

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

**Langzeitergebnisse der simultanen Radiochemotherapie mit Mitoxantron
nach brusterhaltender Operation bei Patientinnen mit Mammakarzinom
Eine prospektive, kontrollierte Pilotstudie**

Dissertation

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

vorgelegt von
Michael Daum
2002

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

gez.: Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch M.A.
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Gerd Schmitt
Korreferent: Prof. Dr. med. Hans Bojar

Inhaltsverzeichnis

<i>Einleitung</i>	3
Epidemiologische Daten	6
Konsensuskonferenz in St. Gallen 2001	10
Chemotherapie	13
Radiotherapie	14
Operation	16
Hormonelle Therapie	19
Immuntherapie	23
Nachsorge	24
<i>Patienten und Methoden</i>	25
Operation	25
Chemotherapie	26
Strahlentherapie	26
Nachbeobachtungszeit	27
Patientencharakteristik	28
TNM- und AJC-Klassifikation	42
<i>Ergebnisse</i>	43
Überlebensraten	43
Todesfälle	45
Lokalrezidive, Fernmetastasen und Zweitkarzinome	46
Nebenwirkungen der Radio-Chemotherapie	59
Tabellarische Zusammenfassung	60
<i>Diskussion</i>	62
Tierexperimentelle Ergebnisse	64
Studien mit perioperativer Chemotherapie	64
Studien bei Nodal-negativen Patientinnen	73
Studien bei Nodal-positiven Patientinnen	74
Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Literaturdaten	75
Zusammenfassung	77
Schlussfolgerung	78
Danksagung	78
<i>Literaturverzeichnis</i>	79
<i>Anhang</i>	87
Lebenslauf	87
Kurzfassung	90

Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen und liegt an der Spitze der Todesursachenstatistik für die Altersgruppe von 35-55 Jahren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 46.000 Frauen. Bei der Mortalität ist seit Mitte der 90er Jahre ein Rückgang zu beobachten. Dennoch versterben jährlich etwa 18.000 Frauen an den Folgen ihres Tumorleidens. Eine erkrankte Frau verliert durchschnittlich 6 Jahre ihrer normalen Lebenserwartung. Mit 17% rangiert das Mammakarzinom an erster Stelle unter den weiblichen Krebstodesursachen (Schmidt-Matthiesen und Bastert, 1995). Die Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland bei 75 Erkrankungen pro 100.000 Frauen und Jahr. Sie zeigt in Deutschland wie in allen anderen Ländern der EU in den letzten 20 Jahren eine steigende Tendenz (Becker et al., 2001). Vor allem hormonelle, genetische und soziale Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Dabei gelten Brusterkrankungen in der Familie, ein höheres Alter bei der Erstgeburt, Kinderlosigkeit, frühe Menarche und späte Menopause sowie einige gutartige Brusterkrankungen als Risikofaktoren (Krebsgesellschaft des Landes NRW, 2001). Nur wenige Mammakarzinome sind genetisch bedingt. Kennzeichen einer genetischen Prädisposition sind das gehäufte Auftreten in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen und die frühe Manifestation der Erkrankung. Es sind zwei Brustkrebsgene bekannt: BRCA1 und BRCA2. Die Ätiologie der sporadisch auftretenden Formen ist unklar (Preiß et al., 2000). Darüber hinaus wurden Zusammenhänge mit hyperkalorischer, fettreicher Ernährung, sowie mit Alkoholkonsum beobachtet (Eidtmann et al., 1998).

Aufgrund der Möglichkeit der Früherkennung durch Screeninguntersuchungen gewinnt die kurative Therapie zunehmend an Bedeutung. Bislang umfasst die Früherkennung der gesetzlichen Krankenkassen lediglich eine ärztliche Tastuntersuchung in jährlichen Abständen ab dem 30. Lebensjahr. Der Deutsche Bundestag beriet deswegen im Oktober 2001 einen Gesetzentwurf zur Einführung eines zusätzlichen flächendeckenden Mammographie-Screening für alle Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ab 2003 (Richter, 2001). Allerdings wird die Bedeutung der Vorsorgemaßnahmen häufig überschätzt: Nach Zahlen aus dem niederländischen Screening-Programm müssen von 1000 Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren ohne Screening innerhalb von zehn Jahren zehn Frauen damit rechnen, an Brustkrebs zu sterben; mit Screening versterben sieben von 1000 Frauen (Koch, 2001).

Bei der kurativen Therapie spielt die risikoadaptierte Behandlung eine wesentliche Rolle. Diese wird in Abhängigkeit von validen Risikofaktoren durchgeführt. Hierzu gehören das Alter der Patienten, der Menopausenstatus, der axilläre Lymphknotenstatus, die Tumorgröße, der histologische Malignitätsgrad und der Steroidhormonrezeptorstatus (Jonat et al., 1994; Goldhirsch et al., 1995). In Abhängigkeit von diesen Faktoren werden lokale Behandlungsmaßnahmen allein oder in Kombination mit adjuvanten systemischen Therapien eingesetzt. Dadurch wurde im Zeitraum von 1990 bis 1999 die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate auf 73% angehoben und die Sterberate in der Gruppe der unter 65-Jährigen um insgesamt 15% gesenkt (Schön et al., 1999).

Da etwa 50% der Patientinnen Metastasen entwickeln und 10% bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen haben, wurden bereits in den siebziger Jahren adjuvante Chemotherapien mit den Substanzen Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) bei Frauen mit mehr als vier positiven axillären Lymphknoten durchgeführt (Bonnadonna et al., 1995). Hierbei zeigte sich, dass insbesondere prämenopausale Patientinnen profitierten. Ihre Rezidivrate lag um 37% unter der einer Kontrollgruppe. Bei postmenopausalen Frauen hatten lediglich 22% weniger Rezidive. Bei Patientinnen mit mehr als vier positiven axillären Lymphknoten ist nach dem heutigen Kenntnisstand eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Kursen Adriamycin und Cyclophosphamid bzw. Epirubicin und Cyclophosphamid (AC/EC) unabhängig vom Menopausenzustand effektiver (Levine et al., 1992). Die CMF-Chemotherapie verursacht jedoch in der Postmenopause weniger Toxizität als eine AC/EC-Behandlung.

Steroidspezifische Hormonrezeptoren sind eine Voraussetzung dafür, dass dieses Gewebe auf eine Veränderung seines Steroidhormonmilieus reagieren kann. Besonderes klinisches Interesse hat der Nachweis von Rezeptoren in Tumorgeweben erlangt. Die Bestimmungen der Östrogen- (ER) und des Progesteronrezeptoren (PR) besitzen eine gesicherte Relevanz als Prognosefaktor hinsichtlich Überlebenszeit und Ansprechbarkeit auf eine adjuvante Hormontherapie (Goldhirsch et al., 1995). Antiöstrogene leisten bei Rezeptor-positiven Patientinnen einen wesentlichen Beitrag in der adjuvanten Therapie. Die Langzeit-Rezidivrate kann um 47% und die tumorspezifische Sterberate um bis zu 26% gesenkt werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998).

Unbestritten ist weiterhin, dass die postoperative Strahlentherapie die Lokalrezidivrate von bis zu 40% auf unter 8% senkt (Liljegren et al., 1994). Inzwischen liegen randomisierte Langzeitergebnisse vor. Sie belegen, dass bei prä- und postmenopausalen Patientinnen, die ergänzend zu einer CMF- bzw. Antiöstrogentherapie postoperativ bestrahlt worden waren, die tumorspezifischen 10 Jahres-Überlebensraten um 14% bzw. 12% günstiger sind als ohne Bestrahlung (Overgaard et al., 1997 und 1999). Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der lokoregionalen Tumorkontrolle insofern, als 50% der Patientinnen mit Lokalrezidiven innerhalb von 2 Jahren Fernmetastasen entwickeln (Recht et al., 1996; Valagussa et al., 1978). Es ist daher zu erwarten, dass sich eine optimierte lokoregionale Therapie mit gleichzeitigem systemischen Effekt auf die Lokalrezidivrate und die tumorspezifische Überlebensrate auswirkt.

Unter dieser Fragestellung wurde 1988, noch bevor Langzeitdaten zur Verbesserung der Überlebensraten durch systemische Therapien vorlagen, in der hiesigen Klinik ein Protokoll für Patientinnen entwickelt, bei denen nach brusterhaltender Operation die lokoregionäre Strahlentherapie mit einer Mono-Chemotherapie kombiniert wurde. Von 1988-1992 wurden nach diesem Protokoll 136 Patientinnen behandelt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren und 11 Monaten wurden die Daten von 120 Patientinnen analysiert.

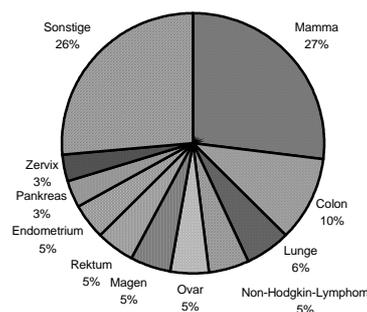
Epidemiologische Daten

Lokalisation von bösartigen Tumoren

Mit 27% ist die Brustdrüse mit Abstand häufigste Lokalisation bösartiger Neuerkrankungen bei Frauen (Abbildung 1). Allein in Nordrhein-Westfalen erkranken jährlich etwa 10.000 Frauen an Brustkrebs, etwa 4200 sterben an den Folgen. Bezogen auf alle tumorspezifisch verstorbenen Frauen nahm die Erkrankung in jedem sechsten Falle ihren Ausgang von der Brustdrüse (Krebsgesellschaft des Landes NRW, 2001).

Abbildung 1: Lokalisationen von bösartigen Tumoren

(modifiziert nach: Krebsgesellschaft des Landes NRW, Registerbrief 2001)



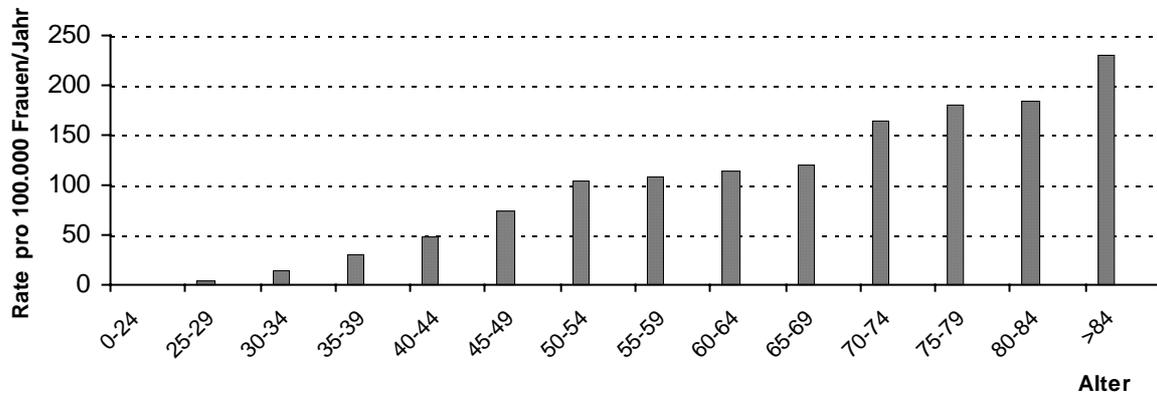
Erkrankungsalter

Die Hälfte aller Brustkrebserkrankungen tritt vor dem 63. Lebensjahr auf. Bereits in der dritten Lebensdekade werden erste bösartige Neubildungen beobachtet, danach erfolgt ein steiler Anstieg mit einem Sprung zu Beginn der 7. Lebensdekade (Abbildung 2).

Abbildung 2: Jährliche Neuerkrankungsrate (siehe nächste Seite)

Abbildung 2: Jährliche Neuerkrankungsrate

(modifiziert nach: Krebsgesellschaft des Lands NRW, Registerbrief 2001)



*Die Zahlen geben die durchschnittliche Neuerkrankungsrate im Regierungsbezirk Münster für die Jahre 1994 bis 1998 je 100.000 Frauen wieder (n= 7.126).

Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom Lebensalter

Aus den Daten des Krebsregisters lässt sich die Wahrscheinlichkeit errechnen, innerhalb eines bestimmten Lebensabschnittes an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko steigt mit zunehmendem Lebensalter (Tabelle 1). Das Lebenszeitrisiko liegt für eine Frau, ausgehend von einer mittleren Lebenserwartung von knapp 80 Jahren, bei 1 zu 8 oder etwa 13% (Schouten et al., 1994).

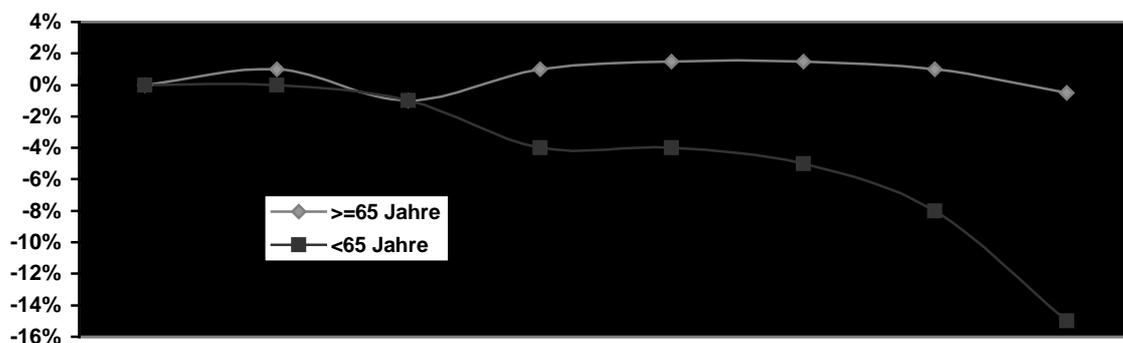
Tabelle 1: Erkrankungsrisiko in verschiedenen Lebensaltern

<u>Altersperiode</u>	<u>Erkrankungsrisiko</u>
vom 20. bis 34. Lebensjahr	1:700
vom 35 bis 44. Lebensjahr	1:134
vom 45. bis 54. Lebensjahr	1:52
vom 55. bis 64. Lebensjahr	1:43
<u>vom 65. bis 74. Lebensjahr</u>	<u>1:35</u>
vom 0. bis 80. Lebensjahr	1:8

Entwicklung der Sterberate

Im Zeitraum von 1990 bis 1999 verstarben in jedem Jahr konstant etwa 18.000 Frauen an Brustkrebs. Berücksichtigt man jedoch die Altersverteilung der Bevölkerung, so fällt ein Rückgang der Sterberate in der Gruppe der unter 65-Jährigen um insgesamt 15% auf. Die entsprechende Rate bei den über 65-Jährigen zeigt keinen eindeutigen Trend (Abbildung 3). Die Grafik zeigt die zeitliche Veränderung der Sterblichkeit bei Brustkrebs in Prozent in den Jahren 1981 bis 1998 (Becker et al., 2001).

Abbildung 3: Entwicklung der Sterberate

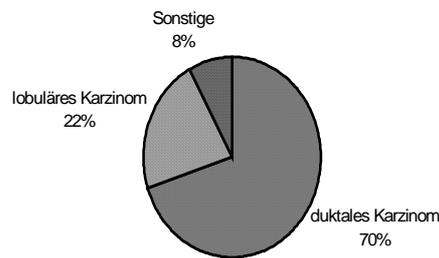


Histopathologische Verteilung

Zwischen 1994 und 1998 wurden 88% aller Brustkrebserkrankungen feingeweblich gesichert. Unter den histomorphologisch spezifizierten invasiven Karzinomen fanden sich zu 70% duktale Karzinome und zu 22% lobuläre Karzinome. Die verbliebenen 8% verteilten sich im Wesentlichen auf tubuläre, papilläre, medulläre und muzinöse Karzinome (Abbildung 4). Weniger als 3% der Karzinome wurden in einer nicht-invasiven Frühform diagnostiziert. Überwiegend handelt es sich hierbei um duktale Karzinome in situ (Krebsgesellschaft des Landes NRW, 2001).

Abbildung 4: Verteilung der Tumoren nach histomorphologischen Kriterien

(modifiziert nach: Krebsgesellschaft des Landes NRW, Registerbrief 2001)

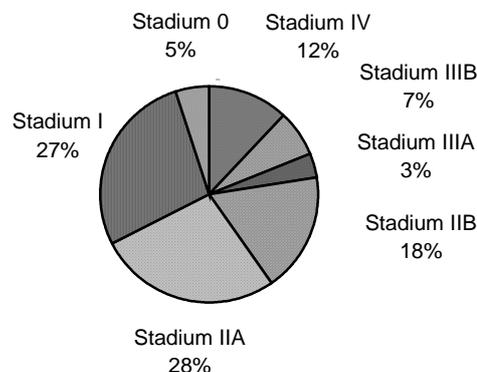


Prognose in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium

Die Prognose der Patientinnen hängt in erster Linie vom Stadium zum Diagnosezeitpunkt ab (Abbildung 5). Der wichtigste Prognosefaktor im lokalisierten Stadium ist der Befall der axillären Lymphknoten. Etwa 30-40% der Patientinnen weisen zum Diagnosezeitpunkt einen Lymphknotenbefall auf. Sie gehören damit nicht zu den günstigen Stadien 0 und I nach UICC (TisN0M0 bzw. T1N0M0), deren 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate fast dem einer altersentsprechenden Vergleichsgruppe entspricht. In diesen Stadien beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate etwa 80% gegenüber 83% bei der Kontrollgruppe. Im metastasierten Stadium IV beträgt die 10 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lediglich 10% (Engel et al., 1998). Die durchschnittliche 10-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aller Patientinnen beträgt in der Bundesrepublik Deutschland etwa 73% und entspricht damit dem europäischen Durchschnitt (Schön et al., 1999).

Abbildung 5: Verteilung der Erkrankungsstadien zum Diagnosezeitpunkt

(modifiziert nach: Krebsgesellschaft des Landes NRW, Registerbrief 2001)



Konsensuskonferenz in St. Gallen 2001

Die folgenden Definitionen und Therapieempfehlungen basieren auf den Veröffentlichungen der 7. Internationalen Konsensuskonferenz zur adjuvanten Behandlung des primären Brustkrebses in St. Gallen, Schweiz (Goldhirsch et al., 2001, Tabelle 2).

Tabelle 2: Definition der beiden Risikogruppen für Patientinnen mit Brustkrebs

(nach den Kriterien der 7. Internationalen Konsensuskonferenz, St. Gallen, 2001)

Risikogruppe	Kriterien
geringes Risiko	kein Lymphknotenbefall Rezeptor positiv zusätzlich <u>alle</u> der folgenden Parameter: pT \leq 2cm, G1, Alter \geq 35Jahre
hohes Risiko	jeder Lymphknotenbefall Rezeptor negativ Rezeptor positiv <i>und</i> zusätzlich <u>einer</u> der folgenden Parameter: pT>2cm, G>1, Alter<35Jahre

*Abkürzungen: ER- Östrogenrezeptor, PR- Progesteronrezeptor, pT- pathologische TumorgroÙe (maximaler Tumordurchmesser), G- histologischer und/oder nuklearer Malignitätsgrad

Die wichtigsten Faktoren zur Risikoabschätzung sind der Nodalstatus und die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Je mehr Lymphknoten befallen sind, desto höher ist das Risiko der Patientin, aber auch der absolute Nutzen einer adjuvanten systemischen Therapie. Bei fehlendem Lymphknotenbefall bestimmen die patho-morphologische TumorgroÙe, der Malignitätsgrad, das Alter bei Diagnosestellung und der Rezeptorstatus die Prognoseabschätzung.

Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie

Therapieempfehlungen für Patientinnen mit geringem Risiko

Im Gegensatz zur vorhergehenden Konsensuskonferenz können nun auch Patientinnen mit einem Risiko von weniger als 10% innerhalb von 10 Jahren (minimales Risiko) eine adjuvante systemische Therapie erhalten: Zur Reduktion ipsi- und kontralateraler Mammakarzinome können diese bei positivem Rezeptorstatus mit dem Anti-Hormon Tamoxifen behandelt werden (Tabelle 3). Patientinnen mit negativen Lymphknotenstatus werden nicht antihormonell therapiert (Fisher et al., 1998). Der Schwellenwert, bei dem ein Tumor als potenziell Hormon-sensibel gewertet wird, wurde von 10% auf 1% gesenkt, da auch Tumoren mit niedrigem positiven Rezeptoranteil von einer antihormonellen Therapie profitieren können (Harvey et al., 1999).

Therapieempfehlungen für Patientinnen mit hohem Risiko

a): Rezeptor negativ

Die adjuvante systemische Chemotherapie wird für alle Rezeptor-negativen Patientinnen (Östrogen- und Progesteron-Rezeptor negativ) mit hohem Risiko empfohlen (Tabelle 3).

b): Rezeptor positiv

Die antihormonelle Therapie bildet die Basis jeder systemischen adjuvanten Therapie bei Rezeptor-positiven Tumoren (positiven Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor). Bei postmenopausalen Patientinnen wird entweder eine antihormonelle Therapie allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt (Tabelle 3). Bei prämenopausalen Patientinnen kann Tamoxifen durch eine Ovarablation (oder durch ein GnRH-Analogon, beispielsweise Goserelin, Zoladex®) ersetzt oder ergänzt werden. Bei einer besonders ungünstigen Konstellation sollte die Therapie noch durch eine Chemotherapie erweitert werden.

Tabelle 3: Adjuvante Therapie für Patientinnen mit operablen Brustkrebs in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

	Rezeptor positiv		Rezeptor negativ	
	prämenopausal	postmenopausal	prämenopausal	postmenopausal
geringes Risiko: Lk negativ	Tamoxifen keine Therapie	Tamoxifen keine Therapie	-----	-----
hohes Risiko: Lk negativ	Ovarablation (oder GnRH-Analogon) + Tamoxifen [+/- Chemo]	Tamoxifen Chemo + Tamoxifen	Chemotherapie	Chemotherapie
hohes Risiko: Lk positiv	Chemo + Tamoxifen [+/- Ovarablation (oder GnRH-Analogon)] Ovarablation (oder GnRH-Analogon)	Chemo + Tamoxifen oder Tamoxifen	Chemotherapie	Chemotherapie

Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die Art und Dosis der adjuvanten Chemotherapie richtet sich nach dem Risikoprofil der Patientin. Bei fehlendem Befall der axillären Lymphknoten wird nach der Konsensuskonferenz in St. Gallen 2001 eine Kombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) empfohlen. Diese Therapie erfolgt in sechs Kursen in Intervallen von 28 Tagen (Goldhirsch et al., 2001). Alternativ werden Anthracyclin-haltige Therapien mit vier Kursen Adriamycin und Cyclophosphamid (AC) oder Epirubicin und Cyclophosphamid (EC) appliziert. Viele Zentren favorisieren bei Patientinnen mit bis zu drei befallenen axillären Lymphknoten ebenfalls diese Schemata (Breast Cancer Disease Site Group, 1999). Anthracyclin-haltige Therapien sind geringfügig wirksamer als CMF-Regime, allerdings auch toxischer. (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1999). Besonders gefürchtet ist die Kardiotoxizität. Anthracycline sollten aus diesem Grund nicht simultan zur Bestrahlung verabreicht werden, sondern sequenziell (Hoogenraad et al., 1992). Bei mehr als drei positiven Lymphknoten und anderen Risikosituationen werden Anthracyclin-haltige Therapien, gefolgt von CMF, angewandt. Üblich sind beispielsweise vier Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von drei Zyklen CMF (Preiß et al., 2000).

Schemata zur adjuvanten Chemotherapie:

a): Guter Allgemeinzustand, maximal 3 befallene Lymphknoten

CMF (6Zyklen)

Cyclophosphamid	100mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Methotrexat	40mg/m ²	i.v.	Tag 1+8
5-Fluorouracil	600mg/m ²	i.v.	Tag 1+8

Wiederholung Tag 29 (Preiß 2000; Breast Cancer Disease Site Group, 1999)

AC/EC (4 Zyklen, Normaldosis)

Adriamycin (Epirubicin)	60mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	600mg/m ²	i.v.	Tag 1

Wiederholung Tag 29 (Preiß et al., 2000),

Wiederholung Tag 21 (Breast Cancer Disease Site Group, 1999)

b): Guter Allgemeinzustand, mehr als 3 befallene axilläre Lymphknoten

EC (4 Zyklen Hochdosis, gefolgt von 3 Zyklen CMF)

Epirubicin	90mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	600mg/m ²	i.v.	Tag 1

Wiederholung Tag 29 (Preiß et al, 2000)

Radiotherapie

Bestrahlungsdosis

Die Frage nach der optimalen Dosierung der postoperativen Bestrahlung ist noch offen. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, 1999) empfiehlt nach brusterhaltender Operation die Bestrahlung der Mamma und der Thoraxwand mit Photonen eines Linearbeschleunigers bis zu einer Gesamtdosis von 50.0Gy bis 50.4Gy. Fünfmal wöchentlich werden 6-8MV Photonenstrahlen in Einzeldosen von 1.8-2.0Gy eingestrahlt. In besonderen Fällen kann auch eine niedrigere Gesamtdosis gewählt werden, jedoch sollten 45Gy im Zielvolumen nicht unterschritten werden. Es werden opponierende Felder mit Keilfiltern verwendet. Auch ein Kobaltgerät mit 80cm Fokus-Achs-Abstand ist geeignet. Üblicherweise erfolgt eine lokale Dosiserhöhung (Boost) mit Elektronen über ein direktes Feld. Die Einzeldosis beträgt ebenfalls 1.8Gy-2.0Gy. Die Höhe der Boostdosis ist abhängig vom Resektionsrand: Sie beträgt bei tumorfreien Rändern 10Gy, bei nicht sicher tumorfreien 10-16Gy und bei positiven Rändern 16Gy-20Gy (Tabelle 4). Der Operateur sollte allerdings immer einen tumorfreien Resektionsrand (R0) anstreben, gegebenenfalls durch Nachresektion oder Mastektomie. Eine Bestrahlung mit einer Boost-Dosis von mehr als 10Gy sollte nur bei erhöhtem Operationsrisiko oder Ablehnung der Operation durch die Patientin erfolgen. Sie ist mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate in Form von narbigen Indurationen und Fibrosen behaftet (Tabelle 5).

Tabelle 4: Empfehlungen zur Boostdosis in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Resektionsrand	Abstand Tumor-Resektionsrand*	Boostdosis
R0-Resektion	>5mm	10Gy
nicht sicher tumorfrei	2-5mm	10Gy-16Gy
R1-Resektion	<2mm	16Gy-20Gy

*Definition nach Schmidt-Ulrich, 1989

Tabelle 5: Brusterhaltende Operation und Nachbestrahlung im Vergleich zur alleinigen brusterhaltenden Operation in den Stadien I und II

Autoren	Anzahl der Patientinnen		Behandlungsmodalität	Parameter	Lokalrezidivrate*		Überlebensrate**	
	RT	keine RT			RT	keine RT	RT	keine RT
Fisher et al., 1995	567	570	Mastektomie, Lumpektomie +/- RT (50Gy/25Fraktionen)	Lokalrezidiv; 12-J Überlebensrate	Lk neg: 5% Lk pos.: 12%	32% 41%	gesamt: 62%	60%
Clark et al., 1992	416	421	Lumpektomie +/- RT (40Gy/16 Fraktionen + Boost 12,5Gy)	Rezidiv; 4-J Überlebensrate	Lk neg: 5,5%	25,7%	92%	91%
Liljgren et al., 1994	184	197	Lumpektomie +/- RT (54Gy/27Fraktionen)	Lokalrezidiv; 5-J Überlebensrate	Lk neg: 2,3%	18,4%	91%	90%
Veronesi et al., 1993	299	280	Quadrantektomie +/- RT (50Gy/25 Fraktionen + Boost 10Gy)	Lokalrezidiv; 4-J Überlebensrate	Lk neg: 0,3%	8,8%	keine Daten	keine Daten

*die Verringerung der Lokalrezidivrate war in allen Untersuchungen signifikant p<0,001.

**die Erhöhung der Überlebensrate war in keinem Fall signifikant

Zielvolumen und Bestrahlungstechnik

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt, die gesamte Brustdrüse mit einem Sicherheitssaum von 2cm einschließlich der Thoraxwand zu bestrahlen. Es sollten opponierende Felder unter Einsatz von Keilfiltern verwendet werden. Die kraniale Grenze der tangentialen Bestrahlungsfelder verläuft möglichst durch den medialen Anteil des 2. Interkostalraumes. Dosierte wird auf einen Referenzpunkt, der in der Brustmitte mindestens 2cm unter der Haut zu wählen ist. Die Dosisinhomogenität innerhalb des Zielvolumens in einer zweidimensionalen Planungsschicht sollte bei Verwendung einer Photonenstrahlung +/- 5% nicht übersteigen. Das Boost-Zielvolumen umfasst das Tumorbett und wird über ein direktes Stehfeld mit Elektronen geeigneter Energie (6-10MV) bestrahlt. Der Referenzpunkt für die Dosisangabe liegt im Maximum der Tiefendosisverteilung. Das Zielvolumen soll mindestens von der 80%-Isodose umschlossen werden (AWMF, 1999).

Operation

Brusterhaltende und ablativ Operationstechniken

Je nach Befund wird eine Tumor-Operation entweder brusterhaltend oder ablativ und dann meist im Sinne einer modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) durchgeführt. Die operative Behandlung des Mammakarzinoms orientiert sich dabei in erster Linie an der Größe des Primärtumors und an seiner Größenrelation zur operierten Brust. Ein ungünstiges Verhältnis von Tumordurchmesser und Brustgröße gilt als relative Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie. Eine ablativ Therapie ist meist bei mehr als 3cm Durchmesser notwendig (Tabelle 6). Weitere relative Kontraindikationen sind eine vorausgegangene Mastektomie der Gegenseite und eine Makromastie. Brusterhaltende Operationen erzielen in diesen Fällen unbefriedigende kosmetische Ergebnisse. Alternativ bietet sich eine Mastektomie mit gleichzeitiger oder späterer Rekonstruktion der Brust an. Dabei hat die Rekonstruktion keinen Einfluss auf die Prognose der Patientin.

Tabelle 6: Absolute Kontraindikationen zu einer brusterhaltenden Therapie

- multizentrische Karzinome
- diffuse maligne Mikrokalzifikationen in der Mammographie
- ausgedehnte Infiltration von Haut und Muskulatur
- inflammatorisches Karzinom
- Morbus Paget
- Schwangerschaft
- Ablehnung einer Nachbestrahlung
- unvollständige Tumorentfernung durch Nachresektion
- qualitativ unzureichende Nachsorge

Werden die genannten Kontraindikationen berücksichtigt, so erzielen alleinige Mastektomie oder brusterhaltende Therapie plus Nachbestrahlung die gleichen Langzeitüberlebensraten (Fisher et al., 1995.; van Dongen et al., 1992; Veronesi et al., 1981). Falls möglich, sollte die schonendere brusterhaltende Therapie mit Nachbestrahlung durchgeführt werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich von brusterhaltender Operation und Nachbestrahlung mit alleiniger Mastektomie

Autoren	Behandlungsmodalität	mittlere Nachbeobachtungszeit	Überlebensrate BET + RT vs Mastektomie	
Fisher et al., 1995	Mastektomie, Lumpektomie +/- RT (50Gy/25)	12 Jahre	62%*	62%*
Van Dongen et al., 1992	Mastektomie, BET + RT (50Gy/25 + 25Gy Boost)	8 Jahre	77%*	79%*
Veronesi et al., 1981	Mastektomie, Quadrantektomie + RT (50Gy/25 + Boost 10Gy)	7 Jahre	83%*	84%*

*: nicht signifikante Unterschiede

BET: brusterhaltende Therapie,

RT: Radiotherapie

Axilladisektion und Sentinel-Lymphonodektomie

Die Axilladisektion ist unabdingbarer Bestandteil des operativen Vorgehens (Mirsky et al., 2001). Den operativen Standard der axillären Lymphonodektomie stellt derzeit die Resektion von Level I und II dar (Tabelle 8). Nur bei Tumorbefall im Level II sollte auch Level III reseziert oder bestrahlt werden. Eine exakte pathologische Klassifikation setzt die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten voraus (Eiermann et al., 1998). Dieser Grundsatz wird neuerdings durch die Sentinel-Lymphonodektomie aufgeweicht. Durch präoperative Injektion eines Markers wird der „erste“ axilläre Lymphknoten identifiziert. Die histologische Untersuchung dieses Wächterlymphknotens lässt Rückschlüsse auf das Risiko eines axillären Lymphknotenbefalles zu. Bei Tumorfreiheit des Lymphknotens kann gegebenenfalls auf eine komplette Lymphonodektomie verzichtet werden. Die Sentinel-Lymphonodektomie ist allerdings noch nicht etabliert und Bestandteil klinischer Studien (Hsueh et al., 2000; Morrow et al., 1999).

Tabelle 8: Operationstechnische Einteilung der axillären Lymphknoten*:

Level I:	Lymphknoten lateral und kaudal	des Musculus pectoralis minor
Level II:	Lymphknoten unterhalb	des Musculus pectoralis minor
Level III:	Lymphknoten medial und kranial	des Musculus pectoralis minor

*Sack, Bestrahlungsplanung, 1998, 167-177

Zeitliche Abstände zwischen Operation, Chemotherapie und Bestrahlung

Der optimale Abstand zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn ist noch ungeklärt. Recht und Mitarbeiter zeigten 1991 bei 295 Patientinnen mit Lymphknotenbefall, dass ein Intervall von mehr als 16 Wochen zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn das Lokalrezidivrisiko verdreifacht (Recht et al., 1991). Die Breast Cancer Disease Site Group (BCDSG) empfiehlt den Beginn der Radiotherapie, sobald die Wundheilung abgeschlossen ist, spätestens aber zwölf Wochen postoperativ (Whelan et al., 2001). Des weiteren ist die Reihenfolge von Bestrahlung und Chemotherapie strittig. Generell gilt: Chemotherapie und Bestrahlung sind umso wirksamer, je früher sie beginnen. Simultane Konzepte haben den Vorteil, dass sowohl die lokoregionäre als auch die systemische Therapie ohne Verzögerung begonnen werden können. Doch werden stärkere Akutreaktionen und Spät komplikationen beobachtet. Bei sequenziellen

Konzepten sollte zunächst mit der Chemotherapie begonnen werden. Die Sequenz von Chemotherapie und Bestrahlung resultiert in längeren krankheitsfreien Intervallen und in geringeren Lokalrezidivraten (Recht et al., 1996). Bestrahlungskonzepte in Verbindung mit anthracyclinhaltigen Chemotherapien werden aufgrund der erhöhten Toxizität im Allgemeinen sequenziell verabreicht (Hoogenraad et al., 1992).

Hormonelle Therapie

Bestimmung des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptor- (PR) Status

Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptor- (PR) Status sind als Prognosefaktoren für die Überlebenszeit und das Ansprechen auf eine adjuvante Hormontherapie beim Karzinom der weiblichen Brust gesichert (Goldhirsch et al., 1995). Die Rezeptoren liegen im gesunden Gewebe als überwiegend zellkernständige Makromoleküle vor. Etwa 10.000 Östrogen- und 50.000 bis 100.000 Progesteron-Rezeptor-Moleküle befinden sich in der Zelle. Diese Moleküle bilden mit den spezifischen Hormonen Rezeptor-Komplexe, die dann ihre wachstums-stimulierende Wirkung über hormonsensitive Elemente entfalten (Clark et al, 1992). Aus der stimulierenden Wirkung der Östrogene auf Rezeptor-positive Tumoren lässt sich ableiten, dass ein Entzug von Östrogenen das Tumorwachstum hemmt. Aus dieser Erkenntnis heraus wurden Therapiemethoden entwickelt, die entweder die Östrogenproduktion hemmen (funktionelle Ovarablation, Aromatasehemmer) oder deren Wirkung auf den Tumor verhindern (Antiöstrogene).

Die absolute Rezeptorkonzentration wirkt sich auf die Prognose aus. Ein Progesteron-Gehalt größer als 50fmol/mg Gewebsprotein wirkt sich günstiger auf die Prognose aus als ein geringerer Wert (Clark et al., 1983). Durch neuere Untersuchungen wurde allerdings eine Subgruppe identifiziert, deren Gesamtüberlebensrate mit einer höheren Östrogenrezeptor-Konzentration paradoxerweise sinkt. Diese Subgruppe setzt sich aus Patientinnen unter 60 Jahren mit negativen axillären Lymphknoten und Östrogenrezeptorkonzentrationen oberhalb von 300fmol/mg Gewebsprotein zusammen. Ihr Gesamtüberleben ist deutlich niedriger als das einer Vergleichsgruppe mit negativem Östrogenrezeptor-Status (Struse et al., 2000).

Antiöstrogene (Tamoxifen®)

Antiöstrogene leisten bei Rezeptor-positiven Patientinnen einen wesentlichen Beitrag in der adjuvanten Therapie. Sie bewirken eine Proliferationshemmung des Tumors. Mittel der Wahl unter den Antiöstrogenen ist Tamoxifen. Bei positiven Rezeptorstatus wird Tamoxifen täglich in einer Dosierung von 20mg über 5 Jahre eingenommen. Tamoxifen unterdrückt durch kompetitive Bindung am Östrogenrezeptor die Bildung der wachstumsfördernden Faktoren TGF- α (transforming growth factor α) und IGF (insulin like growth factor) und führt weiter zur Produktion des wachstumhemmenden Faktors TGF- β . Da Tamoxifen der Proliferationsstimulation durch Östrogen entgegenwirkt, wird es auch als Anti-Hormon bezeichnet. Diese Bezeichnung ist allerdings nicht ganz korrekt, da das Medikament auch noch eine restliche intrinsische Wirkung besitzt.

Die Fünfjahres-Rezidivrate über alle Altersgruppen kann durch Tamoxifen um 47% und die tumorspezifische Sterberate um 26% gesenkt werden. Postmenopausale Patientinnen profitieren stärker als prämenopausale. Auch die Rate an kontralateralen Mamma-Karzinomen, die bei duktalem Karzinomen 3-4% und bei lobulären Karzinomen 10-20% beträgt, wird um nahezu die Hälfte reduziert. Ein absoluter Nutzen ist noch 5 Jahre nach Beendigung der antihormonellen Therapie nachweisbar. Der positive Effekt kann durch die Kombination mit einer Chemotherapie noch gesteigert werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998). Der Nutzen der antihormonellen Therapie ist gegen das Risiko vermehrter Endometriumkarzinome abzuwägen. Das Risiko steigt unter Tamoxifen auf das 2 bis 4 fache gegenüber nicht therapierten Frauen an und beträgt 0,3 Prozent (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998). Aus diesem Grunde empfiehlt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bei nicht hysterektomierten Patientinnen eine jährliche gynäkologische Untersuchung. Zu Beginn der Therapie und bei Veränderung der Sehkraft sollten zusätzliche augenärztliche Untersuchungen erfolgen, da Tamoxifen zu einer Verschlechterung der Sehkraft führen kann (Arzneimittelkommission, 2001).

Funktionelle Ovarablation

Unter „Funktioneller Ovarablation“ versteht man die vorübergehende oder dauerhafte Suppression der Hormonbildung in den Eierstöcken. Die funktionelle Ovarablation erfolgt durch chirurgische Eingriffe, Bestrahlung oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga). Für prämenopausale, Rezeptor-positive Patientinnen stellt die funktionelle Ovarablation eine Alternative und eine Ergänzung zu Tamoxifen dar. Eine Ausschaltung der Ovarfunktion als Hauptbildungsort für Östrogene und Gestagene führt über eine verringerte Serum-Östrogenkonzentration zu einem verminderten Tumorwachstum bei Hormon abhängigen Tumoren. Es resultiert ein verbessertes Gesamtüberleben (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1996). Aufgrund der ergänzenden Wirkmechanismen ist eine Kombination aus einem GnRH-Analogen und einem Anti-Hormon sinnvoll. Die Kombination aus dem GnRH-Analogen Goserelin (Zoladex®) und dem Anti-Hormon Tamoxifen führt bei prämenopausalen Patientinnen zu einem längeren krankheitsfreien Intervall als die jeweiligen Einzeltherapien (Klijn et al., 2001). Dieser Effekt kann durch eine Chemotherapie selbst bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall nicht weiter gesteigert werden (International Breast Cancer Study Group, 2001). Bislang weist die Expertenkommission der Konsensuskonferenz in St. Gallen allerdings ausdrücklich darauf hin, dass in der adjuvanten Situation bei der Kombination aus GnRH-Analoga und Tamoxifen noch *keine* Empfehlung besteht, auf eine zusätzliche Chemotherapie zu verzichten (Goldhirsch et al., 2001).

Aromatasehemmer

Selektive Aromatasehemmer (z. B. Anastrozol, Letrozol) unterdrücken die Umwandlung (Aromatisierung) von Androstendion zu Östron und vermindern dadurch die Östrogenproduktion. Ältere nicht selektive Aromatasehemmer hemmen gleichzeitig auch die Produktion von Gluko- und Mineralkortikoiden, so dass eine Substitution mit Kortison (z.B. Prednison) erforderlich ist. Ihre Gabe ist daher nicht mehr indiziert. Es werden heute nur noch selektive Aromatasehemmer verordnet. Diese besitzen zusätzlich einen hemmenden Effekt auf die intratumorale Aromatase. Dadurch wird die Östrogensynthese auch in den Tumorzellen selbst unterbunden.

Die Aromatisierung wird um mehr als 95% gedrosselt und die Plasma-östrogenspiegel werden um mehr als 80% gesenkt (Novartis Pharma, 2002). Häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen und Ödeme.

Bislang wurden Aromatasehemmer lediglich nach Versagen der primären Tamoxifen-Therapie als „Second-Line“-Therapie eingesetzt. Die uneingeschränkte Anwendung der Antiöstrogene als „First-Line“-Therapie muss heute überdacht werden. In der „First-Line“-Therapie metastasierter Patientinnen wurden in randomisierten Studien die Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol gegenüber Tamoxifen bei postmenopausalen Patientinnen verglichen und zeigten übereinstimmend signifikant höhere Ansprechraten und längere progressionsfreie Zeiten (Buzdar et al., 2000; Mouridsen et al., 2000). Allerdings steht eine Bewertung des Gesamtüberlebens noch aus. In allen publizierten Studien wurden für die Aromatasehemmer geringere Raten an thromboembolischen Ereignissen berichtet. Aufgrund dieser Daten wurden Anastrozol und Letrozol für die „First-Line“-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Bei prämenopausalen Patientinnen gilt noch die Kombination aus Tamoxifen und GnRH-Analogen als Therapie der Wahl. Hier wird die Kombination aus Aromatasehemmer und GnRH-Analogen erst als „Second-Line“-Therapie eingesetzt (Kuhn et al., 2001).

Gestagene

Gestagene drosseln die Östrogenrezeptorsynthese und hemmen direkt die Steroidhormonsynthese in den Nebennieren und in den Ovarien. Dadurch wird sowohl die Östrogenproduktion gedrosselt als auch die Wirkung der Östrogene vermindert. Über diese Mechanismen wird das Tumorwachstum gebremst. Die Ansprechrate nach Therapieversagen von Tamoxifen beträgt bei Megestrolazetat 6% bis 16% und ist damit etwas kleiner als die Ansprechrate von Aromatasehemmern (10%-24%, Dombernowsky et al., 1998). Diese Therapieform ist allerdings nebenwirkungsreich und wird mit einer hohen Anzahl kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse erkaufte. Daher werden Gestagene erst nach dem Einsatz anderer hormoneller Therapieverfahren verabreicht. Die übliche Tagesdosis beträgt dann 160mg Megestrolazetat oder 500-1000mg Medroxyprogesteronazetat.

Immuntherapie (Trastuzumab)

Etwa ein Viertel aller Mammakarzinome weist eine Überexpression des Her-2/neu (c-erbB-2)-Rezeptors auf und ist damit potenziell einer Antikörpertherapie zugänglich. Die Überexpression des Her-2/neu-Rezeptors zeigt eine signifikante Korrelation zur Hormonrezeptornegativität, zu undifferenzierten Tumoren und zu einer hohen Proliferationsrate. Diese Patientinnen profitieren nur wenig von einer Tamoxifen-Therapie oder CMF-Chemotherapie (Carlomagno et al., 1996). Einige Autoren raten deswegen bei Her-2/neu Überexpression primär zu einer anthracyclinhaltigen Chemotherapie (Paik et al., 2000). Eine Überexpression geht mit einer insgesamt schlechteren Prognose einher.

Seit August 2000 ist der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Trastuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter Antikörper, der selektiv an die extrazelluläre Domäne des Human Epidermal Growth Factor Rezeptors 2 (HER2) bindet. Der Antikörper wird aus den Zellen des Ovars des Chinesischen Hamsters gewonnen. Die empfohlene Initialdosis beträgt 4 mg/kg Körpergewicht Herceptin®, die Erhaltungsdosis 2 mg/kg Körpergewicht. Die Behandlung mit Herceptin® sollte wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt werden. Die Ansprechrate in einem selektiven Patientenkollektiv mit einer Überexpression des Her-2/neu (c-erbB-2)-Rezeptors beträgt bei einer Herceptin®-Monotherapie 15%. In Kombination mit dem Chemotherapeutikum Paclitaxel (Taxol®) kann die Ansprechrate auf 56% gesteigert werden und hält durchschnittlich 37 Wochen an (Colbeigh et al., 1998; Salmon et al., 1998). Nach der Konsensuskonferenz in St. Gallen 2001 sollte diese Therapie allerdings nur im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden (Goldhirsch et al., 2001).

Nachsorge

Die Nachsorge beginnt mit dem Ende der Primärtherapie. Ziele der Nachsorge sind Verlängerung der Überlebenszeit und Erhöhung der Lebensqualität. Um diese Ziele zu erreichen, wurde bereits 1995 auf einer Konsensuskonferenz in Berlin ein Nachsorgeplan entworfen, der noch heute Gültigkeit besitzt (Hellriegel et al., 1995). Nach der Primärbehandlung eines Mammakarzinoms muss für einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren mit einer erneuten Tumormanifestation gerechnet werden. In seltenen Fällen tritt das Rezidiv aber auch erst nach 20 Jahren und später auf. Folglich sollte die Dauer der Nachsorge nach primär kurativer Therapie mindestens 10 Jahre betragen (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF), 1999). Nach der „Richtlinie Strahlenschutz“ ist auch der Radioonkologe neben dem Operateur oder dem internistischen Onkologen zur Nachsorge der von ihm behandelten Patienten verpflichtet. Gegenstand der Nachsorge sind Anamnese, körperliche Untersuchung, Aufklärung der Patientin und Anleitung zur monatlichen Selbstuntersuchung. Apparativ durchzuführende Untersuchungen sind jährliche Mammographien beider Brüste. In den ersten drei Nachsorgejahren sollte die betroffene Seite nach brusterhaltender Operation allerdings in kürzeren Abständen halbjährlich mammographiert werden. Nachsorgetermine werden von der Patientin innerhalb der ersten 2 Jahre vierteljährlich, danach halbjährlich wahrgenommen. Ab dem 6. Jahr wird dann die Nachsorge im Rahmen der jährlichen Krebsfrüherkennung weitergeführt.

In prospektiven, randomisierten Studien wurde nachgewiesen, dass eine Nachsorge mit zusätzlichen routinemäßigen Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen des Thorax, Skelettszintigrammen, Sonographien der Leber und Laboruntersuchungen kein längeres Gesamtüberleben nach fünf Jahren erbrachte (Del Turco et al., 1994). Lediglich die als krankheitsfrei empfundene Zeit wurde durch die frühere Metastasendiagnose verkürzt. Daher sollten weitere diagnostische Schritte lediglich bei konkretem Verdacht oder bei klinischem Befund veranlasst werden.

Patienten und Methoden

Es werden die Behandlungsergebnisse von 120 Patientinnen analysiert, die zwischen September 1988 und April 1992 nach brusterhaltender Operation eines invasiven duktales Mammakarzinoms mit intraduktaler Wachstumskomponente eine simultane adjuvante Radiochemotherapie mit Mitoxantron (Novantron®) erhalten hatten. Die Daten wurden zwischen dem 1. Juli 2000 und dem 31. Januar 2001 erhoben.

Brusterhaltende Operation

Alle Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Das Axilla-Clearing erfasste die Level I-III. Voraussetzung für die Aufnahme in die Analyse war die histologisch vollständige Resektion (R0) des Tumors. Die Operationen wurden in der Abteilung für Senologie der Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf, Krankenhaus Gerresheim, durchgeführt. Die Operationsverfahren variierten zwischen Quadrantektomie mit Axillaclearing und anschließender Radiotherapie (QUART-Technik), „Wide-Excision“, Tumorektomie, Segmentresektion und Kombinationen der einzelnen Verfahren (Tabelle 9).

Tabelle 9: Operationsmethoden*

	Anzahl	Prozent [%]
QUART-Technik	95	79,0
Tumorektomie	14	12,0
Wide-Excision	10	8,3
Segmentresektion	9	7,5
späteres Axillaclearing	9	7,5
Nachresektion	7	5,8
Rubin'sche Amputationsplastik	3	2,5
angleichende Reduktionsplastik	5	4,2
Reduktionsplastik nach Meyer oder Mc Kissoc	5	4,1
Mastopexie	12	10,0

*Doppelnennungen möglich

Chemotherapie mit Mitoxantron (Novantron®)

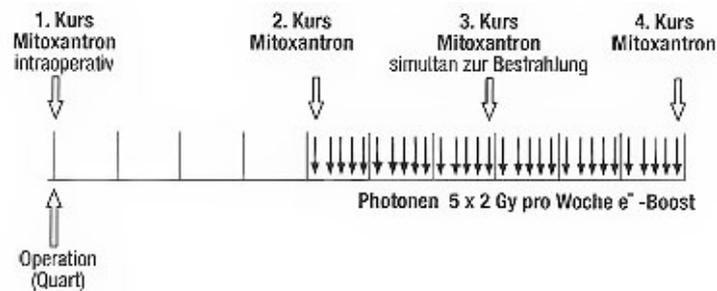
Mitoxantron (Novantron®) gehört zu den synthetischen Anthracendionen. Zugelassen ist Mitoxantron zur Chemotherapie des Mammakarzinoms, einschließlich fortgeschrittener Erkrankungen mit lokalen und / oder Fernmetastasen. Weitere Indikationsgebiete sind Non-Hodgkin-Lymphome, akute Leukämien des Erwachsenen, Blastenschübe der chronisch-myeloischen Leukämie sowie das fortgeschrittene und hormonresistente Prostata-Karzinom. Mitoxantron interkaliert mit der DNS und ruft darüber hinaus Quervernetzungen innerhalb und zwischen den DNS-Strängen hervor. Die Substanz führt zu einer Blockierung des Zellzyklus in der G2-Phase mit einer Zunahme an zellulärer RNS und Polyploidie.

Es wurden vier Kurse Mitoxantron (Novantron®) in einer Dosierung von 12,5mg/m² verabreicht. Die adjuvante Chemotherapie wurde in Anlehnung an die Nissen-Meyer-Studie (Nissen-Meyer et al., 1978) intra- oder perioperativ eingeleitet. Weitere Kurse folgten simultan zur Strahlentherapie: Der zweite Kurs wurde mit Beginn der Strahlentherapie, der dritte Kurs nach 30 Gy und der vierte Kurs wurde nach 56Gy bzw. 60Gy appliziert (Abbildung 6).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie erfolgte in individueller, rechneroptimierter Technik. Die Zielvolumendosis betrug 50Gy für die gesamte Mamma, bezogen auf die 100% Isodose. Anschließend erhielt das ehemalige Tumorbett einen Boost mit Elektronen geeigneter Energie (6-10MeV) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 60Gy. Bei Multifokalität wurde nach 50Gy über eine reduzierte Tangente bis 56Gy bestrahlt. Die Fraktionierung betrug in allen Fällen 5x2Gy wöchentlich (Abbildung 6). Die supraklavikuläre Region wurde nur bei Befall von mehr als 4 axillären Lymphknoten oder bei Befall von infra- oder supraklavikulären Lymphknoten bis zu einer Dosis von 50Gy in gleicher Fraktionierung bestrahlt. Die Mammaria-interna Lymphknotenkette wurde bei Patientinnen mit medialem Tumorsitz in das Zielvolumen eingeschlossen. Die Axilla wurde nicht bestrahlt.

Abbildung 6: Behandlungsprotokoll der vorliegenden Untersuchung



Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit begann mit dem Abschluss der Bestrahlungsserie simultan zur letzten Novantrongabe. Das Ende des Beobachtungszeitraumes wurde durch das Todesdatum oder die letzte ärztliche Untersuchung festgelegt. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate bei einer Patientin, die kurz nach Therapieende an ihrem Tumorleiden verstarb. Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 144 Monate mit einem Mittelwert von 107 Monaten (8 Jahre und 11 Monate). Die Standardabweichung betrug 28,4 Monate.

Die aktuellen Daten der Krankenakten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf wurden verwendet. Patientinnen, Angehörige, Hausärzte und Gynäkologen wurden schriftlich befragt und bei Unklarheiten telefonisch kontaktiert. Konnten keine aktuellen Daten erhoben werden, wurden die verfügbaren Befunde ausgewertet und die Patientinnen für die Folgezeit zensiert.

Patientencharakteristik

Voraussetzung für den Eintritt in die prospektive Untersuchung:

1. Tumorextirpation im Gesunden (R0)
2. Brusterhaltendes Operationsverfahren
3. Simultane Radio-Chemotherapie mit Mitoxantron

Bei unseren Patientinnen handelte es sich um eine Risikogruppe. Diese wäre nach den damaligen Kriterien durch eine Mastektomie behandelt worden. Die Patientinnen lehnten eine Ablatio aber meist aus ästhetischen Gründen ab und wurden daher brusterhaltend operiert. Anschließend erfolgte die simultane Radiochemotherapie.

Risikokriterien:

1. Intraduktales (IDC) oder infiltrierendes duktales Wachstum
2. Multizentrische Lokalisation (MZ)
3. T3- /T4- Tumoren (T3/T4)
4. Befall von mehr als vier axillären Lymphknoten (>4Lk+)
5. Zweizeitiges operatives Vorgehen (2xOP)

Intraduktales (IDC) oder duktales Wachstum

Bei infiltrierenden duktales Karzinomen fanden Harris und Mitarbeiter eine signifikante Erhöhung der Lokalrezidive, wenn prominente intraduktale Komponenten und schlecht differenzierte Nuclei vorhanden waren (Harris et al., 1985). Bei den Patientinnen mit diesen Kriterien wurden 37% Lokalrezidive beobachtet im Vergleich zu 8% bei denen, die diese Kriterien nicht erfüllten. Weitere Studien zeigten, dass die Erhöhung der Lokalrezidivrate abhängig ist vom Anteil des intraduktalen Wachstums (Recht et al., 1986, 1988).

Zwei Ursachen für die schlechte Kontrollraten der intraduktalen Karzinome werden diskutiert:

1): *Neigung zur Multizentrität*

Daraus ergeben sich Schwierigkeiten, die Resektionsränder hinsichtlich der Tumorfreiheit zu beurteilen.

2): *Verminderte Durchblutung der Milchgänge*

Eine verminderte Durchblutung der Milchgänge bedingt eine erhöhte Strahlenresistenz.

Multizentrische Tumoren (MZ)

Ein multizentrischer Befall gilt als ungünstiges Prognosekriterium und stellt eine Kontraindikation für eine brusterhaltende Operation dar (Fisher et al., 1995; Lagios et al., 1981).

T3- /T4- Tumoren (T3/T4)

Schon seit 1966 ist bekannt, dass eine direkte Korrelation zwischen Tumorgöße und Lokalrezidivrate besteht (Donegan et al., 1966). Bislang konnte lediglich nachgewiesen werden, dass bei einer Tumorgöße bis zu 3cm zwischen Mastektomie und brusterhaltender Operation keine Unterschiede bezüglich der Überlebensraten vorhanden sind. Bei T3- und T4- Tumoren fehlte bisher dieser Nachweis.

Befall von mehr als vier axillären Lymphknoten (>4Lk+)

In der NSABP-06-Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall eine *alleinige* Chemotherapie die lokale Kontrollrate nach brusterhaltender Operation nicht verbessert. Allerdings wurde die lokale Kontrollrate durch eine *kombinierte* Radiochemotherapie deutlich erhöht. Die wichtigsten Faktoren zur Risikoabschätzung sind der Nodalstatus und die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Je mehr Lymphknoten befallen sind, desto höher ist das Risiko der Patientin, aber auch der absolute Nutzen einer adjuvanten systemischen Therapie. Bei Patientinnen mit mehr als vier positiven axillären Lymphknoten ist nach dem heutigen Kenntnisstand eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Kursen Adriamycin und Cyclophosphamid bzw. Epirubicin und Cyclophosphamid (AC/EC) unabhängig vom Menopausenzustand effektiv

(Levine et al., 1992). Zur Verminderung der lokoregionären Rezidivrate wurden bei Befall von mehr als vier axillären Lymphknoten (>4Lk+) zusätzlich die supraklavikulären Lymphknoten bis 50Gy bestrahlt.

Zweizeitiges operatives Vorgehen (2xOP)

Nach einer erweiterten Biopsie ohne Entfernung des Tumors im Gesunden wird ein brusterhaltendes Verfahren vermieden. In den meisten Fällen erfolgt dann die Mastektomie.

Das Merkmal intraduktales bzw. duktales Wachstum wurde von allen 120 Patientinnen erfüllt. 16 Patientinnen (13,3%) wurden zweizeitig operiert. 23 (19,2%) hatten mehr als 4 positive Lymphknoten. Multizentrisches Wachstum, definiert als das Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten, fand sich bei 26 Patientinnen (21,7%). 6 (5,0%) hatten T3/T4-Tumoren. Hiervon war ein Tumor (0,8%) dem Stadium T3 und fünf Tumoren (4,2%) dem Stadium T4 zuzuordnen.

71 Patientinnen (59,2%) erfüllten neben dem Kriterium der intraduktalen bzw. duktales Wachstumskomponente ein weiteres Merkmal. Bei 6 Patientinnen (5,0%) waren zwei weitere Kriterien erfüllt und bei einer Patientin (0,8%) waren drei zusätzliche Kriterien vorhanden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Eintrittskriterien von 71 Patientinnen, die neben dem Merkmal der intraduktalen bzw. duktales Wachstumskomponente noch ein weiteres Kriterium erfüllten

	2x OP	> 4LK+	MZ*	T3/T4	Summe
[n]	16	23	26	6	71
[%]	13,3	19,2	21,7	5,00	59,2

*: multizentrisches Wachstum

Altersverteilung bei Diagnosestellung

Eine Patientin (0,8%) war jünger als 30 Jahre. 18 Patientinnen (15,0%) waren zwischen 31 und 40 Jahre und 44 (36,7%) waren zwischen 41 und 50 Jahre alt. 37 (30,8%) gehörten der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren an und 15 (12,5%) der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren. Fünf (4,2Prozent) waren älter als 70 Jahre. Die jüngste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 29, die älteste 76 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 51,1 Jahren mit einer Standardabweichung von 9,8 Jahren (Tabelle 11).

Tabelle 11: Altersverteilung der Patientinnen bei Diagnosestellung

Alter (Jahre)	Anzahl	Prozent
<30	1	0,8
31-40	18	15,0
41-50	44	36,7
51-60	37	30,8
61-70	15	12,5
>70	5	4,2
Summe	120	100,0

Tumorlokalisation

Bei 26 Patientinnen (21,7%) lag zum Diagnosezeitpunkt ein multizentrisches Wachstum, bei 94 (78,3%) ein unizentrisches Wachstum vor. Ein beidseitiger Tumorbefall fand sich in keinem Falle. Die rechte Brust war bei unizentrischen Tumoren in 43 Fällen (45,7%), die linke Brust in 51 Fällen (54,3%) betroffen. Bei den multizentrischen Tumoren waren 18 (69,2%) in der rechten Brust und 8 (30,8%) in der linken Brust lokalisiert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Quadrantenzuordnung der unizentrischen Tumoren

	oben außen	unten außen	oben innen	unten innen	zentral	Summe
[n]	48	13	21	7	5	94
[%]	51,1	13,8	22,4	7,4	5,3	100

Menopausenstatus

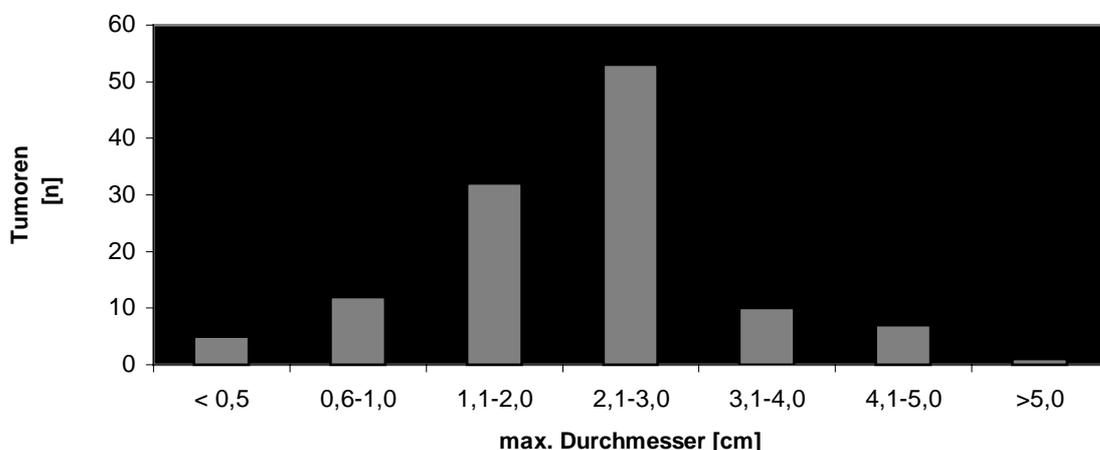
Der Menopausenstatus aller Patientinnen wurde zum Diagnosezeitpunkt bestimmt: 50 (41,7%) befanden sich in der Praemenopause, 5 (4,2%) in der Perimenopause und 65 (54,1%) in der Postmenopause.

Tumorgröße und Lymphknotenbefall

Abbildung 7 zeigt die Größenverteilung von 120 Tumoren. Fünf (4,2%) waren kleiner als 0,5cm, 12 (10,0%) lagen zwischen 0,6 und 1,0cm und 32 (26,7%) zwischen 1,1 und 2,0cm im Durchmesser. 53 Patientinnen (44,2%) hatten Tumoren von 2,1 bis 3,0cm und 10 (8,3%) hatten Tumoren von 3,1 bis 4,0cm im Durchmesser. 7 weitere (5,8%) wiesen Durchmesser von 4,1 bis 5,0cm auf. Lediglich ein Tumor (0,8%) war größer als 5,0cm (Abbildung 7).

Abbildung 7:

Verteilung der Tumoren in Abhängigkeit vom maximalen Durchmesser [n=120]



Unizentrische Tumoren und Lymphknotenbefall

Von 120 Patientinnen hatten 94 (78,3%) ein unizentrisches und 26 (21,7%) ein multizentrisches Tumorwachstum (Tabelle 13). Von den 94 uni-zentrischen Tumoren waren drei (3,2%) kleiner als 0,5cm. Alle drei waren frei von Lymphknotenmetastasen. 11 Tumoren (11,7%) hatten Durchmesser von 0,6 bis 1,0cm. In dieser Gruppe wiesen zwei (18,2%) axilläre Lymphknotenmetastasen auf. 26 Tumoren waren 1,1 bis 2,0cm groß. Hier hatten 9 (34,6%) einen Lymphknotenbefall. Bei 38 Patientinnen (40,4%) fanden sich Tumoren von 2,1 bis 3,0cm Größe, bei 16 (42,1%) wurde ein positiver Lymphknotenbefund erhoben. Weitere 10 Tumoren (10,6%) waren 3,1 bis 4,0cm groß. 6 (60,0%) wiesen axilläre Metastasen auf. Von den fünf Tumoren (5,3%) mit 4,1 bis 5,0cm Durchmesser entwickelten zwei Metastasen in den axillären Lymphknoten. Ein Tumor war größer als 5,0cm. Bei dieser Patientin fanden sich keine Lymphknotenmetastasen.

Tabelle 13: Anzahl der befallenen Lymphknoten in Abhängigkeit von der Tumorgröße bei den unizentrischen Tumoren

Tumorgröße [cm]	Anzahl axillärer Lymphknotenmetastasen				Gesamtzahl
	0	1-3	4-10	>10	
<0,5	3	0	0	0	3 (3,2%)
0,6-1,0	9	1	1	0	11 (11,7%)
1,1-2,0	17	7	1	1	26 (27,7%)
2,1-3,0	22	8	7	1	38 (40,4%)
3,1-4,0	4	1	5	0	10 (10,6%)
4,1-5,0	3	1	1	0	5 (5,3%)
>5,0	1	0	0	0	1 (1,1%)
Gesamtzahl	59	18	15	2	94 (100%)

Multizentrische Tumoren und Lymphknotenbefall

Tabelle 14 zeigt die Anzahl der befallenen Lymphknoten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe bei den multizentrischen Tumoren. Von den 26 Tumoren waren 2 (7,7%) kleiner als 0,5cm. Beide hatten keinen axillären Lymphknotenbefall. Bei einer Patientin (3,8%) lag die TumorgroÙe zwischen 0,6 und 1,0cm. Bei Ihr waren 7 Lymphknoten positiv. In 3 von 6 Fällen (50,0%) mit Tumoren zwischen 1,1 und 2,0cm fanden sich axilläre Metastasen. Bei 8 von 15 Tumoren (53,3%) zwischen 2,1 und 3,0cm lag ein axillärer Lymphknotenbefall vor. Zwei weitere (7,7%) hatten Durchmesser zwischen 4,1 und 5cm. In beiden Fällen waren die axillären Lymphknoten negativ (Tabelle 14).

Tabelle 14: Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe bei den multizentrischen Tumoren

TumorgroÙe [cm]	Anzahl axillärer Lymphknotenmetastasen				Gesamtzahl
	0	1-3	4-10	>10	
<0,5	2	0	0	0	2 (7,7%)
0,6-1,0	0	0	1	0	1 (3,8%)
1,1-2,0	3	2	1	0	6 (23,1%)
2,1-3,0	7	5	3	0	15 (57,7%)
3,1-4,0	0	0	0	0	0 (0,0%)
4,1-5,0	2	0	0	0	2 (7,7%)
>5,0	0	0	0	0	0 (0,0%)
Gesamtzahl	14	7	5	0	26 (100%)

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgte nach dem TNM-System und nach der Klassifikation des American Joint Committee (AJC). Die Verteilung der Patientinnen auf die einzelnen Stadien ist in den Tabellen 15 und 16 dargestellt. Mit Ausnahme von zwei Fällen, deren Tumoren histologisch als Carcinoma in situ klassifiziert wurden, zeigten alle übrigen ein invasives Karzinom. Beide Carcinomata in situ hatten eine extensive intraduktale Komponente und damit ein erhöhtes lokales Rezidivrisiko.

Tabelle 15: Stadieneinteilung von 120 Patientinnen nach der TNM-Klassifikation

	Tis	T1	T2	T3	T4	Summe
N0	2	31	36	1	3	73
N1	0	14	23	0	2	39
N2	0	1	7	0	0	8
Summe	2	46	66	1	5	120

Tabelle 16: Stadieneinteilung der Patientinnen nach der AJC-Klassifikation

	0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	Summe
[n]	2	31	50	24	8	5	0	120
[%)	1,7	25,8	41,7	20,0	6,7	4,2	0	100,1

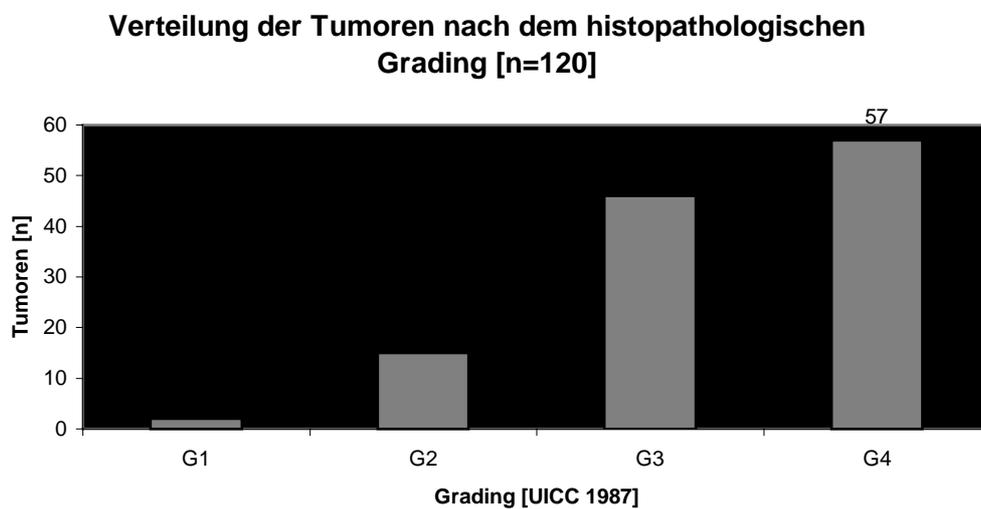
Malignitätsgrad

Das Grading unterteilt die Tumoren nach der histopathologischen Differenzierung:

- G1** = gut differenziert
- G2** = mäßig differenziert
- G3** = schlecht differenziert
- G4** = anaplastisch

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der 120 Tumoren nach dem histopathologischen Grading entsprechend der UICC-Klassifikation von 1987. Zwei Patientinnen (1,7%) hatten gut differenzierte Tumoren (G1). 15 Tumoren (12,5%) wurden als G2 und 46 (38,3%) wurden als G3 eingestuft. Die größte Anzahl von 57 Tumoren (47,5%) war anaplastisch (G4).

Abbildung 8:



Hormon-Rezeptorstatus

Bei 94 Patientinnen (78,3%) wurde der Steroidhormon-Rezeptorstatus durch das Institut für Onkologische Chemie der Universität Düsseldorf bestimmt. Eine Konzentration <10 fmol/mg zeigte einen sicher negativen Rezeptorstatus an; ein Wert >20 fmol/mg entsprach einem sicher positiven Befund. Zwischen 10 fmol/mg und 20 fmol/mg wurde der Rezeptorstatus als fraglich positiv angesehen (Tabelle 17). Heute gelten bereits Werte oberhalb von 10 fmol/mg als sicher positiv. Deswegen haben wir bei unseren weiteren Untersuchungen die fraglich positiven Befunde den sicher positiven Befunden zugeordnet: 5 Tumoren (5,32%) mit fraglich positiven Progesteron-Rezeptorstatus und 20 Tumoren (21,3%) mit fraglich positiven Östrogen-Rezeptorstatus wurden jeweils der sicher positiven Rezeptorgruppe zugeordnet.

<10 fmol/mg:	sicher negativ
>10 fmol/mg:	fraglich positiv
>20 fmol/mg:	sicher positiv

Tabelle 17: Hormonrezeptorstaus aller 120 Patientinnen

	ER negativ	ER positiv	Summe	PR negativ	PR positiv	Summe	ER u./o. PR positiv
[n]	26	68	94	24	70	94	77
[%]	27,7	72,3	100	25,5	74,5	100	81,9

Somit wurden 68 Tumoren (72,3%) als Östrogen-Rezeptor positiv und 26 (27,7%) als Östrogen-Rezeptor negativ bewertet. 70 Tumoren (74,5%) waren Progesteron-Rezeptor positiv und 24 (25,5%) Progesteron-Rezeptor negativ. In dieser Studie waren 77 von 94 Patientinnen (81,9%) Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor positiv („Rezeptor positiv“), 17 (18,1%) waren negativ.

Proliferationsaktivität (Ki-67)

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Onkologische Chemie der Universität Düsseldorf wurde bei 67 von 120 Patientinnen (55,8%) die Proliferationsaktivität durch Ki-67 bestimmt. Die Proliferationsaktivität wurde unterteilt in:

<15%	geringe Aktivität
15-25%	mittlere Aktivität
≥25%	hohe Aktivität

Proliferationsaktivität (Ki-67) von 67 Tumoren

Bei 26 Patientinnen (38,8%) lag eine geringe Proliferationsaktivität vor. Eine mittlere Proliferationsaktivität fand sich bei 31 Tumoren (46,3%). In 10 Fällen (14,9%) wurde eine hohe Proliferationsaktivität gemessen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Proliferationsaktivität (Ki-67) von 67 Tumoren

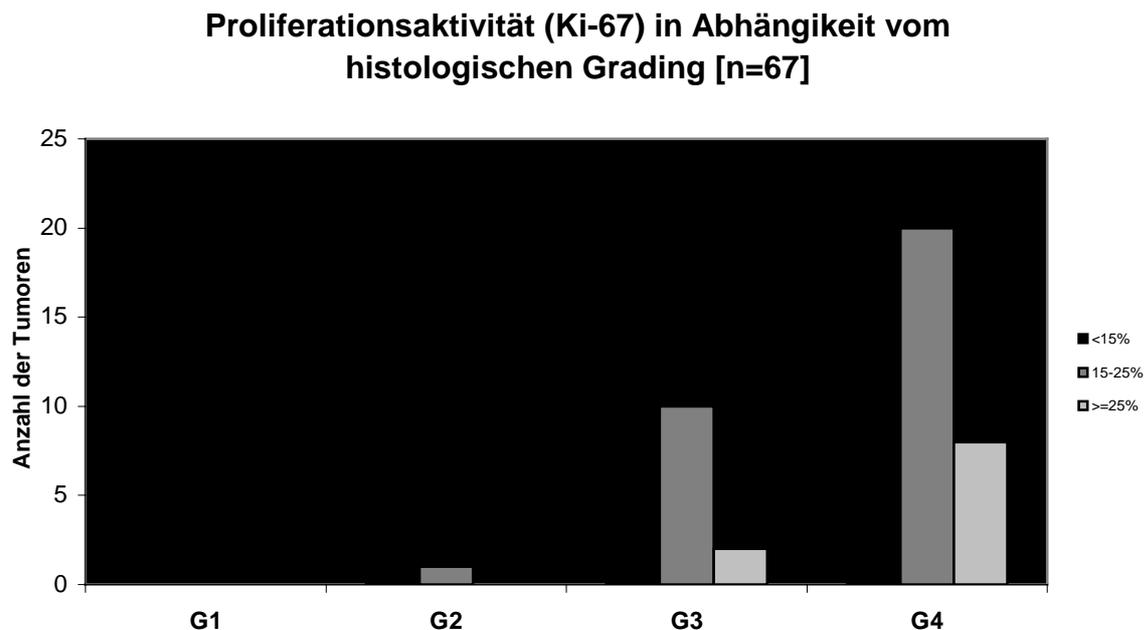
Ki-67	<15%	15-25%	≥25%	Summe
[n]	26	31	10	67
[%]	38,8	46,3	14,9	100

Proliferationsaktivität (Ki-67) und Grading

In Abbildung 9 ist die Proliferationsaktivität in Abhängigkeit vom histologischen Grading in absoluten Zahlen dargestellt. Bei 4 Tumoren, die histologisch gut differenziert (G1) waren, wurde keine Proliferationsaktivität Ki-67 ermittelt. Bei 7 (46,7%) von 15 mäßig differenzierten Tumoren (G2) wurde Ki-67 bestimmt: Ein Tumor wies eine mittlere Aktivität auf, 6 hatten eine niedrige Aktivität. Bei 20 (43,5%) der 46 schlecht differenzierten Tumoren (G3) wurden ebenfalls die Proliferationsaktivitäten gemessen. Zwei zeigten eine hohe, 10 eine mittlere und 8 eine niedrige Aktivität. Bei 40

anaplastischen Tumoren (70,2%) wurde die Proliferationsaktivität bestimmt: 8 hatten eine hohe Proliferationsaktivität, 20 eine mittlere und 17 eine niedrige Ki-67 Aktivität (Abbildung 9).

Abbildung 9:



Proliferationsaktivität und Hormon-Rezeptorstatus

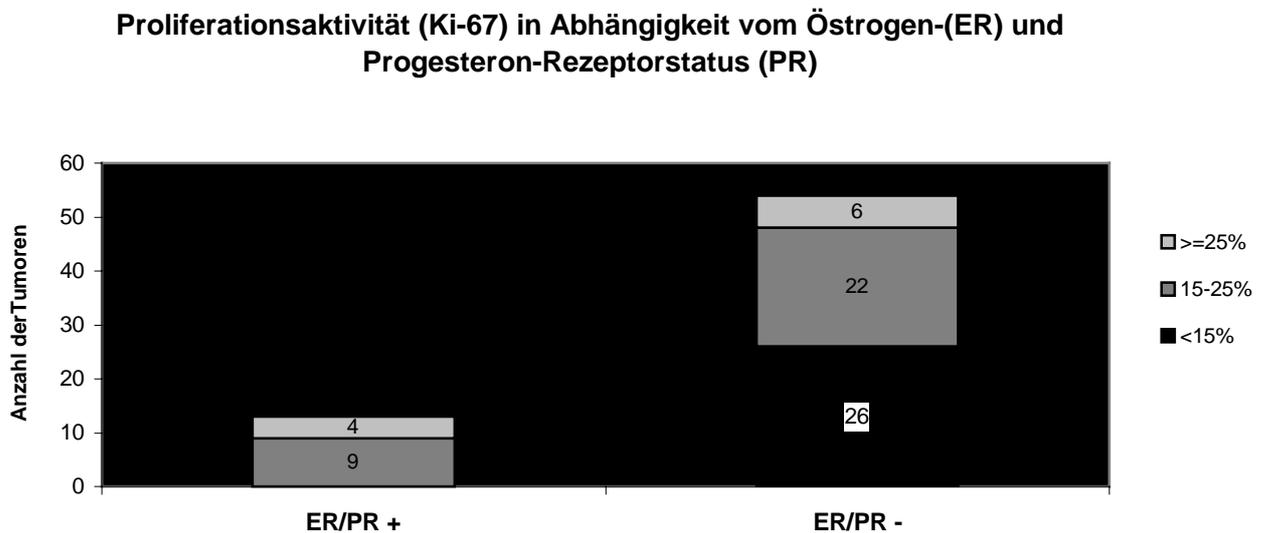
Bei 94 Patientinnen (78,3%) wurden die Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren bestimmt. Die Ki-67 Proliferationsaktivität wurde bei 67 Patientinnen (55,8%) ermittelt. Bei allen Patientinnen mit gemessener Ki-67 Aktivität ist auch der Steroidrezeptorstatus bekannt. Von 94 Patientinnen hatten 70 (74,4%) einen positiven Progesteron-Rezeptorstatus, 68 (72,3%) wiesen einen positiven Östrogen-Rezeptorstatus auf. Beide Gruppen zusammen ergaben 77 Rezeptor-positive (81,9%) von 94 untersuchten Tumoren. Sieben (7,4%) waren nur Östrogen positiv, neun (9,6%) waren nur Progesteron positiv. 26 der Rezeptor-positiven Tumoren (33,8%) hatten eine niedrige Proliferationsaktivität von weniger als 10%. Bei 23 Rezeptor-positiven Tumoren (28,6%) lag die Aktivität im mittleren Bereich zwischen 10 und 29%, 6 (7,8%) gehörten in die Gruppe mit hoher Proliferationsaktivität von

mehr als 30%. Bei 23 Rezeptor-positiven Tumoren (29,9%) wurde die Aktivität nicht bestimmt.

17 Tumoren (14,2%) waren Rezeptor-negativ. Eine niedrige Proliferationsaktivität hatte kein Tumor. Neun (52,9%) wiesen eine mittlere Aktivität auf, 4 (23,5%) gehörten in die Gruppe mit hoher Proliferationsaktivität. Bei vier weiteren wurde Ki-67 nicht bestimmt (Abbildung 10).

Nach der Konsensuskonferenz von 1998 in St.Gallen galt der immunhistochemische Hormon-Rezeptorstatus als positiv, wenn der Östrogen-Rezeptorstatus und/oder der Progesteron-Rezeptorstatus einen Anteil positiver Zellen von mehr als 10% zeigte. In der folgenden Konferenz 2001 wurden die Grenzen auf jeweils 1% erniedrigt. Da im Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraum noch die alten Bestimmungen galten, wurden die neuen Werte nicht berücksichtigt (Goldhirsch et al., 2001).

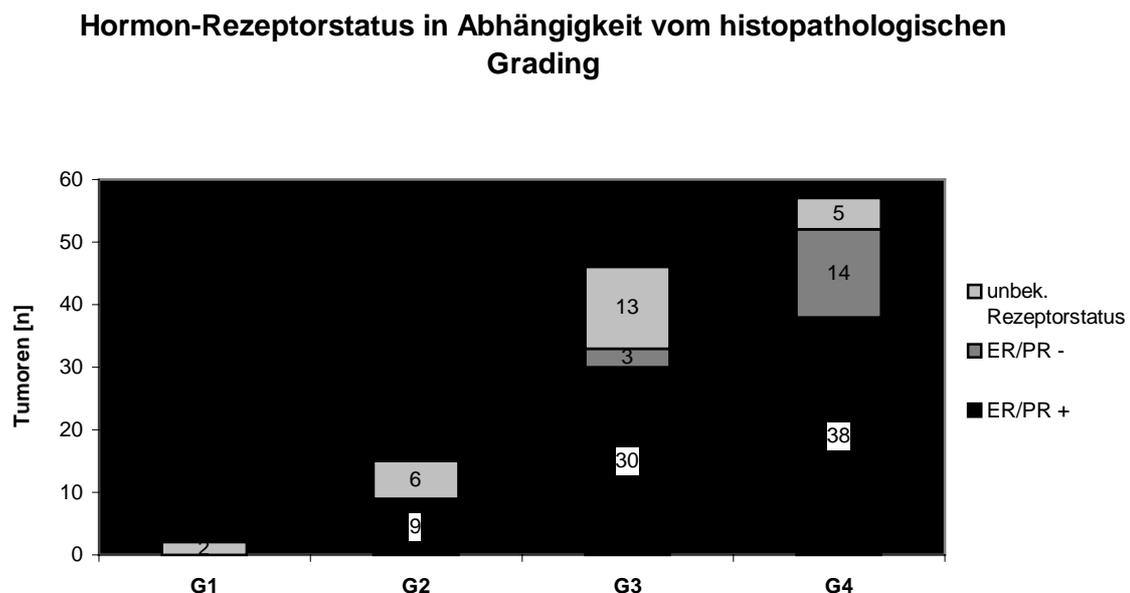
Abbildung 10:



Histopathologisches Grading und Hormon-Rezeptorstatus

Bei allen untersuchten 120 Patientinnen wurde das histopathologische Grading bestimmt. Der Steroidhormon-Rezeptorstatus wurde bei 94 Tumoren (78,3%) ermittelt. Bei 26 Tumoren (21,7%) war der Status nicht bekannt. Von 77 Rezeptor-positiven Tumoren (64,2%) waren 9 (11,7%) mäßig differenziert (G2), 30 (38,9%) schlecht differenziert (G3) und 38 (49,4%) anaplastisch (G4). 17 Tumoren (14,2%) wurden als Rezeptor-negativ eingestuft. Drei (17,6%) waren schlecht differenziert (G3) und 14 (82,4%) waren anaplastisch (G4). Kein Tumor mit negativen Hormon-Rezeptorstatus wies die histopathologischen Kriterien eines gut differenzierten (G1) oder mäßig differenzierten Tumors (G2) auf (Abbildung 11).

Abbildung 11:



Intraduktale Wachstumskomponente

Von den 120 untersuchten Tumoren zeigten 86 (71,7%) eine intraduktale Wachstumskomponente. Bei 57 Gewebsproben (47,5%) legte der Pathologe den Anteil der intraduktalen Komponente fest: 24 Tumoren (42,1%) hatten einen intraduktalen Anteil von weniger als 25%, bei 26 (45,6%) lag der Anteil bei 25% oder darüber. Eine extensive intraduktale Komponente (EIC) wurde bei 7 Tumoren (12,3%) gefunden. Bei einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) müssen mindestens 25% des Tumors aus intraduktalem Karzinomwachstum bestehen *und* das intraduktale Karzinom muss

eindeutig über die Grenzen des infiltrierenden Tumors hinaus oder in dem umgebenden Normalgewebe nachweisbar sein (Tabelle 19).

Tabelle 19: Darstellung der Tumoren mit bekanntem Anteil der intraduktalen Wachstumskomponente (IDC)

	<25% IDC	>25% IDC	EIC*	Summe
[n]	24	26	7	57
[%]	42,1	45,6	12,3	100

* extensive intraduktale Komponente

Zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Ergebnisse sind in Tabelle 20 die TNM- und die AJC-Klassifikation gegenübergestellt.

Tabelle 20: Vergleich der TNM-Klassifikation mit der AJC*-Klassifikation

*American Joint Committee

AJC-Klassifikation 0:	Tis N0 M0
AJC-Klassifikation I:	T1 N0 M0
AJC-Klassifikation IIA:	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
AJC-Klassifikation IIB:	T2 N1 M0 T3 N0 M0
AJC-Klassifikation IIIA:	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
AJC-Klassifikation IIIB:	T1 N3 M0 T2 N3 M0 T3 N3 M0 T4 N3 M0 T4 N2 M0 T4 N1 M0 T4 N0 M0

Ergebnisse

Überlebensraten

Die Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 106,8 Monaten (8 Jahre und 11 Monate), die maximale Beobachtungszeit lag bei 144 Monaten (12 Jahre). Die Standardabweichung des Mittelwertes betrug 28,4 Monate. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate (Abbildungen 12 und 13). Diese Patientin verstarb kurz nach Behandlungsabschluss an den Folgen ihrer zerebralen Metastasen. Sie hatte primär einen anaplastischen, Rezeptor-negativen Tumor im Stadium IIA.

Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aller 120 Patientinnen

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 20 Patientinnen (16,7%), davon 18 (90%) an Fernmetastasen und zwei (10%) interkurrent an kardiovaskulären Ursachen. Die 18 tumorbedingten Todesfälle ereigneten sich 16 bis 136 Monate nach Therapieende bei einem Mittelwert von 62 Monaten und einer Standardabweichung von 34 Monaten. Somit betragen die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 84,61% und die krankheits-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit 85,61%. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Methodik von Kaplan-Meier für einen Zeitraum von 10 Jahren berechnet (Tabellen 21 und 22).

Tabelle 21: Lokalrezidivfreiheit, Rezidivfreiheit, Gesamtüberlebensrate und tumorspezifische Überlebensrate

Nachbeobachtungszeit	5 Jahre	10 Jahre
Lokalrezidivfreiheit	94,8%	87,2%
Rezidivfreiheit	88,3%	77,5%
Gesamtüberlebensrate	90,8%	84,6%
Tumorspezifische Überlebensrate	90,8%	85,6%

Abbildung 12: Gesamtüberlebensrate aller 120 Patientinnen

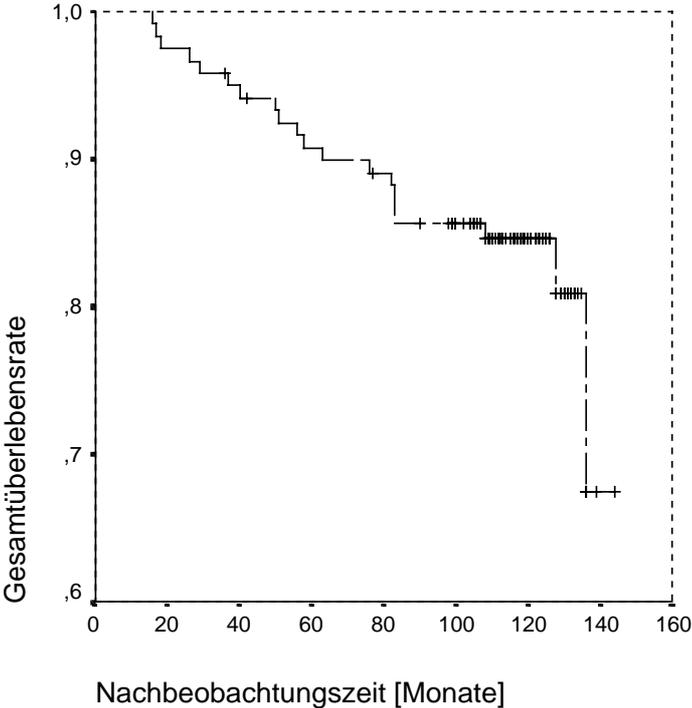


Abbildung 13: Tumorspezifische Überlebensrate aller 120 Patientinnen

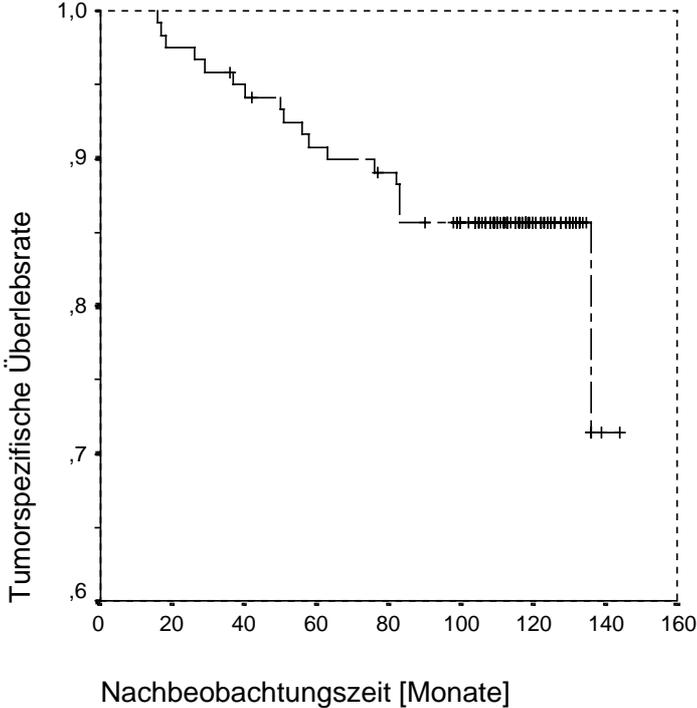


Tabelle 22: Daten aller 18 am Tumor verstorbenen Patientinnen (15%)

Alter [Jahre]	Menopausen-Status	Stadium			Malignitätsgrad (G)	Rezeptor-Status		KI-67 -Status [%]	Mitoxantron Resistenz [%]	Lokal-Rezidiv [Monate]*	Fernmetastasen [Monate]*	Exitus letalis [Monate]*
		T	N	M		AJCC	ER					
31	prae	T2	N1bii	M0	4	neg	pos			nein	36	58
37	prae	T2	N1	M0	3	neg	neg	0,14	0,67	nein	n. bek.	56
37	prae	T2	N1biii	M0	3	pos	pos			nein	81	83
39	prae	T1	N1bii	M0	3	pos	pos	0,7		nein	n. bek.	63
43	prae	T1	N0	M0	3	n. bek.	n. bek.			nein	n. bek.	76
44	post	T2	N0	M0	4	pos	pos	0,18		nein	n. bek.	50
47	prae	T2	N0	M0	3	n. bek.	n. bek.			nein	n. bek.	37
49	prae	T2	N0	M0	4	neg	neg			nein	5	16
49	post	T2	N1	M0	4	pos	pos			nein	n. bek.	82
50	peri	T2	N2	M0	4	neg	pos	0,3	0,65	nein	27	29
50	post	T4	N1bii	M0	4	pos	pos	0,05		nein	46	51
51	peri	T2	N1bii	M0	4	pos	neg			nein	24	26
54	post	T1	N0	M0	3	n. bek.	n. bek.			15	15	17
54	post	T2	N0	M0	4	neg	neg	0,8		nein	n. bek.	136
55	post	T2	N2	M0	4	neg	neg			9	12	18
60	post	T1c	N2	M0	4	pos	pos	0,1	0,22	nein	22	40
60	post	T2	N1bii	M0	4	pos	pos	0,12		nein	73	83
63	post	T2	N0	M0	4	pos	pos	0,05		nein	35	83

*: nach Primärtherapieende

Interkurrente Todesfälle

Zwei Patientinnen verstarben interkurrent an Herz-Kreislauf-Versagen. Die jüngere war zum Diagnosezeitpunkt 61 Jahre alt, sie verstarb rezidivfrei 9,0 Jahre später im Alter von 70 Jahren. Bei dieser Patientin wurde primär ein Stadium T1N1M0 (IIA) diagnostiziert. Die ältere verstarb ebenfalls rezidivfrei 10 Jahre und 8 Monate nach Diagnosestellung eines Tumors im Stadium T1N0M0 (I) im Alter von 76 Jahren (Tabelle 23).

Tabelle 23: Interkurrente Todesfälle

Alter [Jahre] zum Diagnosezeitpunkt	TNM-Stadium	AJC-Stadium	Beobachtungszeit [Monate]	Rezidiv	Alter [Jahre] zum Sterbezeitpunkt	Ursache
66	T1N0M0	I	128	nein	76	HKV*
61	T1N1M0	IIA	108	nein	70	HKV*

*HKV: Herz-Kreislauf-Versagen

Lokalrezidive, Fernmetastasierung und Zweitkarzinome

36 Patientinnen (25%) entwickelten einen Progress der Erkrankung im Sinne eines Lokalrezidivs und/oder einer Fernmetastasierung. Bei drei weiteren (2,5%) entstanden Zweitkarzinome.

Lokalrezidive:

Bei zwölf Patientinnen (10,0%) trat ein Lokalrezidiv innerhalb des 10-Jahreszeitraumes nach Primärtherapie auf. Das mittlere Intervall betrug 68,3 Monate mit einer Standardabweichung von 39,3 Monaten. Bei drei Patientinnen mit Lokalrezidiv (25,0%) entwickelten sich im Laufe der Erkrankung Fernmetastasen, in deren Folge zwei von ihnen (66,6%) verstarben. Eine Patientin mit Lokalrezidiv entwickelte ein metachrones Zweitkarzinom der kontralateralen Brust (Tabelle 24, Abbildung 14).

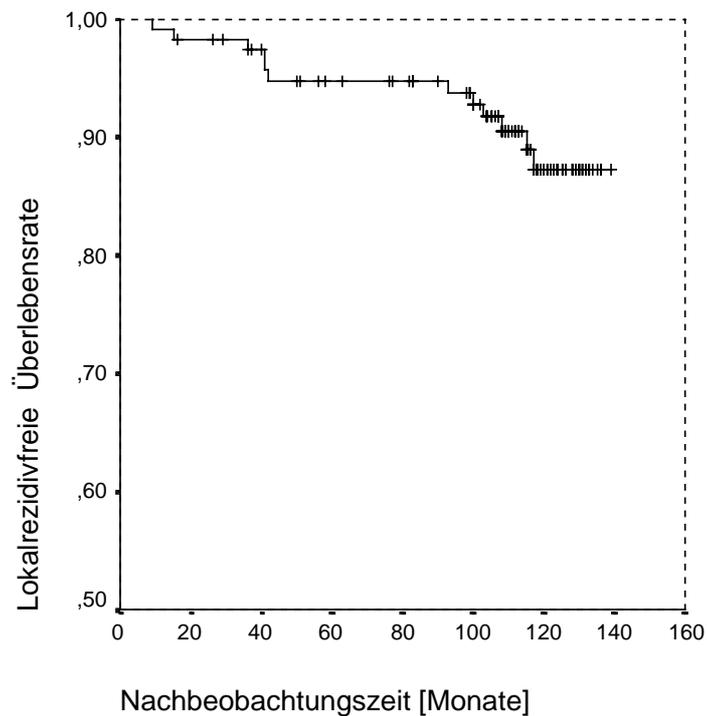
Tabelle 24: Charakteristika von 12 Patientinnen mit Lokalrezidiv

Alter [Jahre]	Menopausen-Status	Stadium			Malignitäts-Grad (G)	Rezeptor-Status		KI-67-Status [%]	Mitoxantron-Resistenz [%]	Lokal-Rezidiv [Monate]*	Fern-metastasen [Monate]*	Exitus-letalis [Monate]*	Nach-beobachtungs-zeit*
		T	N	M		AJC	ER						
55	post	T2	2	0	4	IIA	neg	neg		9	12	18	18
54	post	T1	0	0	3	I	n. bek.	n. bek.		15	15	17	17
49	post	T2	0	0	4	IIA	neg	neg	0,65	36	56**		128
53	post	T1	0	0	2	I	n. bek.	n. bek.		41			117
61	post	T1	0	0	1	I	n. bek.	n. bek.		41			109
55	post	T2	2	0	4	IIIA	neg	neg	0,25	42			42
42	prae	T1b	1bii	0	3	IIA	pos	pos		93			125
44	prae	T2	1bii	0	3	IIB	neg	pos	0,83	100	132		144
44	prae	T1	0	0	4	I	pos	pos		103			113
52	post	T2	1bii	0	3	IIB	pos	pos		108			110
62	post	T2	0	0	4	IIA	pos	pos	0,02	115			118
37	prae	T1	1bii	0	4	IIA	neg	neg	0,25	117			126

*: Monate nach Primärtherapieende

** : laut histopathologischem Befund keine Fernmetastase, sondern ein Zweitkarzinom der kontralateralen Brust. Behandlung durch Ablatio, Pat. gegen Ende des Untersuchungszeitraumes unauffällig. Diese Patientin wird in der Statistik als Zweit-Ca, nicht als Fernmetastase geführt.

Abbildung 14: Lokalrezidivfreie Überlebensrate aller Patientinnen



Zweitkarzinome:

Zweitkarzinome traten in drei Fällen (2,5%) auf. Im Einzelnen waren dies: Ein Adeno-Karzinom des Rektum, ein Adeno-Karzinom der Lunge und ein kontralateraler Tumor der Brustdrüse. Der kontralaterale Tumor wurde vom Pathologen als Zweittumor und nicht als Rezidiv angesehen. Bei diesen Patientinnen konnte bei Abschluss des Beobachtungszeitraumes kein Lokalrezidiv und keine Fernmetastasierung festgestellt werden. Die Zweitkarzinome traten nach 103, 108 und 117 Monaten auf.

Fernmetastasen:

Bei 25 Patientinnen (20,8%) entstanden Fernmetastasen (Tabelle 25). Zwei hatten gleichzeitig ein Lokalrezidiv. Am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes lebten noch 8 (32%). Das mittlere Zeitintervall bis zum Auftreten von Fernmetastasen betrug 57,4 Monate mit einer Streuung von 5 bis 132 Monaten. In 7 Fällen (28,0%) konnte der genaue Zeitpunkt des Auftretens der Fernmetastasen nicht bestimmt werden.

Tabelle 25: Charakteristika von 25 Patientinnen mit Fernmetastasen

Alter	Menopausen-Status		Stadium			Malignitäts-grad (G)	Rezeptor-Status		KI-67-Status [%]	Mitoxantron-Resistenz [%]	Lokal-Rezidiv [Monate]*	Fernmetastasen [Monate]*	Exitus-letalis [Monate]*	Nachbeobachtungszeit [Monate]*
	T	N	M	AJC	ER		PR							
49	prae		T2	0	0	4	neg	neg			5	16	16	
55	post		T2	2	0	4	neg	neg		9	12	18	18	
54	post		T1	0	0	3	n. bek.	n. bek.		15	15	17	17	
60	post		T1c	2	0	4	pos	pos	0,10	0,22	22	40	40	
59	post		T1	1	0	4	neg	neg	0,20		22	116	116	
51	peri		T2	1bii	0	4	pos	neg			24	26	26	
50	peri		T2	2	0	4	pos	pos	0,30	0,65	27	29	29	
63	post		T2	0	0	4	pos	pos	0,05		35	83	83	
31	prae		T2	1bii	0	4	neg	pos			36	58	58	
50	post		T4	1bii	0	4	pos	pos	0,05		46	51	51	
60	post		T2	1bii	0	4	pos	pos	0,12		73	83	83	
39	prae		T2	1bii	0	2	pos	pos			78	123	123	
37	prae		T2	1b3	0	3	pos	pos			81	83	83	
53	post		T2	0	0	3	n. bek.	n. bek.			93	113	113	
42	prae		T2	2	0	4	pos	pos	0,05	0,77	104	132	132	
73	post		T2	0	0	3	pos	pos	0,15		113	115	115	
48	post		T2	2	0	2	pos	pos	0,08		115	124	124	
44	prae		T2	1bii	0	3	neg	pos	0,18	0,83	132	144	144	
54	post		T2	0	0	4	neg	neg	0,80		n. bek.	136	136	
49	post		T2	1	0	4	pos	pos			n. bek.	82	82	
47	prae		T2	0	0	3	n. bek.	n. bek.			n. bek.	37	37	
37	prae		T2	1	0	3	neg	neg	0,14	0,67	n. bek.	56	56	
43	prae		T1	0	0	3	n. bek.	n. bek.			n. bek.	76	76	
44	post		T2	0	0	4	pos	pos	0,18		n. bek.	50	50	
39	prae		T1	1bii	0	3	pos	pos	0,70		n. bek.	63	63	

* : nach Primärtherapieende

Tumorspezifische Überlebensraten

Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Bei allen Patientinnen wurde der Lymphknotenstatus nach dem TNM-System klassifiziert (Tabelle 26, Abbildung 15). Die Anzahl positiver bzw. negativer Lymphknoten war ebenfalls bekannt. Von 73 Patientinnen (60,8%) ohne Lymphknotenbefall waren nach 10 Jahren 6 (8,2%) verstorben. 47 Tumoren (39,2%) waren mit einem Lymphknotenbefall assoziiert. 39 Frauen (32,5%) wiesen einen Befall der beweglichen ipsilateralen Lymphknoten (N1) auf. Nach 10 Jahren lebten hiervon noch 31 (79,5%). Waren die ipsilateralen Lymphknoten untereinander oder an anderen Strukturen fixiert, so wurde dies als N2 eingestuft. Von 8 Patientinnen (6,7%), die einen solchen Befund aufwiesen, lebten nach 10 Jahren noch 5 (62,5%).

In einer Kreuztabelle wurden jeweils die Signifikanzniveaus nach Log-Rank, Breslow und Tarone-Ware berechnet. Dabei zeigten die Berechnungsverfahren nach Breslow und Tarone-Ware für alle Kombinationen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 10% (Tabelle 27).

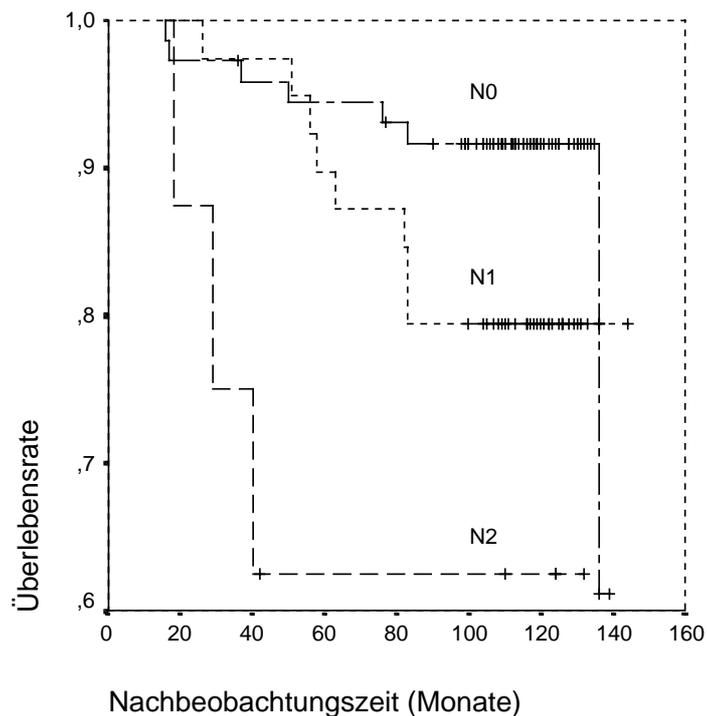
Tabelle 26: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

LK-Status	Anzahl der Patientinnen	Anteil	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Signifikanz
N0	73	60,8%	94,5%	91,7%	+
N1	39	32,5%	89,8%	79,5%	+
N2	8	6,7%	62,5%	62,5%	+

Tabelle 27: Kreuztabelle der Signifikanzniveaus

LK-Status	Log-Rank-Test		Breslow-Test		Tarone-Ware-Test	
	N0	N1	N0	N1	N0	N1
N1	0,1478		0,0883		0,0925	
N2	0,0480	0,1208	0,0044	0,0777	0,0046	0,0970

Abbildung 15: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus



Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Lymphknoten

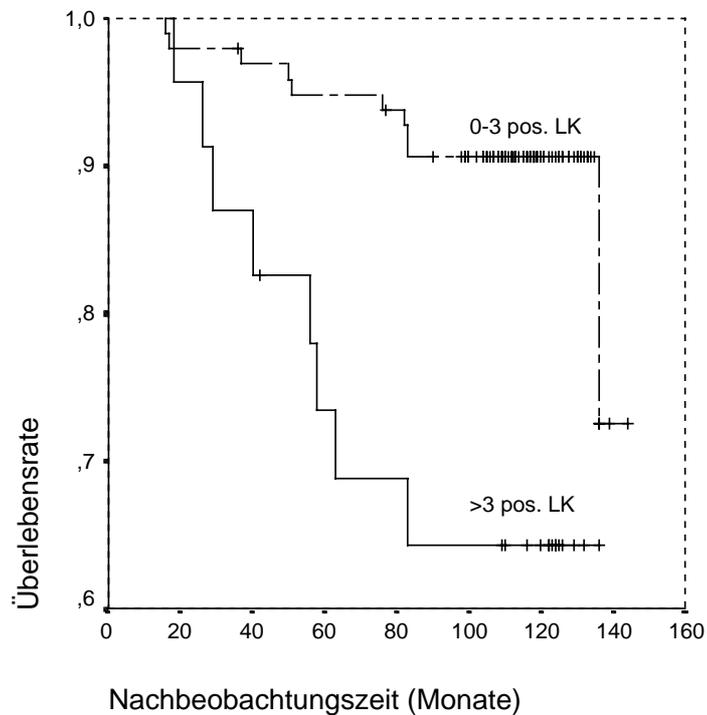
Bei 23 Patientinnen (19,2%) waren zum Diagnosezeitpunkt mehr als 3 axilläre Lymphknoten befallen. Diese Hochrisiko-Gruppe verglichen wir mit 97 Patientinnen (80,3%) einer Niedrigrisiko-Gruppe, die keinen Tumorbefall der Lymphknoten oder maximal 3 befallene Lymphknoten hatte (Tabelle 28, Abbildung 16). 10 Jahre nach Abschluss der Primärtherapie lebten 90,6% der Patientinnen in der Niedrigrisiko-Gruppe, während in der Hochrisiko-Gruppe 64% lebten. Diese Ergebnis ist hochsignifikant (Log-Rank-Test: $p=0,0015$; Breslow-Test: $p=0,0007$; Tarone-Ware-Test: $p= 0,0008$).

Tabelle 28: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Lymphknoten

Anzahl positiver LK	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
0-3 positive LK	97	94,8%	90,6%	0,0015
>3 positive LK	23	73,4%	64,3%	

Abbildung 16:

Überlebensraten in Abhängigkeit von der Risikogruppe (0-3 positive Lymphknoten vs. >3 positive Lymphknoten)



Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hormon-Rezeptorstatus

Bei 94 Patientinnen (78,3%) war der Hormon-Rezeptorstatus bekannt. 77 Tumoren (64,2%) waren Rezeptor-positiv, 17 (14,2%) negativ und bei 26 Tumoren (21,67%) wurden die Rezeptoren nicht bestimmt oder waren nicht bekannt. Die 5-Jahres- und 10 Jahres-Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier berechnet (Tabelle 29). Der Log-Rank-Test ergab keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,28$).

Tabelle 29: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hormon-Rezeptorstatus

Rezeptorstatus	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
Negativ	17	81,9%	81,9%	P>0,28
Nicht bekannt	26	92,3%	88,5%	
Positiv	77	92,1%	85,6%	

Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

19 Patientinnen (15,8%) waren zum Diagnosezeitpunkt jünger als 40 Jahre, 101 (84,2%) waren älter. Nach 5 Jahren lebten in der ersten Gruppe 89,5 %, in der zweiten 91,3%. Nach 10 Jahren lebten 79,0% der jüngeren und 87,0% der älteren Patientinnen. Zu keinem Zeitpunkt ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Einfluss des Alters auf die Überlebensraten

Alter	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
<40 Jahre	19	89,5%	79,0%	p=0,56
>40 Jahre	101	91,3%	87,0%	

Überlebensraten in Abhängigkeit vom nukleären Grading

Zwei Patientinnen (1,7%) hatten einen gut differenzierten Tumor (G1). Beide überlebten rezidivfrei. Von 15 Patientinnen (12,5%) mit einem mäßig differenzierten Tumor (G2) lebten gegen Ende der Beobachtungszeit alle, obwohl in zwei Fällen nach 78 und 115 Monaten Fernmetastasen auftraten. Von 46 Frauen (38,3%) mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) waren nach 10 Jahren 6 verstorben, 3 weitere hatten bereits Fernmetastasen (Tabellen 31 und 32; Abbildung 17). Nach der Methode von Kaplan und Meier errechnete sich für diese Gruppe eine Überlebensrate von 86,7%. Als undifferenziert wurden 57 Tumoren (47,5%) klassifiziert. Nach 10 Jahren waren 11 Patientinnen aus dieser Gruppe verstorben, drei weitere waren metastasiert. Die Überlebensrate betrug 80,5%. Nach dem Log-Rank-Test ergab sich nach 10 Jahren ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patientinnen mit einem mäßig differenzierten Tumor (G2) gegenüber den Patientinnen mit einem undifferenzierten Tumor (G4).

Tabelle 31: Überlebensraten in Abhängigkeit vom nukleären Grading

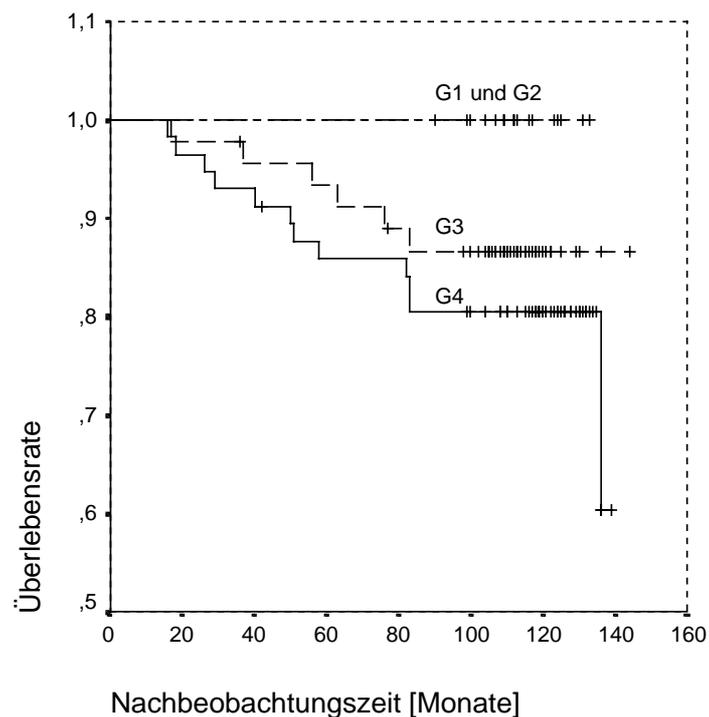
Grading	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
G1	2	100%	100%	siehe Kreuztabelle
G2	15	100%	100%	
G3	46	93,4%	86,7%	
G4	57	85,9%	80,5%	

Tabelle 32: Kreuztabelle der Signifikanzniveaus

Grading	Log-Rank-Test		
	G1	G2	G3
G2	nicht berechnet*		
G3	0,595	0,145	
G4	0,512	0,073	0,325

*: zu geringe Fallzahl, Test nicht aussagekräftig

Abbildung 17: Überlebensraten in Abhängigkeit vom nukleären Grading



Überlebensraten in Abhängigkeit von der Mitoxantron-Resistenz

Bei 20 Patientinnen (16,7%) wurde durch das Institut für Onkologische Chemie der Universität Düsseldorf die Mitoxantron-Resistenz bestimmt. Fünf Tumoren (25,0%) wurden als resistent und 15 (75,0%) als nicht resistent identifiziert. Nach 10 Jahren waren lediglich 3 Patientinnen (20%) aus der nicht resistenten Gruppe verstorben (Tabelle 33). Der Log-Rank-Test ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 29% nicht signifikant. In Anbetracht der sehr geringen Fallzahl ist dieses Ergebnis nicht aussagekräftig.

Tabelle 33: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Mitoxantron-Resistenz

Mitoxantron-Resistenz	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
resistent	5	100%	100%	p>0,29
nicht resistent	15	80%	80%	

Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Zwei Patientinnen (1,7%), deren Tumoren als Carcinoma in situ eingestuft wurden, überlebten rezidivfrei. Von 46 Frauen (38,3%), deren Tumordurchmesser kleiner als 2cm war (pT1), lebten nach 5 Jahren noch 44 (95,7%) und nach 10 Jahren noch 42 (91,3%). 66 Patientinnen (55,0%) hatten einen Tumordurchmesser zwischen 2,0 und 5,0cm (pT2). Nach 5 Jahren lebten 56 (87,7%), weitere 5 Jahre später 52 Patientinnen (81,4%). Die einzige Patientin (0,83%) mit einem pT3-Tumor (Tumordurchmesser größer als 5,0cm) blieb ebenfalls rezidivfrei. Lediglich eine von 5 Patientinnen (4,2%) mit pT4-Tumoren (Tumoren jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut) verstarb innerhalb von 5 Jahren. Die Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und die statistische Signifikanz mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Es ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (Tabelle 34).

Tabelle 34: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Tumorstadium	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
Tis	2	100%	100%	
T1	46	95,7%	91,3%	
T2	66	87,7%	81,4%	p>0,14
T3	1	100%	100%	
T4	5	80,0%	80,0%	

Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Bei allen Patientinnen wurde das Tumorstadium bestimmt. Wiederum wurden die Signifikanzniveaus nach 60 und 120 Monaten in einer Kreuztabelle berechnet. Nach 120 Monaten zeigten sich signifikante Überlebensvorteile der Patientinnen mit Tumoren des Stadium I gegenüber Tumoren der Stadien IIB, IIIA und III (Zusammenfassung der Stadien IIIA und IIIB). Nach 10 Jahren lebten 94% der Frauen mit einem Tumor des Stadium I. Bei Patientinnen mit Tumoren des Stadium II lebten nach 120 Monaten noch 85%, bei denen mit Tumoren des Stadium III noch 68% (Abbildung 18). Auch dieses Ergebnis ist signifikant. Aufgrund der kleinen Fallzahlen der Stadien 0 und IV wurden keine Signifikanzniveaus berechnet (Tabellen 35 bis 37).

Tabelle 35: Kreuztabelle der Signifikanzniveaus für die Tumorstadien I, II und III

Tumor-Stadium	Log-Rank-Test	
	I	II
II	0,246	
III	0,026	0,087

Tabelle 36: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Tumor-Stadium	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
0	2	100%	100%	
I	31	96,8%	93,6%	
II	74	91,8%	85,0%	
IIA	50	93,9%	89,8%	
IIB	24	87,5%	75,0%	siehe Kreuztabelle
III	13	68,4%	68,4%	
IIIA	8	62,5%	62,5%	
IIIB	5	80,0%	80,0%	
IV	0	nicht bestimmt	nicht bestimmt	

Abbildung 18: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

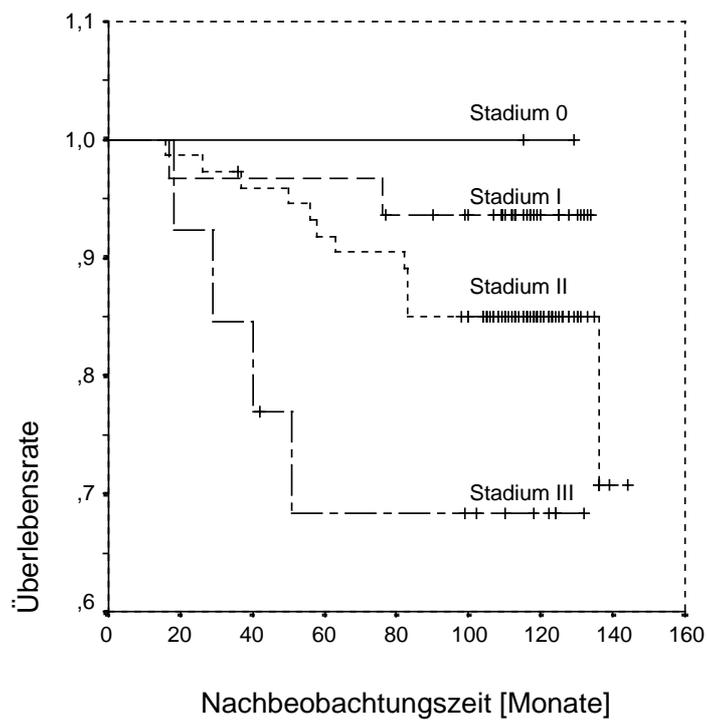


Tabelle 37: Kreuztabelle der Signifikanzniveaus für die Tumorstadien I bis IIIB

Log-Rank-Test				
Tumor-Stadium	IIA	IIB	IIIA	IIIB*
I	0,575	0,064	0,013	0,307
IIA		0,182	0,015	0,513
IIB			0,270	0,880
IIIA				0,411

*: nur 5 Fälle, Test nicht aussagekräftig

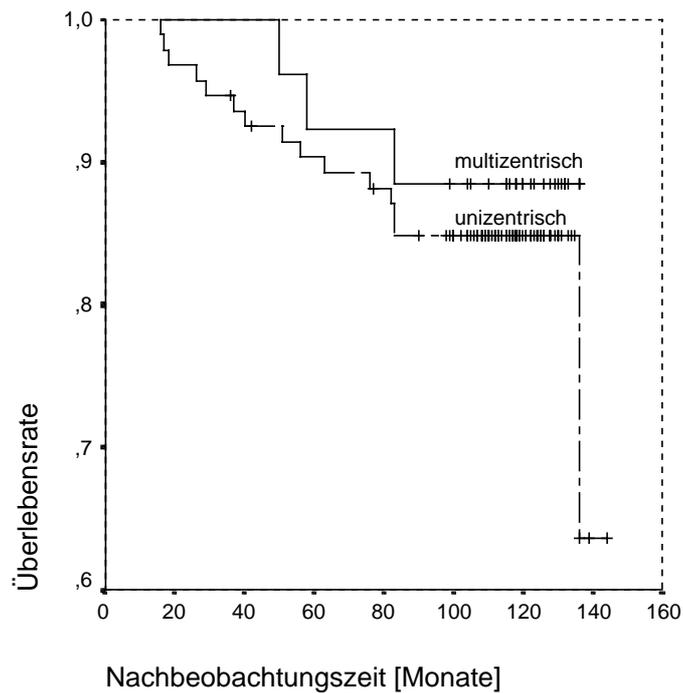
Überlebensraten in Abhängigkeit von Uni- und Multizentrität:

Bei 94 Patientinnen (78,3%) lag ein unizentrisches und bei 26 Patientinnen (21,7%) ein multizentrisches Tumorwachstum vor. Weder nach 5 noch nach 10 Jahren konnte ein signifikanter Überlebensvorteil einer der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich eine Tendenz zu einer *günstigeren* Überlebensrate der Frauen mit *multizentrischen* (!) gegenüber denen mit unizentrischen Karzinomen (Abbildung 19, Tabelle 38).

Tabelle 38: Überlebensraten in Abhängigkeit von Uni- und Multizentrität:

Tumorwachstum	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	Log-Rank-Test
unizentrisch	94	90%	85%	p>0,50
multizentrisch	26	92%	88%	

Abbildung 19: Überlebensraten in Abhängigkeit von Uni- und Multizentrität



Nebenwirkungen der simultanen Strahlen-Mitoxantron-Therapie

Myelosuppression:

Als wichtigste und häufigste Nebenwirkung trat eine Leukopenie auf (Tabelle 39). Behandlungsbedürftige Thrombopenien, Infektionen oder Blutungen wurden nicht beobachtet.

Übelkeit:

50% der Patientinnen klagten während der Chemotherapie über Übelkeit. 9% mussten mit Antiemetika behandelt werden.

Alopezie:

Nur 4% entwickelten eine Alopezie WHO-Grad II.

Hautreaktionen:

Im Vergleich zu Patientinnen, die nur bestrahlt wurden, traten keine verstärkten Hautreaktionen auf.

Kardiotoxizität:

Eine Kardiotoxizität wurde nicht beobachtet.

Onycholysen:

Bei 1% der Patientinnen mussten nach Therapieende Zehennägel entfernt werden.

Tabelle 39: Leukozytenwerte unter simultaner Strahlen-Mitoxantron-Therapie

Who-Grad	0	I	II	III	IV
Leukozytenanzahl	>4000	3000-4000	2000-3000	1000-2000	<1000
Patientinnen	8%	20%	40%	31%	1%

Zusammenfassend und detailliert sind die Ergebnisse in den Tabellen 40 und 41 dargestellt.

Tabelle 40: Summarische Zusammenfassung der Ergebnisse:

Nachbeobachtungszeit	5 Jahre	10 Jahre
Lokalrezidivfreiheit	94,8%	87,2%
Rezidivfreiheit	88,3%	77,5%
Gesamtüberlebensrate	90,8%	84,6%
Tumorspezifische Überlebensrate	90,8%	85,6%

Tabelle 41: Detaillierte Zusammenfassung der Ergebnisse

Sortierung	Prozentanteil [%]	Anzahl der Patientinnen	5-Jahres-Überlebensrate [%]	10-Jahres-Überlebensrate [%]	Signifikanz
alle Patientinnen	100	120	91	85	-----
Tis mit EIDC:	2	2	100	100	NS
T1:	38	46	96	91	NS
T2:	55	66	88	81	NS
T3:	1	1	100	100	NS
T4:	4	5	80	80	NS
N0:	61	73	94	92	N0 vs N2: S
N1:	33	39	90	79	NS
N2:	7	8	63	63	N2 vs N0: S
G1:	2	2	100	100	NS
G2:	13	15	100	100	G2 vs G4: S
G3:	38	46	93	87	NS
G4:	48	57	86	81	G2 vs G4: S
Stadium 0:	2	2	100	100	NS
Stadium I:	26	31	97	94	I vs IIIA / IIB: S
Stadium IIa:	42	50	94	90	IIA vs IIIA: S
Stadium IIb:	20	24	88	75	I vs IIB: S
Stadium IIIa:	7	8	63	63	I / IIA vs IIIA: S
Stadium IIIb:	4	5	80	80	NS
Stadium IV:	0	0	0	0	-----
perimenopausal:	4	5	60	60	peri vs post: S
praemenopausal:	42	50	92	86	NS
postmenopausal:	54	65	92	87	peri vs post: S
jünger als 40 Jahre:	16	19	89	79	NS
älter als 40 Jahre:	84	101	91	87	NS
unizentrisch:	78	94	90	85	NS
multizentrisch:	22	26	92	88	NS
Rezeptor positiv:	64	77	92	86	NS
Rezeptor negativ:	14	17	82	82	NS
Rezeptor n. bek:	22	26	92	88	NS
<4LK befallen:	81	97	95	91	<4LK vs >4LK: S
>4LK befallen:	19	23	73	64	<4LK vs >4LK: S
Mitox-Resistenz:	4	5	100	100	NS
keine Mitox-Resistenz:	13	15	80	80	NS
Resistenz n. bek:	83	100	92	86	NS
Ki-67 nicht best:	44	53	89	83	NS
Ki-67: <10:	22	26	96	92	NS
Ki-67: >10 et <30:	26	31	90	87	NS
Ki-67: > 30:	8	10	90	80	NS

NS: nicht signifikant ; S: signifikant ; nicht best: nicht bestimmt; n. bek: nicht bekannt; EIDC: Extensive Intradukt. Komponente, *: Zusammenfassung aus IIA und IIB, ** Zusammenfassung aus IIIA und IIIB; Mitox: Mitoxantron

Diskussion:

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Aussagen über den optimalen Zeitpunkt der Chemotherapie zu machen.

Pathogenese von Mammakarzinomen

Zwei Hypothesen konkurrieren um die korrekte Beschreibung der Pathogenese des Brustkrebses: Zum einen das Modell nach Halsted, nach dem Brustkrebs primär ein lokales Geschehen ist und durch lokale Maßnahmen geheilt werden kann und zum zweiten die sogenannte „Fisher-Doktrin“, nach der das Mammakarzinom bereits bei Diagnosestellung eine systemische Erkrankung ist und daher systemisch behandelt werden muss. Die Hypothesen von Halsted und Fisher schließen sich gegenseitig keineswegs aus. Es gibt Patientinnen, für die mehr die eine, und solche, für die mehr die andere Hypothese Gültigkeit hat (Sauer et al., 2001).

Therapiemodalitäten

Lokale Maßnahmen bei Patientinnen mit Brustkrebs umfassen die Operation und die anschließende Bestrahlung der betroffenen Brust. Ziel der postoperativen Strahlentherapie beim Mammakarzinom ist es, mikroskopische Tumorreste zu zerstören und die Bildung von Metastasen in den regionären Lymphknoten zu verhindern. Die Strahlentherapie ist Bestandteil jedes brusterhaltenden Behandlungskonzeptes (Whelan et al., 2001) und ist vielfach auch nach modifizierter radikaler Mastektomie indiziert (Sauer et al., 2001). Heute stehen als systemische Behandlungen Chemotherapien, Antihormone und Antikörper allein oder in Kombination zur Auswahl. Da 10% aller Frauen bei Diagnosestellung fernmetastasiert sind, wurden bereits in den siebziger Jahren systemische Therapien durchgeführt (Bonnadonna et al., 1995). Moderne Behandlungskonzepte ergänzen oder ersetzen stadienadaptiert die systemische Chemotherapie bei Rezeptor-positiven Frauen durch eine antihormonelle Therapie. Hier stehen als Medikamentengruppen hauptsächlich Antiöstrogene (z.B: Tamoxifen) oder Aromatasehemmer (z.B: Letrozol) zur Verfügung. Die Fünfjahres-Rezidivrate über alle Altersgruppen kann durch eine antihormonelle Therapie um fast die Hälfte gesenkt werden. Als weitere Option ist der humanisierte Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) für Patientinnen mit Überexpression des HER-2/neu-Onkogens zugelassen. Bislang wird Trastuzumab überwiegend im Rahmen von Studien eingesetzt. Langzeitergebnisse stehen noch aus.

Seit Einführung der ersten Chemotherapieregime in den siebziger Jahren ist die Suche nach dem optimalen Applikations-Zeitpunkt ein zentrales Thema bei der Behandlung von Tumorpatienten. Theoretisch stehen vier Therapiemodalitäten zur Verfügung:

- 1) Neoadjuvante Chemotherapie: eine Chemotherapie wird vor der Operation und/oder vor einer Bestrahlung appliziert, um den Tumor bereits präoperativ zu verkleinern und die Chance für eine brusterhaltende vollständige Tumor-extirpation zu erhöhen.

- 2) Perioperative Chemotherapie: eine Chemotherapie wird unmittelbar vor oder nach der Operation (<72Stunden) und/oder vor der Bestrahlung appliziert,
 - a. um intraoperativ gestreute bösartige Zellen abzutöten und so eine Metastasierung zu verhindern und

 - b. um ein durch die Operation induziertes Tumorwachstum zu unterdrücken.

- 3) Postoperative Chemotherapie: eine Chemotherapie wird nach Abschluss der Wundheilung appliziert, um Metastasen und/oder intraoperativ verbliebene Tumorreste abzutöten. Diese Behandlungsvariante wird aus der historischen Entwicklung heraus heute am häufigsten angewandt. Die postoperative Chemotherapie kann vor, während oder auch nach einer Bestrahlung erfolgen.

- 4) eine Kombination der genannten Verfahren

Vorteile der simultanen Therapie

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Vorteile einer perioperativen Chemotherapie mit denen einer postoperativen simultanen Radio-Chemotherapie kombiniert: Das simultane Vorgehen hatte den Vorteil, dass weder die Bestrahlung noch die systemische Chemotherapie verzögert wurde. Da zu Beginn dieser Untersuchung im Jahre 1989 wenig über Interaktionen zwischen simultaner Chemotherapie und Bestrahlung bzw. zwischen perioperativer Chemotherapie und Operation bekannt war, wurde zur Reduzierung der Akut-Toxizität eine Mono- und keine Polychemotherapie gewählt.

Tierexperimentelle Ergebnisse

Bereits 1983 wurde beschrieben, dass die Extirpation eines Mammakarzinoms bei Mäusen zu einer gesteigerten Proliferationsrate von Fernmetastasen führte (Fisher et al., 1983). Eine perioperativ applizierte Chemotherapie mit Cyclophosphamid konnte dieses Wachstum verhindern. Allerdings stimulierte (!) eine niedrige Chemotherapiedosis das Wachstum von Fernmetastasen. Fisher folgerte, dass vor allem durch eine hochdosierte perioperative Chemotherapie eine Kontrolle von Fernmetastasen erzielt werden kann.

Studien mit perioperativer Chemotherapie

Bereits in den siebziger Jahren wurde der Effekt eines perioperativen Kurses Cyclophosphamid über 6 Tage untersucht (Nissen-Meyer et al., 1978). Im Rahmen der *Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Study I* wurden 1026 Patientinnen entweder mastektomiert und nachbestrahlt oder sie erhielten zusätzlich Cyclophosphamid. Nach 6 Jahren bestand im Cyclophosphamid-Arm ein Überlebensvorteil, der sich mit zunehmender Zeitspanne verkleinerte. Der Überlebensvorteil betraf damals sowohl prae- als auch postmenopausale Patientinnen und war auch unabhängig vom Lymphknotenstatus signifikant. Nach 17 Jahren konnte der ehemals signifikante *Überlebensvorteil* im Chemotherapie-Arm nicht mehr festgestellt werden (36% versus 31%). Möglicherweise verminderte sich der Überlebensvorteil, weil aufgrund der natürlichen Alterung und interkurrenter Todesfälle die Beobachtungsgruppe zu klein für signifikante Unterschiede wurde (Tabelle 42). Allerdings fand sich ein signifikanter Vorteil bezüglich *tumorfreier Überlebenszeit* der chemotherapierten (52% versus 40%) Patientinnen.

Tabelle 42: Studiendesign der *Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Study I*:
(Nissen-Meyer et al., 1978)

Studiendesign	Rezidivfreiheit	Überleben
I: Mast → 1xC → RT	I: 52%*	I: 36%**
II: Mast → RT	II: 40%*	II: 31%**
	*signifikant	**nicht signifikant

Das *British Cancer Research Campaign II Trial* fand in einer ähnlich aufgebauten Untersuchung allerdings weder bezüglich krankheitsfreier Überlebenszeit noch bezüglich des Gesamtüberlebens signifikante Unterschiede (Houghton et al., 1989). Diese Ergebnisse wurden nach nur 4 Jahren Nachbeobachtungszeit veröffentlicht. Im Unterschied zur Studie von Nissen-Meyer und Mitarbeitern erhielten die Patientinnen aber zusätzlich Tamoxifen. Houghton folgerte hieraus, dass bei operablen Mammakarzinomen der Stadien I und II und einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen eine perioperative Chemotherapie mit Cyclophosphamid keinen zusätzlichen Effekt erzielt (Tabelle 43).

Tabelle 43: Studiendesign des *British Cancer Research Campaign II Trial*:
(Houghton et al., 1989)

Studiendesign	Rezidivfreiheit	Überleben
I: Mast/BET → 1xC +/- RT & Tam	I: 67%*	NS*
II: Mast/BET → +/- RT & Tam	II: 67%*	NS*

*NS: nicht signifikant

Die *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group* untersuchte 1275 Patientinnen ohne Befall der axillären Lymphknoten (I(L)BCSG, 1989). Die Patientinnen wurden mastektomiert und nicht nachbestrahlt. Im Experimentalarm erhielten die Probandinnen spätestens 36 Stunden postoperativ eine Chemotherapie mit den Substanzen Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil und Leucovorin (CMFL). Der Kontrollarm erhielt keine systemische Therapie. Nach 42 Monaten fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil der systemisch behandelten Patientinnen. Allerdings lebten diese länger rezidivfrei als die Kontrollgruppe. Hierbei hatten Patientinnen mit einem negativen Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors den höchsten Zugewinn. Dieser war unabhängig vom Menopausenstatus. Die Arbeitsgruppe wandelte das klassische CMF-Schema ab und ergänzte Leukovorin, da CMF ohne Leukovorin mit Narkosegasen interagiert und deswegen zu unerwünschten Begleitreaktionen führte (Tabelle 44).

Tabelle 44: Studiendesign der *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (I(L)BCSG)* für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (I(L)BCSG, 1989):

Studiendesign	Rezidivfreiheit	Überleben
N0: Mast → 1xCMFL	77%*	90%**
N0: Mast	73%*	86%**
N0: ohne Lymphknotenbefall	*signifikant;	** nicht signifikant

Die *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (I(L)BCSG)* veröffentlichte 1989 weitere Daten von Patientinnen mit Mammakarzinomen (I(L)BCSG, 1989). Im Unterschied zu der erstbeschriebenen Studie wurden Patientinnen *mit* Befall der axillären Lymphknoten untersucht. Es wurde wiederum eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil und Leucovorin (CMFL) durchgeführt (Tabelle 45). Postmenopausale Patientinnen erhielten Tamoxifen. Die Studie umfasste drei Arme: Im ersten Arm wurde CMFL perioperativ spätestens 36 Stunden nach Mastektomie einmalig verabreicht. Im zweiten Arm wurden insgesamt 5 Kurse CMFL ab der vierten postoperativen Woche gegeben (klassisches Applikationsschema). Der dritte Arm kombinierte die beiden vorangegangenen Arme: Die Patientinnen erhielten einen perioperativen Chemotherapiekurs und 5 weitere ab der vierten postoperativen Woche. Die Ergebnisse zeigten einen unzureichenden Effekt eines einzelnen perioperativen Kurses CMFL bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Nach 42 Monaten waren nur noch 40% rezidivfrei. Auch das Gesamtüberleben war nach einem perioperativen Einzelkurs deutlich schlechter. In den Armen mit den Langzeitprotokollen waren mit 62% bzw. 60% signifikant mehr Patientinnen rezidivfrei. Zwischen den beiden Langzeitprotokollen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben.

Tabelle 45: Studiendesign der *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (I(L)BCSG)* für Patientinnen mit Lymphknotenbefall (I(L)BCSG, 1989):

Studiendesign	Rezidivfreiheit	Überleben
1) N+: Mast → peri 1xCMFL	40%*	69%*
2) N+: Mast → post 5xCMFL +/- Tam	60%*	74%*
3) N+: Mast → peri/post 6xCMFL +/- Tam	62%*	80%*

*: 1) versus 2) oder 3): signifikant; 2) versus 3): nicht signifikant

Die Arbeitsgruppe folgerte, dass erstens bei Lymphknotenbefall Langzeitprotokolle mit 5 oder 6 Kursen CMFL einem perioperativen Einzelkurs signifikant überlegen sind und zweitens der frühzeitige perioperative Beginn mit 6x CMFL dem klassischen Therapieschema vier Wochen postoperativ mit 5x CMFL nicht überlegen ist.

Sertoli und Mitarbeiter veröffentlichten 1995 eine Studie mit 600 Patientinnen (Sertoli, et al. 1995). Patientinnen *ohne* Lymphknotenbefall erhielten entweder einen perioperativen Kurs 5-Fluorouracil, Epiodoxorubicin und Cyclophosphamid (FEC) oder keine systemische Therapie. Patientinnen *mit* Lymphknotenbefall erhielten insgesamt 6x FEC alternierend mit 6x CMF und Tamoxifen. Bei der Experimentalgruppe wurde der erste Kurs FEC perioperativ appliziert, bei der Kontrollgruppe postoperativ. Patientinnen mit Lymphknotenbefall nahmen unabhängig vom Rezeptorstatus Tamoxifen ein.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5.7 Jahren wurden keine signifikanten Überlebensvorteile zwischen den Behandlungsarmen gefunden. In der perioperativen Chemotherapiegruppe lebten 88%, in der Kontrollgruppe 84%. Bezüglich tumorfreier Überlebenszeit profitierten nur Patientinnen *ohne* Lymphknotenbefall von einer perioperativen Chemotherapie mit FEC. In dieser Gruppe hatten vor allem postmenopausale und Rezeptor-negative Patientinnen Vorteile durch eine Chemotherapie. Allerdings zeigte lediglich die Subgruppe der Rezeptor-negativen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall einen Überlebensvorteil (Tabelle 46). Nodal-positive Patientinnen hatten keinen Gewinn durch eine perioperative Chemotherapie. In dieser Untersuchung traten nach der perioperativen Gabe von FEC keine erhöhten Wundheilungsstörungen oder andere perioperative Komplikationen auf (Tabelle 47).

Tabelle 46: Studiendesign von *Sertoli und Mitarbeitern für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (Sertoli et al., 1995):*

Studiendesign	Rezidivfreiheit	Überleben
N0: Mast/BET+RT → 1xFEC	76%*	88%**
N0: Mast/BET+RT	70%*	84%**
	*: signifikant	**.: nicht signifikant

Tabelle 47: Studiendesign von *Sertoli und Mitarbeitern für Patientinnen mit Lymphknotenbefall* (Sertoli et al., 1995):

Studiendesign	Überleben / Rezidivfreiheit
N+: Mast/BET+RT → peri/post 6xFEC & 6xCMF alternierend & Tam	NS / NS
N+: Mast/BET+RT → post 6xFEC & 6xCMF alternierend & Tam	NS / NS

NS: nicht signifikant

Eine *Meta-Analyse* nach perioperativer Chemotherapie früher Mammakarzinom-Stadien bestätigte weitestgehend diese Ergebnisse. Bei 6093 Patientinnen fand sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5.3 Jahren kein Einfluss einer perioperativen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben. Allerdings wurde die Anzahl von Lokalrezidiven und die Entwicklung von Fernmetastasen durch eine perioperative Chemotherapie signifikant vermindert. Auch hier profitierten Patientinnen ohne Lymphknotenbefall am stärksten (Clahsen et al., 1997).

Zwischen 1986 und 1991 nahmen 2795 Patientinnen mit Mammakarzinomen der Stadien I und II an einer Studie der *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* teil (Van der Hage et al., 2001). Die Patientinnen wurden ablativ oder brusterhaltend operiert. Nach einer brusterhaltenden Operation folgte eine Bestrahlung. Die Studie sollte die Frage beantworten, ob eine zusätzliche perioperative Chemotherapie einer alleinigen Lokalthherapie bei Patientinnen *ohne* Lymphknotenbefall überlegen ist. Nodal-negative Patientinnen erhielten perioperativ entweder einen Kurs Doxorubicin, 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid (FAC) oder keine Chemotherapie (Tabelle 48).

Tabelle 48: Studiendesign der *EORTC bei Patientinnen der Stadien I und II ohne axillären Lymphknotenbefall* (Clahsen et al., 1997):

Studiendesign	Rezidivfreiheit	Überleben
N0: Mast/BET → 1xFAC → +/-RT & Tam	65%*	74%**
N0: Mast/BET → +/-RT & Tam	60%*	71%**

*: signifikant; **: nicht signifikant

Die Untersuchung zeigte eine signifikante Verbesserung nach perioperativer Chemotherapie gegenüber alleiniger lokaler Therapie ohne Tamoxifen. Dies galt für die Gesamtüberlebensrate, die lokoregionäre Kontrolle und auch für die Zeit bis zur Progression. Die verbesserte Gesamtüberlebensrate im FAC-Arm wurde mit einer leicht erhöhten Mortalität als Folge von Thrombembolien erkauft. Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, die Tamoxifen erhielten, lebten mit einer perioperativen Chemotherapie nicht länger als ohne Chemotherapie (Clahsen et al., 1997).

Der zweite Teil der EORTC-Studie untersuchte, ob eine perioperative Chemotherapie einer postoperativen Chemotherapie bei Patientinnen *mit* Lymphknotenbefall überlegen ist (Van der Hage et al., 2001). Nodal-positive Patientinnen erhielten insgesamt sechs Chemotherapie-kurse. Nach einem perioperativen oder einem postoperativen Kurs 5-Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid (FAC) wurden weitere fünf postoperative Kurse mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) appliziert. Ein Vergleich dieser Gruppen ergab *keine* signifikanten Unterschiede hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall war eine perioperative Chemotherapie einer postoperativen Chemotherapie nicht überlegen (Tabelle 49).

Tabelle 49: Studiendesign der EORTC bei Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall (Clahsen et al., 1997):

Studiendesign	Rezidivfreiheit / Überleben
N+: Mast/BET → <i>peri</i> 1xFAC → 5xCMF +/-RT & Tam	NS / NS
N+: Mast/BET → <i>post</i> 1xFAC → 5xCMF +/-RT & Tam	NS / NS

NS: nicht signifikant

Andere Autoren veröffentlichten eine Studie mit 600 Patientinnen früher Stadien, die entweder eine perioperative Chemotherapie oder keine systemische Therapie erhalten hatten (Pronzato et al., 2001). Die Chemotherapie bestand aus Cyclophosphamid, Epidoxorubicin und 5-Fluorouracil (FEC). Die zelluläre Tumorpherationsrate wurde mittels 3H-Thymidin-Markierung bestimmt. Nachdem alle Patientinnen abhängig von

ihrer Proliferationsrate entweder in eine Hochrisikogruppe oder in eine Niedrigrisikogruppe unterteilt worden waren, fand man *keine* signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollarm. Dies galt für die Gesamtüberlebensrate und die Zeit bis zur Progression. Die Subgruppenanalyse des Hochrisikoarmes zeigte allerdings, dass Nodal-negative Patientinnen mit hoher Proliferationsrate nach einer Chemotherapie signifikant länger lebten als diejenigen, die keine systemische Therapie erhielten.

Tabelle 50 zeigt zusammenfassend den Einfluss von lokaler und systemischer (perioperativer) Therapie auf die Überlebensraten anhand von Literaturdaten.

Tabelle 50: Einfluss von lokaler und systemischer (perioperativer) Therapie auf die Überlebensraten anhand von Literaturdaten
(siehe nächste Seite)

Abkürzungen in der Tabelle 50:

Mast: Mastektomie; C: Cyclophosphamid; RT: Radiotherapie; BET: Brust-erhaltende-Therapie; FEC: Fluorouracil, Epirubicin Cyclophosphamid; CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil; Tam; Tamoxifen; CMFL: Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Leucovorin; CMFLP: Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Leucovorin, Prednison; FAC: Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; NBZ: Nachbeobachtungszeit; Tam: Tamoxifen; NS: nicht signifikant; S: signifikant, *: et al.

Studie bzw. Autoren	Anzahl der Patientinnen	mittlere Nachbeobachtungszeit [Monate]	TNM-Stadium	Studiendesign	Rezidivfreiheit [%]	Gesamt-Überlebensrate [%]
The Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Study I 1965-1975 (Nissen-Meyer*, 1978)	1026	205	T1-T3, N0-N2, M0 T1-T2:80% Stadien I-III/A N0: 60%	I: Mast → 1xC → RT II: Mast → RT	I: 52% (17 Jahre NBZ) p<0.001 II: 40%	I: 36% NS nach 17 Jahren II: 31% nach 6 Jahren: S (I)
British Cancer Research Campaign II Trial 1980-1985 (Houghton*, 1989)	2230	48	T1-T2; N0-N1; M0 Stadien I und II T1: 28% N0: 49%	I: Mast/BET → 1xC +/- RT & Tam II: Mast/BET → +/-RT & Tam	I: 67% (4 Jahre NBZ) NS II: 67%	NS
IBCSG* (Trial V) 1981-1985 *(The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group, 1989)	2628	42	T1-T3, N0-N1, M0 Stadien I-II N0: 51% → T1 40%	Ia: N0: Mast → 1xCMFL (<36Std) IIa: N0: Mast Ib: N+: Mast → 1xCMFL (<36Std) IIb: N+: Mast → 5xCMFL +/-Tam IIc: N+: Mast → peri/post 6xCMFL +/- Tam	Ia: 77% IIa: 73% Ia vs IIa: S Ib: 40% IIb: 60% IIc: 62% Ib vs IIb/IIc: S	Ia: 90% IIa: 86% Ia vs IIa: NS Ib: 69% IIb: 74% IIc: 80% Ib vs IIb/IIc: S
Sertoli 1985-1992 (Sertoli*, 1995)	600	68	T1-T3, N0-N2, M0 Stadien I-III T1: 53% T2: 39% N0: 53%	Ia: N0: Mast/BET+RT → 1xFEC (<72Std.) IIa: N0: Mast/BET+RT Ib: N+: Mast/BET+RT → 1xperi FEC → 5xpost FEC & 6xCMF alternierend & Tam IIb: N+: Mast/BET+RT → 6x post FEC & 6x CMF alternierend & Tam	Ia: 76% (5.7 Jahre NBZ) p=0.053 IIa: 70% Ib vs. IIb: NS	Ia: 88% NS IIa: 84% Ib vs. IIb: NS
EORTC 10854 1986-1991 (van der Hage*, 2001)	2795	132	T1-T3, N0-N1, M0, Stadien I und II T1 : 30% N0 : 53%	I: N0: Mast/BET → 1xFAC → +/- RT & Tam II: N0: Mast/BET → +/- RT & Tam III: N+: Mast/BET → peri1xFAC +5xCMF → +/- RT & Tam IV: N+: Mast/BET → post 1xFAC +5xCMF → +/- RT & Tam	I: 65% (11 Jahre NBZ) p=0.025 (I vs II) II: 60% III vs IV: NS	I: 74% II: 71% I vs II: NS III vs IV: NS

Studie	Patientenanzahl	mittlere Nachbeobachtungszeit [Monate]	Stadium	Studiendesign	Rezidivfreiheit [%]	Gesamt- Überlebensrate [%]
Daten der Universität Düsseldorf 1989-2001 (Mitoxantron-Studie)	120	107	Tis: 2% T1: 38% T2: 55% T3: 1% T4: 4% M0: 100% Stadium 0: 1% Stadium I: 26% Stadium II: 62% Stadium III: 11% Stadium IV: 0% N0: 60% N1: 33% N2: 7% N3: 0% G1: 2% G2: 13% G3: 38% G4: 47%	BET → intra-OP 1x Mitox → RT 50Gy plus 10Gy Boost /56Gy ohne Boost, bei 0Gy, 30Gy, 60Gy (56Gy) je 1x Mitox 12,5mg/m ² +/- Tam	Lokalrezidivfreiheit: 60 Monate: 95% 90 Monate: 95% 120 Monate: 87% Mittelwert: 68 Monate Rezidivfreiheit: 60 Monate: 88% 90 Monate: 86% 120 Monate: 78% Mittelwert: 57 Monate	60 Monate: 91% 90 Monate: 86% 120 Monate: 85%

Operation:

Alle Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Das Axilla-Clearing erfasste die Level I-III. Voraussetzung für die Aufnahme in die Untersuchung war die vollständige Tumorresektion (R0).

Chemotherapie:

Es wurden vier Kurse Mitoxantron (Novantron®) in einer Dosierung von 12,5mg/m² durchgeführt. Weitere Kurse wurden simultan zur Bestrahlung gegeben. Die adjuvante Chemotherapie wurde intra- oder perioperativ eingeleitet. Der zweite Kurs wurde mit Beginn der Strahlentherapie, der dritte Kurs nach 30Gy und der vierte Kurs nach 60Gy (56Gy) appliziert.

Strahlentherapie:

Die Zielvolumendosis betrug 50Gy für die gesamte Mamma, bezogen auf die 100% Isodose. Anschließend erhielt das Tumorbett einen Boost mit Elektronen geeigneter Energie (6 bis 10MeV) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 60Gy. Bei Multifokalität wurde nach 50Gy die Bestrahlung über eine reduzierte Tangente bis 56Gy fortgesetzt. Die Fraktionierung betrug in allen Fällen 5x2Gy wöchentlich. Die supraklavikuläre Region wurde nur bei Befall von mehr als 4 axillären Lymphknoten oder bei Befall von infra- oder supraklavikulären Lymphknoten bis zu einer Dosis von 50Gy in gleicher Fraktionierung bestrahlt. Die Mammaria-interna Lymphknotenkette wurde bei Patientinnen mit medialem Tumorsitz in das Zielvolumen eingeschlossen. Die Axilla wurde nicht bestrahlt. Die simultane Radiochemotherapie erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Universität Düsseldorf.

Studien mit einem perioperativen Chemotherapiekurs* bei Nodal-negativen Patientinnen

*und keine weiteren postoperativen Chemotherapien

Schema: Operation + peri Ch +/- RT +/- Tam, ø post Ch

peri Ch: perioperative Chemotherapie, ø post Ch: keine postoperative Chemotherapie; RT: Radiotherapie; Tam: Tamoxifen

Die *Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Study I* wies nach, dass mastektomierte Patientinnen nach einem sechstägigen perioperativen Kurs Cyclophosphamid und nachfolgender Bestrahlung länger rezidivfrei lebten. Diese Patientinnen hatten allerdings nur 6 Jahre nach Primärtherapie eine höhere Gesamtüberlebensrate, nach 17 Jahren war dieser Vorteil nicht mehr vorhanden. Die gleichen Ergebnisse erbrachte eine weitere Studie (Sertoli et al., 1995): Auch hier lebten die chemotherapierten Patientinnen (FEC) länger rezidivfrei. In dieser Untersuchung hatte die Subgruppe der Rezeptor-negativen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ein verlängertes Gesamtüberleben. Nodal-positive Patientinnen profitierten nicht von einer perioperativen FEC-Gabe. Das *British Cancer Research II Trial* konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen: Es fanden sich keine Unterschiede bezüglich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben nach Mastektomie oder brusterhaltender Operation und Bestrahlung und einem perioperativen Kurs Cyclophosphamid. In dieser Studie erhielten die Patienten allerdings zusätzlich Tamoxifen. Die *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (I(L)BCSG)* zeigte bei Nodal-negativen Patientinnen nach Mastektomie eine längere rezidivfreie Überlebenszeit nach einem perioperativen Kurs Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil und Leucovorin (CMFL). Ein Überlebensvorteil bestand nicht. Im Gegensatz dazu fand die *EORTC-Studie 2001 (European Organization for Research and Treatment of Cancer)* eine höhere Überlebensrate bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Sie lebten nach einer perioperativen Chemotherapie länger und über einen größeren Zeitraum rezidivfrei (Van der Hage et al., 2001). Auch eine andere Autorengruppe hat bei Nodal-negativen Patientinnen mit hochproliferierenden Tumoren einen Vorteil der Chemotherapiegruppe bezüglich rezidivfreier Zeit und Gesamtüberleben nachgewiesen (Pronzato et al., 2001).

Es ist demnach festzustellen, dass ein perioperativer Chemotherapiekurs bei Nodal-negativen Patientinnen die rezidivfreie Überlebenszeit in 5 von 6 und das Gesamtüberleben in 3 von 6 randomisierten Studien verlängert hat.

Studien mit peri- und post-operativen Chemotherapien bei Nodal-positiven Patientinnen

Schema: Operation + peri Ch + post Ch +/- RT +/- Tam

peri Ch: perioperative Chemotherapie, post Ch: postoperative Chemotherapie; RT: Radiotherapie; Tam: Tamoxifen

Die *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (I(L)BCSG)* verglich drei verschiedene Applikationsschemata mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil und Leucovorin (CMFL) bei Nodal-positiven Patientinnen: Im ersten Arm wurde CMFL lediglich einmalig perioperativ verabreicht. Im zweiten Arm begann die Behandlung mit fünf Kursen CMFL nach Abschluss der Wundheilung vier Wochen postoperativ. Der dritte Arm stellt eine Kombination der beiden ersten Arme dar. Die Patientinnen erhielten einen perioperativen Kurs mit CMFL gefolgt von 5 weiteren gleichartigen Chemotherapiekursen. Das Gesamtüberleben war bei einem perioperativen Einzelkurs deutlich schlechter. Zwischen den beiden Langzeitprotokollen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben. Die Arbeitsgruppe folgerte, dass bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall Langzeitprotokolle mit 5 oder 6 Kursen CMFL einer perioperativen Einzelgabe deutlich überlegen sind und der frühzeitige perioperative Beginn mit 6x CMFL dem klassischen Regime vier Wochen postoperativ mit 5x CMFL nicht überlegen ist. *Sertoli und Mitarbeiter* fanden ebenfalls keine Vorteile durch einen frühzeitigen perioperativen Beginn mit 6x 5-Fluorouracil, Epidoxorubicin und Cyclophosphamid (FEC) gefolgt von 6x Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) im alternierenden Konzept mit Tamoxifen gegenüber dem klassischen Applikationszeitpunkt (Sertoli, 1995). Eine Studie der *EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)* bestätigte diese Ergebnisse: Nach einem perioperativen oder einem postoperativen Kurs mit 5-Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid (FAC) wurden fünf weitere postoperative Kurse mit Cyclophosphamid, Metothrexat und 5-Fluorouracil (CMF) appliziert. Ein Vergleich dieser Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben.

Bei Nodal-positiven Patientinnen zeigten alle drei Studien die Gleichwertigkeit der Langzeitkonzepte von postoperativen Chemotherapien und Kombinationen aus peri- und postoperativer Chemotherapie. Ein perioperativer Einzelkurs war nicht ausreichend. Bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall sollten deswegen nur Chemotherapien als Langzeitkonzept entweder peri- oder postoperativ appliziert werden.

Vergleich der vorgelegten Mitoxantron-Studie mit Literaturdaten

Die *British Cancer Research II-Studie* zeigte, dass 48 Monate nach einem perioperativen Kurs Cyclophosphamid 67% der Patientinnen rezidivfrei waren. In der vergleichbaren *Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Study I* lebten 17 Jahre nach sechstägiger perioperativer Cyclophosphamid-Therapie 52% rezidivfrei. Die *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (I(L)BCSG)* bewies einen unzureichenden Effekt eines perioperativen Einzelkurses CMFL bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 4 Kurse Mitoxantron appliziert: der erste Kurs wurde nach brusterhaltender Operation perioperativ gegeben, drei weitere Kurse folgten simultan zur Bestrahlung. Die simultane Radiochemotherapie mit Mitoxantron war gut verträglich und beeinträchtigte nicht das ästhetische Ergebnis der Bestrahlung. Nach 60 Monaten waren 88% und nach 120 Monaten 78% rezidivfrei. Es lebten nach 60 Monaten 91% und nach 120 Monaten 85% der Patientinnen.

Der Vergleich obiger Studien lässt den Schluss zu, dass eine perioperative Monochemotherapie die Anzahl der Lokalrezidive senken kann, ein Einzelkurs Monochemotherapie eine Fernmetastasierung aber nicht ausreichend verhindert oder das Leben verlängert.

Diese Schlussfolgerung wird durch die *International Ludwig Breast Cancer Study Group* bestätigt: Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe belegen, dass eine Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil und Leukovorin (CMFL) bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall die Lokalrezidivrate senken und das Überleben verlängern kann. Eine perioperative Einzelgabe von CMFL ist unzureichend, um Patientinnen der Stadien I und II mit Lymphknotenbefall optimal zu therapieren. 42 Monate nach Mastektomie lebten nur 69% mit Lymphknotenbefall, lediglich 40% waren rezidivfrei. In den beiden prolongierten Chemotherapiearmen war das rezidivfreie Überleben nach 5x CMFL postoperativ und/oder einem zusätzlichen perioperativen Kurs CMFL mit 60% bzw. 62% signifikant höher und auch das Gesamtüberleben war mit 74% bzw. 80% nach 42 Monaten verbessert. Allerdings unterschieden sich die beiden prolongierten Chemotherapie-Arme nicht signifikant voneinander: 5 Kurse CMFL postoperativ waren genauso effektiv wie 6 Kurse CMFL, wobei der erste Kurs perioperativ gegeben wurde. Von den Patientinnen lebten nach 5 bzw. 10 Jahren im Stadium I noch 97% bzw. 94% und im Stadium II 92% bzw. 85%. Nach 5 bzw. 10 Jahren lebten 94% bzw. 92% der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, 90% bzw. 79% der

Patientinnen mit beweglichen ipsilateralen Lymphknoten (N1) und zu beiden Zeitpunkten 63% der Patientinnen mit fixierten ipsilateralen Lymphknoten (N2). Obwohl dieses Kollektiv eine Risikogruppe darstellte, erzielte eine Monochemotherapie mit Mitoxantron nach brusterhaltender Operation und Nachbestrahlung gleiche Ergebnisse. Möglicherweise ist dies durch fehlende Nachbestrahlung nach Mastektomie der *International Ludwig Breast Cancer Study Group* zu erklären. Dagegen wurden die Patientinnen von *Sertoli und Mitarbeitern* bzw. *Van der Hage und Mitarbeitern (EORTC)* nachbestrahlt. Eine weitere Variable betraf die Art der Chemotherapie: In beiden Gruppen wurden perioperativ anthracyclinhaltige Polychemotherapien verabreicht. Sertoli und Mitarbeiter applizierten Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC). Van der Hage und Mitarbeiter wählten die Kombination aus Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid (FAC). Sertoli und Mitarbeiter erzielten nach perioperativer Gabe von FEC bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall nach fast 6 Jahren 75% Rezidivfreiheit und eine Gesamtüberlebensrate von 88%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Van der Hage und Mitarbeiter: Nach 132 Monaten lebten noch 74% der Patientinnen, davon 65% rezidivfrei. 5 bzw. 10 Jahre nach Therapieende lebten von den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall noch 94% bzw. 92%. Dies zeigt die Gleichwertigkeit dieser Behandlungsmodalität mit den genannten Protokollen.

Bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall sind vier Kurse einer Monochemotherapie mit Mitoxantron nach brusterhaltender Therapie einer anthracyclinhaltigen perioperativen Polychemotherapie nach dem FAC- oder FEC-Schema gleichwertig.

Patientinnen mit Lymphknotenbefall erhielten in der EORTC-Studie nach einem peri- oder postoperativen FAC-Kurs 5 weitere CMF-Kurse, von Sertoli und Mitarbeitern insgesamt 12 alternierende Chemotherapiekurse mit FEC und CMF. Leider publizierten beide Arbeitsgruppen den Anteil der Nodal-positiven Patientinnen nur gemeinsam mit den Daten der Nodal-negativen Patientinnen. Ein direkter Vergleich mit unseren Nodal-positiven Patientinnen ist daher nicht möglich. Beide Studien fanden allerdings keine Vorteile bezüglich rezidivfreier Überlebenszeit oder Gesamtüberlebenszeit in der perioperativen Therapiegruppe.

Zusammenfassung

Eine adjuvante Strahlen- und Monochemotherapie mit Mitoxantron nach brusterhaltender Operation und zusätzlicher Gabe von Tamoxifen bei positivem Hormonrezeptorstatus

- ist einer Mastektomie mit oder ohne Nachbestrahlung und einem perioperativen Einzelkurs mit Cyclophosphamid alleine oder in Kombination mit Methotrexat, 5-Fluorouracil und Leukovorin (CMFL) bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall bezüglich rezidivfreier Überlebenszeit und Gesamtüberlebensrate überlegen.
- ist einem Langzeitkonzept mit mindestens 5x CMFL nach Mastektomie ohne Nachbestrahlung gleichwertig.
- ist bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall einer perioperativen anthracyclinhaltigen Polychemotherapie gleichwertig.
- ist gut verträglich und beeinträchtigt das ästhetische Langzeitergebnis im Vergleich zur alleinigen postoperativen Bestrahlung nicht.
- scheint das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen postoperativen Bestrahlung zu verlängern.
- ist aber noch nicht in prospektiv randomisierten Studien evaluiert worden.

Schlussfolgerung

Das vorgelegte Therapieprotokoll einer kombinierten Radiochemotherapie mit Mitoxantron nach brusterhaltender Operation ist gut verträglich. Sie hat den Vorteil, dass keine der beiden Therapieoptionen verzögert wird. Rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit unterschieden sich nicht von ablativ behandelten Patientinnen. Es ist den Protokollen der „International (Ludwig) Breast Cancer Study Group“ und der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ mit peri- und/oder post-operativen Polychemotherapien gleichwertig und perioperativen Kurzzeit-Chemotherapiekonzepten überlegen. Sowohl die rezidivfreie Überlebenszeit als auch das Gesamtüberleben waren gegenüber Kurzzeit-Konzepten verlängert. Nach 10 Jahren waren 87% der Patientinnen frei von Lokalrezidiven, 78% waren tumorfrei. Die Gesamtüberlebensrate betrug 85%. Sie wurde vom Lymphknotenstatus, vom Grading und vom Tumor-Stadium signifikant beeinflusst. Es traten weder vermehrt Wundheilungsstörungen auf, noch wurden durch die simultane Radiochemotherapie vermehrt Hautreaktionen beobachtet.

Das vorgelegte Protokoll lieferte Ergebnisse, die eine prospektiv randomisierte Studie rechtfertigen.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Schmitt danke ich sehr herzlich für die wohlwollende Beratung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

Literaturverzeichnis

- 1): Aktuelle Onkologie 66: Neue Konzepte in der systemischen und lokoregionalen Therapie mit Novantron. Symposium, Berlin, Zuckschwerdt, München, ISBN 3-88603-449-6, 54-57, 1992
- 2): Antman KH, Corringham R, de Vries E, Eifenbein G, et al.: Dose intensive therapy in breast cancer. Bone-Marrow-Transplant. 10, 67-73, 1992
- 3): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien der Radioonkologie: Radiotherapie des Mammakarzinoms. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 052/006, 1999
- 4): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Tamoxifen, Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II. Dtsch.-Arztebl. 98, Vol 46, 1212-1213, 2001
- 5): Becker N et al.: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs. Radiologe 41, 337-343, 2001
- 6): Bojar H, Staib W, Beck K, Pilaski J: Investigation on the thermolability of steroid hormone receptors in lyophilized calf uterine tissue powder. Cancer 46, 2770-2774, 1980
- 7): Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C: Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate und 5-Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer – The Results of 20 Years of follow-up. N. Engl. J. Med. 332, 901-906, 1995
- 8): Breast Cancer Disease Site Group (The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative): The role of adjuvant systemic therapy in node-negative breast cancer. Curr. Oncol. 6, 78-89, 1999
- 9): Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF et al: Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Combined analysis from two identically designed multicenter trials. Proc ASCO 19, abstract 609D, 2000
- 10): Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, et al.: C-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early stage breast cancer without axillary lymph node metastases. J. Clin. Oncol. 14, 2702-2708, 1996
- 11): Clahsen PC, van de Velde CJH, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY: Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. J. Clin. Oncol. 12, 1266-1271, 1997

- 12): Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS: Progesterone receptors as a prognostic factor in stage II breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 309, 1343-1347, 1983
- 13): Clark JH, Schrader WT, O'Malley BW: Mechanism of action of steroid hormones. In: Wilson JD, Foster DW, Eds., *Williams Textbook of Endocrinology*, Saunders, 8th Ed. Philadelphia, 35-90, 1992
- 14): Clark RM, Mc Culloch PB, Levine MN, et al.: Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 84, 683-689, 1992
- 15): Colbeigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, et al.: Efficacy and safety of Herceptin® (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. 34th Meeting Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO), Abstract 376, 1998
- 16): Del Turco MR, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, et al. (for the National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up): Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA* 271, 1593-1597, 1994
- 17): Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al.: Letrozole (Femara®), a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer – Double blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J. Clin. Oncol.* 16, 453-461, 1998
- 18): Donegan WL, Perez-Mes CM, Watson FR: A biostatistical study of locally recurrent breast cancer. *Surg. Gyn. Obstet.* 122, 529-535, 1966
- 19): E.O.R.T.C. Breast Co-operative Group: Revision of the standards for the assessment of hormone receptors in human breast cancer, report on the second E.O.R.T.C. workshop, held on 16-17 March in the Netherlands Cancer Institute. *Eur. J. Cancer* 18, 1513-1515, 1980
- 20): Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351, 1451-1467, 1998
- 21): Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 348, 1189-1196, 1996
- 22): Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351, 1451-1467, 1998
- 23): Eidmann H, Jonat W: Prävention des Mammakarzinoms. *Onkologie* 4, 896-901, 1998

- 24): Eiermann, Baumeister, Bayerl, Büchels, et al.: Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms, In: Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Mammakarzinome. 7. Auflage, 45-55, 1998
- 25): Engel, Hälzel, Sauer: Feldstudie im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, In: Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, 7. Auflage, 97-101, 1998
- 26): Fisher B, Gunduz N, Saffer EA: Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer-Res.* 43, 1488-1492, 1983
- 27): Fisher B, Anderson S, Redmond R, et al.: Re-analysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 333, 1456-1461, 1995
- 28): Fisher B, Redmont C, Poisson R, et al: Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 320, 822-829, 1998
- 29): Fisher B, Sass R, Fisher B, and collaborating NSABP investigators: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6) II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 57, 1717-1724, 1986
- 30): Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S: Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 85, 1644-1656, 1993
- 31): Goldhirsch A, Glick JH, et al.: Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 19, 3817-3827, 2001
- 32): Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD: Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 87, 1441-1445, 1995
- 33): Harris JR, Connolly J, Schnitt S et al.: The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. *Ann. Surg.* 201, 164-166, 1985
- 34): Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al.: Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand – binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 17, 1474-1481, 1999
- 35): Hellriegel KP, Schulz HD: Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlungen einer Konsensus-Tagung. *Onkol.* 1, 405-412, 1995

- 36): Hellriegel KP, Schulz HD: Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlungen einer Konsensus-Tagung. Forum 10, 272-274, 1995
- 37): Hoogenraad WJ, Franssen JH, van Turnhout JM: Enhanced toxicity of radiotherapy due to epirubicin containing adjuvant chemotherapy in breast carcinoma patients. Radioth. Oncol. 24, 42-46, 1992
- 38): Houghton J, Baum M, Nissen-Meyer R, Riley D, Hern RA: Is there a role for perioperative adjuvant cytotoxic therapy in the treatment of early breast cancer? Rec. Res. Cancer Res. 115, 54-61, 1989
- 39): Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. CA. Canc. J. Clin. 50, 279-291, 2000
- 40): International Breast Cancer Study Group: Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine responsive breast cancer? Breast 10, 130-138, 2001
- 41): Jonat W, Eidtmann H, Friedrichs K: Prognosefaktoren beim Mammakarzinom. Gynäkol. 12, 337-344, 1994
- 42): Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al: Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing Hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. J. Clin. Oncol. 19, 343-353, 2001
- 43): Koch K: Mammographie- Für ein Screening fehlt die wissenschaftliche Grundlage. Dtsch.-Arztebl. 27, 2216-2217, 2001
- 44): Krebsgesellschaft des Landes NRW, Krebserkrankungen im Regierungsbezirk Münster: Brustkrebs. Registerbrief, 2001
- 45): Kuhn W, Bischoff J, Eiermann S, et al.: Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Manual Mammakarzinome. Zuckschwerdt, 8. Auflage, 137-150, 2001
- 46): Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, et al.: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. Cancer 63, 1912-1917, 1989
- 47): Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR: The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma. Pathol. Annu. 16, 83-102, 1981

- 48): Levine MN, Bramwell V, Abu-Zahra H, et al.: The effect of systemic adjuvant chemotherapy on local breast recurrence in node positive breast cancer patients treated by lumpectomy without radiation. *Br. J. Cancer* 65, 130-132, 1992
- 49): Liljegren GG, Holmberg L, Adami Ho, et al. (for the Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group): Sector resection with or without postoperative radiotherapy for Stage I breast cancer: Five year results of a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 717-722, 1994
- 50): Mirsky D, O'Brien SE, Mc Cready DR, Newman TE, Whelan TJ, Levine MN and the Breast Cancer Disease Site Group: Surgical Management of Early Stage Breast Cancer (Stage I and II). *Cancer-Prev.-Control.* 10-17, 1997, update: April 2001
- 51): Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al: Learning sentinel node biopsy: Results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surg.* 126, 714-720, 1999
- 52): Mouridsen HAT, et al.: Letrozole is superior to tamoxifen as first-line hormonal treatment of postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer (on behalf of the letrozole P025 Breast Cancer Study Group). *ESMO, Hamburg, abstract 709, 2000*
- 53): Nissen-Meyer R, Host H, Kjellgren K, Malmio K, Mansson B, Norin T: Surgical adjuvant chemotherapy; Results with one short course with Cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer* 41, 2088-2098, 1978
- 54): Nissen-Meyer R, Host H, Kjellgren K, Mansson B, Norin T: Treatment of node-negative breast cancer patients with short chemotherapy immediately after surgery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1, 125-128, 1986
- 55): Novartis Pharma, Femara®, *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*, 1286-1288, 2002,
- 56): Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, et al.: Postoperative Radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 337, 949-955, 1997
- 57): Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353, 1641-1648, 1999
- 58): Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, et al.: Her2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 1991-1998, 2000

- 59): Preiß J, Dornhoff W, Hagemann FG, Schmieder A: Mammakarzinom. In: Onkologie 2000, 10. Auflage, Onkologische Arbeitsgemeinschaft Saar-Pfalz-Mosel-e.V., 116-132, 2000
- 60): Pronzato P, Queirolo P, Vecchio S, Lionetto R, Del-Mastro L, Venturini M, Gardin G, Alama A, Sertoli MR: Thymidine labeling index analysis in early breast cancer patients randomized to receive perioperative chemotherapy. *Oncol.* 60, 88-93, 2001
- 61): Recht A, Come SE, Gelman RS, et al.: Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast Cancer: sequencing, timing, and outcome. *J. Clin. Oncol.* 2, 1662-1667, 1991
- 62): Recht A, Come SE, Henderson C, et al.: The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 334, 1356-1361, 1996
- 63): Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Harris JR: Conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer: The effect of age on breast recurrence. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 90-93, 1986
- 64): Recht A, Silen W, Schnitt JL, Connolly SJ, Gelman R, Rose MA, Silver B, Harris JR: Time-Course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 255-261, 1988
- 65): Richter E: Mammographie-Screening. *Dtsch.-Arztebl.* 46, 2201-2202, 2001
- 66): Sack H, Thesen N: Bestrahlungsplanung. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart-New York, 167-177, 1998
- 67): Salmon D, Leyland-Jones J, Shak S, Paton V, et al.: Addition of Herceptin® (humanized anti – HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. 34th Meeting Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO), Abstract 377, 1998
- 68): Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP: Strahlentherapie nach Mastektomie- Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. *Strahlenther-Onkol.* 177, 1-9, 2001
- 69): Schmidt-Matthiesen H, Bastert G: Mammakarzinom. In: Gynäkologische Onkologie, 5. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, 234-245, 1995
- 70): Schmidt-Ullrich R, Wazer D, Tercilla O, et al.: Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 733-738, 1989

- 71): Pape H, Schmidt-Rhode P, Yarnold J: Weibliches Mammakarzinom. In: Onkologie systematisch, Hrsg. G. Schmitt, Uni-Med, 105-117, 1999
- 72): Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R: Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland, Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. Schwerpunktbericht. Robert-Koch-Institut, Berlin 1999
- 73): Schouten LJ, Straatman H, Kiemeny LALM, Verbeek ALM: Cancer incidence: life table risk versus cumulative risk. J. Epidemiol. Comm. Health 48, 596-600, 1994
- 74): Sertoli MR, Bruzzi P, Pronzato P, et al.: Randomized cooperative study of perioperative chemotherapy in breast cancer. J. Clin. Oncol. 13, 2712-2721, 1995
- 75): Struse K, Audretsch W, Rezai M, Pott G, Bojar H: The Estrogen Rezeptor Paradox in Breast Cancer: Association of High Receptor Concentrations with Reduced Overall Survival. Breast 6, 115-125, 2000
- 76): The Ludwig Breast Cancer Study Group (LBCSG): Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. N. Engl. J. Med. 320, 491-496, 1989
- 77): The Ludwig Breast Cancer Study Group: Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. Inadequacy of a single perioperative cycle. N. Engl. J. Med. 304, 677-683, 1988
- 78): Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi V: Patterns of relapse and survival following radical Mastectomy. Cancer 41, 1170-1178, 1978
- 79): van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, et al.: Improved survival after one course of perioperative chemotherapy in early breast cancer patients: long-term results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 10854. Eur. J. Cancer 37, 2184-2193, 2001
- 80): Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al.: Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 11, 15-18, 1992
- 81): Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al.: Radiotherapy after breast-conserving surgery in women with localized cancer of the breast. N. Engl. J. Med. 32, 1633-1634, 1993

82): Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al.: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N. Engl. J. Med. 305, 6-11, 1981

83): Whelan TJ, Lada B, Laukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN. Breast Cancer Disease Site Group: Breast Irradiation in Women With Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving Surgery. Cancer-Prev.-Control. 1, 228-240, 1997

84): Whelan TJ, Lada B, Laukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN, Breast Cancer Disease Site Group: Breast Irradiation in Women With Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving Surgery. Full report. Cancer-Prev.-Control. 8, 321-325, 2001

Famulaturen und Forschungstätigkeit

1996	Chirurgie und Innere Medizin Allg. Krankenhaus Bergedorf, Hamburg
1997	Neurologie Marienhospital, Düsseldorf
1996-1998	Institut für Herz-Kreislauf-Physiologie experimentelle Forschung „Adenosin- ein neuer Plasmaflussmarker?“ Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
1998	Gynäkologie Marienhospital, Düsseldorf
1998	Allgemeinmedizin Praxis Dr. Krausbauer, Krefeld
1998	Neuropädiatrie Universitätskinderklinik, Düsseldorf
2000-2002	Radiologische Onkologie Promotionsarbeit „Simultane Radiochemotherapie mit Mitoxantron beim Mammakarzinom“

Kurse und Seminare

2001	Grundkurs im Strahlenschutz Spezialkurs im Strahlenschutz
2000	Krankenhausorganisation und–management Grund- und Abschlusskurs Strahlenschutzeinführungskurs Strahlenschutz in der Therapie mit Röntgenstrahlen Universität Greifswald
1999	Sonographie des Abdomens Grundkurs Pädiatrische Radiologie Endokrinologie, Uni Tübingen
1998	EKG-Kurs Gesundheitsökonomie Friedrich-Tieding-Stiftung, Bonn

Düsseldorf, den 31. August 2002

Kurzfassung:

Langzeitergebnisse der simultanen Radiochemotherapie mit Mitoxantron nach brusterhaltender Operation bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Eine prospektive kontrollierte Pilotstudie

Michael Daum

Ziele: Die optimale Sequenz von Radio- und Chemotherapie nach brusterhaltenden Operationsverfahren bei Mammakarzinomen ist ungeklärt. Die simultane Radiochemotherapie hat den Vorteil, dass keine der beiden Therapieoptionen verzögert wird. Es werden die Ergebnisse einer simultanen Radiochemotherapie mit Mitoxantron vorgestellt.

Methodik: 120 Patientinnen mit einem duktalem Mammakarzinom und einem erhöhten lokoregionären Rezidivrisiko wurden prospektiv in die Untersuchung aufgenommen. Das erhöhte lokoregionäre Rezidivrisiko wurde als Vorliegen mindestens einer der folgenden Faktoren definiert: extensive intraduktale Komponente (N=49), Multizentrität (n=26), mehr als 4 befallene Lymphknoten (n=23), zweizeitige Operation (n= 16), T3/4-Tumoren (n=6). 47 Patientinnen (39,2%) wiesen einen Lymphknotenbefall auf. Mitoxantron (12,5mg/m²) wurde einmal perioperativ und anschließend dreimal simultan zur Radiotherapie appliziert. 77 Patientinnen (64,2%) erhielten eine antihormonelle Therapie. Die betroffene Brust wurde mit Photonen in Einzelfractionen von 2Gy bis zu einer Dosis von 50Gy bestrahlt. Es folgte ein Boost von 6 bis 10Gy bis zu einer Gesamtdosis von 56Gy bzw. 60Gy. Bei mehr als vier befallenen axillären Lymphknoten, Kapseldurchbruch oder Lymphknotenbefall des Level II wurden die supraclaviculären Lymphknoten zusätzlich bestrahlt. Eine Bestrahlung der axillären Lymphknoten erfolgte in keinem Falle. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 107 Monate.

Ergebnisse: Die nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelte lokalrezidivfreie 10-Jahres-Überlebensrate betrug 87%. 78% der Patientinnen waren nach 10 Jahren tumorfrei. Die Gesamtüberlebensrate lag bei 85%. Sie wurde vom Lymphknotenstatus, vom Grading und vom Tumorstadium signifikant beeinflusst.

Schlussfolgerung: Die simultane Radiochemotherapie mit Mitoxantron nach brusterhaltender Operation ist gut verträglich und ist anderen peri- und postoperativen Polychemotherapien im Langzeitkonzept gleichwertig. Sie ist Kurzzeitchemotherapien überlegen. Das vorgelegte Protokoll lieferte Ergebnisse, die eine prospektiv randomisierte Studie rechtfertigen.