

Gewidmet meinen Eltern

**Überlebensraten, Rezidivmuster und ästhetische
Ergebnisse nach Strahlentherapie beim brusterhaltend
operierten Mammakarzinom der Frau am
Universitätsklinikum Jena in den Jahren 1993 bis 2003**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät der
Friedrich- Schiller- Universität Jena**

**von Monique Peggy Kribus,
geboren am 08. Januar 1982 in Plauen**

Gutachter

1.
2.
3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CMF	Chemotherapie aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluoruracil
CTC	Common Toxicity Criteria (deutsch: Toxizitätskriterien)
DCIS	duktales Carcinoma in situ
EC	Chemotherapie bestehend aus Epirubicin und Cyclophosphamid
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Oestrogenrezeptor
ET	Chemotherapie bestehend aus Epirubicin und Taxol
FEC	Chemotherapie aus Fluoruracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
FSU	Friedrich- Schiller- Universität
GTDS	Giessener Tumordokumentationssystem
Gy	Gray, Einheit der Energiedosis
LAG	Lymphabflussgebiet
LINAC	Linear Accelerator (deutsch: Linearbeschleuniger)
MeV	Megaelektronenvolt
PR	Progesteronrezeptor
PTV	Planning Treatment Volume (deutsch: Planungszielvolumen)
RT	Radiotherapie
SCG	Supraklavikulargebiet
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TCO	Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen
UICC	International Union Against Cancer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Inhaltsverzeichnis	II
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung.....	3
3 Ziele der Arbeit	4
4 Material und Methoden	5
4.1 Patientencharakteristik.....	5
4.2 Bestrahlungstechnik.....	5
4.2.1 Bestrahlte Volumina	6
4.2.2 Strahlentherapie mit Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen (TCO)	6
4.2.3 Strahlentherapie mit Mischtechnik (TCO und LINAC)	6
4.2.4 Strahlentherapie mit dem Linearbeschleuniger (LINAC)	7
4.4 Statistische Methodik	7
5 Ergebnisse.....	9
5.1 Alter der Patientinnen.....	9
5.2 Tumoren.....	10
5.2.1 Lokalisation	10
5.2.2 Tumorstadium.....	11
5.2.3 pT- Klassifikation	12
5.2.4 Lymphknotenstatus	13
5.2.5 Histopathologisches Grading.....	14
5.2.6 Hormonrezeptoren.....	15
5.2.6.1 Oestrogenrezeptorstatus	15
5.2.6.2 Progesteronrezeptorstatus.....	16
5.2.6.3 Her2neu	17
5.2.7 Histologischer Subtyp.....	17
5.3 Therapie.....	18
5.3.1 Operation.....	18
5.3.2 Resektionsrand.....	20
5.3.3 Chemotherapie	21
5.3.4 Antihormonelle Therapie	22
5.3.5 Kryotherapie	24
5.3.6 Radiotherapie	25

5.3.6.1 Zeitspanne zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie	25
5.3.6.2 Bestrahlungstechnik.....	26
5.3.6.3 Boosttechnik	27
5.3.6.4 Bestrahlungstechnik der Lymphabflussgebiete.....	28
5.4 Frühergebnisse bis 3 Monate nach Strahlentherapie.....	32
5.4.1 Narbenverhältnisse vor Strahlentherapie	32
5.4.2 Akute Nebenwirkungen während der Strahlentherapie	33
5.4.3 Nebenwirkungen 3 Monate nach Bestrahlung.....	36
5.5 Spätergebnisse	37
5.5.1 Nachbeobachtungszeit	37
5.5.2 Aktueller Status am Stichtag	37
5.5.3 Fragebogen	40
5.5.4 Lokoregionäre Rezidive.....	44
5.5.5 Fernmetastasen.....	47
5.5.6 Gesamtrezidive.....	49
5.5.7 Todesursache.....	54
5.5.8 Relatives Überleben	55
5.5.9 Gesamtüberleben	59
6 Diskussion	64
6.1 Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	64
6.2 Ästhetische Ergebnisse und Patientinnenzufriedenheit (Fragebogen).....	65
6.3 Lokoregionäre Rezidive	69
6.4 Fernmetastasen	71
6.5 Gesamtrezidive	72
6.6 Relatives Überleben.....	74
6.7 Gesamtüberleben	76
7 Schlussfolgerung	77
8. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	IV
9 Anhang	X
9.1 Fragebogen.....	X
9.2 Lebenslauf	XI
9.3 Danksagung.....	XII
9.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	XIII

1 Zusammenfassung

Die S3- Leitlinien für Brustkrebs sehen für alle Patientinnen nach brusterhaltender Therapie eine adjuvante Bestrahlung vor (Kreienberg et al. 2004). Bis ca. 1997 war die Standardtechnik in Jena Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen (TCO). Von 1997 bis zum Jahre 2000 wurde die Mischtechnik angewandt. Dabei bestand jeweils die Hälfte der Dosis aus Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen und ultraharter Photonenstrahlung, erzeugt vom Linearbeschleuniger. Seit dem Jahr 2000 wurde der Linearbeschleuniger allein eingesetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Patientinnengut, angewandte Therapien und die Ergebnisse der Strahlentherapie beim brusterhaltend operierten Mammakarzinom der Frau am Klinikum der Friedrich- Schiller- Universität Jena (FSU Jena) im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2003 zu erfassen und mit bereits vorliegenden Ergebnissen aus dem Zeitraum vom 01.01.1993 bis 31.12.1997 zu vergleichen. Des Weiteren wurde untersucht, welche Faktoren das ästhetische Früh- und Spätergebnis, die Lokalrezidivrate, das Metastasierungsmuster, das Gesamtüberleben sowie die tumorbedingte Sterberate beeinflussten. Besonderer Fokus wurde bei diesen Analysen auf den Einfluss der Bestrahlungstechnik gelegt. Es wurden 421 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom im UICC- Stadium I bis IIIb oder einem Carcinoma in situ in die Analyse aufgenommen. Serie A (n= 119) wurde 2003 von Dr. Bernadett Erdmann in ihrer Promotionsarbeit beschrieben (Erdmann 2003). Weitere 302 Patientinnen aus den Jahren 1998 bis 2003 (Serie B) wurden nach der gleichen standardisierten Methode dokumentiert. Von 395 der 421 Patientinnen (94%) konnte der Überlebens- und Tumorstatus zum 31.12.2005 ermittelt werden.

Bei Vergleich der Patientinnen von Gruppe A und B hinsichtlich der Altersverteilung, der Verteilung von Rezeptorstatus, pT- Kategorie, pN- Kategorie und Tumorstadium zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in diesen Grundmerkmalen. Während der Strahlentherapie wurden die akuten Nebenwirkungen durch den behandelnden Arzt nach CTC- Kriterien dokumentiert. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Bestrahlungstechniken hinsichtlich der akuten Nebenwirkungen. Für die Nebenwirkungen nach 3 Monaten, ebenfalls dokumentiert durch einen Arzt der Strahlentherapie der FSU Jena, ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede: Bis auf das Oedem der Brust

traten alle weiteren betrachteten Nebenwirkungen (Fibrose, Teleangiektasien, Hyperpigmentierungen und Induration der Haut) bei der Bestrahlung mit TCO häufiger auf, als bei der Mischtechnik und dem LINAC. Die Fibrose der Brust kam bei Bestrahlung mit dem Linearbeschleuniger mit nur 1% seltener vor als bei der Mischtechnik (7%) und der TCO (20%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant. 317 Fragebögen wurden von 376 angeschriebenen Patientinnen zurückgesandt (84%). Durch diese schriftliche Umfrage wurde die Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Gesamtergebnis und speziell dem ästhetischen Ergebnis erfragt und ausgewertet. 91,5% der Patientinnen waren mit dem Gesamtergebnis zufrieden bzw. sehr zufrieden. Dieses Ergebnis war unabhängig von der Bestrahlungstechnik. Es zeigte sich eine Verringerung der Rate lokoregionärer Rezidive, der Rate metachroner, hämatogener Metastasen sowie der Gesamtrezidivrate zwischen Gruppe A und Gruppe B. In univariaten Analysen konnte eine Abhängigkeit des Auftretens lokoregionärer Rezidive von Alter, pT- Kategorie, Hormonrezeptorstatus und der Gabe einer Chemotherapie gezeigt werden. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung metachroner Metastasen hatten pT-Kategorie, Lymphknoten- und Rezeptorstatus, Grading und Chemotherapie. Die Gesamtrezidivrate war abhängig von Alter, pT- Kategorie, Lymphknoten- und Rezeptorstatus, Grading und Chemotherapie. Keinen Einfluss dagegen hatten der Abstand des Tumors vom Resektionsrand, die Applikation einer Hormontherapie sowie die Bestrahlungstechnik auf die Rate an Gesamtrezidiven.

Die relativen 5- Jahres- Überlebensraten für Serie A bzw. B betrugen 89,6% bzw. 94,4% ($p = \text{n.s.}$). Univariat erwies sich das relative Überleben abhängig von Alter, pT- Kategorie, Grading, dem Befall von Lymphknoten bei Diagnosestellung, Hormonrezeptorstatus sowie der Applikation einer adjuvanten Chemotherapie. Alter, pT- Kategorie, Grading, Resektionssaum (bis 5 mm oder größer als 5 mm), Rezeptorstatus sowie die Applikation einer Chemotherapie hatten auf das beobachtete Überleben statistisch signifikanten Einfluss. Univariat ließ sich somit kein statistisch signifikanter Einfluss der verschiedenen Bestrahlungstechniken auf die Lokalrezidivrate, das Metastasierungsmuster, das Gesamtüberleben oder die tumorbedingte Sterberate nachweisen. An die vorab beschriebenen Untersuchungen wurde eine multivariate Analyse (Cox- Modell) angeschlossen. Hierbei fanden sich pT, pN und Grading als statistisch unabhängige Faktoren, während die Bestrahlungstechnik auch hier keinen statistisch signifikanten Einfluss zeigte.

2 Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau in den Industrieländern (Sant et al. 1998). Im Jahr 2000 betrafen in Deutschland 25% aller Krebsneuerkrankungsfälle bei Frauen Tumoren der weiblichen Brustdrüse. Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich im mittleren Drittel. In Dänemark, Belgien und Schweden ist die Erkrankungsrate höher, während sie in südeuropäischen Ländern wie Spanien, Griechenland und Portugal niedriger liegt (Deutschland 2004). Auch in den USA macht der Brustkrebs etwa 30% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen aus (Landis et al. 1999, Greenlee et al. 2001). In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter an Brustkrebs bei ca. 63 Jahren, die relative 5- Jahres- Überlebensrate bei 76% (Deutschland 2004).

Die Therapie des nichtmetastasierten Mammakarzinoms im pathohistologischen Stadium I und II (UICC) besteht heute im Wesentlichen aus brusterhaltender Operation mit anschließender Bestrahlung (Winzer 2005). In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass dies der Mastektomie gleichwertig ist hinsichtlich Überlebensraten, Auftreten von Metastasen, Lokalrezidiv und kontralateralem Brustkrebs (Jacobson et al. 1995, Sarrazin et al. 1989, Arriagada et al. 1996, Morris et al. 1997, Fisher et al. 2002, de Haes et al. 2003). Die Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie beim Mammakarzinom vermindert die Rate an Lokalrezidiven signifikant (Potter et al. 2007). Selbst bei prognostisch günstigen Tumoren ist eine Strahlentherapie hinsichtlich der Rate lokoregionärer Rezidive unverzichtbar (Lim et al. 2006). Auch die adjuvante Hormon- und Chemotherapie konnten in den letzten Jahren derart verbessert werden, dass sie zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensraten führten (EBCTG 2005).

Für die Patientinnen ist aber auch das ästhetische Ergebnis nach der Therapie von großer Bedeutung. So kann über Entstehung von Ängsten, Depressionen oder auch Veränderungen des Selbstwertgefühles die Lebensqualität deutlich beeinflusst werden (Al-Ghazal et al. 1999a). In der Literatur werden diverse Faktoren beschrieben, die Einfluss nehmen auf das ästhetische Ergebnis, unter anderem auch die Bestrahlungstechnik (Arenas et al. 2006, Deutsch und Flickinger 2003, Fehlauer et al. 2005, Maessen et al. 1998).

3 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, sowohl das Patientinnengut und Charakteristika der Tumoren, als auch Therapieformen und vor allem die Ergebnisse der Strahlentherapie beim brusterhaltend operierten Mammakarzinom der Frau am Klinikum der Friedrich- Schiller- Universität Jena im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2003 zunächst zu erfassen und mit bereits vorliegenden Ergebnissen von 119 Patientinnen aus dem Zeitraum vom 01.01.1993 bis 31.12.1997 zu vergleichen. Es war davon auszugehen, dass durch Veränderungen in der Vorsorge die Tumoren in prognostisch günstigeren Stadien diagnostiziert wurden, damit aber auch möglicherweise das mediane Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung niedriger war. Zunächst wurde die Frage untersucht, ob Unterschiede im Patientinnengut hinsichtlich verschiedener prognostischer Faktoren und Therapien zwischen den beiden zeitlichen Serien bestanden.

Durch variabelere antihormonelle Therapien, die Veränderungen in den angewandten Chemotherapieprotokollen sowie der Bestrahlungstechnik innerhalb der betrachteten beiden Zeiträume liess sich erwarten, dass sich die Rate an Nebenwirkungen der Strahlentherapie verringerte und die Überlebensraten verbesserten.

Zunächst wurde das Auftreten von akuten und späten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik überprüft. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden auch das ästhetische Spätergebnis und die Patientinnenzufriedenheit einer näheren Betrachtung unterzogen. Welche Faktoren hatten Einfluss auf die Lokalrezidivrate, das Metastasierungsmuster, das relative Überleben und das Gesamtüberleben? Des Weiteren wurde die Frage untersucht, ob der Wechsel der Bestrahlungstechnik von TCO zu Mischtechnik und schließlich zum LINAC Auswirkungen auf das ästhetische Ergebnis sowie das Outcome der Patientinnen hatte.

4 Material und Methoden

4.1 Patientencharakteristik

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasste 421 Patientinnen, die vom 1. Januar 1993 bis 31. Dezember 2003 nach einer brusterhaltenden Operation in der Abteilung für Strahlentherapie und Radiologie (bis 2006 Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie) der FSU Jena wegen Brustkrebs in der Kategorie M0 bestrahlt wurden. Um eine Standardisierung von Operationstechnik und histologischer Befundung zu gewährleisten, wurden nur die Patientinnen in dieser Arbeit berücksichtigt, bei denen die gesamte Therapie am Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena erfolgte.

Die Daten zur Primärerkrankung und Therapie wurden aus den Krankenakten entnommen. Zur Beurteilung des ästhetischen Ergebnisses und der Patientenzufriedenheit wurde allen Patientinnen ein standardisierter Fragebogen (Anhang) zugesandt. Die Formulierung der Fragen wurde so gewählt, dass die Patientinnen akute Reaktionen während der Strahlentherapie sowie späte Nebenwirkungen einstufen konnten. In einem beigefügten Anschreiben wurden die Patientinnen über die Befragung, Auswertung und Anonymität informiert. Das Datum der Befragung sowie die Zeitspanne zwischen Beginn der Bestrahlung und dem Beantworten des Fragebogens wurden dokumentiert.

Um die ästhetischen Resultate mit früheren Ergebnissen vergleichen zu können, wurde der gleiche Fragebogen genutzt, der auch schon von Frau Dr. Bernadett Erdmann in ihrer Dissertation für eine Teilkohorte aus den Jahren 1993 bis 1998 verwendet wurde (Erdmann 2003).

Fehlende Spätresultate wurden durch Befragung der nachsorgenden Ärzte erhoben. Unvollständige Datensätze wurden mit Hilfe der Dokumentation im Tumorzentrum Jena (GTDS) ergänzt.

4.2 Bestrahlungstechnik

Nach brusterhaltender Operation schloss sich unabhängig von Tumorgröße und Tumorstadium, entsprechend den bestehenden Empfehlungen, prinzipiell eine Strahlentherapie an (Kreienberg et al. 2004). In aller Regel wurden bei Befall von mindestens 4 axillären Lymphknoten, kapselüberschreitendem Wachstum (pN1biii) oder für den Fall, dass die Lymphknoten untereinander oder an andere Strukturen

fixiert waren (pN2), die Lymphabflussgebiete mitbestrahlt. Die Patientin wurde auf einer schiefen Ebene gelagert um das Sternum und die Tischebene parallel zueinander einzustellen. Der Arm der zu bestrahlenden Körperseite wurde abgespreizt.

4.2.1 Bestrahlte Volumina

Bei allen drei Bestrahlungstechniken wurden folgende Zielvolumina bestrahlt: Thoraxwand, der Restbrustdrüsenkörper sowie der caudale Teil der Axilla mit tangential opponierenden Stehfeldern. Die Einzeldosis von 2 Gy im Referenzpunkt wurde 5 Mal pro Woche appliziert (ICRU 1993). Es ergab sich in 5 Wochen eine Gesamtdosis von 50 Gray im PTV. Die Feldgrenzen lagen cranial, medial und lateral etwa 2 cm vom Brustdrüsenkörper und caudal circa 2 cm von der Brustumschlagfalte entfernt. Der mitbestrahlte Lungensaum umfasste maximal circa 2 cm.

4.2.2 Strahlentherapie mit Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen (TCO)

Bis ca. 1995 wurden Patientinnen nach brusterhaltender Therapie an der FSU Jena mit Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen bestrahlt. Die Aufsättigung des Tumorbettes erfolgte in Form eines verkleinerten Zangenfeldes mit 5 mal 2 Gy. War die Indikation zur Mitbestrahlung der medialen und lateralen Lymphabflussregionen gegeben, wurden diese über TCO- Felder bestrahlt. Die Mammaria- interna- Lymphknotenkette wurde über ein ventrales Stehfeld bestrahlt, die cranialen axillären, infra- und supraclavikulären Lymphknoten über ein nach lateral ausgelenktes TCO- Stehfeld.

4.2.3 Strahlentherapie mit Mischtechnik (TCO und LINAC)

Seit ca. 1995 wurde die Radiotherapie bei Patientinnen an der FSU nach brusterhaltender Operation in Form der so genannten Mischtechnik unter Einsatz eines Telekobaltgerätes und eines Linearbeschleunigers durchgeführt.

Bei der Mischtechnik wurde der Restbrustdrüsenkörper in aller Regel mit einer Kombination aus 24 Gy Photonenstrahlen und 26 Gy Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen bestrahlt. Das Tumorbett wurde mit einer Elektronenstrahlung von insgesamt 10 Gy aufgesättigt. Somit wurde das Tumorbett in 6 Wochen mit einer Gesamtdosis von 60 Gy bestrahlt. Bei erhöhten Risikofaktoren, wie z. B. einer knappen R0-Resektion, Resektionsrand <10mm oder hohem Enddifferenzierungsgrad (G3), war auch ein Boost von bis zu 20 Gy möglich.

Bei metastatischem Befall der axillären Lymphknoten oder bei Kapseldurchbruch eines Lymphknotens mit Infiltration des perinodalen Gewebes wurde ein zusätzliches Axillar-/ SCG- Feld mit 26 Gy Tele- Kobalt- 60-Gammastrahlen und 24 Gy Photonen bestrahlt. Bei zentralem oder medialem Tumorsitz wurden die ipsilateralen parasternalen Lymphknoten (Nodi lymphatici mammae interna) mit 26 Gy Tele- Kobalt- Gamma- Strahlen und 24 Gy Elektronen bestrahlt.

4.2.4 Strahlentherapie mit dem Linearbeschleuniger (LINAC)

Seit dem Jahr 2000 wurde ausschließlich auf Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger umgestellt. Fraktionierung und Zielvolumenkonzepte blieben unverändert. Die Brust und Brustwand erhielten bei dieser Technik eine Gesamtdosis an Photonenstrahlung von 50 Gy typischerweise mit 6 MeV zur optimalen Erfassung der oberflächlichen Bereiche. Bei großen Mammae kam auch eine Mischung von 6 und 15 MeV zur Anwendung um optimale Homogenität der Dosisverteilung zu erreichen. Zur vollen Erfassung der Thoraxwand wurde das mediale Brustwand- Feld so gewählt, dass eine Mitbestrahlung des Lungensaums von 3 cm nicht überschritten wurde. Das Tumorbett erhielt, wie auch bei der Mischtechnik, einen Elektronenboost von 10 Gy. Bei erhöhten Risikofaktoren wurde er auf bis zu 20 Gy erhöht.

Das Supraklavikularfeld wurde über ein ventrales Photonenstehfeld mit 46 Gy in 3 cm Herdtiefe bestrahlt. Bei axillärem Lymphknotenbefall wurde der caudale Anteil der Axilla im Brustwand-Feld und der craniale Anteil im SCG- Feld mitbestrahlt.

Die Bestrahlung der ipsilateralen parasternalen Lymphknoten erfolgte ebenfalls über ein Stehfeld. Zur besseren Schonung des Herzens bestand sie zur Hälfte (ca. 24 Gy) aus Elektronen mit einer Energie von 6 bzw. 15 MeV. Die verbleibenden 26 Gy wurden in Form von Photonen appliziert.

4.3 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version 13. Signifikante Verteilungsunterschiede wurden mit dem χ^2 - Test, bei 2x2- Tafeln mit dem exakten Test nach Fischer berechnet. Die Methode von Kaplan und Meier diente der Berechnung von kumulierten Überlebensraten (Kaplan und Meier 1958). Zum Vergleich von Überlebensraten wurde der log- rank- Test verwendet. Unterschiede wurden als statistisch signifikant bezeichnet, wenn $p < 0,05$ war. Um den statistisch

unabhängigen Einfluss einzelner Parameter auf die Überlebensraten zu berechnen, wurde eine multivariate Analyse nach Cox durchgeführt. Eingeschlossen wurden Merkmale mit $p < 0,05$, der Ausschluss erfolgte bei $p > 0,1$.

5 Ergebnisse

421 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom im Stadium I bis IIIb oder einem Carcinoma in situ wurden in die Analyse aufgenommen. 119 Patientinnen aus dem Zeitraum 1993 bis 1997 (Serie A) wurden bereits 2003 in der Promotionsarbeit von Frau Dr. Bernadett Erdmann beschrieben (Erdmann 2003). Für den Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2003 fanden sich 302 Patientinnen (Serie B), die die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildeten. Da Serie B mit der zeitlich älteren Serie A verglichen werden sollte, wurde in Tabellen und Diagrammen Serie B zuerst genannt und Serie A vergleichend gegenüber gestellt.

5.1 Alter der Patientinnen

Tabelle 1 und Abbildung 1 zeigen die Altersverteilung der 421 Patientinnen. Das mittlere Alter betrug bei Diagnosestellung 58,66 Jahre (Range 23 bis 87). Der Median lag bei 59 Jahren Die Altersverteilung in Serie A und B verdeutlicht Abbildung 2.

Tabelle 1: Alter der Patientinnen in Jahren

	Serie B	Serie A	Gesamt
Mittelwert	59,62	56,24	58,66
Median	60	57	59
Range	33 - 87	23 -79	23 – 87

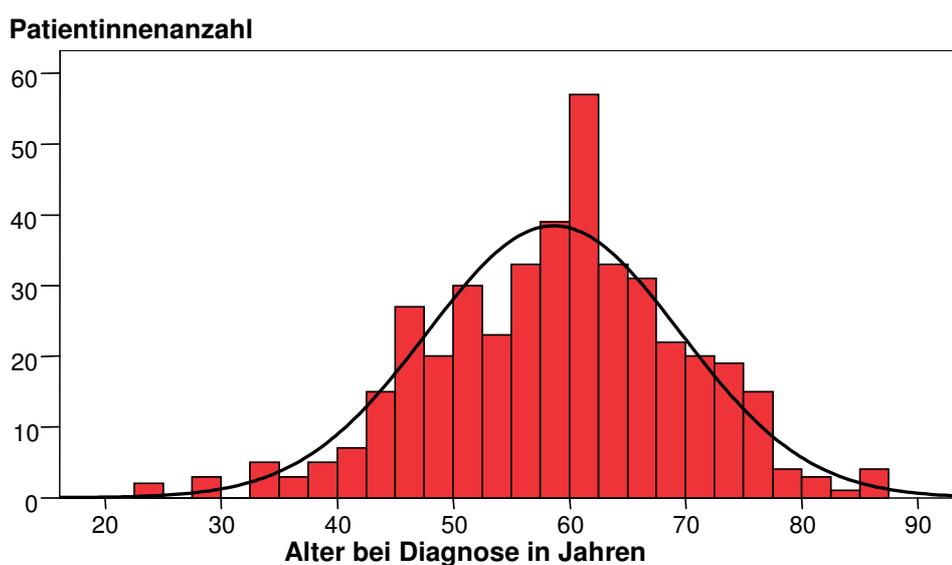


Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen gesamt

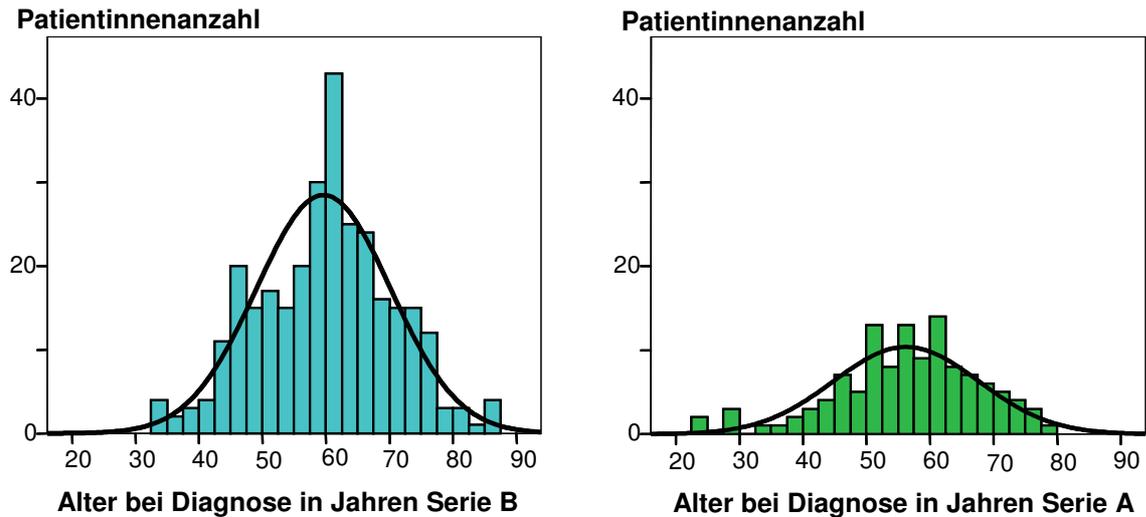


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen in Serie A und B

5.2 Tumoren

10 Patientinnen (2 in Serie A und 8 in Serie B) wurden gleichzeitig beidseits wegen Brustkrebs operiert. Der jeweils prognostisch ungünstigere Tumor wurde in dieser Arbeit berücksichtigt.

5.2.1 Lokalisation

In beiden Serien waren die rechte und die linke Brustseite jeweils etwa zur Hälfte vertreten (Tabelle 2). Die Lokalisation der Tumoren in den einzelnen Brustquadranten unterschied sich in Serie A und Serie B statistisch signifikant ($p=0,001$), wie Tabelle 3 zeigt. Dies war in erster Linie darauf zurückzuführen, dass die Lokalisationen zentral sowie craniozentral lediglich in Serie B in insgesamt 15,2% der Fälle beobachtet bzw. dokumentiert wurden.

Tabelle 2: Verteilung der Tumoren auf die Brustseite

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Links	151	50,00%	53	44,50%	204
Rechts	151	50,00%	66	55,50%	217
Gesamt	302	100,00%	119	100,00%	421

Tabelle 3: Tumorklage im Quadranten

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Craniolateral	165	54,80%	74	62,20%	239
Craniomedial	50	16,60%	25	21,00%	75
Caudolateral	26	8,60%	13	10,90%	39
Caudomedial	14	4,70%	7	5,90%	21
Zentral	29	9,60%	0	0,00%	29
Craniozentral	17	5,60%	0	0,00%	17
Gesamt	301	100,00%	119	100,00%	420

p= 0,001

5.2.2 Tumorstadium

Die Tumoren wurden in die pathologischen Tumorstadien nach UICC 2002 eingeteilt (Wittekind et al. 2002). Retrospektiv erfolgte anhand der vollständigen histologischen Berichte die Umklassifizierung der Tumorstadien von der alten Einteilung in die UICC 2002.

Auch hier fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Serien (Tabelle 4 bzw. Abbildung 3). Dieser Unterschied war im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass es sich in Serie A lediglich in einem Fall und in Serie B in 26 Fällen um ein DCIS handelte. 4 weitere Tumoren der Serie B wurden nach neoadjuvanter Vorbehandlung in die pT- Kategorie ypT0 (kein Mammakarzinom mehr histologisch nachweisbar) und damit Tumorstadium 0 eingeordnet. Ansonsten blieb die Verteilung der Tumorstadien in etwa gleich.

Tabelle 4: Tumorstadium nach UICC 2002

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
0	30	9,90%	1	0,80%	31
I	180	59,60%	70	58,80%	250
Ila	69	22,80%	37	31,10%	106
Iib	21	7,00%	9	7,60%	30
IIla	2	0,70%	1	0,80%	3
IIib	0	0,00%	1	0,80%	1
Gesamt	302	100,00%	119	100,00%	421

p = 0,013

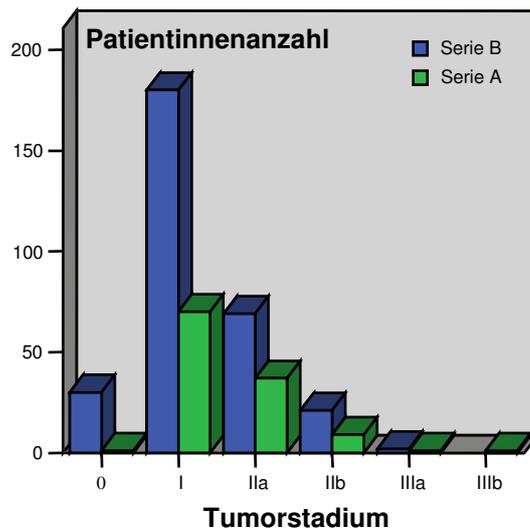


Abbildung 3: Tumorstadium (UICC 2002) in Serie A und B

5.2.3 pT- Klassifikation

Insgesamt 409 der 421 Tumoren (97%) konnten hinsichtlich ihrer pT- Kategorie nach dem TNM- System klassifiziert werden (Wittekind et al. 2002). 12 Patientinnen wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Dies lag daran, dass zum einen jeweils 3 Tumoren aus beiden Serien lediglich als pT1 ohne weitere Präzisierung dokumentiert wurden. Zum anderen wurde die pT3- Kategorie, die in Serie B lediglich zweimal vorkam, aufgrund der kleinen Fallzahl nicht in die Berechnungen einbezogen. Tabelle 5 und Abbildung 4 stellen die Verteilung der pT- Kategorie dar. Der statistisch signifikante Unterschied in der Verteilung der pT- Kategorie ist auf zwei Effekte zurückzuführen: In Serie A fand sich nur ein Carcinoma in situ, während der Anteil in Serie B auf 8,9% angestiegen war. Der Anteil der Tumoren in der pT- Kategorie pT1c ist von 56,9% in Serie A auf 49,1% in Serie B zurückgegangen.

Tabelle 5: pT- Kategorie nach UICC 2002

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
pTis	26	8,9%	1	0,9%	27
pT1a	11	3,8%	6	5,2%	17
pT1b	52	17,7%	19	16,4%	71
pT1c	144	49,1%	66	56,9%	210
pT2	60	20,5%	24	20,7%	84
Gesamt	293	100,0%	116	100,0%	409

p= 0,049

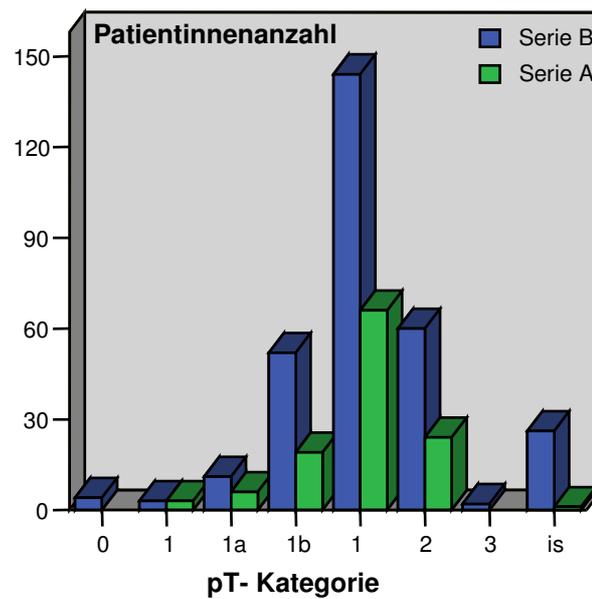


Abbildung 4: Verteilung der pT- Kategorie (UICC 2002) in Serie A und B

5.2.4 Lymphknotenstatus

Bei 25 Patientinnen (6%) wurden keine Lymphknoten entfernt und untersucht. Davon hatten 21 Patientinnen ein Carcinoma in situ, bei dem entsprechend der bestehenden Empfehlungen keine Axilladissektion erforderlich war. Die Einteilung des Lymphknotenstatus erfolgte ebenfalls nach der TNM- Klassifikation (Wittekind et al. 2002).

Tabelle 6 zeigt, dass in Serie A insgesamt 71,4% der Tumoren ohne nachweisbare lymphogene Metastasierung waren, in Serie B war dieser Anteil auf 83,1% angestiegen ($p= 0,010$). Betrachtet man die Einteilung der pN- Kategorie differenzierter, so fällt neben dem Anstieg der pN0- Kategorie auf, dass Patientinnen der pN- Kategorie 1a seltener in Serie B vertreten waren als in Serie A (Tabelle 7).

Tabelle 6: Lymphknotenbefall

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
pN0	251	83,1%	85	71,4%	336
pN+	51	16,9%	34	28,6%	85
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

$p= 0,010$

Tabelle 7: Lymphknotenstatus nach UICC 2002

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
pN0	251	83,1%	85	71,4%	336
pN1	3	1,0%	1	0,8%	4
pN1a	31	10,3%	20	16,8%	51
pN1mi	0	0,0%	4	3,4%	4
pN2	0	0,0%	1	0,8%	1
pN2a	11	3,6%	5	4,2%	16
pN3	0	0,0%	1	0,8%	1
pN3a	6	2,0%	2	1,7%	8
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

p= 0,006

5.2.5 Histopathologisches Grading

Bei 395 der 421 Mammakarzinome war das histologische Grading dokumentiert worden (93,8%). Die Einteilung des Gradings erfolgte nach UICC 2002 (Wittekind et al. 2002). Tabelle 8 verdeutlicht die Verteilung des Gradings in den beiden Serien und im gesamten Patientinnengut nach prognostischen Gesichtspunkten, wobei Grading 1 und 2 zu den low- grade- Tumoren und G3 und G4 zu den high- grade- Tumoren zusammengefasst wurden. Sowohl Tabelle 9 als auch Abbildung 5 zeigen, dass sich hinsichtlich der Einteilung des Gradings nach UICC 2002 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Serien finden liessen.

Tabelle 8: Grading

Grading	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
low (1,2)	183	64,0%	77	70,6%	260
high (3,4)	103	36,0%	32	29,4%	135
Gesamt	286	100,0%	109	100,0%	395

p= 0,236

Tabelle 9: Grading nach UICC 2002

Grading	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
1	45	15,7%	18	16,5%	63
2	138	48,3%	59	54,1%	197
3	102	35,7%	32	29,4%	134
4	1	0,3%	0	0,0%	1
Gesamt	286	100,0%	109	100,0%	395

p= 0,597

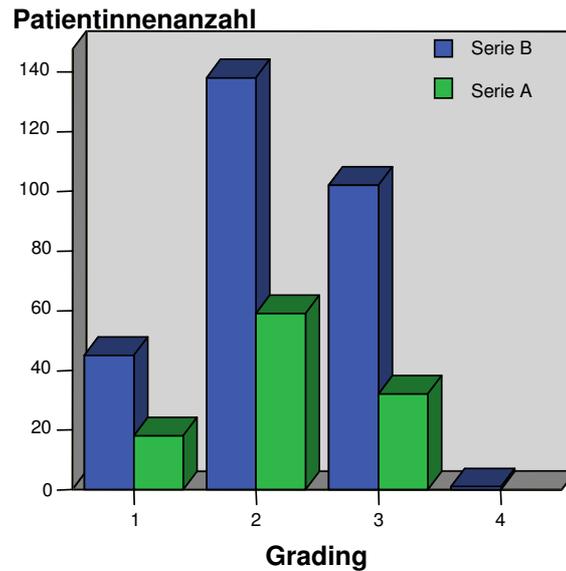


Abbildung 5: Verteilung des Gradings in Serie A und B

5.2.6 Hormonrezeptoren

Von 402 Patientinnen (95,5%) war der Rezeptorstatus des Tumorgewebes bekannt. 10 der Patientinnen mit fehlenden Angaben wurden 1996 und früher operiert, weitere 6 Patientinnen hatten ein Carcinoma in situ. Der Rezeptorstatus unterschied sich in Serie A und B statistisch signifikant (Tabelle 10). Dies war darauf zurückzuführen, dass in Serie A lediglich 2,7% der Tumoren rezeptornegativ waren und in Serie B 15,1% ($p < 0,001$).

Tabelle 10: Rezeptorstatus

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Rezeptornegativ	44	15,1%	3	2,7%	47
Rezeptorpositiv	248	84,9%	107	97,3%	355
Gesamt	292	100,0%	110	100,0%	402

$p = 0,000$

5.2.6.1 Oestrogenrezeptorstatus

Der Oestrogenrezeptorstatus unterschied sich in Serie A und B signifikant ($p = 0,002$). Während sich die oestrogenrezeptornegativen Tumoren von 9,1% in Serie A auf 23,3% in Serie B erhöhten, war der Anteil der 70- 100% rezeptorpositiven Tumoren von Serie A (66,4%) auf Serie B (47,9%) gesunken (Tabelle 11).

Tabelle 11: Oestrogenrezeptorstatus

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Negativ	68	23,3%	10	9,1%	78
10-20%	25	8,6%	10	9,1%	35
30-60%	59	20,2%	17	15,5%	76
70-100%	140	47,9%	73	66,4%	213
Gesamt	292	100,0%	110	100,0%	402

p= 0,002

5.2.6.2 Progesteronrezeptorstatus

Auch der Progesteronrezeptorstatus unterschied sich signifikant in Serie A und B ($p < 0,001$). Tabelle 12 zeigt, dass dies ebenfalls auf eine Erhöhung des Anteils der rezeptornegativen Tumoren von Serie A auf Serie B mit gleichzeitiger Verringerung des Anteils der stark rezeptorpositiven Tumoren zurückzuführen war. Abbildung 6 veranschaulicht die Oestrogen- und Progesteronrezeptorverteilung in den beiden zeitlichen Serien..

Tabelle 12: Progesteronrezeptorstatus

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Negativ	82	28,1%	4	3,7%	86
10-20%	26	8,9%	10	9,2%	36
30-60%	71	24,3%	20	18,3%	91
70-100%	113	38,7%	75	68,8%	188
Gesamt	292	100,0%	109	100,0%	401

P= 0,000

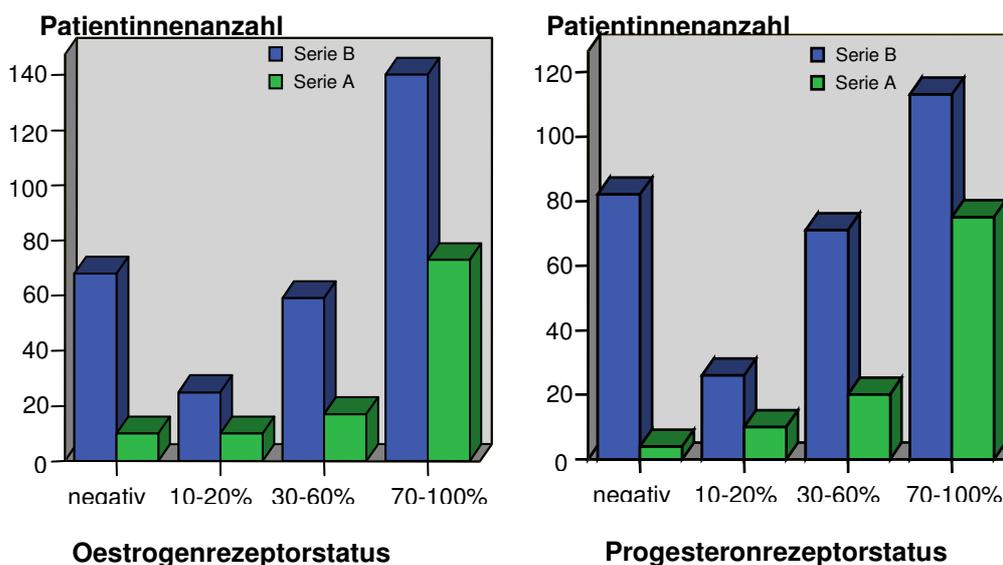


Abbildung 6: Verteilung des Oestrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus in Serie A und B

5.2.6.3 Her2neu

Ab dem Jahr 2000 wurde am Klinikum der Friedrich- Schiller- Universität Jena begonnen, den Herceptin- Score bei der immunhistologischen Untersuchung von Mammakarzinomen mitzubestimmen. Aus diesem Grund fanden sich Angaben zum Her2neu- Status lediglich bei 95 Patientinnen in der zeitlich späteren Hälfte der Serie B. Über die Hälfte der Tumoren (62,1%) waren rezeptornegativ (Score 0 und 1+), wie Tabelle 13 zeigt.

Tabelle 13: Her2neu in Serie B

	Serie B	Serie B %
Score 0	40	42,1%
Score 1	19	20,0%
Score 2	21	22,1%
Score 3	15	15,8%
Gesamt	95	100,0%

5.2.7 Histologischer Subtyp

Den größten Anteil sowohl an der Gesamtzahl aller Tumoren (61%) als auch in den beiden Serien (72,6% in Serie A versus 56,6% in Serie B) hatten die invasiv duktales Karzinome (Tabelle 14 und Abbildung 7). Der Anteil der invasiv lobulären Tumoren war in Serie B mit 22,2% doppelt so groß wie in Serie A. Medulläre Karzinome waren nur in Serie B mit 2% vertreten. In Serie A fand sich nur 1 Carcinoma in situ, während der Anteil in Serie B auf 8,9% angestiegen war.

Tabelle 14: Histologischer Subtyp

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Ca in situ	27	8,9%	1	0,9%	28
invasiv duktal	171	56,6%	85	72,6%	256
invasiv lobulär	67	22,2%	13	11,1%	80
invasiv tubulär	11	3,6%	7	6,0%	18
Medullär	6	2,0%	0	0,0%	6
Muzinös	5	1,7%	3	2,6%	8
Mischtyp	10	3,3%	4	3,4%	14
Andere	5	1,7%	4	3,4%	9
Gesamt	302	100,0%	117	100,0%	419

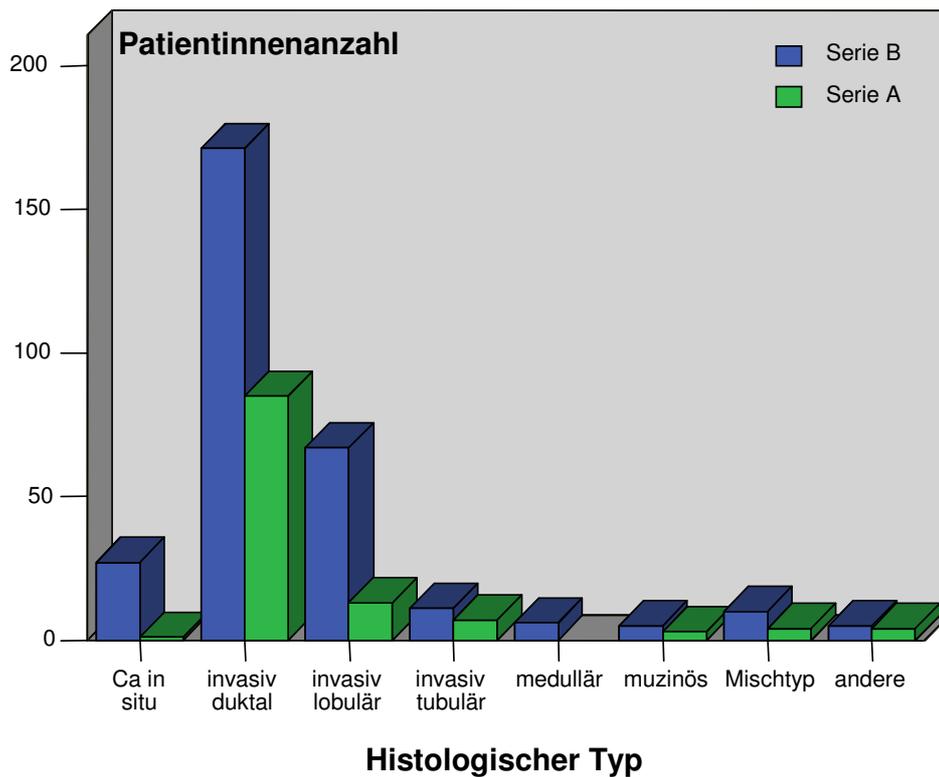


Abbildung 7: Verteilung des histologischen Subtyps in Serie A und B

5.3 Therapie

Die Daten zur Art der Therapie wurden retrospektiv den Krankenblättern entnommen.

5.3.1 Operation

Alle Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Welche Operationsmethode zur Anwendung kam, wurde anhand der Mammographieaufnahmen entschieden.

Tabelle 15 und Abbildung 8 zeigen, dass es hinsichtlich der Operationsmethoden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Serie A und B gab. So wurde die Quadrantresektion nur in Serie B durchgeführt. Bei 42 Patientinnen (13,6% der Serie B und lediglich 0,8% der Serie A) konnten anhand der Operationsberichte keine näheren Angaben zur Operationsmethode gefunden werden. Bei insgesamt 49% aller Patientinnen wurde lediglich der Tumor mit Sicherheitssaum extirpiert.

Tumorangepasste Mammareduktionsplastiken wurden als plastische Operationen kodiert.

Tabelle 15: Operationsmethode

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	gesamt
Tumorexstirpation	124	41,10%	82	68,90%	206
Segmentresektion	73	24,20%	21	17,60%	94
Lumpektomie	27	8,90%	10	8,40%	37
plastische OP	12	4,00%	5	4,20%	17
Quadrantresektion	25	8,30%	0	0,00%	25
BET ohne nähere Angaben	41	13,60%	1	0,80%	42

p= 0,000

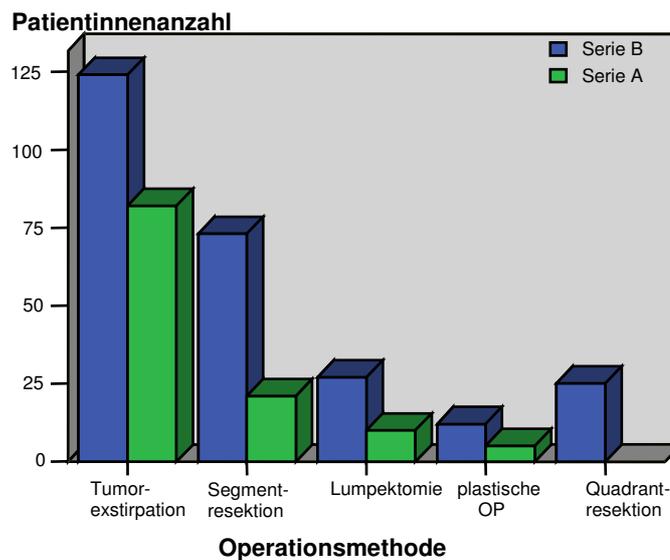


Abbildung 8: Verteilung der Operationsmethoden in Serie A und B, p < 0,001

In der zeitlich jüngeren Serie B wurde in der Regel zusätzlich zur Operationsmethode auch die Durchführung einer Nachresektion dokumentiert. Abbildung 9 zeigt, dass es keinen Unterschied zwischen den diversen Operationsmethoden hinsichtlich erforderlicher Nachresektionen gab (p= 0,792).

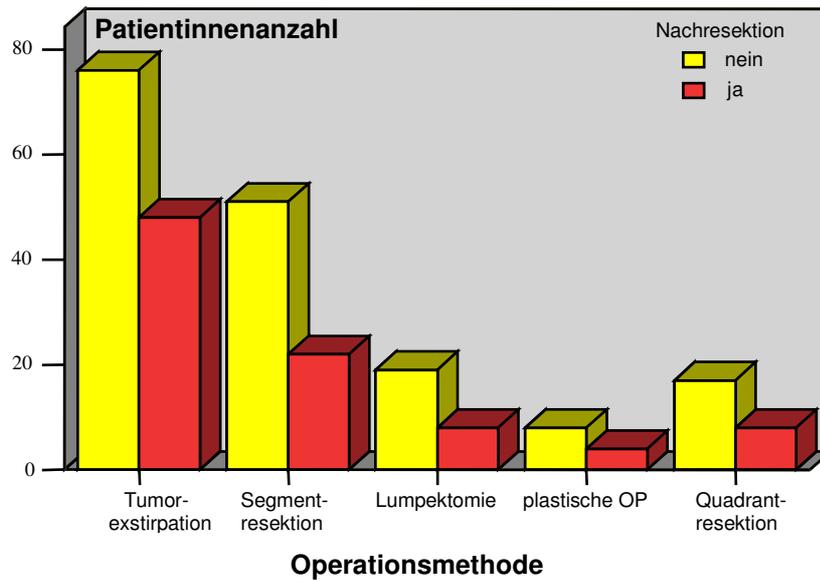


Abbildung 9: Häufigkeit der Nachresektion bei den verschiedenen Operationsmethoden in Serie B

5.3.2 Resektionsrand

Metrische Angaben zu den Resektionsrändern waren nur bei 181 Patientinnen (43%) anhand der Akten auffindbar. In der zeitlich älteren Serie A gab es lediglich in 24 Fällen Angaben zum Resektionsrand (24%), während es bei Serie B 157 waren (52%). Dies lag zum einen daran, dass in einigen Fällen kein Resektionsrand im histologischen Befund angegeben war. Zum anderen wurde die Angabe des minimalen Resektionsrandes ungültig, wenn eine Nachresektion erfolgte, bei der keine Tumorzellen gefunden wurden. In einigen Fällen beschränkte sich die Angabe im histopathologischen Befund darauf, dass eine R0- Resektion vorlag.

Der Mittelwert lag bei 6,40 mm, der Median bei 5,00 mm, Range zwischen 1 und 35 mm (Tabelle 16). Abbildung 10 zeigt die Verteilung des Resektionsrandes (bis 5mm, 6 bis 10mm, größer 10 mm) in den beiden zeitlichen Serien.

Tabelle 16: Minimaler Abstand zwischen Tumor und intraglandulärem Resektionsrand in mm

	gesamt	Serie B	Serie A
Mittelwert	6,4	6,4	5,01
Median	5	5	5
Range	1-35	1-35	1-12
Anzahl N	181	157	24

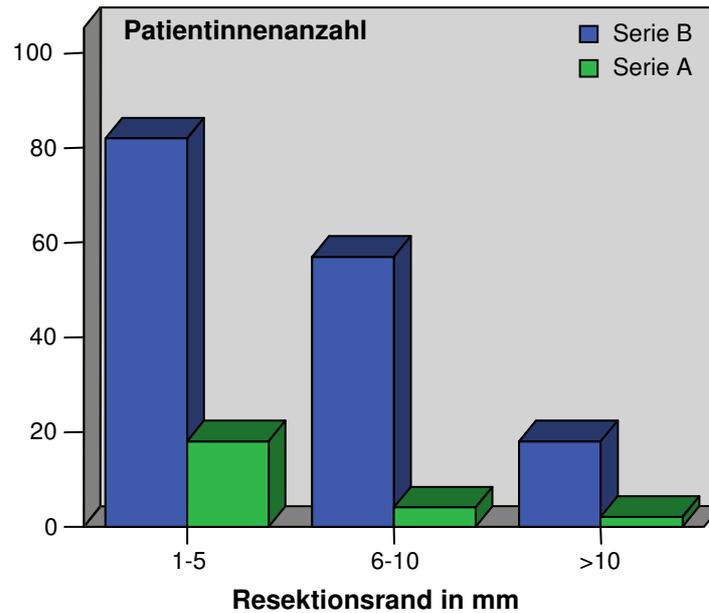


Abbildung 10: Verteilung des Resektionsrandes in mm in Serie A und B

5.3.3 Chemotherapie

Ein Drittel der Patientinnen aus Serie B erhielt eine adjuvante Chemotherapie, wie Tabelle 17 zeigt. In Serie A waren es 25,2%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Betrachtet man die einzelnen angewandten Chemotherapieprotokolle, wie in Tabelle 18 dargestellt, so ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Serien ($p= 0,005$). Dieser war darauf zurückzuführen, dass FEC in Serie A mit 3,4%, in Serie B aber lediglich mit 0,1% vertreten war. Die Kombination aus CMF mit EC bzw. CMF mit ET erhielten nur Patientinnen der Serie B. Am häufigsten wurde in beiden Serien die Chemotherapie CMF, bestehend aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluoruracil, angewandt (14,3% in Serie A und 17,5% in Serie B).

Tabelle 17: Chemotherapie

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
keine Chemotherapie	203	67,2%	89	74,8%	292
Chemotherapie erhalten	99	32,8%	30	25,2%	129
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

$p= 0,159$

Tabelle 18: Angewandte Chemotherapieformen

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Keine	203	67,2%	89	74,8%	292
CMF	53	17,5%	17	14,3%	70
FEC	1	0,3%	4	3,4%	5
EC	10	3,3%	4	3,4%	14
andere Chemotherapie	9	3,0%	5	4,2%	14
CMF+EC	20	6,6%	0	0,0%	20
ET+CMF	6	2,0%	0	0,0%	6
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

p= 0,005

Aus Abbildung 11 wird ersichtlich, dass Patientinnen mit stark oestrogenrezeptorpositiven Tumoren seltener adjuvant mit einer Chemotherapie behandelt wurden, während dies häufiger der Fall war, wenn der Tumor oestrogenrezeptornegativ war. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

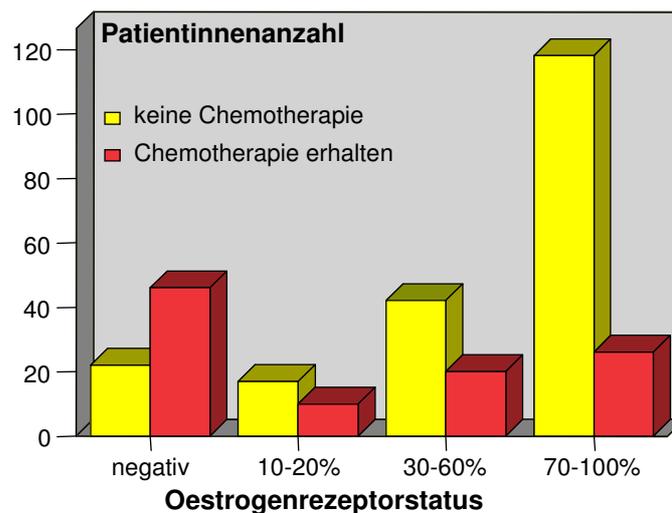


Abbildung 11: Abhängigkeit der Applikation einer Chemotherapie vom Oestrogenrezeptorstatus in Serie B, p< 0,001

5.3.4 Antihormonelle Therapie

Die adjuvante antihormonelle Therapie wurde statistisch signifikant häufiger bei Patientinnen mit oestrogenrezeptorpositiven Tumoren appliziert, wie Abbildung 12 zeigt. Von 292 Patientinnen waren sowohl der Rezeptorstatus als auch die Hormontherapie bekannt. 129 Patientinnen, bei denen festgestellt wurde, dass 70 bis 100% der Tumorzellen oestrogenrezeptorpositiv waren, erhielten eine antihormonelle Therapie.

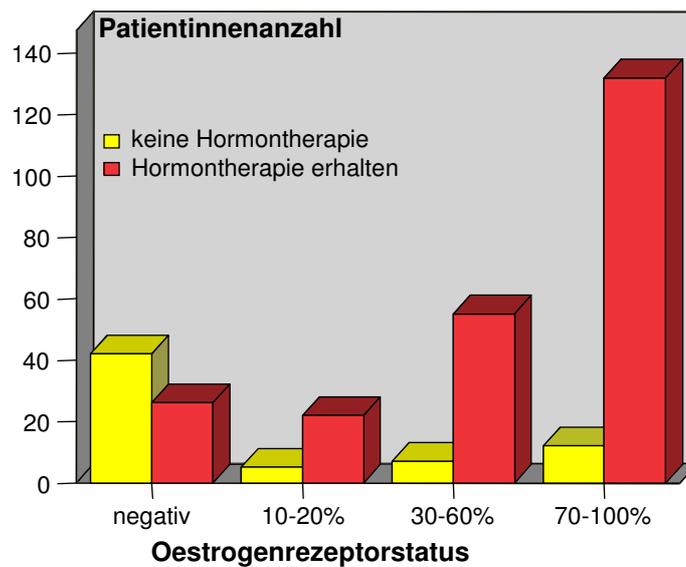


Abbildung 12: Häufigkeit der Hormontherapie in Abhängigkeit vom Oestrogenrezeptorstatus in Serie B ($p < 0,001$)

Tabelle 19 und Abbildung 13 zeigen, dass in der zeitlich früheren Serie A lediglich 27% der Patientinnen eine adjuvante Hormontherapie erhielten, während in der späteren Gruppe B 76,5% antihormonell behandelt wurden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit $p < 0,001$. In Serie A bestand die Hormontherapie lediglich aus Tamoxifen, während in der zeitlich späteren Serie B vielfältigere antihormonelle Therapien zum Einsatz kamen (Tabelle 20). Tamoxifen wurde dennoch am häufigsten eingesetzt. 2% der Patientinnen erhielten eine Radiomenolyse zeitgleich zur Bestrahlung der Brust ohne anschließende medikamentöse Hormontherapie. Die Radiomenolyse wurde in die antihormonelle Therapie mit eingeschlossen, da es sich hierbei ebenfalls um ein Verfahren zur Reduktion der körpereigenen Östrogenproduktion handelte.

Der LH- RH- Agonist Zoladex wurde bei 3% der Patientinnen allein eingesetzt, bei 5% der Patientinnen in Kombination mit Tamoxifen. Weitere 1,3% der Patientinnen wurden zunächst ebenfalls mit dieser Medikation therapiert, erhielten aber im Laufe der Tumornachsorge eine Radiomenolyse. 12 der 302 Patientinnen erhielten Arimidex (Anastrozol) als antihormonelle Therapie, weitere 5 Patientinnen eine Kombination aus Tamoxifen und Arimidex.

Tabelle 19: Hormontherapie

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
keine Hormontherapie	71	23,5%	87	73,1%	158
Hormontherapie erhalten	231	76,5%	32	26,9%	263
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

p < 0,001

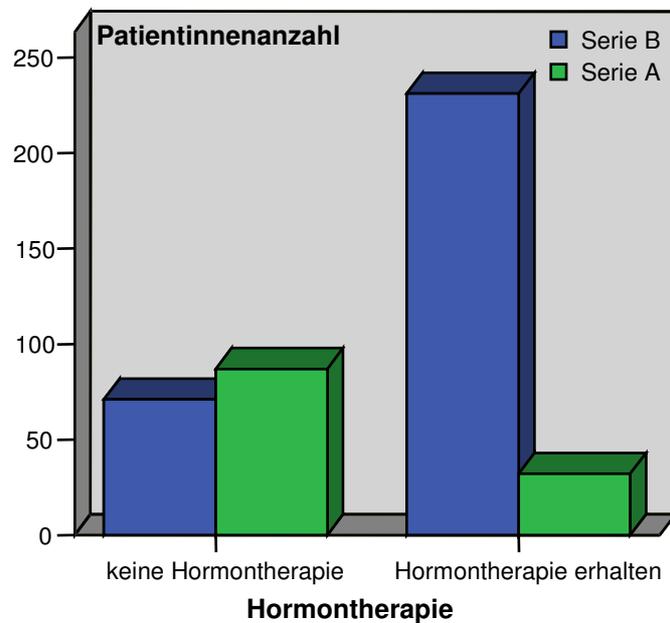


Abbildung 13: Häufigkeit der Hormontherapie in Serie A und B

Tabelle 20: Angewandte Hormontherapien in Serie B

	Serie B	Serie B %
Keine	71	23,5%
Tamoxifen	171	56,6%
Radiomenolyse	6	2,0%
Zoladex	9	3,0%
Tamoxifen+Radiomenolyse	9	3,0%
Tamoxifen+Zoladex	15	5,0%
Tamoxifen+Zoladex+Radiomenolyse	4	1,3%
Arimidex	12	4,0%
Tamoxifen+Arimidex	5	1,7%
Gesamt	302	100,0%

5.3.5 Kryotherapie

Eine neoadjuvante Kryotherapie wurde bei 19 Patientinnen (6,3%) in Serie B durchgeführt, wie Tabelle 21 zeigt. Bei 3 Patientinnen konnte dadurch der Tumor auf ypT0 reduziert werden. Bei 12 Patientinnen wurde nach erfolgter Kryotherapie die

pT- Kategorie 1c histologisch befundet, bei 3 Patientinnen 1b und bei einer Patientin die pT- Kategorie pT2.

Tabelle 21: neoadjuvante Kryotherapie

	Serie B	Serie B %
keine Kryotherapie	283	93,7%
Kryotherapie erhalten	19	6,3%
Gesamt	302	100,0%

5.3.6 Radiotherapie

5.3.6.1 Zeitspanne zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie

Die Zeitspanne zwischen Operation und erstem Tag der Bestrahlung zeigt Tabelle 22. Sie lag zwischen 12 und 281 Tagen. Der Mittelwert betrug 67 Tage, der Median 49 Tage.

Tabelle 22: Zeitspanne zwischen Operation und Bestrahlung in Tagen

	Gesamt	Serie B	Serie A
Mittelwert	67	70,85	56,91
Median	49	52	42
Range	12-281	19-216	12-281

Tabelle 23 zeigt, dass bei 272 Patientinnen innerhalb der ersten 70 Tage nach Operation eine Bestrahlung ohne adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, während 222 Patientinnen postoperativ zunächst eine Chemotherapie erhielten und diese anschließend nach dem 70. Tag post operationem der Radiotherapie zugeführt wurden. Dies war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Auch in der zeitlich jüngeren Serie B, bei der die Chemotherapieprotokolle vielfältiger waren, zeigte sich dieser statistisch signifikante Unterschied (Abbildung 14).

Tabelle 23: Zeitspanne zwischen Operation und Strahlentherapie in Abhängigkeit zur Gabe einer Chemotherapie in Serie A und B

Zeitspanne OP-1. RT in Tagen	Keine Chemotherapie	Chemotherapie erhalten
<30	27	1
30-50	193	2
51-70	52	4
71-90	13	8
91-110	7	114
Gesamt	292	129

$p = 0,000$

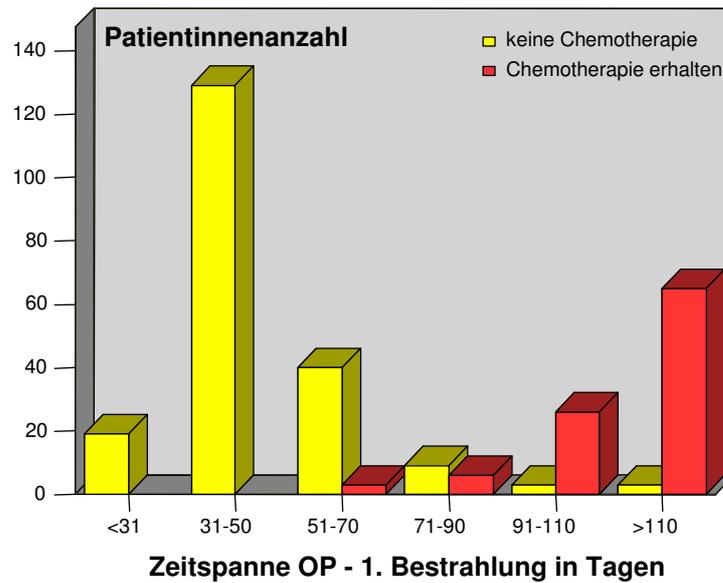


Abbildung 14: Zeitspanne zwischen Operation und erster Bestrahlung in Tagen in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie in Serie B ($p < 0,001$)

5.3.6.2 Bestrahlungstechnik

Von den 119 Patientinnen der Serie A erhielten 28,6% eine Bestrahlung mit Tele-Kobalt- Gammastrahlen und 71,4% in Mischtechnik. 52% der 302 Patientinnen der Serie B wurden mit dem Linearbeschleuniger bestrahlt, während 47% die Mischtechnik erhielten. Nur eine Patientin der zeitlich späteren Serie wurde mit Tele-Kobalt- Gammastrahlen bestrahlt. Der Unterschied in der Bestrahlungstechnik zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$) und wird von Tabelle 24 und Abbildung 15 verdeutlicht.

Tabelle 24: Bestrahlungstechnik

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
TCO	1	0,3%	34	28,6%	35
Mischtechnik	143	47,4%	85	71,4%	228
LINAC	158	52,3%	0	0,0%	158
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

$p = 0,000$

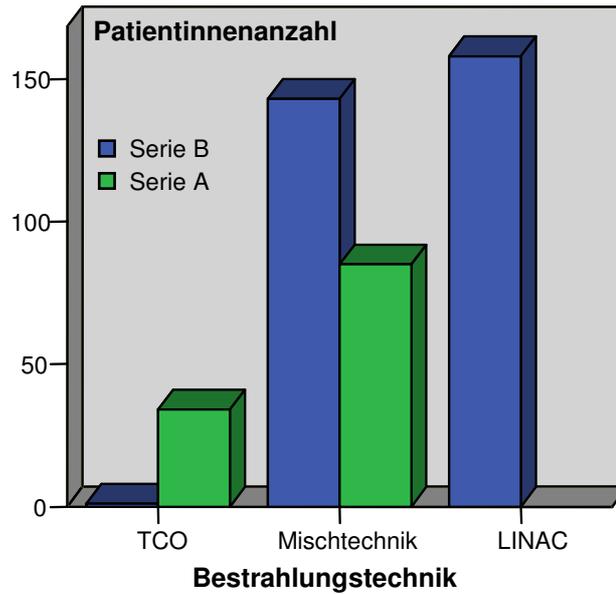


Abbildung 15: Bestrahlungstechniken in Serie A und B

5.3.6.3 Boosttechnik

Bei 337 der 421 Patientinnen wurde das Tumorbett mit einem lokalen Elektronenboost aufgesättigt (80%). Tabelle 25 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Boosttechniken in den beiden Serien. In Serie A erhielten 8,4% der Patientinnen keinen Boost, in Serie B waren es 14,2%. Bei 26,6% der Patientinnen der Serie A wurde der Boost als verkleinertes Zangenfeld appliziert. 65,5% wurden mit einem lokalen Elektronenboost bestrahlt. Die Boostbestrahlung in Serie B wurde ausschließlich mit Elektronen durchgeführt. 82,5% der 302 Patientinnen erhielten diesen in Form eines lokalen Elektronenboosts von 10 Gy, bei 3,3% wurden 16- 20 Gy appliziert. 6 der Patientinnen, die einen höheren Boost erhielten, hatten einen Tumor in der pT- Kategorie 1c, 4 in der Kategorie 2. Kein Boost wurde appliziert, wenn der Tumor in Form einer Reduktionsplastik entfernt wurde.

Tabelle 25: Boosttechnik

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
kein Boost	43	14,2%	10	8,4%	53
verkleinertes Zangenfeld	0	0,0%	31	26,1%	31
lokaler Elektronenboost	259	85,8%	78	65,5%	337
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

p= 0,000

Abbildung 16 verdeutlicht, dass ein lokaler Elektronenboost vorzugsweise bei der Mischtechnik und der Bestrahlung mit dem Linearbeschleuniger zum Einsatz kam, während das verkleinerte Zangenfeld vor allem bei RT mit TCO angewandt wurde.

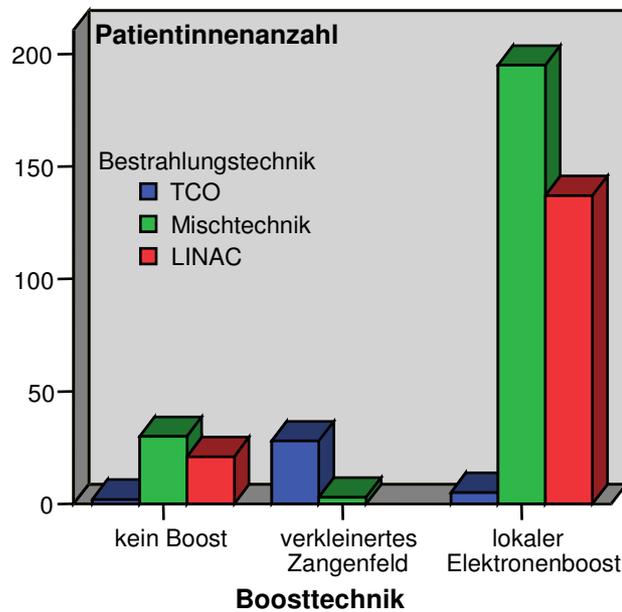


Abbildung 16: Anwendung der verschiedenen Boosttechniken in Abhängigkeit von der eingesetzten Bestrahlungstechnik

5.3.6.4 Bestrahlungstechnik der Lymphabflussgebiete

Bei 162 der insgesamt 421 Patientinnen (38,5%) wurden zusätzlich zur Radiotherapie der Brust und Brustwand auch Lymphabflussgebiete mitbestrahlt. Hinsichtlich der Mitbestrahlung der Lymphabflussgebiete unterschieden sich die beiden Serien statistisch signifikant. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in Serie A 49% der Patientinnen eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflussgebiete erhielten, während es in Serie B lediglich 34% waren (Tabelle 26 bzw. Abbildung 17).

Tabelle 26: Anzahl der Bestrahlungsfelder

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Brustwand	198	65,6%	61	51,3%	259
Brustwand + LAG	104	34,4%	58	48,7%	162
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

$p = 0,005$

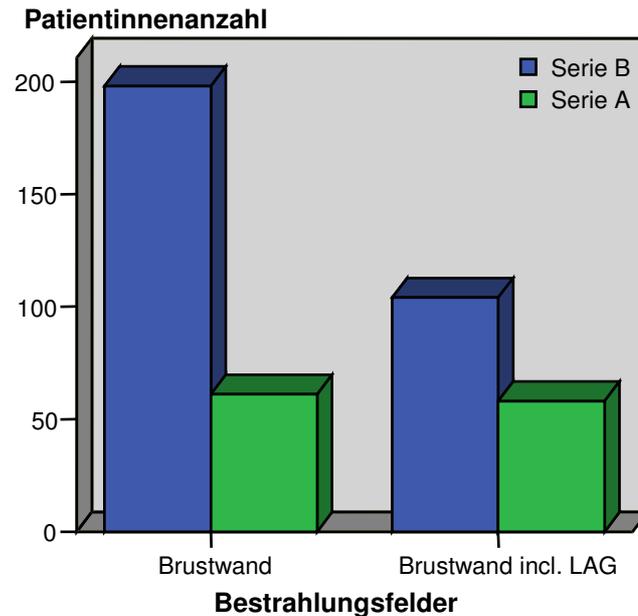


Abbildung 17: Anzahl der Bestrahlungsfelder in Serie A und B

Die Bestrahlungstechnik des Sternalfeldes unterschied sich statistisch signifikant zwischen den beiden Serien (Tabelle 27 und Abbildung 18). Dies war darauf zurückzuführen, dass die Bestrahlung des Sternalfeldes mit 50 Gy Photonen (LINAC) ausschließlich in Serie B angewandt wurde. In der zeitlich jüngeren Serie wurden lediglich 16,6% der Patientinnen mit 26 Gy TCO und 24 Gy Elektronen bestrahlt, während es in Serie A 26,1% waren. Ausschließliche Bestrahlung des Sternalfeldes mit 46 Gy TCO erfolgte bei 8,4% der Patientinnen in Serie A und nur bei 0,3% in Serie B.

Tabelle 27: Bestrahlungstechnik Sternalfeld

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Keine Bestrahlung	207	68,5%	73	61,3%	280
46 Gy TCO	1	0,3%	10	8,4%	11
26 Gy Photonen, 24 Gy Elektronen	50	16,6%	31	26,1%	81
Andere	0	0,0%	5	4,2%	5
LINAC: 50 Gy Photonen	44	14,6%	0	0,0%	44
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

p= 0,000

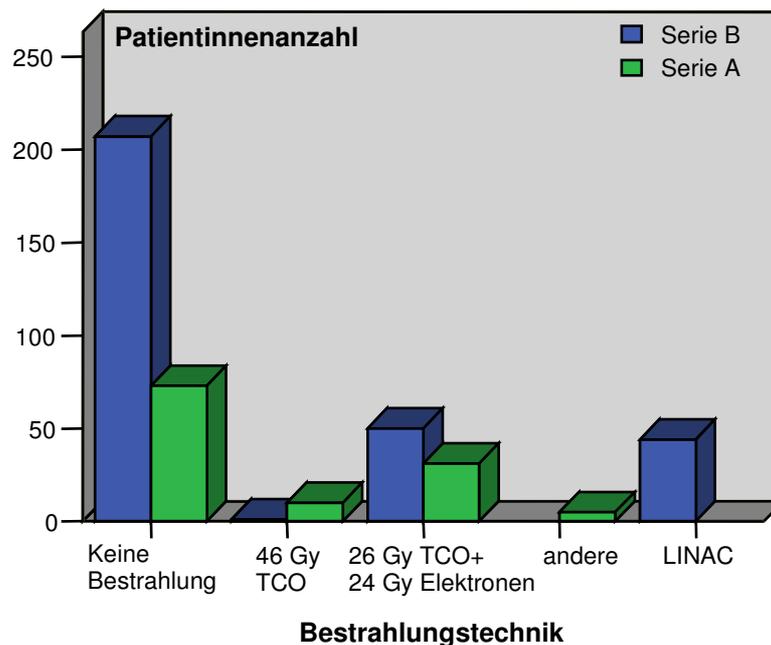


Abbildung 18: Bestrahlungstechnik des Sternalfeldes in Serie A und B

Tabelle 28 sowie Abbildung 19 zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Bestrahlungstechnik des Axillarfeldes zwischen den beiden Serien. Dieser war darauf zurückzuführen, dass die Bestrahlung des Axillarfeldes mit 50 Gy Photonen (LINAC) ausschließlich in Serie B angewandt wurde. Die RT mittels 26 Gy TCO und 24 Gy Photonen kam in der zeitlich jüngeren Serie lediglich bei 2,3% der Patientinnen zum Einsatz, aber in Serie A bei 7,6%.

Tabelle 28: Bestrahlungstechnik Axillarfeld

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Keine Bestrahlung	272	90,1%	107	89,9%	379
26 Gy TCO, 24 Gy Photonen	7	2,3%	9	7,6%	16
Andere	1	0,3%	3	2,5%	4
LINAC: 50 Gy Photonen	22	7,3%	0	0,0%	22
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

p= 0,000

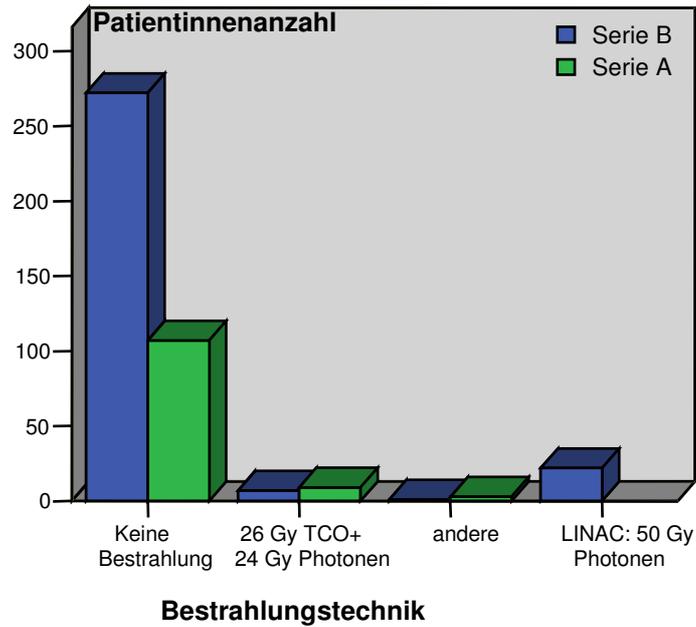


Abbildung 19: Bestrahlungstechnik des Axillarfeldes in Serie A und B

Auch die Bestrahlung des Supraklavikularfeldes unterschied sich zwischen den beiden Serien statistisch signifikant (Tabelle 29).

Tabelle 29: Bestrahlungstechnik Supraklavikularfeld

	Serie B	Serie B %	Serie A	Serie A %	Gesamt
Keine Bestrahlung	200	66,2%	68	57,1%	268
26 Gy TCO, 24 Gy Photonen	4	1,3%	22	18,5%	26
Andere	0	0,0%	11	9,2%	11
46 Gy TCO	0	0,0%	18	15,1%	18
LINAC: 46 Gy Photonen	98	32,5%	0	0,0%	98
Gesamt	302	100,0%	119	100,0%	421

$p= 0,000$

5.4 Frühergebnisse bis 3 Monate nach Strahlentherapie

Die Frühergebnisse umfassten Narbenverhältnisse sowie Hautreaktionen, die postoperativ vorlagen, während der Strahlentherapie auftraten oder in den ersten beiden Nachsorgeterminen nach Radiotherapie festgestellt wurden. Sie wurden von einem behandelnden Arzt der Strahlentherapie dokumentiert und retrospektiv für die vorliegende Arbeit den Krankenakten der Patientinnen entnommen.

5.4.1 Narbenverhältnisse vor Strahlentherapie

Bei 44,2% der Patientinnen waren die Narbenverhältnisse vor Bestrahlung unauffällig, wie Abbildung 20 veranschaulicht. Bei 9% der Patientinnen mit auffälligen Narbenverhältnissen postoperativ dokumentierte der behandelnde Arzt eine Induration der Narbe. Ein Hämatom lag bei 11% der Patientinnen vor, ein Serom bzw. ein Oedem bei jeweils 5%. Wundheilungsstörungen waren bei 3% der Patientinnen aufgefallen, Keloidbildung lediglich bei 1,4%. Am häufigsten erschien die Operationsnarbe derb (20%).

Es gab weder einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Operationsmethoden, noch zwischen den beiden zeitlichen Serien hinsichtlich der postoperativen Narbenverhältnisse.

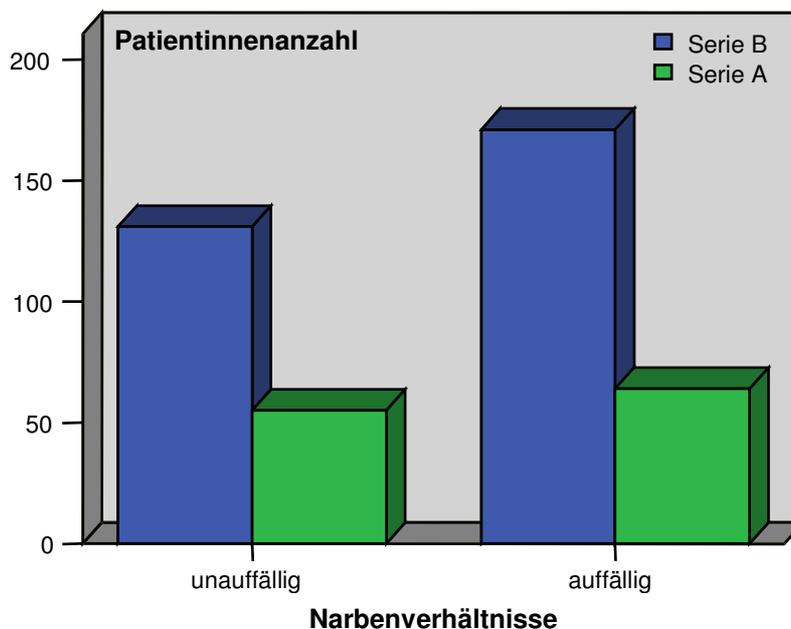


Abbildung 20: Narbenverhältnisse vor der Bestrahlung in Serie A und B

5.4.2 Akute Nebenwirkungen während der Strahlentherapie

Die akuten Nebenwirkungen während der Strahlentherapie an Haut und Unterhautfettgewebe wurden durch den behandelnden Arzt nach den CTC- Kriterien eingeteilt (Seegenschmidt 1998). Bei 63,2% der Patientinnen war die maximale Hautreaktion während der Radiotherapie als Grad 1 nach CTC einzuschätzen, bei 25,4% als Grad 2 und lediglich bei 3,8% als Grad 3. Unauffällige Hautverhältnisse wurden bei 7,6% der Patientinnen gefunden.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Bestrahlungstechniken hinsichtlich der akuten Nebenwirkungen während der Strahlentherapie. Tabelle 30 zeigt, dass bei allen drei Techniken am häufigsten Grad 1 nach CTC beobachtet wurde. Auffällig war, dass bei keiner der Patientinnen, die mit Tele- Kobalt- Gammastrahlen bestrahlt wurden, die bestrahlte Haut als unauffällig dokumentiert worden war. Lediglich 4% der Patientinnen, die mit LINAC bestrahlt wurden, zeigten als akute Nebenwirkungen der bestrahlten Haut Grad 3 nach CTC- Kriterien, während es in der TCO- Gruppe 9% der Patientinnen waren.

Tabelle 30: akute Nebenwirkungen nach CTC- Kriterien während der Bestrahlung in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Technik	N	Unauffällig	Grad 1	Grad 2	Grad 3
TCO	35	0%	69%	23%	9%
Mischtechnik	228	10%	62%	25%	3%
LINAC	158	6%	63%	27%	4%

p= 0,316

Im Vergleich der Serien hinsichtlich der akuten Nebenwirkungen während der Strahlentherapie fielen statistisch signifikante Unterschiede auf (Abbildung 21). In Serie B kamen mit 9% häufiger unauffällige Hautverhältnisse vor als in der zeitlich älteren Serie A (3%). Grad 3 nach CTC- Kriterien hingegen war vermehrt in Serie A (7% vs. 3% in Serie B) zu finden. Abbildung 22 hingegen zeigt, dass die Ausprägung akuter Nebenwirkungen während Radiotherapie nicht abhängig von den postoperativen Narbenverhältnissen war.

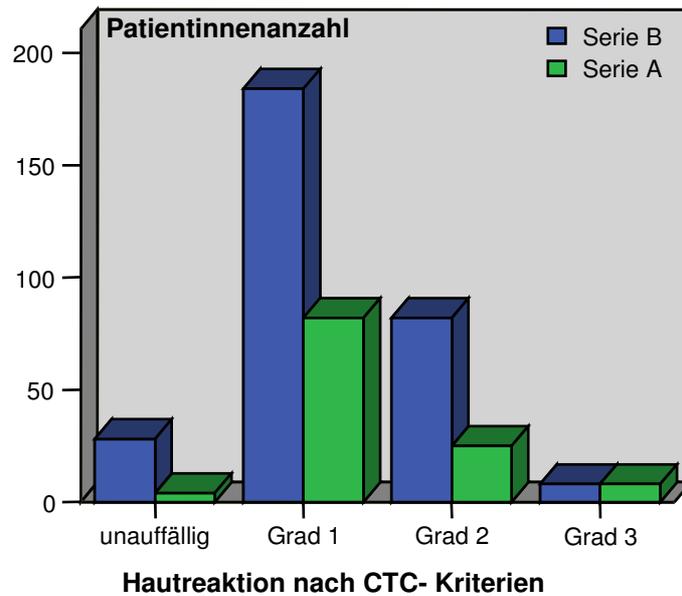


Abbildung 21: akute Nebenwirkungen nach CTC- Kriterien während der Strahlentherapie in Serie A und B, $p=0,021$

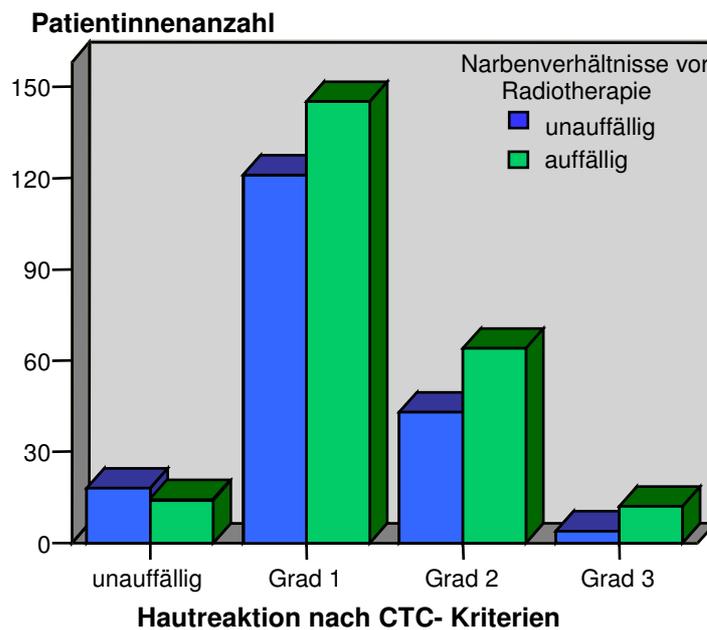


Abbildung 22: Hautreaktion während der Strahlentherapie nach CTC- Kriterien in Abhängigkeit von den Narbenverhältnissen vor Beginn der Bestrahlung, $p=0,161$

Als Trend zu werten waren die Abhängigkeit der Hautreaktion von der Applikation eines Boostes (Abbildung 23, $p=0,077$) sowie von der Applikation einer Chemotherapie (Abbildung 24, $p=0,069$). Unauffällige Hautverhältnisse wurden bei 15% der Patientinnen gefunden, die keinen Boost erhielten, aber lediglich bei 7%, bei

denen eine Aufsättigung des Tumorbettes erfolgte. Grad 3 hingegen war häufiger bei zusätzlicher Bestrahlung des Tumorbettes mit einem verkleinerten Zangenfeld zu finden. Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, entwickelten häufiger Nebenwirkungen der Haut (Grad 2 und 3), während sich seltener unauffällige Hautverhältnisse fanden.

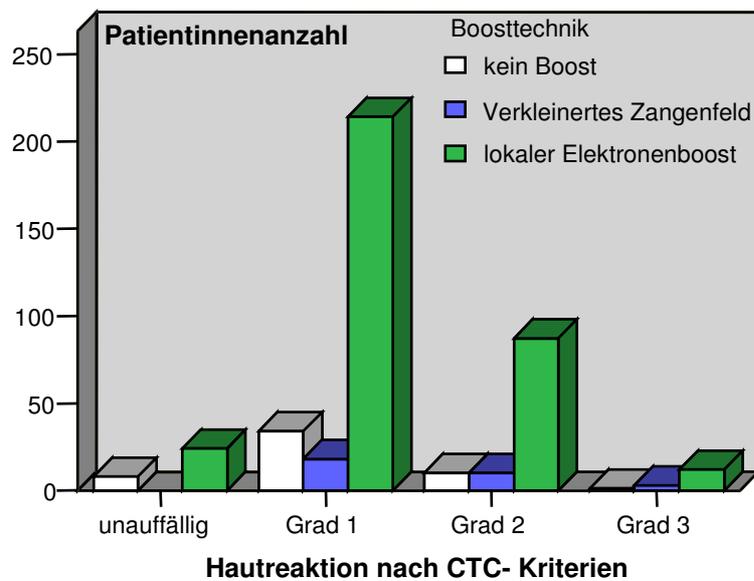


Abbildung 23: Hautreaktion während der Strahlentherapie nach CTC- Kriterien in Abhängigkeit von der Applikation eines Boostes, $p=0,077$

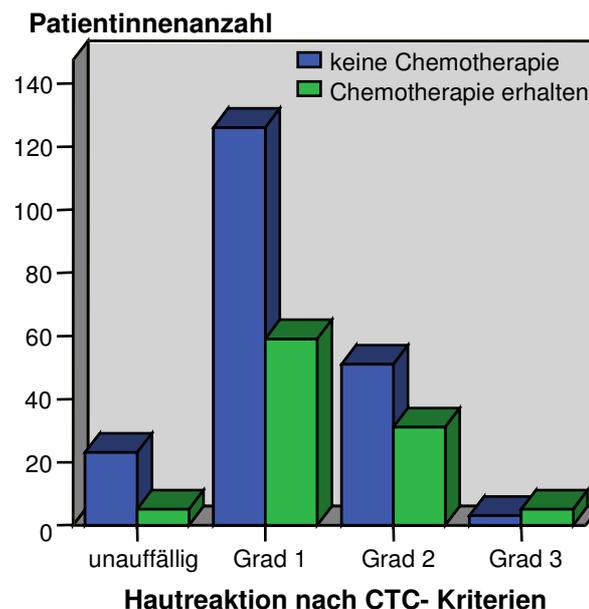


Abbildung 24: Hautreaktion während der Strahlentherapie nach CTC- Kriterien in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie in Serie B, $p=0,069$

5.4.3 Nebenwirkungen 3 Monate nach Bestrahlung

3 Monate nach der Bestrahlung wurden die Patientinnen durch einen Arzt in der Tumornachsorge erneut untersucht. Die Nebenwirkungen wurden aufgeschlüsselt nach Oedem, Induration, Teleangiektasien, Hyperpigmentierung und Fibrose dokumentiert sowie nach EORTC- Kriterien eingeteilt (Seegenschmidt 1998). Bei 22,6% der Patientinnen waren die Hautverhältnisse unauffällig, Grad 1 fand man bei 54%. Mit 52% war das Oedem der Brust die häufigste Nebenwirkung nach 3 Monaten.

Die Narbenverhältnisse vor Beginn der Strahlentherapie hatten hierauf keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p > 0,1$). Allerdings fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den 3 Bestrahlungstechniken hinsichtlich des Auftretens von Oedem, Induration, Teleangiektasien, Hyperpigmentierung und Fibrose der Brust, wie Tabelle 31 zeigt. Das Oedem der Brust war die häufigste späte Nebenwirkung bei allen drei Bestrahlungstechniken. Es trat statistisch signifikant häufiger bei Radiotherapie mit dem Linearbeschleuniger auf. Bei der Bestrahlung mit Tele-Kobalt- Gammastrahlen trat die Fibrose der Brust 3 Monate nach Bestrahlung mit 20% deutlich häufiger auf, als bei der Mischtechnik (7%) oder der Radiotherapie mit dem Linearbeschleuniger (1%). Auch die Induration der Brust, Teleangiektasien sowie Hyperpigmentierung traten statistisch signifikant häufiger auf bei Radiotherapie mit TCO. Kein Unterschied bezüglich später Nebenwirkungen konnte zwischen den beiden zeitlichen Serien gefunden werden (Abbildung 25).

Tabelle 31: Nebenwirkungen 3 Monate nach Bestrahlung in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

	n	Oedem	Induration	Teleangi-ektasien	Hyperpig-mentierg.	Fibrose
TCO	30	50%	43%	7%	47%	20%
Mischtechnik	211	45%	12%	1%	25%	7%
LINAC	154	62,3%	37%	3%	40%	1%
P		0,005	0,000	0,000	0,002	0,000

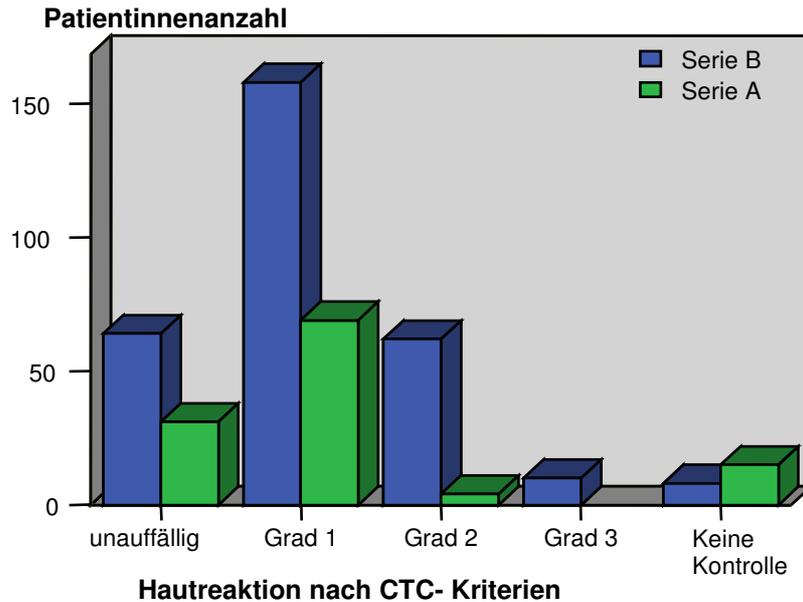


Abbildung 25: Nebenwirkungen 3 Monate nach Strahlentherapie in Serie A und B

5.5 Spätergebnisse

5.5.1 Nachbeobachtungszeit

Der Zeitraum der Beobachtung begann mit dem OP-Datum und endete mit dem Datum des Stichtages, dem 31.12.2005, oder dem Datum des Todes. Von 7 der 303 Patientinnen aus Serie B fehlten Daten aus dem Jahr 2005, sodass ihre Nachbeobachtungszeit vorher endete. Tabelle 32 verdeutlicht, dass Patientinnen der Serie A im Allgemeinen doppelt so lang nachbeobachtet wurden, wie Patientinnen der Serie B. Die mediane Nachbeobachtungszeit des gesamten Patientinnengutes betrug 60 Monate.

Tabelle 32: Nachbeobachtungszeit in Monaten

	Gesamt	Serie B	Serie A
Mittelwert	67,1	54,61	98,8
Median	60,46	51,48	107,93
Range	6-145	6- 99	12-145

5.5.2 Aktueller Status am Stichtag

Von 395 der 421 Patientinnen (94%) konnte der Überlebens- und Tumorstatus zum 31.12.2005 ermittelt werden. 54 Patientinnen (12,8%) waren zum Stichtag bereits

verstorben. 321 Frauen lebten in Vollremission (76%). Bis zum Stichtag waren bei 10 Frauen Lokalrezidive (2,4%) und bei 11 Frauen Fernmetastasen (2,6%) aufgetreten. Der Status der Patientinnen zum Stichtag erwies sich als statistisch signifikant abhängig von der pT- Kategorie (Abbildung 26). Lebten von den Patientinnen der pT- Kategorie 1b 88,7% am Stichtag in Vollremission, so waren es in pT- Kategorie 1c 76,7% und in 2 lediglich 64,6%. Keine der 27 Frauen der pT- Kategorie pTis war am Stichtag verstorben. An den Folgen des Mammakarzinoms waren aus der pT- Kategorie 1b 2,8% der Patientinnen verstorben, aus pT 1c 6,7% und aus pT2 18,3%.

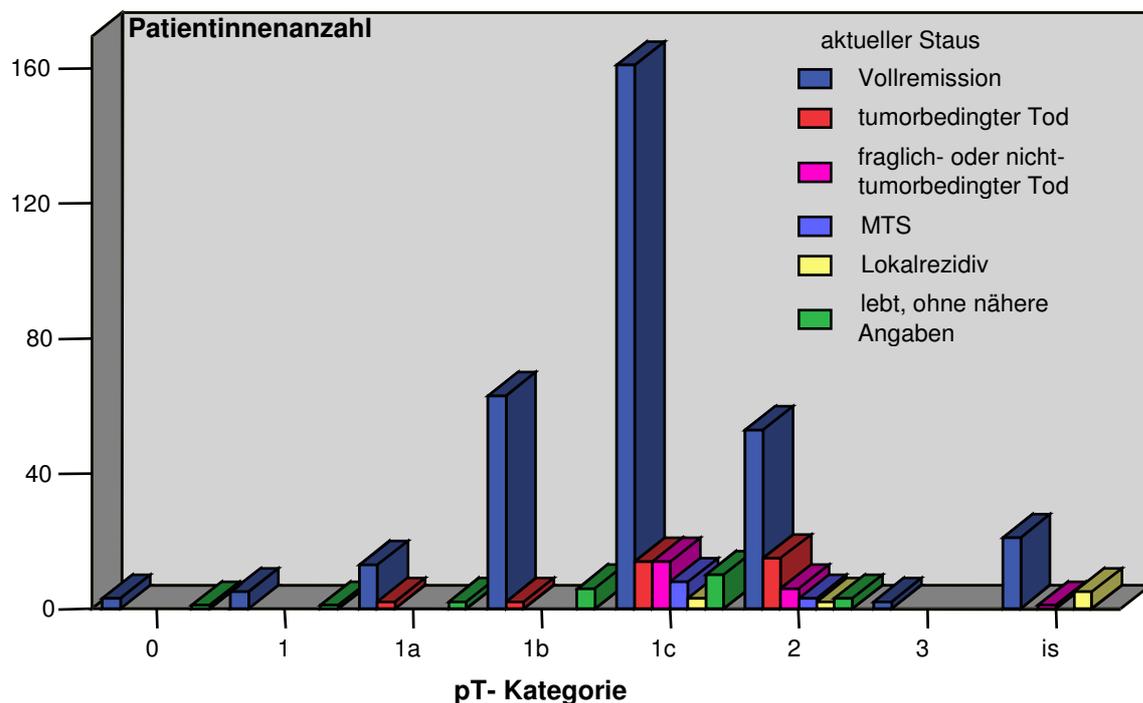


Abbildung 26: aktueller Status am Stichtag in Abhängigkeit von der pT- Kategorie, $p < 0,001$

Abbildung 27 zeigt den Status der Patientinnen am Stichtag in Abhängigkeit vom Grading. Patientinnen mit hoch differenzierten Tumoren lebten in Vollremission bzw. hatten ein Lokalrezidiv entwickelt. Der Vergleich von G2- bzw. G3- Tumoren zeigte bezüglich Patientinnen in Vollremission einen Unterschied von 77% vs. 69% und bezogen auf verstorbene Patientinnen von 4,6% zu 17,2%.

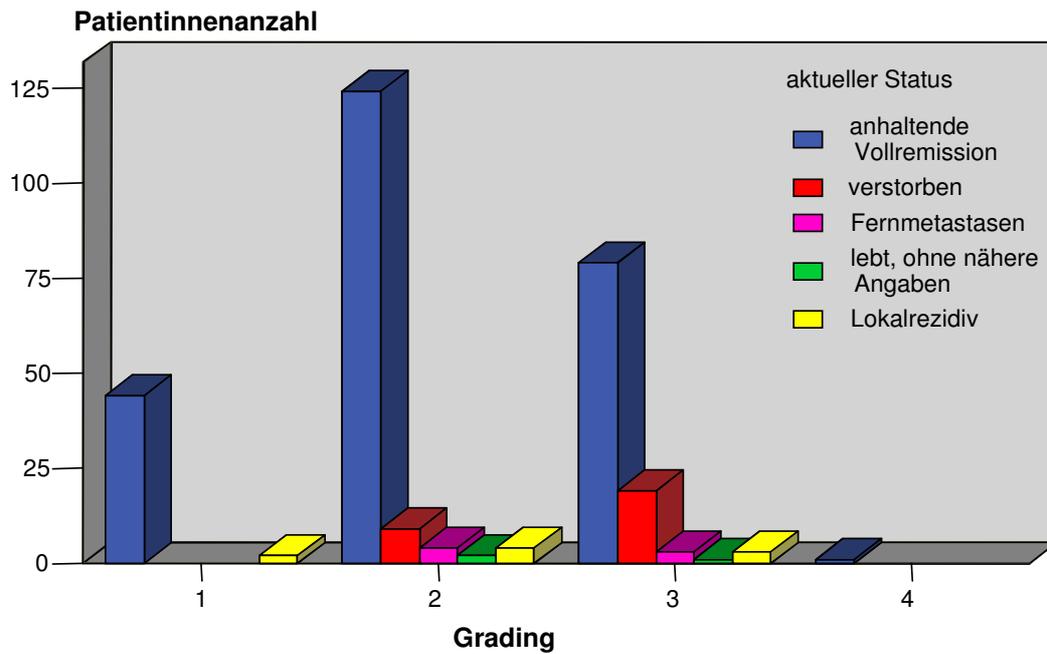


Abbildung 27: aktueller Status am Stichtag in Abhängigkeit vom Grading, $p = 0,006$

Auch die Bestrahlungstechnik hatte statistisch signifikanten Einfluss auf den Status der Patientinnen am Stichtag. Abbildung 28 verdeutlicht dies. 51% der Patientinnen der TCO- Gruppe lebte in Vollremission, während es 72,6% der Mischtechnik-Gruppe und 88% der LINAC- Gruppe waren. Allerdings lebten deutlich mehr Patientinnen aus der TCO- Gruppe, ohne dass nähere Angaben zu Lokalrezidiven, Vollremission oder Metastasenbefall vorlagen. Der höhere Anteil verstorbener Frauen, deren Therapie mit Tele- Kobalt- Gammastrahlen erfolgte (23% vs. 16% mit Mischtechnik vs. 5% mit LINAC), liess sich durch die deutlich längere Nachbeobachtungszeit begründen.

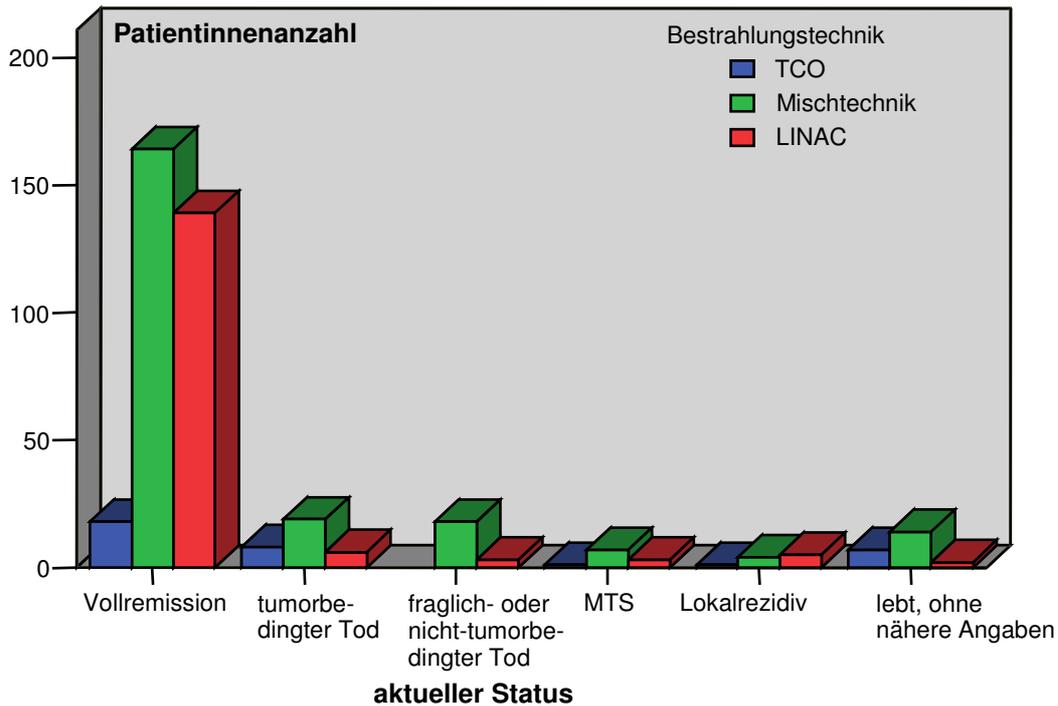


Abbildung 28: aktueller Status am Stichtag in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik, $p < 0,001$

5.5.3 Fragebogen

317 Patientinnen sandten den beantworteten Fragebogen zurück (75%). 11 Patientinnen, die sich an der Umfrage beteiligt hatten, waren am Stichtag bereits verstorben. Die unterschiedliche Anzahl an Antworten für die einzelnen untersuchten Punkte ergab sich daraus, dass acht Patientinnen nicht jede Frage beantwortet hatten. Eine Patientin hat den Fragebogen zurückgesandt, aber lediglich die Frage nach der allgemeinen Zufriedenheit beantwortet. Mit der Behandlung sowie mit dem Gesamtergebnis war sie weniger zufrieden.

Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse der Auswertung des Fragebogens. Bei 60,4% der 316 Patientinnen zeigte die behandelte Brust allgemeine Veränderungen. Am häufigsten mit 41% war die Operationsnarbe induriert. Die Veränderungen „Induration der Brust“, „Hyperpigmentierung der Brust“ und „Teleangiektasien“ traten jeweils bei 14% der Patientinnen auf. 54,4% der Befragten befanden die Form der behandelten Brust für verändert. Bei 46% der Patientinnen war die Brust nach der Therapie kleiner als die unbehandelte Brust, während lediglich 7,7% die behandelte Mamma für größer befanden. Eine Verhärtung der Brust (Fibrose) gaben 22% der Befragten an. 205 der 316 Patientinnen (65%) befanden ihre maximale Hautreaktion

während der Radiotherapie für unauffällig, 21% hatten laut eigenem Befinden Grad 1 nach CTC, 10% Grad 2 und lediglich 4% Grad 3.

312 Patientinnen beantworteten die Frage nach der allgemeinen Zufriedenheit. 288 der Patientinnen (91,5%) waren zufrieden oder sehr zufrieden. 16 Frauen (5%) waren weniger zufrieden, lediglich weitere 8 (1,6%) nicht zufrieden.

Tabelle 33: Auswertung des Fragebogens

1. allgemeine Veränderungen n= 316	Nein	125	39,6%
	Ja	191	60,4%
1.a) Induration der Brust n= 315	Nein	271	86,0%
	Ja	44	14,0%
1.b) Hyperpigmentierung der Brust n= 316	Nein	272	86,1%
	Ja	44	13,9%
1.c) Induration der Narbe n= 316	Nein	186	58,9%
	Ja	130	41,1%
1.d) Teleangiektasien n= 316	Nein	272	86,1%
	Ja	44	13,9%
2. Brustform verändert n= 309	Nein	141	45,6%
	Ja	168	54,4%
2.a) behandelte Brust größer n= 316	Nein	286	92,3%
	Ja	24	7,7%
2.b) behandelte Brust kleiner n= 310	Nein	168	54,2%
	Ja	142	45,8%
3. Fibrose der Brust n= 310	Nein	242	78,1%
	Ja	68	21,9%
4. max. Hautreaktion während der RT n= 316	Unauffällig	205	64,9%
	Grad 1 (CTC)	66	20,9%
	Grad 2 (CTC)	33	10,4%
	Grad 3 (CTC)	12	3,8%
5. allgemeine Zufriedenheit n= 312	sehr zufrieden	98	31,4%
	zufrieden	190	60,1%
	weniger zufrieden	16	5,1%
	nicht zufrieden	8	2,6%

Die Hautveränderungen in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik zeigt Tabelle 34. Es fiel auf, dass die Bestrahlung mit Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen statistisch signifikant häufiger allgemeine Veränderungen der Brust hervorrief als die beiden anderen Techniken ($p= 0,014$). Die Analyse der Veränderungen aufgeschlüsselt in Induration der bestrahlten Haut, Hyperpigmentierung, Induration der Narbe und Teleangiektasien ergab allerdings keine signifikanten Abhängigkeiten von der Bestrahlungstechnik.

Tabelle 34: Hautveränderungen der Brust in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

	n	Allgemeine Veränderg.	Induration der Haut	Hyperpigmentierg.	Induration der Narbe	Teleangi-ektasien
TCO	33	76%	6%	6%	49%	21%
Mischtechnik	172	54%	13%	11%	38%	11%
LINAC	111	67%	18%	17%	43%	16%
P		0,014	0,192	0,127	0,477	0,208

Veränderungen der Brustform durch die Bestrahlung in Abhängigkeit von der RT-Technik verdeutlicht Tabelle 35. Die behandelte Brust war bei 13% aller Patientinnen, die mit LINAC bestrahlt wurden, größer als die nicht behandelte, während dieser Patientinnenanteil bei den beiden anderen RT- Techniken lediglich 5% bzw. 6% betrug. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Hinsichtlich weiterer Veränderungen der Brustform sowie der Entwicklung einer Fibrose der Brust zeigten sich zwischen den drei Bestrahlungstechniken keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die subjektive Einschätzung der Hautreaktion durch die Patientinnen wurde ebenfalls mit Hilfe des Fragebogens ermittelt und nach CTC- Kriterien eingestuft (Seegenschmidt 1998). Es ergab sich keine Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik (Tabelle 36).

Tabelle 35: Formveränderungen der Brust in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

	n	Brustform verändert	Behandelte Brust größer	Behandelte Brust kleiner	Fibrose der Brust
TCO	33	61%	6%	55%	28%
Mischtechnik	172	51%	5%	45%	21%
LINAC	111	57%	13%	44%	21%
P		0,449	0,041	0,565	0,670

Tabelle 36: subjektive Hautreaktion (Einteilung nach CTC- Kriterien) während RT in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

	n	unauffällig	Grad 1	Grad 2	Grad 3
TCO	33	61%	18%	15%	6%
Mischtechnik	172	70%	20%	8%	3%
LINAC	111	59%	23%	13%	5%

p= 0,463

Um zu untersuchen, wie subjektiv die Einschätzung der Hautreaktionen während der Strahlentherapie durch die Patientinnen selbst war, wurden die Angaben aus dem Fragebogen mit den durch den Arzt dokumentierten Hautreaktionen verglichen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ (Tabelle 37, Abbildung 29). So gaben 141 Patientinnen im Fragebogen an, ihre Hautreaktion

während der Strahlentherapie wäre unauffällig gewesen, obwohl diese als Grad 1 nach CTC durch den behandelnden Arzt dokumentiert worden war.

Tabelle 37: Vergleich der subjektiven Hautreaktion mit der objektiven Hautreaktion während der Strahlentherapie (Einteilung nach CTC- Kriterien)

		Subjektive Hautreaktion während RT (Patientin)				
		Unauffällig	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Gesamt
Objektive Hautreaktion während RT (Arzt)	Unauffällig	18	0	0	0	18
	Grad 1	141	44	9	6	200
	Grad 2	42	21	19	3	85
	Grad 3	4	1	5	3	13
	Gesamt	205	66	33	12	316

p= 0,000

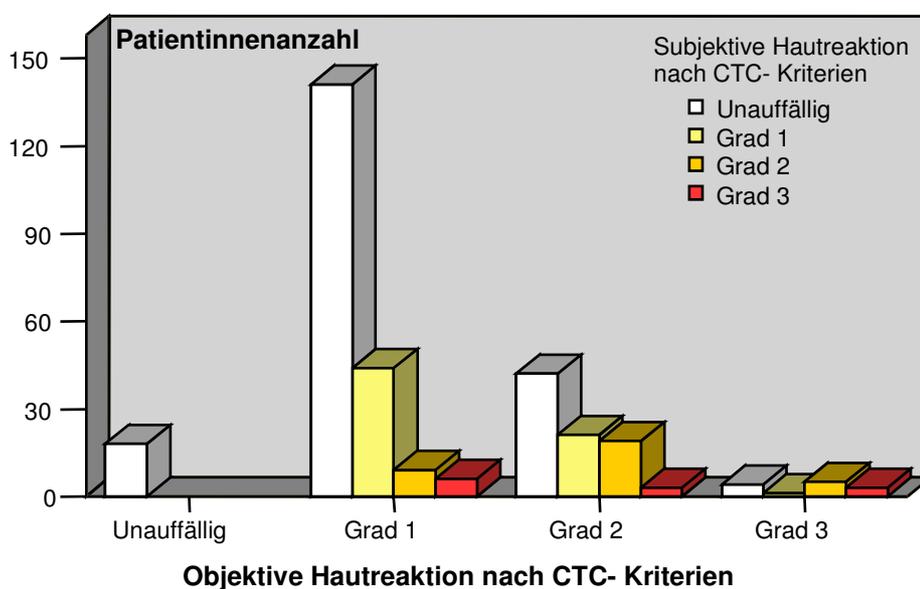


Abbildung 29: Vergleich der objektiven Hautreaktion während der Strahlentherapie (durch den Arzt ermittelt) mit der subjektiven Hautreaktion (durch die Patientin bestimmt im Fragebogen) nach CTC- Kriterien

Da das Ergebnis einer Therapie für die Patientinnen nicht nur von den Hautreaktionen oder Formveränderungen der Brust abhängt, wurden sie im Fragebogen auch nach ihrer allgemeinen Zufriedenheit gefragt. 91,5% der Befragten waren im Allgemeinen zufrieden. Dies erwies sich als nicht abhängig von der Bestrahlungstechnik (Tabelle 38, Abbildung 30).

Tabelle 38: Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Behandlungsergebnis in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

	n	sehr zufrieden	zufrieden	weniger zufrieden	nicht zufrieden
TCO	33	24%	69%	3%	3%
Mischtechnik	172	35%	57%	5%	5%
LINAC	111	29%	64%	5%	2%

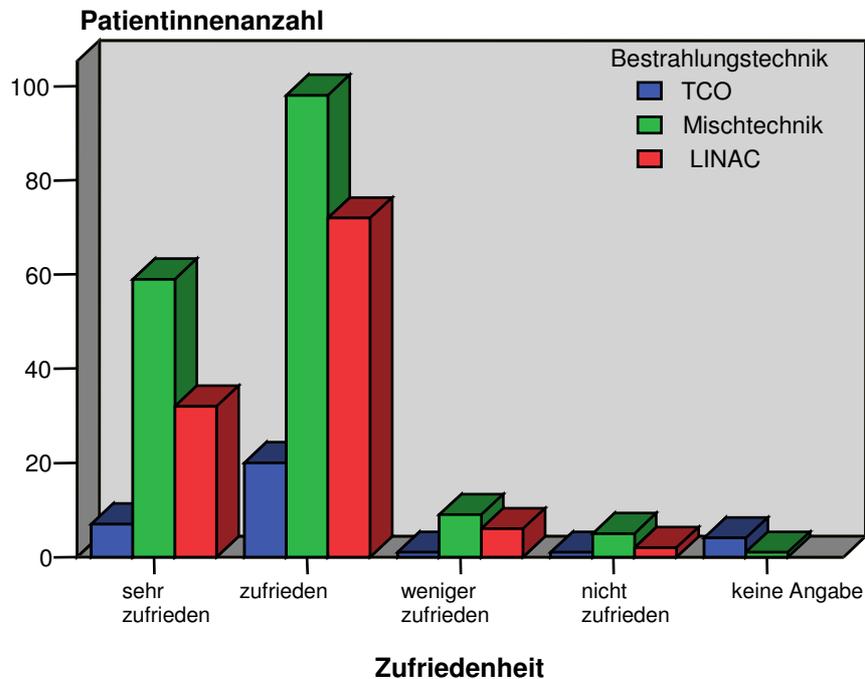


Abbildung 30: Zufriedenheit der Patientinnen in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

5.5.4 Lokoregionäre Rezidive

Um das Auftreten lokoregionärer Rezidive in den beiden Serien vergleichen zu können, wurden nur Patientinnen in die Berechnung einbezogen, die mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Es zeigte sich, dass 95,2% der 113 Patientinnen aus Serie B und 94,6% der 102 Patientinnen aus Serie A nach 5 Jahren ohne Rezidiv lebten. Dies war statistisch nicht signifikant.

In univariaten Analysen wurde untersucht, welche Faktoren Einfluss auf die Rate lokoregionärer Rezidive hatten. Hierzu wurden alle 421 Patientinnen betrachtet. Es zeigte sich, dass Frauen, die im Alter unter 40 Jahren an Brustkrebs erkrankten, signifikant häufiger ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 10 Jahre entwickelten als Frauen, die bei Diagnosestellung älter waren (Abbildung 31). Lediglich 3± 3% aller 60- bis 69- Jährigen hatten innerhalb von 10 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt. Dies war statistisch signifikant gegenüber den Lokalrezidivraten der

Gruppe der unter 40- Jährigen ($32 \pm 13\%$), über 69- Jährigen ($7 \pm 4\%$) sowie der Gruppe der Patientinnen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren ($15 \pm 7\%$).

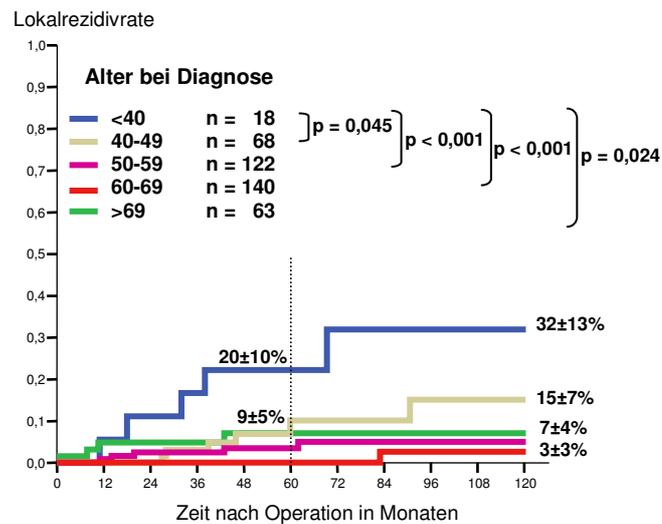


Abbildung 31: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Alter

Für die Berechnung zur Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der pT- Kategorie konnte die Nachbeobachtungszeit lediglich 5 Jahre betragen und nicht 10 Jahre wie bei den weiteren statistischen Erhebungen, da für die Gruppe „pTis + ypT0“ von den insgesamt 27 Patientinnen mit einem Carcinoma in situ 26 aus Serie B stammten, die dementsprechend kürzer nachbeobachtet wurden. Hinsichtlich der pT- Kategorie ergab sich, dass $16 \pm 7\%$ der Patientinnen mit Tumoren der Gruppe „pTis + ypT0“ innerhalb von 5 Jahren ein Lokalrezidiv entwickelten, während es bei Patientinnen mit Tumoren der Gruppe „pT1“ lediglich $3 \pm 1\%$ waren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Abbildung 32).

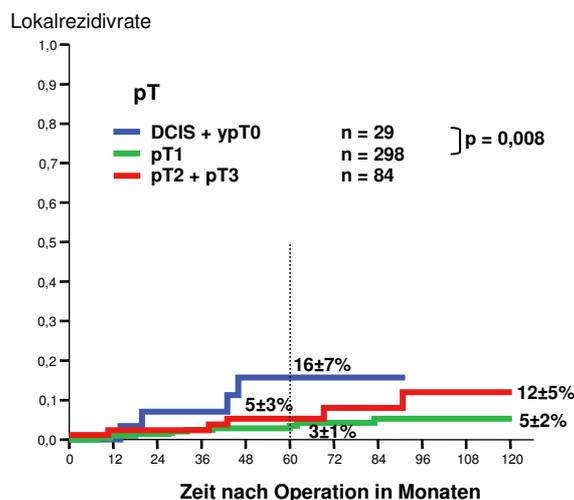


Abbildung 32: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der pT- Kategorie

Auch der Rezeptorstatus erwies sich als beeinflussender Faktor auf die Lokalrezidivrate, was Abbildung 33 veranschaulicht. Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus hatten nach 10 Jahren statistisch signifikant weniger Rezidive entwickelt als jene mit negativem Rezeptorstatus (6% vs. 22%, $p < 0,001$).

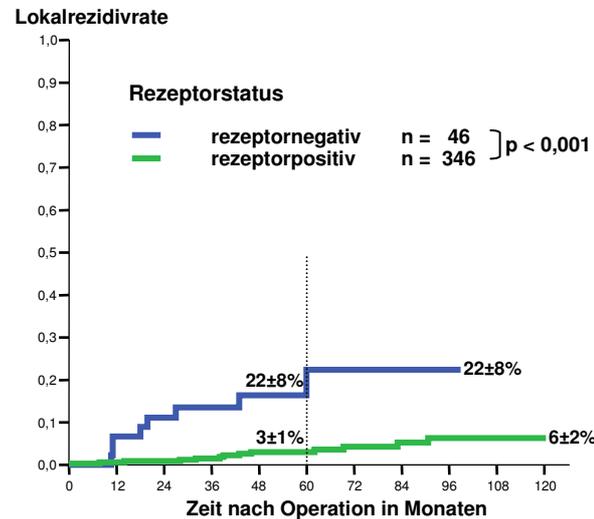


Abbildung 33: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Von den Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten nach 10 Jahren 15% ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt, während es bei den Patientinnen ohne zusätzliche Chemotherapie lediglich 5% waren ($p = 0,019$, Abbildung 34).

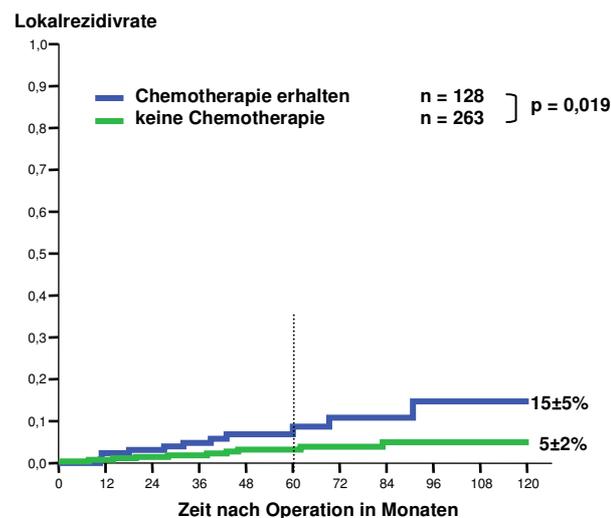


Abbildung 34: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie

Die Art der Strahlentherapie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rate der Lokalrezidive. Auch für die statistische Auswertung des Einflusses der Bestrahlung auf die Lokalrezidivrate konnte lediglich eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren gewählt werden, um die erst seit dem Jahre 2000 eingesetzte Bestrahlungsmethode LINAC mit den anderen Bestrahlungstechniken vergleichen zu können. Aus Abbildung 35 wird ersichtlich, dass nach 5 Jahren 9% der Patientinnen mit Tele- Kobalt- Bestrahlung ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt hatten, während es bei den beiden anderen Techniken lediglich 4% bzw. 5% waren.

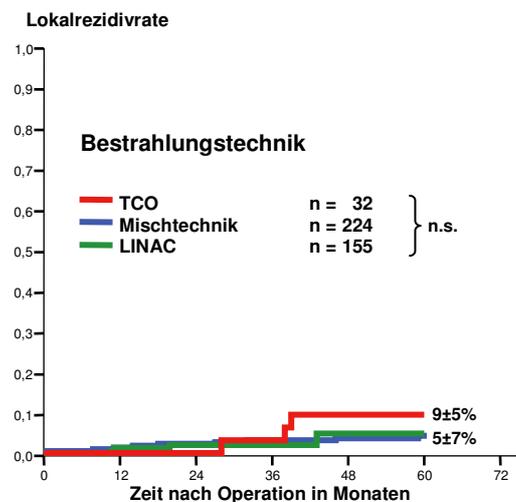


Abbildung 35: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

5.5.5 Fernmetastasen

Hinsichtlich der Rate metachroner, hämatogener Metastasen unterschieden sich die beiden Serien nicht statistisch signifikant. In Serie A hatten 82,3% der Patientinnen nach 5 Jahren metastasenfrem überlebt, in Serie B waren es 88,9%. In univariaten Analysen wurde untersucht, welche Merkmale Einfluss auf das metastasenfrem Überleben hatten. Tabelle 37 zeigt einen statistisch signifikanten Einfluss des Lymphknoten- und Rezeptorstatus, des Gradings, der pT- Kategorie und der Chemotherapie auf das metastasenfrem Überleben.

Die pT- Kategorie erwies sich als beeinflussendes Merkmal. Für die Gruppe „pTis + ypT0“ konnte aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und der geringen Patientinnenzahlen lediglich ein 5- Jahres- Wert berechnet werden. 79% der Patientinnen der Gruppe „pT2 + pT3“ waren nach 5 Jahren metastasenfrem, während es bei Patientinnen der Gruppe „pT1“ 91% und der „pTis + ypT0“- Gruppe 100%

waren. Als statistisch signifikant zeigte sich der Unterschied von Gruppe „pT2 + pT3“ zur „pT1“- Gruppe ($p= 0,0009$) und zur „pTis + ypT0“- Gruppe ($p= 0,0154$).

Für die drei betrachteten Bestrahlungstechniken, den Resektionsrand und das Applizieren einer Hormontherapie konnte kein Einfluss auf die Metastasierung nachgewiesen werden.

Tabelle 39: Freiheit von Fernmetastasen in Abhängigkeit von diversen Merkmalen

	Anzahl	5 Jahre	10 Jahre	P
Alter				
< 60 Jahre	212	91%	87%	
60 Jahre und älter	209	87%	83%	$p= 0,1184$
pT				
pTis + ypT0	31	100%		$p= 0,1108$
pT1	304	91%	90%	$p= 0,0154$
pT2 + pT3	86	79%	68%	$p= 0,0007$
pN				
pN0	336	93%	91%	
pN+	85	74%	64%	$p= 0,0000$
Grading				
Low	260	95%	92%	
High	135	76%	68%	$p= 0,0000$
Rezeptoren				
Positiv	355	91%	88%	
Negativ	47	71%		$p= 0,0004$
Resektionsrand				
1-5mm	100	88%	88%	
>5mm	81	83%	80%	$p= 0,2386$
RT				
TCO	35	82%	78%	$p= 0,2108$
Mischtechnik	228	88%	85%	$p= 0,2439$
LINAC	158	90%		$p= 0,5345$
Chemotherapie				
Nein	292	93%	92%	
Ja	129	80%	68%	$p= 0,0000$
Hormontherapie				
Ja	263	90%	88%	
Nein	158	86%	82%	$p= 0,1109$

5.5.6 Gesamtrezidive

Fernmetastasen und/ oder lokoregionäre Rezidive wurden zu Gesamtrezidiven zusammengefasst und anschließend überprüft, welche Faktoren ihre Entstehung beeinflussen. Im Vergleich der kumulativen Gesamtrezidivraten für die beiden Untersuchungszeiträume zeigte sich bei der zeitlich späteren Gruppe B eine geringere Rezidivrate. Nach 5 Jahren waren in Serie A 81,1% der Patientinnen ohne Fernmetastasen bzw. lokoregionäres Rezidiv, während es in Serie B 87,6% waren ($p=0,0816$).

Die Patientinnengruppe der 60- bis 69- Jährigen hatte nach 10 Jahren eine Gesamtrezidivrate von $13\pm 5\%$, während die Gruppe der unter 40- Jährigen eine Gesamtrezidivrate von $32\pm 13\%$, die der 40- bis 49- Jährigen $31\pm 8\%$ und die der über 69- Jährigen $22\pm 6\%$ aufwiesen (Abbildung 36).

Als statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrezidivrate erwies sich der Unterschied der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen zu den Gruppen der unter 40- Jährigen ($p=0,005$) und der 40- bis 49- Jährigen ($p=0,006$).

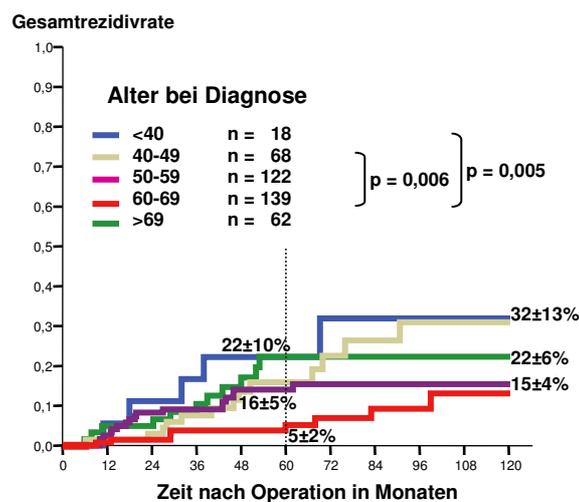


Abbildung 36: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 37 zeigt, dass die Patientinnengruppe, in der Frauen mit Tumoren der Kategorien pT2 und pT3 zusammengefasst waren, signifikant häufiger Fernmetastasen und/ oder Lokalrezidive entwickelten, als Patientinnen der pT1-Gruppe ($23\pm 5\%$ vs. $9\pm 2\%$, $p<0,001$). Auch hier konnten aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit der Patientinnen der Gruppe „pTis + ypT0“ nur 5- Jahres-Werte miteinander verglichen werden.

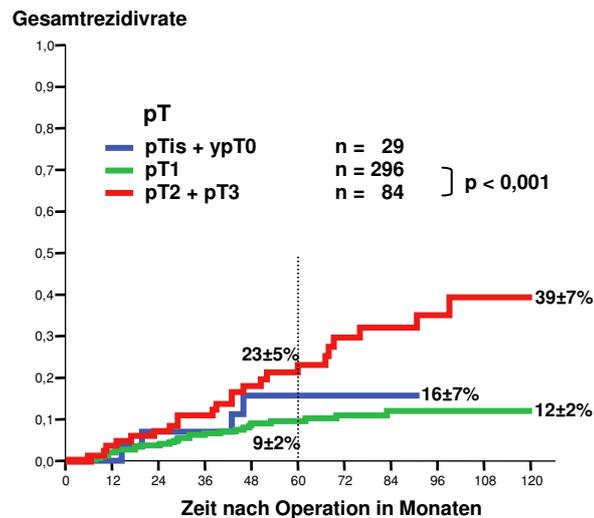


Abbildung 37: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit von der pT- Kategorie

Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus hatten einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Patientinnen mit positivem bezogen auf die Rate der Gesamtrezidive. So traten bei 42% der Patientinnen mit befallenen Lymphknoten innerhalb von 10 Jahren lokoregionäre Rezidive und/ oder Fernmetastasen auf, während dies lediglich bei 12% der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall vorkam ($p < 0,001$, Abbildung 38).

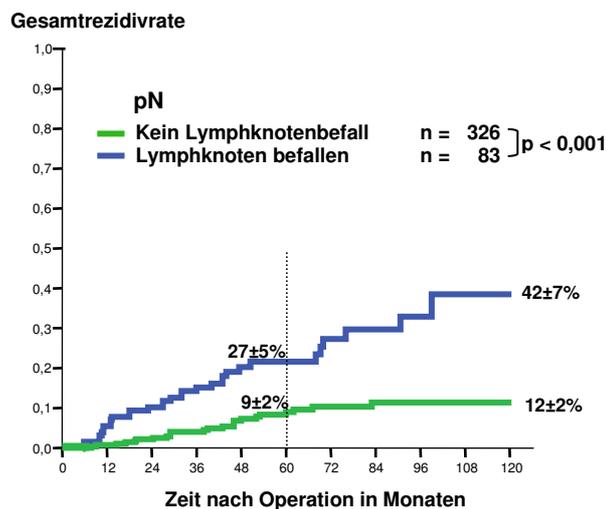


Abbildung 38: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Auch das Grading erwies sich als beeinflussender Faktor der Gesamtrezidivrate, wie Abbildung 39 zeigt. So hatten 13 % der Patientinnen, die in der low- grade- Gruppe (Grading 1 und 2) zusammengefasst wurden, und 34% der Patientinnen der high-

grade- Gruppe (Grading 3 und 4) ein Gesamtrezidiv entwickelt. Dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

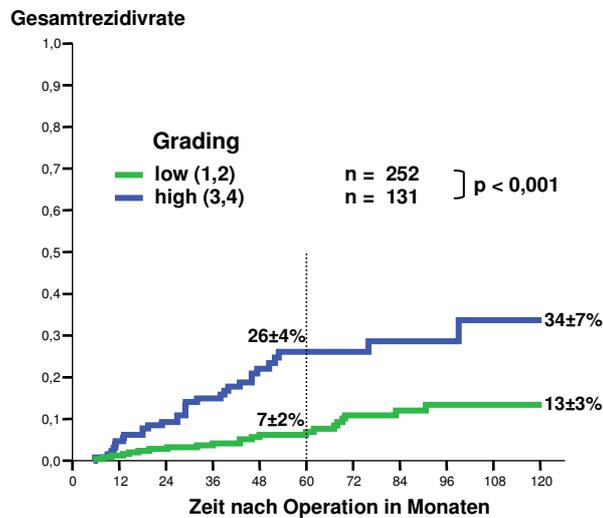


Abbildung 40: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading

Aufgrund geringer Fallzahlen für die Ausprägung „negativer Rezeptorstatus“ konnte für den Rezeptorstatus lediglich eine 5- Jahres- Rate für die Gesamtrezidive ermittelt werden. Abbildung 40 verdeutlicht, dass lediglich bei 10% der Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus nach 5 Jahren ein Gesamtrezidiv auftrat, während dies bei 36% der Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus der Fall war ($p < 0,001$).

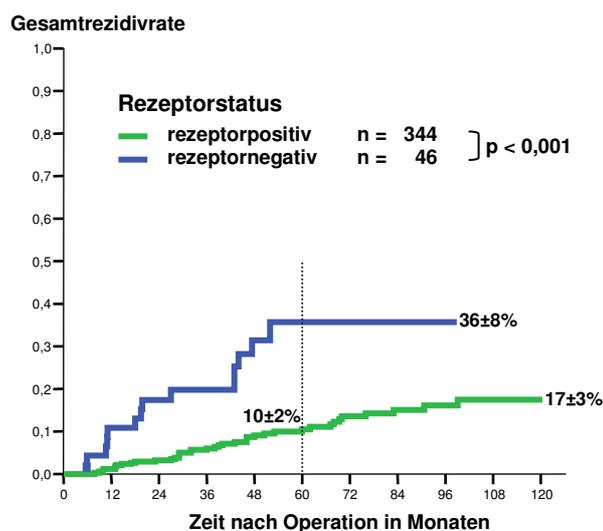


Abbildung 40: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Da die adjuvante Hormontherapie eng mit dem Rezeptorstatus verbunden war, weil sie nur bei Patientinnen mit positiven Rezeptoren Anwendung fand, konnte auch ein signifikanter Unterschied ermittelt werden zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Erhalt einer Hormontherapie (Abbildung 41).

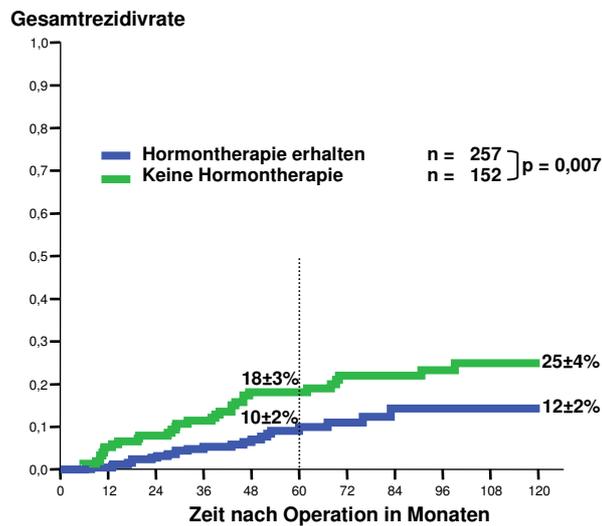


Abbildung 41: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit von der Applikation einer Hormontherapie

Von den 128 Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, entwickelten 39% ein Rezidiv, während dies lediglich bei 11% der Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie der Fall war. Auch dies war statistisch signifikant mit $p < 0,0001$ (Abbildung 42).

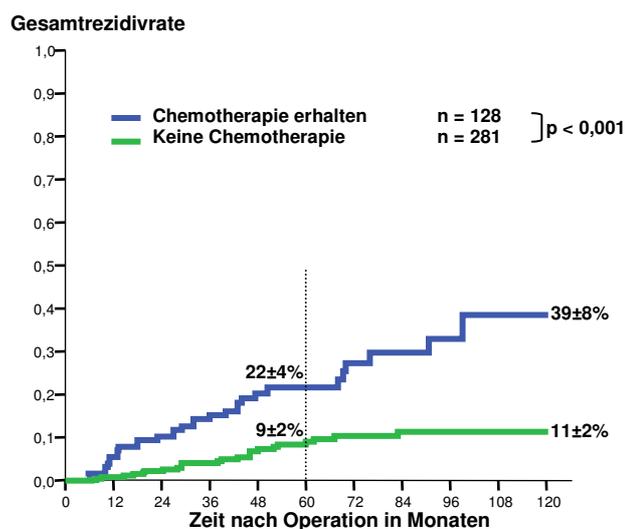


Abbildung 42: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie

Der Abstand des Tumors vom Resektionsrand erwies sich in der univariaten Analyse als nicht statistisch signifikanter Faktor auf die Rate der Gesamtrezidive.

Abbildung 43 zeigt, dass die Methode der Radiotherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Rate der Gesamtrezidive hatte. Der Unterschied zwischen der Gruppe, die mit Tele- Kobalt- Gammastrahlen bzw. mit dem Linearbeschleuniger bestrahlt wurden, bezogen auf die Gesamtrezidive war als Trend zu werten ($p= 0,055$). 22% der Patientinnen, deren Radiotherapie mit TCO durchgeführt wurde, und lediglich 9% der Patientinnen, die mit LINAC bestrahlt wurden, hatten nach 5 Jahren ein Rezidiv entwickelt.

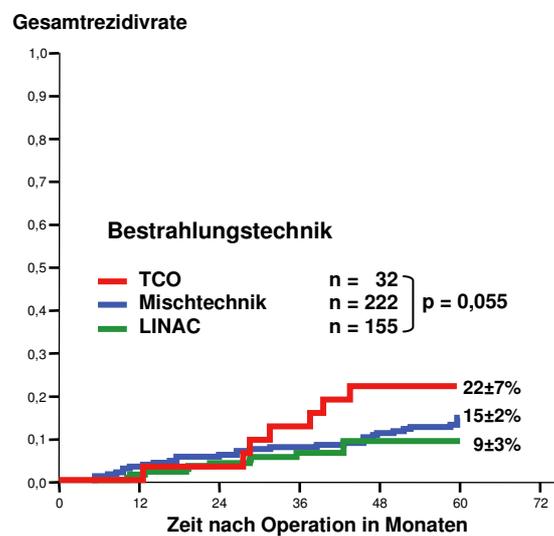


Abbildung 43: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Die Zeitspanne zwischen erfolgter Operation und dem Beginn der Radiotherapie hatte keinen Einfluss auf die Gesamtrezidivrate, wie Abbildung 44 zeigt. Am häufigsten lagen 30 bis 50 Tage zwischen Operation und Strahlentherapiebeginn.

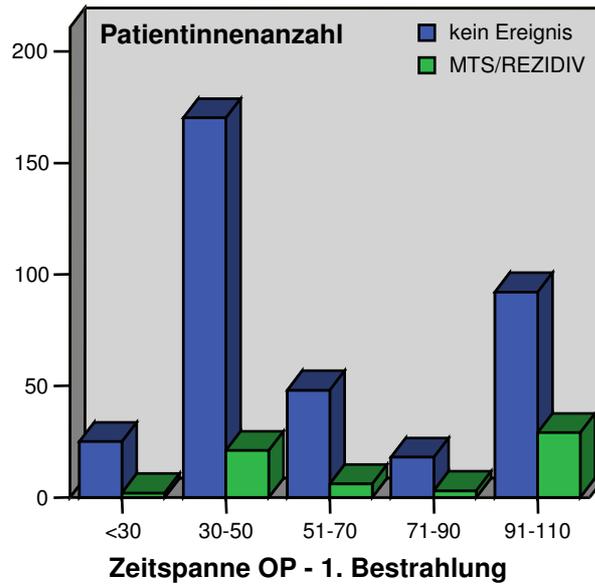


Abbildung 45: Gesamtrezidivrate in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Operation und Strahlentherapie

5.5.7 Todesursache

Hinsichtlich der Todesursache gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen ($p= 0,002$, Abbildung 45). Am Stichtag waren 16 Frauen aus Serie B (5%) und 18 aus Serie A (15%) am Mammakarzinom verstorben. 11 Patientinnen aus Serie B und 6 aus Serie A waren an anderen Ursachen verstorben.

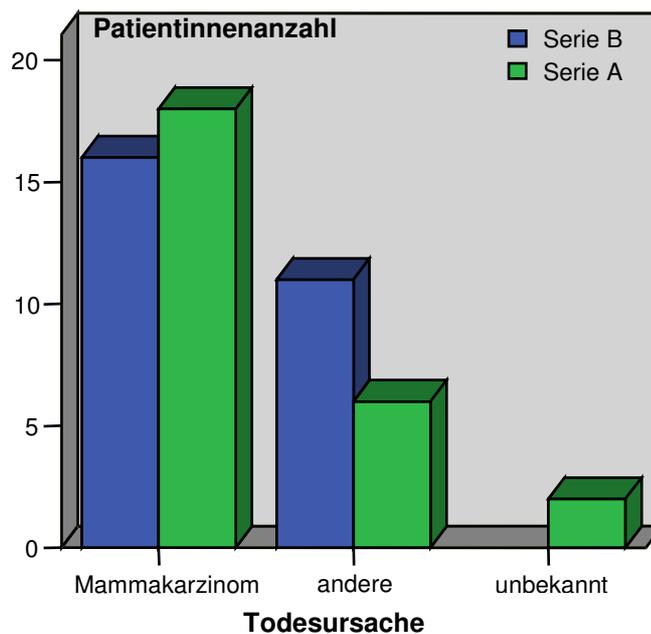


Abbildung 45: Todesursachen in Serie A und B, $p= 0,002$

5.5.8 Relatives Überleben

Nach 5 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich, dass das relative Überleben (nicht am Tumor verstorben) der Patientinnen der Serie A 89,6% und der Serie B 94,4% betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,1191$).

Die Altersgruppe der 60- bis 69- Jährigen war hinsichtlich des relativen Überlebens nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren als die beste Gruppe zu werten, da die Überlebensraten aller anderen Altersgruppen geringer waren. Gegenüber den unter 40- Jährigen sowie den 50- bis 59- Jährigen war der Unterschied statistisch signifikant, während er sich gegenüber den beiden verbliebenen Altersgruppen lediglich als Trend zeigte (Abbildung 46).

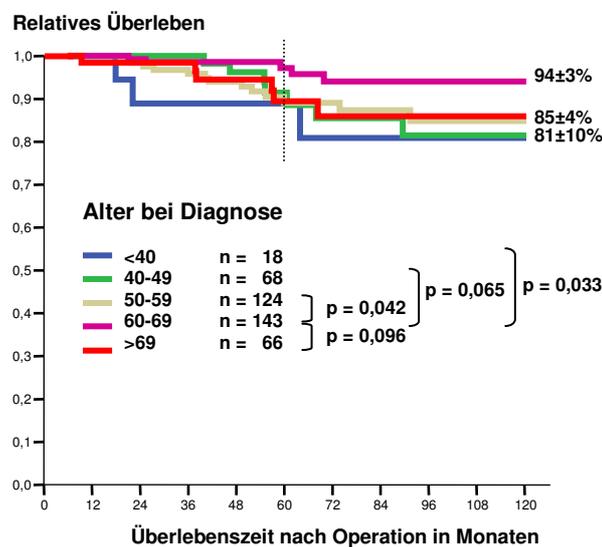


Abbildung 46: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Die Abhängigkeit des relativen Überlebens von der pT- Kategorie war vergleichbar mit der des Gesamtüberlebens. So zeigt Abbildung 47, dass die Patientinnengruppe „pT2 + 3“ sich sowohl statistisch signifikant von der Gruppe „pT1“ mit $p=0,003$, als auch von der Gruppe „pTis + ypT0“ mit $p=0,044$ unterschied. Aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeiten der Patientinnen der Tumorgruppe „pTis + ypT0“ konnte keine 10- Jahres- Überlebensrate gewonnen werden, allerdings war auffällig, dass keine der 31 Patientinnen bis zum Stichtag am Tod durch das Mammakarzinom verstorben war.

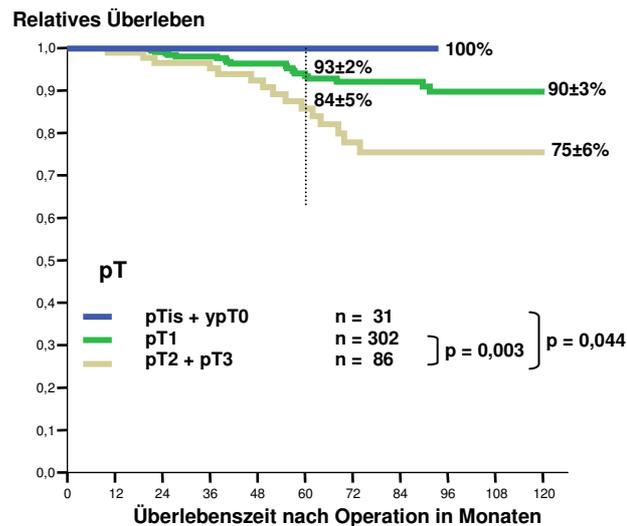


Abbildung 47: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT- Kategorie

Weiterhin konnte die univariate Analyse aufzeigen, dass das Grading, der Rezeptorstatus, der Lymphknotenstatus sowie die Applikation einer Chemotherapie jeweils statistisch signifikanten Einfluss von $p < 0,001$ auf das relative Überleben hatten.

Patientinnen mit low- grade- bzw. high- grade- Karzinomen hatten eine 10- Jahres-Überlebensrate von $74 \pm 5\%$ bzw. $92 \pm 3\%$. Diesen statistisch signifikanten Unterschied verdeutlicht Abbildung 48.

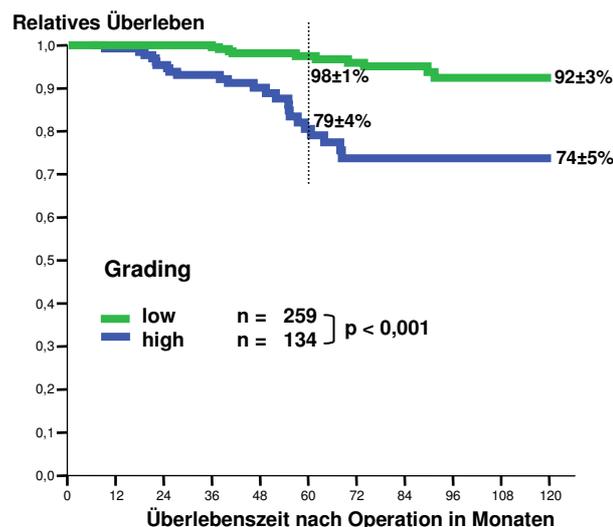


Abbildung 48: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading

Abbildung 49 zeigt die Abhängigkeit des relativen Überlebens vom Rezeptorstatus. 66± 11% der Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus waren nach 10 Jahren nicht am Tumor oder seinen Folgen verstorben, während es sich bei den Patientinnen mit positiven Rezeptoren um 88± 2% handelte ($p < 0,001$).

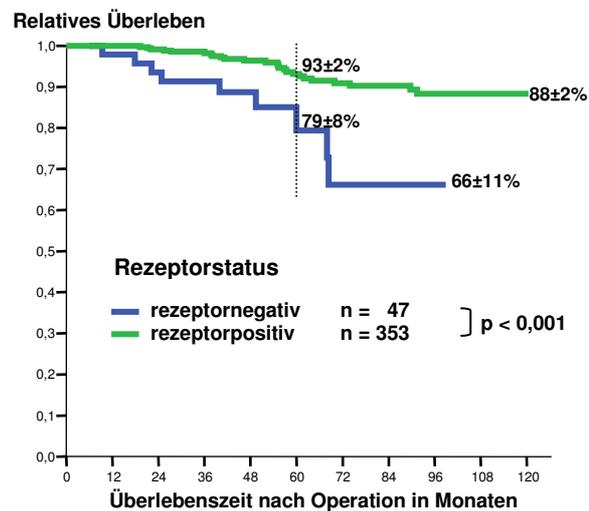


Abbildung 49: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Von den Patientinnen, die zum Operationsdatum einen Lymphknotenbefall aufwiesen, verstarben 65% im Beobachtungszeitraum nicht am Mammakrazinom und seinen Folgen, während es in der Gruppe ohne Lymphknotenbefall 94% der Patientinnen waren (Abbildung 50).

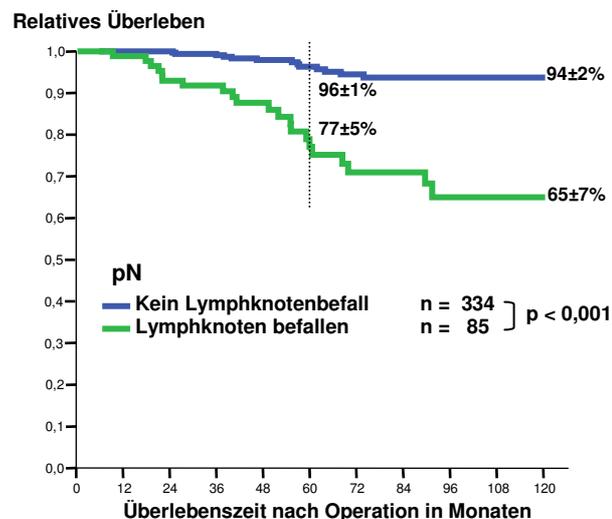


Abbildung 50: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Abbildung 51 stellt dar, dass die relativen 10- Jahres- Überlebensraten der Patientinnen mit bzw. ohne adjuvante Chemotherapie $70\pm 6\%$ bzw. $94\pm 2\%$ betragen.

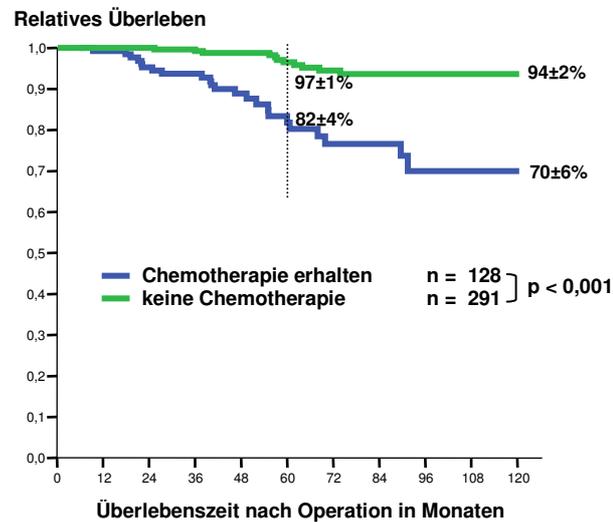


Abbildung 51: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie

Keinen Einfluss auf das relative Überleben hatten der Resektionsrand sowie die Gabe einer Hormontherapie. Das relative Überleben erwies sich ebenfalls als unabhängig von der Bestrahlungstechnik, wie Abbildung 52 zeigt.

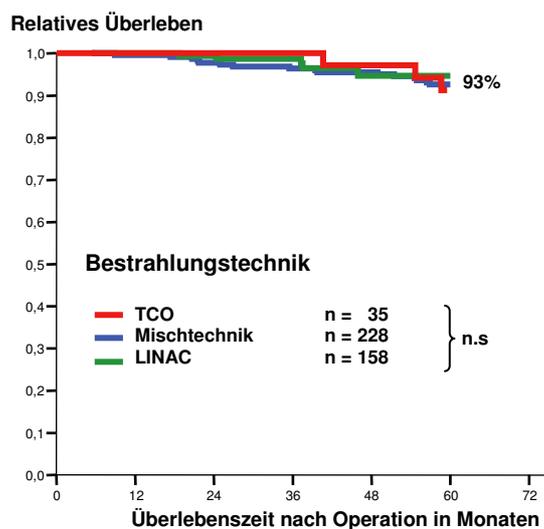


Abbildung 52: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

5.5.9 Gesamtüberleben

Von den Patientinnen, die mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden, lebten nach 5 Jahren aus Serie A 85,0% und aus Serie B 91,5%. Dieser Unterschied zwischen den beiden untersuchten Zeiträumen hinsichtlich des Gesamtüberlebens von $p=0,0673$ ist als Trend zu werten.

Nach 10 Jahren lebten lediglich 55% der Patientinnen, die zum Diagnosezeitpunkt älter als 69 Jahre waren. Abbildung 53 zeigt, dass von der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen nach 10 Jahren noch 89% lebten, von der Gruppe der unter 40-Jährigen sowie der 50- bis 59-Jährigen 81% und von der Gruppe der 40- bis 49-Jährigen 75%. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant.

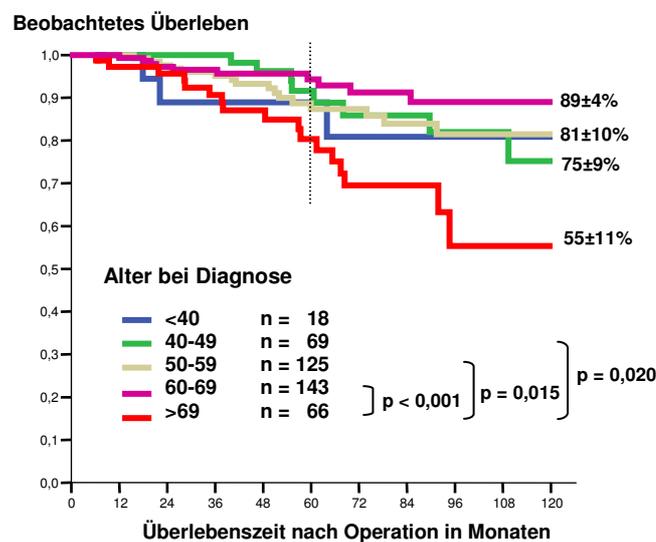


Abbildung 53: Abhängigkeit des beobachteten Überlebens vom Alter

Aus Abbildung 54 wird ersichtlich, dass 81% der Patientinnen mit Tumoren der pT-Kategorien pT2 und pT3 nach 5 Jahren lebten, während es bei der pT1-Gruppe 91% der Patientinnen waren. Dieser Unterschied war mit $p=0,003$ statistisch signifikant. Die Patientinnen der Gruppe „pTis + ypT0“ waren zum Stichtag noch keine 10 Jahre nachbeobachtet. Dennoch konnte die univariate Analyse den Trend aufzeigen, dass diese Gruppe ein höheres Gesamtüberleben aufwies, als die „pT2 + pT3“-Gruppe ($p=0,055$).

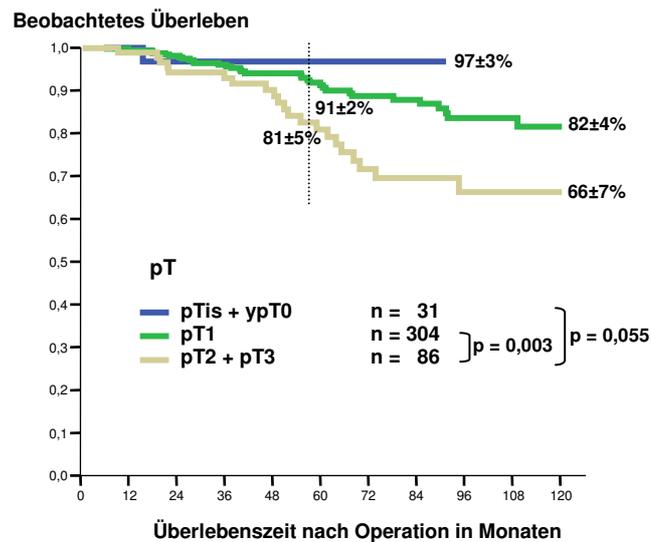


Abbildung 54: Beobachtetes Überleben in Abhängigkeit von der pT- Kategorie

Patientinnen der Gruppe mit low- grade- Tumoren wiesen eine 10- Jahres- Überlebensrate von 84% auf, während jene der high- grade- Gruppe eine 10- Jahres- Überlebensrate von 63% zeigten. Dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant (Abbildung 55).

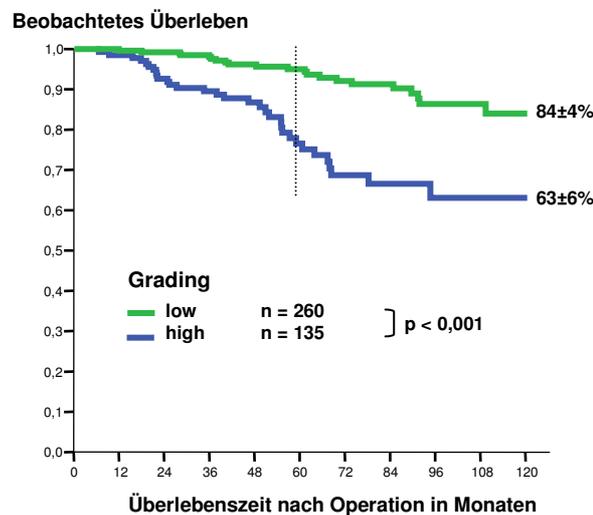


Abbildung 55: Beobachtetes Überleben in Abhängigkeit vom Grading

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte auch ein signifikanter Unterschied für den Abstand des entfernten Tumors vom Resektionsrand gefunden werden ($p = 0,031$). Abbildung 56 zeigt, dass die Patientinnengruppe mit einem Resektionsrand von bis zu 5 mm eine 10- Jahres- Überlebensrate von $86 \pm 5\%$ aufwies. Lediglich $66 \pm 8\%$ der

Patientinnen aus der Gruppe mit einem Resektionsrand von über 5 mm überlebten die 10 Jahre.

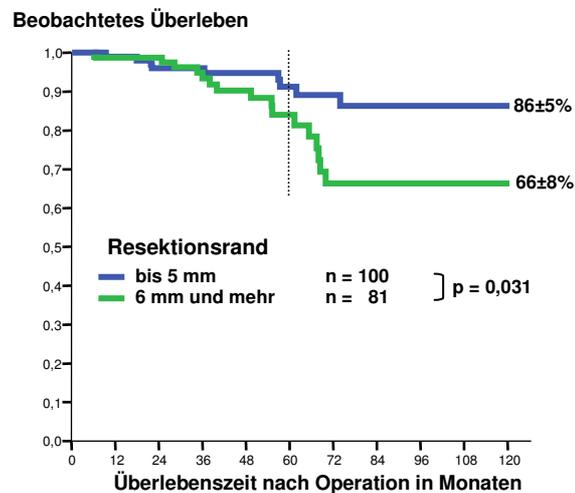


Abbildung 56: Beobachtetes Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Das Gesamtüberleben zeigte sich auch statistisch signifikant abhängig vom Rezeptorstatus ($p = 0,006$), wie Abbildung 57 darstellt. 65± 11% der Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus lebten nach 10 Jahren, während es 79± 3% der Frauen mit positiven Rezeptoren waren.

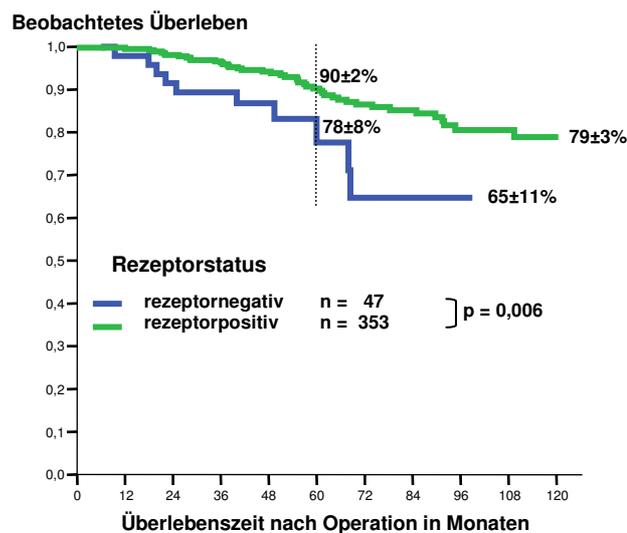


Abbildung 57: Beobachtetes Überleben in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Abbildung 58 zeigt, dass die 10- Jahres- Überlebensraten der Patientinnen mit bzw. ohne adjuvanter Gabe einer Chemotherapie $61\pm 9\%$ bzw. $84\pm 3\%$ betragen. Dieser Unterschied war mit $p= 0,001$ statistisch signifikant.

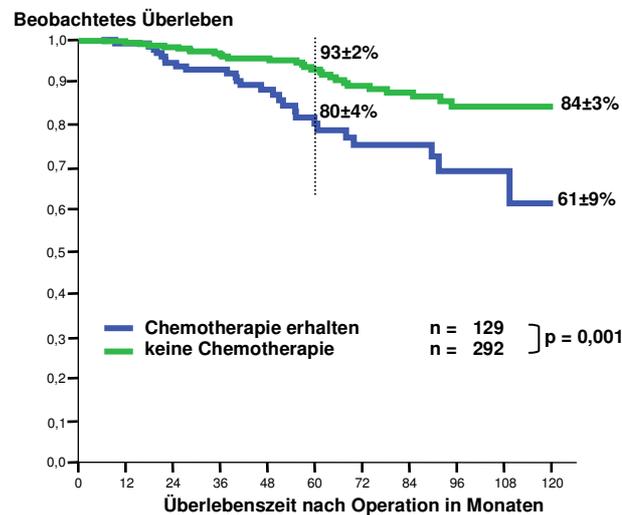


Abbildung 58: Beobachtetes Überleben in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Bestrahlungstechniken, wie Abbildung 59 verdeutlicht.

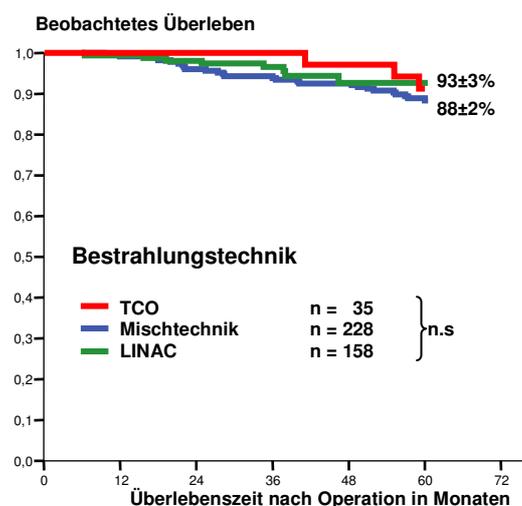


Abbildung 59: Beobachtetes Überleben in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Um herauszufinden, ob der Wechsel in der Bestrahlungsmethodik einen eigenständigen prognostischen Einfluss hat, wurde an die bereits beschriebenen Untersuchungen eine multivariate Analyse (Cox- Modell) angeschlossen. Hierbei zeigten sich die pT- Kategorie, der Lymphknotenstatus (pN) und das histopathologische Grading als statistisch unabhängig. Die Bestrahlungstechnik zeigte auch hier keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p= 0,876$).

Die 5- bzw. 10- Jahres- Überlebensrate aller brusterhaltend operierten und anschließend bestrahlten Patientinnen mit einem Mammakarzinom am Universitätsklinikum der Friedrich- Schiller- Universität Jena in den Jahren 1993 bis 2003 betrug $89\pm 2\%$ bzw. $78\pm 3\%$. (Abbildung 60)

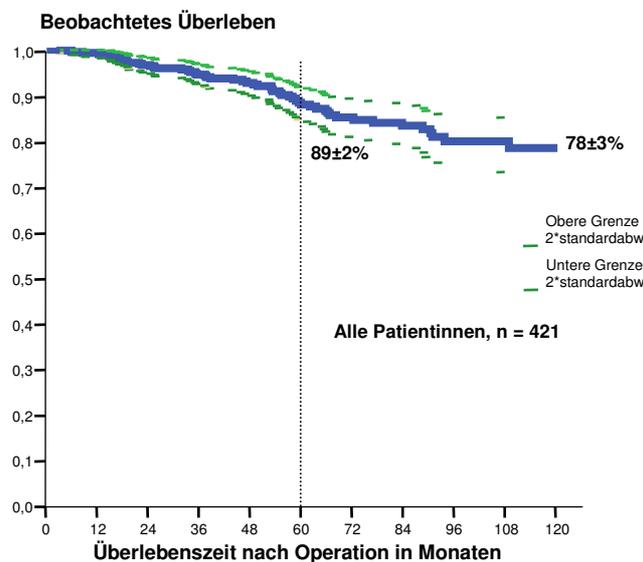


Abbildung 60: 5- bzw. 10- Jahres- Überlebensrate aller 421 Patientinnen am Universitätsklinikum der Friedrich- Schiller- Universität Jena

6 Diskussion

6.1 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden nach CTC- Kriterien eingeteilt (Seegenschmidt 1998). Bei 7,6% der in der vorliegenden Arbeit erfassten Patientinnen waren die Hautverhältnisse zu jeder Zeit unauffällig. 63,2% zeigten während der Radiotherapie eine maximale Hautreaktion bis Grad 1 nach CTC. Bei 96,2% der Patientinnen wurde die maximale Hautreaktion als Grad 2 oder niedriger nach CTC eingestuft. Dieses Ergebnis lässt sich durch die Literatur bestätigen. Back et al. fanden in einer Studie mit 234 Patientinnen bei 94% akute Hautreaktionen bis maximal Grad 2 (Back et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Bestrahlungsmethoden hinsichtlich akuter Nebenwirkungen während der Strahlentherapie gefunden werden. Es fanden sich allerdings statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Serien. So kamen in der zeitlich älteren Serie A seltener unauffällige Hautverhältnisse als in Serie B vor, jedoch häufiger als Grad 3 nach den CTC- Kriterien eingestufte Nebenwirkungen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass sich durch die Veränderungen in der Therapie des Mammakarzinoms (Regime der Bestrahlung, adjuvante Hormon- bzw. Chemotherapie) auch Häufigkeit und Schwere der akuten Nebenwirkungen vermindert haben. Tendenziell zeigte sich, dass der Einsatz eines Boostes sowie die Applikation einer Chemotherapie Einfluss auf die akuten Hautreaktionen hatten.

Bei 76,5% der Patientinnen wurden 3 Monate nach Ende der Radiotherapie unauffällige Hautverhältnisse bzw. Grad 1 nach EORTC gefunden. In einer ähnlichen Studie war Grad 1 ebenfalls die häufigste Ausprägung von Spätfolgen (Maessen et al. 1998).

Die häufigste Nebenwirkung 3 Monate nach Radiotherapie war in der vorliegenden Arbeit ein Brustödem, das bei 52% der Patientinnen auftrat. Ronka et al. untersuchten den Einfluss des Lymphknotenstatus, der Axilladisektion bzw. Entfernung der Sentinellymphknoten auf die Entstehung eines Brustödems. Dazu wurden die Patientinnen ein Jahr nach der Operation klinisch untersucht. Ein Brustödem wurde bei 48% der Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus und Axilladisektion gefunden, bei 35% mit Axilladisektion aber ohne Lymphknotenbefall

und bei 23%, bei denen lediglich der/ die Sentinellymphknoten entfernt wurden. Mittels Ultraschall hingegen wurde bei 70% der Patientinnen mit Axilladisektion ein Oedem der Brust gefunden, lediglich bei 28% derer mit Biopsie des Sentinellymphknotens (Ronka et al. 2004).

Das Oedem der Brust kam in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikant häufiger bei Radiotherapie mit dem Linearbeschleuniger vor als bei den anderen beiden betrachteten RT- Techniken. Allerdings trat bei der Bestrahlung mit Tele- Kobalt-Gammastrahlen (TCO) eine Fibrose der Brust 3 Monate nach Bestrahlung mit 20% deutlich häufiger auf, als bei der Mischtechnik (7%) oder der Radiotherapie mit dem Linearbeschleuniger (1%). Auch die Induration der Haut, Teleangiektasien sowie Hyperpigmentierung waren statistisch signifikant häufiger bei Radiotherapie mit TCO.

6.2 Ästhetische Ergebnisse und Patientinnenzufriedenheit (Fragebogen)

In der Literatur wird berichtet, dass das ästhetische Ergebnis einen wesentlichen Einfluss auf die weitere psychische Entwicklung einer am Mammakarzinom erkrankten Patientin hat. In einer Studie konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem ästhetischen Ergebnis und der Entwicklung von Ängsten bzw. Depressionen einerseits, sowie des Körperbildes, der Sexualität bzw. des Selbstwertgefühls andererseits gezeigt werden (Al-Ghazal et al. 1999a). Auch Funktionseinschränkungen, wie ein Oedem des Armes und spezifische Brustschmerzen als Folge der Therapie beeinflussen die Lebensqualität der Patientinnen (Krishnan et al. 2001). Whelan et al. fanden 2 Jahre nach Behandlung keinen Unterschied zwischen der Patientinnengruppe mit bzw. jener ohne Strahlentherapie hinsichtlich Hautveränderungen, Brustschmerzen und Unzufriedenheit bezüglich des Erscheinungsbildes der Brust, obwohl die Strahlentherapie Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen während der Bestrahlung hatte (Whelan et al. 2000a).

Cardoso et al. beschrieben Alter, Menopausenstatus, BMI und Gewicht der Patientin, Brustgröße und Größe des Resektats, die Applikation einer Chemotherapie sowie die Dauer der Nachbeobachtungszeit als das ästhetische Ergebnis beeinflussende Faktoren. Multivariat konnten sie lediglich BMI sowie die Sichtbarkeit der Narbe als statistisch unabhängige Größen verifizieren (Cardoso et al. 2007). Al- Ghazal et al. berichteten von medialem Tumorsitz, dem Gewicht des Resektats, Nachresektionen,

Radiotherapie, kleiner Brustgröße und längeren Narben als Hauptfaktoren, die das ästhetische Ergebnis negativ beeinflussten (Al-Ghazal et al. 1999b).

Bei 60% der Patientinnen, die in der vorliegenden Arbeit den Fragebogen Jahre nach Abschluss der Bestrahlung beantwortet und zurückgesandt haben, fanden sich Veränderungen an der behandelten Brust. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Bestrahlungstechniken. Nach Radiotherapie mit TCO stellten 76% der Patientinnen, nach Mischtechnik 54% und nach LINAC 67% eine Veränderung der bestrahlten Brust fest.

Mit 41% war die Induration der OP- Narbe die am häufigsten von den Patientinnen beschriebene Veränderung. Hoeller et al. fanden als häufigste von Patientinnen beklagte Nebenwirkungen deutliche Verhärtung der Brust sowie ausgedehnte Operationsnarben, wobei diese mit einer geringeren Zufriedenheit der Patientinnen einhergingen (Hoeller et al. 2003). In der vorliegenden Untersuchung waren jeweils bei 14% der Patientinnen Hyperpigmentierung, Induration der Brust und Teleangiektasien zum Zeitpunkt der Befragung sichtbar. Tabelle 40 gibt einen Überblick über die späten Nebenwirkungen der eigenen Arbeit im Vergleich mit der Literatur. Ishiyama et al. untersuchten mit Hilfe eines Fragebogens und der Selbstauskunft durch die Patientinnen die Spätkomplikationen nach Strahlentherapie bei brusterhaltend operierten Mammakarzinom und fanden bei 19% der Patientinnen eine Veränderung des Hautkolorits (Ishiyama et al. 2006). In 65% der Fälle trat eine Festigkeit/ Verhärtung der Mamma in dieser Studie auf, während in der vorliegenden Arbeit lediglich 22% der Patientinnen eine Verhärtung der Brust beschrieben.

Tabelle 40: Späte Nebenwirkungen ermittelt durch Befragung der Patientinnen mittels Fragebogen im Vergleich mit der Literatur

Autor Jahr	Fehlauer et al. 2005	Ishiyama et al. 2006	Palazzi et al. 2006	Eigene Arbeit
n	64	247	1079	317
Nachbeobachtungszeit	86 Monate		74 Monate	60,5 Monate
Induration der Brust				14,0%
Hyperpigmentierung		19,0%	1,1%	13,9%
Induration der Narbe				41,1%
Teleangiektasien	3,0%		2,3%	13,9%
Behandelte Brust kleiner		85,0%		45,8%
Verhärtung der Brust	16,0%	65,0%	4,3%	21,9%

Palazzi et al. untersuchten in einer multizentrischen Studie ebenfalls das ästhetische Ergebnis nach brusterhaltender Therapie und fanden im follow-up Hyperpigmentierung bei 1,1%, Teleangiektasien bei 2,3%, Fibrose bei 4,3% sowie Brustödem bei 1,4% der Patientinnen (Palazzi et al. 2006). Bei 46% der Patientinnen der vorliegenden Arbeit war die Brust nach Behandlung verkleinert, lediglich bei 8% vergrößert. In der Studie von Ishiyama et al. beschrieben 85% der Patientinnen eine Verminderung der Brustgröße, was assoziiert war mit dem Alter der Patientinnen (Ishiyama et al. 2006). In einer Studie mit 256 Patientinnen, die nach Lumpektomie bestrahlt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine verkleinerte Brust mit einem längeren Intervall zwischen Operation und Radiotherapie sowie mit einer vermehrten Trennung der opponierenden tangentialen Felder assoziiert war (Deutsch und Flickinger 2003).

Hinsichtlich einer Größenzunahme der bestrahlten Mamma ergaben sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede für die einzelnen Bestrahlungstechniken. So gaben 13% der Patientinnen nach Radiotherapie mit LINAC eine Vergrößerung der Brust an, mit Mischtechnik lediglich 5% und mit TCO 6%. Das Phänomen, dass die Patientinnen das ästhetische Ergebnis häufig besser bewerten als der behandelnde Arzt, wurde in der Literatur beschrieben (Bayerl et al. 2001, Arenas et al. 2006, Maessen et al. 1998, Toledano et al. 2007, Hoeller et al. 2003) und konnte auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden.

91,5% der Patientinnen der vorliegenden Arbeit waren mit dem Ergebnis zufrieden bzw. sehr zufrieden. Vergleichbare Werte lassen sich auch in der Literatur finden (Al-Ghazal et al. 1999a, Deutsch und Flickinger 2003, Di et al. 2007, Fehlauer et al. 2005, Toledano et al. 2007), wie Tabelle 41 veranschaulicht. 81% der Patientinnen aus der Studie von Bayerl et al. befanden ihr ästhetisches Resultat für gut oder sehr gut, und 93% würden sich wieder für die brusterhaltende Operation mit anschließender Strahlentherapie entscheiden (Bayerl et al. 2001). 80% der von Palazzi et al. beobachteten Frauen befanden ihr ästhetisches Ergebnis für gut bzw. sehr gut. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass technisch einfach ausgestattete Brustzentren (Bestrahlung mit TCO, keine CT-gesteuerte Bestrahlungsplanung etc.) eine höhere Rate an schlechten ästhetischen Ergebnissen hatten als Zentren, die mit dem Linearbeschleuniger arbeiteten oder CT-gesteuert

die Radiotherapie planen (Palazzi et al. 2006). In der vorliegenden Studie ergab sich jedoch kein statistischer Zusammenhang zwischen ästhetischem Ergebnis und Bestrahlungstechnik. Maessen et al. konnten 1998 gleichfalls keinen Einfluss von Bestrahlungstechnik, Operationsmethode, Applikation eines Boostes oder der Feldgröße auf das ästhetische Resultat nachweisen. Auch die Applikation eines Elektronenboosts hat keinen signifikanten Einfluss auf das ästhetische Ergebnis nach 5 Jahren (Okumura et al. 2003). In einer weiteren Studie hingegen konnte ein gutes bzw. sehr gutes ästhetisches Ergebnis bei 86% der Patientinnen, die keinen Boost erhielten, bzw. bei 71% der Patientinnen, die mit zusätzlich 16 Gy bestrahlt wurden, nachgewiesen werden, was sich als statistisch signifikanter Unterschied erwies (Bartelink et al. 2001, Vrieling et al. 1999).

Tabelle 41: Zufriedenheit bzw. Einschätzung des ästhetischen Ergebnisses durch die Patientinnen selbst im Vergleich mit der Literatur

Autor Jahr	n	mediane Nachbeobach- tungszeit in Monaten	sehr gutes/ gutes ästhetisches Ergebnis bzw. Zufriedenheit	Abhängigkeit des ästhetischen Ergebnisses
Al-Ghazal et al. 1999	254		91%	
Arenas et al. 2006	145		73%	abhängig von Boost, Chemotherapie
Bayerl et al. 2001	270	48	81%	abhängig von Brustgröße
Cardoso et al. 2007	120		69%	abhängig von Alter, Gewicht und BMI, Resektat- größe, Chemotherapie,...
Deutsch und Flickinger 2003	265	6	90%	abhängig von Position der tangentialen Felder, Boost, Tamoxifen, Hautfarbe
Di et. Al 2007	229		90%	
Fehlauer et al. 2005	64	86	93%	abhängig vom Bestrah- lungsregime (konventionell vs. hypofraktioniert)
Maessen et al. 1998	64	48	77%	unabhängig von OP- Methode, Bestrahlungs- Technik, Boost, Felgröße
Palazzi et al. 2006	1079	74	80%	
Toledano et al. 2007	214		92%	
Yau et al. 2002	203	42	96%	
Eigene Arbeit	312	60, 5	92%	unabhängig von der Bestrahlungstechnik

6.3 Lokoregionäre Rezidive

95,4% der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patientinnen waren nach 5 Jahren frei von Lokalrezidiven. Vergleichbare Werte von zumeist 96% lassen sich in der Literatur finden (Bayerl et al. 2001, Karasawa et al. 2003, Mitov und Molov 2006, Vujovic et al. 2006). In einer Studie, in der allerdings lediglich Tumoren im Stadium I und II betrachtet wurden, lag die errechnete 5- Jahres- Rate an rezidivfreien Patientinnen bei 97,4% (Horiguchi et al. 2002). Elkhuizen et al. publizierten ein relatives Risiko von 8%, nach 5 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv zu entwickeln, was sich möglicherweise darauf zurückführen lässt, dass in dieser Studie Patientinnen betrachtet wurden, die in den Jahren 1980 bis 1994 behandelt wurden (Elkhuizen et al. 1998). Pötter et al. zeigten, dass eine Strahlentherapie bei prognostisch günstigen Mammakarzinomen, die adjuvant mit Tamoxifen oder Anastrozol behandelt wurden, weiterhin von Vorteil war (Potter et al. 2007). Die 5- Jahres- Lokalrezidivrate unterschied sich in dieser Studie statistisch signifikant für Patientinnen ohne und mit Bestrahlung (5,1% vs. 0,4%). Die geringe Rate an Lokalrezidiven resultierte vermutlich daraus, dass nur Patientinnen mit prognostisch günstigen Tumoren (Tumorgröße < 3cm. Grading 1 und 2, negativer Lymphknotenstatus, positiver Rezeptorstatus) in diese Studie aufgenommen wurden.

In univariaten Analysen konnte in der vorliegenden Untersuchung eine Abhängigkeit des Auftretens lokoregionäre Rezidive von Alter, pT- Kategorie, Hormonrezeptorstatus und der Gabe einer Chemotherapie gezeigt werden. In der Literatur wird das Alter der Patientin als prognostischer Faktor für die Lokalrezidivrate beschrieben (Bartelink et al. 2001, Yau et al. 2002). Patientinnen im Alter unter 40 Jahren zeigten in einer Studie mit 20 Jahren Nachbeobachtungszeit ein 5- fach höheres Risiko lokoregionäre Rezidive zu entwickeln als solche über 60 Jahre (Arriagada et al. 2002). Elkhuizen et al. fanden in ihrer Studie mit 1360 Patientinnen ein 4- fach höheres relatives Risiko für Patientinnen im Alter unter 45 Jahren verglichen mit Patientinnen über 65 Jahren (Elkhuizen et al. 1998).

Horiguchi et al. beschrieben tumorfreien Resektionsrand sowie oestrogenrezeptor- positive Tumoren als prognostisch günstig hinsichtlich der Lokalrezidivrate (Horiguchi et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit erwies sich der Hormonrezeptorstatus ebenfalls als prognostischer Faktor. Da in der eigenen Arbeit allerdings der Resektionsrand nicht in negativ vs. positiv, sondern nach metrischer Tumorfreiheit

(bis 5 mm vs. über 5 mm) eingeteilt wurde, konnte kein Einfluss des Resektionsrandes auf die Rate lokoregionärer Rezidive gefunden werden.

Höheres Alter, kleiner Tumor, Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie sowie die Medikation mit Tamoxifen erwiesen sich in multivariaten Analysen als Faktoren, die das Risiko lokoregionärer Rezidive verminderten (Aziz et al. 2006). Eine Studie mit 2159 Patientinnen ergab in multivariaten Analysen Alter, Resektionsrand sowie pathologisches UICC- Stadium als statistisch signifikante Einflussgrößen auf die Rate lokoregionärer Rezidive (McBain et al. 2003). Tabelle 42 gibt einen Überblick über die 5- Jahres- Raten an lokoregionären Rezidiven sowie deren Abhängigkeit der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit der Literatur.

Tabelle 42: 5- Jahres- Rate an lokoregionären Rezidiven und deren Abhängigkeit im Vergleich mit der Literatur

Autor, Jahr	Anzahl an Patientinnen	Rate an lokoregionären Rezidiven nach 5 Jahren	Abhängigkeit der lokoregionären Rezidive
Bartelink et al. 2001	5318	7,3% ohne Boost 4,3% mit Boost	abhängig von Alter, Menopausenstatus, Tumorgroße, Hormonrezeptorstatus, Nachresektion, adjuvanter Therapie
Bayerl et al. 2001	270	3,2%	unabhängig von Tumorgroße, Resektionsrand, Grading, Lymphknotenstatus, Alter
Elkhuizen et al. 1998	1360	8,0%	abhängig vom Alter der Patientinnen
Horiguchi et al. 2002	215	2,6%	abhängig von Oestrogenrezeptorstatus und Resektionsrand
Karasawa et al. 2003	971	4,4%	abhängig von Alter, Menopausenstatus, Tumorgroße
McBain et al. 2003	2159	6,3%	abhängig von Alter, Resektionsrand, pathohistologischem UICC-Stadium
Mitov und Molov 2006	269	4,0%	abhängig von Alter, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus,
Pötter et al. 2007	414	0,4%	
Vujovic et al. 2006	568	4,6%	unabhängig von der Zeitspanne zwischen Operation und Beginn der Radio
Eigene Arbeit	421	4,6%	abhängig von Alter, Hormonrezeptorstatus, pT- Kategorie, Chemotherapie

6.4 Fernmetastasen

Nach 5 Jahren hatten 17,7% der Patientinnen der zeitlich älteren Serie A, aber lediglich 11,1% der Serie B Fernmetastasen entwickelt. Gründe für diesen Unterschied könnten darin zu finden sein, dass in Serie B deutlich häufiger eine adjuvante Hormontherapie angewandt wurde als in Serie A, die Chemotherapien in ihrer Zusammensetzung spezifischer waren und häufiger ein lokaler Elektronenboost eingesetzt wurde. Die 5- Jahres- Rate an Fernmetastasen aus der vorliegenden Arbeit war vergleichbar mit Werten aus der Literatur, wie Tabelle 43 zeigt. In einer retrospektiven Studie mit 270 Patientinnen entwickelten 15,6% der Frauen nach brusterhaltender Operation und einer Strahlentherapie mit 56 Gy innerhalb von 5 Jahren Fernmetastasen, allerdings wurde in dieser Studie das Tumorbett nicht mit einem Elektronenboost aufgesättigt (Bayerl et al. 2001). In einer multizentrischen Studie waren 92% der Patientinnen nach 5 Jahren frei von Fernmetastasen, was möglicherweise darauf zurückzuführen war, dass der Anteil an Tumoren der pT- Kategorie pT1 deutlich höher lag (Palazzi et al. 2006). Ähnliche Ergebnisse fanden auch Bartelink et al. in ihrer Studie zur Aufsättigung des Tumorbettes. Das metastasenfremie Überleben nach 5 Jahren lag bei 87% für Patientinnen, die keinen Boost erhielten bzw. bei 91% für jene, die mit zusätzlich 16 Gy bestrahlt wurden (Bartelink et al. 2001).

Tabelle 43: 5- Jahres- Rate an Fernmetastasen im Vergleich mit der Literatur

Autor, Jahr	Anzahl an Patientinnen	5- Jahres- Rate an Fern- MTS
Bartelink et al. 2001	5318	13%
Bayerl et al. 2001	270	16%
Palazzi et al. 2006	1176	8%
Eigene Arbeit	421	18% Serie A 11% Serie B

Univariat ergab sich in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Einfluss der pT- Kategorie, des Lymphknoten- und Rezeptorstatus, des Gradings und der Chemotherapie auf das metastasenfremie Überleben. Keine der Patientinnen der Gruppe „pTis + ypT0“ hatte nach 5 Jahren Fernmetastasen entwickelt.

6.5 Gesamtrezidive

Gesamtrezidive umfassten in der vorliegenden Arbeit sowohl lokoregionäre Rezidive als auch Fernmetastasen. In der Literatur finden sich häufig Angaben zum krankheitsfreien Überleben, das die Patientinnen zusammenfasst, die nicht an Fernmetastasen oder lokoregionären Rezidiven erkrankten bzw. nicht an den Folgen des Mammakarzinoms verstarben (Greene et al. 2002). Somit korrespondieren die kumulierten Gesamtrezidivraten des eigenen Patientinnengutes mit den in der Literatur beschriebenen aktuarischen Raten des krankheitsfreien Überlebens. Eine Übersicht über das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren der eigenen Arbeit im Vergleich mit der Literatur zeigt Tabelle 44.

Im Vergleich der beiden Untersuchungszeiträume bezüglich der Gesamtrezidivraten nach 5 Jahren zeigte sich bei der zeitlich späteren Gruppe B tendenziell eine geringere Rezidivrate. So waren nach 5 Jahren in Serie A 81,1% der Patientinnen ohne Fernmetastasen bzw. lokoregionäres Rezidiv, während es in Serie B 87,6% waren. Dies lässt sich möglicherweise ebenfalls darauf zurückführen, dass in der zeitlich älteren Serie A seltener eine adjuvante systemische Therapie angewandt wurde und deutlich weniger vielfältig war. Vujovic et al. fanden in ihrer Studie mit 568 Patientinnen Werte für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren von 79,6% und nach 10 Jahren von 67%, wobei Patientinnen mit prognostisch günstigen Tumoren (pT 1 und 2, pN 0) betrachtet wurden, die in den Jahren 1985 bis 1992 behandelt wurden (Vujovic et al. 2006).

Tabelle 44: Krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren im Vergleich mit der Literatur

Autor, Jahr	Anzahl an Patientinnen	krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren
Bayerl et al. 2001	270	76%
Horiguchi et al. 2002	215	89%
Palazzi et al. 2006	1610	89%
Pötter et al. 2007	869	97,9% mit RT 93,9% ohne RT
Vujovic et al. 2006	568	80%
Eigene Arbeit	421	81% Serie A 88% Serie B

In univariaten Analysen erwies sich die Gesamtrezidivrate abhängig vom Alter. Dabei waren die 60- bis 69- Jährigen Patientinnen im Vorteil gegenüber den unter 40- Jährigen und der Gruppe der 40- bis 49- Jährigen.

Patientinnen mit Tumoren der pT- Kategorie „pT2 + 3“ hatten ein statistisch höheres Risiko lokoregionäre Rezidive und/ oder Fernmetastasen zu entwickeln als Patientinnen mit pT1- klassifizierten Tumoren. Patientinnen der Gruppe „pTis + ypT0“ zeigten keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber jenen der anderen beiden Gruppen. In einer Studie über Faktoren, die zur Entwicklung eines kontralateralen Rezidivs beitragen, konnte kein Unterschied in der Inzidenz für Patientinnen mit invasivem Karzinom im Vergleich zu jenen mit DCIS gefunden werden (Hill-Kayser et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit hatten 42% der Patientinnen mit initialem Lymphknotenbefall lokoregionäre Rezidive und/ oder Fernmetastasen entwickelt, während es in der Gruppe ohne Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung lediglich 12% der Patientinnen waren. Low- grade-Tumoren (Grading 1 oder 2) zeigten sich in der vorliegenden Arbeit als prognostisch günstiger bezüglich der Gesamtrezidivrate als Tumoren mit Grading 3 oder 4.

Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus hatten ein geringeres Risiko lokoregionäre Rezidive und/ oder Fernmetastasen zu entwickeln als Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus. Patientinnen, die mit einer adjuvanten antihormonellen Therapie behandelt wurden, wiesen eine geringere Gesamtrezidivrate auf als jene, die keine erhielten. Die Applikation einer adjuvanten antihormonellen Therapie ist allerdings abhängig vom Rezeptorstatus des Tumors. Sie wurde in der Regel bei Patientinnen mit positivem Oestrogenrezeptorstatus eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auch der Progesteronrezeptorstatus im Rezeptorstatus mitbetrachtet. So entstand eine scheinbare Diskrepanz zwischen den Patientinnenzahlen der Gruppe mit positivem Hormonrezeptorstatus (n= 344) und der Patientinnengruppe, die eine antihormonelle Therapie erhalten hatte (n= 257).

Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten hatten, entwickelten statistisch signifikant häufiger lokoregionäre Rezidive und/ oder Fernmetastasen, als Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie. Dieses Ergebnis lässt sich darauf zurückführen, dass eine Chemotherapie dann appliziert wurde, wenn es sich um prognostisch ungünstige Tumoren (höhere pT- Kategorie, negativer Rezeptorstatus, nachgewiesener Lymphknotenbefall) handelte. Fisher et al. beschrieben Ergebnisse

mehrerer NSABP- Studien zur Therapie des oestrogenrezeptornegativen Mammakarzinoms mit negativem axillären Lymphknotenstatuts. Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie wiesen einen statistisch signifikanten prognostischen Vorteil gegenüber jenen auf, die lediglich operiert worden waren. Durch zytostatische Chemotherapie mit CMF konnte die Rezidivrate bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren um mehr als 50% und die Mortalität um 40% reduziert werden (Fisher et al. 2004). In der eigenen Arbeit ist die Gabe von Zytostatika mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Patientinnen mit per se prognostisch ungünstigen Tumoren chemotherapiert wurden.

Die Bestrahlungstechnik hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtrezidivrate. Lediglich als Trend war zu werten, dass 22% der Patientinnen, die mit Tele- Kobalt- Gammastrahlen bestrahlt wurden, nach 5 Jahren lokoregionäre Rezidive und/ oder Fernmetastasen entwickelten, während es in der LINAC- Gruppe nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit lediglich 9% waren. Palazzi et al. bestätigten, dass es keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben hinsichtlich verschiedener Bestrahlungstechniken (TCO vs. LINAC) gab (Palazzi et al. 2006).

Der Abstand des Tumors vom Resektionsrand sowie die Zeitspanne zwischen Operation und dem Beginn der Strahlentherapie von bis zu 110 Tagen hatten in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf die Gesamtrezidivrate. Whelan et al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass die Strahlentherapie weniger effektiv ist, wenn die Zeitspanne zwischen systemischer Therapie und Bestrahlung mehr als 6 Monate beträgt (Whelan et al. 2000b).

6.6 Relatives Überleben

In Serie A verstarben im Beobachtungszeitraum 18 Patientinnen am Mammakarzinom (15%), während es in Serie B mit 16 Patientinnen lediglich 5% waren. Dieser Unterschied lässt sich durch die deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Serie A erklären (108 Monate vs. 51 Monate in Serie B). Werden nur Patientinnen mit mindestens 5 Jahren Nachbeobachtungszeit betrachtet, so betragen die relativen 5- Jahres- Überlebensraten für Serie A 89,6% bzw. für Serie B 94,4%. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Bayerl et al. hatten in einer retrospektiven Studie mit 270 Patientinnen eine relative Überlebensrate nach 5 Jahren von 88,3% zu verzeichnen (Bayerl et al. 2001). Eine weitere Studie zeigte eine 5- Jahres- Überlebensrate von 95%, wobei ein frühzeitiges

lokoregionäres Rezidiv in einer schlechten 5- Jahres- Überlebensrate resultierte (Nottage et al. 2006). McBain et al. veröffentlichten 2003 Ergebnisse, die zeigten, dass Patientinnen, die lokoregionäre Rezidive entwickelten, eine relative 5- Jahres- Überlebensrate von 82%, und Patientinnen in Vollremission eine Rate von 88% hatten. Nach 8 Jahren lag die relative Überlebensrate bei 61% vs. 80%.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich das relative Überleben in univariaten Analysen abhängig vom Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung. Patientinnen im Alter über 60 Jahren hatten eine günstigere Prognose als jene unter 60 Jahren.

Nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit war keine der Patientinnen mit einem pTis- bzw. ypT0- Tumor verstorben (relatives Überleben 100%). Die eigenen Daten zeigten weiterhin, dass mit zunehmender pT- Kategorie das relative Überleben abnahm. In einer Studie zur brusterhaltenden Therapie beim DCIS konnte ein relatives Überleben nach 12 Jahren von 97,8% gezeigt werden (Nakamura et al. 2002). Vargas et al. berichteten von einer relativen 10- Jahres- Überlebensrate von Patientinnen mit DCIS- Tumoren von 98% (Vargas et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich als weitere statistisch signifikante Einflussgrößen auf das relative Überleben auch das Grading, der Befall von Lymphknoten bei Diagnosestellung, der Hormonrezeptorstatus sowie die Applikation einer adjuvanten Chemotherapie.

Takeuchi et al. untersuchten Faktoren, die das Auftreten von Rezidiven nach kurativer Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs beeinflussten. Von den 1428 Patientinnen verstarben 17,1% am Tumorrezidiv. Univariat konnten Tumorgröße, Oestrogen- sowie Progesteronrezeptorstatus als statistisch signifikante Einflussgrößen gefunden werden. Als unabhängige Faktoren für das relative Überleben ergaben sich in multivariaten Analysen Oestrogen- und Progesteronrezeptorstatus (Takeuchi et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit hatten der Abstand des Tumors vom Resektionsrand, die Applikation einer antihormonellen Therapie sowie die Bestrahlungstechnik keinen Einfluss auf das relative Überleben.

6.7 Gesamtüberleben

In der vorliegenden Arbeit betragen die 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberlebensraten aller Patientinnen 89% bzw. 78%. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet (Horiguchi et al. 2002, Maessen et al. 1998).

Die pT- Kategorie, das Grading, der Rezeptorstatus sowie die Applikation einer Chemotherapie hatten auf das beobachtete Überleben ebenso statistisch signifikanten Einfluss wie auf das relative Überleben.

Auffällig, allerdings nicht verwunderlich war, dass es bezogen auf das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Patientinnengruppe mit einem Alter von über 69 Jahren und allen anderen Altersgruppen gab. Nach 10 Jahren hatten lediglich 55% der Patientinnen aus der höchsten Altersgruppe überlebt, während die Gesamtüberlebensraten für die anderen Gruppen zwischen 75% und 89% schwankten. Da die älteren Patientinnen kein ungünstigeres relatives Überleben aufwiesen, war davon auszugehen, dass sie vor allem an tumorunabhängigen Todesursachen verstarben.

Als auffällig ist der Einfluss des Resektionsrandes auf das beobachtete Überleben in der univariaten Analyse zu werten, nicht zuletzt da dieser weder das relative Überleben, noch das Auftreten von Lokalrezidiven und/ oder Fernmetastasen beeinflusste. So hatten 86% der 100 Patientinnen, deren Tumor bei Resektion 5 mm oder weniger vom Resektionsrand entfernt war, die Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren überlebt. Die 81 Patientinnen, bei denen der Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand größer gewählt wurde (mehr als 5 mm), hatten lediglich eine 10- Jahres- Überlebensrate von 66%. Dieses unerwartete Ergebnis war vermutlich dadurch zu erklären, dass die eigene Analyse nicht prospektiv durchgeführt wurde und die metrischen Angaben zum Resektionsrand in der Mehrzahl der Fälle nicht dokumentiert wurden.

In multivariaten Analysen konnte gezeigt werden, dass die pT- Kategorie, der Lymphknotenstatus sowie das Grading statistisch unabhängige Einflussgrößen auf die Prognose waren. Die Bestrahlungstechnik zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss. Lymphknoten- sowie Oestrogenrezeptorstatus beschrieben Horiguchi et al. in ihrer Veröffentlichung von 2002 als unabhängige prognostische Faktoren (Horiguchi et al. 2002).

7 Schlussfolgerung

Patientinnen- und Tumorcharakteristik unterschieden sich in den beiden Zeiträumen hinsichtlich der Altersverteilung, der Verteilung von Rezeptorstatus, pT- Kategorie, pN- Kategorie und Tumorstadium. Auch die angewandten Therapieformen, insbesondere Hormon- und Chemotherapie, wurden vielfältiger eingesetzt. Bezüglich der Rezidivraten, der 5- bzw. 10- Jahres- Überlebensraten sowie der Patientinnenzufriedenheit liegen die in dieser Arbeit festgestellten Ergebnisse innerhalb des in der Literatur beschriebenen Bereiches. Alter der Patientin, pT- Kategorie, Hormonrezeptorstatus sowie die Gabe einer Chemotherapie waren Faktoren, die das Auftreten lokoregionärer Rezidive beeinflussten. Das relative Überleben erwies sich als abhängig von Alter, pT- Kategorie, Grading, Lymphknoten- und Hormonrezeptorstatus sowie von der Applikation einer Chemotherapie. Der Wechsel der Bestrahlungstechnik von Tele- Kobalt- 60- Gammastrahlen auf Mischtechnik bzw. auf den Linearbeschleuniger hatte keinen Einfluss auf Rezidivraten, Entwicklung von Fernmetastasen, das relative bzw. das Gesamtüberleben. In multivariaten Analysen zeigten sich pT, pN und Grading als statistisch unabhängige Faktoren. Hinsichtlich der ästhetischen Ergebnisse schnitt die alleinige TCO- Bestrahlung am ungünstigsten ab. Um zwischen der Bestrahlung mit Mischtechnik und dem Linearbeschleuniger statistisch signifikante Unterschiede aufzeigen zu können, ist eine Analyse nach weiteren 5 Jahren zu empfehlen.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. 1999a. Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? *Eur J Surg Oncol*, 25 (6):571-573.
- Al-Ghazal SK, Blamey RW, Stewart J, Morgan AA. 1999b. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with breast conservation. *Eur J Surg Oncol*, 25 (6):566-570.
- Arenas M, Sabater S, Hernandez V, Henriquez I, Ameijide A, Anglada L, Mur E, Artigues M, Lafuerza A, Borrás J. 2006. Cosmetic outcome of breast conservative treatment for early stage breast cancer. *Clin Transl Oncol*, 8 (5):334-338.
- Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. 1996. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 14 (5):1558-1564.
- Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebretiere JM, Rochard F, Spielmann M. 2002. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol*, 13 (9):1404-1413.
- Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, Holloway CM. 2006. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J*, 12 (4):331-337.
- Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. 2004. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 16 (1):12-16.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M. 2001. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*, 345 (19):1378-1387.
- Bayerl A, Frank D, Lenz A, Hoss C, Lukas P, Feldmann HJ, Molls M. 2001. [Local tumor control and cosmetic outcome following breast-conserving surgery and radiation up to a total dose of 56 Gy without boost in breast cancer]. *Strahlenther Onkol*, 177 (1):25-32.

- Cardoso MJ, Cardoso J, Santos AC, Vrieling C, Christie D, Liljegren G, Azevedo I, Johansen J, Rosa J, Amaral N, Saaristo R, Sacchini V, Barros H, Oliveira MC. 2007. Factors determining esthetic outcome after breast cancer conservative treatment. *Breast J*, 13 (2):140-146.
- de Haes JC, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. 2003. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *Eur J Cancer*, 39 (7):945-951.
- Deutsch M, Flickinger JC. 2003. Patient characteristics and treatment factors affecting cosmesis following lumpectomy and breast irradiation. *Am J Clin Oncol*, 26 (4):350-353.
- Deutschland ABKi. 2004. Krebs in Deutschland
- Di GH, Wu J, Yu KD, Lu JS, Shen KW, Shen ZZ, Shao ZM. 2007. [Surgical management of early breast cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 29 (1):62-65.
- EBCTG. 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365 (9472):1687-1717.
- Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW. 1998. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40 (4):859-867.
- Erdmann B. 2003. Rezidivmuster und ästhetische Ergebnisse in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms der Frau- Ergebnisse der Klinik für Radiologie, Abt. Strahlentherapie der FSU Jena 1993-1997 Jena: Friedrich-Schiller Universität Jena.
- Fehlauer F, Tribius S, Alberti W, Rades D. 2005. Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol*, 181 (10):625-631.
- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Wolmark N. 2004. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. *J Natl Cancer Inst*, 96 (24):1823-1831.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 2002. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total

- mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 347 (16):1233-1241.
- Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D, Morrow M. 2002. *AJCC cancer staging handbook*. 6te Aufl. Springer-Verlag New York.
- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. 2001. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*, 51 (1):15-36.
- Hill-Kayser CE, Harris EE, Hwang WT, Solin LJ. 2006. Twenty-year incidence and patterns of contralateral breast cancer after breast conservation treatment with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66 (5):1313-1319.
- Hoeller U, Kuhlmeier A, Bajrovic A, Grader K, Berger J, Tribius S, Fehlauer F, Alberti W. 2003. Cosmesis from the patient's and the doctor's view. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57 (2):345-354.
- Horiguchi J, Koibuchi Y, Takei H, Yokoe T, Yamakawa M, Nakajima T, Oyama T, Iino Y, Morishita Y. 2002. Breast-conserving surgery following radiation therapy of 50 Gy in stages I and II carcinoma of the breast: the experience at one institute in Japan. *Oncol Rep*, 9 (5):1053-1057.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. 1993. *ICRU 50 Report*. www.icru.org
- Ishiyama H, Niino K, Hosoya T, Hayakawa K. 2006. Results of a questionnaire survey for symptom of late complications caused by radiotherapy in breast conserving therapy. *Breast Cancer*, 13 (2):197-201.
- Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E, Okunieff P. 1995. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*, 332 (14):907-911.
- Kaplan E, Meier P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958, (53):457-481.
- Karasawa K, Obara T, Shimizu T, Haga S, Okamoto T, Ito Y, Kamio T, Kimura T, Kameoka S, Mitsuhashi N, Nishikawa T, Aiba M, Izuo M. 2003. Outcome of breast-conserving therapy in the Tokyo Women's Medical University Breast Cancer Society experience. *Breast Cancer*, 10 (4):341-348.
- Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V. 2004.

- Interdisziplinäre S3- Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York.
- Krishnan L, Stanton AL, Collins CA, Liston VE, Jewell WR. 2001. Form or function? Part 2. Objective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. *Cancer*, 91 (12):2282-2287.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. 1999. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*, 49 (1):8-31, 31.
- Lim M, Bellon JR, Gelman R, Silver B, Recht A, Schnitt SJ, Harris JR. 2006. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with Stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65 (4):1149-1154.
- Maessen D, Flentje M, Weischedel U. 1998. [Cosmetic results of breast conserving therapy for breast carcinoma. Treatment results from the Heidelberg Radiation Clinic in the years 1984 to 1992]. *Strahlenther Onkol*, 174 (5):251-256.
- McBain CA, Young EA, Swindell R, Magee B, Stewart AL. 2003. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 15 (1):25-31.
- Mitov FS, Molov VV. 2006. Breast-conserving surgery in early-stage breast cancer (indications, local recurrences, survival, cosmetic results). *Folia Med (Plovdiv)*, 48 (1):23-30.
- Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, Arriagada R, Le MG, Blichert-Toft M, van Dongen JA. 1997. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*, 3 (1):6-12.
- Nakamura S, Woo C, Silberman H, Streeter OE, Lewinsky BS, Silverstein MJ. 2002. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a 20-year experience with excision plus radiation therapy. *Am J Surg*, 184 (5):403-409.
- Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME. 2006. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*, 8 (4):R44.

- Okumura S, Mitsumori M, Kokubo M, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, Nagata Y, Hiraoka M. 2003. Late skin and subcutaneous soft tissue changes after 10-gy boost for breast conserving therapy. *Breast Cancer*, 10 (2):129-133.
- Palazzi M, Tomatis S, Valli MC, Guzzetti R, Tonoli S, Bertoni F, Magrini SM, Meregalli S, Asnaghi D, Arienti V, Pradella R, Cafaro I. 2006. Impact of radiotherapy technique on the outcome of early breast cancer treated with conservative surgery: A multicenter observational study on 1,176 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65 (5):1361-1367.
- Potter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, Taucher S, Hammer J, Luschin-Ebengreuth G, Schmid M, Sedlmayer F, Stierer M, Reiner G, Kapp K, Hofbauer F, Rottenfusser A, Postlberger S, Haider K, Draxler W, Jakesz R. 2007. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 (2):334-340.
- Ronka RH, Pamilo MS, von Smitten KA, Leidenius MH. 2004. Breast lymphedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol*, 43 (6):551-557.
- Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Esteve J, Gatta G, Micheli A, Coleman MP, Berrino F. 1998. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. The EUROCORE Working Group. *Int J Cancer*, 77 (5):679-683.
- Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Rochard F, Le Chevalier T, Lacour J. 1989. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 14 (3):177-184.
- Seegenschmidt M. 1998. Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. 1te Aufl. Springer Verlag.
- Takeuchi H, Tsuji K, Ueo H. 2005. Prediction of early and late recurrence in patients with breast carcinoma. *Breast Cancer*, 12 (3):161-165.
- Toledano AH, Bollet MA, Fourquet A, Azria D, Gligorov J, Garaud P, Serin D, Bosset JF, Miny-Buffet J, Favre A, LeFoch O, Calais G. 2007. Does concurrent radiochemotherapy affect cosmetic results in the adjuvant setting after breast-conserving surgery? Results of the ARCOSEIN multicenter, Phase III study: patients' and doctors' views. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 (1):66-72.

- Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N, Martinez A, Vicini FA. 2005. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 (5):1514-1521.
- Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Van der Hulst M, Van der Schueren E, Bartelink H. 1999. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45 (3):677-685.
- Vujovic O, Yu E, Cherian A, Dar AR, Stitt L, Perera F. 2006. Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64 (3):760-764.
- Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. 2000a. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*, 88 (10):2260-2266.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. 2000b. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol*, 18 (6):1220-1229.
- Winzer KJ. 2005. [Diagnosis and treatment of breast cancer]. *Chirurg*, 76 (8):803-816; quiz 817-808.
- Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. 2002. TNM- Klassifikation maligner Tumoren. 6.te Aufl. Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York.
- Yau TK, Lau Y, Kong J, Yeung MW, Chan M, Sze WM, Cheung P, Lim BH, Lee A. 2002. Breast conservation treatment in Hong Kong-early results of 203 patients: retrospective study. *Hong Kong Med J*, 8 (5):322-328.

9 Anhang

9.1 Fragebogen

1. Wie beurteilen Sie die ehemals bestrahlte Haut Ihrer Brust jetzt?

- Es zeigen sich keine Veränderungen.
- Die Haut im ehemaligen Bestrahlungsgebiet ist leicht eingezogen.
- Ich kann kleine rote Äderchen im ehemaligen Bestrahlungsgebiet erkennen.
- Im Bereich der Operationsnarbe ist eine Eindellung.
- Die Haut im ehemaligen Bestrahlungsgebiet ist deutlich dunkler/ brauner als die nicht bestrahlte.

2. Wie beurteilen Sie Ihre Brustform jetzt?

- Es zeigen sich keine Veränderungen der Brust im Vergleich zur Gegenseite.
- Die Brust ist deutlich kleiner als die nicht operierte und bestrahlte.
- Die Brust ist deutlich größer als die nicht operierte und bestrahlte.

3. Die ehemals bestrahlte Haut fühlt sich jetzt deutlich fester an.

- Ja Nein

4. Hatten Sie während der Bestrahlung eine besonders starke Hautreaktion?

- Ja Nein

4.1. Wenn ja:

- Es trat eine Hautrötung und trockene Hautschuppung auf.
- Es trat eine starke Hautrötung mit vereinzelter Blasenbildung auf.
- Es trat eine sehr starke Hautrötung mit Ablösung der oberflächlichen Hautschichten auf, so dass die Therapie abgebrochen werden musste.

5. Ich bin mit dem ästhetischen Gesamtergebnis meiner Brust nach der Bestrahlung zufrieden.

- sehr zufrieden
- zufrieden
- weniger zufrieden
- nicht zufrieden

5.1. Wenn Sie nicht zufrieden sind, was stört Sie?

6. Mussten Sie noch einmal an der bestrahlten Brust operiert werden?

- Ja Nein

7. Sind bei Ihnen Metastasen/ Tochtergeschwüre der Brustkrankung in anderen Organen aufgetreten?

- Ja Nein

7.1. Wenn ja, wo?

9.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Monique Kribus
 Geburtsdatum/ -ort: 8. Januar 1982/ Plauen
 Familienstand: ledig
 Anschrift: Wiesenstr. 18A
 07749 Jena
 E- mail: Monique.Kribus@med.uni-jena.de

Schulbildung

09/1993 - 07/2000 Lessing-Gymnasium Plauen
 Abschluss: Abitur

Studium

10/2000 - 09/2002 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der
 Friedrich- Schiller- Universität Jena
 10/2002 - 09/2005 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Friedrich-
 Schiller- Universität Jena
 04/2006 - 04/2007 Praktisches Jahr
 1. Tertial: Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungs-
 chirurgie, Universitätsklinikum Jena
 2. Tertial: Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie,
 Universitätsklinikum Jena
 3. Tertial: Innerer Medizin am Groote Schuur Hospital der
 University of Cape Town in Kapstadt/ Südafrika

Berufstätigkeit

seit 15.09.2007 Assistenzärztin
 Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
 Universitätsklinikum Jena

Jena, den 9.12.2007

Monique Kribus, Verfasserin

9.3 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Wendt für die freundliche Überlassung des Themas sowie die wertvollen Hinweise bei der Erstellung der Arbeit.

Dank gilt allen Patientinnen, welche mich mit der bereitwilligen Beantwortung des Fragebogens unterstützt haben.

Frau PD Dr. Altendorf- Hofmann vom Tumorzentrum des Universitätsklinikums Jena danke ich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und Frau Magistra Stephanie Rothmeier für die Unterstützung, Geduld und Motivation, ohne die das Anfertigen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Th. Wendt, Frau PD Dr. med. A. Altendorf- Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 9.12.2007

Monique Kribus, Verfasserin