

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

**Langzeitergebnisse der postoperativen adjuvanten
Strahlentherapie des Mammakarzinoms nach
Brusterhaltung und ablativer Operation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sabine Iris Doll
2001

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Schmitt
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Bojar

Herrn Prof. Dr. Schmitt danke ich für die freundliche Überlassung des
Themas und Herrn Dr. Döker für seine hilfsbereite und freundschaftliche
Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Thorsten, der mir ermutigend
zur Seite stand und der besten Schwiegermutter von allen, die treu und
regelmässig unsere beiden Kinder versorgte.

1	Einleitung	5
2	Grundlagen	6
	2.1 Ätiologie	6
	2.2 Symptome	7
	2.3 Diagnostik	7
	2.4 Histologie	8
	2.5 Staging	9
	2.6 Therapie	10
	2.6.1 Operation	10
	2.6.2 Strahlentherapie	12
	2.6.3 Chemotherapie	15
	2.6.4 Hormontherapie	17
	2.6.5 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms	19
	2.7 Prognose	20
3	Patienten und Methode	23
4	Ergebnisse	28
5	Diskussion	43
6	Zusammenfassung	50
7	Literaturverzeichnis	51
	Lebenslauf	57

1 Einleitung

Das Karzinom der Brustdrüse ist der dritthäufigste Tumor. Mit 21 % aller neuauftretenden Karzinome stellt er die häufigste bösartige Erkrankung beim weiblichen Geschlecht dar (Parkin 1999) und liegt an der Spitze der Todesursachen bei Frauen im Alter von 35 - 55 Jahren (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Durch Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und Hormontherapie ist das Mammakarzinom wirksam zu behandeln. In 70 % ist es heilbar, sofern der Tumor in einem frühen Stadium entdeckt wird (Kreienberg 1999). Als Screeningmethode kommt der Mammographie die grösste Bedeutung zu, weil sie allein Mikrokalzifikationen aufdeckt, die für das Frühkarzinom charakteristisch sind. Obwohl die Mammographie die Methode der Wahl ist, werden nur 8 % der Diagnosen primär durch diese Untersuchung gestellt. Die Heilungsrate für alle Stadien beträgt derzeit 35 % - 40 % (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Die Überlebensraten in Europa liegen bei 91 % nach einem Jahr und bei 68 % nach fünf Jahren (Parkin 1999). Diese Angaben variieren stark und sind abhängig von der Grösse des Tumors, dem Lymphknotenbefall, histologischen Grading, Hormonrezeptorstatus und Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose. Die adjuvante Strahlentherapie kann die Rate der lokoregionären Rezidive auf weniger als 10 % senken (Scherer und Sack 1996).

Seit den fünfziger Jahren werden an der Universitätsklinik Düsseldorf Mammabestrahlungen durchgeführt, und zwar zunächst in der Chirurgischen Klinik und anschliessend in der Radiologischen Klinik. Seit 1986 existiert die Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf als eigenständige Einrichtung.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, nach zehn und mehr Jahren Beobachtungszeit die Langzeitergebnisse im Sinne einer Qualitätssicherung zu verifizieren. Hierzu wurden Daten von Patientinnen, die von 1986 bis 1990 primär an einem Mammakarzinom operiert und in der hiesigen Klinik nachbestrahlt worden waren, gesichtet und bis zum jetzigen Zeitpunkt aktualisiert und ausgewertet. Da in Düsseldorf ein einheitliches Tumorregister leider nicht existiert, wird die Nachsorge von Hausärzten, Gynäkologen, Strahlentherapeuten oder überhaupt nicht vorgenommen. Eine Aussage über die 10-Jahresüberlebensraten konnte deshalb nur durch eine aufwendige Recherche gemacht werden.

2 Grundlagen

2.1 Ätiologie

Die Entstehung des Brustkrebses ist multifaktoriell. Das Zusammenspiel verschiedener Einflüsse bestimmt somit das individuelle Karzinomrisiko jeder Frau. Neben geographischen Unterschieden werden Umweltfaktoren, sozialer Status, Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse, Alter, familiäre Belastung und endogene Einflüsse für die Entstehung verantwortlich gemacht (Hoskins et al. 1997). In den westlichen Industrienationen erkranken ca. 90, in Asien und Südamerika nur ca. 20 von 100.000 Frauen pro Jahr an Brustkrebs (Parkin 1999). Ein höherer sozialer Status und die Zugehörigkeit zur weissen Rasse erhöhen das Brustkrebsrisiko. Auch mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit zu. Mit 50 Jahren erkrankt eine von 50, im Alter von 85 Jahren schon eine von neun Frauen.

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt um das drei- bis neunfache, wenn Mutter und/oder Schwester bereits erkrankt sind. Das Risiko ist um so grösser, je jünger die Verwandten bei Diagnosestellung waren, insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen (Claus et al. 1994). Zur Klärung der familiären Häufung des Mammakarzinoms ist es King und Mitarbeitern 1990 gelungen, ein Tumorsuppressorgen zu isolieren, welches auf dem Chromosom 17q21 lokalisiert ist und als BRCA 1 bezeichnet wird (Hall et al. 1990). Ein weiteres, suspektes Brustkrebsgen wurde auf Chromosom 13q12-13 identifiziert, das BRCA 2 genannt wird. Es wird geschätzt, dass annähernd 5 % aller Frauen mit Brustkrebs eine Genmutation des BRCA 1 aufweisen. Ungefähr 45 % der familiären Brustkrebserkrankungen können mit Hilfe von BRCA 1 und ungefähr 70% der verbleibenden erblichen Brustkrebserkrankungen durch BRCA 2 erklärt werden. Trägerinnen des mutierten Gens haben auch ein höheres Risiko, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln (Hoskins et al. 1997). Neben den somatisch-genetischen Faktoren gibt es endogene, hormonelle Risiken. Östrogen ist als Stimulator für das Zellwachstum bekannt. Frauen mit früher Menarche und später Menopause sowie Frauen mit einer ersten Schwangerschaft nach dem 35. Lebensjahr oder Nulliparae tragen ebenfalls ein erhöhtes Risiko (Bender 1984). Weitere Faktoren, die auf die Entstehung von Brustkrebs Einfluss zu haben scheinen, sind Übergewicht, fettreiche Ernährung und Rauchen. Der Einfluss der Pille wird kontrovers diskutiert (De Vita et al.

1997). Proliferative Mastopathien, Adenokarzinome im Genital- und kolorektalen Bereich sowie ionisierende Strahlung erhöhen ebenfalls das Brustkrebsrisiko (Scherer und Sack 1996).

2.2 Symptome

Die Entstehung des Brustkrebses verläuft zunächst symptomlos. Die präklinische Wachstumsphase kann bis zu zehn Jahren dauern, ehe er bei einem Durchmesser von ungefähr einem Zentimeter tastbar wird (De Vita et al. 1989). Ein schmerzloser tastbarer Tumor in der Brust, den 70 % - 80 % der Frauen durch Selbstuntersuchung entdecken, ist häufig der erste Hinweis auf ein Mammakarzinom. Zu diesem Zeitpunkt kann es bereits unbemerkt lymphogen oder hämatogen gestreut haben. Schmerzen in der Brust, Fixierung des Tumors an der Haut oder der Pektoralismuskulatur, Vorwölbung der Haut, Veränderungen der Mamille und Sekretion sind weitere späte Symptome, die auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms hindeuten. Vergrösserte Lymphknoten in der Axilla oder Supraklavikularregion oder das Anschwellen eines Armes können weitere Leitsymptome für einen malignen Prozess in der Brust sein.

2.3 Diagnostik

Jeder tastbare oder durch bildgebende Verfahren nachgewiesene Knoten in der Mamma gilt bis zum Beweis des Gegenteils als maligne und bedarf einer sorgfältigen Abklärung. Die gründliche körperliche Untersuchung, die die Palpation beider Brüste sowie die Lymphabflusswege der Axilla und Supraklavikularregion einschliessen muss, kann eine erste Aussage über die Grösse des Tumors und das Ausmass der Erkrankung liefern. Wenn mittels Mammographie, Ultraschall oder Magnet-Resonanz-Tomographie die Diagnose erhärtet wird, schließt sich eine Feinnadelpunktion, Jetnadel-Biopsie oder eine offene Biopsie an. Bei der mammographischen Auswertung sind unregelmässig gezackte, groblamellierte Knoten, radiäre Randausläufer und Kalzifikation typische Zeichen für einen malignen Prozess. Beweisend sind sie jedoch nicht, da Operationsnarben, strahlenbedingte Narben,

Fettnekrosen oder Kalkablagerungen ähnliche röntgenmorphologische Veränderungen zeigen können. Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) scheint in ihrer Aussagekraft der Mammographie überlegen zu sein (Hoskins et al. 1997). Nachteilig ist die Verwendung von Kontrastmitteln. Die Ultraschall-Sonographie ist ein einfaches, nichtinvasives und beliebig oft wiederholbares Untersuchungsverfahren ohne Strahlenbelastung. Zysten können von soliden Tumoren deutlich abgegrenzt werden, ohne dass jedoch ihre Dignität zu bestimmen ist. Die Aussagekraft wird mit farbcodierten Dopplersonographie-Geräten deutlich besser, weil das Durchblutungsmuster eindeutiger zu beurteilen ist (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Eine Unterbrechung des normalen Brustgewebemusters und diffuse Gefäßzeichnungen weisen auf Malignität hin. Mammographisch oder sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktionen führen schliesslich zum Nachweis maligner Zellen im Ausstrichpräparat. Wird eine diagnostische Biopsie angestrebt, so ist möglichst der gesamte suspekte Knoten mit einem Sicherheitssaum von normalem Brustgewebe zu entnehmen. Dieser wird histologisch aufgearbeitet und ein Teil zur Hormonrezeptorbestimmung verwendet.

2.4 Histologie

Die histopathologische Untersuchung führt zur endgültigen Diagnose und ermöglicht damit auch eine Aussage zur Prognose der Patientin. Verschiedene pathologische Klassifikationen sind bekannt. Die gebräuchlichsten sind die von dem Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) der USA herausgegebene Klassifikation aus dem Jahr 1968 und die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Danach unterscheidet man Tumoren, die vom Epithel der Milchgänge (duktal) oder vom Epithel der Drüsenläppchen (lobulär) ausgehen. Die Paget-Krankheit der Mamille kann mit oder ohne den Anteil eines invasiven duktales Karzinoms vorkommen. Sowohl beim duktales wie auch beim lobulären Karzinom existieren Vorstufen, in denen Zellatypien vorhanden sind, die Basalmembran jedoch noch intakt ist (Carcinoma in situ). Das Carcinoma in situ kann nach einer Latenzzeit von bis zu zehn Jahren in ein invasives Karzinom übergehen (De Vita 1989). Das invasive duktales Karzinom macht 60 % - 70 % aller Mammakarzinome aus (National Cancer Institute, USA 2000).

Es wird je nach Zelltyp und Gewebeaufbau weiter differenziert. Man unterscheidet ein medulläres, tubuläres, muzinöses, papilläres, szirrhöses, inflammatorisches und Comedo-Karzinom. Nach dem Ausmass der Zelldifferenzierung, Mitosen, Gefässzeichnung, Nekrosen, Strukturzerstörung und Infiltration in das benachbarte Gewebe wird das histologische Grading von G1 (gut differenziert) bis G4 (diffus, schlecht differenziert) bestimmt.

Die häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms ist mit ca. 48 % der äussere obere Quadrant, gefolgt vom zentralen Drüsenkörper (17 %), dem inneren oberen (15 %) und dem äusseren unteren Quadranten (11 %). Am seltensten findet sich ein Tumor im inneren unteren Quadranten (6 %) (De Vita et al. 1997). Mammakarzinome haben die Eigenschaft, multifokal mit mehreren kleinen Herden innerhalb eines Quadranten oder multizentrisch mit mehreren Herden in der gesamten Brust aufzutreten. In 3 % - 4 % findet man in der kontralateralen Seite ein weiteres Karzinom (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Besonders das lobuläre Karzinom weist in 10 % - 20 % ein bilaterales Wachstum auf. Selten wird die Brust auch von anderen Tumoren wie Melanomen, Lymphomen oder Sarkomen befallen (National Cancer Institute, USA 2000).

2.5 Staging

Das Staging beinhaltet die Einteilung der Patientinnen bezüglich der Krankheitsausdehnung. Dies ist bedeutsam für die Prognose, Wahl der Therapie und die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Behandlungsverfahren (De Vita et al. 1997). Vor Beginn einer adjuvanten Therapie wird jede Brustkrebspatientin gründlich untersucht. Alle Befunde werden zusammengetragen und das klinische Stadium der Erkrankung nach dem TNM-Schema festgelegt. Das TNM-Schema ist eine international standardisierte Klassifikation, deren 4. Auflage von 1987 für das Mammakarzinom noch heute Gültigkeit besitzt. Eine detaillierte Aufstellung aller Tumor-Klassifikationen ist in der Literatur zu finden (Hermanek 1987). T steht für die Grösse des Primärtumors und wird von T0 (kein Tumor nachweisbar), Tis (Carcinoma in situ) über T1 (≤ 2 cm), T2 (2,1-5 cm), T3 (> 5 cm) und T4 (Ausdehnung des Tumors auf Haut oder Brustwand) angegeben. Zur Bestimmung der Tumorgösse ist nicht nur der grösste Durchmesser entscheidend, sondern auch das Ausmass der

makroskopischen oder mikroskopischen Tumorinvasion.

N steht für regionäre Lymphknoten, die von negativem Befund (N0), Befall beweglicher Lymphknoten (N1), axillärem Lymphknotenbefall mit untereinander verbackenen Lymphknoten (N2) und Befall der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (N3) eingeteilt werden. Mikrometastasen, der Befall der Kapsel oder deren Überschreitung nehmen ebenfalls Einfluss auf die Stadieneinteilung.

M steht für Fernmetastasen, wobei M0 für negativen Befund und M1 für den Nachweis von Metastasen steht. Zum Ausschluss von Fernmetastasen werden Röntgen-Thorax-Aufnahmen in zwei Ebenen, eine Oberbauchsonographie mit besonderer Beachtung der Leber und eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Zur Vervollständigung des Staging gehören die Anfertigung eines Blutbildes, die Bestimmung der Leberenzyme und der Tumormarker (CEA, CA 15-3) sowie die immunhistochemische Erfassung der Östrogen- und Gestagenrezeptoren aus dem Tumorgewebe.

2.6 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms ist vielfältig und komplex. Ein einheitliches, gleichlautendes Therapieschema für alle Patientinnen gibt es nicht. Die Therapieplanung richtet sich vielmehr nach der individuellen Prognose und Risikoabschätzung, die von der Grösse des Primärtumors, dem Lymphknotenbefall, Grading, Rezeptorstatus und Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose abhängt. Aktuelle Studienergebnisse und die Einführung neuerer, wirksamerer Medikamente bewirken einen ständigen Wandel der Therapiestrategien. Die vier klassischen Behandlungsmöglichkeiten sind: Operation, Bestrahlung, Chemotherapie und Hormontherapie. In jüngster Zeit sind Behandlungsmöglichkeiten mit monoklonalen Antikörpern hinzugekommen.

2.6.1 Operation

Die Operation hat die möglichst vollständige Entfernung des Tumors mit einem ausreichenden Sicherheitssaum gesunden Gewebes (R0-Resektion) zum Ziel. Lange Zeit wurde die von

Halsted eingeführte radikale Mastektomie mit Entfernung der gesamten Brust, der Pektoralismuskulatur und aller Lymphknoten in der Axilla als Therapie der Wahl angesehen, ohne jedoch die Entwicklung von Lokalrezidiven oder Metastasen verhindern zu können. In den vergangenen 30 Jahren veränderte sich das radikale, chirurgische Vorgehen zugunsten von modifizierter Mastektomie, subkutaner Mastektomie mit und ohne Rekonstruktion, Segmentresektion (Quadrantenresektion) oder einfacher Tumorektomie bei kleineren Befunden (Fisher 1999). Fisher und Mitarbeiter wiesen 1995 nach, dass brusterhaltend operierte Patientinnen mit einer postoperativen Radiotherapie ein vergleichbares Ergebnis erzielten wie radikal mastektomierte Frauen. Bei der Gesamtüberlebenszeit bzw. der krankheitsfreien Überlebenszeit gab es keinen signifikanten Unterschied. Dies gilt für Tumoren bis zu einem Durchmesser von vier Zentimetern, unabhängig vom Lymphknotenstatus (Fisher et al. 1995). Somit ist heute die brusterhaltende Operation die Therapie der Wahl, sofern das Verhältnis von Tumorgrösse zum Brustvolumen dies zulässt. Daraus resultieren zufriedenstellende kosmetische Ergebnisse, welche die Akzeptanz durch die Patientinnen erhöhen und die psychische Belastung senken. Grössere oder multifokale Tumoren bedürfen weiterhin einer modifizierten radikalen Mastektomie.

Zum operativen Standardverfahren gehört die Axilladissektion mit Entfernung aller suspekten Lymphknoten der Level I - III. Bei klinisch unauffälliger Axilla ist die Entfernung von wenigstens zehn Lymphknoten vorwiegend aus dem Level I erforderlich, um das Stadium und die Prognose festzulegen, da hieraus die Behandlungsstrategie abgeleitet wird (De Vita et al. 1997). In Studien wird derzeit geprüft, ob die Untersuchung eines mit Farbstoffen oder radioaktiver Substanz markierten „Wächterlymphknotens“ (sentinel node) mit anschliessender Axilla-Bestrahlung eine radikale Axilladissektion bei nodal negativen Patientinnen überflüssig macht (Böhler 1998). Der Vorteil ist ein nichtinvasives Verfahren, das mit weniger Nebenwirkungsrisiken wie Nervenverletzungen, Blutungen, Armödem und Bewegungseinschränkungen behaftet ist. Langzeitergebnisse stehen naturgemäss noch aus.

2.6.2 Strahlentherapie

In der Regel schliesst sich an eine Operation die Bestrahlung der Restmamma bzw. der Thoraxwand an. Barbara J. Fisher und Mitarbeiter zeigten 1997, dass alle nodal positiven Patientinnen von einer postoperativen Radiatio profitieren (Fisher B.J. et al. 1997). Nach einer weiteren Analyse von Liljegren und Mitarbeiter 1999 haben auch nodal negative Patientinnen Vorteile von der Radiotherapie. Die Rezidivrate konnte durch die postoperative Bestrahlung von 24,0 % auf 8,5 % gesenkt werden (Liljegren et al. 1999). Das übliche Verfahren umfasst die Bestrahlung der Mamma oder Thoraxwand nach Simulatorlokalisation und Rechnerplanoptimierung. Fünf mal wöchentlich werden 1,8 Gy bis 2 Gy appliziert, bis zu einer Zielvolumendosis (ZVD) von 50 Gy bzw. von 60 Gy im Tumorbett, bezogen auf die 100 % Isodose. Das Zielvolumen umfasst die gesamte Brustdrüse und die Thoraxwand mit einem Sicherheitsaum von 1 - 1,5 Zentimetern unter Einschluss der Operationsnarbe und bei entsprechender Indikationsstellung die Mammaria interna-Lymphknotenkette. Das Bestrahlungsfeld wird nach kranial durch die untere Begrenzung des abgewinkelten Armes, nach kaudal durch eine Linie einen Zentimeter unterhalb der Submammarfalte, nach medial durch das Sternum und nach lateral durch die mittlere Axillarlinie begrenzt (Sack und Thesen 1998). Intraoperativ gelegte Clips, die das Tumorbett markieren, erleichtern die Festlegung des Zielvolumens besonders für die Boostbestrahlung des Tumorbettes. Die Bestrahlung erfolgt mit tangentialen Gegenfeldern, die um 180° - 185° gegeneinander ausgerichtet sind. Bei Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten oder kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen werden zusätzlich die Lymphknoten der Supraklavikulargrube, bei innerem oder zentralem Tumorsitz und axillärem Lymphknotenbefall die Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit 50 Gy bestrahlt. Es werden üblicherweise Photonenstrahlen verwendet, die als Gammastrahlen aus einer ⁶⁰Co-Teletherapieanlage oder als Bremsstrahlung aus Elektronen-Linearbeschleunigern mit Beschleunigungsspannungen von 6 - 10 MV stammen. Die ⁶⁰Co-Gamma-Strahlung hat für die Mammabestrahlung eine günstige Tiefendosisverteilung und einen geeigneten Dosisaufbaueffekt im subkutanen Gewebe. Mit Hilfe von Linearbeschleunigern lassen sich höhere Strahlenenergien mit grösserer Eindringtiefe erzeugen. Ist eine geringere Eindringtiefe erforderlich, wie z.B. beim Tumorbettboost, so verwendet man

Elektronenstrahlung.

Da das Bestrahlungsvolumen eine konvexe Oberfläche und unterschiedlich dicke Gewebeschichten aufweist, kann es an der Basis der Mamma zu Unterdosierungen bei gleichzeitiger Überdosierung von mehr als 10 % in Mamillennähe kommen. Um dies zu vermeiden, werden Keilfilter verwendet, die eine Homogenisierung der Dosisverteilung bewirken.

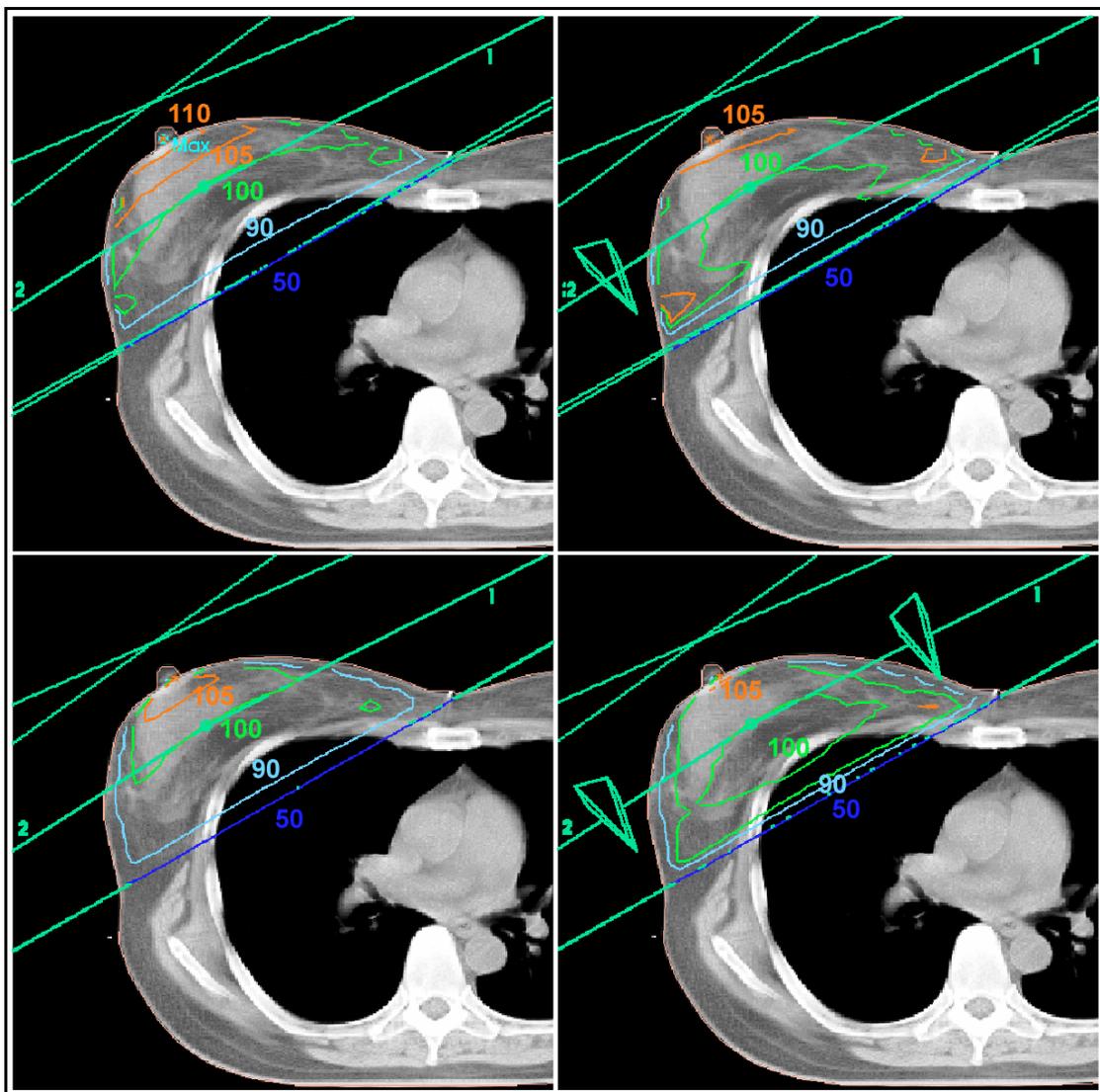


Abbildung 1: Dosisverteilung links ohne, rechts mit Keilfilter, oben ^{60}Co -Gammastrahlen, unten 8 MV Photonenstrahlen

Im dicken Teil des Keiles werden die Strahlen stärker absorbiert und auf diese Weise dünnere Gewebeschichten geschont. Durch eine Gewichtung von Keilfilterbestrahlungen und offenen Stehfeldern wird eine homogene Bestrahlung des Zielvolumens mit Isodosenverläufen von 95 % - 110 % erreicht.

Keilfilter bestehen für höherenergetische Strahlung aus Blei, für die ^{60}Co -Gamma-Strahlung aus Stahl. Sie werden patientenfern unter dem Strahlerkopf als 30°, 45° oder 60°-Keilfilter angebracht. In den neueren Linearbeschleunigern ist ein motorischer 60°-Keilfilter integriert. Alternativ kann die Keilfilterwirkung durch eine bewegliche Feldblende im Sinne eines virtuellen Keiles simuliert werden.

Durch die tangentielle Strahlführung mit und ohne Rotation werden benachbarte Organe wie Lunge, Herz, Mediastinum und Speiseröhre optimal geschont. Dies wird durch die dreidimensionale Bestrahlungsplanung weitestgehend realisiert. Ein Lungensaum im Bestrahlungsvolumen ist hierbei unvermeidbar und wird bis zu einer Breite von zwei Zentimetern toleriert.

Nebenwirkungen lassen sich auch bei optimaler Bestrahlungstechnik jedoch nicht immer verhindern. Akute Hautreaktionen reichen von leichter Hautrötung, deutlicher Erythembildung über feuchte Epitheliolysen bis hin zu Ulzerationen, Blutungen und Nekrosen (Seegenschmiedt 1998). Als seltene strahlenbedingte Spätkomplikation ist die Fibrose der Brust zu nennen, die nicht nur ein kosmetisches Problem darstellt, sondern auch sehr schmerzhaft sein kann und weitere Nachsorgeuntersuchungen erschwert. Rippenfrakturen als Folge einer Osteoradionekrose können bei Dosen ab 70 Gy auftreten. Auch ist die Entwicklung einer akuten Strahlenpneumonitis mit nachfolgender Lungenfibrose zu beachten. Bei Myokardbelastungen ab 40 Gy ist mit erhöhter Kardiotoxizität im Sinne von Myokardinfarkten, Perikarditiden und Reizleitungsstörungen zu rechnen (De Vita et al. 1997). Eine Strahlentherapie in Kombination mit anthrazyklinhaltigen Chemotherapien verstärkt akute Hautreaktionen sowie pulmonale und kardiale Schäden (Robert 1999).

Durch die adjuvante Strahlentherapie wird eine verbesserte lokoregionäre Tumorkontrolle erreicht. Die Langzeitüberlebensrate bleibt jedoch unbeeinflusst (Liljegren et al. 1999).

2.6.3 Chemotherapie

Da nach Operation in sano und Bestrahlung noch okkulte Tumorzellen im Körper vorhanden sein können, entwickeln etwa 50 % der Patientinnen Metastasen (Westerhausen 1995). Deshalb ist eine adjuvante systemische Therapie grundsätzlich indiziert. Zytostatika sind Substanzen, die eine Hemmung der Zellproliferation bewirken. Durch Unterbrechung der Zellteilung wird das Tumorwachstum gestoppt. Dies betrifft auch gesundes, schnell proliferierendes Gewebe. Klinisch relevant ist die Myelosuppression mit konsekutiver Anämie, Blutungsneigung und Infektanfälligkeit. Sie kann zu einer zeitweiligen Unterbrechung bzw. Dosisreduzierung der Chemotherapie zwingen. Weitere akute Nebenwirkungen, die in Abhängigkeit von der eingesetzten Substanzkombination in unterschiedlicher Stärke auftreten, sind Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Mukosiden und Zystitiden. Aufgrund der Kardiotoxizität kann sich längerfristig eine Herzinsuffizienz entwickeln. Bei Frauen in der Prämenopause ist eine Amenorrhöe möglich. Zur Spät-Toxizität zählt die akute Leukämie, die bei weniger als 1 % der zytostatisch behandelten Mammakarzinom-Patientinnen auftritt (Obrecht 1995).

Bonadonna und Mitarbeiter überprüften als erste in den siebziger Jahren die Wirksamkeit der Chemotherapie beim Mammakarzinom. Die 20-Jahres-Überlebensrate lag in einer mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) behandelten Gruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe, die neben einer radikalen Mastektomie keine weitere Behandlung erhalten hatte (Bonadonna et al. 1995). In weiteren Studien zeigte sich, dass besonders prämenopausale Frauen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Die Rezidivrate wurde bei ihnen durch die CMF-Therapie um 37 % gesenkt, bei postmenopausalen Frauen nur um 22 % (De Vita et al. 1997). Ein positiver Einfluss liess sich auch auf die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls feststellen. Anlässlich einer Konsensus-Konferenz zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in St. Gallen wurde empfohlen, Frauen nach Alter, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus, Tumorgrosse und -grading in unterschiedliche Prognosegruppen zu ordnen (Ridwelski und Fahlke 1998). Eine Übersicht über die zur Zeit geltenden Therapieempfehlungen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Adjuvante Therapieempfehlungen des Mammakarzinoms basierend auf der Konsensus-Konferenz in St. Gallen, 1998

Menopause	Lymphknotenstatus	Rezeptorstatus	Risiko	Therapieempfehlung
prämenopausal	negativ	negativ	gering	keine weitere Therapie
			hoch	Chemotherapie (CMF-Schema)
		positiv		Chemotherapie (CMF-Schema) Ovarektomie oder Tamoxifen
	positiv	negativ	1-3 LK	Chemotherapie (CMF-Schema)
			> 4 LK	Chemotherapie (AC/EC-Schema)
		positiv	1-3 LK	Chemotherapie (CMF-Schema) Ovarektomie oder Tamoxifen
			> 4 LK	Chemotherapie (AC/EC-Schema) Ovarektomie oder Tamoxifen
postmenopausal	negativ	negativ		Chemotherapie (CMF-Schema)
		positiv		Tamoxifen
	positiv	negativ	1-3 LK	Chemotherapie (CMF-Schema)
			> 4 LK	Chemotherapie (AC/EC-Schema)
		positiv	1-3 LK	Chemotherapie (CMF-Schema) Tamoxifen
			> 4 LK	Chemotherapie (AC/EC-Schema) Tamoxifen

Nodal negative Patientinnen in der Prämenopause erhalten bei negativem Rezeptorstatus und geringem Risiko keine weitere adjuvante Therapie. Bei höherem Risiko wird die CMF-Chemotherapie nach dem „klassischen“ Mailänder Schema appliziert. Sie beinhaltet:

Cyclophosphamid 100 mg/m² p.o. Tag 1 - 14 oder 500 mg/m² i.v. Tag 1 + 8, Methotrexat 40 mg/m² i.v. Tag 1 + 8, 5-Fluorouracil 600 mg/m² i.v. Tag 1 + 8 mit Wiederholung alle vier Wochen für insgesamt sechs Zyklen. Bei positivem Rezeptorstatus ist zusätzlich eine Ovariectomie durchzuführen oder Tamoxifen zu verabreichen. Fisher und Mitarbeiter haben in der NSABP B-20 Studie durch die Kombination von Chemotherapie und Tamoxifen im Vergleich zu Tamoxifen allein eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 85 % auf 90 % nachgewiesen (Fisher et al. 1997). Nodal positive prämenopausale Patientinnen erhalten in jedem Fall eine Chemotherapie nach dem CMF-Schema. Es zeigte sich jedoch, dass Frauen mit vier und mehr befallenen Lymphknoten von einer Therapie mit vier Zyklen Adriamycin und Cyclophosphamid bzw. Epirubicin und Cyclophosphamid (AC/EC) in dreiwöchigen Abständen profitieren. Bei positivem Hormonrezeptor-Befund wird Tamoxifen verabreicht oder eine Ovariectomie durchgeführt.

Nodal negative Patientinnen in der Postmenopause erhalten bei positivem Rezeptorstatus Tamoxifen in einer Dosierung von 20 mg/die über fünf Jahre als alleinige Therapie. Bei negativem Rezeptorstatus und gutem Allgemeinzustand ist eine Chemotherapie nach dem CMF-Schema zu erwägen. Ebenso werden nodal positive postmenopausale Frauen mit positivem Rezeptorstatus mit Tamoxifen allein und bei negativem Östrogenrezeptorstatus mit Zytostatika behandelt. Hierbei wird nach Anzahl der befallenen Lymphknoten differenziert: Bei 1 - 3 Lymphknoten wird das CMF-Schema angewandt oder mit vier Zyklen Adriamycin und Cyclophosphamid behandelt. Bei vier und mehr befallenen Lymphknoten profitieren die Patientinnen eher vom EC- bzw. AC-Schema. Dabei ist zu berücksichtigen, dass gerade bei älteren Frauen in schlechtem Allgemeinzustand die adjuvante Chemotherapie durch verstärkte Nebenwirkungen und Kardiotoxizität deutlich eingeschränkt wird.

2.6.4 Hormontherapie

Östrogen ist als Zellproliferator bekannt. Das Ziel der Hormontherapie ist, die Östrogenwirkung zu unterdrücken oder zu hemmen. Seit den siebziger Jahren ist es möglich, Östrogen- und Gestagenrezeptoren im Tumorgewebe mittels monoklonaler Antikörper

durch Immunassays quantitativ oder mittels immunhistochemischer Techniken qualitativ zu bestimmen (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Östrogen- und Gestagenrezeptoren sind bei älteren Frauen öfter und in höherer Konzentration vorhanden als bei jüngeren Frauen. Etwa 75 % der rezeptorpositiven und nur etwa 5 % der rezeptornegativen Patientinnen sprechen auf eine Hormontherapie an (Hoskins et al. 1997).

Eine hoch effektive Möglichkeit, die Östrogenproduktion zu unterbinden, ist die irreversible operative oder radiogene Ausschaltung der Ovarien oder die medikamentöse reversible Ausschaltung mit GnRH-Agonisten. Dies Verfahren wird bevorzugt bei jüngeren, prämenopausalen Frauen angewandt. Androgene werden wegen ihrer maskulinisierenden Nebenwirkung nicht mehr als Antiöstrogene verwendet.

Als Therapie der Wahl kommt bei rezeptorpositivem Mammakarzinom Tamoxifen zur Anwendung. Tamoxifen ist ein nichtsteroidales Zitratsalz, das die Bindung von Östrogen an die Östrogenrezeptoren kompetitiv hemmt. Die Östrogenbildung in den Eierstöcken wird dadurch jedoch nicht verhindert. Deshalb wird Tamoxifen bevorzugt bei älteren, postmenopausalen Frauen appliziert. Langzeitstudien haben gezeigt, dass 20 mg Tamoxifen täglich über einen Zeitraum von zwei bis fünf Jahren die Rezidivrate bis zu 47 % und die tumorspezifische Sterberate um bis zu 26 % zu senken vermag. Es ist ebenfalls eine deutliche Reduzierung an kontralateralem Brustkrebs beschrieben worden. Den grössten Gewinn haben rezeptorpositive postmenopausale Frauen, aber auch ein geringer Anteil rezeptornegativer Frauen profitiert von der Tamoxifentherapie (Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group 1998). In der klinischen Praxis hat sich durchgesetzt, dass nur rezeptorpositive Patientinnen Tamoxifen erhalten. Die häufigste Nebenwirkung ist neben der Entstehung von Thrombosen die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms mit einem etwa zweifach erhöhten Risiko gegenüber der Normalbevölkerung (Fisher et al. 1994). Unter regelmässigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen ist eine adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen in jedem Fall zu rechtfertigen, da der Nutzen die Nebenwirkungen erheblich übersteigt.

Bei erfolgloser Tamoxifentherapie kommen als Therapie zweiter Wahl Aromatasehemmer wie Orimeten oder Gestagene wie Megestrolacetat zur Anwendung. Aromatasehemmer verhindern die Aromatisation des Prähormons Androstendion zu Östron in Leber, Muskulatur,

Fett und Mammagewebe. Dadurch wird die Östrogenkonzentration im peripheren Blut nachhaltig gesenkt. Da ähnlich wie bei der Therapie mit Tamoxifen die Östrogenproduktion in den Ovarien nicht beeinflusst wird, kommt Orimeten überwiegend bei postmenopausalen Frauen zur Anwendung.

Zu den steroidal Aromatasehemmern gehört das oral applizierbare Exemestan (Aromasin), das erst Anfang des Jahres 2000 für den deutschen Markt zugelassen wurde. In einer Phase III-Studie wurde es nach erfolgloser Vortherapie mit Tamoxifen gegen Megestrolacetat getestet. Hierbei zeigten Patientinnen unter Exemestan eine bessere objektive Gesamtremissionsrate und eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit (Kaufmann et al. 2000). Es soll zudem besser verträglich sein. Langzeitergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

2.6.5 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms richtet sich nach Lokalisation und Anzahl der Metastasen und hat palliativen Charakter. Lokoregionäre Metastasen in Mamma, Thoraxwand oder Lymphknoten werden nach Möglichkeit operativ entfernt und anschliessend bestrahlt. Skelettmetastasen sind eine Domäne der Strahlentherapie. Lebermetastasen können bei günstiger Lage und gutem Allgemeinzustand der Patientin operativ entfernt werden. Die Gabe von Hormonen wirkt sich positiv aus. Gestagene sind besonders wirksam zur Linderung von Knochenschmerzen durch Metastasen (Bender 1984).

Zusätzlich kommt eine knochenstabilisierende Therapie mit Bisphosphonaten zur Anwendung. Ihr Haupteffekt ist die Einbindung in die Knochenmatrix, um so die osteoklastische Knochenresorption zu hemmen (Possinger und Schmid 2000). Systemisch disseminierte Metastasen werden zytostatisch behandelt. In klinischer Erprobung ist die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Sie wird im Stadium der Dissemination, aber auch als adjuvante Therapie bei Hochrisikopatientinnen eingesetzt. Die bisherigen Ergebnisse werden kontrovers diskutiert, da die Therapie nebenwirkungsreich, aber potenziell sehr wirksam ist. Viele Fragen sind zur Zeit noch unbeantwortet (Nitz 2000).

2.7 Prognose

Die Prognose des Mammakarzinoms ist je nach Stadium bei Diagnosestellung sehr unterschiedlich. So schwanken die 10-Jahres-Überlebensraten zwischen 72 % bei nodal negativen und 19 % bei nodal positiven Patientinnen (Scherer und Sack 1996). Durch Operation, Radiotherapie, Chemotherapie und Hormontherapie ist Brustkrebs wirksam zu behandeln. Die bisher etablierten Prognosefaktoren Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Rezeptorstatus, Grading und Alter reichen allein nicht aus, um die Prognose einzuschätzen und die Therapie gezielt festzulegen. Hochrisikopatientinnen sind von solchen zu unterscheiden, die bei geringem Risiko auch ohne adjuvante Therapie geheilt werden können. Es ist bekannt, dass ca. 67 % der im frühen Stadium (Tumor ≤ 1 cm, G1) entdeckten Mammakarzinome durch alleinige Operation geheilt sind (Ridwelski und Fahlke 1998). Diesen Patientinnen sollte eine aggressive, systemische Therapie erspart bleiben. Wenn man prognostische und prädiktive Faktoren kennt, die eine Einschätzung der Rezidivhäufigkeit und Überlebenszeit zulassen, so ist eine individuelle, risikoadaptierte Therapie besser zu planen.

Ein prognostisch verwertbarer Faktor ist die Proliferationsaktivität des Tumors. Geringe Proliferation oder Diploidie sprechen für eine gute Prognose, wohingegen eine hohe Proliferationsrate, ein hoher S-Phasen-Anteil oder Aneuploidie eine schlechte Prognose erwarten lassen. Da die durchflusszytometrische Messung schwer standardisierbar ist, hat sie sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt (Untch et al. 1998). Mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers MIB-1 kann das Proliferationsantigen Ki-67 immunhistochemisch aus proliferierenden Zellen herausgelöst werden. Ein Anteil von mehr als 10 % spricht für eine schlechte Prognose (Younes et al. 1996).

Auch wurden tumorbiologische Substanzen isoliert, die vermehrt in Mammakarzinomgewebe zu finden sind. Es handelt sich um die Proteasen uPA (urokinase-type Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor type), die an der extrazellulären tumorassoziierten Proteolyse beteiligt sind. Der Nachweis aus dem Tumorgewebe erfolgt mit Hilfe eines ELISA-Tests. Hohe Konzentrationen von mehr als 3 ng/mg uPA oder PAI-1 sprechen für eine schlechte Prognose mit einem hohen Rezidivrisiko (Shiba et al. 1997).

Ein weiterer Prognosefaktor ist die Mutation des Tumorsuppressorgens p53. Der Wild-Typ

p53 hat eine molekularschützende Funktion, die DNS-Schäden ausbessert, Translokationen abtrennt oder bei mangelnder Reparaturmöglichkeit die Zelle durch Apoptose zum Absterben bringt. Fällt durch Mutation diese Funktion aus, so kann es zu unkontrollierter Proliferation und massiver Tumorzellvermehrung kommen. Eine p53-Überexpression ist mit besonders aggressiven Tumoren assoziiert. Sie ist positiv korreliert mit Aneuploidie, hohen S-Phase-Anteilen, hoher Mitoserate und niedrigem oder fehlendem Hormonrezeptorstatus (Phillips 1999). Ein mögliches Ziel zukünftiger Therapiemassnahmen könnte die Wiederherstellung der Funktion des p53 Gens sein.

Als prädiktiver Faktor wird die Aussagekraft des HER-2/neu (erbB-2) Antigens geprüft. HER-2/neu ist ein Protein auf Brustkrebszellen, das immunhistochemisch nachweisbar ist. Die Anwesenheit des Onkoproteins scheint mit einer schlechteren Prognose einherzugehen, da eine positive Korrelation zu mehr als zehn befallenen Lymphknoten und einem extrakapsulären Befall besteht (Untch et al. 1998). Der Nachweis eines besonders guten Ansprechens auf Doxorubicin bei erbB-2 Überexpression wurde in der NSABP B-11 Studie erbracht (Paik et al. 1998). Zusätzlich besteht die Option einer Therapie mit dem HER-2/neu-Antikörper Trastuzumab (Herceptin), der ebenfalls seit 2000 auf dem Markt ist und in präklinischen Untersuchungen zu kompletten oder partiellen Remissionen geführt hat (Possinger und Schmid 2000).

Trotz zahlreicher ermutigender Therapieansätze und -erfolge bleibt ein erheblicher Anteil von therapieresistenten Tumoren übrig. Die postoperative Radiotherapie hat, wie bereits erwähnt wurde, die Häufigkeit von Lokalrezidiven deutlich reduziert, ohne dass eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit erreicht wurde (Liljegren et al. 1999).

Präventivmassnahmen können das Mortalitätsrisiko vermindern. Hierzu gehören: Ein Screening der besonders gefährdeten Frauen bei familiärer Belastung, Trägerinnen des BRCA 1 oder BRCA 2 Gens schon im frühen Lebensalter, Screening für alle Frauen ab dem 50. Lebensjahr mit regelmässig durchzuführenden Mammographien und Anleitung zur Brustselbstuntersuchung, ebenso wie die sorgfältige und regelmässige Nachsorge der Patientinnen, die bereits einmal an Brustkrebs erkrankten. In einer randomisierten Studie zum Brustkrebs-Screening in Edinburgh zeigte sich eine bis zu 21 % niedrigere tumorspezifische Sterberate bei Frauen, die regelmässig an einem Screeningprogramm

teilnahmen. Dieses bestand aus einer jährlichen klinischen Untersuchung und einer Mammographie in zwei Ebenen in zwei-jährigen Abständen (Alexander et al. 1999). Der Stellenwert der Brustselbstuntersuchung wird unterschiedlich bewertet: Eine verbesserte Überlebensrate ist nicht gefunden worden (UK Trial 1999). Die in der Brustselbstuntersuchung geschulten Frauen scheinen aber eine bessere Compliance im Hinblick auf Präventivmassnahmen zu haben (Champion 1992). Bei genetisch prädisponierten Frauen wird die prophylaktische Mastektomie erwogen. Hierbei ist zu bedenken, dass die Mehrzahl dieser Frauen wahrscheinlich keinen Brustkrebs entwickelt hätte und selbst bei mastektomierten und brustrekonstruierten Patientinnen sich im Restgewebe ein Mammakarzinom entwickeln könnte (Hughes et al. 1999). Die Kosten-Nutzen-Relation ist deshalb individuell abzuwägen. Als generelle prophylaktische Massnahme ist eine Brustamputation nicht zu empfehlen.

Tamoxifen wirkt prophylaktisch auf die Entwicklung eines Zweitkarzinoms in der kontralateralen Brust bei Frauen, die nach einer primären Mammakarzinomerkrankung adjuvant mit Tamoxifen behandelt wurden (Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group 1998). In der NSABP P-1 Studie zeigten Fisher und Mitarbeiter eine um 44 % - 55 % erniedrigte Inzidenz an Brustkrebs bei Frauen, die über fünf Jahre prophylaktisch Tamoxifen eingenommen hatten. Es fand sich jedoch auch eine deutlich erhöhte Inzidenz für Endometriumkarzinome, Schlaganfälle, Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen (Fisher et al. 1998).

Raloxifen ist ähnlich wie Tamoxifen ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, der zunächst zur Osteoporoseprävention eingesetzt wurde. Dabei zeigte sich neben der positiven Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel auch eine erhebliche Absenkung des relativen Risikos für das Auftreten eines Mammakarzinoms. Die klinische Anwendbarkeit zur Tumorprävention wird derzeit geprüft (Possinger und Schmid 2000).

Es ist festzustellen, dass verbesserte Behandlungsstrategien in Deutschland früher verfügbar sein könnten, wenn die Bereitschaft zur Teilnahme an klinischen Studien sowohl bei Ärzten als auch Patienten höher wäre (Goldhirsch et al. 1995).

3 Patienten und Methode

Die Bestrahlungsakten von allen Patientinnen mit Mammakarzinomen, die von Anfang 1986 bis Mitte 1990 an der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Behandlung kamen, wurden gesichtet und ausgewertet. Insgesamt erhielten 516 von 633 Patientinnen (81,5 %) eine postoperative Strahlentherapie, davon 82,4 % (n = 425) bei einem primär diagnostizierten Mammakarzinom und 17,6 % (n = 91) erstmals bei einem Rezidiv. Die verbleibenden 117 Patientinnen erhielten eine Rezidivbestrahlung der Mamma oder Thoraxwand oder eine Radiotherapie der Fernmetastasen in Skelett und Lunge. Die Auswertung umfasst 425 Tumoren bei 417 Patientinnen, die ein primäres Mammakarzinom aufwiesen, das operativ entfernt und anschliessend bestrahlt wurde. Zur routinemässigen Diagnostik gehörten Mammographie, Röntgen-Thorax-Aufnahmen in zwei Ebenen, Knochenszintigraphie, Oberbauchsonographie, Blutbild und Bestimmung der Leberenzyme.

Die folgenden Basisdaten wurden erhoben: Alter und Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose, Anlass zur Diagnostik, Operationsverfahren (brusterhaltend versus ablativ), Tumorgösse (≤ 2 cm, 2,1 - 5 cm, > 5 cm), Lymphknotenstatus (1 - 3, 4 - 7, 8 und mehr befallene Lymphknoten), Metastasenstatus, Grading (G1 - G4), Hormonrezeptorstatus für Östrogen und Gestagen, Anteil des Proliferationsantigens Ki-67, Nachweis von Lymph- und/oder Hämangiosis carcinomatosa, Kapseldurchbruch bei Lymphknotenbefall, Art der adjuvanten Therapie (Chemotherapie und/oder Hormontherapie), Technik und Dosis der Strahlentherapie (Tangente versus Rotation, Zielvolumenerweiterung auf die abführenden Lymphknoten, Anwendung von Keilfiltern), Zeitpunkt und Lokalisation des ersten Rezidivs. Die Sterberate wurde aus den Ergebnissen der Nachsorgeuntersuchungen und durch Anfragen an die Einwohnermeldeämter ermittelt.

Die klinischen Merkmale zeigten sich wie folgt: Das mittlere Alter lag bei 55,7 Jahren mit einer Streuung von 25 - 85 Jahren. 54,6 % (n = 232) der Frauen waren in der Postmenopause, 22,8 % (n = 97) waren perimenopausal und 22,6 % (n = 96) prämenopausal. Die linke Brust war in 51,3 % (n = 218) betroffen. 8 Patientinnen entwickelten einen beidseitigen Tumor. In 49,6 % war der obere äussere, in 15,1 % der obere innere, in 8,7 %

der untere äussere und in 6,1 % der untere innere Quadrant betroffen. In 7,5 % lag der Tumor im zentralen Drüsenkörper, in 4 % durchsetzte er mehrere Teilregionen und in 8,7 % war die genaue Lokalisation unbekannt.

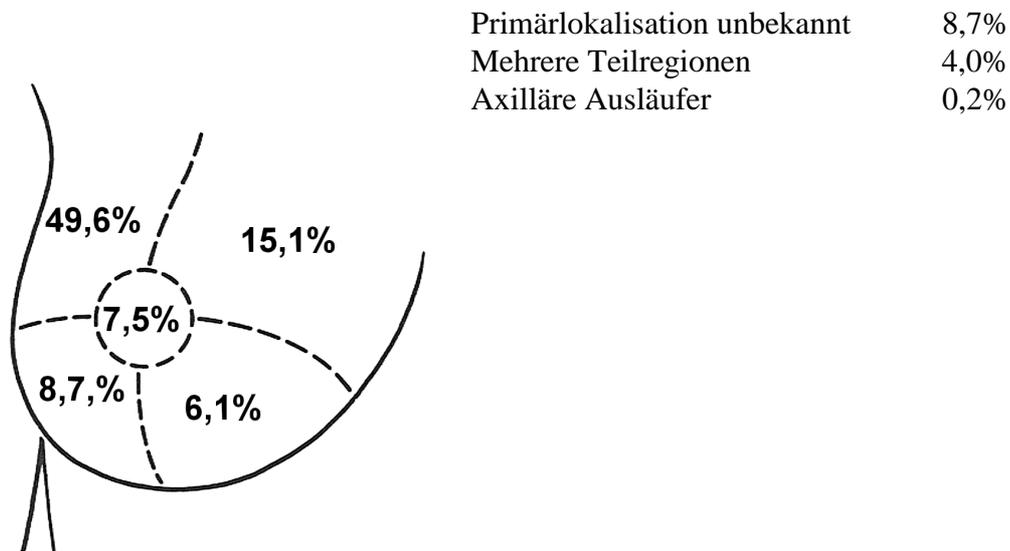


Abbildung 2: Lokalisation und Häufigkeit der Tumoren innerhalb der Brust

69,4 % (n = 295) Patientinnen unterzogen sich einem brusterhaltenden und die verbleibenden einem ablativen Operationsverfahren. Der Resektionsrand war in 84,7 % (n = 360) frei von Tumorgewebe (R0), in 8,2 % (n = 35) wurde er als close margin beurteilt, 3,1 % (n = 13) wiesen mikroskopische (R1) und 1,6 % (n = 7) makroskopische (R2) Tumorreste auf. In zehn Fällen fehlte die Beurteilung des Resektionsrandes. Ein zweizeitiges Operationsverfahren wurde in 19,1 % (n = 81) durchgeführt. Der Hormonrezeptorstatus war in 59,8 % (n = 254) positiv, in 28,9 % (n = 123) negativ. Bei 11,3 % (n = 47) wurde der Hormonrezeptor nicht bestimmt oder blieb unbekannt. Das Proliferationsantigen Ki-67 wurde nur bei 45,6 % (n = 194) der Patientinnen bestimmt, davon wiesen 53,6 % (n = 104) einen hohen Anteil mit schlechter Prognose auf. Das duktales Karzinom wurde in 69,4 % (n = 295), das invasive duktiläre Karzinom in 4,5 % (n = 19) und das lobuläre Karzinom in 1,6 % (n = 7)

diagnostiziert. Ein szirrhöses Karzinom fand sich in 10,8 % (n = 46), ein papilläres Karzinom in 2,1 % (n = 9) und ein medulläres Karzinom in 0,9 % (n = 4) der histologischen Befunde. Das Comedo-Karzinom wurde in 2,6 % (n = 11), ein undifferenziertes oder polymorphzelliges Karzinom in 1,1 % (n = 5) und das Paget-Karzinom in 0,2 % (n = 1) beschrieben. Die restlichen 20 Patientinnen hatten sonstige Tumoren und bei vier Patientinnen fehlte der histologische Befund.

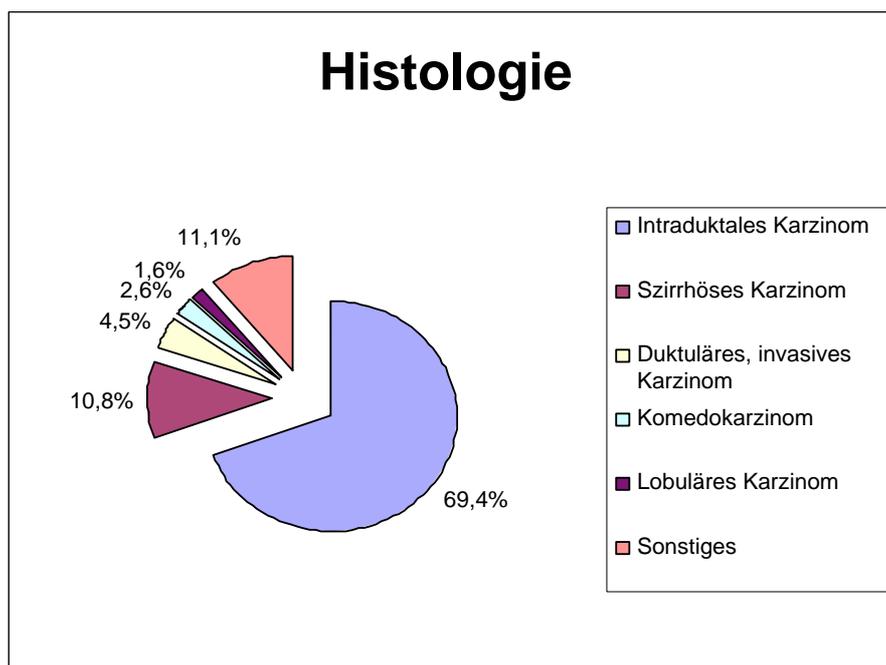


Abbildung 3: Häufigkeit der histologischen Befunde

Bei 42,4 % (n = 180) der Tumoren waren die maximalen Durchmesser ≤ 2 cm, bei 40,2 % (n = 171) lagen sie zwischen 2,1 - 5 cm und bei 11,5 % (n = 49) betrug sie mehr als 5 cm. Bei 25 Patientinnen fehlte die Angabe der Tumordurchmesser. 41,9 % (n = 178) wiesen eine schlechte (G4) und 29,2 % (n = 124) eine mässige (G3) Zelldifferenzierung auf, 21,9 % (n = 93) wurden als G2 und 3,8 % (n = 16) als G1 klassifiziert. Bei 14 Patientinnen fehlte das Grading. Die histomorphologische Auswertung zeigte in 17,2 % (n = 73) eine Lymphangiosis carcinomatosa und in 0,2 % (n = 1) eine Hämangiosis carcinomatosa. Einen negativen Lymphknotenbefall (N0) wiesen 49,2 % (n = 209) der Patientinnen auf. Ein positiver

Lymphknotenstatus mit 1 - 3 Lymphknoten war in 21,9 % (n = 93), mit 4 - 7 Lymphknoten in 10,4 % (n = 44) und mit acht und mehr Lymphknoten in 15,8 % (n = 67) der histologischen Beurteilungen zu finden. Bei sieben Patientinnen lagen keine Angaben vor. Einen Kapseldurchbruch zeigten 19,1 % (n = 81) der Fälle. Systemische Metastasen (M1) wurden bei 9,6 % (n = 41) zum Zeitpunkt der Diagnose beobachtet. Bei 11,3 % (n = 48) fehlten genaue Angaben zur Metastasierung.

In Tabelle 2 sind die Häufigkeiten der Tumor- und Lymphknotenstadien für die Patientinnen zusammengestellt, die keine Fernmetastasierung aufwiesen.

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der T- und N-Stadien bei Patientinnen ohne Fernmetastasen

T-Stadium	N-Stadium				Gesamt
	0	1	2	3	
1	30,1%	8,5%	0,7%	0,2%	39,5%
2	16,7%	15,3%	3,8%	0,5%	36,3%
3	1,2%	5,2%	1,9%	0,9%	9,2%
4	1,6%	6,4%	4,7%	1,2%	13,9%
X	1,2%	-	-	-	1,2%

Bei 27,8 % (n = 118) führte eine Brustselbstuntersuchung zur Diagnose. In 16,9 % (n = 72) wurde die Diagnose durch gesetzliche Früherkennungsuntersuchungen, in 13,9 % (n = 59) durch Tumorsymptomatik und in 3,1 % (n = 13) durch Nachsorgeuntersuchungen gestellt. In 37,9 % (n = 161) führten andere, nicht weiter spezifizierte Untersuchungen zur Diagnose. Bezüglich der Strahlentherapie wurden folgende Verfahren angewandt: Mit einem ⁶⁰Co-Gerät wurden 72,5 % (N = 308) der Fälle bestrahlt. Bei 17,4 % (n = 74) wurde eine exzentrische Rotation in Verbindung mit tangentialen Feldern gewählt. Das Zielvolumen wurde in 14,6 % (n = 62) auf die Supraklavikulargrube und in 13,2 % (n = 56) auf die ipsilaterale Mammaria interna-Lymphknotengruppe ausgedehnt. Eine Bestrahlung mit Hilfe eines oder mehrerer Keilfilter wurde bei 48,9 % (n = 208) vorgenommen. Eine kombinierte Radiochemotherapie

erhielten 36,2 % (n = 154) der Patientinnen.

Primäre Lokalrezidive traten bei 6,8 % auf, und zwar bei 26 Patientinnen in der ipsilateralen Mamma und bei drei weiteren Fällen an der Thoraxwand. Eine Kombination mit Fernmetastasen wurde bei 2,8 % (n = 12) beobachtet. Das erste Rezidiv entstand bei 3,1 % (n = 13) supraklavikulär und bei 1,6 % (n = 7) axillär. 15,5 % (n = 66) der Patientinnen erlitten ein systemisches Rezidiv. Ein kontralaterales Zweitkarzinom entwickelten 2,1 % (n = 9). Bei 8,7 % (n = 37) fehlten Angaben zu Rezidiven. Das erste Rezidiv trat im Mittel nach 25 Monaten mit einer Streuung von 1 - 117 Monaten auf.

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des SPSS-Programms Version 10.0.5d. Die Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Die statistische Signifikanz wurde mit dem log Rank-Test geprüft. Zur Angleichung des Signifikanzniveaus bei multiplen Testen wurde die Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die Analyse der Ergebnisse der Mammabestrahlungen der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zeigt nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren Folgendes: 154 Patienten sind verstorben. 41 Patienten entzogen sich überwiegend durch Wohnortwechsel der Nachbeobachtung. Von den 384 auswertbaren Patientinnen leben zum Zeitpunkt der Erhebung 59,9 %. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 128 Monate, der Median ist noch nicht erreicht. Die längste Überlebenszeit beträgt 178 Monate nach Diagnosestellung.

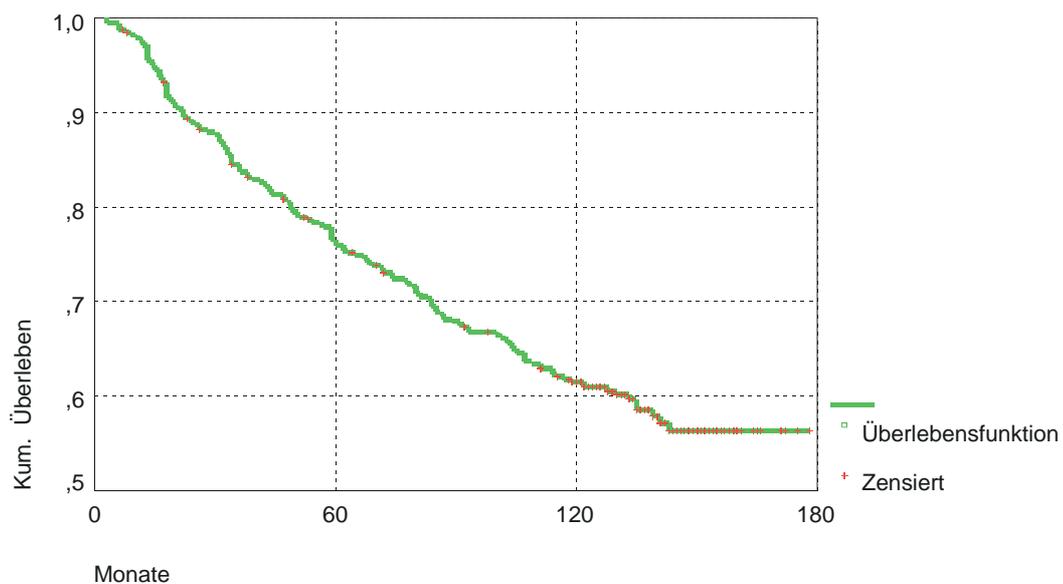


Abbildung 4: Gesamtüberlebenskurve nach Kaplan-Meier

Die aus diesen Daten ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76,0 %, die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 61,5 %.

Tabelle 3: Überlebensraten nach 1, 5 und 10 Jahren

Jahre	Überlebensraten
1	94,2 %
5	76,0 %
10	61,5 %

Die Überlebensraten wurden abhängig von den etablierten Prognosefaktoren und von strahlentherapeutischen Aspekten errechnet. Abhängig von der Tumorgröße weist das Gesamtüberleben signifikante Unterschiede auf. Von den Patientinnen mit kleinen Tumoren (≤ 2 cm) lebten zum Zeitpunkt der Erhebung 75,2 %, von denjenigen mit Tumoren zwischen 2 - 5 cm lebten 54,2 % und von den Patientinnen mit grossen Tumoren von mehr als 5 cm Durchmesser 26,8 %. Die 10-Jahres-Überlebensraten, bezogen auf das T-Stadium, betragen 76,2 % für T1-Tumoren, 58,8 % für T2-, 40,0 % für T3- und 40,9 % für T4-Tumoren. Der log Rank-Test ergibt eine Signifikanz von $p = 0,0000$.

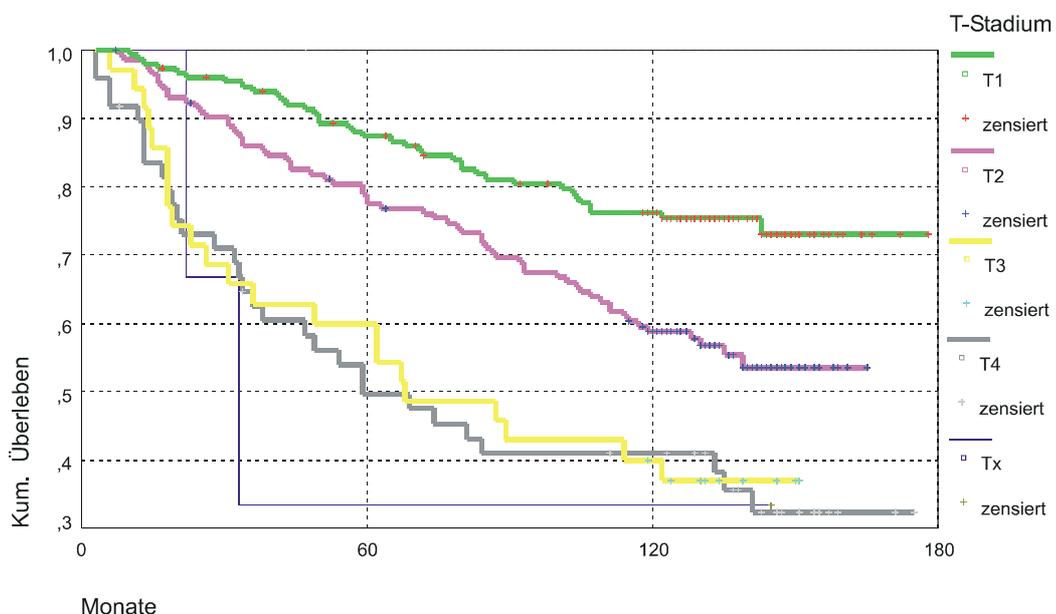


Abbildung 5: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind nach Tumorgrößen geordnet in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Tumorgröße cm	5 Jahres-Überlebensraten %	10 Jahres-Überlebensraten %
0-2	86,5	76,2
2,1-5	73,0	56,2
> 5	48,9	31,7

Bezogen auf den Differenzierungsgrad lebten zum Zeitpunkt der Erhebung 76,9 % der Patientinnen mit gut differenzierten G1-Tumoren, 61 % mit G2-Tumoren, 58,8 % mit G3-Tumoren und 58,3 % der Patientinnen mit schlecht differenzierten G4-Tumoren. Die mittleren Überlebenszeiten im 95 %-Konfidenz-Intervall sind in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Tumors in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5: Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Differenzierungsgrad	mittlere Überlebenszeiten (Monate)
1	151
2	132
3	123
4	108

Die Anzahl der Lymphknoten hat erwartungsgemäss ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Zum Zeitpunkt der Erhebung lebten 75,3 % der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, 58,0 % mit 1 - 3 befallenen, 41,5 % mit 4 - 7 befallenen und 27,9 % mit 8 und mehr befallenen Lymphknoten. Die 10-Jahres-Überlebensraten bezogen auf den Lymphknotenstatus betragen 77,7 % für N0-, 51,1 % für N1-, 31,8 % für N2- und 36,4 % für N3-Befunde. Der log Rank-Test ergibt eine Signifikanz von $p = 0,0000$.

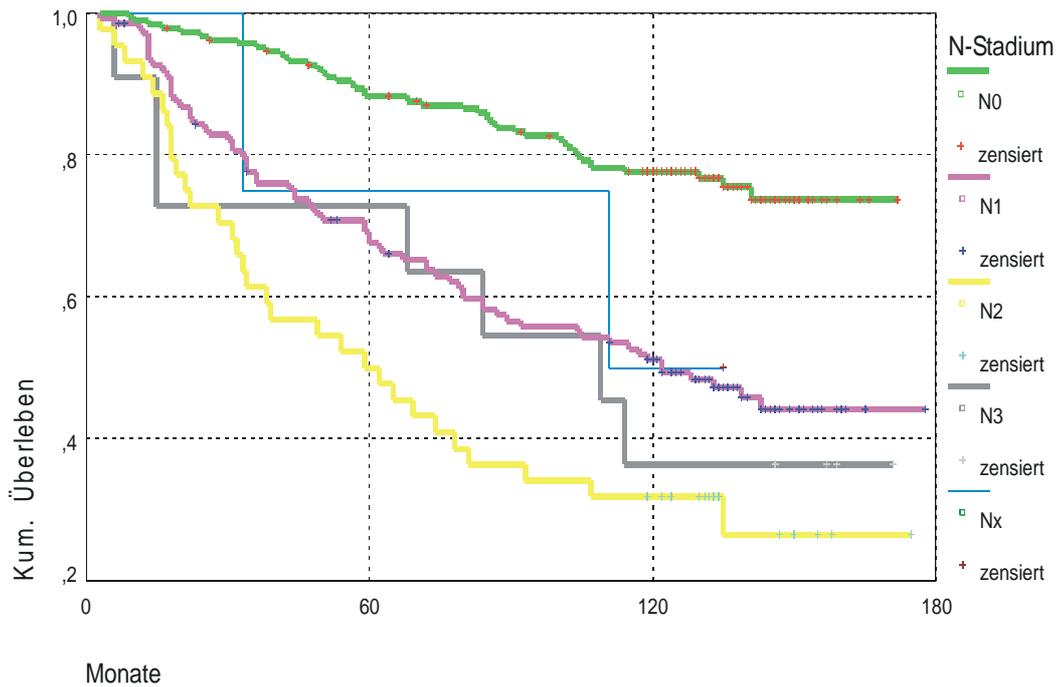


Abbildung 6: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind nach Lymphknotenanzahl geordnet in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten

Lymphknotenanzahl	5 Jahres-Überlebensraten %	10 Jahres-Überlebensraten %
0	86,9	76,2
1-3	80,9	63,7
4-7	60,9	41,5
≥8	46,9	28,5

Erwartungsgemäss beeinflussen auch Metastasen bei Diagnosestellung stark die Lebenserwartung. Von den Patientinnen, die im M1-Stadium zur Strahlentherapie kamen, lebten nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren noch 21,1 % (n = 8).

Ebenfalls signifikanten Einfluss auf das Überleben hat bei Lymphknotenbefall der Kapseldurchbruch. Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Kapseldurchbruch beträgt 81,5 % im Gegensatz zu 51,4 % mit Kapseldurchbruch. Die 10-Jahres-Überlebensraten betragen 68,2 % und 31,8 %. Die mittleren Überlebenszeiten liegen bei 136 und 80 Monaten, bezogen auf das 95 %-Konfidenz-Intervall. Der log Rank-Test ergibt eine Signifikanz von $p = 0,0000$.

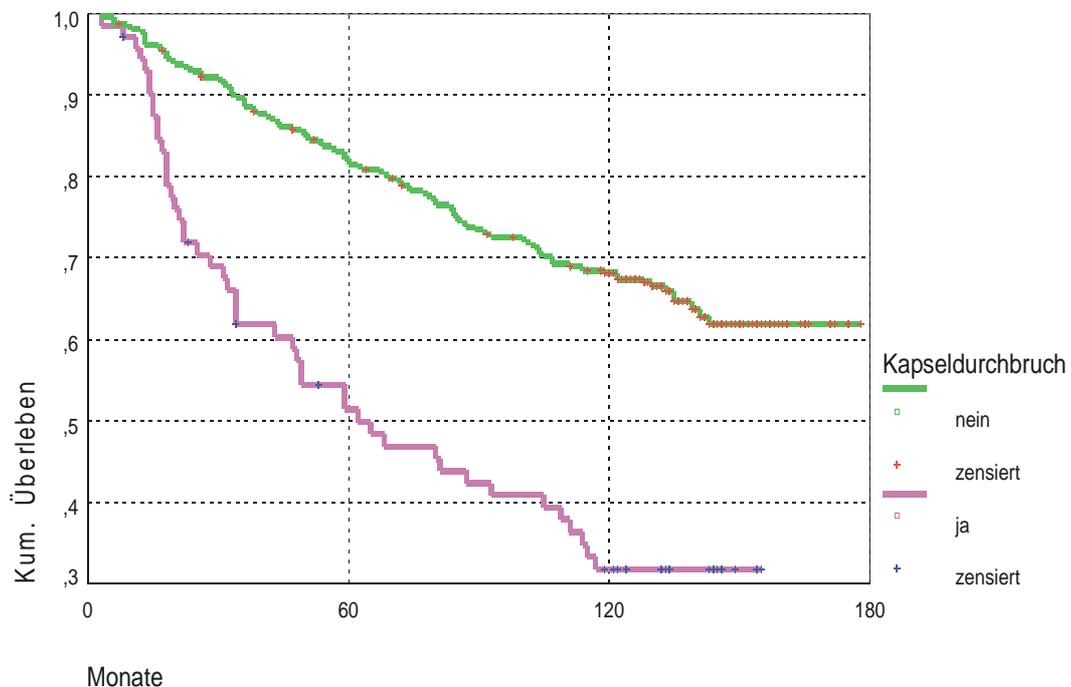


Abbildung 7: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Kapseldurchbruch

Der Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa zeigt gleichfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. So liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 67,6 % ohne und bei 32,6 % mit Lymphangiosis carcinomatosa. Die mittleren Überlebenszeiten im 95 %-Konfidenz-Intervall betragen 136 und 80 Monate. Die im log Rank-Test ermittelte Signifikanz beträgt $p = 0,0000$.

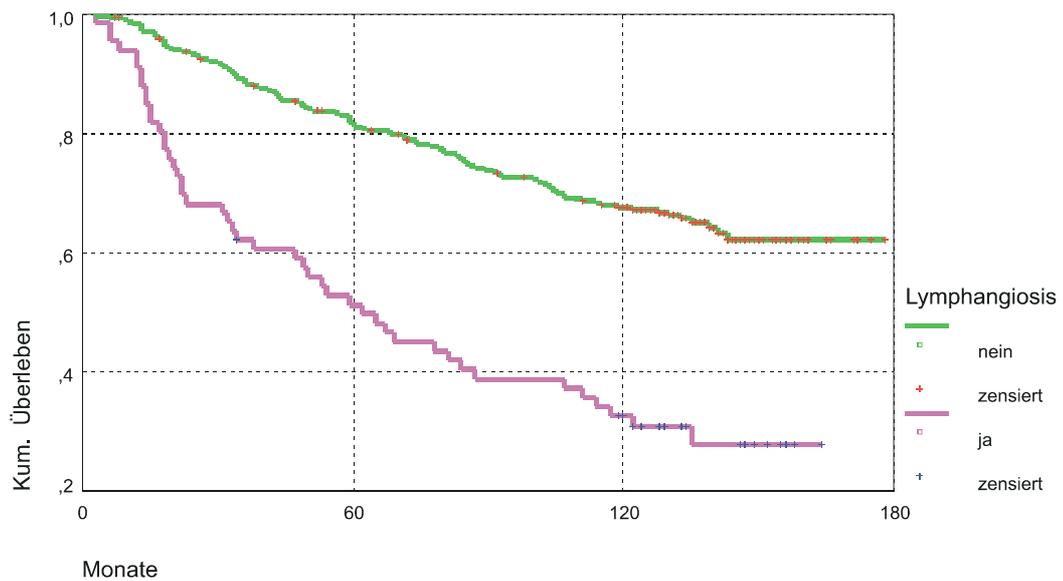


Abbildung 8: Gesamtüberlebenskurven in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis carcinomatosa

Ein positiver Rezeptorstatus hat einen günstigen Einfluss auf das Überleben. 59,3 % der Patientinnen mit positivem und 54,1 % mit negativem Hormonrezeptorstatus weisen am Ende des Beobachtungszeitraums mittlere Überlebenszeiten von 128 und 107 Monaten im 95 %-Konfidenz-Intervall auf. Das Ergebnis ist nach dem log Rank-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,0251$ signifikant.

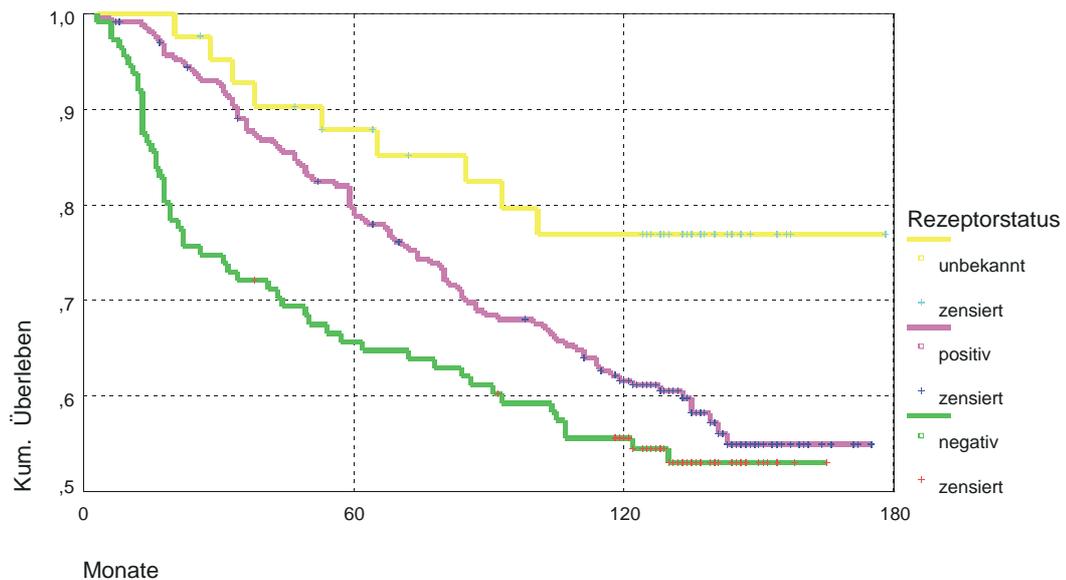


Abbildung 9: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Rezeptorstatus	5-Jahres-Überlebensraten %	10-Jahres-Überlebensraten %
positiv	78,2	61,7
negativ	65,7	55,6

Bezogen auf den Menopausenstatus zeigt sich, dass perimenopausale Frauen (45 - 55 Jahre) am längsten überleben. Zum Zeitpunkt der Erhebung lebten 69,5 % der perimenopausalen sowie 59,1 % der postmenopausalen und 56,5 % der prämenopausalen Patientinnen. Die mittleren Überlebenszeiten im 95 %-Konfidenz-Intervall betragen 137, 123 und 118 Monate. Ein signifikanter Unterschied im Überleben besteht nicht. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Menopausenstatus	5-Jahres-Überlebensraten %	10-Jahres-Überlebensraten %
prämenopausal	66,7	58,6
perimenopausal	78,6	70,5
postmenopausal	78,9	59,4

Die Radiotherapie mit verschiedenen Strahlenarten zeigt nur geringfügige Unterschiede in den 10-Jahres-Überlebensraten, die für ^{60}Co -Gammastrahlen 63,9 %, für 16 MV-Photonen 60 % und für 8 MV-Photonen 56,7 % betragen. Bei sechs Patientinnen wurde die Bestrahlung mit ^{60}Co -Gammastrahlen begonnen und mit Linearbeschleunigern fortgeführt. Hier liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 33 %. Ein signifikanter Einfluss der Strahlenart auf das Überleben ist nicht festzustellen. Die mittleren Überlebenszeiten im 95 %-Konfidenz-Intervall sind in Tabelle 9 beschrieben.

Tabelle 9: Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Strahlenart

Strahlenart	mittlere Überlebenszeiten (Monate)
^{60}Co -Gammastrahlen	130
8 MV Photonen	109
16 MV Photonen	99
Gemischte Technik	82

Die Notwendigkeit der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes auf die Supraklavikularregion senkt die 10-Jahres-Überlebensrate signifikant von 67,3 % auf 30,5 %. Die mittlere Überlebenszeit ohne Supra-Bestrahlung beträgt 136 Monate und mit der Notwendigkeit einer Supra-Bestrahlung 81 Monate im 95 %-Konfidenz-Intervall. Der log Rank-Test ergibt eine Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,0000$.

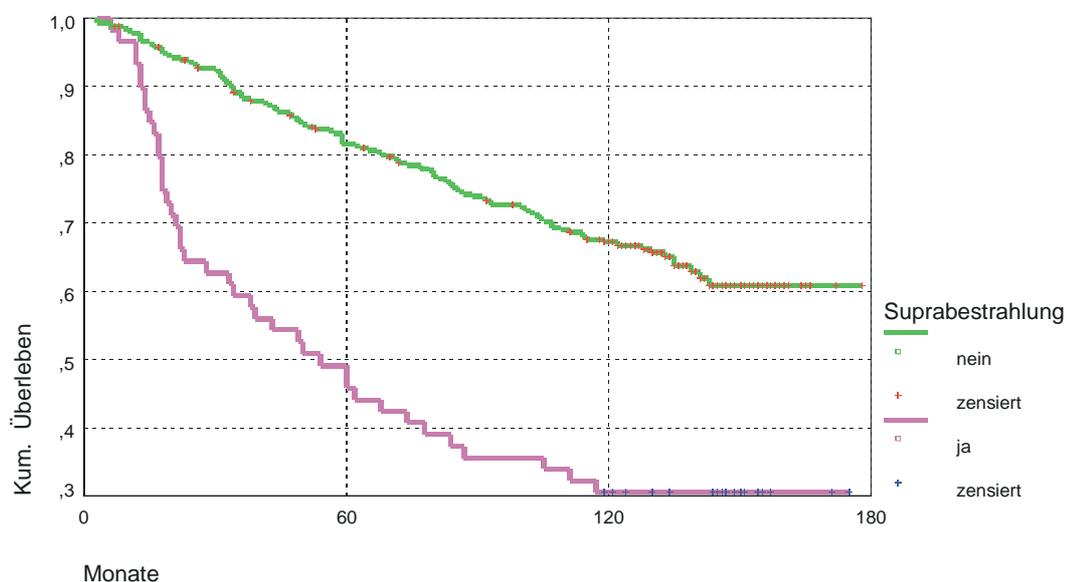


Abbildung 10: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Supra-Bestrahlung

Die Kreuztabelle der Anzahl der Patientinnen, deren Supraklavikularregion in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten in Level III bestrahlt wurde, zeigt deutlich, dass 16 (~ 4 %) aus unterschiedlichen Gründen keine Suprabestrahlung erhielten, obwohl ihr Befund eine solche erfordert hätte. Dies entspricht jedoch nicht dem aktuellen Behandlungskonzept.

Tabelle 10: Kreuztabelle der Patientinnen mit Suprabestrahlung in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten in Level III

Anzahl der befallenen Lymphknoten in Level III	Anzahl der Patientinnen	
	mit Suprafeld	ohne Suprafeld
0	34	347
1-3	17	13
4-7	7	1
≥8	6	2

Wird das Zielvolumen auf die Mammaria interna-Lymphknotenkette ausgedehnt, so ist kein signifikanter Unterschied im Überleben festzustellen. 60,4 % der Patientinnen ohne Mammaria interna-Lymphknoten-Bestrahlung lebten zum Zeitpunkt der Erhebung, im Gegensatz zu 56,3 % der Patientinnen, deren Befund eine Mammaria interna-Lymphknoten-Bestrahlung erforderlich machte.

Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat die Bestrahlung mit exzentrischer Rotation anstelle von Tangenten. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 59,5 % für Patientinnen, die mit exzentrischer Rotation bestrahlt wurden und 61,9 % für Patientinnen mit Tangenten-Bestrahlung. Die mittleren Überlebenszeiten liegen bei 122 und 127 Monaten im 95 %-Konfidenz-Intervall.

Etwa die Hälfte aller Patientinnen wurde zur Dosishomogenisierung mit Hilfe eines oder mehrerer Keilfilter bestrahlt. Zum Zeitpunkt der Erhebung lebten 66,3 % der Patientinnen, die mit Keilfilter bestrahlt wurden, im Gegensatz zu 53,6 % ohne Keilfilteranwendung. Die 10-Jahres-Überlebensraten betragen 69,4 % mit Keilfilter und 53,7 % ohne Keilfilteranwendung. Der univariate log Rank-Test ergibt eine Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,0054$.

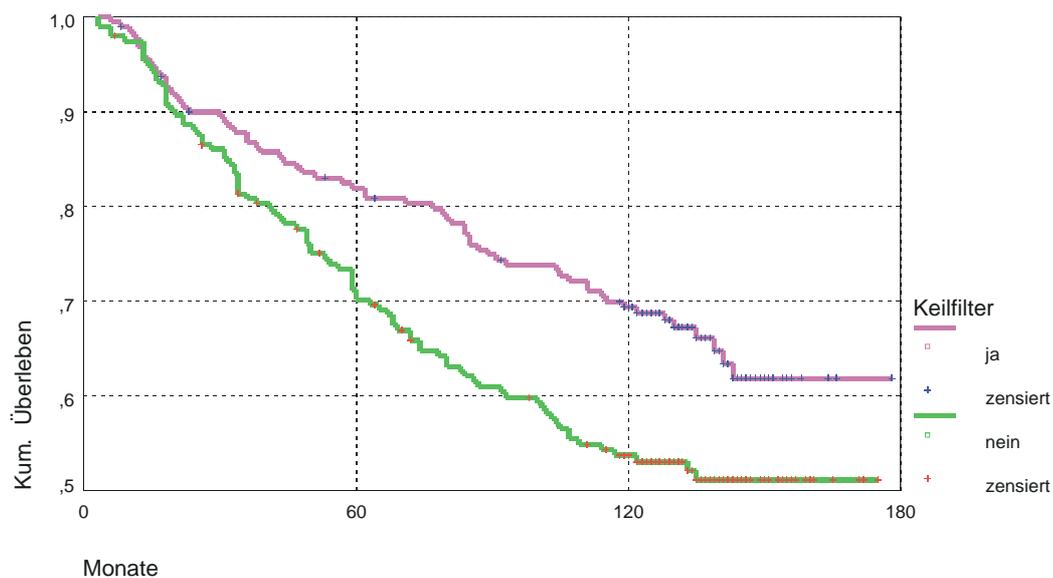


Abbildung 11: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Anwendung von Keilfiltern

Um eine Abhängigkeit dieses Ergebnisses von etablierten Prognosefaktoren auszuschließen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bezüglich Tumorgröße, Grading, Lymphknotenzahl, Rezeptor- und Menopausenstatus durchgeführt. Der Test zeigt mit Ausnahme des Grading eine nicht zufällige Verteilung der Prognosefaktoren auf beide Gruppen (mit/ohne Keilfilter). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

Tabelle 11: Asymptotische zweiseitige Signifikanz für Keilfilterbestrahlungen mit den etablierten Prognosefaktoren

Prognosefaktoren	Signifikanz p
Tumorgrösse	0,565
Grading	0,031
Lymphknotenanzahl	0,083
Rezeptorstatus	0,262
Menopausenstatus	0,299

Ein weiterer signifikanter Unterschied im Überleben findet sich bei der Analyse der Gründe, die zur Diagnose führten. Von den Patientinnen, deren Diagnose durch die gesetzliche Früherkennungsuntersuchung gestellt wurde, lebten zum Zeitpunkt der Erhebung 73,3 %. Von denjenigen, die durch andere, nicht näher beschriebene Untersuchungen zur Diagnose kamen, lebten 65,6 %. Von den Patientinnen, die durch Selbstuntersuchung den Tumor entdeckten, lebten 55,7 %. 50,0 % der Frauen, deren Karzinom in der Nachsorge diagnostiziert wurde und 38,5 %, deren Tumorsymptomatik zur Diagnose führte, lebten zum Zeitpunkt der Erhebung.

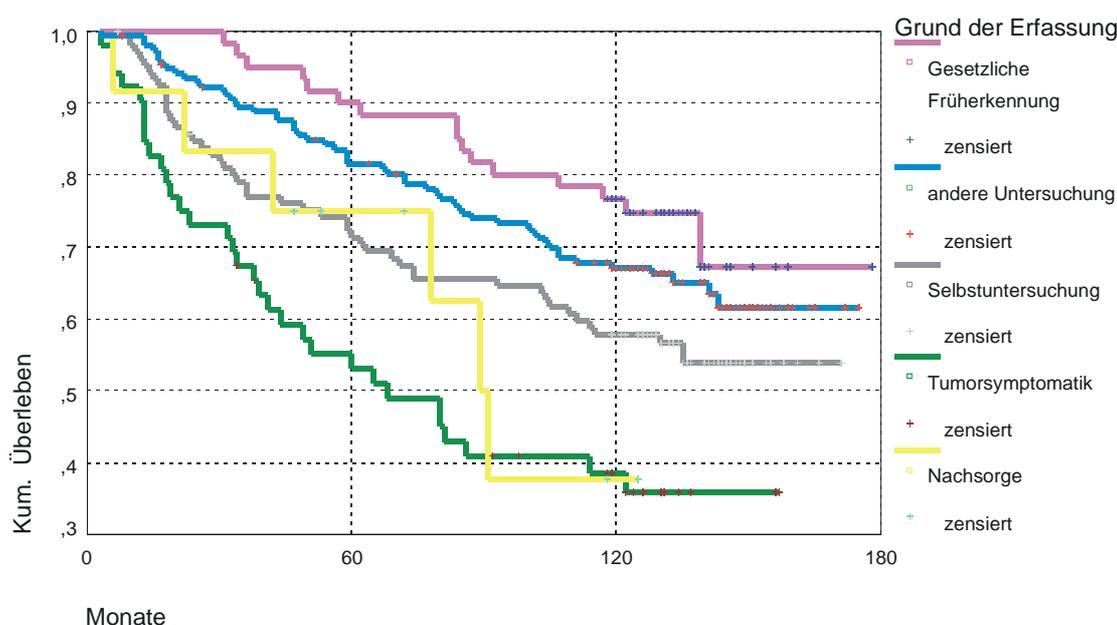


Abbildung 12: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Anlass der Diagnose

Die im log Rank-Test nachgewiesenen signifikanten Unterschiede im Überleben ergeben sich aus gesetzlicher Früherkennung im Vergleich zu Selbstuntersuchung ($p = 0,0146$), Nachsorge ($p = 0,0065$) und Tumorsymptomatik ($p = 0,0000$).

Ein tendenziell besseres Überleben findet sich bei Patientinnen, die brusterhaltend operiert wurden, im Gegensatz zu ablativ behandelten Frauen. Ein signifikanter Unterschied im Überleben besteht jedoch nicht. Die mittleren Überlebenszeiten im 95 %-Konfidenz-Intervall sind in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation

Operationstechnik	mittlere Überlebenszeiten (Monate)
Tumorektomie	139
Quadrantektomie	134
modifizierte radikale Mastektomie	103
subkutane Mastektomie	97
Ablatio mammae	72

Eine vollständige Tumorresektion oder der Verbleib von Tumorresten beeinflussen ebenfalls das Überleben. So lebten zum Zeitpunkt der Erhebung 63,3 % der Patientinnen mit close margin-Resektion, 62,1 % mit R0-, 30,0 % mit R1- und 14,3 % mit R2-Befunden. Ein signifikanter Einfluss auf die Überlebensraten ergab sich nicht. Die 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Ausmass der Resektion sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Resektionrand

Resektionsrand	10-Jahres-Überlebensraten %
close margin	64,9
R0	63,7
R1	30,0
R2	28,6

Patientinnen, die eine postoperative Radiochemotherapie erhalten hatten, zeigten ein leicht erniedrigtes Überleben von 57,3 % im Gegensatz zu 61,4 % bei Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie. Die mittlere Überlebenszeit mit Chemotherapie beträgt 118 Monate und ohne adjuvante Chemotherapie 132 Monate im 95 %-Konfidenz-Intervall. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht.

Die Gesamtrezidivhäufigkeit liegt bei 31,9 %. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs beträgt 25 Monate (Streuung: 1 - 117 Monate).

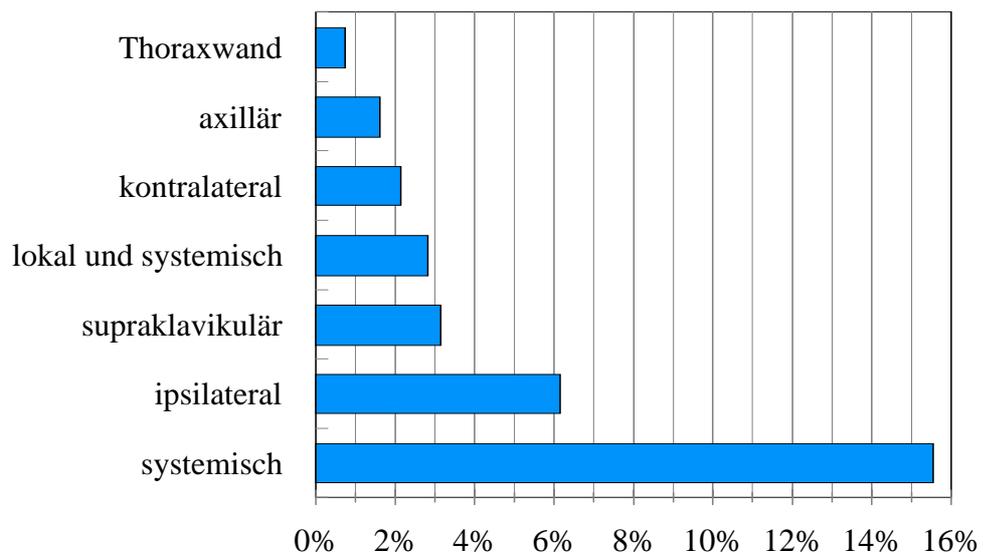


Abbildung 13: Lokalisation und Häufigkeit des ersten Rezidivs

Alleinige Lokalrezidive traten in 6,1 % in der ipsilateralen Mamma und in 0,7 % an der Thoraxwand, in Kombination mit Fernmetastasen in 2,8 % der Fälle auf. Ein primäres Rezidiv in der Supraklavikulargrube bildete sich in 3,1 % und in der Axilla in 1,6 % der Fälle. 15,5 % der Patientinnen litten unter einem systemischen Rezidiv. Ein kontralaterales Zweitkarzinom entwickelte sich bei 2,1 % der Patientinnen. Von den Rezidiven in der Supraklavikulargrube entstanden 54 % (n = 7) ohne und 46 % (n = 6) mit Bestrahlung der Supraklavikulargrube.

5 Diskussion

Die Analyse unserer Behandlungsergebnisse bei Patientinnen mit Mammakarzinomen entspricht weitestgehend den internationalen Daten der westlichen Industrieländer. Das Durchschnittsalter von 56 Jahren reflektiert die höhere Inzidenz an Mammakarzinomen bei postmenopausalen Frauen. Knapp die Hälfte aller prämenopausalen und 65 % der postmenopausalen Patientinnen sind Hormonrezeptor-positiv. Diese Werte liegen geringfügig unter den Literaturangaben von 50 % - 60 % für prämenopausale und 70 % - 80 % für postmenopausale Frauen (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995).

Die histologischen Befunde mit einem Anteil von fast 70 % an invasiven duktalem Karzinomen mit vornehmlich intraduktaler Komponente entsprechen der Literatur. Das infiltrierende oder invasive duktales Karzinom wird mit einer Inzidenz von 70 % - 80 % am häufigsten beschrieben (National Cancer Institute, USA 2000). Die von uns beobachtete Entstehung des Mammakarzinoms vorwiegend im oberen äusseren Quadranten mit fast 50 % entspricht der bekannten Verteilung von 40 % - 50 % (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Das Verhältnis zwischen Befall der rechten und linken Brust ist erwartungsgemäss ebenfalls ausgewogen. Auch der Anteil von weniger als 1 % männlicher Mammakarzinome wird in unserem Patientengut mit 0,9 % bestätigt (Ravandi-Kashani und Hayes 1998).

Während des Nachbeobachtungszeitraums unserer Patientinnen wurde eine Änderung der TNM-Klassifikation vorgenommen. Dies ist bei Langzeitbeobachtungen häufig der Fall. Die grundsätzliche Definition für T0 - T4, N0 - N3 und M0 - M1 ist jedoch gleich geblieben. Eine Einteilung der Untergruppen nach der Beziehung des Tumors zur Umgebung ist zugunsten einer differenzierten Grössenzuordnung aufgegeben worden. Bezüglich der Lymphknotenklassifikation wurden die supraklavikulären Nodi aus den N-Stadien herausgenommen und werden jetzt zu den Fernmetastasen gezählt. Ausserdem ist eine ausführliche pathologische Klassifikation als Untergruppe hinzugenommen worden. Unsere Patientinnen wurden entsprechend der UICC Klassifikation von 1987 eingeteilt.

Auffallend ist der ähnlich hohe Anteil an kleinen Tumoren von mehr als 40 % und schlecht differenzierten G4-Tumoren von fast 42 %. Die Darstellung in einer Kreuztabelle ergab jedoch, dass nicht alle kleinen Tumoren schlecht differenziert waren, sondern dass 81,3 %

einen guten Differenzierungsgrad (G1) aufwiesen.

Fast 70 % der bestrahlten Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Solin und Mitarbeiter nennen deutliche geographische und altersbezogene Unterschiede in der Akzeptanz und Durchführung der brusterhaltenden Chirurgie (Hoskins et al. 1997). Der hohe Anteil an brusterhaltenden Operationen bei unseren Patientinnen resultiert aus der sehr guten Zusammenarbeit innerhalb des Interdisziplinären Brustzentrums Düsseldorf. Hier besteht ein wöchentlicher Konsiliardienst und eine gemeinsame Ambulanz. Die Abteilung für Senologie der Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf im Krankenhaus Gerresheim als eine der zuweisenden Kliniken hat schon frühzeitig innovativ brusterhaltende Operationen durchgeführt. Aus dieser Klinik stammt der überwiegende Teil der hier bestrahlten Patientinnen.

Ende der achtziger Jahre war die Bestimmung einiger Prognosefaktoren, wie z.B. der Ploidie als Ausdruck der Proliferationsaktivität, des Proliferationsantigens Ki-67 oder des Tumorsuppressorgens p53 noch wenig etabliert. So wurde Ki-67 in 45,6 %, die Ploidie nur in 11,8 % der Fälle und p53 niemals bestimmt.

Ein erfreuliches Ergebnis der Auswertung sind die sehr guten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 76 % und 61,5 %, die deutlich über dem internationalen Durchschnitt liegen. Parkin ermittelte in einer epidemiologischen Studie für den europäischen Raum eine Gesamtüberlebensrate von Brustkrebspatientinnen nach einem Jahr von 91 % und nach fünf Jahren von 68 % (Parkin 1999). Andere Autoren nennen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67 % und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 52 % (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Fisher und Mitarbeiter geben in der NSABP Studie B-06 nach 12 Jahren eine Gesamtüberlebensrate von 62 % an. Hierin wurden totale Mastektomie, Tumorektomie und Tumorektomie plus Radiotherapie gegeneinander getestet (Fisher et al. 1995). Das Ergebnis war in allen Therapiearmen ähnlich und etwas besser als in unserem Patientengut. In einer älteren Studie erzielten Fisher und Mitarbeiter eine 10-Jahres-Überlebensrate von 59 % für nodalnegative, mastektomierte und bestrahlte Patientinnen (Fisher et al. 1985). Die 10-Jahres-Überlebensrate unserer nodal negativen, brusterhaltend oder ablativ operierten und bestrahlten Patientinnen beträgt 77 %. Sogar etwa 20 % der Patientinnen mit einem primär systemischen Mammakarzinom lebten nach über zehn Jahren Beobachtungszeit.

Dies ist ungewöhnlich, da die Überlebenszeiten mit Metastasen mit 1 - 1,5 Jahren angegeben werden (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995). Ein Grund hierfür könnte in der intensiven Chemo- und Hormontherapie bei unseren Patientinnen mit Fernmetastasen liegen.

Die etablierten Prognosefaktoren Tumorgrosse, Grading, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus und Alter schlagen sich erwartungsgemäss in den Heilungsraten und Langzeitüberlebensraten nieder. Unsere Analyse zeigt, dass Frauen mit kleinen Tumoren, gutem Differenzierungsgrad, negativem Lymphknotenstatus, positivem Rezeptorstatus und mittlerem Alter jeweils die besten 10-Jahres-Überlebensraten aufwiesen. Dies entspricht der zur Zeit geltenden Lehrmeinung (De Vita et al. 1997).

Nach internationalem Standard orientiert sich die Stadieneinteilung an dem TNM-Schema, das neben der Grösse des Tumors und der Anzahl der befallenen Lymphknoten auch deren Beziehung zu den benachbarten Geweben berücksichtigt.

Zur Prognoseabschätzung oder zum Vergleich verschiedener Therapie-Modalitäten werden in vielen Studien nur die Tumorgrosse und/oder die Anzahl befallener Lymphknoten herangezogen (Kreienberg 1999, Fisher et al. 1995). Entsprechend wurde im eigenen Patientengut neben der Klassifikation nach dem TNM-Schema auch eine Einteilung nach Tumorgrossen (≤ 2 cm, 2,1-5 cm, > 5 cm) und Anzahl der befallenen Lymphknoten (0, 1-3, 4-7, ≥ 8) vorgenommen. Zur Verdeutlichung werden in Abbildung 14 die 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von den N-Stadien und in Abbildung 15 in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten dargestellt.

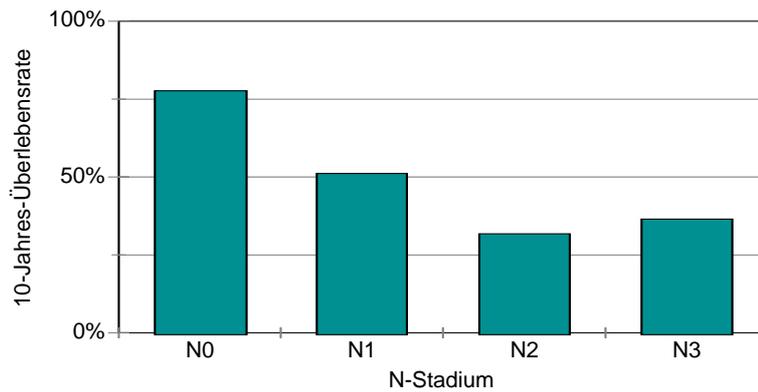


Abbildung 14: 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von den N-Stadien

Das Balkendiagramm zeigt deutlich, dass bei der Klassifikation nach dem TNM-Schema die 10-Jahres-Überlebensraten von negativen zu positiven Lymphknotenstadien (N0 versus N1 - N3) sprunghaft abfallen.

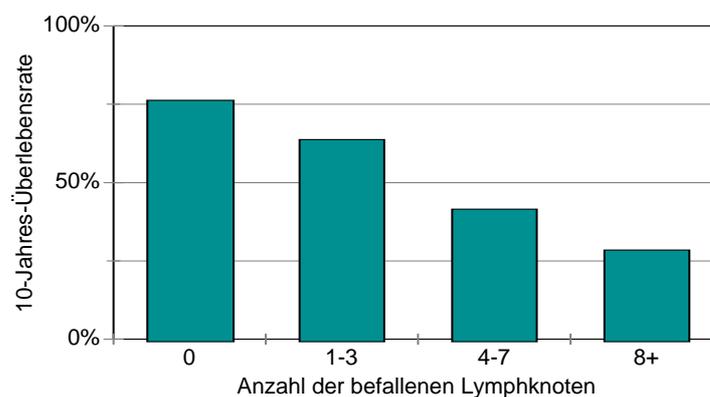


Abbildung 15: 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten

Werden dagegen die befallenen Lymphknoten ihrer Anzahl nach geordnet, fallen die 10-Jahres-Überlebensraten kontinuierlich mit zunehmender Zahl befallener Lymphknoten ab.

Neben den genannten Faktoren hatten bei unseren Patientinnen auch die Kriterien Kapseldurchbruch und Lymphangiosis carcinomatosa signifikanten Einfluss auf das Überleben. Dies Ergebnis überrascht nicht, da beide Befunde Ausdruck eines fortgeschrittenen oder besonders aggressiven Krankheitsverlaufes sind und somit das Gesamtüberleben negativ beeinflussen (De Vita et al. 1997).

Die besseren Überlebensraten unserer brusterhaltend operierten Patientinnen sind darauf zurückzuführen, dass vornehmlich kleine Tumoren mit günstiger Prognose auf diese Weise behandelt wurden. So wurden 88 % der T1-Tumoren (≤ 2 cm) brusterhaltend operiert. Auch die Beschaffenheit der Resektionränder hat einen Einfluss auf die Heilungs- und Überlebensraten, da die Prognose schlechter wird, wenn makroskopische Tumorreste im Operationsgebiet belassen werden müssen. So beträgt in unserer Analyse die 10-Jahres-Überlebensrate nach R2-Resektion 28,6 % gegenüber 63,7 % nach R0-Resektion.

Auch wurde eine signifikante Abhängigkeit der Überlebensraten vom Anlass der Diagnose festgestellt. Obwohl weniger als ein Fünftel der Patientinnen (16,9 %) durch die gesetzliche Früherkennung zur Diagnose kamen, haben diese die längste mittlere Überlebenszeit von 149 Monaten im 95 %-Konfidenz-Intervall. Bezogen auf die Tumorgröße zeigt die Darstellung in der Kreuztabelle, dass bei 54,2 % der Patientinnen bei der gesetzlichen Früherkennung kleine Tumoren (≤ 2 cm) diagnostiziert wurden, die eine bessere Prognose aufweisen. Im Gegensatz dazu war die Hälfte aller Tumoren, die durch die Brustselbstuntersuchung entdeckt wurden bereits zwischen zwei und fünf Zentimeter gross. Die Prognose der durch Vorsorge entdeckten Karzinome wird somit als wesentlich günstiger eingeschätzt (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1995).

Hieraus ergibt sich die Konsequenz, regelmässig und rechtzeitig die gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen bei Gynäkologen in Anspruch zu nehmen und besondere Sorgfalt auf die Untersuchung der Brust und die Qualität der Mammographie zu legen. Zu prüfen wäre, ob in Deutschland durch ein gesetzlich geregeltes Screening-Programm mit Hilfe von Mammographie-Reihenuntersuchungen die Prognose durch einen höheren Anteil an frühzeitig diagnostizierten kleinen Tumoren verbessert werden könnte (Koch 2000). Aus den europäischen Nachbarländern werden positive Ergebnisse berichtet. So ist in einer randomisierten Studie durch ein Screening-Programm die Brustkrebssterberate in Edinburgh

um 21 % gesunken (Alexander et al. 1999).

Ein signifikant besseres Überleben von 69,4 % nach 10 Jahren zeigen in unserer Analyse auch die Patientinnen, die mit Hilfe eines oder mehrerer Keilfilter bestrahlt wurden. Ohne Keilfilter betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 53,7 %. Auch nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Korrektur blieb das Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,0054$ signifikant. Nach internationalen Untersuchungen ist ein Einfluss der Strahlentherapie auf die Gesamtüberlebenszeit jedoch nicht zu erwarten (Liljegren et al. 1999). Der Chi-Quadrat-Test zeigt eine nicht zufällige Verteilung von Tumorgrosse, Anzahl der befallenen Lymphknoten, des Rezeptor- und Menopausenstatus in beiden Gruppen (mit/ohne Keilfilteranwendung). Die inhomogene Verteilung der genannten Risikofaktoren reicht somit aus, die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse zu erklären. Ein Zusammenhang zwischen Bestrahlungstechnik mit Keilfiltern und der Überlebensrate erscheint daher nicht plausibel.

Patientinnen, die eine Zielvolumenerweiterung auf die Supraklavikulargrube oder die Mammaria interna-Lymphknoten erhielten, weisen in unserem Patientengut ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben auf. Dies liegt ebenfalls nicht an der Bestrahlungstechnik, sondern an der Notwendigkeit der Bestrahlung durch den ausgedehnten lokalen Tumorbefall. So wird in der Regel bei Befall von mehr als vier Lymphknoten, Kapselüberschreitung oder bei positiven Lymphknoten in Level III zusätzlich mit einem Suprafeld bestrahlt (Sack und Thesen 1998). Die Prognose und Überlebenszeit hängen hierbei signifikant von dem Befall der Lymphknoten und nicht von der Bestrahlungstechnik ab. Unter dem Aspekt der Qualitätssicherung ist hier anzumerken, dass nicht alle Patientinnen mit Lymphknotenbefall nach diesem aktuellen Behandlungskonzept behandelt wurden.

Auf den ersten Blick überrascht das Ergebnis der Patientinnen, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten. Es ist zu erwarten, dass diese von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren und sich dies positiv auf das Langzeitüberleben auswirkt (Ridwelski und Fahlke 1998). Nach Radiochemotherapie liegt die mittlere Überlebenszeit unserer Patientinnen mit 118 Monaten unter dem Ergebnis der übrigen Patientinnen mit 132 Monaten. Es ist zu berücksichtigen, dass gerade Frauen mit erhöhtem Risiko oder schlechter Prognose wie z B. negativem Rezeptorstatus, ausgedehntem Lymphknotenbefall oder Prämenopausalstatus

eine adjuvante Chemotherapie erhielten, die Einfluss auf die Langzeit-Überlebensrate nehmen. 60 % von unseren Patientinnen mit 4 - 7 befallenen Lymphknoten und 50 % mit acht und mehr befallenen Lymphknoten sowie 69 % der Frauen, die jünger als 50 Jahre waren und mehr als 50 % der Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus erhielten eine Radiochemotherapie. Somit beeinflusste nicht die adjuvante Therapie, sondern die ungünstige Konstellation der Ausgangsbefunde die Überlebensrate.

Die Gesamtrezidivhäufigkeit von fast 32 % liegt im Rahmen der Literaturangaben. In Abhängigkeit vom Tumorstadium weist sie nach fünf Jahren eine grosse Streuung von 10 % bis 70 % auf (Westerhausen 1995). Betrachtet man die Häufigkeit der alleinigen Lokalrezidive der ipsilateralen Mamma und Thoraxwand von 6,8 % und in Kombination mit Fernmetastasen von zusammen 9,6 %, so ist dieses Ergebnis vergleichbar mit dem von Fisher und Mitarbeitern, die eine Rezidivrate von 10 % nach 12 Jahren beobachteten (Fisher et al. 1995). Andere Autoren ermittelten eine Rezidivrate von 8,5 % nach zehn Jahren, jedoch bezogen auf Patientinnen im Stadium I (Liljegren et al. 1999). Systemische Metastasen werden bekanntermassen durch eine adjuvante Strahlentherapie nicht verhindert. Knapp die Hälfte aller Rezidive im eigenen Patientengut sind systemischer Art. Dies entspricht der Angabe von 50 % Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach zehn Jahren (Scherer und Sack 1996).

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass für Patientinnen, die bei primärem Mammakarzinom brusterhaltend operiert wurden, eine adjuvante Strahlentherapie indiziert ist. Das aktuelle Behandlungskonzept sieht vor, die Brust wöchentlich mit fünf mal zwei Gy bis zu einer Zielvolumendosis von 50 Gy und einem anschliessenden Elektronen-Boost von weiteren 10 Gy zu bestrahlen. Sind Lymphknoten der Level II - III befallen, wird auch die Supraklavikularregion mit 50 Gy bestrahlt. Bei zentralem oder innerem Tumorsitz und Befall der axillären Lymphknoten wird das Zielvolumen auf die Mammaria interna-Lymphknotenkette ausgedehnt. Zur Kontrolle des Behandlungserfolges und zur Beobachtung möglicher Strahlenspätfolgen ist eine kontinuierliche Nachsorge erforderlich. Dieses Behandlungskonzept hat sich bewährt, da unsere absoluten 10-Jahres-Ergebnisse im oberen Bereich international publizierter Daten liegen.

6 Zusammenfassung

Brustkrebs ist weltweit der dritthäufigste Tumor und liegt an der Spitze der Todesursachen bei Frauen im Alter von 35 - 55 Jahren. Die Heilungsrate wird derzeit mit 35 % - 40 % angegeben. Durch Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und Hormontherapie ist das Mammakarzinom effektiv zu behandeln. Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 52 % und 72 % und sind abhängig von Tumorgrösse, Grading, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus und Alter bei Diagnosestellung. Die Strahlentherapie senkt die lokoregionäre Rezidivrate auf weniger als 10 %, ohne jedoch die Gesamtüberlebensrate zu beeinflussen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Langzeitergebnisse der postoperativen Strahlentherapie von Patientinnen mit Mammakarzinomen der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aus den Jahren 1986 - 1990 im Sinne einer Qualitätssicherungsanalyse zu bestimmen. 417 Patientinnen wurden nach primärer Operation eines Mammakarzinoms bestrahlt. Das mittlere Alter betrug 56 Jahre. 54,8 % der Frauen befanden sich in der Postmenopause, 69,4 % unterzogen sich einem brusterhaltenden Operationsverfahren. Mamma oder Thoraxwand wurden nach Simulatorlokalisation und Rechnerplanoptimierung fünf mal wöchentlich mit 1,8 Gy bis 2 Gy bis zu einer Zielvolumendosis von 50 Gy und im Tumorbett bis 60 Gy bestrahlt. 72 % wurden mit einem ⁶⁰Co-Gerät und 48,9 % mit Hilfe eines oder mehrerer Keilfilter bestrahlt. Die Mindestnachbeobachtungszeit beträgt zehn Jahre.

Zum Zeitpunkt der Erhebung lebten 59,9 % der Patientinnen mit einer mittleren Überlebenszeit von 128 Monaten im 95 %-Konfidenz-Intervall. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 61,5 %.

Signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten das Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Rezeptorstatus, Kapseldurchbruch, Lymphangiosis carcinomatosa, der Anlass zur Diagnose wie z.B. die gesetzliche Früherkennung und die Notwendigkeit der Ausdehnung des Zielvolumens auf die supraklavikulären Lymphabflusswege. Als nicht signifikant erwiesen sich Grading, Menopausenstatus, Radikalität der Operation, Bestrahlungstechnik, Strahlenart und Radiochemotherapie.

Die Gesamtrezidivhäufigkeit betrug 31,9 %. Lokalrezidive traten bei 6,8 % und in Kombination mit Fernmetastasen bei 2,8 % auf. Primäre Rezidive bildeten sich bei 3,1 % supraklavikulär und bei 1,6 % axillär. 15,5 % der Patientinnen erlitten systemische Rezidive. Ein kontralaterales Zweitkarzinom entwickelten 2,1 % der Patientinnen. Diese Ergebnisse entsprechen dem internationalen Standard.

7 Literaturverzeichnis

Alexander F.E., Anderson T.J., Brown H.K., Forrest A.P.M., Hepburn W., Kirkpatrick A.E., Muir B.B., Prescott R.J., Smith A. (1999): 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening, *The Lancet*; 353: 1903-1908

Bender H.G. (1984): *Gynäkologische Onkologie für die Praxis*; 1. Auflage, Thieme-Verlag Stuttgart

Böhler F.K., Eiter H., Rhomberg W. (1998): Ist die Axilladisektion beim klinisch nodal negativen Mammakarzinom weiter indiziert? *Strahlentherapie und Onkologie*; 174: 605-612

Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A., Zambetti M., Brambilla C. (1995): Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer - The Results of 20 Years of follow-up, *The New England Journal of Medicine*; 332: 901-906

Champion V. (1992): The Role of Breast Self-Examination in Breast Cancer Screening, *Cancer*; 69: 1985-1991

Claus E.B., Risch N., Thompson W.D. (1994): Autosomal Dominant Inheritance of Early-Onset Breast Cancer, *Cancer*; 73: 643-651

De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (1997): *Cancer: Principles & Practice of Oncology*; 5th Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia

De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (1989): *Cancer: Principles & Practice of Oncology*; 3rd Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998): Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials, *The Lancet*; 351: 1451-1467

Fisher B. (1999): From Halsted to Prevention and Beyond: Advances in the Management of Breast Cancer During the Twentieth Century, *European Journal of Cancer*; 35: 1963-1973

Fisher B., Anderson S., Redmond C.K., Wolmark N., Wickerham D.L., Cronin W.M. (1995): Reanalysis And Results After 12 Years of Follow-Up in a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy With Lumpectomy With or Without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer, *The New England Journal of Medicine*; 333: 1456-1461

Fisher B., Costantino J.P., Redmond C.K., Fisher E.R., Wickerham D.L., Cronin W.M. (1994): Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14, *Journal of the National Cancer Institute*; 86: 527-537

Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K., Kavanah M., Cronin W.M., Vogel V., Robidoux A., Dimitrov N., Atkins J., Daly M., Wieand S., Tan-Chiu E., Ford L., Wolmark N. and other National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators (1998): Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study, *Journal of the National Cancer Institute*; 90: 1371-1388

Fisher B., Dignam J., Wolmark N., DeCillis A., Emir B., Wickerham D.L., Bryant J., Dimitrov N.V., Abramson N., Atkins J.N., Shibata H., Deschenes L., Margolese

- R.G. (1997): Tamoxifen and Chemotherapy for Lymph Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*; 89: 1673-1682
- Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., Bauer M., Wolmark N., Wickerham L., Deutsch M., Montague E., Margolese R., Foster R. (1985): Ten-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Radical Mastectomy And Total Mastectomy With Or Without Radiation, *The New England Journal Of Medicine*; 312: 674-681
- Fisher B.J., Perera F.E., Cooke A.L., Opeitum A., Venkatesan V., Dar A.R., Stitt L. (1997): Long-Term Follow-Up of Axillary Node-Positive Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Systemic Therapy Alone: Patterns of Recurrence, *International Journal of Oncology Biol. Phys.*; 38: 541-550
- Goldhirsch A., Wood W.C., Glick J.H., Gelber R.D. (1995): International Consensus Panel on the Treatment of Primery Breast Cancer, *European Journal of Cancer*; 31A: 1754-1759
- Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E., Anderson L.A., Huey B., King M.-C. (1990): Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21, *Science*; 250: 1684-1689
- Hermanek P., Scheibe O., Spiessl B., Wagner G. (Hrsg) (1987): *TNM Klassifikation maligner Tumoren*; 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. (1997): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*; 2nd Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia

- Hughes K.S., Papa M.Z., Whitney T., McLellan R. (1999): Prophylactic Mastectomy and Inherited Predisposition to Breast Carcinoma, *Cancer*; 86: 2502-2516
- Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L.Y., Fein L.E., Jones S.E., Zilembo N., Dugardyn J.-L., Nasurdi C., Mennel R.G., Cervek J., Fowst C., Polli A., di Salle E., Arkhipov A., Piscitelli G., Miller L.L., Massimini G, for the Exemestane Study Group (2000): Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial, *Journal of Clinical Oncology*; 18: 1399-1411
- Koch K. (2000): Kontroverse um das Screening, *Deutsches Ärzteblatt*; 97: C 2085-2087 [Heft 42]
- Kreienberg R. (1999): Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms, *Medizin & Wissen*; Urban und Vogel, München
- Liljegren G., Holmberg L., Bergh J., Lindgren A., Tabar L., Nordgren H., Adami H.O., Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group (1999): 10-Year Results After Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: A Randomized Trial, *Journal of Clinical Oncology*; 17: 2326
- National Cancer Institute, USA, (2000): *CancerMail from the National Cancer Institute*; Breast Cancer 208/00013
- Nitz U. (2000): Hochdosis-Chemotherapie des Mammakarzinoms, *Deutsches Ärzteblatt*; 79: A-245-250 [Heft 5]
- Obrecht J.P. (1995): Chemotherapie aus Meuret G (Hrsg): *Mammakarzinom Grundlagen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge*; 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart

- Paik S., Bryant J., Park Ch., Fisher B., Tan-Chiu E., Hyams D., Fisher E.R., Lippman M.E., Wickerham D.L., Wolmark N. (1998): erbB-2 and Response to Doxorubicin in Patients With Axillary Lymph Node-Positive, Hormone Receptor Negative Breast Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*; 90: 1361-1370
- Parkin D.M. (1999): Breast cancer in Europe: Epidemiology and Forecasts, *Electronic Journal of Oncology*; 2: 45-64
- Phillips H.A. (1999): The Role of the p53 Tumour Suppressor Gene in Human Breast Cancer, *Clinical Oncology*; 11: 148-155
- Pisani P., Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. (1999): Estimates of the Worldwide Incidence From 25 Cancers in 1990, *International Journal of Cancer*; 83: 18-29
- Possinger K., Schmid P. (2000): Neue Substanzen zur Therapie des Mammakarzinoms, Standards auf dem Prüfstand, *Der Onkologe*; 6: 392-409
- Ravandi-Kashani F., Hayes T.G. (1998): Male Breast Cancer: a Review of the Literature, *European Journal of Cancer*; 34: 1341-1347
- Ridwelski K., Fahlke J. (1998): Empfehlungen zur adjuvanten Chemo- und Hormontherapie des Mammakarzinoms, *Zentralblatt für Chirurgie*; 123: 142-146
- Robert N.J. (1999): Role of Postmastectomy Radiotherapy: A Medical Oncology Perspective, *Seminars in Radiation Oncology*; 9: 241-246
- Sack H., Thesen N. (1998): *Bestrahlungsplanung*; 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York

- Scherer E., Sack H. (Hrsg) (1996): *Strahlentherapie, Radiologische Onkologie*; 4. Auflage, Springer Verlag Berlin
- Schmidt-Matthiesen H., Bastert G. (1995): Mammakarzinom aus: *Gynäkologische Onkologie*; 5. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart
- Seegenschmiedt M.H. (1998): *Nebenwirkungen in der Onkologie, Internationale Symptomatik und Dokumentation*; 1. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg
- Shiba E., Kim S.J., Taguchi T., Izukura M., Kobayashi T., Furukawa J., Yayoi E., Shin E., Takatsuka Y., Koyama H., Takai S. (1997): A prospective study on the prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator levels in breast cancer tissue, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*; 123: 555-559
- UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group (1999): 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer, *The Lancet*; 353: 1909-1914
- Untch M., Kahlert S., Thomssen C., Jänicke F. (1998): Prognose und Prädikтивfaktoren beim Mammakarzinom, *Der Gynäkologe*; 31: 1067-1074
- Westerhausen M. (1995): Metastasierendes Mammakarzinom aus Meuret G. (Hrsg): *Mammakarzinom Grundlagen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge*; 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart
- Younes M., Mody D.R., Miller C.C., Lechago L.V., Laucirica R. (1996): Estimating the Proliferative Activity in Breast Cancer: Is Ki-67 Immunostaining Necessary?, *Breast Disease*; 9: 269-275

Lebenslauf

Sabine Iris Doll, geb. Schulz

Persönliches

geboren am 25.01.1964
in Kempen / Niederrhein
verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung

1970 - 1974 Grundschule, St. Hubert
1974 - 1983 Luise von Duesberg-Gymnasium, Kempen

Studium

1983 - 1990 Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität,
Düsseldorf
1989 Famulatur in der Klinik SAMIC, L.M. Alem, Argentinien
10/1990 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Note: gut

Berufstätigkeit

1991 - 1992 Ärztin im Praktikum in der Gefäßchirurgie des
St. Johannes-Hospitals, Duisburg (Prof. Müller-Wiefel)

1992 - 1995 Assistenzärztin in der Gefäßchirurgie des
St. Johannes-Hospitals, Duisburg (Prof. Müller-Wiefel)

Seit Juli 1995 Unterbrechung der Ärztlichen Tätigkeit nach der Geburt
des ersten Kindes