichnis | 51 |
| 10. | Danksagung | 52 |
| 11. | Literaturverzeichnis | 53 |
| 12. | Lebenslauf | 60 |

Einleitung

Der Brustkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten in der westlichen Welt und hat einen Anteil von 25% an der bei den Frauen von Malignomen verursachten Mortalität. Das Risiko am Mammakarzinom zu erkranken ist vom Alter abhängig: bei 0-39 Jahren ist es 1/229 (0,44%), bei 40-59 Jahren 1/24 (4,12%), bei 60-70 Jahren 1/13 (7,53%). Die Gesamtwahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom im Laufe des Lebens zu erkranken beträgt für eine Frau 1/7 13,4% (Jemal et al. 2007).

Eine multidisziplinäre Therapie und Betreuung von Spezialisten ist eine notwendige Voraussetzung, um bessere klinische Ergebnisse zu erzielen.

Das Mammakarzinom wurde bisher lokal mit Operation behandelt, bei hohem Rezidiv- und Metastasierungsrisiko werden zusätzlich Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit soll die Wertigkeit einer präoperativen Radiochemotherapie beim LABC (locally advanced breast cancer) dargestellt werden.

Zunächst sollen die allgemeinen Grundlagen in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms dargestellt werden.

Grundlagen

Diagnose.

Die Erstuntersuchung beinhaltet eine ausführliche Anamnese mit dem Schwerpunkt auf der Familienanamnese sowie assoziierten Risikofaktoren. Bei der anschließenden körperlichen Untersuchung sollte die Brust sowohl bei der stehenden als auch sitzenden Patientin untersucht werden.

Der Brustkrebs ist bei den meisten Patientinnen im Frühstadium asymptomatisch und wird im Rahmen einer Screening-Mammographie entdeckt. In anderen Fällen wird ein palpabler Knoten in der Brust eventuell mit einem blutigen Mamillenausfluss präsentiert. Beim inflammatorischen Brustkrebs, einem aggressiven Subtyp, stehen vor allem Symptome wie starkes Erythem und entzündliche Hautreaktion (peau d'orange) im Vordergrund. Der Morbus Paget, ein weiter Subtyp, präsentiert sich dagegen als eine ekzematoide Reaktion der Mamille und wird oft von blutigem Mamillenausfluss begleitet.

Bildgebende Diagnostik.

Mammographie und Sonographie sind die häufigsten bildgebenden diagnostischen Verfahren, die zur Entdeckung des Brustkrebses führen. Das BI-RADS System dient einer radiologischen Klassifikation der mammographischen Läsionen und ist ein etablierter Standard.

Ein Brust-MRT ist in bestimmten Fällen zur ergänzenden Diagnostik indiziert (Level I) (Lord et al. 2007). Das Brust-MRT benötigt ein spezielles COIL, um einen hohen Kontrast und um eine hohe Auflösung zu erzielen. Wegen seiner hohen Sensitivität aber geringen Spezifität, wird es nur bei bestimmten Patientinnen mit einem hohen Risiko eingesetzt. Das sind z.B. junge Frauen mit einer Vordiagnose des Mammakarzinoms, Patientinnen mit einer gesicherten genetischen Mutation, bekanntem LCIS; einer Vorgeschichte eines Lymphoms mit einer Vorbestrahlung, okkultes Mammakarzinom mit histologisch gesicherten Lymphknotenbefall (Kriege et al 2004; Lehman et al. 2007).

Das Ganzkörper-CT ist nur bei den Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Mammakarzinom (LABC) indiziert, ebenso kann eine FDG-PET Szintigraphie durchgeführt werden. Eine Knochenszintigraphie ist eine optionale Untersuchung und ist nur dann indiziert wenn z.B. ein Verdacht auf pathologische Frakturen besteht oder ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung erreicht wurde.

Allerdings wurden diese Methoden erst in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt und standen zu dem Zeitpunkt der vorliegenden retrospektiven Untersuchung größtenteils nicht zur Verfügung.

Pathologie.

Vor dem Therapiebeginn, muss die Verdachtsdiagnose histologisch gesichert werden. Dies geschieht meist mit Hilfe der Feinnadelaspirationsbiopsie. Palpable sonographisch gut abgrenzbare Läsionen sollen ultraschallgesteuert punktiert werden. Eine stereotaktische Biopsie wird bei den nicht-palpablen Befunden durchgeführt, sowie bei den durch das MRT gesicherten Läsionen.

Zu einem kompletten pathologischen Bericht des Mammakarzinoms gehört die Bestimmung des Status der Östrogen-, Progesteron- und HER-2-Rezeptoren. Weitere wichtige Informationen sind das Vorliegen von der Multifokalität oder Multizentrität

des Mammakarzinoms, da daraus wichtige Konsequenzen für die optimale Therapie entstehen.

Risikofaktoren.

Die exakte Ätiologie des Brustkrebses ist unbekannt: Dennoch existieren eine Reihe genetischer und erworbener Risikofaktoren, die mit einer höheren Inzidenz der Erkrankung einhergehen.

- Das Geschlecht: Brustkrebs tritt fast ausschließlich bei Frauen auf, auf 100 betroffenen Frauen kommt etwa ein Mann (Jemal et al. 2007).

- Das Alter: Die Inzidenz des Brustkrebses wächst mit dem fortgeschrittenen Alter, allerdings haben jüngere Patientinnen mit der Erkrankung eine schlechtere Prognose.

- Hormonhaushalt: Frühe Menarche, späte Menopause, Nullipararität oder späte Erstgeburt sind einige der hormonellen Faktoren, die mit einer höheren Inzidenz der Erkrankung assoziiert werden. Die Einnahme der oralen Kontrazeptiva und das Risiko, an Mammakarzinom zu erkranken, wurden in einer großen Metastudie untersucht (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1996). Die Analyse von 54 Studien mit 53297 Frauen mit Brustkrebs und 100239 ohne Brustkrebs brachte folgende Ergebnisse: ein moderater Anstieg des Risikos an Brustkrebs zu erkranken wurde in der Gruppe mit Kontrazeptivaeinnahme verzeichnet. Dieses Risiko verringerte sich nach zehn Jahren seit der letzten Kontrazeptivaeinnahme auf den Ausgangswert. Die Studie war in ihrer Datenlage insofern limitiert, dass die Patientinnen mit Kontrazeptivaeinnahme eine hohe hormonelle Dosis hatten, die aktuell nicht mehr empfohlen wird. Es wird geschätzt, dass eine aktuelle Verwendung der oralen Kontrazeptiva nicht mit einem höheren Risiko der Brustkrebserkrankung einhergeht.

- Das Risiko der Hormonsubstitutionstherapie wurde in der Women's Health Initiative Study Group Studie untersucht, an welcher 16608 Frauen teilgenommen haben (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002). Bei der Randomisierung wurden die Frauen in die Gruppen Hormonersatztherapie und Placebo eingeteilt. Nach 5,2 Jahren Beobachtungszeit wurde der Anstieg des Risikos um 26% beobachtet, einen Brustkrebs zu entwickeln bei den Frauen mit der Hormonersatztherapie verglichen mit der Placebogruppe. Deswegen muss vor der Verschreibung von Hormonersatzpräparaten eine individuelle Risiko-Nutzen Abwägung getroffen werden.

TNM-Stagingsystem für das Mammakarzinom

| | |
|-----|---|
| T | Primärtumor |
| TX | Ein Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für einen Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | größte Tumorausdehnung kleiner als 2 cm |
| T1a | größte Tumorausdehnung kleiner als 0,5 cm |
| T1b | größte Tumorausdehnung mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm |
| T1c | größte Tumorausdehnung mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm |
| T2 | größte Tumorausdehnung mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm |
| T3 | größte Tumorausdehnung mehr als 5 cm |
| T4 | Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut |
| | Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand, aber nicht |
| T4a | auf die Pektoralisfaszie |
| | Tumor jeder Größe mit Ödem (einschließlich peau d'orange), |
| | Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut, |
| T4b | direkter Ausdehnung auf die Brustwand |
| T4c | Kriterien T4a und T4b gemeinsam |
| T4d | Inflammatorisches Mammakarzinom |
| N | Regionale Lymphknoten |
| NX | Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in beweglichen Achsel-Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in Achsel-Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert |
| N3 | Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna |
| M | Fernmetastasen |
| MX | Kein klinischer Nachweis von Fernmetastasen möglich |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen nachweisbar |

Tabelle 1: TNM-Stagingsystem für das Mammakarzinom (UICC 2003).

Stadien des Mammakarzinoms

| | | | |
|--------------|----------|----------|----|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T0,T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stadium IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stadium IIIA | T0,T1,T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1,N2 | M0 |
| Stadium IIIB | T4 | N0,N1,N2 | M0 |
| Stadium IIIC | Jedes T | N3 | M0 |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | M1 |

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (UICC 2003).

- Brustkrebs in der Vorgeschichte: Anstieg des Risikos um das Fünffache wieder an Brustkrebs zu erkranken.
- Bestrahlungsexposition: Eine Bestrahlung in der Vorgeschichte lässt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken mit einer Latenzzeit von 15-20 Jahren ansteigen (Bhatia et al. 1996; Yahalom et al 1992).
- Familiäre Belastung: Ein zwei- bis vierfacher Anstieg der Inzidenz der Erkrankung wird verzeichnet, falls eine verwandte Person des ersten Grades ebenfalls zuvor an Brustkrebs erkrankt war. Die Inzidenz steigt sogar auf das Zehnfache bei den Frauen mit an Brustkrebs erkrankter Mutter oder Schwester.
- Genetische Mutationen: Hereditäre genetische Mutationen sind für 10% aller diagnostizierten Brustkrebsfälle verantwortlich, wohingegen die restlichen 85-90% einen sporadischen Auslöser für die Patientinnen haben (Garber und Offit 2005, Martin und Weber 2000). BRCA1/BRCA2 Trägerinnen haben ein hohes Risiko die Erkrankung bereits in jungen Jahren zu entwickeln. Das Risiko im Laufe des Lebens am Mammakarzinom zu erkranken variiert für BRCA-Trägerinnen von 50% bis 85%. Weitere Studien, die die Rolle der genetischen Mutationen bei der Entwicklung von Mammakarzinomen evaluieren sollen, sind unbedingt notwendig.

- Ernährungsfaktoren: Von einigen Autoren wird postuliert, dass das Erkrankungsrisiko auch mit den Umwelt- und Ernährungsfaktoren, die viele tierische Fette enthalten, zusammenhängen könnte (Chlebowski et al 2006).
- Gutartige Brustdrüsenveränderungen: Frauen mit Lobulärer Hyperplasie oder dem lobulären Carcinoma in situ haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko Brustkrebs zu entwickeln. Das lobuläre Carcinoma in situ erhöht das Risiko an einem invasiven Mammakarzinom zu erkranken auf das Acht- bis Elffache.

Prognostische Faktoren.

Ein individualisierter Behandlungsplan sollte für jede Patientin in Abhängigkeit von den prognostischen Faktoren ausgearbeitet werden. Das Stadium zum Diagnosezeitpunkt ist der wichtigste prognostische Faktor. Ein axillärer Lymphknotenstatus wirkt sich aber als ein unabhängiger Faktor direkt auf das Überleben der Patientinnen aus. Histologie und Grading haben ebenfalls eine prognostische Signifikanz. Die Prognose eines invasiv lobulären Mammakarzinoms ist vergleichbar mit dem eines invasiv duktales, wobei die tubulären, medullären und muzinösen Subtypen eine etwas bessere Prognose aufweisen.

Der Rezeptorstatus des Tumors und der HER-2 Status sind prognostische Faktoren, die für die Therapiewahl stark von Bedeutung sind. Das Alter und der menopausale Status der Patientinnen haben ebenfalls einen gewissen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Therapie des Mammakarzinoms im Stadium I bis IIA.

Das Standardverfahren beim Mammakarzinom in diesen Stadien ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit adjuvanter Bestrahlung nach der Lumpektomie (Grad A). Die Effektivität der postoperativen RT nach der Lumpektomie wurde wiederholt durch prospektive randomisierte Studien bestätigt (Veronesi et al. 2002; Fisher et al. 2002b; Blichert-Toft et al. 1992; Arriagada et al. 1996; Jacobson et al. 1995; van Dongen et al. 2000). Eine Reihe der randomisierten Studien der Phase III hat außerdem gezeigt, dass Lumpektomie mit axillärer Dissektion gefolgt von adjuvanter RT genauso effektiv ist wie die radikale Mastektomie. Die BET ist die bevorzugte Behandlungsoption für die Mehrheit der Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom im Frühstadium (Grad A). Der Stellungswert der adjuvanten RT wurde durch zahlreiche Studien bestätigt und ist eine auf dem Level I basierende Evidenz, dass die BET mit adjuvanter RT einer

Mastektomie äquivalent ist. Die Mastektomie kann jedoch entweder auf Wunsch der Patientinnen durchgeführt oder wenn beim Vorliegen von entsprechenden Kontraindikationen vorliegen.

Klinische Kontraindikationen für eine BET sind ein multizentrischer Tumor, ein ungünstiges Verhältnis von Tumor- zur Brustgröße, Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium, Schwangerschaft und Kollagen-vaskuläre Erkrankungen. Trotz einer gesicherten Evidenzlage für die Verwendung der BET im frühen Stadium der Erkrankung, unterzieht sich dennoch eine signifikante Anzahl der Patientinnen der Mastektomie. Dies ist primär auf die fehlende Patientinnen Aufklärung und Skepsis gegenüber Behandlungsoptionen, sowie auf den Einfluss des Chirurgen im Sinne des "Surgeon Bias" zurückzuführen (Morrow et al. 2001; American College of Surgeons Report).

Boost während der adjuvanten Ganzbrust- RT:

Die meisten Radioonkologen wenden einen Elektronen-, manchmal auch Photonenboost an, um eine höhere Dosis im Tumorbett zu erreichen und um so eine bessere lokoregionäre Kontrolle zu erzielen (Bartelink et al. 2001; Antonini et al. 2007; Romestaing et al. 1997). Die Boostanwendung im Tumorbett wird nach der Ganzbrust-RT empfohlen (Grad A).

Die EORTC untersuchte in einer randomisierte Studie den Einfluss der zusätzlichen RT-Dosis. In die Studie wurden 5569 Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium I und II eingeschlossen. Alle Patientinnen unterzogen sich einer Lumpektomie und hatten histologisch negative Schnittränder. Die Randomisierung erfolgte in Gruppe 50 Gy Ganzbrustbestrahlung vs. 50 Gy Ganzbrustbestrahlung sowie 16 Gy Tumorboost. Die Gruppe der Patientinnen mit der zusätzlichen Boost-Behandlung hatte insgesamt eine kleinere Rezidivrate mit 4,3% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 7,3%, die keinen Boost erhalten hatte. Der größte Benefit wurde dabei bei den jüngeren Frauen < 40 Jahre beobachtet (EORTC 22881-10882, Level I) (Bartelink et al. 2001; Antonini et al. 2007). Eine andere randomisierte Boost vs. Non-Boost Studie wurde in Lyon durchgeführt. Insgesamt waren 1024 Patientinnen mit einem Tumordurchmesser > 3 cm in die Studie eingeschlossen. Nach der Beobachtungsdauer von drei Jahren war die Rate der Lokalrezidive in der Boost-Gruppe mit 3,6% kleiner als in der Gruppe ohne Boost

mit 4,5%. Bezüglich der kosmetischen Ergebnisse wurden keine Unterschiede beobachtet (Level I) (Romestaing et al. 1997).

Indikation einer adjuvanten Radiotherapie.

Eine adjuvante RT wird aktuell uneingeschränkt für alle Patientinnen nach der Lumpektomie empfohlen unabhängig von der Größe des Primärtumors, des Patientinnenalters und des Hormonrezeptorstatus.

Eine Reihe von Studien haben es sich zum Ziel genommen Subgruppen zu finden, die von der adjuvanten RT definitiv nicht profitieren würden. Die NSABP B21 Studie untersuchte die Möglichkeit, sehr kleine invasive Mammakarzinome sowie ER- positive Patientinnen von der adjuvanten RT auszuschließen. An der Studie hatten insgesamt 1009 Patientinnen mit dem Tumordurchmesser < 1 cm teilgenommen. Die Patientinnen wurden nach der Lumpektomie randomisiert in folgende Gruppen eingeteilt: RT plus Tamoxifen vs. RT plus Placebo plus. Nach der achtjährigen Beobachtungszeit wurden die Ergebnisse präsentiert: Gruppe mit RT plus Tamoxifen hatte die niedrigste Rezidivrate von 2,8%, gefolgt von RT und Placebo mit 9,3 Lokalrezidivrate, die Gruppe mit Tamoxifeneinnahme hatte die höchste Rate an Lokalrezidiven mit 16,5% (NSABP □ B21, Level I) (Fisher et al. 2002a). In einer anderen Studie waren nur Frauen mit dem Mammakarzinom im Stadium I/II eingeschlossen, die über 50 Jahre alt waren und einen postmenopausalen Status aufwiesen. Die 769 Patientinnen wurden nach der Lumpektomie in zwei Gruppen randomisiert: Therapie mit Tamoxifen und Therapie mit Tamoxifen plus RT. Die Rate der Lokalrezidive war nach fünf Jahren in der Gruppe mit Tamoxifen plus RT-Therapie mit 0,6% signifikant viel niedriger als in der Gruppe mit Tamoxifentherapie mit 7,7% ($p > 0,001$). Die Ergebnisse der Studie zeigten die hohe Anzahl der Rezidive in der letzten Gruppe bereits nach kurzer Beobachtungszeit, was noch mal die adjuvante RT als Therapie der Wahl nach der Lumpektomie bestätigt (Level I) (Fyles et al. 2004).

Das Ziel der CALGB C9343/INT Studie war die Rolle der adjuvanter RT nach der Lumpektomie bei den Frauen im fortgeschrittenen Alter zu evaluieren. Die Studie umfasste 636 Frauen mit einem Mammakarzinom T1N0, einem Alter über 70 Jahre und einem positiven ER - Status. Nach der Lumpektomie wurden die Frauen in eine Gruppe mit RT plus Tamoxifenbehandlung und eine Gruppe mit alleinigen Tamoxifenbehandlung randomisiert. Nach der fünfjährigen Beobachtungszeit wurden signifikante Unterschiede beobachtet, wobei die Gruppe mit RT plus

Tamoxifenbehandlung mit 1% gegenüber 5% eine niedrigere Rezidivrate als die Tamoxifengruppe zeigte. Allerdings wurden keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Bei Behandlung der sehr alten Patientinnen sollten individuell die Vor- und Nachteile der adjuvanten RT in Anbetracht des Allgemeinzustandes und Komorbiditäten sorgfältig gegeneinander abgewogen werden (CALGB C9343, Level) (Hughes et al. 2004).

Adjuvante RT bei der BET:

Die adjuvante RT der Brust wird konventionell unter Verwendung von tangentialen parallel opponierenden Feldern durchgeführt. Ein volumenbasierter dosimetrischer Plan sollte auf jeden Fall evaluiert werden, dafür ist allerdings die Durchführung eines CTs notwendig (Grad A). Das würde das Zielvolumen adäquat abdecken und die Dosis auf die Lunge und das zu Herz reduzieren. Eine aktuelle Phase III Studie zeigte, dass man durch Keilfilter Überdosierungen innerhalb des Zielvolumens minimieren kann (Level I) (Donovan et al. 2007). Um eine homogenen Dosisverteilung zu erreichen, ist die Benutzung von Keilen oder von Feldern mit Dosishomogenisierung mit der "forward planning" oder "inverse planning" Technik notwendig.

Regionale Lymphknoten: In einer unbefallenen Axilla oder bei einer Axilladisektion nachgewiesenem Lymphknotenbefall von weniger als 4, soll keine zusätzliche Bestrahlung unter dem Einsatz von Bestrahlungsfeldern im Lymphknotenbereich eingesetzt werden. Die Verwendung von diesem zusätzlichen Strahlenfeld ist mit einer erhöhten Morbidität assoziiert, ohne dass bisher ein therapeutischer Nutzen nachgewiesen wurde. Liegt aber bei 1-3 befallenen Lymphknoten eine unvollständige Axilladisektion vor, wenn zum Beispiel nur eine begrenzte Anzahl von Lymphknoten entfernt werden konnte oder ist der Sentinel Lymphknoten befallen, dann sollte eine adjuvante RT der regionalen Lymphknoten und der Supraklavikularregion erfolgen. Das gleiche gilt für einen gesicherten Befall von mehr als 4 Lymphknoten in der Axilla.

Dosisfraktionierung: Üblicherweise enthält der Bestrahlungsplan eine Gesamtdosis von 45-50 Gy, fraktioniert in 5 mal 1,8-2 Gy. Daraufhin folgt ein Boost mit einer Dosis von 1,8-2,0 Gy pro Sitzung und insgesamt 60-66 Gy auf das Tumorbett. Falls die Indikation besteht werden die regionalen Lymphknoten unter Verwendung von einem

supraklavikulären Feld mit oder ohne Axillaboost bestrahlt. Die empfohlene Gesamtdosis für die regionalen Lymphknoten ist 50 Gy fraktioniert in 1,8-2,0 Gy.

Therapie des Lokal fortgeschrittenen Brustkrebses (LABC) Stadium IIB und III.

Beim lokal fortgeschrittenen Brustkrebs ist eine multimodale Therapie erforderlich. Bei den operablen Patientinnen steht zuerst die chirurgische Exzision des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten im Vordergrund gefolgt von einer adjuvanten Chemo- und Hormontherapie sowie adjuvanten RT in Abhängigkeit von dem individuellen Risiko. Alternativ ist insbesondere in Deutschland beim LABC eine neoadjuvante Therapie etabliert (Kaufmann et al 2009).

Operation: Patientinnen mit großen, ausgedehnten Tumoren bekommen eine modifizierte radikale Mastektomie mit einer Axilladisektion (Level I/II). In dieser Gruppe sind nur Patientinnen mit einem unifokalen Mammakarzinom oder einem günstigen Tumor/Brustgröße-Verhältnis Kandidatinnen für eine BET mit Axilladisektion.

Adjuvante Radiotherapie bei LABC: Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Brustkrebs haben nach der Mastektomie ein sehr hohes Risiko, ein lokales oder regionales Rezidiv zu entwickeln, falls keine adjuvante Behandlung erfolgt. (Taghian et al. 2004; Katz et al. 2000; Nielsen et al. 2006). Durchschnittlich kommt es in 50% der Fälle zu einem Lokalrezidiv. Die RT nach der Mastektomie hat evident die lokoregionäre Kontrolle verbessert (Grad A). The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005b) führte eine Metaanalyse der insgesamt 78 randomisierten Studien durch, die über 42000 Patientinnen enthielten. Hierbei wurde immer in einer der Behandlungsgruppen eine adjuvante RT angewendet. Die Ergebnisse zeigten, dass durch die Radiatio nach einer brusterhaltenden Operation oder einer Mastektomie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nach 15 Jahren von fünf Prozent zu erwarten ist (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005b).

Bei den Patientinnen, die zusätzlich zu der adjuvanten RT adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurde ein zusätzlicher Benefit festgestellt. Die Verbesserung der 15-

Jahre- Überlebensrate 5,3% nach der BET und 4,4% nach der Mastektomie und Axilladisektion. Dieser Effekt war in allen Gruppen unabhängig von Alter, Grading, Nodalstatus und Rezeptorstatus gezeigt (Level I) (EBCTCG 2005 a). Die adjuvante RT nach Mastektomie ist routinemäßig bei den Patientinnen mit der T3/4 Kategorie indiziert, außerdem bei mehr als 4 befallenen Lymphknoten. Bei positiven Schnitträndern ist eine Nachresektion vor einer adjuvanten Therapie angezeigt (Grad A).

Harris et al. (1999), Recht et al. (2001), und Taghian et al. (2004) haben systematisch die klinischen Daten von insgesamt 5785 Fällen mit Mastektomie und Lymphknotenbefall bei der Axilladisektion untersucht. Die signifikanten klinischen Faktoren, die das Risiko eines Lokalrezidivs auf 25% ansteigen ließen waren: > 4 befallenen Lymphknoten bei der Axilladisektion, Tumore mit einem Durchmesser > 5cm, Alter < 40 Jahre und eine suboptimale Durchführung der Axilladisektion mit Exstirpation von < 6 Lymphknoten (Level I). Zuletzt haben drei randomisierte Studien sogar zusätzlich zu einer besseren lokoregionären Kontrolle durch adjuvante RT einen Überlebensvorteil gezeigt, wobei andere Studien dieses Ergebnis nicht bestätigen konnten. Die Danish Breast Cooperative Study berichtete über den Einfluss der adjuvanten RT bei 1708 prämenopausalen Patientinnen mit Stadium II und III der Krankheit. Nach zehn Jahren Beobachtung hatten die Gruppen mit adjuvanter RT + Chemotherapie eine Rezidivrate von 9% vs. 32% der Gruppe ohne adjuvante RT. Außerdem wurde eine signifikante Verbesserung der Rezidivfreiheit von 48% vs. 54% sowie des Gesamtüberlebens von 34% vs. 45% retrospektiv gezeigt. (Level I) (Overgaard et al. 1997). Im postmenopausalen Kollektiv wurde ein ähnlicher Benefit durch adjuvante RT zusätzlich zur Tamoxifengabe erzielt. Die gemeinsamen Kritikpunkte dieser Ergebnisse ist niedrige mediane Anzahl der befallenen Lymphknoten bei der Axilladisektion (Level I) (Overgaard et al. 1999). Zum ähnlichen Schluss kam auch die British Columbia Trial (Ragaz et al. 2005), die über einen Benefit der adjuvanten RT der Brust und der regionalen Lymphknoten bei den prämenopausalen Patientinnen berichtete. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 15,5 Jahren wurde eine signifikante Verbesserung bezüglich der Lokalrezidivrate, der Rezidivfreiheit und des Gesamtüberlebens bei der neoadjuvanten RT + Chemotherapie gegenüber alleinigen Chemotherapie festgestellt. Die größte Signifikanz wurde in der Gruppe der Patientinnen mit maximal drei befallenen Lymphknoten bei der Axilladisektion erzielt (Level I).

Adjuvante Chemotherapie bei LABC.

Bei einer high-risk Erkrankung vermindert die Gabe von Chemotherapie die Lokalrezidivrate und verbessert sowie das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben. Diese Ergebnisse konnten wiederholt für diese Patientinnengruppe in vielen prospektiven randomisierten Studien gezeigt werden (Grad A) (Harris 2004, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005a).

Bei den Mammakarzinomen in frühen Stadien zeigen die klinischen Daten, dass die systemische Therapie die Rate an Lokalrezidiven senkt, allerdings keineswegs die RT auch nur annähernd ersetzen kann (Grad A). In einer randomisierten europäischen Studie wurden 585 Patientinnen mit dem Mammakarzinom im Stadium I/II (Tumorgröße < 4cm, negative Schnittränder) in zwei Gruppen eingeteilt: Lumpektomie und Lumpektomie + RT. Beide Gruppen erhielten dabei eine systemische Therapie: Patientinnen mit dem negativen ER-Status erhielten eine CMF-Chemotherapie und ER-positive erhielten Tamoxifen. Bei den Ergebnissen schnitt die Patientinnengruppe mit Lumpektomie + systemische Therapie schlechter ab (Lokalrezidivrate von 24,5%) als die Gruppe mit Lumpektomie + RT + systemische Therapie (Lokalrezidivrate 5,8%). ($p > 0,01$) (Scottish Trial, Level I) (Forrest et al. 1996).

Die EBCTCG führte eine Metaanalyse von 194 randomisierten Studien durch (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005a). Die Ergebnisse zeigten einen Benefit durch die Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Hormontherapie bei Patientinnen mit dem positiven ER-Status. Bei den ersteren konnte eine retrospektive Reduktion der Mortalität auf 38% und 20% bei den postmenopausalen Patientinnen festgestellt werden. Die Tamoxifengabe über fünf Jahre zeigte eine größere Wirkung als eine Kurzgabe über zwei Jahre. Der absolute Benefit war dabei nach fünf Jahren 12% ohne Chemotherapie und 11% mit Chemotherapie.

Reihenfolge von adjuvanter Chemo- und Radiotherapie: Bei indizierter Bestrahlung wird diese bisher üblicherweise adjuvant 3-4 Wochen nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie durchgeführt. Die Herceptintherapie kann dagegen begleitend zur RT durchgeführt werden. Die Reihenfolge von adjuvanter Chemotherapie und Bestrahlung kann sich auf den Zeitpunkt des Rezidivs auswirken, beeinflusst aber das Gesamtüberleben nicht (Grad A). Bei den Patientinnen mit einem ungenügenden

Sicherheitsabstand oder positiven Schnitträndern sowie einer nicht durchführbaren Reexzision sollte die adjuvante RT vor der Chemotherapie erfolgen. In einer prospektiven Studie mit insgesamt 244 Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I/II, wurden diese in eine Gruppe mit initialer 4 Zyklen Chemotherapie mit Anthrazyklinen und darauf folgender RT sowie eine andere Gruppe dagegen mit initialer RT und darauf folgender Chemotherapie nach dem gleichem Schema randomisiert. Nach der 11-jährigen Beobachtungszeit konnten keine Unterschiede im Gesamtüberleben und Fernmetastasierung zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden. Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem ungenügendem Sicherheitsabstand hatten dabei einen größeren Benefit von dem Schema mit initialer RT, da die Lokalrezidivrate mit 4% viel niedriger war als in der Gruppe mit initialer Chemotherapie 32%. Patientinnen mit positiven Schnitträndern hatten dagegen eine Rezidivrate von 20-23% (Level I) (Recht et al. 2004).

Neoadjuvante Chemotherapie. Sequenz der Chemotherapie und Operation:

Obwohl die Chemotherapie üblicherweise nach der Operation durchgeführt wird, wurden keine Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der prä- oder postoperativer Chemotherapie beobachtet. In der NSABP B-18 Studie wurden 1523 Frauen in zwei Gruppen randomisiert. Sie erhielten alle 4 Zyklen Chemotherapie (Doxorubicin und Cyclophosphamid) entweder prä- oder postoperativ. Bei den Ergebnissen dieser prospektiven Studie konnten keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens und der Rezidivfreiheit nach 9 Jahren festgestellt werden. Allerdings konnte bei den Patientinnen mit einer präoperativen Chemotherapie viel häufiger eine BET erreicht werden trotz des Tumordiameters > 5cm (NSABP B-18, Level I) (Fisher et al. 1998).

Neoadjuvante Therapie wird oft eingesetzt um das Risiko einer systemischen Metastasierung vorher zu reduzieren, sowie um das Ansprechen der Chemotherapieschemata zu sehen. Beim guten Ansprechen auf die Chemotherapie kann eine brusterhaltende Therapie (BET) auch bei Patientinnen ermöglicht werden, bei denen vorher eine modifizierte radikale Mastektomie notwendig war. Eine neoadjuvante Chemotherapie schafft es in 20-30% der Fälle eine ursprünglich geplante modifizierte radikale Mastektomie in eine BET zu konvertieren.

In der NSABP-B 18 Studie konnte in der neoadjuvant behandelten Gruppe in weiteren 12% der Fälle eine BET im Vergleich zur adjuvanten durchgeführt werden. (NSABP B-18, Level I).

Viele retrospektive Auswertungen haben die Durchführbarkeit der BET auch für fortgeschrittene Tumorstadien gesichert. Chen et al. (2004) werteten retrospektiv die Daten von 320 Patientinnen aus, die nach der neoadjuvanten Chemotherapie einer BET zugeführt werden konnten. Setzt man dabei eine angemessene Auswahl voraus, kann eine solche Sequenz eine BET mit einer akzeptablen Lokalrezidivrate von 5% in fünf Jahren ermöglichen (Level IV). Keurer et al. (1999) veröffentlichten ihre Ergebnisse bezüglich der 372 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom, die als neoadjuvante Chemotherapie vier Zyklen AC erhalten hatten. Dabei zeigten die Patientinnen ein besseres Behandlungsergebnis, bei denen wenigstens eine Teilresponse erreicht werden konnte. Die Fünfjahresüberlebensrate betrug bei Respondern 89%, bei den Non-Respondern 64% (Level IV).

Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Eine neoadjuvante Bestrahlung vor der Operation eines Brustkrebses wird bisher in interdisziplinären Richtlinien (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms) zur Behandlung des Brustkrebses für das inoperable Stadium III nur empfohlen, wenn die Krankheit nach einer neoadjuvanten Chemotherapie inoperabel bleibt. In allen anderen Situationen soll hiernach die Strahlentherapie als adjuvante Maßnahme nach der Chirurgie erfolgen.

Anfang der 1990er Jahre entstand in den Interdisziplinären Kolloquien der Strahlentherapeutischen Universitätsklinik Düsseldorf, der Universitäts- Frauenklinik (Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Bender) und des Sanaklinikums Gerresheim (ehemaliger Leiter der Senologischen Klinik a.r. Prof. Werner Audretsch) das Konzept einer *neoadjuvanten* Radiotherapie +/- Chemotherapie (neoadjuvante RCT) für den

- lokal primär inoperablen beziehungsweise
- nicht brusterhaltend operablen Brustkrebs. oder
- vor einer geplanten Lappentransplantation.

Die von 1991 bis 1998 präoperativ mit RCT therapierten Patienten wurden nach zehn Jahren aktuell ausgewertet und vergleichbaren Patienten, die *adjuvant* bestrahlt wurden +/- Chemotherapie (adjuvante RCT), gegenübergestellt.

Als Gegenargument gegen eine neoadjuvante Therapie wird eingewendet, dass die postoperative Morbidität erhöht sei, wenn neoadjuvant bestrahlt wird. Deshalb wurde, um die postoperative Morbidität zu verringern, eine lange Pause (durchschnittlich ein halbes Jahr) zwischen dem Ende der neoadjuvanten RCT und der Operation eingelegt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung der neoadjuvanten mit der adjuvanten RCT, unabhängig von der systemischen Therapie, zu vergleichen:

Hierzu sollen die 10-Jahresgesamtüberlebensraten und 10-Jahresrezidivfreien Überlebensraten für die folgenden prognostisch relevanten Faktoren untersucht werden:

- Alter <50 Jahre vs. \geq 50 Jahre
- cT- Kategorien, pT- Kategorien,
- cN-Kategorien, pN-Kategorien
- TNM-Stadien

In der neoadjuvanten Gruppe werden zusätzlich untersucht:

- die Raten der brusterhaltende Therapie
- die komplette Tumorremission (pT0),
- die nodale Remission (pN0) und
- die pathologisch komplette Remission (pCR, d.h. pT0+pN0))
- die Wirkung der Boostbehandlung (interstitielle Therapie vs. Elektronenboost) auf die komplette Tumorremission (pT0)
- der Abstand zwischen der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation und ihr Einfluss auf die pCR-Rate und sowie auf das Überleben.

Patientinnen und Methoden

In den Jahren 1991 bis 1998 erhielten 315 Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder chirurgisch ungünstigen Brustkrebs ohne Fernmetastasen vor der Operation eine neoadjuvante Bestrahlung und Chemotherapie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie Düsseldorf und dem Interdisziplinären Brustzentrum Düsseldorf. Sie wurden mit den 329 Patientinnen verglichen, die in

diesem Zeitraum eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten. Hierbei handelt es sich um eine nicht-randomisierte retrospektive Studie.

Diagnostik.

Die Diagnose wurde entweder durch eine Jetnadelbiopsie und/oder durch eine axilläre Lymphknotenexstirpation gesichert. Bei der Aufnahme der Patientinnen wurden routinemäßig eine Thorax-Aufnahme, Brust- und Abdomensonographie sowie in der Mehrzahl eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Der initiale Tumordurchmesser wurde durch Palpation, Sonographie, Mammographie oder MRT-Mammographie bestimmt. Der Tumor wurde vor der Operation und bei den neoadjuvanten Patienten auch vor der Strahlentherapie auf der Haut mit einem Filzstift eingezeichnet sowie photographiert.

Einschlusskriterien.

Die Einschlusskriterien beinhalteten das unbehandelte, histologisch bestätigte, invasive Adenokarzinom der Brust der Stadien IIA bis IIIC nach der UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2003).

Generell wurden nur die Akten berücksichtigt, die eine vollständige Dokumentation der entscheidenden Variablen aufwiesen und auf welche die Ausschlusskriterien nicht zutrafen.

Einschlusskriterien der neoadjuvanten Patienten

Das Studienkollektiv wurde durch die Erfassung zuerst aller neoadjuvant behandelten Patientinnen in den Jahren 1991-1998 definiert.

Die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie bestand bei primär nach klinischer Einschätzung nicht R0-operablen Tumoren, vor einer Lappentransplantation oder, wenn eine brusterhaltende Therapie nicht möglich war.

Einschlusskriterien für die adjuvant behandelten Patientinnen

Parallel dazu wurden für jedes Jahr die gleiche Anzahl adjuvant behandelte Patientinnen, wie die der neoadjuvant therapierten herausgesucht. Dieses sollte helfen, Bias der Therapie zu vermeiden. Diese Akten der adjuvanten Patientinnen mussten das in jedem Jahr das gleiche TNM Stadium wie die der neoadjuvanten aufweisen.

Ausschlusskriterien.

Die Ausschlusskriterien waren

- bilaterale Tumoren
- Fernmetastasen,
- Zweittumoren
- Rezidivkrankung
- Vorbestrahlung.

Die Variablen.

Aus den Akten wurden folgende Parameter erhoben: Alter und menopausaler Status der Patientinnen, Grading (G1 □ G4), klinische und pathologische Tumorgröße (cT/pT), klinischer und pathologischer Lymphknotenstatus (cN/pN), Stadium, Rezeptorstatus, der Zeitpunkt der ersten Behandlung (Chemotherapie, Operation, Bestrahlung), das Operations- und Bestrahlungsdatum, Art der Operation (brusterhaltend vs. Ablatio), Technik (mit/ohne Spickung, mit/ohne Suprafeld) und Art der Bestrahlung (Co-60 vs. X-Ray), Art der Chemotherapie (EC, CMF, Novantron, Taxol, keine Chemotherapie) sowie den Zeitpunkt Ihrer Gabe im Bezug auf die Bestrahlung (prä, post, simultan) und der zeitliche Abstand zwischen Bestrahlung und Operation.

Stadium.

Die Stadien waren bei den 315 neoadjuvant behandelten und 329 adjuvant behandelten Patientinnen wie folgt verteilt (s. Abb. 1):

Verteilung in der neoadjuvanten Gruppe: 57 IIA, 103 IIB, 76 IIIA, 78 IIIB, 1 IIIC.

Verteilung in der adjuvanten Gruppe: 57 IIA, 98 IIB, 77 IIIA, 77 IIIB und 20 IIIC.

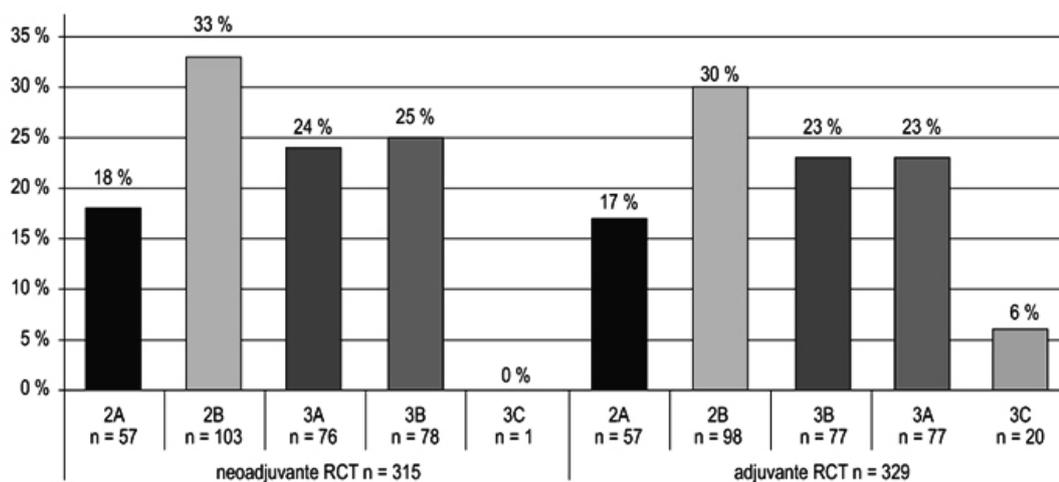


Abbildung 1: Stadienverteilung innerhalb der Gruppen mit neoadjuvanter und adjuvanter Radiochemotherapie.

Menopausaler Status.

Im neoadjuvanten Kollektiv waren 117 Frauen prämenopausal und 198 postmenopausal.

Im adjuvanten Kollektiv waren 82 Frauen prämenopausal und 247 postmenopausal.

Rezeptorstatus.

In der neoadjuvanten Gruppe hatten 218 Patientinnen einen positiven und 74 einen negativen Hormonrezeptorstatus, bei 23 Patientinnen fanden sich keine Angaben in den Unterlagen. In der adjuvanten Gruppe hatten 207 Patientinnen einen positiven und 116 einen negativen Hormonrezeptorstatus. Bei weiteren 6 Patientinnen waren die Rezeptorangaben aus den Akten nicht ersichtlich.

Grading.

Die Verteilung des Grading in der neoadjuvanten Gruppe war: G1 bei 18 Patientinnen, G2 bei 115 Patientinnen, G3 bei 175 Patientinnen und G4 bei 7 Patientinnen.

Das Grading in der adjuvanten Gruppe war G1 bei 12 Patientinnen, G2 bei 140 Patientinnen, G3 bei 163 Patientinnen und G4 bei 14 Patientinnen.

T-Kategorien.

Die Verteilung der T-Kategorien zeigte in der neoadjuvanten Gruppe fortgeschrittenere Tumore.

In der neoadjuvanten Gruppe waren die T-Kategorien: T1 n=3, T2 n=97, T3 n= 137, T4 n= 78.

In der adjuvanten Gruppe waren die T-Kategorien: T1 n=1, T2 n=180, T3 n=62; T4 n=86.

Tumordurchmesser.

In der neoadjuvanten Gruppe hatten mehr Patientinnen dementsprechend tendenziell größere Tumore (s. Abb. 2).

T1 \leq 2cm adjuvant n=1.

T1 \leq 2cm neoadjuvant n=3.

T2 neoadjuvant n=97: >2-2.9cm n=15 (16%), \geq 3-3.9cm n=38 (39%), \geq 4-4.9 cm n=37 (38%); 5cm n=7 (7%).

T2 adjuvant n=180: >2-2.9cm n=93 (52%), 3-3.9cm n=66 (37%), 4-4.9cm n=21 (12%), 5cm n=0 (0%).

T3 neoadjuvant n=137: 5.1-5.9cm n=42 (31%), 6-6.9cm n=36 (26%), 7-7.9cm n=19 (14%), 8-8.9cm n=19%, 9-9.9cm n=8 (6%), 10-10.9cm n=9 (7%); 11-11.9cm n=4 (13%).

T3 adjuvant n=62: 5.1-5.9cm n=24 (39%), 6-6.9cm n=22 (35%), 7-7.9cm n=9 (15%), 8-8.9cm n=4 (6%), 9-9.9cm n=1 (2%), 10-10.9cm n=2 (3%), 11-11.9cm n=0 (0%).

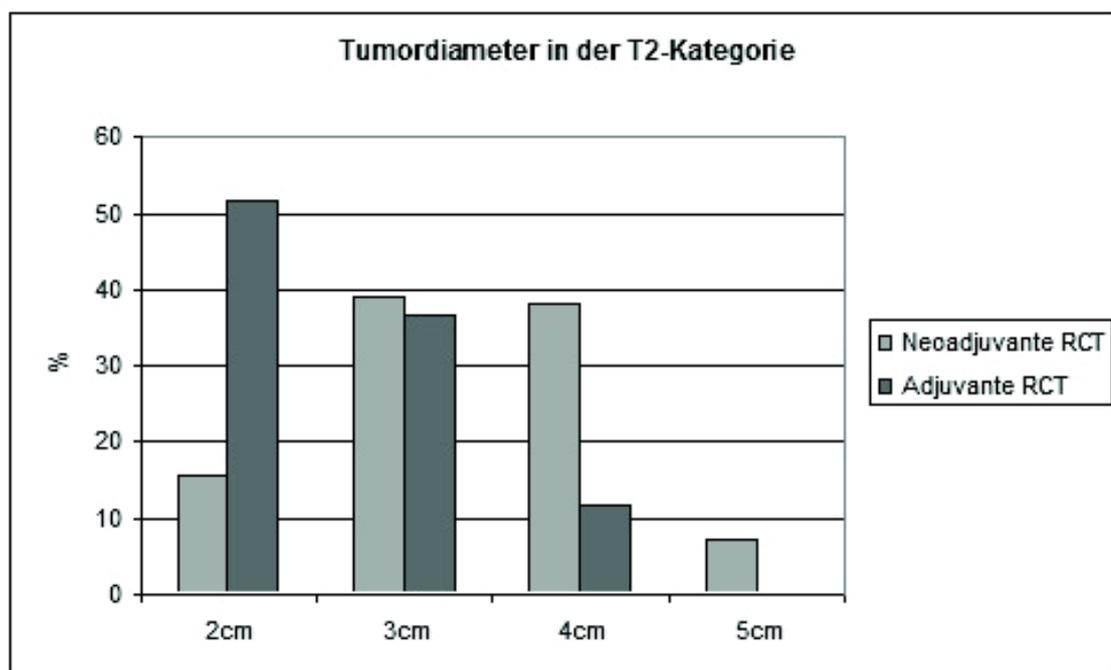


Abbildung 2 : Tumordurchmesser in der cT2-Kategorie bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe.

N-Kategorien.

In der neoadjuvanten Gruppe waren die N-Kategorien folgendermaßen verteilt:
 cN0 n=156 (49.52%), cN+ n=159 (50.48%); cN1 n=132 (41.9%), cN2 n=26 (8.25%);
 cN3 n=1 (0.32%).

In der adjuvanten Gruppe waren die pN-Kategorien folgendermaßen verteilt:
 pN0 n=117 (35.56%), pN+ n=212 (64.44%), N1 n=115 (34.95%), N2 n=77 (23.4%), N3
 n=20 (6.08%).

Lymphknotenbefall abhängig von den T-Kategorien

Der Lymphknotenbefall war insbesondere in den Kategorien T3 und T4 ausgeglichen, dagegen in der Kategorie T2 in der adjuvanten Gruppe deutlich ausgeprägter (s. Abb. 3).

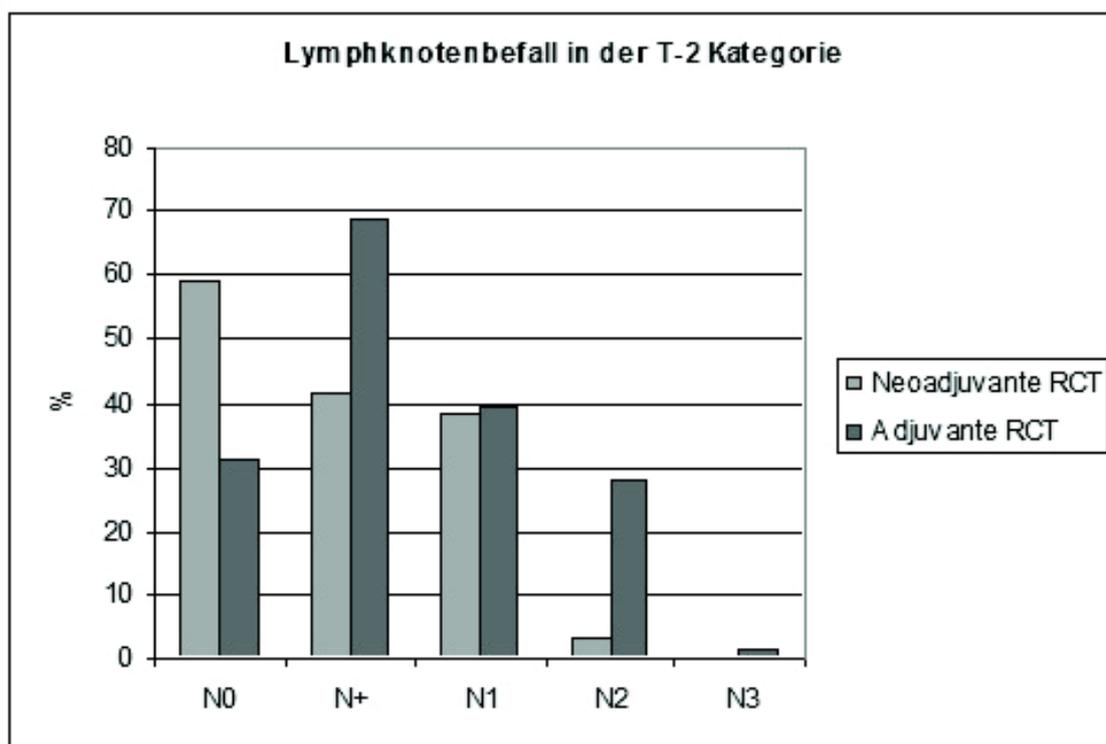


Abbildung 3: Lymphknotenbefall in der cT2-Kategorie bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe.

Chemotherapie.

Das Chemotherapieschema wurde in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, von Begleiterkrankungen, Alter, Fehlen einer kompletten Response, positivem Hormonrezeptor und Tumorfaktoren gewählt. Als Schema wurden zum Beispiel verwendet vier Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid EC) (an Tag 1: Infusion von 90 mg/m²/600mg/m²), gefolgt bei größeren Tumoren von sechsmal Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF).

In der neoadjuvanten Gruppe erhielten 167 Patientinnen vier Zyklen EC, 112 Mitoxantron, 21 vier Zyklen AC, 2 vier Zyklen CMF, 2 sechs Zyklen CMF, 1 drei Zyklen CMF. 10 Patientinnen erhielten keine begleitende Chemotherapie.

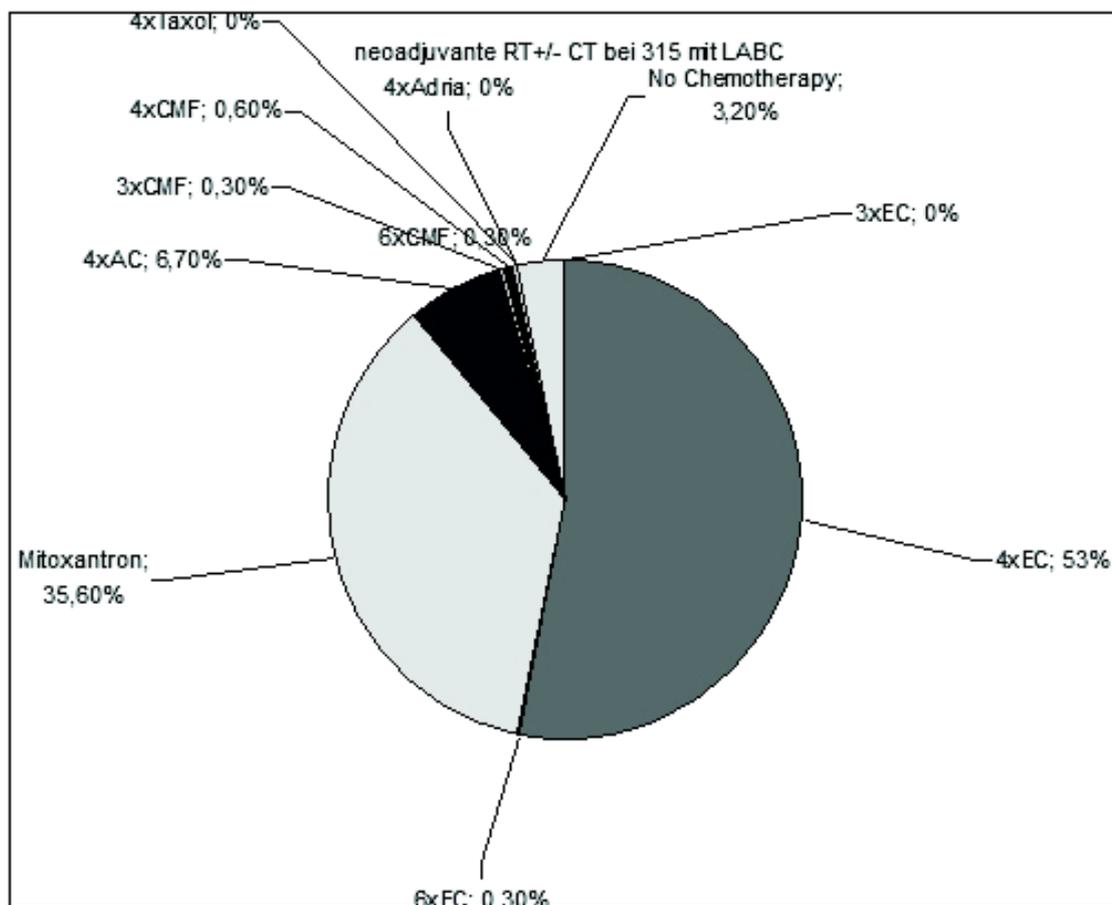


Abbildung 4: Unterschiedliche Chemotherapieschemata bei der neoadjuvanten Gruppe.

Von den 315 neoadjuvant behandelten Patientinnen erhielten 192 die Chemotherapie vor und 113 während der Radiotherapie. Bei 10 Patientinnen wurde auf begleitende Chemotherapie verzichtet (s. Abb. 4).

In der adjuvanten RCT- Gruppe erhielten 44 Patientinnen eine Chemotherapie vor der Operation, 116 nach der Operation und bei 119 Patientinnen erfolgte keine begleitende Chemotherapie. Dabei wurden folgende Schemata gewählt: 88 Patientinnen erhielten vier Zyklen EC, 54 Mitoxantron, 29 drei Zyklen CMF, 16 sechs Zyklen CMF, 14 vier Zyklen CMF, 4 sechs Zyklen EC, 2 vier Zyklen AC, 1 drei Zyklen EC, 1 vier Zyklen Adriamycin (s. Abb. 5).

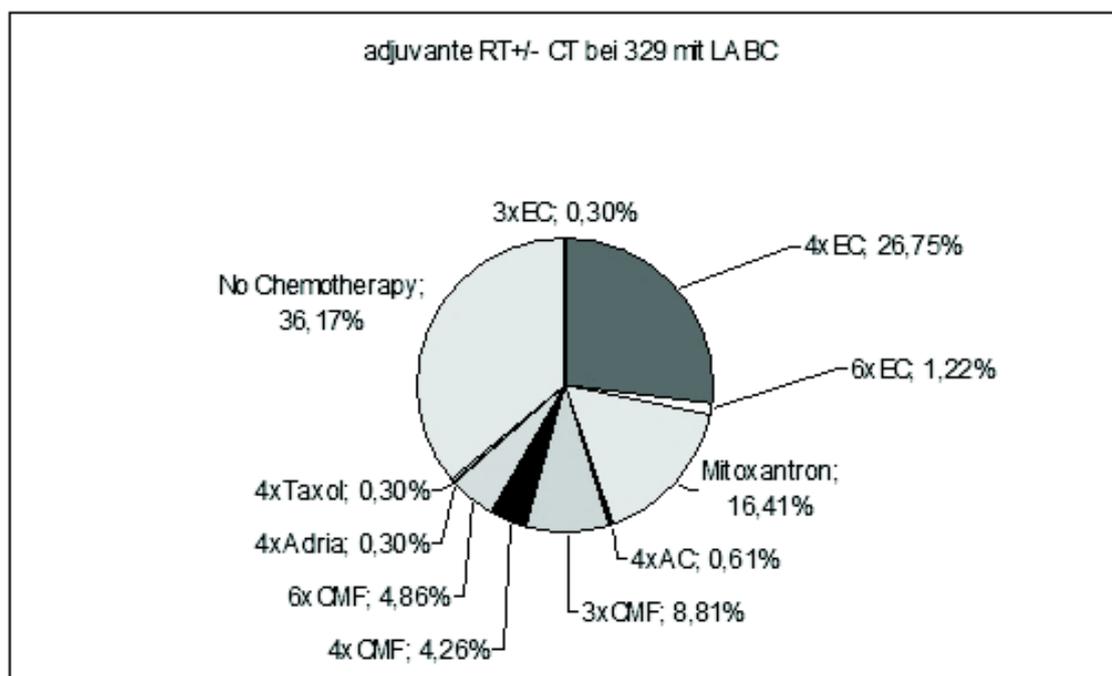


Abbildung 5: Unterschiedliche Chemotherapieschemata bei der adjuvanten Gruppe.

Hormontherapie.

In der neoadjuvanten Gruppe erhielten 241 Patientinnen eine hormonelle Therapie mit Tamoxifen oder LHRH-Analagon. Davon hatten 218 einen positiven Rezeptorstatus, bei weiteren 23 fand sich in den Unterlagen dazu keine Angabe. Die 74 Patientinnen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus erhielten keine Tamoxifentherapie.

In der adjuvanten Gruppe erhielten 213 Patientinnen eine hormonelle Therapie. Von diesen wiesen 207 einen positiven Hormonrezeptorstatus auf und bei sechs weiteren war dieser aus den Akten nicht ersichtlich. 116 Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus erhielten keine Tamoxifentherapie.

Strahlentherapie.

Die präoperative RCT wurde Patientinnen mit größeren Tumoren gegeben, bei denen eine weitere Schrumpfung gewünscht war, um eine Operation zu ermöglichen. Das spiegelt sich in den fortgeschritteneren T-Kategorien in der neoadjuvanten im Vergleich zur adjuvanten Patientinnengruppe wider. Die gesamte Brust wurde bis 50 Gy in 25 täglichen Dosen in insgesamt fünf Wochen behandelt. Eine Dosisanhebung mit 10 Gy

im Tumorbereich erfolgte mit Elektronen bei allen adjuvanten Patientinnen. Von den 315 neoadjuvanten erhielten 214 einen Elektronenboost (82/100 mit cT1-T2- Tumoren, 84/137 Patienten mit cT3- Tumoren und 48/78 Patienten mit cT4- Tumoren.

Interstitielle Therapie.

Bei den restlichen 101 neoadjuvant behandelten Patientinnen erfolgte der Boost mit einer interstitiellen Therapie in Kombination mit einer Hyperthermie, wie früher berichtet (Hartmann et al 1997, Aryus et al. 2000, Gerlach et al 2003).

Intervall zwischen neoadjuvanter RCT und Operation

Die Pause zur Erholung nach der RCT bis zur Operation betrug durchschnittlich 28 Wochen (zwischen fünf und 65 Wochen). Sie war deutlich länger als die Abheilung der Hautentzündung. Es sollten bei der Operation auch die Zeichen der Tumorrückbildung, wie zum Beispiel eine Serombildung, abgeklungen sein.

Operation.

Die Möglichkeiten einer brusterhaltenden Operation oder einer ohne Brusterhaltung ohne Resttumor waren eingeschränkt, wenn ein ungünstiges Verhältnis zwischen Brust- und Tumorgöße, eine ungünstige Lage des Tumors, ein multifokales Karzinom oder eine ausgedehnte intraduktale Komponente vorlag. Das Ziel der neoadjuvanten Radiochemotherapie bestand darin, die inoperable Krankheit komplett resezierbar zu machen □ einschließlich einer lappenunterstützten Sanierungsoperation. Jede Patientin, die keine Fernmetastasen entwickelt hatte, wurde operiert, und zwar unabhängig von der mit Palpation, Ultraschall oder Kernspintomographie festgestellten Tumorrückbildung. Das Ausmaß der Resektion hing vom Verhältnis des Tumorumfanges zu dem der Brust vor der RCT ab. Bei ungünstigen Voraussetzungen für eine brusterhaltende Therapie, wurde eine onkoplastische Operation mit einer lokalen Gewebeverschiebung oder einem M. latissimus dorsi-Lappen vom Rücken oder einem M. transrektus abdominis-Lappen vom Bauch bevorzugt. Bei ihnen hatte die neoadjuvante Radiochemotherapie den Vorteil, dass die Transplantatlappen nicht bestrahlt wurden. Alle Patientinnen erhielten eine onkoplastische Operation.

Pathologie.

Pathohistologisch wurde ein Tumor auch als pCR bewertet, wenn der Resttumor zweifellos in situ begrenzt war und weniger als fünf Prozent des Brusttumors ausmachte ohne Mitosen entsprechend der Empfehlung von Sataloff (Sataloff et al. 1995). Gleichzeitig mussten definitionsgemäß auch alle axillären Lymphknoten frei von Befall sein.

Der Abstand zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation.

Eine lange Pause zwischen dem Ende der RCT und der Operation (durchschnittlich von 27,8 Wochen; s. Abb. 6) erfolgte auf Wunsch der Patientin oder nach Diskussion im Interdisziplinären Kolloquium.

Verteilung vom Abstand zwischen Ende RT und Operation

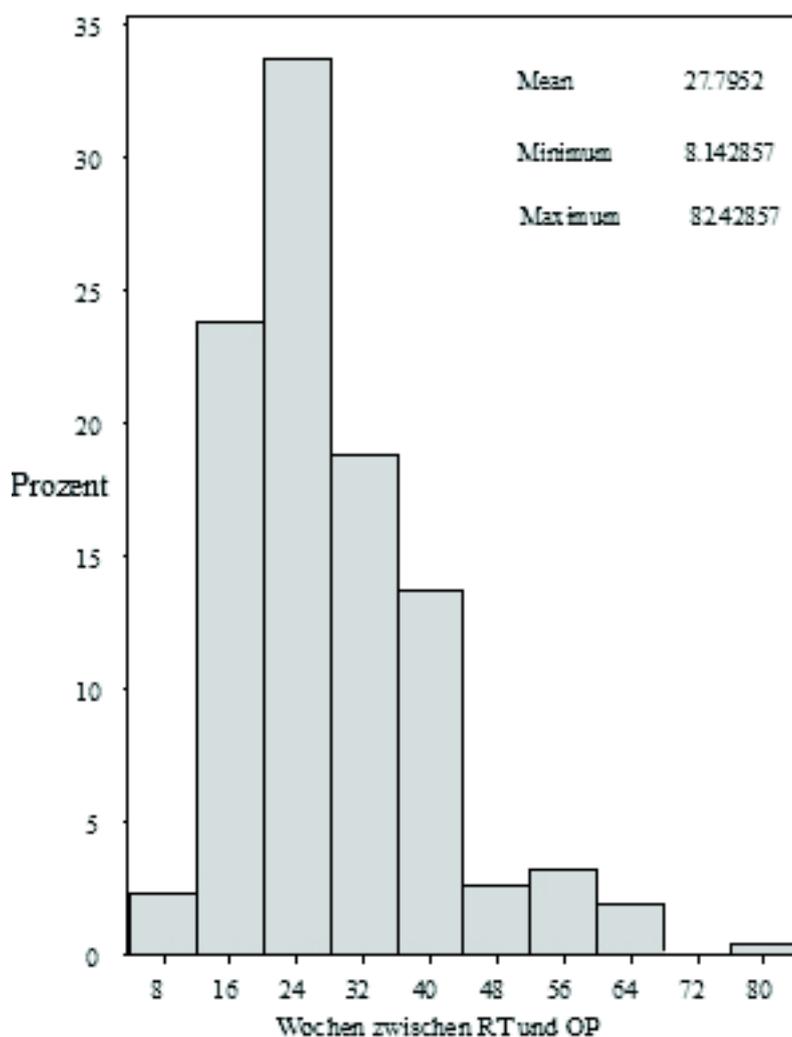


Abbildung 6: Verteilung von Abstand zwischen Ende RT und Operation.

Die 315 neoadjuvant bestrahlten Patientinnen wurden entsprechend dem Abstand zwischen Ende der Strahlentherapie und Beginn der Operation in vier Gruppen eingeteilt: 1-20 Wochen, 21- 28Wochen, 29-36 Wochen oder mehr als 36 Wochen).

Statistische Auswertung.

Das Studienkollektiv wurde durch die Erfassung zuerst aller neoadjuvant behandelten Patientinnen in den Jahren 1991-1998 definiert. Parallel dazu wurden für jedes Jahr ebenfalls die Akten der adjuvant behandelten Patientinnen miterfasst. Dabei wurde nach dem Matchingprinzip möglichst die gleiche Anzahl der adjuvant behandelten Patientinnen im gleichen Jahr sowie auf das gleiche TNM Stadium geachtet. Generell wurden nur die Akten berücksichtigt, die eine vollständige Dokumentation der entscheidenden Variablen aufwiesen und auf welche die Ausschlusskriterien nicht zutrafen.

Bei allen neoadjuvanten Patientinnen waren die präoperativen cT- und cN- Kategorien bekannt. Bei den adjuvanten Patientinnen mussten die pT- und die pN- Kategorien zum Vergleich herangezogen werden, falls die cT- und die cN- Kategorien in der Patientenakte nicht dokumentiert waren.

Bei der statistischen Auswertung erfolgte die Auswertung bezüglich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Entscheidend hierbei war die Zeitspanne zwischen dem Therapiebeginn und dem Auftreten der beiden Punkte. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit vom ersten Tag der Behandlung (unabhängig davon ob die erste Behandlung Bestrahlung, Gabe von Chemotherapie oder Operation war) bis zum Zeitpunkt des Todes, unabhängig von dessen Ätiologie. Bei den Patientinnen, die nicht verstorben sind, war der 01.04.2008 der Endpunkt für das Überleben. Das rezidivfreie Überleben war definiert als die Zeitspanne von dem ersten Tag der Behandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs des Mammakarzinoms. Dabei war es unerheblich, ob es sich dabei um ein lokales, regionales oder systemisches Rezidiv gehandelt hatte. Das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Zweitkarzinoms wurde ebenfalls als Rezidiv bewertet.

Die Daten zum Zeitpunkt des Rezidivs und des Todesdatum wurden durch Erhebung der Daten vom Einwohnermeldeamt beziehungsweise vom behandelnden Hausarzt oder Gynäkologen erfasst.

Die aktuarische Auswertung von Überlebensdaten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven (Kaplan EL, Meier P, et al 1958) geschätzt. Die univariate Analysen wurden mit dem Log-Rank Test, die multivariate Analysen wurden mit der Cox-Regression (Cox DR 1972) und der Hazard-Ratio durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung des Programms SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc. Cary, USA).

Ergebnisse

Effekte der neoadjuvanten Therapie auf die Tumor- (pCR) und die nodale (pCR) Remissionsraten.

Tumorremission (pT0).

Bei der neoadjuvanten Behandlung gelang eine vollständige Primärtumorremission in 116 (37%) der Fälle: zwei von drei cT1-Tumoren, 42% (41/97) von den cT2-Tumoren, 38% (52/137) von den cT3-Tumoren, 27% (21/78) von den cT4-Tumoren (s. Abb. 7).

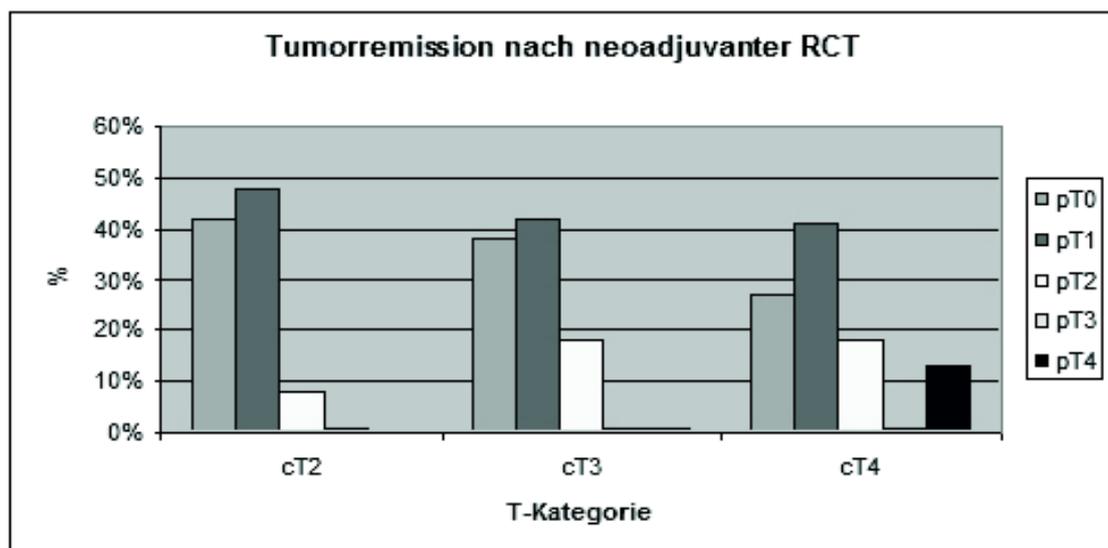


Abbildung 7: Tumorremission (pT0) bei der neoadjuvanten Gruppe: Eine pT0 wurde bei 42% der cT2-, 38% der cT3- und 27% der cT4-Kategorien beobachtet.

Nodale Remission (pN0).

Nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie hatten die Patientinnen eine signifikant höhere Rate an den nicht befallenen Lymphknoten pN0 217/315 (68,9 %) als Patientinnen mit der adjuvanten Behandlung 119/329 (36,2%) ($p < 0.0001$). Allerdings war der Lymphknotenbefall viel stärker in der adjuvanten verglichen mit der neoadjuvanten Gruppe ausgeprägt: pN1 50/315 (15,87%) vs. 107/329 (32,52%), pN2 33/315 (10,5%) vs. 81/329 (24,6%); pN3 15/315 (4,8%) vs. 22/322 (6,7%) (Chi-Quadrat $< 0,0001$). Insgesamt wurde eine komplette nodale Remission pN0 in der neoadjuvant behandelten Gruppe bei 56% (89/159) der Patientinnen erzielt, die vor der Behandlung Kategorie cN+ aufwiesen (s. Abb. 8).

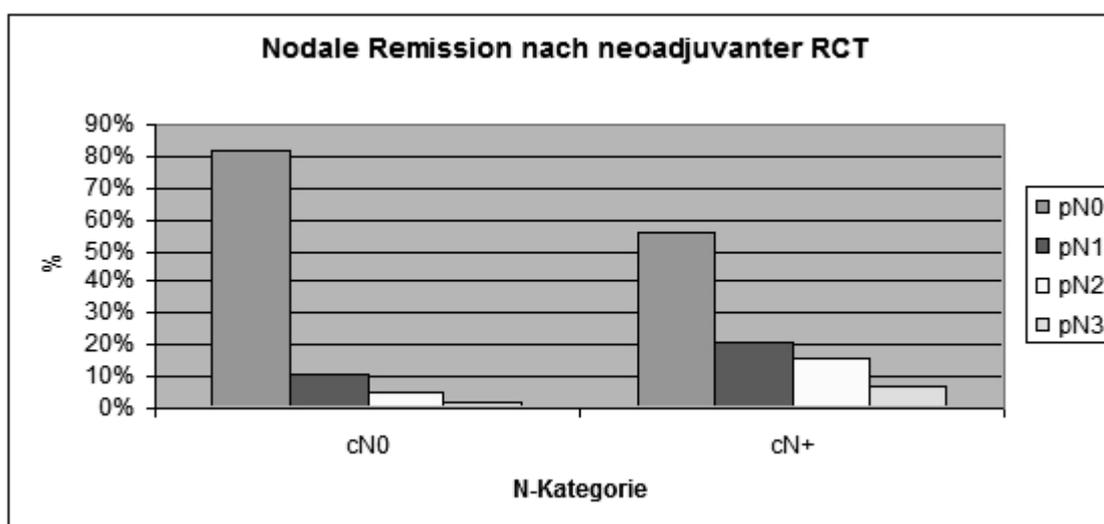


Abbildung 8: Nodale (pN0) Remission bei der neoadjuvanten Gruppe: Bei 56% der cN+ Patientinnen zeigte sich nach der neoadjuvanten RCT bei der Operation pathohistologisch ein pN0.

Pathologisch komplette Remission □(pCR).

In der neoadjuvanten Gruppe trat eine simultane komplette Tumor- und Lymphknotenremission (=pT0 + pN0) zum Zeitpunkt der Operation in 29,2% (92 von 315) der Fälle ein: 2/3 von den cT1-Tumoren, 36% (35/97) von den cT2-Tumoren, 28% (39/137) von den cT3- und 20% (16/78) von den cT4-Tumoren (s. Abb. 9).

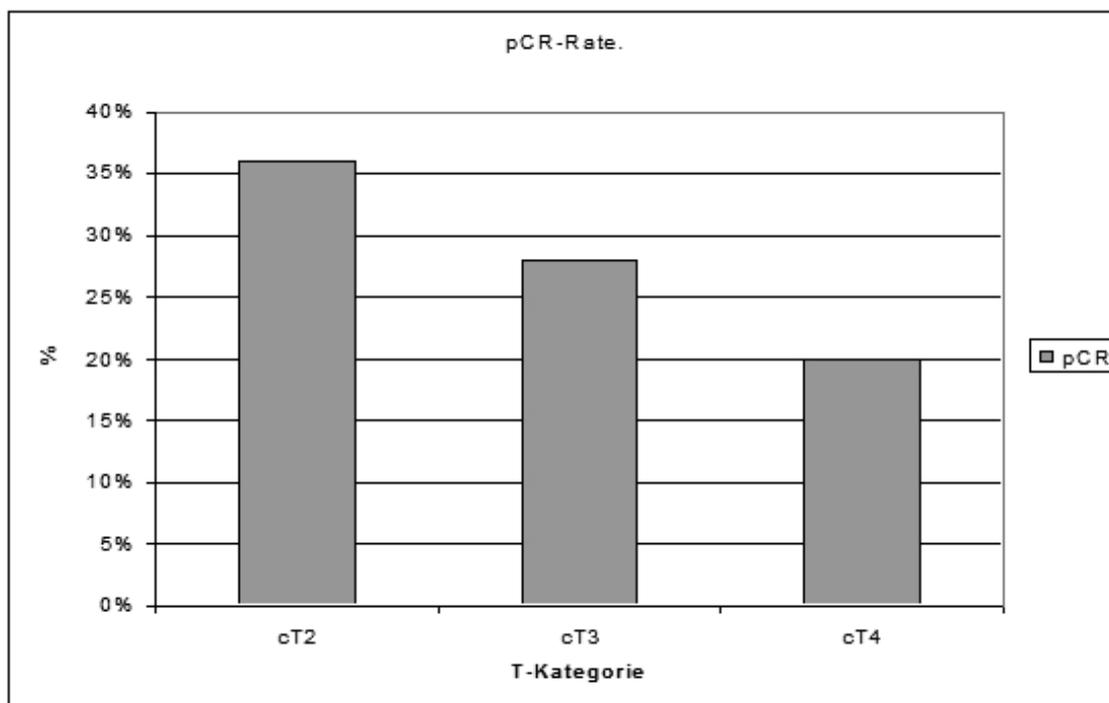


Abbildung 9: Eine komplette Tumor- und nodale Remission (pCR) wurde bei 36% der cT2 Tumoren, 28% der cT3 und 20% der cT4 Tumoren beobachtet.

Brusterhaltende Therapie.

Obwohl die neoadjuvant behandelten Patientinnen primär nicht brusterhaltend operabel waren, konnte sogar bei 160/315 (50,8%) durch die primäre Radiochemotherapie eine brusterhaltende Therapie erreicht werden.

175/329 (53,19%) der adjuvant behandelten Patientinnen, die primär operabel waren, hatten eine brusterhaltende Operation sowie eine adjuvante Radiochemotherapie.

Das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit nach zehn Jahren im Vergleich neoadjuvanter mit adjuvanter Radiochemotherapie

315 neoadjuvant behandelte Patientinnen hatten insgesamt eine nicht-signifikante Tendenz einer besseren Überlebensrate mit 68,59% nach zehn Jahren, verglichen mit den 329 Patientinnen in der adjuvanten Gruppe 64,96% ($p=0,1037$); HR (0,813; SE 0,632 und 1,043) (s. Abb. 10 und 12).

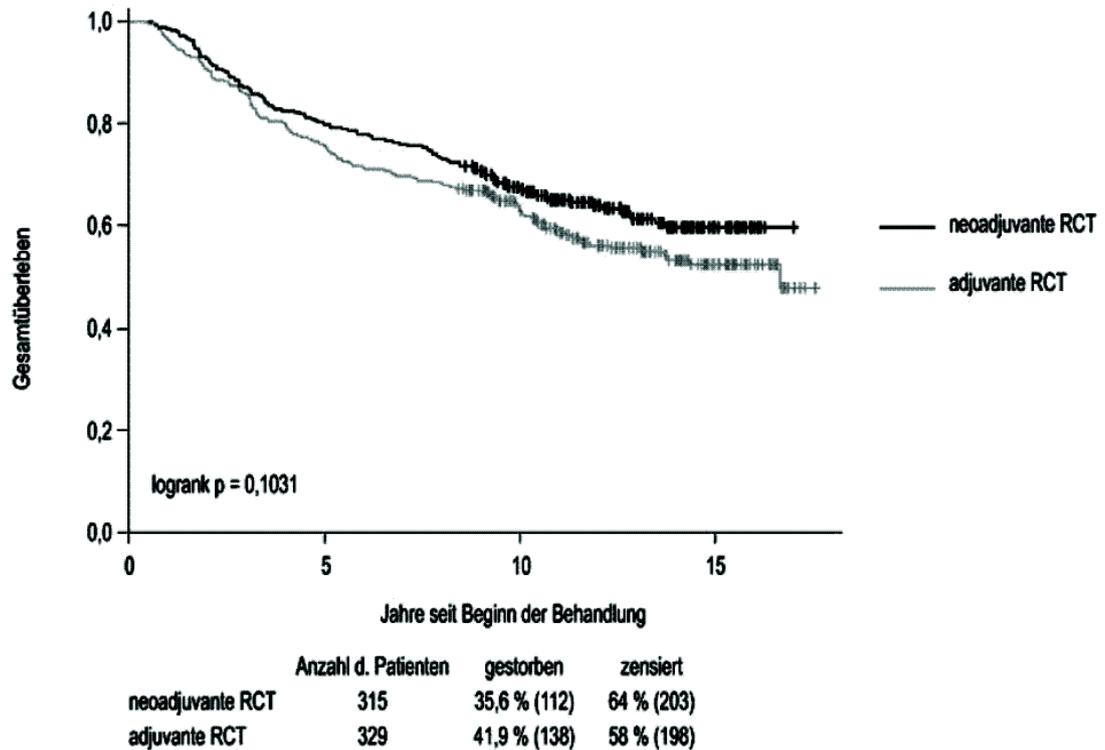


Abbildung 10: Zehnjahresüberleben bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe.

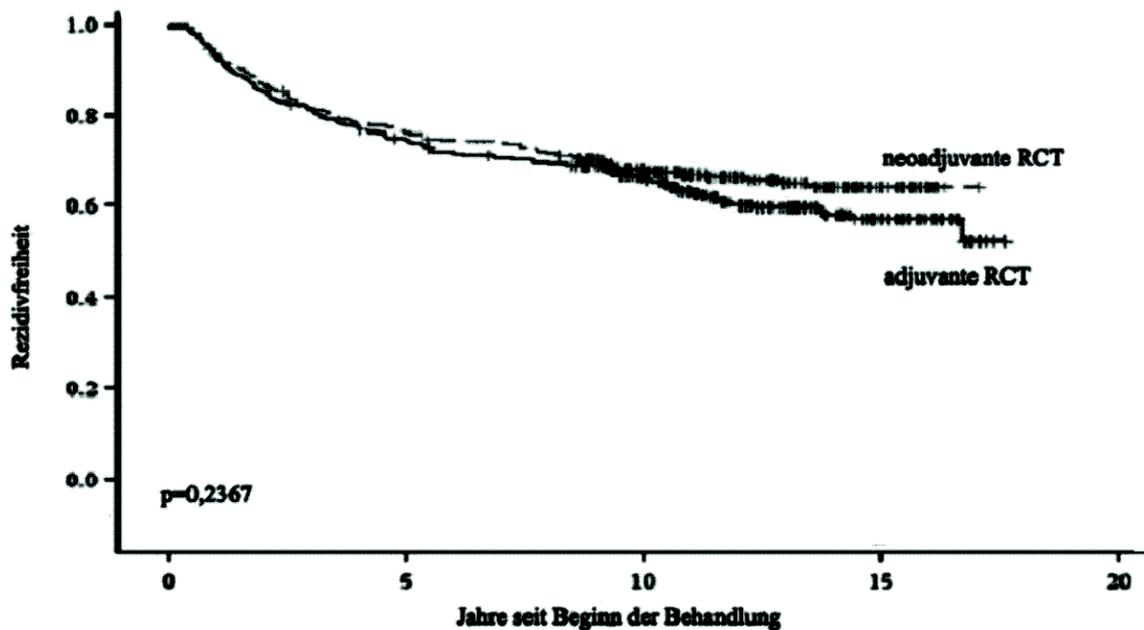


Abbildung 11: Die Rezidivfreiheit nach zehn Jahren der neoadjuvanten Gruppe war nur in der Tendenz, aber nicht signifikant besser ($p=0,2367$) als bei den adjuvant behandelten Patientinnen.

Die Rezidivfreiheit war in der neoadjuvanten Gruppe mit 67,69% nach zehn Jahren ausgeglichen im Vergleich zur adjuvanten Gruppe, die eine Rezidivfreiheitsrate von 67,96% aufwies. Der logrank-Test wies dabei keine Signifikanz auf ($p=0,2367$) (s. Abb. 11 und 13).

Prognostische Faktoren für das Überleben und die Rezidivfreiheit
CT-Kategorien

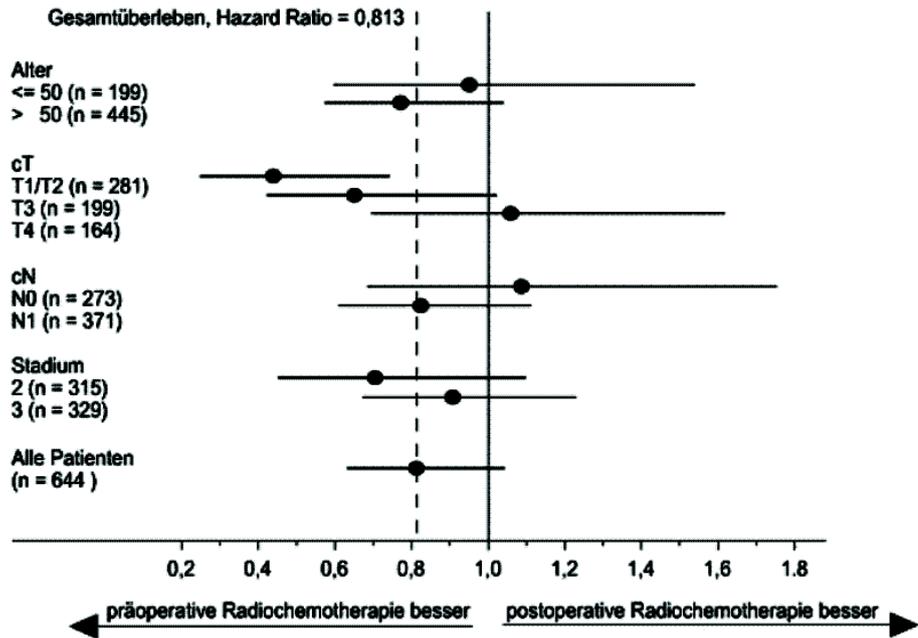


Abbildung 12: Hazard-Ratio des Gesamtüberlebens (alle Patienten), in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren. Speziell bei der cT- 2 Kategorie ist eine präoperative RCT besser mit einer HR=0,439.

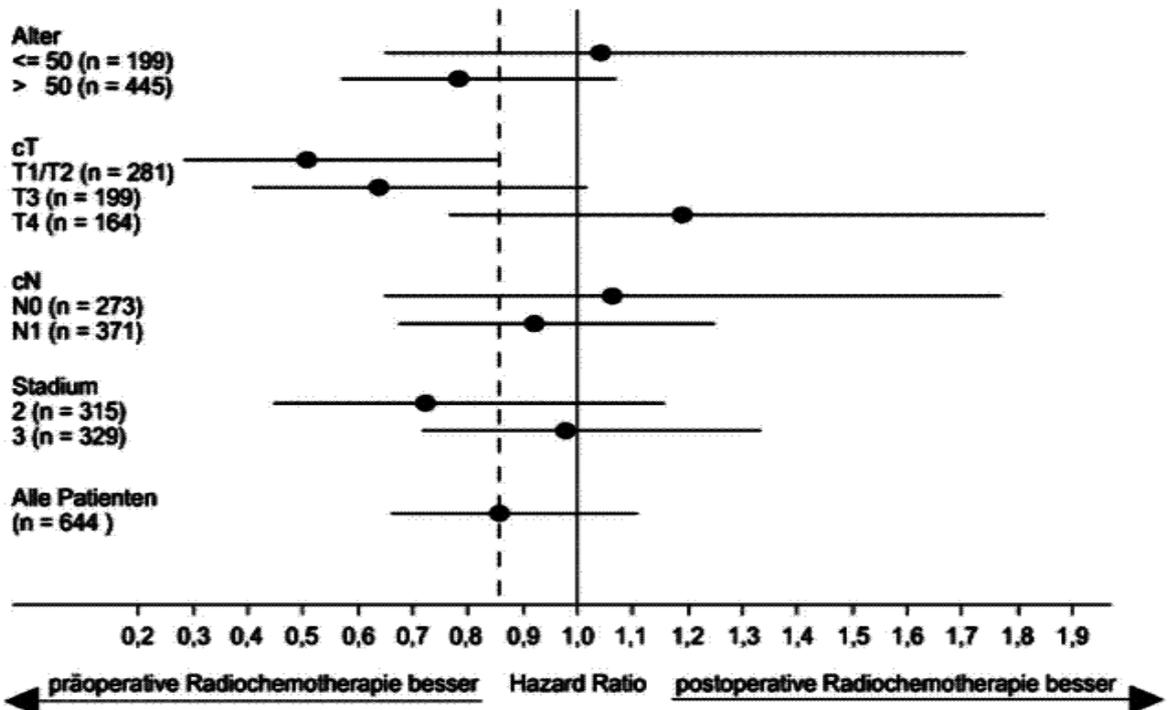


Abbildung 13: Hazard-Ratio der Rezidivfreiheit nach zehn Jahren (alle Patientinnen), in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren: Speziell bei der cT- 2 Kategorie ist eine präoperative RCT besser mit einer HR=0,5090.

Zehnjahres-Gesamtüberleben

| Kategorie/Stadium | Neoadjuvante RT | Adjuvante RT | Signifikanz |
|-------------------|-----------------|--------------|-------------|
| Gesamt | 68,59% | 64,96% | p=0,1037 |
| cT2 | 85,76% | 72,19% | p=0,0026 |
| cT3 | 66,80% | 54,31% | p=0,0535 |
| cT4 | 49,78% | 57,54% | p=0,7890 |
| 2A | 85,41% | 84,21% | p=0,3170 |
| 2B | 79,42% | 72,12% | p=0,2345 |
| 3A | 61,46% | 54,94% | p=0,4648 |
| 3B | 49,78% | 60,33% | p=0,5602 |

Rezidivfreiheit nach zehn Jahren

| Kategorie/Stadium | Neoadjuvante RT | Adjuvante RT | Signifikanz |
|-------------------|-----------------|--------------|-------------|
| Gesamt | 67,69% | 67,96% | p=0,2367 |
| cT2 | 84,84% | 73,27% | p=0,0130 |
| cT3 | 65,95% | 54,38% | p=0,5170 |
| cT4 | 49,76% | 60,41% | p=0,4330 |
| 2A | 83,82% | 84,14% | p=0,6706 |
| 2B | 81,33% | 74,17% | p=0,1862 |
| 3A | 57,57% | 55,00% | p=0,6050 |
| 3B | 49,76% | 62,61% | p=0,3319 |

Tabelle 3: Zehnjahresüberlebensraten sowie Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe.

Gesamtüberlebensraten

Bei den neoadjuvant behandelten Patientinnen mit den Tumoren der cT1- cT2 Kategorie war die Zehnjahresüberlebensrate von 85,76% statistisch signifikant besser verglichen mit den adjuvant behandelten Patientinnen mit der Zehnjahresüberlebensrate von 72,19% (p=0,0026) (s. Abb. 14).; HR 0,439 (0,245 □ 0,742) (s. Abb. 12).

Dieser Überlebensvorteil war auch bei den Tumoren der Kategorien cT3 zu sehen, wenn auch weniger signifikant: neoadjuvante Zehnjahresüberlebensrate von 66.80% und adjuvante Zehnjahresüberlebensrate von 54.31% (p=0.0535) (s. Abb. 15).; HR 0.651 (0.422 - 1.020). Bei den Tumoren der cT4-Kategorien war ein geringer Überlebensvorteil in der adjuvanten Gruppe, welcher allerdings nicht signifikant war: neoadjuvante Zehnjahresüberlebensrate von 49,78% und adjuvante

Zehnjahresüberlebensrate von 57,54% ($p=0.789$) (s. Abb. 16).; $HR=1.059$ (0.694 - 1.616).

Rezidivfreie Überlebensraten

In Bezug auf die Rezidivfreiheit war der Unterschied bei den Patientinnen mit den Tumoren der cT1-cT2 Kategorie ebenfalls am größten. Dabei hatten die Patientinnen in der neoadjuvanten Gruppe mit 84,84% eine viel höhere statistisch signifikante Rate an Rezidivfreiheit nach zehn Jahren als solche mit adjuvanter Behandlung mit 73,27% ($p=0,0130$) (s. Abb. 17).; $HR=0,5090$; (0,2870 \square 0,8560) (s. Abb. 13).

Diesen Unterschied konnte man ebenfalls bei den Tumoren der cT3 Kategorie, wenn auch mit etwas geringerer Signifikanz feststellen: nach zehn Jahren waren 65,95% der neoadjuvant behandelten Patientinnen rezidivfrei, bei den adjuvant behandelten Patientinnen waren es allerdings nur 54,38% ($p=0,5170$) (s. Abb. 18).; $HR=0,642$ (0,412 \square 1,017).

In der cT4 Kategorie hatte allerdings die neoadjuvant behandelte Gruppe mit 49,76% schlechtere Rate an Zehnjahresrezidivfreiheit als die adjuvant behandelte Gruppe mit 60,41%, wobei das Ergebnis nicht signifikant war ($p=0,4330$) (s. Abb. 19).; $HR=1,190$ (0,769 \square 1,845).

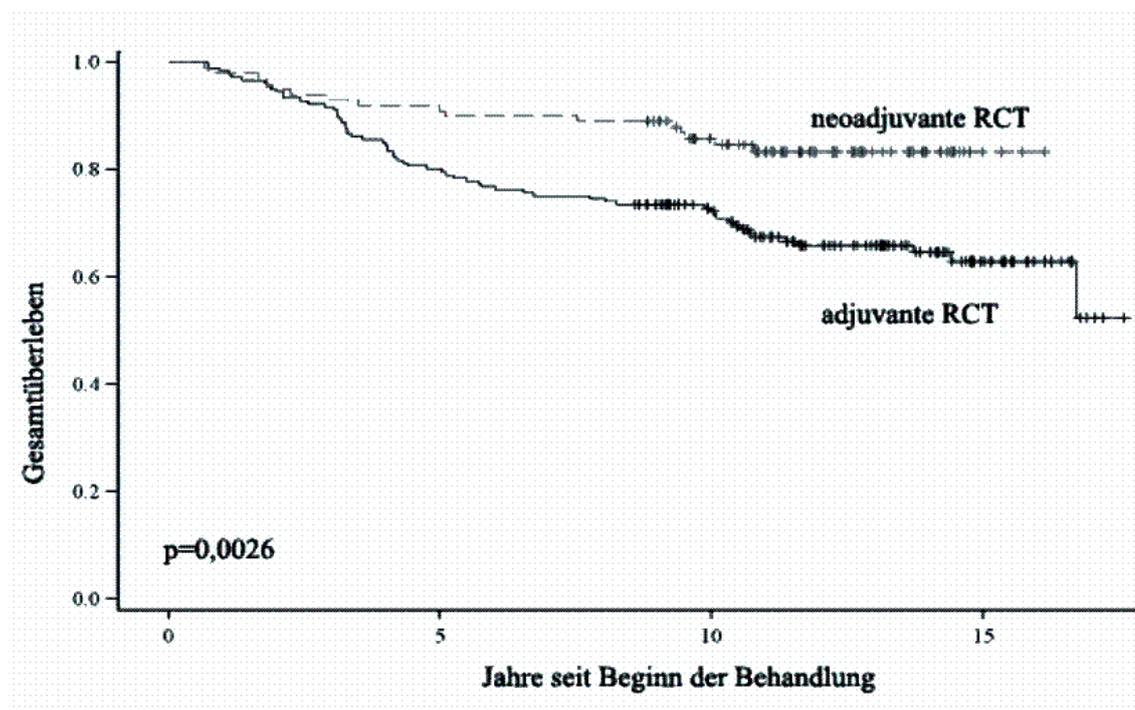


Abbildung 14: Zehnjahresgesamtüberlebensrate betrug in der cT2- Kategorie der neoadjuvanten Gruppe 13,6% mehr als nach einer adjuvanten.

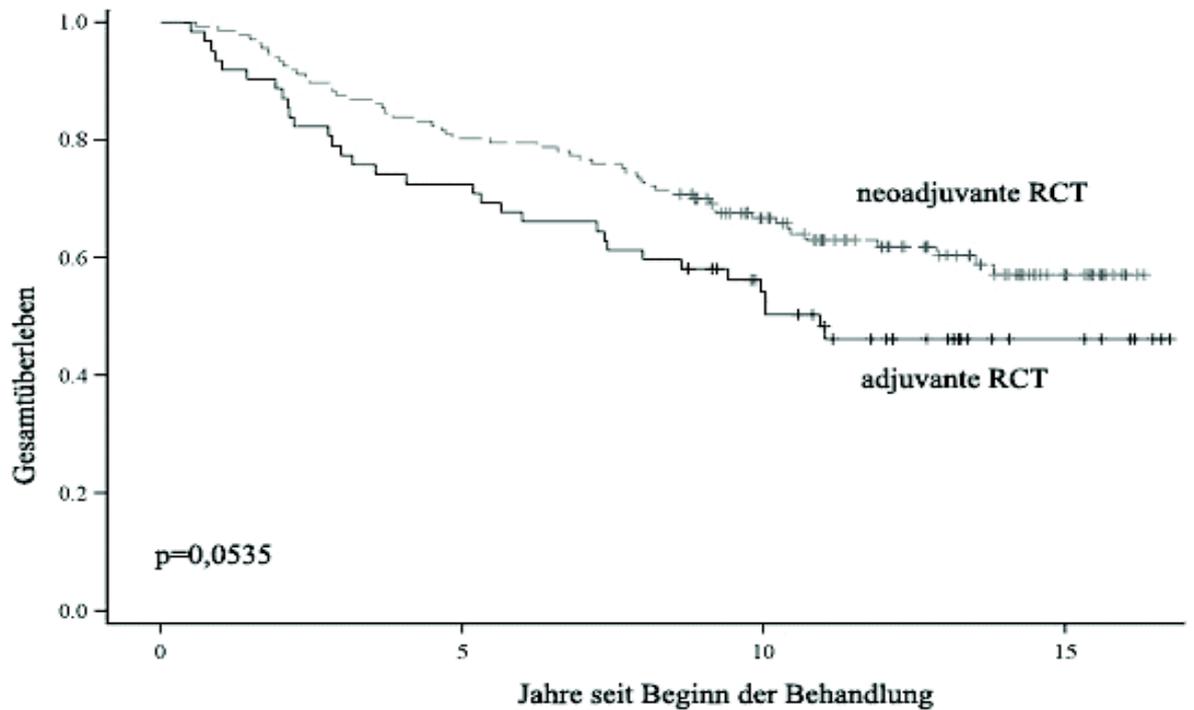


Abbildung 15: Zehnjahresgesamtüberleben bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe in der cT3- Kategorie.

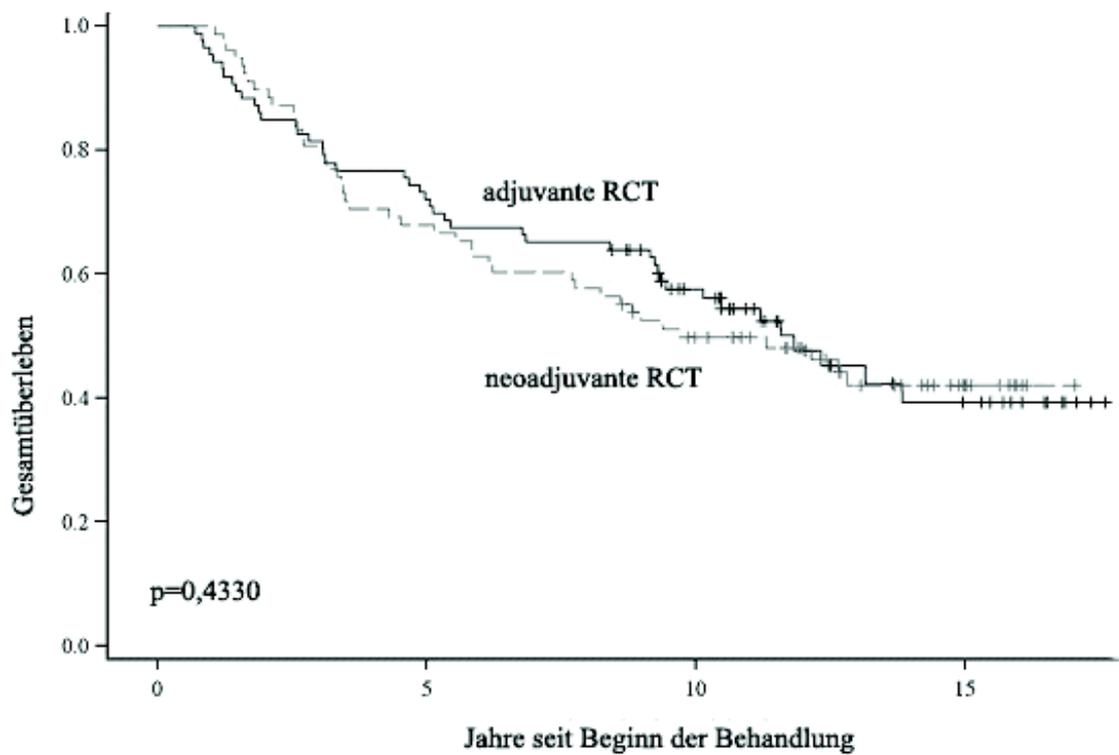


Abbildung 16: Zehnjahresüberleben bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe in der cT4- Kategorie.

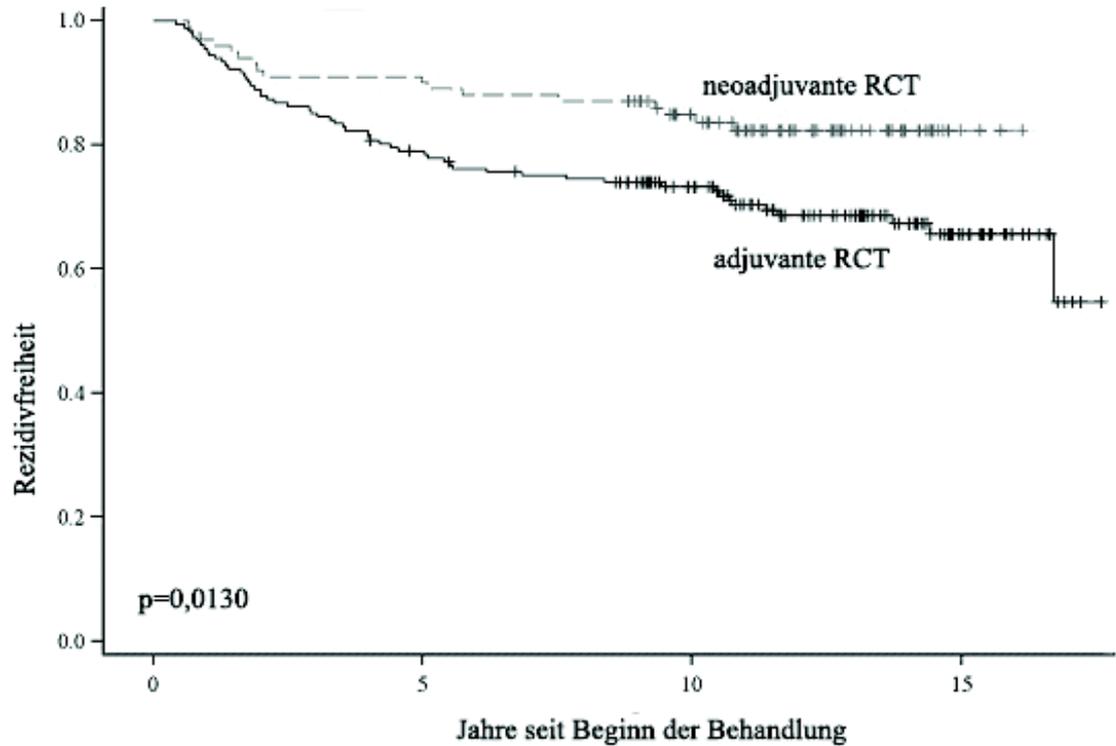


Abbildung 17: Die Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe in der cT2- Kategorie weist einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,0130$).

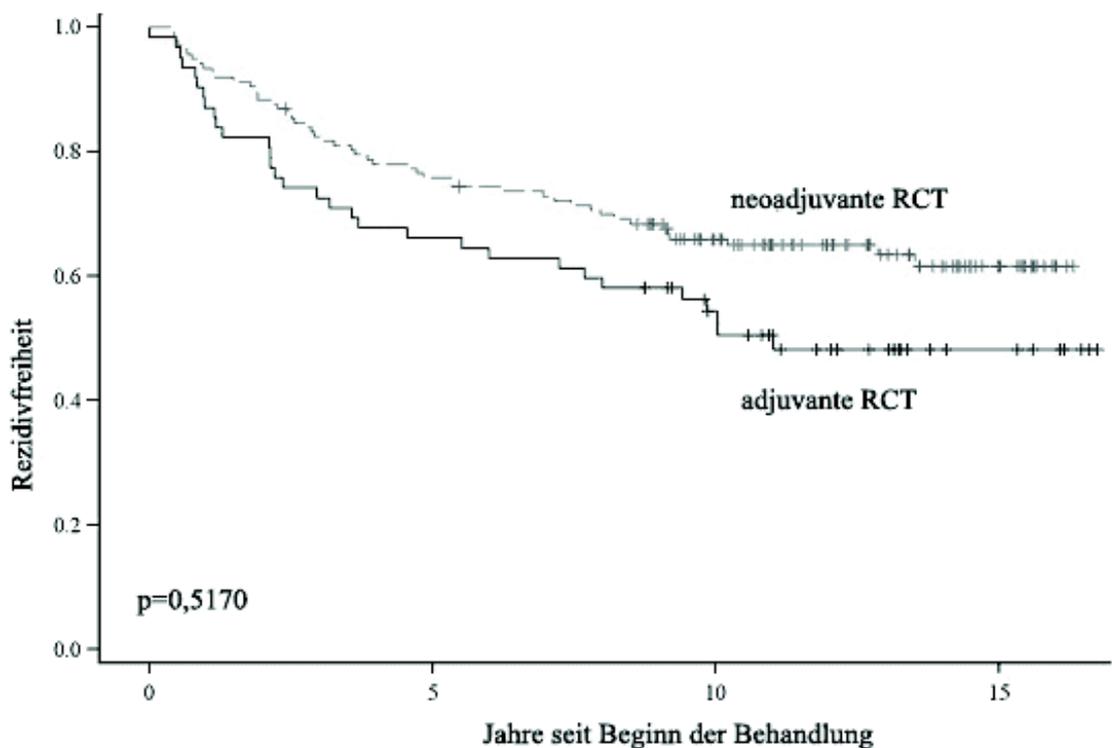


Abbildung 18: Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe in der cT3- Kategorie.

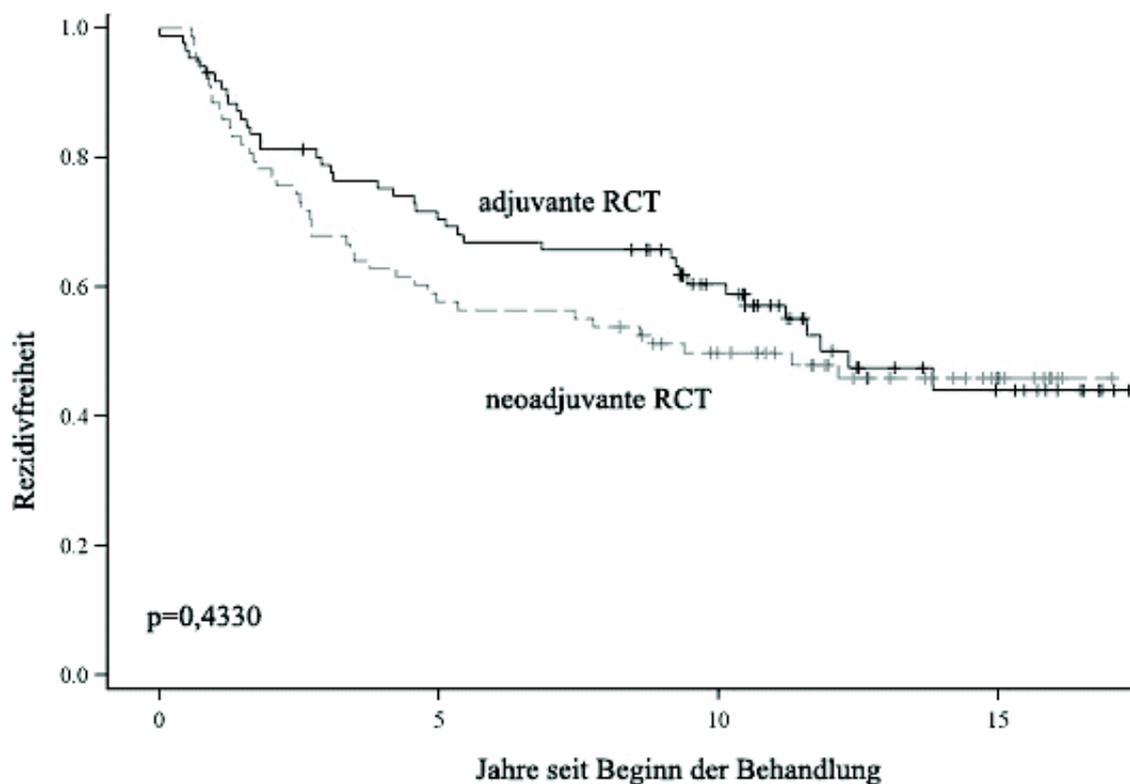


Abbildung 19: Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe in der cT4- Kategorie.

Stadium.

Insgesamt ergaben sich keine großen Unterschiede in den einzelnen Stadien weder für das Gesamt- als auch für das rezidivfreie Überleben nach zehn Jahren.

Die Zehnjahresgesamtüberlebensrate betrug im Stadium IIA 85,41% bei der neoadjuvanten Gruppe und 84,21% bei der adjuvanten Gruppe ($p=0,317$) (s. Abb. 20), im Stadium IIB, 79,42% bei neoadjuvant und 72,12% bei den adjuvant behandelten Patientinnen ($p=0,2345$) (s. Abb. 21). Im Stadium IIIA war das Verhältnis 61,46% neoadjuvanter und 54,94% bei adjuvanter Radiochemotherapie ($p=0,4648$) (s. Abb. 22). Im Stadium IIIB war die Zehnjahresüberlebensrate bei den Patientinnen mit neoadjuvanter Radiochemotherapie mit 49,78% erstmal schlechter als bei adjuvanter mit 60,33% ($p=0,5602$) (s. Abb. 23). Wobei man berücksichtigen muss, dass die Ergebnisse in allen Stadien nicht signifikant waren.

Der Unterschied zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapie beim Gesamtüberleben war bei den Patientinnen im Stadium II $HR=0,704$ ($0,448 \square 1,096$) und im Stadium III $HR=0,908$ ($0,67 \square 1,227$) (s. Abb. 12).

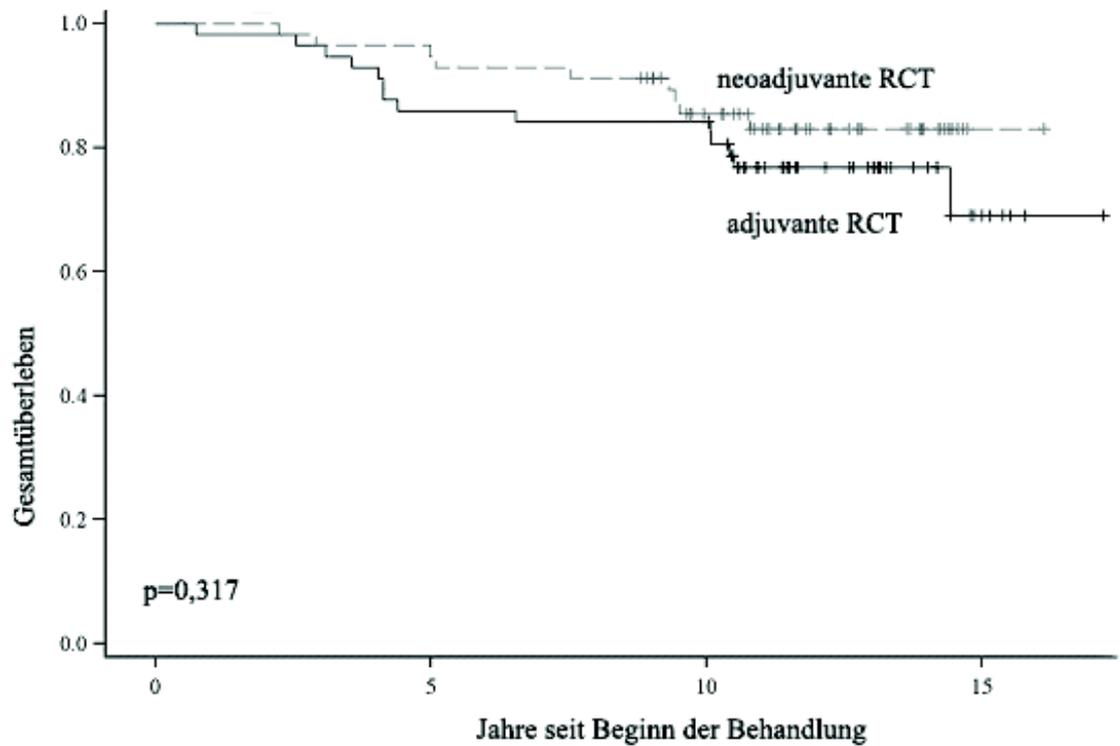


Abbildung 20: Zehnjahresüberleben bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIA.

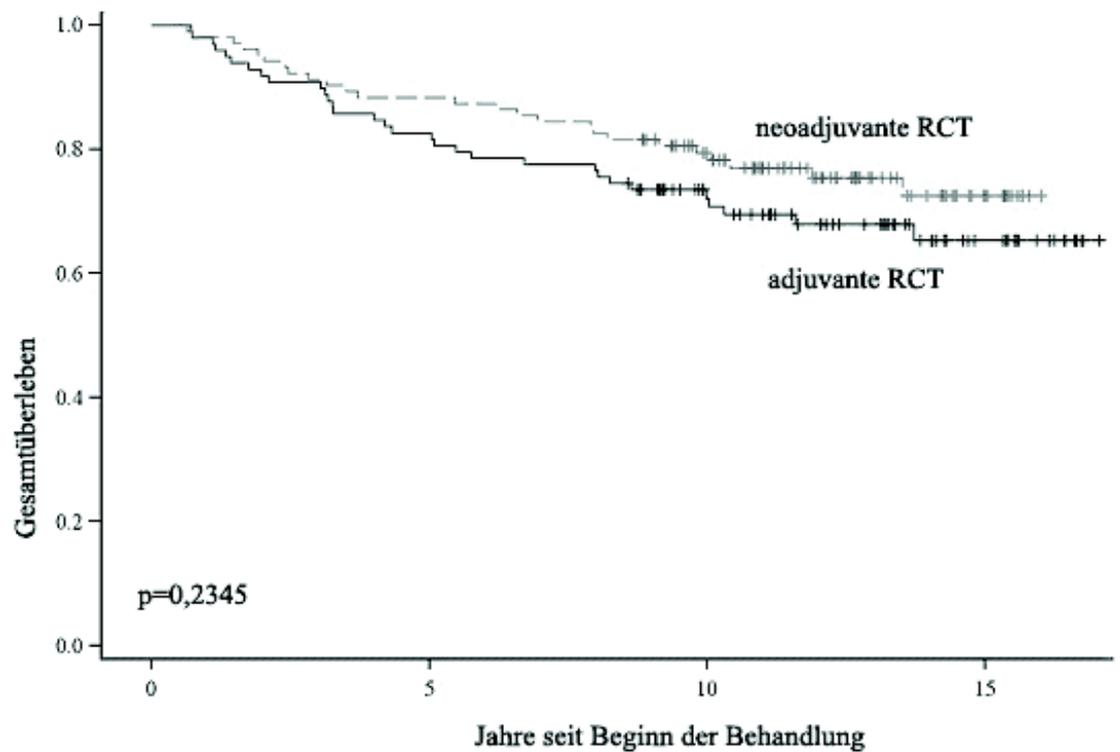


Abbildung 21: Zehnjahresüberleben bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIB.

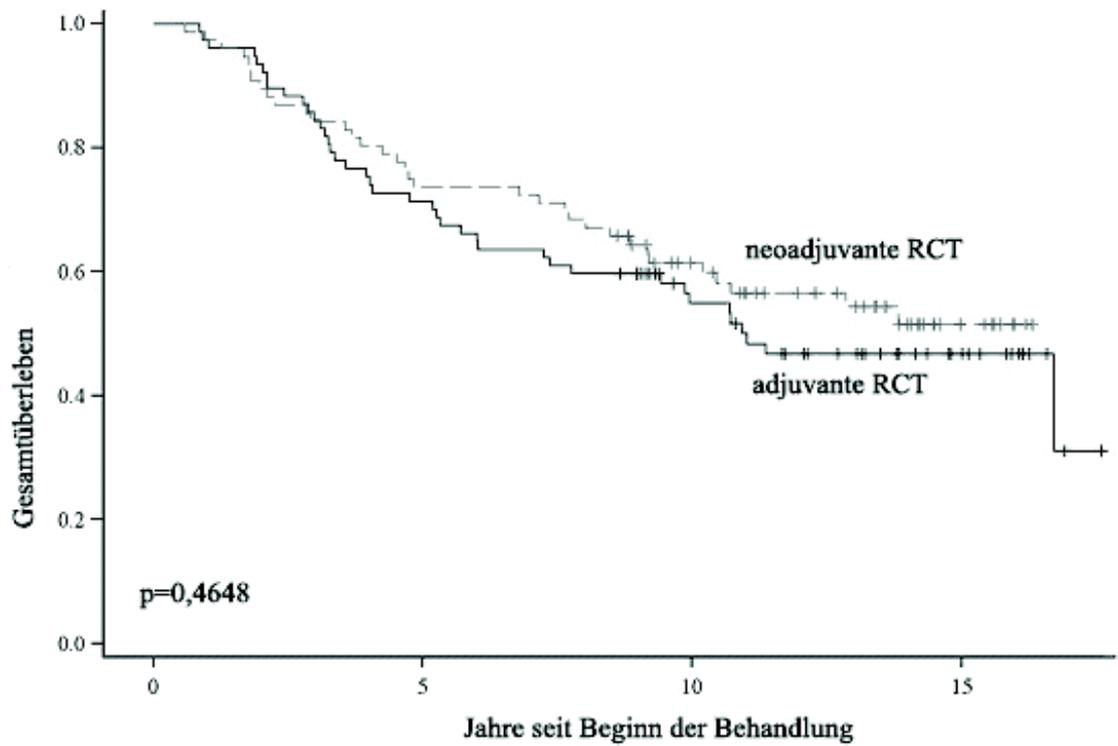


Abbildung 22: Zehnjahresüberleben bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIIA.

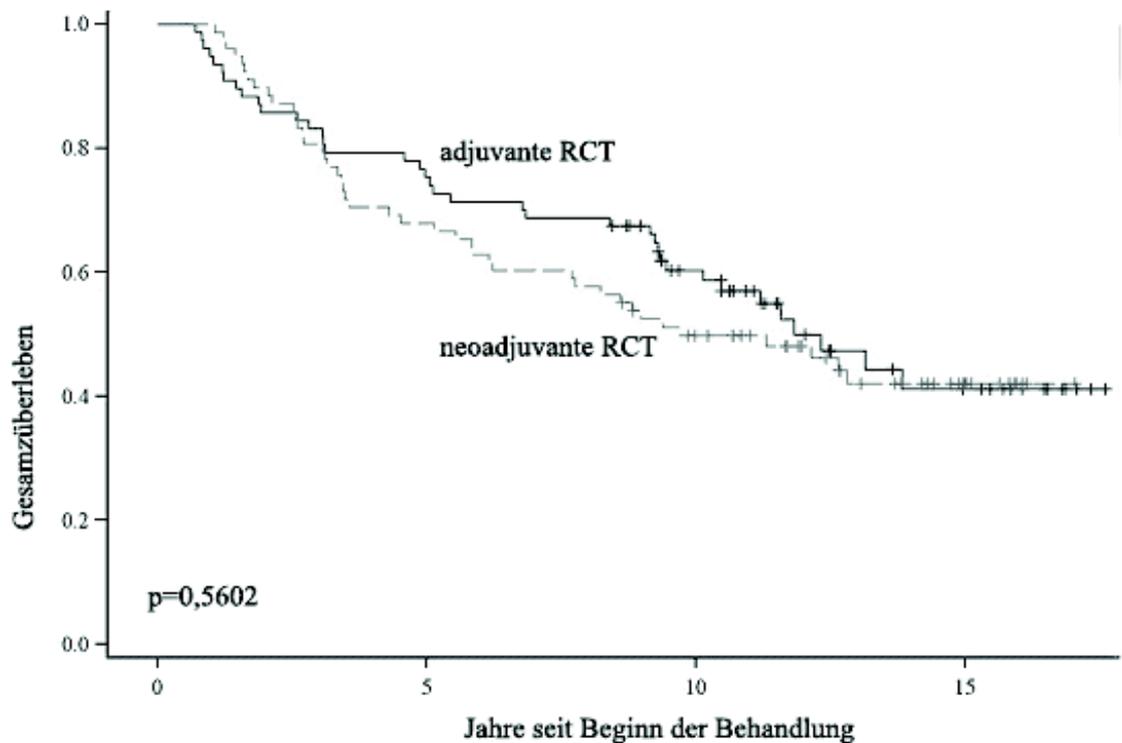


Abbildung 23: Zehnjahresüberleben bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIIB.

Die *Rezidivfreiheit* nach zehn Jahren betrug im Stadium IIA 83,82% bei der neoadjuvanten Gruppe und 84,14% bei der adjuvanten ($p=0,6706$) (s. Abb. 24). Im Stadium IIB waren 81,33% der Patientinnen mit neoadjuvanter und 74,17% mit adjuvanter Therapie nach zehn Jahren rezidivfrei ($p=0,1862$) (s. Abb. 25). Im Stadium IIIA waren es 57,57% nach der neoadjuvanten Behandlung und 55,00% nach der adjuvanten Radiochemotherapie ($p=0,6050$) (s. Abb. 26). Im Stadium IIIB dagegen schnitt die neoadjuvante Gruppe mit 49,76% schlechter ab als die adjuvante mit 62,61% ($p=0,3319$) (s. Abb. 27). Allerdings war auch bezüglich der Rezidivfreiheit über alle Stadien keine Signifikanz feststellbar.

Der Unterschied zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapie bei der Rezidivfreiheit nach zehn Jahren war bei den Patientinnen im Stadium II $HR=0,724$ ($0,45 \square 1,155$) und im Stadium III $HR=0,98$ ($0,719 \square 1,332$) (s. Abb. 13).

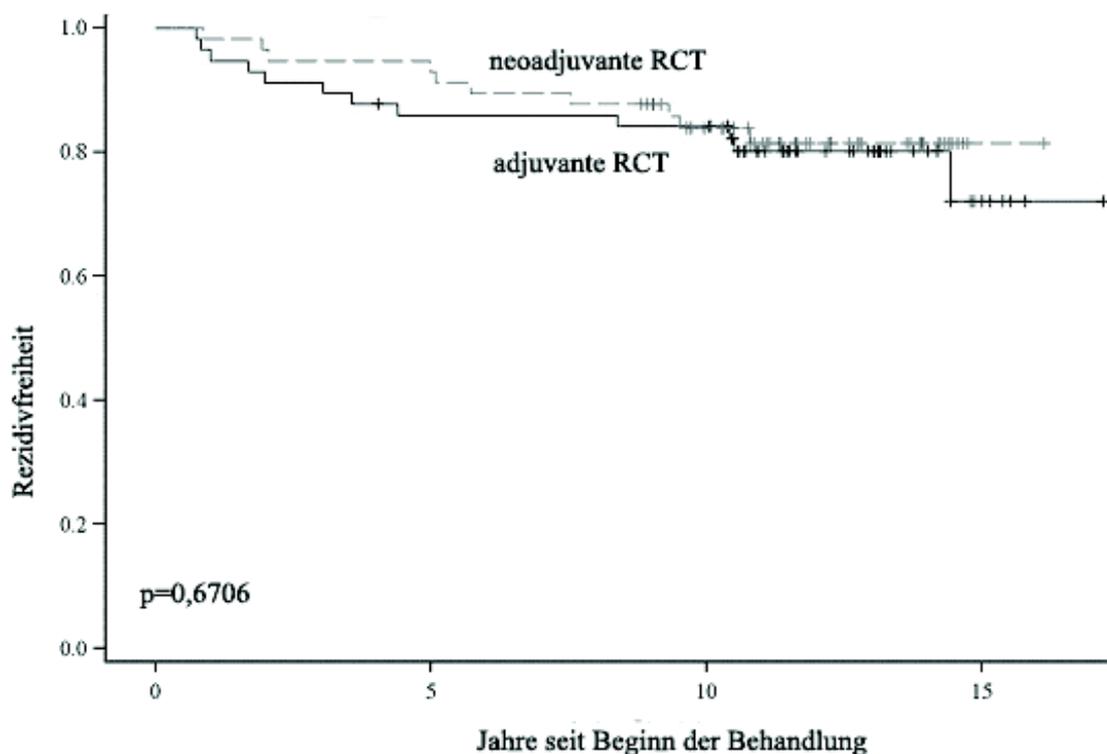


Abbildung 24: Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIA.

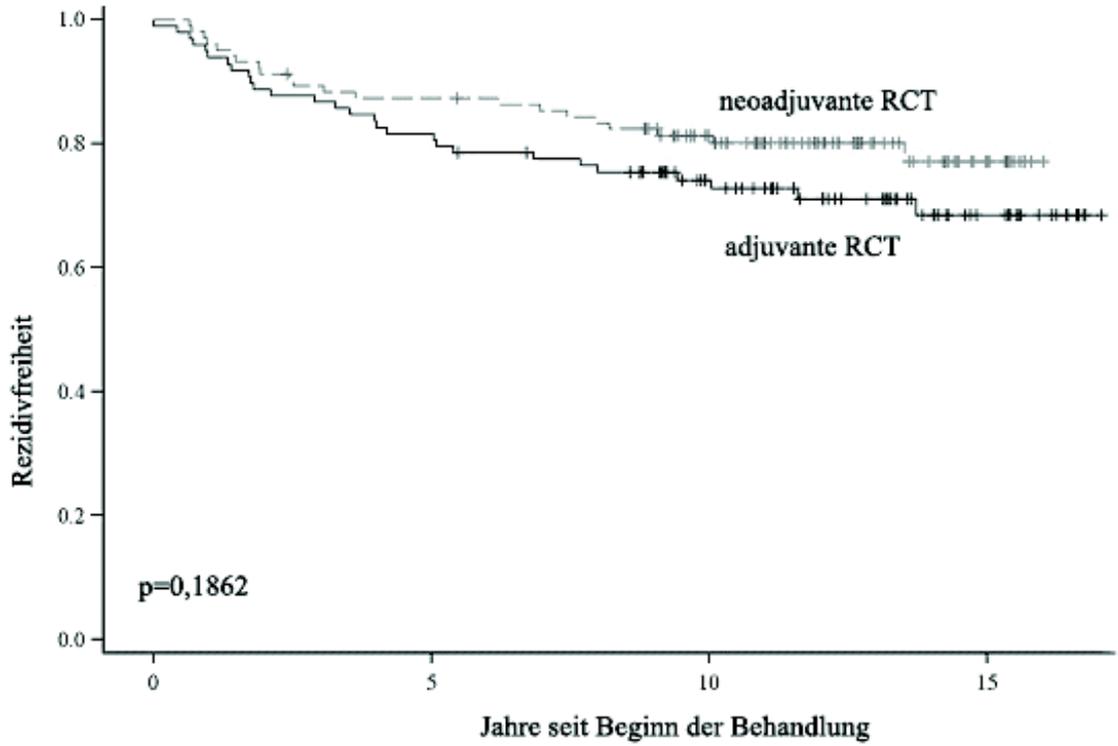


Abbildung 25: Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIB.

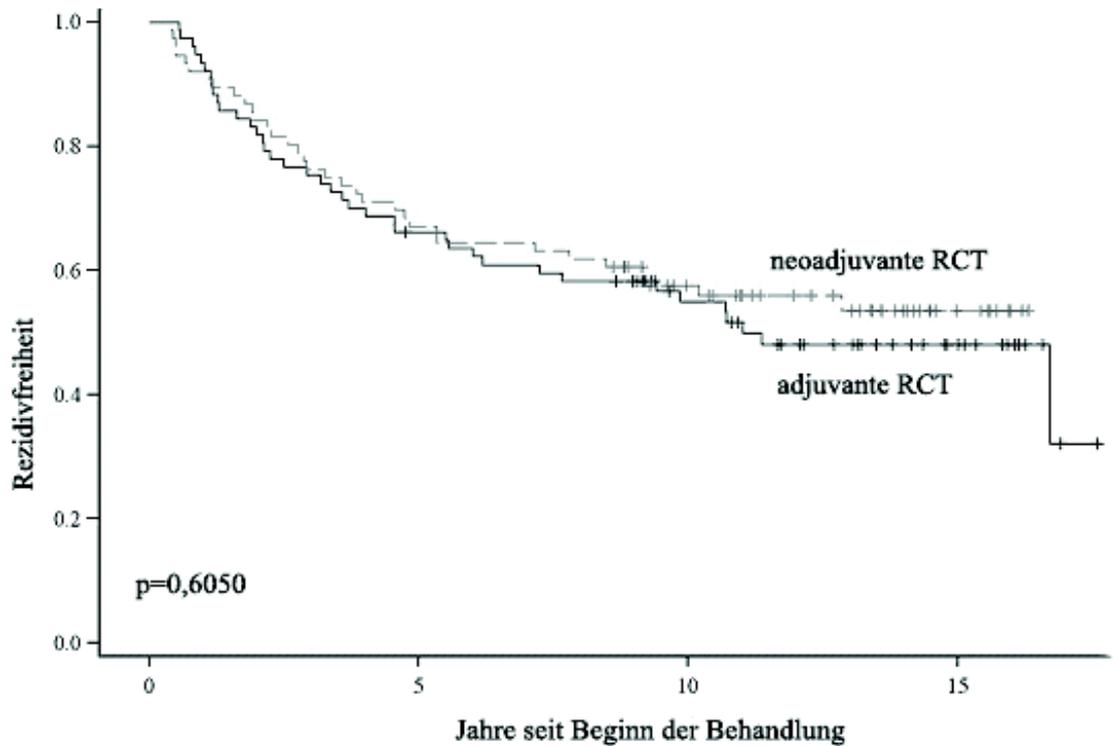


Abbildung 26: Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIIA.

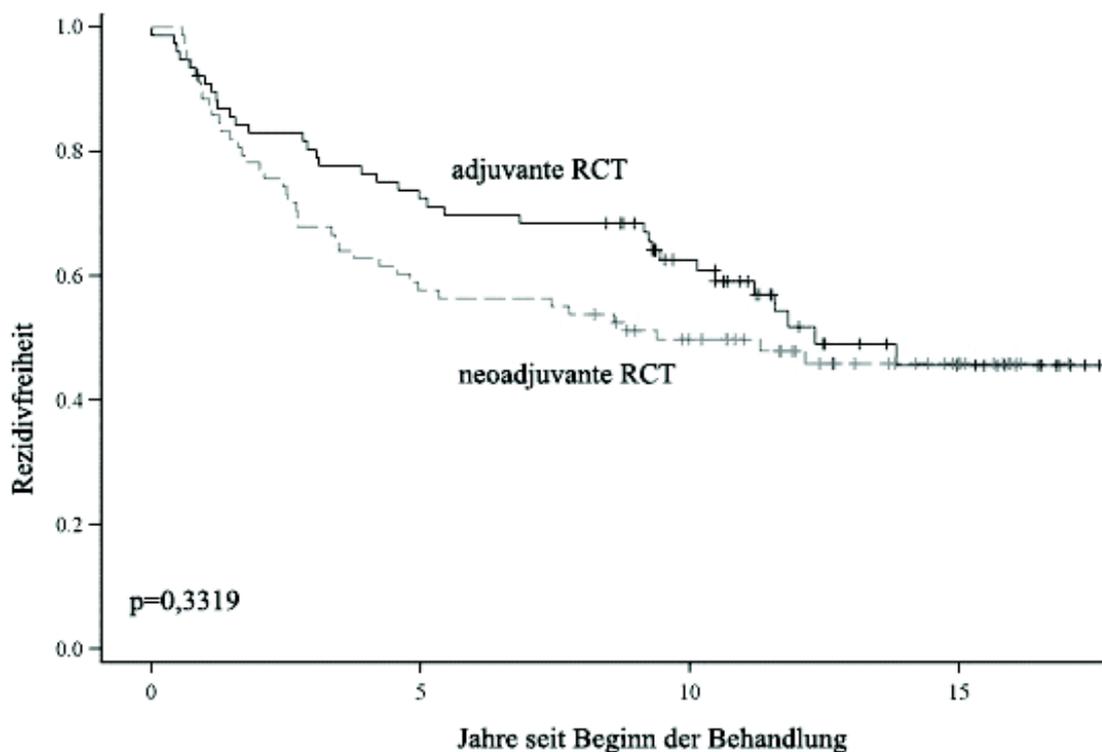


Abbildung 27: Rezidivfreiheit nach zehn Jahren bei der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe im Stadium IIIB.

Lymphknotenbefall.

Beim Zehnjahresüberleben war der Unterschied zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlung $HR=1,087$ ($0,683 \square 1,752$) bei den Patientinnen mit cN0 und $HR=0,824$ ($0,607 \square 1,111$) bei den Patientinnen mit cN+ (s. Abb. 12).

Der Unterschied bezüglich der zehnjährigen Rezidivfreiheit zwischen der neoadjuvanter und adjuvanter Behandlung betrug bei den Patientinnen mit cN0 $HR=1,066$ ($0,652 \square 1,768$) und bei den Patientinnen mit cN+ $HR=0,92$ ($0,676 \square 1,246$) (s. Abb. 13).

Der Einfluss von interstitieller Therapie auf die komplette Tumorremission (pT0) in der neoadjuvanten Gruppe.

Bei den Patientinnen mit den Tumoren der cT1-cT2 Kategorie führte die interstitielle Therapie genauso wie die externe Bestrahlung mit Elektronen zu den vergleichbaren Raten an der kompletten Tumorremission: (pT0) bei 8/18 Patientinnen (44%) bei interstitieller Therapie vs. pT0 bei 35/82 Patientinnen (43%) ($p=0,8913$). Bei den Patientinnen mit den Tumoren der cT3 Kategorie führte die interstitielle Therapie zur pT0 in 26/53 (49%) der Fälle und die externe Bestrahlung in pT0 26/84 (31%); $p=0,033$). Bei den cT4-Kategorien war die interstitielle Therapie geringfügig schlechter mit pT0 7/30 (23%) gegenüber der externen Bestrahlung mit 14/38 (29%) ($p=0,57$) (s. Abb. 28).

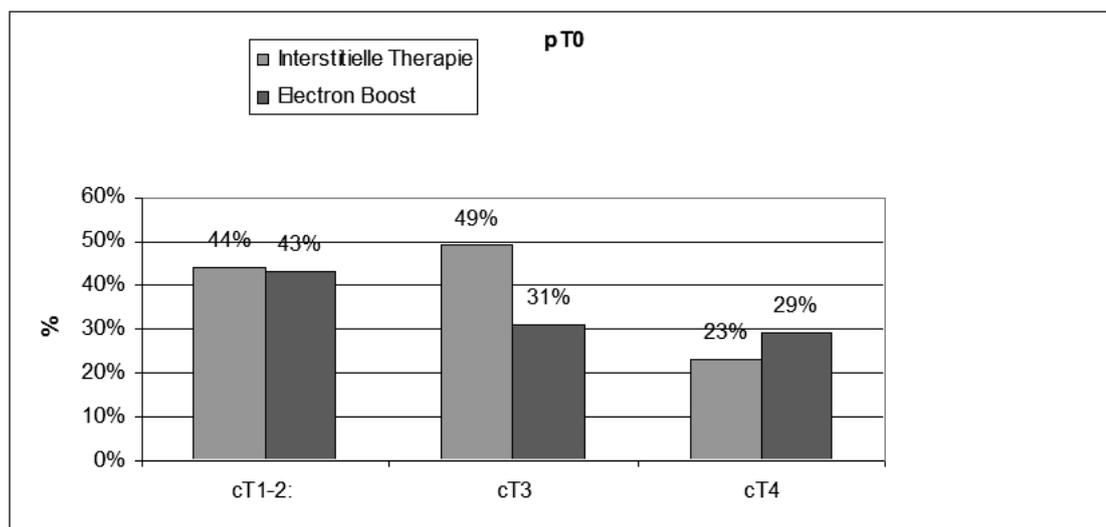


Abbildung 28: Komplette Tumorremission in unterschiedlichen cT Kategorien nach interstitieller Therapie und Elektronenboost.

Interstitielle Behandlung.

Die 101 Patientinnen, die eine neoadjuvante interstitielle Therapie kombiniert mit der Hyperthermie erhalten hatten, hatten insgesamt, wenn auch nicht-signifikante schlechtere Zehnjahresüberlebensrate von 64,36% verglichen mit der externen Bestrahlungstherapie 70,65% (Logrank 0,1278; HR 1,344; 95% HR Konfidenzintervalle 0,917 und 1,969).

Dieser Unterschied war auch im Bezug auf die Zehnjahresrezidivfreiheit noch ausgeprägter. Hierbei waren nach zehn Jahren 60,40% der mit interstitieller Therapie/Hyperthermie behandelten Patientinnen rezidivfrei, bei den Patientinnen mit

externer Bestrahlungstherapie waren es dagegen 71,61%. In diesem Fall war das Ergebnis jedoch signifikant (Logrank 0,0195) (Hazard ratio 1.578; 95% HR Konfidenzintervalle 1,073 und 2,321).

Der Abstand zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation.

Eine lange Pause zwischen dem Ende der RCT und der Operation (durchschnittlich von 27,8 Wochen) erfolgte auf Wunsch der Patientin oder nach Diskussion im Interdisziplinären Kolloquium (s. Abb. 29). Sie führte zu keiner Verminderung der Zehnjahresüberlebensrate.

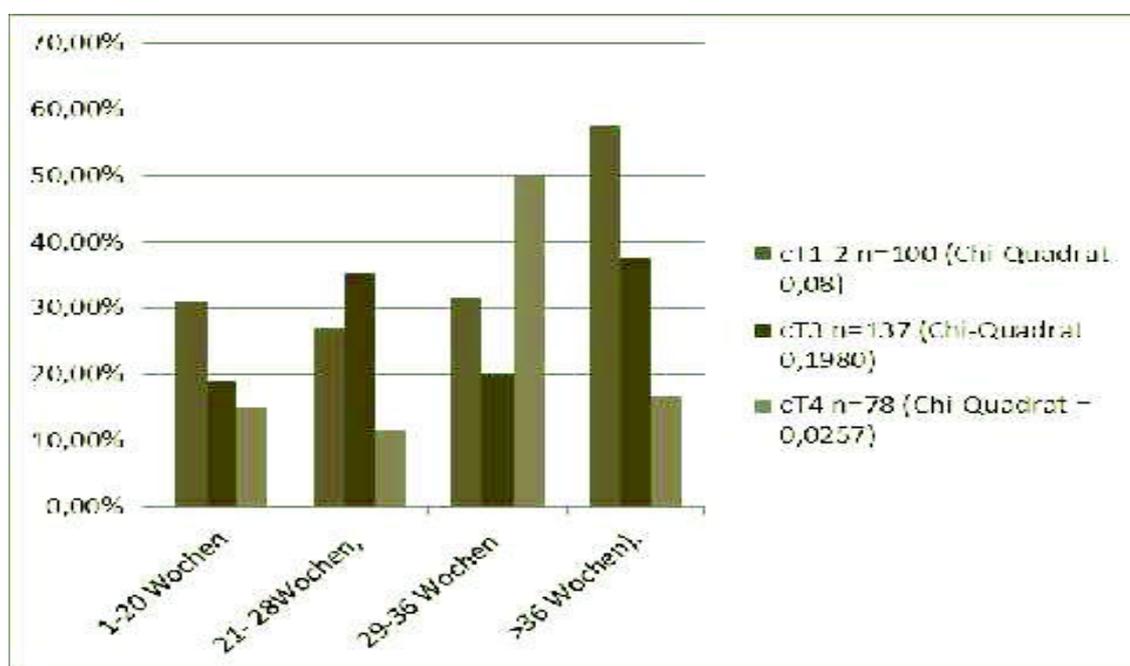


Abb. 29: Häufigkeit einer pCR in Abhängigkeit von der cT- Kategorie und vom Abstand zwischen Ende der Strahlentherapie und der Operation.

Die Einteilung der 315 Patientinnen in vier Gruppen gleicher Patientenzahl (1-20 Wochen, 21- 28Wochen, 29-36 Wochen oder mehr als 36 Wochen) zeigte teilweise eine Erhöhung der pCR-Raten mit steigender Wartezeitdauer:

cT1-2 (1-20 Wochen): 9/29 (31,03%), (21- 28Wochen) 7/26 (26,92%), (29-36 Wochen) 6/19 (31,58%), (mehr als 36 Wochen) 15/26 (57,69%) Chi-Quadrat 0,08;

cT3: 7/37 (18,92%); 18/51 (35,29%); 5/25 (20%), 9/24 (37,5%); Chi-Quadrat 0,1980;
cT4: 3/20 (15%), 3/26 (11,54%), 7/14 (50%), 3/18 (16,67%) Chi-Quadrat = 0,0257). (s. Abb. 29).

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Wartezeitgruppen bezüglich des Zehnjahresüberlebens wurden nicht beobachtet (Abb. 30).

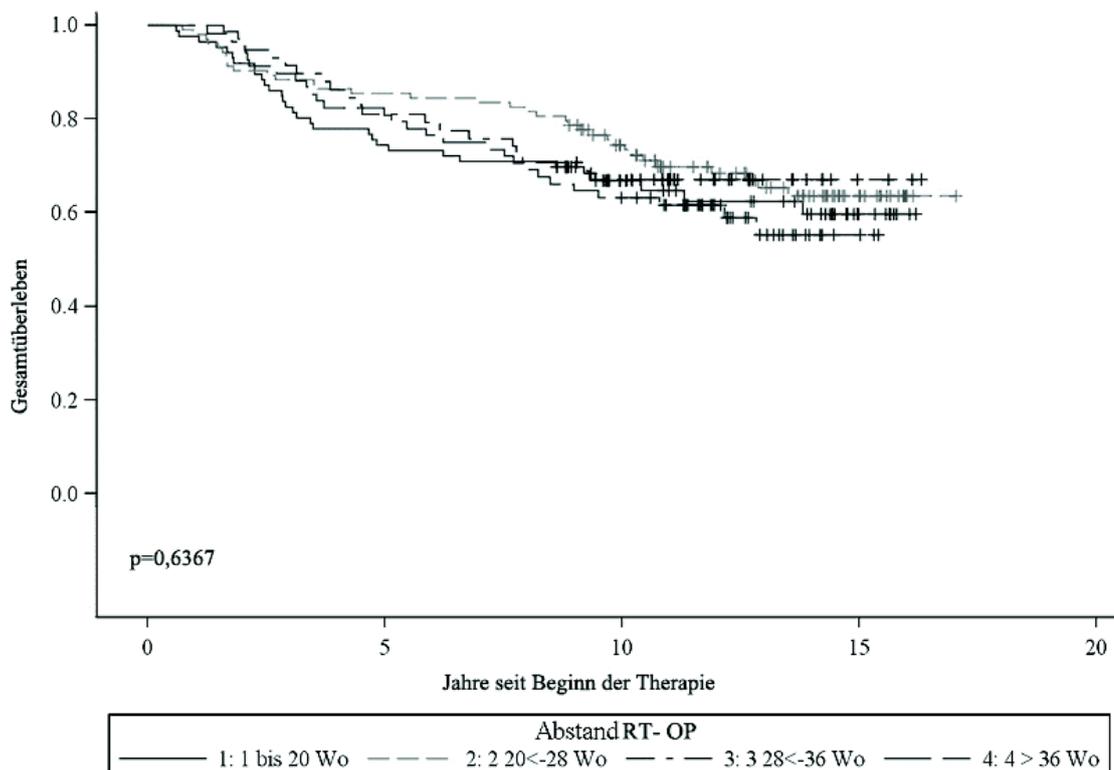


Abbildung 30: Gesamtüberleben bei den Gruppen mit dem unterschiedlichen RT-OP-Intervall.

Diskussion

Aussagekraft und klinische Relevanz der retrospektiven Studie.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Studie. Sie zeigt jedoch statistisch hochsignifikante und voraussichtlich klinisch relevante positive Ergebnisse für die Patientinnen auf.

Allerdings werden retrospektive Studien häufig kritisiert, da Fehlerquellen bei Ihnen häufiger durch Verwechslung und Bias auftreten können als in prospektiv randomisierten Studien.

Um für die Versorgung individueller Patienten die jeweils besten Informationen für die Entscheidung zugrunde zu legen, hat das Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ein Klassifikationssystem mit verschiedenen Level der evidenzbasierten Medizin geschaffen (Cochrane 2010). Die vorliegende retrospektive Vergleichsstudie entspricht nach den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zwar lediglich der Klasse III, dennoch sprechen folgende Argumente für diese retrospektive Studie.

Vorteile der vorliegenden Studie bestehen darin, dass,

1. Das Kollektiv zeichnet sich durch eine größtmögliche Einheitlichkeit aus, da nur Patientinnen einer Klinik, nämlich der der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Universitätsklinik Düsseldorf ausgewertet wurden. Das Strahlentherapieschema war damit, abgesehen von der Boostbehandlung identisch.
2. Nur Akten mit vollständigen entscheidenden Parametern wurden eingeschlossen.
3. Verglichen wurden die neoadjuvanten mit adjuvanten Patientinnen, die im gleichen Jahr behandelt waren und das gleiche TNM-Stadium aufwiesen.
4. Bei allen Patientinnen lagen Überlebensdaten der Einwohnermeldeämter ergänzt durch Angaben der betreuenden Hausärzte bei der Auswertung Ende 2008 vor.
5. Die statistische Auswertung verglich die beiden Patientenkollektive hinsichtlich der Häufigkeit und des Chi-Quadrats. Die Gesamt- und rezidivfreien Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und hinsichtlich ihrer Signifikanz mit dem p-Wert und dem Forest-Plot beschrieben.
6. Eine prospektive Bearbeitung dieser Fragestellung würde viele Jahre dauern.
7. Für die Aufstellung einer Hypothese, die durch weitere klinische Ergebnisse abgesichert werden muss, erscheint diese retrospektive Studie, die sich durch signifikante Ergebnisse auszeichnet, trotz möglicher Bias geeignet.

Brusterhaltung nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

Unser Patientengut von 315 neoadjuvant behandelten Patientinnen war primär nicht brusterhaltend operabel (s. Einschlusskriterien). Durch die neoadjuvante Radiochemotherapie konnte trotzdem die Brust bei 50,8% der Patientinnen erhalten werden.

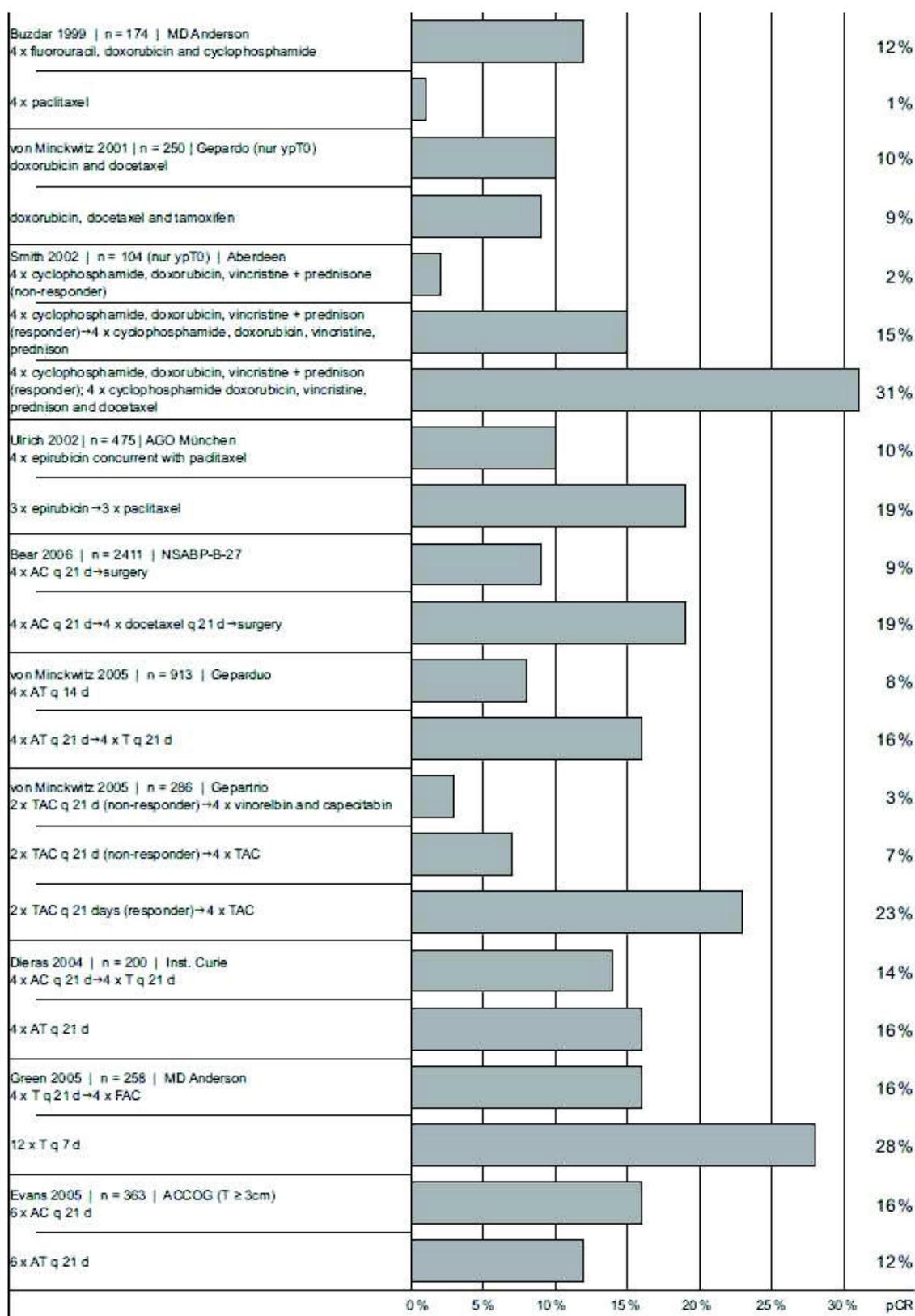


Abbildung 31. Die pathohistologischen Remissionsraten (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie in der Literatur liegen bei durchschnittlich 13%.

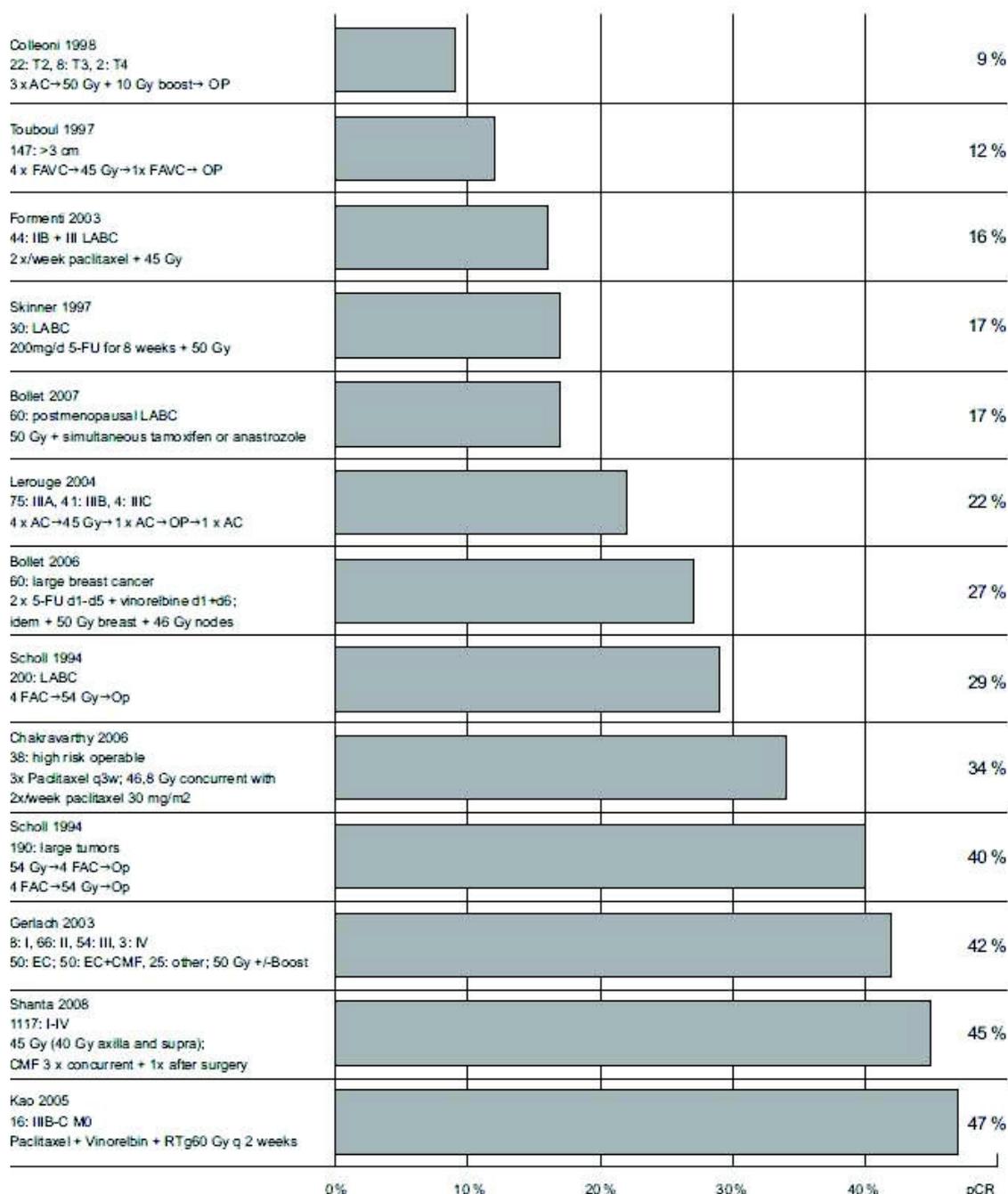


Abbildung 32. Die pCR-Raten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (RCT) in Literaturserien betragen durchschnittlich 27%.

Tumorremission (pCR).

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) führt nach Literaturangaben häufiger (in 20 bis 25% der Fälle) (s. Abb. 32) zu einer bei der Operation pathohistologisch gesicherten kompletten Tumorrückbildung (pCR) im Primärtumorbereich und in der Achselhöhle als eine präoperative alleinige Chemotherapie (in nur 10 bis 15% der Fälle) (s. Abb. 31).

In unserem Patientengut waren nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie 37% (116/315) der Primärtumore bei der Operation nicht mehr nachweisbar. Shanta (Shanta et al. 2008), berichtete sogar über eine höhere Tumorremission von 45% nach neoadjuvanter, mit CMF-, EC oder AC kombinierter Radiotherapie.

Somit ist zu erwarten, dass nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie generell häufiger eine brusterhaltende Therapie ermöglicht werden kann als nach einer neoadjuvanten Chemotherapie.

In großen amerikanischen Studien wurde gezeigt, dass Patientinnen mit einer pCR nach einer neoadjuvanten alleinigen Chemotherapie eine bessere Überlebensrate haben, als wenn keine pCR eingetreten ist (Rastogi 2008, Cleator 2005, Wolmark 2001, van der Hage 2001, Mauriac 1999, Broet 1999).

Nodale Remissionsrate (pNR).

Die nodale Remissionsrate betrug in unserem neoadjuvanten Kollektiv 56%. Laut Shanta, der eine ähnlich hohe Remissionsrate von 57,5% in seiner Studie festgestellt hatte, wird das Risiko für einen Rezidiv oder Tod bei Patientinnen mit kompletter nodaler Remission halbiert im Vergleich zur Gruppe ohne dieses Downstaging.

Zum gleichen Ergebnis kam bereits 2004 Le Rouge (Le Rouge et al. 2004), der zeigen konnte, dass die Patientinnen mit einer Komplettremission (pN0) der präoperativ befallener Lymphknoten cN+ genauso eine ähnlich gute Prognose haben, wie die Patientinnen, die präoperativ einen negativen Lymphknotenbefall cN0 hatten, welcher dann auch bei der Axilladisektion als pN0 bestätigt wurde.

Die pCR-Rate bezeichnet den Prozentsatz der kompletten simultanen Rückbildung sowohl des Primärtumors als auch der befallenen Lymphknoten. Sie wird häufig als der Ersatzendpunkt anstelle der Langzeitüberlebensrate verwendet (Sataloff DM et al. 1995; Mazouni et al 2007; Gralow et al. 2008). Bei unserem Kollektiv lag nach der neoadjuvanten Behandlung eine pCR-Rate von 29,2% vor. Sie liegt damit im oberen Bereich der Ergebnisse der Serien der internationalen Literatur (Fisher et al. 1998; Chollet et al. 2002; Bear et al. 2006) und übersteigt ebenfalls die Ergebnisse der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie (Bear et al. 2006; von Minckwitz et al. 2005), wo die mediane pCR-Rate von durchschnittlich 13% deutlich unterlegen ist. Das impliziert, dass die bessere Kontrolle des Primärtumors und seiner lokoregionalen Metastasierung durch die neoadjuvante Radiochemotherapie zu einem besseren

Überleben führen könnte. Dies konnte in unserem Kollektiv jedoch mit einer HR=0,824 nicht gesichert werden.

Zehnjahresüberleben und Rezidivfreiheit nach zehn Jahren im Vergleich zwischen adjuvanter und neoadjuvanter Radiochemotherapie im Gesamtkollektiv.

Im Gesamtkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von präoperativer im Vergleich zur postoperativen Radiochemotherapie festgestellt werden. Die Zehnjahresüberlebensrate von 68,59% bei den neoadjuvant Behandelten entspricht dem Ergebnis von Shanta, der mit einer präoperativen Radiochemotherapie ebenfalls eine Zehnjahresüberlebensrate von 63,9% bei befriedigender Verträglichkeit erzielen konnte.

Die Unterschiede in der Rezidivfreiheit nach zehn Jahren waren sowohl in der neoadjuvanten als auch in der adjuvanten Gruppe sehr klein und nicht signifikant. Nach der internen Leitlinie der Universitätsklinik für Strahlentherapie Düsseldorf erhielten Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Erkrankung oder geplanten Lappentransplantationen eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Das ist einer der Gründe wieso die Anzahl der Patientinnen mit einem größeren Tumordurchmesser in der adjuvanten Gruppe kleiner ist als in der neoadjuvanten (s. Abb. 2). Das könnte zur Erklärung beitragen, wieso es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und Rezidivfreiheit zwischen den Gruppen gegeben hat.

Die Effektivität der neoadjuvanten Therapie hängt von der Tumorgröße ab.

Während sich im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens als auch der Rezidivfreiheit zeigten, konnten Unterschiede in Abhängigkeit von der Tumorgröße festgestellt werden. Das Ergebnis war die mit 13,6% statistisch signifikante bessere Zehnjahresüberlebensrate bei den neoadjuvant behandelten Patientinnen mit cT2- Tumoren. Diese hatten eine 13,72% bessere Zehnjahresüberlebensrate von 85,76% verglichen mit der adjuvanten Gruppe von 72,04% ($p = 0,0026$).

Bei der Rezidivfreiheit nach zehn Jahren konnte mit 84,84% bei den neoadjuvant behandelten Patientinnen gegenüber 73,27% ($p=0,0130$) bei den adjuvant behandelten ebenfalls ein 11,57% Vorteil erzielt werden. Während bei den cT2 Tumoren erhebliche

signifikante Unterschiede sich zeigten, konnte diese bei den cT3 und cT4 Tumoren weder im Gesamtüberleben noch bei der Rezidivfreiheit festgestellt werden.

Das Ergebnis führt zur Annahme, dass die Effektivität der neoadjuvanten Radiochemotherapie in einem bestimmten Rahmen von der Tumorgröße abhängig sein könnte.

Von Bonadonna (Bonadonna et al. 1998) wurde beschrieben, dass Tumore, die einen Durchmesser kleiner als 5 cm aufweisen, eine bessere Response auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigen. Zur gleichen Schlussfolgerung kam man auch in der Studie des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-18. Dort wurde die Effektivität der neoadjuvanten mit der adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit vom Tumordiameter festgestellt (Carter et al. 1989). Hierbei profitierten die Patientinnen mit den Tumorgrößen zwischen 2,1 und 5 cm durch das längere Überleben und Rezidivfreiheit mehr von der neoadjuvanten Chemotherapie (Hazard Ratio (HR) 0,90 und 0,93), wogegen die Patientinnen mit einer Tumorgröße ab 5 cm einen größeren Benefit aus adjuvanten Chemotherapie zogen.

Da die Überlegenheit der Kombination von neoadjuvanten Chemotherapie und Radiotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in unserer Arbeit sowie in vielen anderen Studien gezeigt wurde, vermuten wir beim Einsatz der zusätzlichen Radiotherapie noch bessere Rückbildungsraten.

Allerdings könnten die Ergebnisse unserer Studie auch von der Verteilung der Tumordiameter sowie der Verteilung des Lymphknotenbefalls überlagert sein, da in der neoadjuvanten Gruppe in der cT2 Kategorie die Tumore tendenziell einen größeren Durchmesser aufwiesen, in der adjuvanten Gruppe dagegen einen stärkeren Lymphknotenbefall (N+: 41% neoadjuvant, 69% adjuvant).

Bestrahlungsdosis und Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle.

Insgesamt war die neoadjuvante Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in unserer Studie weniger wirksam bei den cT3 Tumoren (pT0 37,96%) und cT4 Tumoren (pT0 26,92%) als bei den cT2 Tumoren mit einer Remission von pT0 42,27%. Fletcher (Fletcher 1980) beschrieb im Fall von cT3 Tumoren (mit einem Durchmesser > 5 cm) eine Tumorkontrolle nur in 30% der Fälle bei Applikation einer Dosis von 70-80 Gy. Für eine Tumorkontrollwahrscheinlichkeit von 75% wären 80-100 Gy erforderlich gewesen.

Der Vorteil der Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie ist die höhere tumorizide Effektivität gegen Stamm- und Progenitorzellen der Krebszellen in der Brustdrüse (Dontu 2005, Zuchi 2007). Denn es besteht ein Risiko einer okkulten axillären und entfernten Ausbreitung von 5%, wenn ein Primärtumor größer als zwei Zentimeter ist. Wenn die Krankheit sich nur auf die Brust und die regionalen Lymphknoten beschränkt ist, können im Bestrahlungsfeld nicht nur der Primärtumor sondern auch die okkulte Erkrankung einschließlich der Axilla und der Supraklavikularregion miterfasst werden. Eine bessere Kontrolle des Primärtumors und der Mikrometastasen im Bestrahlungsfeld könnte in unserem Kollektiv zu einem besseren Überleben geführt haben.

Prävention von postoperativen Komplikationen nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie durch einen langen Abstand zur Operation.

Ein Vorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie besteht im sofortigen Beginn der tumoriziden Behandlung.

Die große Zurückhaltung der Gynäkologen und Strahlentherapeuten gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie beruht darauf, dass eine sofort nach der Strahlentherapie vorgenommene Operation die Nebenwirkungsrate erhöht.

In der Literatur (s. Tab. 4) wurde in 13 Serien einer neoadjuvanten Radiochemotherapie durchschnittlich 4 – 6 Wochen nach der Strahlentherapie operiert. Dies führte zu den in der Tabellen beschriebenen Nebenwirkungen, die sowohl durch die Tumorregression wie auch durch die Bestrahlung bedingt sind.

Die eigene Serie unterscheidet sich darin, dass die mediane Wartezeit 27,8 Wochen betrug, um diese Komplikationen zu vermeiden. Eine vergleichbar lange Wartezeit ist in der Literatur nicht beschrieben.

| Nebenwirkungen | | | | | | | | | | |
|----------------------|------|-----------|--|------------------------------|----------------------|------------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------------|
| Autor | n = | Praeop R | CT | Zeit zwischen RT-Op (Wochen) | lokale Wundinfektion | verzögerte Wundheilung | Serombildung | Lymphödem | Lappenabstoßung | Expanderprolaps |
| Badr El Din 1989 | 100 | 45 Gy | 74% Pat. C | 4 | 25 % | 34 % | 63 % | 22 % | - | - |
| Colleoni 1998 | 32 | 50 +10 Gy | - | ? | - | - | - | - | - | - |
| Touboul 1997 | 147 | 45 Gy | - | 8 | - | - | - | 11 % | - | - |
| Formenti 2003 | 44 | 45 | - | 2 - 4 | 20 % | - | - | - | - | - |
| Skinner 1997 | 36 | 50 | 5-FU | 4 - 6 | 0 % | 2 % | 0 % | 0 % | - | - |
| Bollet 2006 | 59 | 50 | 5-FU Vinorelbin | > 6 Wochen | 8 % | 3 % | 36 % | 0 % | - | - |
| Sauter 1993 | 17 | 50 | etwa 4x CMFPT →50 Gy+2x CMFPT →4 x CMFPT | 7 Wochen | 41 % | 29 % | 49 % | 12 % | - | - |
| Chakravarty 2006 | 38 | 46,8 | - | 4 - 6 | 22 % | - | 32 % | 5 % | 5 % | 3 % |
| Lerouge 2004 | 49 | - | - | 8 | - | - | - | 17 % | - | - |
| Shanta 2008 | 1117 | - | - | 3 | 6 % | - | 15 % | - | - | - |
| Kao 2005 | 33 | 60-70 | - | 6 - 8 | - | - | - | 12 % | 23 % | - |
| Ruvalcaba-Limon 2006 | 360 | 57 | FAC→RT | 8 | 23 % | 7 % | 22 % | - | - | - |
| Huang 2002 | 32 | < 54 Gy | - | ? | 9 % | - | - | - | 14 % | 3 % |
| median | - | - | - | - | 17 % | 17 % | 31 % | 10 % | - | - |

Tab. 4. Nebenwirkungen nach RCT wegen lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms in der Literatur.

Die unmittelbaren Folgen sowohl der adjuvanten als auch der neoadjuvanten Bestrahlung ist die Entwicklung eines Erythems und einer trockenen oder feuchten Epitheliolyse, die bei 5-37% der Patientinnen etwa nach 4 Wochen auftritt und zwischen 5 und 6 Woche das Maximum der Ausprägung erreicht. Unter der neoadjuvanten Radiochemotherapie kommt es zur Tumorrückbildung, in deren Folge es zu Komplikationen wie Serombildung, lokaler Wundinfektion und verzögerter Wundheilung, sowie Lymphödem bis hin zum Verlust des Transplantatlappens kommen kann. Die meisten Komplikationen treten bei einem Abstand kürzer als sechs Wochen auf (Bollet et al. 2006; Chakravarthy et al. 2006).

Die Häufigkeit und Schweregrad dieser Komplikationen könnte durch eine lange Wartezeit eventuell gesenkt werden. Das Zeitintervall bis zur Operation sollte viel länger sein als die notwendige Zeit zur Abheilung der Dermatitis. Solange noch Zeichen der Tumorrückbildung bestehen, ist die Operation relativ kontraindiziert, vor allem dann, wenn eine gleichzeitige Brustrekonstruktion der Brust mit einem Implantat geplant ist. Allerdings kann das Ausmaß der Komplikationen schon vorab abgeschätzt werden, da die Hauttoxizität stark mit den Faktoren BMI, Brustgröße, Nikotinabusus und Bindegewebsstörungen (wie Sklerodermie) korreliert.

Ein großer Intervall zwischen Radiochemotherapie und Operation führt nicht zum schlechteren Gesamtüberleben.

Bei der adjuvanten Behandlung erhöht sich das Risiko mit der Zunahme des Intervalls zwischen Operation und adjuvanter Bestrahlung und beträgt für das Lokalrezidiv 1,11 pro Monat und für eine Metastase 1,04 pro Monat (Chen et al. 2008; Mackillop et al. 1996). Deshalb haben wir untersucht, ob in unserem Kollektiv die Länge der Wartezeit von 27,8 Wochen zwischen der neoadjuvanten Strahlentherapie und Operation die Zehnjahresüberlebensrate beeinflusst.

Wegen des Risikos der Tumorrepopulierung in dem langen Intervall könnten Bedenken bestehen. Deshalb haben wir die die Zehnjahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der Wartezeit bis zur Operation und die Zehnjahresüberlebensrate untersucht. Das Zehnjahresüberleben verschlechterte sich dabei nicht mit zunehmender Intervalldauer. Bei den Patientinnen mit einem Zeitintervall von 1-20 Wochen, 21- 28 Wochen, 29-36 Wochen oder mehr als 36 Wochen fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Dadurch könnte immer ein ausreichender Zeitabstand eingehalten werden, um dann eine komplikationsarme Operation mit befriedigenden kosmetischen Ergebnissen erzielen zu können.

Zusammenfassung:

Das Ziel dieser Arbeit war der retrospektive Vergleich der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit der adjuvanten RCT hinsichtlich der Brusterhaltung, der pathohistologisch kompletten Tumorrückbildung (pCR) und der Zehnjahresüberlebens- sowie Rezidivfreiheit bei den Patientinnen mit einem primär inoperablen oder hinsichtlich der Brusterhaltung oder einfachen Mastektomie chirurgisch ungünstigen, nichtinflammatorischen Brustkrebs. Bei den neoadjuvant behandelten Patientinnen sollte auch der Einfluss der längeren Pause zwischen Bestrahlung und Operation auf das Zehnjahresüberleben untersucht werden.

Eine Brusterhaltung war in dem präoperativen Arm bei 50,8% möglich und in 53,19% in dem postoperativen Arm. Die pCR-Rate betrug 29,2% und ist somit der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie mit der pCR-Rate von median 13% deutlich überlegen. Die Zehnjahresüberlebensrate der neoadjuvanten Gruppe war mit 68,59% nicht signifikant besser ($p=0,1037$) als die der adjuvanten Gruppe 64,96%. Allerdings hatten Patientinnen mit einer cT2 Kategorie nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie eine 13,57% bessere Zehnjahresüberlebensrate von sogar 85,76% im Vergleich zu nur 72,19% nach einer adjuvanten Radiochemotherapie ($p=0,0026$). Im Bezug auf die Rezidivfreiheit nach war der Unterschied bei den Patientinnen mit den Tumoren der cT2 Kategorie ebenfalls am größten. Dabei hatten die Patientinnen in der neoadjuvanten Gruppe mit 84,84% eine viel höhere statistisch signifikante Rate an Rezidivfreiheit nach zehn Jahren als solche mit adjuvanter Behandlung mit 73,27% ($p=0,0130$). Die lange Wartezeit nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie von median 27,8 Wochen führte nicht zu einer verminderten Zehnjahresüberlebensrate.

Schlussfolgerung: Die Sequenz von Radiochemotherapie und Operation wurde beim lokal fortgeschrittenen oder nicht primär brusterhaltend operablen Mammakarzinom bei 644 Patientinnen untersucht. Während im Gesamtkollektiv der Unterschied im Zehnjahresüberleben und in der Rezidivfreiheit nicht signifikant war, zeigte sich bei den cT2- Karzinomen ein signifikanter Unterschied zugunsten der präoperativen Radiochemotherapie. Zur Vermeidung postoperativer Komplikationen wurde die Operation median erst nach 27,8 Wochen nach Abschluss der Strahlenbehandlung vorgenommen. Diese abwartende Strategie hatte keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AC | Doxorubicin- Cyclophosphamid |
| BET | brusterhaltende Therapie |
| BI-RADS | Breast Imaging-Reporting and Data System |
| CALGB | Cancer and Leukemia Group B |
| CMF | Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluoruracil |
| Co-60 | Cobalt 60 |
| CT | Computertomographie |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group |
| EC | Epirubicin-Cyclophosphamid |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| ER | Estrogenrezeptoren |
| FDG-PET | Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie |
| Gy | Gray |
| HER-2 | human epidermal growth factor receptor 2 |
| HR | Hazard Ratio |
| LABC | locally advanced breast cancer |
| LCIS | lobuläres Carcinoma in situ |
| LHRH | luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NSABP | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project |
| pCR | pathologische Komplettremission |
| pNR | pathologische nodale Remission |
| RCT | Radiochemotherapie |
| RT | Radiotherapie |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| vs. | Versus |

Publikationsverzeichnis

1. Roth SL et al (2009), Survival advantage by neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer. J Clin Oncol 27:15s, (suppl; abstr 638).
2. Roth SL et al. Klinische Onkologie 2009/2010 Band 2 Mammakarzinom (2009), Überlebensvorteil durch präoperative Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, nicht inflammatorischen Brustkrebs. Hrsg. Roth S L, Janni W et al., DUP, Düsseldorf.
3. Roth SL, Audretsch W, Bojar H, Lang I, Willers R, Budach W (2010) Retrospektive Studie einer neoadjuvanten versus adjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom. Überlebensvorteil für die cT2-Kategorie durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Strahlentherapie Onkologie 2010;186(6):299-306.

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Stephan Roth für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie seine stets engagierte Unterstützung und beständige Diskussionsbereitschaft im Entstehungsprozess dieser Dissertation.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. rer. nat. Reinhart Willers für seine geduldige Anleitung und Hilfe bei der statistischen Berechnung.

Ebenfalls bedanke ich mich herzlichst bei meinen Eltern, auf deren Zuspruch ich mich immer verlassen kann. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Literaturverzeichnis:

Allred D, Bryant J, Land S et al. (2002) Estrogen receptor expression as a predictive marker of effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from the NSABP Protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 76:S36, (abstract 30).

Antonini N, Jones H, Horiot J et al. (2007) Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment. EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 82:265-271.

Arriagada R, Le MG, Rochard F et al. (1996) Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *JCO* 14:1558-1564.

Aryus B, Audretsch W, Gogolin F, et al. (2000) Remission rates following preoperative chemotherapy and radiation therapy in patients with breast cancer. *Strahlenther Onkol* 176(9):411-5.

Badr El Din A, Coibin M, Guenier CN et al. (1989) Local postoperative morbidity following pre-operative irradiation in locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol*;15:486-489.

Bartelink H, Horiot JC, Poortsmans P et al. (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 245:1378-1387.

Bhatia S, Robison LL, Oberlin O et al. (1996) Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 334:745-751.

Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019-27.

Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. (2006) Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 - a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24:3381-3387.

Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. (1992) Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11:19-25.

Bollet MA, Sigal-Zafrani B et al. (2006) Institute Curie Breast Cancer Study Group Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer: results of a phase II study. *Eur J Cancer* 2006;42:2286-95.

Bollet MA, Thibault F, Bouillon K, et al. (2007) Institute Curie Breast Cancer Study Group. Role of dynamic magnetic resonance imaging in the evaluation of tumour response to preoperative concurrent RCT for large breast cancers: a prospective phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:13-8.

Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C (1998) Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 16(1): 93-100.

Broet P, Scholl SM, de la Rochefordiere A et al. (1999) Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy. An updated analysis of a randomized trial. Breast Cancer Res Treat 58:151-6.

Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL et al. (1999) Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 17:3412-3417.

Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumour size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 63:181-87.

Chakravarthy AB, Kelley MC, McLaren B. (2006) Neoadjuvant concurrent paclitaxel and radiation in stage II/III breast cancer. Clin Cancer Res 12:1570-6.

Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK et al. (2004) Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson experience. J Clin Oncol 22:2303-2312.

Chen Z, King W, Pearcey R (2008) The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol 87(1):3-16.

Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA et al. (2006) Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. J Natl Cancer Inst 98:1767-1776.

Chollet P, Amat S, Cure H, et al. (2002) Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. Br J Cancer 86:1041-46.

Cleator SJ, Makris A, Ashley SE, et al. (2005) Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. Ann Oncol 16:267-72.

Cochrane: Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme) Das Deutsche Cochrane Zentrum. e <http://www.cochrane.de/de/evidenz-empfehlung>.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347:1713-1727.

Colleoni M, Nole F, Minchella I et al (1998). Preoperative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 34:641-645.

Cox DR. Regression models and life tables (1972) *J R Statistic Soc (B)* 34 :187-220.

Donovan E, Bleakley N, Denholm E et al. (2007) Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 82:254-264.

Dontu G, Liu S, Wicha MS et al. (2005) Stem cell in mammary development and carcinogenesis. *Stem cell reviews* 2005;1:207-213.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333:1444-1455.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005a) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365:1687-1717.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005b) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 366:2087-2106.

Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD (1998a) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685.

Fisher B, Dignam JJ, Wolmark N et al. (1998b) Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 16:441-452.

Fisher B, Dignam JJ, Wolmark N et al. (1999) Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized control trial. *Lancet* 353:1993-2000.

Fisher B, Bryant J, Dignam JL et al. (2002a) Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *N Engl J Med* 20:4141-4149.

Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. (2002b) Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241.

Fletcher, Lea Febiger (1980) GH Textbook of radiotherapy. Basic clinical parameters. Table 2-21. p180-219.

Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al. (1996) Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6 year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 348:708-713.

Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. (2004) Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:963-970.

Garber JE, Offit K (2005) Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 23:276-292.

Gerlach B, Audretsch W, Gogolin F, et al. (2003) Remission rates in breast cancer treated with preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 179:306-311.

Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. (2008) Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *Journal of Clinical Oncology* 26 (5) 814-819.

Harris JR (2004) Diseases of the breast. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

Harris JR, Halpin-Murphy P, Neese MM et al. (1999) Consensus statement on post mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:989-990.

Hartmann KA, Audretsch W, Carl UM, et al. (1997) Preoperative irradiation and interstitial radiotherapy-hyperthermia boost in breast tumours > or = 3 cm. The Düsseldorf experience. *Strahlenther Onkol* 173(10):519-523.

Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. (2004) Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early stage breast cancer. *N Engl J Med* 351:971-977.

Hughes L, Wong M, Page D et al. (2006) Five year results of an intergroup study E 5194: local excision alone (without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ. San Antonio Breast Cancer Symposium, abstract 29.

Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH et al. (1995) Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332:907-911.

Jemal A, Siegel R, Ward E (2007) Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 57:43-66.

Katz A, Strom EA, Buchholz TA et al. (2000) Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 18:2817-2827.

Kaplan EL, Meier P, et al. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.

Kreienberg R. (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Zuckschwerdt 2. Auflage

Kriege M, Brekelmans C, Boetes C et al. (2004) Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition *N Engl J Med* 351:427.

Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et al. (1999) Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumor and axillary lymph nodes response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 14:460-469.

Lehman C, Gatsonis C, Kuhl CK et al. (2007) MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356:1295-1303.

Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP (2004) Combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer: updated results in a series of 120 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1062-73.

Lord SJ, Lei W, Craft P et al. (2007) A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 43:1905-1917.

MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H et al. (2005) Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 190:521-525.

Mackillop WJ, Bates JH, O'Sullivan BV (1996) The effect of delay in treatment on local control in radiothrap. *Int J Radiat One Biol* 34(1):243-250.

Martin AM, Weber BL (2000) Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:1126-1135.

Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S. (2007) Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. Journal of Clinical Oncology 25(19):2650-2655.

von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. (2005) Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and 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.

Morrow M, White J, Moughan J et al. (2001) Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. J Clin Oncol 19:2254-2262.

Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. (2006) Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long term results from the Danish breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b and c randomized studies. J Clin Oncol 24:2268-2275.

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer, who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast cancer Cooperative Group DBCG 82b Trial. N Engl J Med 337:949-955.

Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. (1999) Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet 353:1641-1648.

Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch WE (2008) A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. Journal of Clinical Oncology. 26 (13): 2085-2092.

Radiation Therapy Oncology Group (2007) National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-39/Radiation Therapy Oncology Group 0413 Protocol. A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast Cancer. <http://www.rtog.org/members/protocols/0413/0413.pdf>.

Ragaz J, Olivetto I, Spinelli J et al. (2005) Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20 year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 97:116-126.

Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al (2008) Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 26:778-785.

Recht A, Edge SB, Solin LJ et al. (2001) Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19:1539-1569.

Recht A, Gome SE, Henderson IC et al. (2004) Impact on outcome of delay in starting radiotherapy. *J Clin Oncol* 22:1341-1342.

Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al (1997) Role of 10 Gy boost in the conservative treatment of early stage breast cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 15:963-968.

Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic Response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995 180: 297-306.

Silverstein MJ (2003) The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 186:337-343.

Shanta V, Swaminathan R, Rama R (2008) Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(1):51-58.

Taghian A, Jeong JH, Mamounas E et al. (2004) Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 22:4247-4254.

UICC. International Union against cancer (2003). TNM Klassifikation maligner Tumoren. Hrsg. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F. Springer, Berlin, Heidelberg, New York .

UK Coordinating Committee on Cancer Research (2003) Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 362:95-102.

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* 19:4224-37.

Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. (2000) Longterm results of a randomized trial comparing breastconserving therapy with mastectomy: European organization for research and treatment of cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92:1143-1150.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. (2002) Twenty year follow up of a randomized study comparing breastconserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232.

Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS. et al. (1992) Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Arch Surg* 127:1392-1395.

Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. (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.

Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL et al. (2006) Prospective study of wide excision alone for DCIS of the breast. J Clin Oncol 24:1031-1036.

Writing group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women; principal results from the women's Health initiative randomized control trial. JAMA 288:321-333.

Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW et al. (1992) Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. J Clin Oncol 10:1674-1681.

Lebenslauf

Persönliches

| | |
|---------------------|--------------------------------|
| Name | Lang, Innokenti |
| Geburtsdatum/ort | 09.01.1985/ Ustinow (Russland) |
| Staatsangehörigkeit | Deutsch |

Schulische Ausbildung

| | |
|-----------|--|
| 1991-1995 | Grundschule in Norilsk, Russland |
| 1995-1997 | Staatliches Gymnasium Nr.7, Norilsk, Russland |
| 1997-1999 | Rhön-Gymnasium, Bad Neustadt a. d. Saale |
| 1999-2004 | Staatliches Gymnasium □Johann Gutenberg□ Erfurt Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |
| 2004-2010 | Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf |
| 2009-2010 | Praktisches Jahr am Evangelischen Krankenhaus Mülheim a.d. Ruhr und Spital Riggisberg |
| 11/2010 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: gut |
| 12/2010 | Erteilung der Approbation als Arzt durch Bezirksregierung Düsseldorf |