

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Frauenklinik und Michaelis-Hebammenschule  
(Direktor: Professor Dr. med. W. Jonat)  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**RETROSPEKTIVE STUDIE ZUR INZIDENZ UND INDIKATIONSSTELLUNG  
SEKUNDÄRER ABLATIONES BEI PRIMÄR BRUSTERHALTEND OPERIERTEN  
MAMMAKARZINOMEN**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**MARION BRIGITTA ARENS**  
aus Neuss

Schönberg 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Jonat

2. Berichterstatter: PD Dr. A. Claviez

Tag der mündlichen Prüfung: 15.02.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.02.2010

gez. Prof. Dr. A. Strauss

# Inhaltsverzeichnis

## **1. Einleitung**

1.1	Das operative Behandlungskonzept im Wandel der Zeit	Seite 1
1.2	Histopathologie	Seite 3
1.3	Stadieneinteilung	Seite 4
1.4	Diagnostik	Seite 7
1.4.1	Screening und Früherkennung	Seite 7
1.4.2	Bildgebung	Seite 7
1.5	Therapie	Seite 8
1.5.1	Operative Therapie	Seite 8
1.5.2	Strahlentherapie	Seite 8
1.5.3	Systemische Therapie	Seite 9
1.5.3.1	Zytostatika	Seite 9
1.5.3.2	Endokrine Therapie	Seite 9
1.6	Zielsetzung und Fragestellung	Seite 11

## **2. Methoden** Seite 12

## **3. Ergebnisse** Seite 15

3.1	Ermittlung der Inzidenz der brusterhaltenden Operationen	Seite 15
3.2	Ermittlung der Inzidenz der sekundären Ablatio	Seite 15
3.3	Ermittlung der Gründe für die Indikationsstellung zur sekundären Ablatio	Seite 17

3.4	Prozentuale Verteilung der Indikationen	Seite 19
3.5	Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der sekundären Ablatio	Seite 20
3.6	Die Beziehung zwischen Multifokalität und Patientinnenalter	Seite 21
3.7	Die Verteilung der Karzinomtypen bei der sekundären Ablatio im engeren Sinn	Seite 21
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	Seite 23
4.1	Definition der sekundären Ablatio	Seite 23
4.2	Zunahme der BET	Seite 23
4.3	Anstieg der Inzidenz der sekundären Ablatio	Seite 26
4.4	Die Indikationen zur sekundären Ablatio	Seite 27
4.5	Kritik an der Methode	Seite 29
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	Seite 32
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	Seite 34
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	Seite 42
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	Seite 43

# **1. Einleitung**

## **1.1 Das operative Behandlungskonzept des Mammakarzinoms im Wandel der Zeit**

Die operativen Möglichkeiten und Behandlungskonzepte des Mammakarzinoms haben sich seit Beginn der 70er Jahre deutlich gewandelt. Während zu Beginn des 20. Jahrhunderts ein möglichst radikales chirurgisches Vorgehen propagiert wurde, wird heute, wenn möglich, brusterhaltend vorgegangen.

Dieser Wechsel im Therapiekonzept ist darin begründet, dass Anfang der 70er Jahre eine Reihe von Studien durchgeführt wurden, die keinen entscheidenden Überlebensvorteil einer Radikaloperation gegenüber einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Bestrahlung ergaben (Poggi et al. 2003, Veronesi et al. 2002, Fisher et al. 2002).

Früher wurde das Mammakarzinom als rein lokale Erkrankung angesehen, man weiß jedoch heute, dass das Mammakarzinom schon relativ früh als systemische Erkrankung anzusehen und auch als solche zu therapieren ist, so dass sich aus einem radikalen operativen Vorgehen für die Patientinnen kein Überlebensvorteil ergibt. Daher werden heute die meisten Mammakarzinome brusterhaltend operiert.

Das frühere Standardverfahren war die radikale Ablatio Typ Rotter-Halsted. Hierbei wird die Brustdrüse unter Mitnahme der Mm. pectorales minor et major entfernt. Ziel war die lokale Entfernung von Tumorgewebe und die Verhinderung von Lokalrezidiven. Zusätzlich wurden meist eine Axilladisektion, sowie eine lokale Strahlentherapie durchgeführt. Diese radikalen Operationen sind ästhetisch verstümmelnd und häufig mit starken Lymphödemen verbunden. Es ließ sich jedoch zeigen, dass eine generelle Mitnahme der Pektoralismuskulatur die Heilungschancen nicht signifikant verbessern konnte. Im Laufe der Jahre wandelte sich daher das operative Behandlungskonzept zu weniger radikalen Verfahren.

Heute wird bei der primären und sekundären Ablatio meist die modifiziert radikale Ablatio nach Patey durchgeführt, wenn absolute sowie relative Kontraindikationen zur brusterhaltenden Therapie vorliegen. Das operative Verfahren beinhaltet das Abpräparieren der gesamten Brustdrüse einschließlich der obersten Schicht der präpektoralen Faszie. Die Pektoralismuskulatur wird belassen und nur im Falle von Tumorinfiltration reseziert. Die ellipsenförmige Umschneidungsfigur nach Stewart läuft aus dem tumortragenden

Brustquadranten schräg in Richtung Mamillen-Areola-Komplex und schließt diesen mit ein. Bei invasiven Karzinomen schließt sich eine Axilladisektion der Level I und II an bzw. die Untersuchung des Sentinel Lymphknotens (s. Einleitung 1.3. Stadieneinteilung).

Bei den heutigen operativen Therapieoptionen sollte jede Frau über die Möglichkeit der BET (brusterhaltende Therapie) und der modifiziert radikalen Mastektomie mit und ohne Sofortrekonstruktion aufgeklärt werden. Unter brusterhaltender Therapie (BET), einer Standardtherapie des Mammakarzinoms, versteht man die Behandlung des Mammakarzinoms durch Lumpektomie, Segmentresektion oder Quadrantenresektion und die axilläre Lymphonodektomie, in der Regel gefolgt von einer Strahlentherapie.

Eine primäre, präoperative (neoadjuvante) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen und inflammatorischen Mammakarzinomen durchgeführt. Insbesondere solche lokal fortgeschrittenen Mammakarzinome können neoadjuvant behandelt werden, welche zunächst nach den Kriterien nicht brusterhaltend operiert werden können. Kommt es zu einer Tumorregression, kann dann im Anschluss gegebenenfalls die Indikation zur BET gestellt werden.

Ist die Indikation zur BET gegeben, so soll, sofern die Patientin dies auch wünscht, brusterhaltend vorgegangen werden. Zeigt sich erst postoperativ eine Kontraindikation zur BET, schließt sich die sekundäre Ablatio an.

Anhand dieser Strategie kann man einerseits das minimal mögliche, andererseits aber das maximal nötige Therapiekonzept verfolgen.

Sind absolute und relative Kontraindikationen zur BET vorhanden, so muss die Indikation zur modifiziert radikalen Mastektomie gestellt werden. Diese können teilweise bereits präoperativ vorhanden sein, so dass eine BET von vorneherein nicht in Frage kommt, oder sich bei der histologischen Aufbereitung nach einer primär brusterhaltenden Operation ergeben.

Eine häufige Indikation zur Mastektomie ist unter anderen Multizentrität (Definition siehe 1.2. Histopathologie) des Tumors.

Auch bei inflammatorischen Karzinomen und bei ausgedehnten Mikrokalzifikationen sollte von einer BET Abstand genommen werden. Mammographisch suspekter Mikrokalk ist häufig ein Hinweis auf ein DCIS und daher als Risiko zur Entstehung von invasiven

Karzinomstufen zu sehen. Des Weiteren müssen die Resektionsränder bei der histologisch-pathologischen Untersuchung frei sein; dies kann jedoch auch manchmal durch eine Nachresektion erfolgen, so dass dennoch brusterhaltend vorgegangen werden kann.

Darüber hinaus muss die brusterhaltend therapierte Brust nachbestrahlt werden. Sollte dies nicht möglich oder gewünscht sein, muss primär abladiert werden, da ein brusterhaltendes Vorgehen ohne Radiatio eine erhöhte Mortalität aufweist. Eine relative Kontraindikation zur BET ist ein ungünstiges Tumor-Brust-Größenverhältnis. Auch eine ausgeprägte intraduktale Komponente des Tumors spricht gegen eine BET (Voogt et al. 2001, Fisher et Anderson 1994).

## **1.2 Histopathologie**

Allgemeine Anforderungen an die Histopathologie sind sowohl eine komplette Extirpation des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern (R0), sowie ein mikroskopisch gemessener Sicherheitsabstand von mehr als 1 mm für die invasive und die intraduktale Tumorkomponente.

Bei Vorhandensein einer extensiven intraduktalen Komponente - intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25 % der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus – (Schnitt et al. 1994) sollte von einer BET Abstand genommen werden, da das lokale Rezidivrisiko überproportional ansteigt. Des Weiteren sprechen eine ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa sowie das multifokale Tumorkommen eher gegen eine BET.

Mammakarzinome werden in invasive und nicht invasive Karzinome eingeteilt (Rosen et Obermann 1992).

Die nichtinvasiven Karzinome werden unterteilt in das duktales Karzinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Karzinoma in situ (CLIS).

Das DCIS stellt einen Spezialfall in der Gruppe der Mammatumore dar. Das DCIS zeigt zytologisch unterschiedliche Wachstumsmuster: mikropapillär, papillär, Komedotyp, kribriform und solide. Häufig kommen auch Mischformen vor. In aller Regel ist eine Axilladisektion hierbei nicht erforderlich.

Das CLIS macht etwa 20 % der in situ Karzinome aus und hat kein typisches Wachstumsmuster. Eine weitere Form eines in situ Karzinoms ist der Morbus Paget. Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung der mamillennahen Milchgänge.

Die invasiven Karzinome werden eingeteilt in das invasiv duktales Karzinom (IDK) und das invasiv lobuläre Karzinom (ILK). Das IDK macht etwa 65% aller invasiven Karzinome aus. Zusätzlich gibt es bei den invasiven Formen noch einige Subtypen, die jedoch selten diagnostiziert werden.

Der Befundbericht der Histopathologie sollte Aussagen treffen über die Histologie, das Grading, den Lymphknotenstatus, den Hormonrezeptorstatus und über die pTNM-Klassifikation (siehe Stadieneinteilung).

Beim Grading wird anhand des Zellaufbaus, der Zellkernmorphologie und der Mitoserate in hoch differenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2) und undifferenzierte (G3) Karzinome unterschieden. Bei den invasiven Karzinomen wird das Grading anhand der Einteilung nach Elston und Ellis (1991) durchgeführt. Beim DCIS wird nach der Einteilung von Blake (1997) verfahren. Häufig ist bei den Indikationen zur sekundären Ablatio von einer extensiven intraduktalen Komponente die Rede. Dies bedeutet eine intraduktale Tumorkomponente (DCIS), welche mindestens 25% der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus ausmacht (Schnitt et al. 1994).

Im Zusammenhang mit der Indikation zur sekundären Ablatio ist die Unterscheidung zwischen Multizentrität und Multifokalität wichtig. Multizentrität ist eine Kontraindikation zur BET, Multifokalität nicht per se. Laut AWMF-Leitlinien gibt es derzeit keine international einheitliche Definition der beiden Begriffe. Es wird jedoch empfohlen sich an folgende Definition zu halten:

Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. bei einem Abstand zwischen den Herden von  $< 4$  cm (Faverly et al. 1994).

Multizentrität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

### **1.3. Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms wird am häufigsten anhand der Einteilung nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) vorgenommen. Die TNM-Klassifikation



berücksichtigt ausschließlich anatomische Kriterien. Nach vollständiger Tumorextirpation wird vom Pathologen die pTNM (postoperative Einteilung) bestimmt. Hierbei hängt die Tumorgöße allein vom invasiven Anteil des Karzinoms ab. Eine in situ Komponente wird zusätzlich angeführt.

Die regionären Lymphknoten der Mamma werden in drei Level eingeteilt. Level I entspricht Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor. Level II enthält die Lymphknoten zwischen dem lateralen und medialen Rand des M. pectoralis minor. Level III beinhaltet die Lymphknoten medial des medialen Randes des M. pectoralis minor. Meist wird bei invasiven Mammakarzinomen der Level I und II ausgeräumt. In den letzten Jahren ist die Entnahme des Sentinel Lymphknotens bei klinisch nodal negativen Patientinnen zur Standarddiagnostik geworden. Ist dieser histologisch nicht befallen, kann auf eine weitere Axilladisektion verzichtet werden.

Die Fernmetastasen werden nach M angegeben. Dabei kann es sich auch um Lymphknotenmetastasen handeln, sofern sie nicht einem der drei Level zugeordnet werden können.

### **pT – Primärtumor**

pT X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT 0	kein Anhalt für Primärtumor
pT is	Carcinoma in situ
pT 1	Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
pT 1a	Tumor bis 0,5 cm
pT 1b	Tumor 0,5-1 cm
pT 1c	Tumor 1-2 cm
pT 2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT 4a	mit Ausdehnung auf Brustwand
pT 4b	mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder >Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam

pT 4d      inflammatorisches Karzinom

### **pN – Regionäre Lymphknoten**

pN X      regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

pN 0      keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN 1      Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

    pN 1a      nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)

    pN 1b      Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm

    pN 1b i      Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm

    pN 1b ii      Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm

    pN 1b iii      Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner 2 cm in größter Ausdehnung)

    pN 1b iv      Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung

pN 2      Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

pN 3      Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

### **M – Fernmetastasierung**

M X      Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M 0      keine Fernmetastasen

M 1      Fernmetastasen

## **1.4. Diagnostik**

### **1.4.1 Screening und Früherkennung**

Durch das Mammographiescreening lässt sich die Brustkrebsmortalität in Deutschland voraussichtlich senken. (KBV 2008). Daneben sind die regelmäßige Mammaselbstuntersuchung, die ärztliche Inspektion und Palpation und die, bei Verdacht auf einen Knoten komplementär durchgeführte Sonographie zur Früherkennung eines Mammakarzinoms sinnvolle Maßnahmen. Ab dem 40. Lebensjahr wird eine, in zweijährigen Abständen durchgeführte Mammographie zur Früherkennung eines Mammakarzinoms empfohlen, soweit nicht schon früher anamnestisch Auffälligkeiten vorlagen. Nach dem 50. Lebensjahr ist dann eine jährliche Mammographie zu empfehlen. Frauen mit erhöhtem Risiko sollten eine Basismammographie mit dem 35. Lebensjahr durchführen lassen. Bei der regelmäßigen Mammaselbstuntersuchung, die am besten bei prämenopausalen Frauen in der ersten Zyklushälfte vorgenommen wird, achtet man auf tastbare Knoten, Orangenhaut, Hauteinziehungen, Hautverdickungen, Ulzera und Rötungen. Auch Veränderungen der Mamille wie Sekretion, Retraktion oder Juckreiz sollten abgeklärt werden.

### **1.4.2. Bildgebung**

Das wichtigste bildgebende Verfahren in der Mammakarzinomdiagnostik ist die Mammographie. Mit Hilfe von weichen Röntgenstrahlen lässt sich das Weichteilgewebe der Brust am besten abbilden. Es wurden spezielle Verstärkerfolien und Streustrahlenraster entwickelt, um den Kontrast zu erhöhen und für die Frau eine möglichst niedrige Strahlenbelastung zu erreichen. Mit der Mammographie lassen sich Präkanzerosen anhand von röntgendichtem Mikrokalk häufig gut darstellen.

Andere bildgebende Verfahren, die in der Mammadiagnostik verwendet werden, sind u.a. die Sonographie und die Magnetresonanztomographie, auf die jedoch hier nicht im Besonderen eingegangen wird.

## **1.5. Therapie**

### **1.5.1. Operative Therapie.**

Das operative Vorgehen ist unter 1.1. bereits abgehandelt worden.

### **1.5.2. Strahlentherapie**

Mehr als 2/3 aller operablen Mammakarzinome lassen sich in Verbindung mit einer Strahlentherapie brusterhaltend behandeln. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die BET in Verbindung mit einer Strahlentherapie etwa die gleiche Überlebensrate und lokale Rezidivrate aufweist, wie eine Mastektomie (Morris et al. 1997).

Ziel der adjuvanten Strahlentherapie ist die lokoregionäre Tumorkontrolle, um die Entstehung eines Rezidivs im Tumorbett zu verhindern. Gerade bei der BET spielt die Bestrahlung der verbliebenen Brust eine wichtige Rolle. Ein Verzicht ist nur in Ausnahmefällen möglich. Sowohl invasive, wie auch nicht-invasive Tumorreste und Lymphknotenmetastasen werden durch ionisierende Strahlung zerstört. Standard ist eine perkutane Strahlentherapie mit einer Gesamtvolumendosis von 50 Gy, verteilt auf Einzeldosen zwischen 0,8 und 2,0 Gy nach Abheilung der Operationswunde. Bisher ist noch nicht eindeutig geklärt, ob die Strahlentherapie simultan mit der endokrinen Therapie (siehe Abschnitt 1.5.3.2.) durchgeführt werden sollte, oder davor (Schmidberger et al. 2003). Auch bei einer primär abladierten Mamma kann durch Bestrahlung der Brustwand das lokoregionäre Rezidivrisiko vermindert werden (Sauer et al. 2001).

Bei verschiedenen Therapiekonzepten schließt sich an eine Bestrahlung der Brust eine Bestrahlung der lokoregionären Lymphabflusswege an.

### **1.5.3 Systemische Therapie**

#### **1.5.3.1. Zytostatika**

Im Behandlungskonzept des primären Mammakarzinoms stellt die Chemotherapie eine sehr effektive Behandlungsmethode dar. Zu unterscheiden sind die adjuvante und die neoadjuvante Chemotherapie. Die adjuvante Therapie wird im Anschluss an eine Operation und Radiatio angewandt. Dieses Vorgehen ist bereits seit Jahrzehnten etabliert. Darüber hinaus kann die Chemotherapie auch neoadjuvant - präoperativ durchgeführt werden, um einen Tumor zu verkleinern. Ziel ist hierbei einen primär nicht brusterhaltend zu operierenden Tumor so zu verkleinern, dass man nach einem kurzen Zeitintervall doch noch Brusterhaltung erreichen kann.

Es gibt verschiedene Substanzen mit denen therapiert wird. Standardtherapie war über viele Jahre eine CMF-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil). Danach kamen die Anthracycline auf den Markt. Neuerdings wird den Taxanen Paclitaxel und Docetaxel immer mehr Bedeutung zugemessen. Auch Trastuzumab, ein Antikörper ist eine häufig gebrauchte Substanz. Die adjuvante Chemotherapie wird als Kombinationschemotherapie durchgeführt. Welche Substanzen in welcher Dosierung bei den unterschiedlichen histologischen Typen des Mammakarzinoms indiziert sind, soll nicht Bestandteil dieser Übersicht sein. Empfehlungen findet man anhand der NCCN-Leitlinien (National Comprehensive Cancer Network unter [www.nccn.org](http://www.nccn.org)), der AGO-Mamma (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V unter [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)) oder laut den Empfehlungen des Expertengremiums St. Gallen.

#### **1.5.3.2 Endokrine Therapie**

Wie in Kapitel 1.3. beschrieben, hat die endogene und exogene Östrogenexposition auf den Tumor einen direkten Einfluss auf die Tumorentstehung und die Tumorpheriferation (Harris et al. 1992). Daher versucht man mit verschiedenen Substanzen die Östrogenproduktion zu mindern. Eine antihormonelle Therapie kommt jedoch nur für Patientinnen in Frage, deren Tumor einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweisen (Ikeda et al. 2001). Dieser wird

meist immunhistochemisch am Tumorpräparat gemessen (Harvey et al. 1999). Je höher die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren ist, desto effektiver ist die endokrine Therapie. Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden anhand des INR (Immunreaktiver Score) angegeben und mit einem Punktwert von 0 = rezeptorarm bis 12 = rezeptorreich bewertet. Die Effektivität der adjuvanten endokrinen Therapie steigt mit der Anzahl der exprimierten Rezeptoren.

Grundsätzlich ist es wichtig zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen zu unterscheiden.

Bei prämenopausalen Patientinnen mit hormon-sensitiven Tumoren sollte nach Beendigung der Chemotherapie eine adjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. Dies führt zu einer stärkeren Reduktion der Rezidivhäufigkeit als eine alleinige Chemotherapie. Die älteste bekannte Hormontherapie in der Prämenopause ist die operative Kastration - beidseitige Oophorektomie (EBCTCG 2000). Vergleichbar ist die chemische Kastration mittels LHRH (luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon). Bei der Monotherapie sind die LHRH-Agonisten dem Antiöstrogen Tamoxifen weitestgehend gleichwertig.

Am bekanntesten ist hier das Goserelin (Jonat 2002). Auch eine Radiatio der Ovarien kann zu einer ovariellen Suppression führen. Gerade bei Patientinnen <40 Jahre sollte LHRH in Kombination mit Tamoxifen gegeben werden. Die Therapiedauer des Tamoxifen beträgt in der Regel 5 Jahre. Diese Kombination hat etwa den gleichen therapeutischen Effekt wie eine CMF-Chemotherapie (Jonat 2002).

Auch bei postmenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen sollte eine endokrine Therapie in aller Regel durchgeführt werden. Studien haben ergeben, dass die relative Mortalität hierdurch um über 30% reduziert werden kann (EBTCG 2005). Diese sollte im Anschluss und nicht simultan an eine Chemotherapie erfolgen (Albain 2002). Lange war Standard fünf Jahre im Anschluss an eine Chemotherapie 20 mg Tamoxifen täglich zu verabreichen. Hiermit lässt sich nachweislich sowohl für nodalpositive, als auch für nodalnegative Patientinnen ein verlängertes Gesamtüberleben erreichen. Auch das rezidivfreie Überleben und die Mortalitätsrate werden verbessert. Neuere Studien haben gezeigt, dass eine sequentielle Therapie zunächst mit Tamoxifen und im Anschluss mit einem Aromatasehemmer zu einer verbesserten Überlebensrate führt, als eine Therapie mit

Tamoxifen allein (Winer et al. 2005). Auch die alleinige Therapie mit einem Aromatasehemmer wird diskutiert.

## **1.6. Zielsetzung und Fragestellung**

Heute kann bei der großen Mehrheit der Frauen mit invasivem Mammakarzinom bzw. DCIS eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Es gibt jedoch einen kleinen Anteil von Patientinnen, bei dem trotz zunächst geplanter Brusterhaltung eine sekundäre Ablatio unumgänglich ist.

Besonderes Interesse galt der Indikationsstellung zur sekundären Ablatio.

Ziele der Arbeit sind qualitative und quantitative Aussagen über Patientinnen zu treffen, die zunächst brusterhaltend operiert wurden und im weiteren Verlauf sekundär abladiert werden mussten. Zunächst wurde die Inzidenz der sekundären Ablatio herausgearbeitet. Interessant war hierbei auch insbesondere die Inzidenz in Bezug auf die Entwicklung über die Jahre, also ob bei einer vermehrt durchgeführten BET auch die Inzidenz der sekundären Ablatio anstieg. Dazu musste man den Zusammenhang zwischen der sekundären Ablatio und der Anzahl aller brusterhaltend operierten Mammakarzinome darstellen. Des Weiteren wurde die Indikationsstellung zur sekundären Ablatio herausgearbeitet. Hierbei kam es auch insbesondere auf die prozentuale Verteilung dieser Indikationen an.

Gibt es Hinweise, die bei einer geplanten BET eher auf eine sekundäre Ablatio hindeuten?

Auch ließ sich die Frage nach einer veränderten Vorgehensweise bezüglich der Therapie des Mammakarzinoms stellen. Würde man bei bestimmten Karzinomtypen, die ggf. häufiger zu einer sekundären Ablatio führen, teilweise früher eine Entscheidung gegen eine BET fällen?

## 2. Methoden

Das zu untersuchende Patientinnen-Kollektiv wurde anhand der OP-Bücher der Universitäts-Frauenklinik Kiel (UFK) vom 01.01.1996 - 31.06.2001 ermittelt. Es enthält nur Patientinnen mit nachgewiesenem invasiven Mammakarzinom oder DCIS. Patientinnen mit alleinigem DCIS Befund wurden nicht in das Rein-Kollektiv miteinbezogen, sondern gesondert aufgeführt. Suchkriterium war die sekundäre Ablatio, welche zunächst alle vollständigen Ablationsoperationen der Mamma beinhaltete, denen eine Form der Segmentresektion/Knotenextirpation vorausging. Dies war nötig, weil die meisten sekundären Ablationes in den OP-Büchern nicht explizit als solche ausgewiesen wurden. Danach wurde dann differenziert, ob die Segmentresektion/Knotenextirpation in einem Zeitraum von  $>3$  Monaten oder  $<3$  Monaten der Ablatio vorausging. Daher wurden zunächst auch jene Ablationes miterfasst, welche nicht direkt als sekundäre Ablatio gekennzeichnet waren. Mit Hilfe der Stammdaten der Patientinnen: Name, Vorname und Geburtsdatum, konnten die jeweiligen Patientenakten aus den Archiven (altes und neues Archiv) der UFK Kiel zur Datenaufnahme entnommen werden.

Um einen Vergleich zu erhalten, in welcher Beziehung die Anzahl der sekundären Ablationes zu allen primär brusterhaltenden Mammakarzinom-Operationen stand, wurde darüber hinaus auch die Anzahl aller brusterhaltend operierten Mammakarzinome einschließlich DCIS während des gleichen Untersuchungszeitraumes ermittelt. Dies heißt, es mussten 1204 Akten einzeln herausgesucht und nach den Histologieberichten durchsucht werden. Grundlage für die Einschlusskriterien bildeten der histologische Befundbericht, sowie der OP-Bericht. Hierzu war es erforderlich die Histologien aus den jeweiligen Akten zu entnehmen, da aus den OP-Büchern oftmals nicht hervorging, ob es sich um invasive Karzinome/DCIS oder um gutartige Befunde handelte. Hierin einbezogen waren die Primäroperationen der zu untersuchenden Patientinnen, bei denen eine sekundäre Ablatio durchgeführt wurde.

Zur Datenerhebung wurde mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL eine Datenbank erstellt. Die Dateneingabe erfolgte mit Hilfe eines Schlüssels, um für die Datenauswertung möglichst wenige nicht-numerische Felder zu erhalten. Die Datenbank enthielt zunächst patientenbezogene Daten wie u.a. Alter, Gewicht, Menopausenstatus und Zeitpunkt der letzten Mammographie, dann tumorbezogene Daten wie Karzinomtyp und



Vorhandensein von Östrogen-und/oder Progesteronrezeptoren usw. Daraufhin folgten Daten, die sich direkt auf die Therapie beziehen, wie Operationsart, Vorkommen einer neoadjuvanten Chemotherapie, Radiatio usw.

Zunächst wurden die Stammdaten der Patientinnen mit einer Identifikationsnummer verknüpft. Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die Stammdaten nicht abgebildet. Daraufhin wurde anhand der Histologien der Karzinomtyp dokumentiert. IDK (invasiv duktales Karzinom), ILK (invasiv lobuläres Karzinom) sowie seltene andere invasive Karzinomtypen wurden berücksichtigt, darüber hinaus das DCIS (duktales in situ Karzinom) begleitend zu einem invasiven Karzinom. Das DCIS ohne invasives Karzinom wurde in einem gesonderten Patientinnenkollektiv geführt. Hierbei handelt es sich um eine heterogene Gruppe von intraduktalen Karzinomen, die, obwohl zunächst nicht-invasiv wachsend, zu einer hohen Rezidivrate führen und daher nicht allein operativ behandelt werden. Alleinige CLIS-Fälle (lobuläres in situ Karzinom) wurden nicht in die Studie miteinbezogen, traten CLIS jedoch zusätzlich zu einem der oben genannten Karzinomtypen auf, wurden sie mit erwähnt. Maßgeblich für den Karzinomtyp war der postoperative histologische Befundbericht.

Darüber hinaus wurde der Umfang der Operation herausgearbeitet. Differenziert wurde nach der zeitlichen Beziehung zwischen Axilladisektion und sekundärer Ablatio, sowie nach dem Menopausenstatus der Patientin am Operationstag, d.h. ob der Tumor prämenopausal, menopausal oder postmenopausal aufgetreten war. Im Folgenden wurden patientinnenbezogene Daten wie karzinompositive Familienanamnese, Auftreten eines Ovarial-oder Cervixkarzinoms und in wieweit präoperativ Vorsorgemaßnahmen in Anspruch genommen wurden dokumentiert. Der Hormonrezeptorstatus des Tumors wurde anhand des IRS - immunreactive score – angegeben.

Sehr wichtig in Hinblick auf die vorliegende Studie war die Tatsache, ob multifokales Tumorwachstum vorlag. Nach welcher Definition hier dokumentiert wurde, lässt sich im Nachhinein nicht mehr feststellen. Auffällig war jedoch, dass Multizentrität extrem selten aufgeführt wurde. Die derzeit gültige Definition ist in der Einleitung festgehalten. Das Vorhandensein einer extensiven intraduktalen Komponente (Definition nach Schnitt et al. 1994) als wichtiger Prognosefaktor und Entscheidungsträger zur sekundären Ablatio wurde gesondert aufgeführt. Daraufhin erfolgten Angaben zur TNM-Klassifikation mit einer genauen Dokumentation von befallenen Lymphknoten in Relation zu entnommenen

Lymphknoten. Ein weiteres Kriterium war das histopathologische Grading. Der Malignitätsgrad wurde entsprechend der histologischen Befunde von den Pathologen in low grade, intermediär und high grade eingeteilt (nach den Kriterien der Konsensus Konferenz des DCIS in Philadelphia 1997 und bei invasiven Karzinomen nach den Kriterien von Elston und Ellis 1991).

Des Weiteren wurde die Lokalisation von evtl. vorhandenen Fernmetastasen festgehalten und das Vorhandensein von suspektem Mikrokalk in der präoperativen Mammographie festgestellt. Nach Angabe des Datums der Operationen, wobei es sich bei der zweiten OP immer um die sekundäre Ablatio handelte, bei der ersten OP um diejenige, die brusterhaltend erfolgte, wurde dokumentiert, welches die Indikationen zur sekundären Ablatio waren. Hierauf wird ausführlich im Kapitel Ergebnisse eingegangen.

Bei der Datenaufnahme anhand der Patientenakten wurden zunächst alle möglich relevanten Daten erhoben, von denen nur ein Teil in die Ergebnisse einbezogen wurde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ermittlung der Inzidenz der brusterhaltenden Operationen

Während des Untersuchungszeitraumes von 5 ½ Jahren (01.01.1996-31.06.2001) wurden an der Universitäts-Frauenklinik-Kiel 1204 invasive Mammakarzinome und DCIS brusterhaltend operiert. (Zusätzlich wurden noch 81 Operationen brusterhaltend durchgeführt, bei denen im Nachhinein nicht mehr zu klären war, ob es sich um invasive Karzinome/DCIS handelte, oder um gutartige Befunde.)

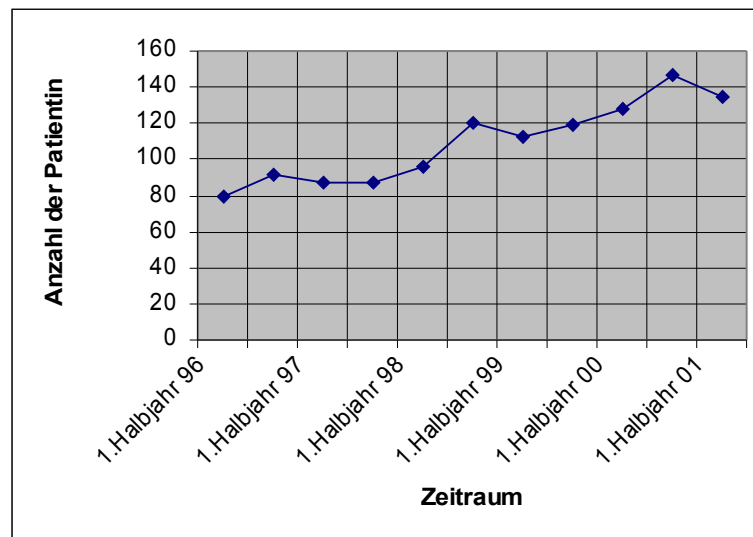


Abb.1 Inzidenz der BET pro Halbjahr an der UFK Kiel

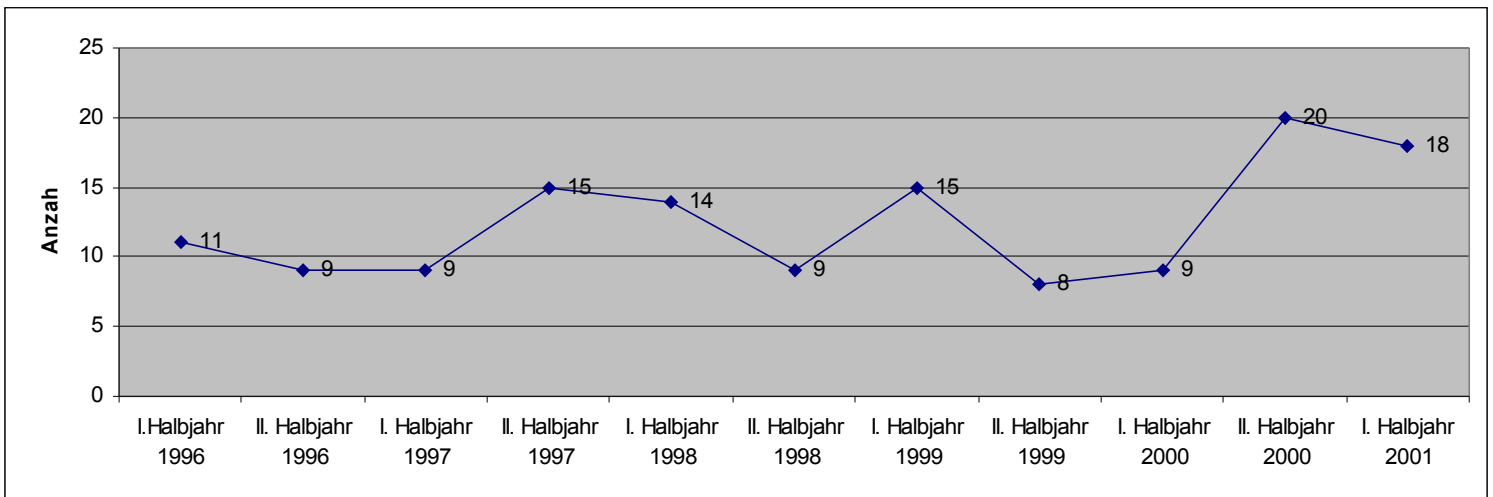
Anhand der Abbildung lässt sich entnehmen, dass im Untersuchungskollektiv die Tendenz zum vermehrt brusterhaltenden Operieren deutlich gegeben ist.

#### 3.2. Ermittlung der Inzidenz der sekundären Ablatio

Aus dem Kollektiv aller brusterhaltend operierten Mammakarzinome und DCIS musste entgegen der vorläufigen Prognose ein zweiter Eingriff im Sinne einer sekundären Ablatio bei 137 Patientinnen durchgeführt werden. Bei all diesen Patientinnen war zunächst ein brusterhaltendes Vorgehen geplant gewesen. Grundsätzlich musste man zwischen einer

Ablatio bei Rezidiv und einer sekundären Ablatio im eigentlichen Sinn (<3 Monate zwischen BET und Ablatio) differenzieren. Daher wurden in dieser Studie nur die 137 sekundären Ablationes im eigentlichen Sinn berücksichtigt. Insgesamt waren 46 nicht auffindbar und bei zweien ließ sich nicht zuordnen, ob es sich um eine sekundäre Ablatio oder eine Ablatio bei Rezidiv handelte.

Das folgende Diagramm veranschaulicht die zeitliche Verteilung der sekundären Ablationes (im engeren Sinn) während des Untersuchungszeitraumes und zeigt einen geringfügigen Anstieg der Inzidenz. Aufgeführt sind die Fallzahlen pro Halbjahr von 1996 bis zum ersten Halbjahr 2001.



80	92	87	87	96	120	113	119	128	147	135
11	9	9	15	14	9	15	8	9	20	18
I. Halbjahr 1996	II. Halbjahr 1996	I. Halbjahr 1997	II. Halbjahr 1997	I. Halbjahr 1998	II. Halbjahr 1998	I. Halbjahr 1999	II. Halbjahr 1999	I. Halbjahr 2000	II. Halbjahr 2000	I. Halbjahr 2001

Abb.3: Tabellarische Übersicht BET und sekundäre Ablatio pro Halbjahr im Beobachtungszeitraum

### 3.3. Ermittlung der Gründe für die Indikationsstellung zur sekundären Ablatio

Anhand der verfügbaren 137 Patientenakten dieser Patientinnen ließen sich die Indikationen der sekundären Ablatio im engeren Sinn herausarbeiten, dabei fanden sich 27 unterschiedliche Gründe für eine sekundäre Ablatio, welche, da auch Mehrfachnennungen möglich sind, 312 mal genannt wurden.

- A 72 x multifokales Tumorwachstum
- B 20 x R1 Resektion der invasiven Komponente
- C 40 x R1 Resektion der in situ Komponente
- D 12 x sehr knappe R0 Resektion
- E 12 x unklar freie Resektionsränder
- F 6 x DCIS mit fokaler Mikroinvasion
- G 24 x verbliebener Mikrokalk
- H 17 Lymphangiosis Carcinomatosa
- I 24 x große in situ Komponente
- J 7 x DCIS high grade
- K 4 x Tumor mit hoher Malignität
- L 2 x zusätzliche CLIS Komponente
- M 1 x exulceriertes Ca
- N 8 x Mikrokalk nicht DCIS assoziiert
- O 10 x schlechte Überwachbarkeit der Brust
- P 2 x palliative Ablatio
- Q 1 x unterschiedliches Ergebnis im Schnellschnitt zur endgültigen Histologie
- R 4 x Tumorgöße in der endgültigen Histologie größer als vorher angenommen
- S 7 x histol. erhöhtes Risiko für Lokalrezidiv
- T 1 x Ca bei Z.n. kontralateralem Ca
- U 9 x Patientenwunsch
- V 3 x Patientenalter
- W 18 x Verhältnis Tumor : Brust schlecht (Größe&Lage )
- X 2 x brusterhaltend schlechtes Ergebnis
- Y 4 x Wundkomplikationen

Z 1 x prophylaktische Ablatio

A2 1 x Z.n. Augmentation

In Gruppen zusammengefasst bedeutet dies :

Unklarer Resektionsrand: B;C;D;E;F

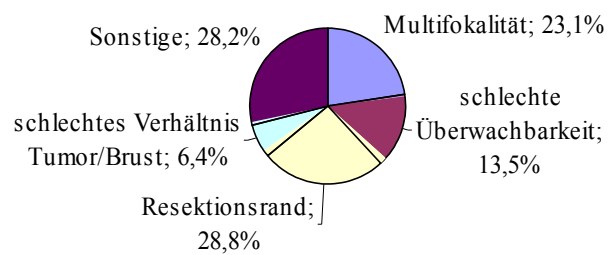
Multifokalität: A

Schlechtes Verhältnis von Tumor zu Brust: W;X

Schlechte Überwachbarkeit: G;N;O

Sonstige: H;I;J;K;L;M;P;Q;R;S;T;U;V;Y;Z;A2

#### Zusammengefaßte Indikationen nach wesentlichen Indikationen



### **3.4. Prozentuale Verteilung der Indikationen**

Anhand der Darstellung lässt sich entnehmen, dass eine Problematik bezüglich des Resektionsrandes der am häufigsten genannte Grund für eine sekundäre Ablatio war. Man muss jedoch hinzufügen, dass auch durch eine Nachresektion häufig noch eine brusterhaltende Therapie möglich ist.

Am zweithäufigsten mit 23,1% wird Multifokalität als Indikation zur sekundären Ablatio angegeben. Auch Multifokalität allein ist keine zwingende Indikation zur Ablatio. (Siehe Definition der Multifokalität und Indikationen zur sekundären Ablatio.)

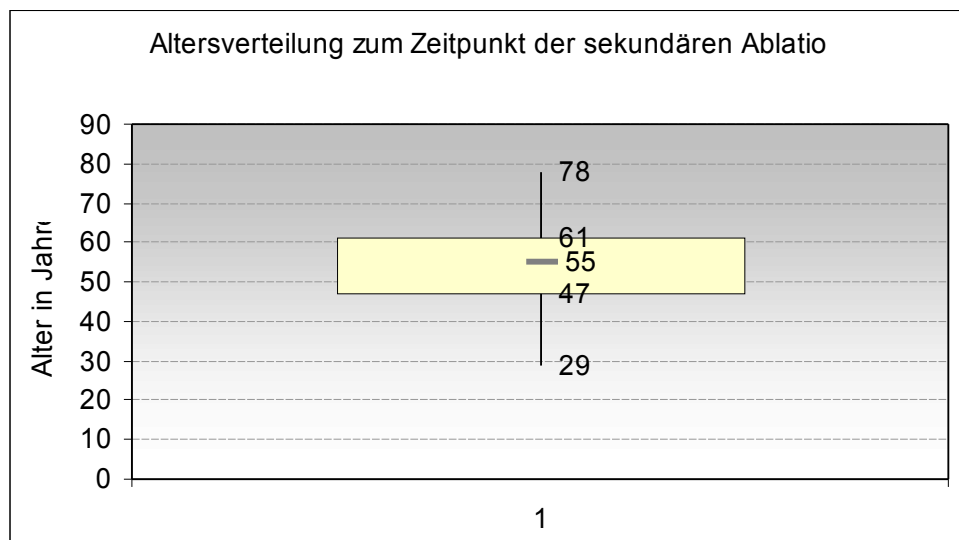
Am dritthäufigsten wird eine schlechte Überwachbarkeit der Brust angegeben. Diese Indikation zur sekundären Ablatio stellt sich, weil der in der Mammografie sichtbare Mikrokalk häufig nicht DCIS assoziiert ist.

Auffällig ist, dass der Patientenwunsch nur in 2,9 % als Indikation für die sekundäre Ablatio angegeben wird.

62 der 205 untersuchten Patienten gaben eine positive Familienanamnese bezüglich des Mammakarzinoms an, dies sind 30,1 %.

### 3.5. Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der sekundären Ablatio

Das folgende Diagramm zeigt die Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der sekundären Ablatio. Hierbei wurde die sekundäre Ablatio im engeren Sinne beobachtet, also nur Ablationen, die in einem dreimonatigen Zeitraum nach Segmentresektion durchgeführt wurden.



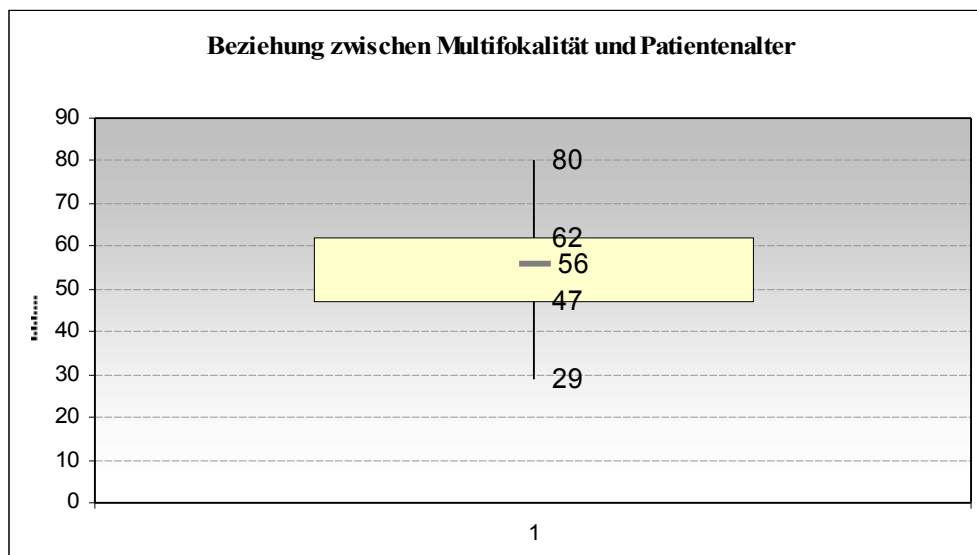
Unterteilt man die Patientinnen in 3 Kategorien: Patientinnen älter als 55, Patientinnen zwischen 40 und 55 Jahren und Patientinnen jünger als 40, so erhält man folgendes Ergebnis: Mehr als die Hälfte (51,1%) der sekundären Ablationen wurde bei Patientinnen durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 55 Jahre waren. 38,3% waren zwischen 40 und 55 Jahre alt und 10,6% jünger als 40 Jahre.

Um die Beziehung zwischen sekundärer Ablatio und dem Patientenalter genauer zu beschreiben wurde als Darstellungsform ein sogenannter Boxplot oder Whisker-Plot gewählt. Im Zentrum der Box ist der Median mit 55 angegeben. 50% der Patientinnen waren zwischen 47 und 61 Jahren alt. Die jüngste Patientin, bei der eine sekundäre Ablatio durchgeführt wurde, war 29 Jahre alt und die älteste 78.



### 3.6. Die Beziehung zwischen Multifokalität und Patientenalter

Die Abbildung zeigt das Vorhandensein von Multifokalität bezogen auf das Patientenalter. Hierin enthaltene Daten stammen vom gesamten Patientenkollektiv der sekundären Ablatio, als auch von den Rezidivhistologien.



Die älteste Patientin bei der ein multifokales Tumorstadium nachgewiesen wurde war 80 Jahre alt und die jüngste 29. Der Median des Alters beträgt 56 Jahre. 50% der Patientinnen waren zwischen 47 und 62 Jahren. Im Mittel war eine Patientin, bei der ein multifokales Wachstum vorkam 54 Jahre alt. Diese Altersdaten lassen sich jedoch nicht mit Altersdaten anderer Studien vergleichen, da in dieser Studie die Multifokalität bei der sekundären Ablatio im engeren und weiteren Sinne berücksichtigt wurde.

### 3.7. Die Verteilung der Karzinomtypen bei der sekundären Ablatio im engeren Sinn

DCIS+IDK	41%
IDK	18,9%
ILK+CLIS	6,3%
IDK+CLIS	1,1%
ILK	4,2%

Andere	1,6%
Andere +DCIS	1,6%
Andere+IDK	1,1%
DCIS+IDK+ILK+andere	0,5%
DCIS+IDK+ILK	4,2%
DCIS+IDK+andere	1,1%
DCIS+ILK	3,4%
IDK+ILK	1,6%
Unbekannt	1,6%

Die restlichen 19,4 % beziehen sich auf alleinige DCIS, die wegen ihrer Besonderheit nicht mit einbezogen wurden.

Bei den Ergebnissen kommen auffallend häufig DCIS alleine oder in Verbindung mit invasiven Karzinomen vor. In 71,2 % der Fälle war ein DCIS vorhanden. Interessanterweise spielt eine R1-Resektion der in situ Komponente eine große Rolle bei der Indikationsstellung zur sekundären Ablatio.

## **4. Diskussion**

### **2.1. Definition der sekundären Ablatio**

Die vorliegende Studie umfasste zunächst alle Ablationes, die einer BET folgten, unabhängig in welchem Zeitraum. Grundsätzlich musste man aber die Ablationes, die aufgrund eines intramammären Rezidives durchgeführt wurden von denen trennen, die während eines relativ kurzen Zeitraumes (< 3 Monate) nach Segmentresektion vorgenommen wurden (137 der 250 Fälle). Dies sind dann die sekundären Ablationes im engeren Sinn.

### **4.2. Zunahme der BET**

Zu Beginn der 90er Jahre überschritt erstmals die Anzahl der brusterhaltend therapierten Mammakarzinome die der abladierten Mammakarzinome (siehe Einleitung). In den 60er und 70er Jahren wurden etwa 80% der Mammakarzinome ablativ behandelt und nur etwa 20% brusterhaltend (Dimpfl et al. 1998). Die Tendenz zum brusterhaltenden Operieren ist weiter steigend. Laut einer Wiener Studie aus dem Jahr 1999 können etwa 70% aller Patientinnen mit Brustkrebs brusterhaltend therapiert werden, wenn optimale Bedingungen herrschen (Jakesz et al. 1999). Man muss jedoch auch berücksichtigen, dass das neoadjuvante Therapieren von lokal fortgeschrittenen Tumoren vor allem in jüngster Zeit zu einer BET Rate von 74,1% laut GEPARDUO-Studie geführt hat (Loibl et al. 2006). Daten des bqs-Qualitätsreports von 2003 dokumentieren BET-Raten im Mittel von circa 75% im Stadium pT1. Auch in Frankreich werden BET-Raten bis 75% angegeben (Mouret-Reynier et al. 2006).

Vergleichszahlen des Klinikums Bad Saarow zeigen während eines annähernd gleichen Untersuchungszeitraumes wie in der vorliegenden Studie eine Variabilität der BET-Rate von etwas über 20% bis zu 59%, im Mittel 36,3%. Natürlich sind die BET-Raten stadienabhängig. In 6 deutschen Regionen (Aachen, Dresden, Jena, Marburg, München und Stuttgart) wurden BET-Raten von 1996-1998 wie folgend festgestellt: pTis 37,8-64,3%, pT1 51,7-71,5%, pT2 25,9-51,1%, pT3 0-13,1%, pT4 0-15,2% (Engel et al. 2002). Eine kanadische Studie gibt eine BET-Rate von 48% an. (Hierin sind allerdings alle Stadien

einbezogen.) (Tyldesley et al. 2003). Kein Anstieg der BET-Rate war in den Süd-Ost-Niederlanden zwischen 1990 und 1998 zu verzeichnen (Ernst et al. 2001). In Italien wurde in einer großen Studie während eines fast gleichen Untersuchungszeitraumes (1997-2001) wie in der vorliegenden Studie ein Anstieg der BET-Rate von 24,6% festgestellt (Zorzi et al. 2006). Dies zeigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation. Seit dem 01.01.1996 bis zum 31.06.01 fand man einen nahezu stetig verlaufenden Anstieg der Werte (siehe Abb. 1-Ergebnisse). Dieser reicht von zunächst etwa 80 Patientinnen pro Halbjahr zu 140 Patientinnen pro Halbjahr. Es könnte sich hierbei jedoch um einen Anstieg handeln, der nicht allein aufgrund von veränderten Therapiestrategien zustande gekommen ist, sondern aufgrund von möglicherweise veränderten Rahmenbedingungen, z.B. Ausbau der Infrastruktur des Krankenhauses (mehr Betten, mehr operierende Ärzte oder mehr OP-Kapazitäten). Auch ein verändertes Verhalten der zuweisenden Gynäkologen wäre denkbar.

In Kanada fielen beispielsweise die Mastektomieraten zwischen 1981 und 2000 von 62,2 auf 37,9 pro 100 000 Einwohner. Allerdings war zwischen 1993-2000 ein Plateau vorhanden (Gaudette et al. 2004). In den USA war ein steter Anstieg der BET bei allen Tumorgrößen von 16% auf 47% innerhalb von 11 Jahren (vom 1.1.1986-31.12.1996) bei einer Studiengröße von 7815 Patientinnen zu verzeichnen (Kelemen et al. 2001).

Eine weitere amerikanische epidemiologische Studie zeigt zunächst eine relativ konstante Anzahl von BET in den Jahren 1983-1989 und dann ab 1990 einen steten Anstieg der BET. Dies wird in der Studie zurückgeführt auf die 1990 abgehaltene Consensus Development Conference durch das National Institute of Health, bei der die Empfehlung ausgesprochen wurde, die Mehrheit der Frauen mit Brustkrebs im Stadium I und II brusterhaltend zu therapieren (Lazovich et al. 1999). Auch in Australien ist ein Anstieg von 29 % 1995 auf 80% 1999 in einer Studie zu verzeichnen (White et al. 2004).

Zahlreiche Multicenter-Studien zeigen, dass es gerechtfertigt ist Mammakarzinome im Stadium I und II und DCIS brusterhaltend zu therapieren (van Dongen et al. 1992) (van Dongen et al. 2000) (Zinzindohoue and Bobin 1998) (Hartsell et al. 1994). Das Gesamtüberleben als auch das späte rezidivfreie und das krankheitsfreie Überleben ist in den meisten Studien bei beiden Gruppen, brusterhaltend und ablativ, gleich (Fisher et al. 2002) (Morris et al. 1997) (Veronesi et al. 2002) (Van der Hage et al. 2003) (Poggi et al. 2003).

(Voogd et al. 2001) und (van Dongen et al. 2000) weisen in ihren Studien ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei der BET auf. Neuere große Publikationen zeigen diesbezüglich jedoch deutlich widersprüchliche Ergebnisse.

Die Mastektomie stellt für die meisten Patientinnen eine starke psychische Belastung dar. Sie ist ein sichtbarer Eingriff in die Integrität des Körpers, verbunden mit dem Verlust eines sekundären Geschlechtsmerkmals. Dies kann auch zu partnerschaftlichen insbesondere sexuellen Konflikten führen. Die Lebensqualität ist in den meisten Fällen eingeschränkt. Aus diesem Grund sollte man daher versuchen, wenn möglich brusterhaltend zu operieren, oder aber dem Wunsch der Patientinnen nach einem schnellen primären oder sekundären Wiederaufbau der Brust nachzukommen. In einer amerikanischen Studie wurde untersucht, welche Beweggründe Frauen haben, sich entweder für die BET oder die Ablatio mit oder ohne Rekonstruktion zu entscheiden. Bei allen Patientinnen der Studie wäre eine BET möglich gewesen. Am häufigsten wurde als Grund zur Entscheidung für die Ablatio die Angst vor Krebs genannt, am zweithäufigsten die Entscheidung des Operateurs und am dritthäufigsten Furcht vor der Radiatio (Nold et al. 2000).

In der vorliegenden Studie wurde nur bei 9 Patientinnen in der Akte dokumentiert, dass die Ablatio auf ausdrücklichen Patientenwunsch hin erfolgte. Zusätzlich gab es bei diesen Patientinnen immer noch weitere Gründe, die für eine Ablatio sprachen.

Insgesamt rechtfertigt das zunehmende medizinische Wissen den Anstieg der BET. Die Lokalisationsmöglichkeiten vor allem auf dem Gebiet der Radiologie haben in den letzten 10 Jahren immens zugenommen. Hier zu nennen ist das Sentinel Lymphknoten Verfahren, die gezielte Tumorsuche mittels MRT und die technisch verbesserte mammographische Diagnostik. Hieraus ergibt sich auch eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle nach Tumorextirpation. Die Feinnadelpunktion kann heute aufgrund des technischen Fortschritts gezielter durchgeführt werden. Darüber hinaus haben die OP-Fähigkeiten aufgrund des standardisierten operativen Vorgehens zugenommen. Heute wird häufig das alte Tumorbett mit Hilfe von röntgendichten Clips markiert und ist daher im Falle eines lokoregionären Rezidivs genauer lokalisierbar. Auch ein verbessertes histopathologisches Wissen, vor allem bezüglich der Tumormarker und Rezeptoren machen die Tumoren eindeutiger einteilbar und einer gezielten Therapie zugänglicher.

#### 4.3.1. Anstieg der Inzidenz der sekundären Ablatio

Je mehr Brustdrüsengewebe postoperativ weiterhin vorhanden ist, desto größer ist dessen potenzielle Möglichkeit zur Entartung. Daher führt ein Anstieg der Inzidenz der BET automatisch zu einem Anstieg der Inzidenz der sekundären Ablatio. Dies betrifft einerseits das zunächst noch völlig gesunde Gewebe, andererseits die Karzinomvorstufen mit dem erhöhten Entartungspotential, aber auch das ggf. noch vorhandene Restkarzinom.

In den USA wurde eine Studie durchgeführt, die zum Ziel hatte, Aussagen über Patientinnen zu treffen, die zunächst brusterhaltend therapiert wurden und eine Radiatio erhielten und bei denen eine sekundären Ablatio wegen eines DCIS-Rezidivs durchgeführt wurde. Diese Behandlung der Lokalrezidive ergab hohe Überlebensraten und Abwesenheit von Fernmetastasen (Lawrence et al. 2000). Eine andere amerikanische Studie untersucht, warum sowohl bei der BET als auch bei der primären Ablatio häufig Zweit-Operationen durchgeführt werden müssen. Zweitoperationen die sich auf Langzeitrezidive beziehen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei der BET ergab sich als häufigster Grund für eine Zweit-OP das Vorhandensein von positiven Resektionsrändern in der Erstoperation. In 95% der als BET geplanten Operationen, ließ sich in dieser Studie die Brusterhaltung auch verwirklichen (Mullenix et al. 2004). Das Problem der Multifokalität wird jedoch in dieser vorliegenden Studie nicht erwähnt.

An der Universitätsklinik Tübingen wurden im Jahr 2006 39 sekundäre Ablationes bei einer BET Anzahl von 222 operiert und im Vorjahr 26 bei einer BET Anzahl von 306 (Universitätsfrauenklinik Tübingen - Zahlentabelle). Des Weiteren betrug die Rate der sekundären Ablationes an der Universitätsfrauenklinik München gemeinsam mit der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg 20,8% der BET-Fälle in den Jahren 1963-2001.

Zwischen 1995 und 2000 wurden an der Universitätsfrauenklinik Freiburg 510 brusterhaltende Tumoroperationen durchgeführt und im Anschluss 114 sekundäre Ablationes. An der Universitätsfrauenklinik Lübeck wurden im Jahr 2003 129 BET durchgeführt und 5 sekundäre Ablationes; im Folgejahr 110 BET-Operationen und 11 sekundäre Ablationes. Ähnliche Zahlen zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Hier musste eine sekundäre Ablatio in etwa 1/8 der brusterhaltend geplanten Fälle durchgeführt werden.

#### 4.4. Die Indikationen zur sekundären Ablatio

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie ließen sich die Indikationen in 27 Gruppen zusammenfassen. In den 137 verfügbaren und untersuchten Patientenakten wurden teilweise mehrere Gründe für eine sekundäre Ablatio genannt. Insgesamt fanden sich 312 einzeln genannte Gründe für die sekundäre Ablatio, d.h. häufig wurden auch mehrere Gründe pro Patientin benannt.

Die objektive Indikation zur sekundären Ablatio ist die Vermeidung eines lokoregionären Rezidivs. Es wird definiert als „Rezidiv der Haut, der Brustwand, der Narbe, der Axilla, des ipsilateralen Brustgewebes, der infraclavikulären Lymphknoten, der supraclavikulären Fossa Lymphknoten, der Lymphknoten entlang der Mammaria interna Gefäße sowie der intramammären Lymphknoten“ (von den Kanadischen, US-Amerikanischen und Britischen Onkologen) (Clemons et al. 2003).

Natürlich „ist das Vermeiden eines Lokalrezidivs in der brusterhaltend therapierten Brust von Relevanz für die 15-Jahres-Mortalität“ (Clarke et al. 2005). „Etwa 10-15% der Patientinnen entwickeln ein klinisch isoliertes Lokalrezidiv“ (Freedman and Fowble 2000). Ältere Studien sprechen von einem 10 Jahres-Rezidivrisiko von 25% bei Stadium I Mammakarzinomen ohne axillären Befall (Marcial V. 1994).

„Die wichtigsten Faktoren bezüglich eines Lokalrezidivs sind der Resektionsrand und die adjuvant systemische Therapie bei mit BET und Radiatio behandelten Patientinnen“ (Park et al. 2000). „Prädiktive Faktoren für die Ausbildung eines Lokalrezidivs sind Patientenalter, Resektionsrand und pathologischer UICC“ (McBain et al. 2003). Eine australische Studie ergab bei multivarianter Analyse als prädiktive Faktoren für Lokalrezidive junges Patientenalter, extensive intraduktale Komponente, negativer Östrogenrezeptorstatus und extranodales Wachstum (Pendlebury et al. 2003). In einer französischen Studie wird junges Alter, d.h.  $\leq 40$  Jahre mit einem 5-fach erhöhten Risiko angegeben ein Lokalrezidiv nach BET zu entwickeln im Vergleich zu Patientinnen  $> 60$  Jahre (Arriagada et al. 2002).

Eine ältere französische Studie, hat ergeben, dass das „Wiederauftreten von Brustkrebs nach BET und Radiatio eine bessere Prognose hat, als ein Lokalrezidiv nach primär radikaler Therapie (Kurtz et al. 1988). Hierbei ist jedoch die geringe Fallzahl von 118 Patientinnen zu beanstanden. Es ließ sich jedoch keine vergleichbare Studie mit größeren Fallzahlen finden, die ein ähnliches Ergebnis geliefert hätte. Im Gegenteil, zwei große randomisierte Studien

mit einer Fallzahl von 1807 Patientinnen sprechen gegen diese Hypothese. Hier zeigte sich, dass die „Art der Primärbehandlung (modifiziert radikale Mastektomie oder BET) keinen prognostischen Stellenwert „in Bezug auf das Überleben und die Zeit bis zum Auftreten von späteren Lokalrezidiven“ hat (Van Tienhoven et al. 1999). In den letzten Jahren zeigt sich als neuer unabhängiger Prognosefaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie (Akashi-Tanaka et al. 2007).

Die sekundäre Ablatio „ist das Standardverfahren eines ipsilateralen Rezidivs nach BET und Radiatio“ (Freedman and Fowble 2000).

Einige Studien haben untersucht, welchen Stellenwert das Intervall zwischen der Primärtherapie und dem Auftreten eines Rezidivs hat, bezüglich der Prognose von Metastasen und des Gesamtüberlebens. „Die Prognose der Patientinnen, die ein Lokalrezidiv innerhalb von zwei Jahren entwickeln ist schlechter, als die der Patientinnen, die es erst nach 4 Jahren entwickeln“ (McBain et al. 2003). Grundsätzlich steigt mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs die Mortalitätsrate an (Fortin et al. 1999) (Schmoor et al. 2000). Daher ist die sekundäre Ablatio auch bei den meisten Autoren als Therapie der Wahl nach einem Lokalrezidiv bei BET beschrieben. „Ein Inbrustrezidiv nach BET und Radiatio geht einher mit einem erhöhten Risiko auch für distante Metastasen (Francis et al. 2000). Eine britische Studie ergab eine 5-Jahres karzinomspezifische Überlebensrate nach sekundärer Mastektomie die gleich ist, wie die Rate der mit BET und Radiatio therapierten Patientinnen ohne Lokalrezidiv. Mit zunehmendem Zeitintervall fiel sie jedoch wieder stark ab (McBain et al. 2003). Interessant ist hierbei auch, ob es sich bei den Lokalrezidiven um neue Primärtumoren handelt oder um echte Lokalrezidive. „Die Patientinnen entwickelten beides zu ähnlichen Teilen bis etwa zum 8. Jahr, wenn sich die Rate der echten Lokalrezidive stabilisiert, die Rate der neuen Primärtumoren jedoch ansteigt (Smith et al. 2000). Die bestimmenden Faktoren des systemischen Wiederauftretens des Mammakarzinoms und des krankheitsspezifischen Überlebens bei Patientinnen mit Frühstadien des Brustkrebses sind das Auftreten von Inbrustrezidiven und das Vorhandensein von R1 Resektionen (Meric et al. 2003).

Die Indikationen, die zur Entscheidung – sekundäre Ablatio – führen sind vielfältig und müssen immer im Kontext zur konkreten Patientin betrachtet werden.



In Anbetracht der Ergebnisse dieser Studie wurde Multifokalität als Faktor am häufigsten genannt (72/312). Wie vorher bereits erwähnt, ist Multifokalität an sich jedoch keine absolute Kontraindikation zur BET.

Sie ist nach einer Resektionsrandproblematik die häufigste Indikation zur sekundären Ablatio. In der vorliegenden Arbeit wird sie mit 23,1% aller genannten Gründe angeführt. Ihr Einfluss auf die Rezidiv- und Überlebensrate ist ein sehr kontrovers diskutiertes Thema. „Multifokalität ist ein signifikanter Risikofaktor für ein Lokalrezidiv“ (Fredriksson et al. 2003). „Patientinnen mit histologischer Multifokalität oder überschrittenen Resektionsrändern haben ein hohes lokales Rezidivrisiko und später auch distales Rezidivrisiko und benötigen deswegen eine aggressivere primäre Therapie“ (Cowen et al. 1998). „Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs bei Patientinnen mit multifokalem Tumorwachstum, die mit BET und Radiatio behandelt werden“ (Fowble et al. 1993). „Da histologische Multifokalität der einzige prädiktive Faktor für wieder auftretenden Brustkrebs ist, könnte eine aggressivere Therapie bei der Erstbehandlung die richtige Folge sein“ (Marret et al. 2001). „Die konservative Behandlung von multifokalem Brustkrebs, welcher in einer Operation komplett entfernt wird,..., scheint eine Alternative zur Ablatio zu sein“ (Nos et al. 1999). Dies wird auch durch die Aussage eines amerikanischen Forscherteams bestätigt, die besagt, dass Patientinnen, die mit multifokalem Tumorwachstum neoadjuvant therapiert wurden, ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten, Raten des krankheitsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens hatten, wie jene mit unifokalem Tumorwachstum (Oh et al. 2006). Darüber hinaus soll das Sentinel Lymphknoten Verfahren auch bei Multifokalität anwendbar sein. „Das Sentinel Lymphknoten Verfahren zeigt einen hohen negativ prädiktiven Wert bei Brustkrebspatientinnen mit multifokalen oder multizentrischen Läsionen im Gegensatz zu der allgemeinen Annahme von falsch negativen Ergebnissen bei diesen Patientinnen“ (Kumar et al. 2003). In Bezug auf Multifokalität unterstützt „Ultraschall die Mammographie in der präoperativen Diagnostik von Patientinnen mit Brustkrebs, besonders wenn eine Brusterhaltung angestrebt wird“ (Berg and Gilbreath 2000).

#### **4.5. Kritik an der Methode**

Die retrospektive Auswertung von Daten bedingt häufig eine Reihe von methodischen Problemen. Man kann nur mit den Daten arbeiten, die auch vorhanden sind. Akten können

fehlen, entweder weil sie verliehen wurden oder verloren gegangen sind, oder vorhandene Akten werden unvollständig geführt. Die zu untersuchenden Daten sind nicht vorhanden, oder können aufgrund unterschiedlicher Dokumentationsweisen nicht in Kategorien gefasst werden, um sie statistisch auszuwerten.

Je mehr Variablen gefunden werden, desto kleiner werden die zu untersuchenden Fallzahlen in den einzelnen Kollektiven; es sei denn, man fasst diese erneut in Gruppen zusammen. Bei der Datenaufnahme können mehrere Ergebnisse zu einem Parameter vorkommen - diese können dann nicht gewichtet werden. Darüber hinaus sind die Indikationen abhängig vom indikationsstellenden und dokumentationspflichtigen Arzt. Die Datenaufnahme selbst war dadurch erschwert, dass die Daten teilweise wenig sortiert vorlagen. Manchmal waren die Daten auch widersprüchlich. Dies war am häufigsten bei der Angabe der Tumorart in der Akte und dem Histologiebericht der Fall. Deshalb wurde die Dokumentation mit der höchsten Validität (hier der histologische Befund) zur Bewertung herangezogen.

Das zu untersuchende Patientenkollektiv konnte nur anhand der OP-Bücher während des jeweiligen Untersuchungszeitraumes ermittelt werden. Diese waren zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht in digitalisierter Form erhältlich. Sie lieferten jedoch zunächst nur Anhaltspunkte für das Patientenkollektiv, da sie nicht die karzinompositiven Histologien enthielten und auch nicht immer die Tatsache, dass es sich um eine sekundäre Ablatio handelte. Man musste also die zugehörige Akte zu jeder durchgeführten Ablatio herausuchen. Das ermittelte vorläufige Patientenkollektiv aus den OP-Büchern war zunächst größer, als das anhand der Akten tatsächlich ermittelte Patientenkollektiv, da alle Ablationen hierin enthalten waren und nur solche in die Studie einbezogen wurden, die zunächst brusterhaltend geplant waren. Auch der postoperative Beobachtungszeitraum der Patientinnen war unterschiedlich. Die Patientinnen, die Anfang 1996 sekundär abladiert wurden, hatten einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 ½ Jahren, jene welche 2001 abladiert wurden, konnten nicht weiter erfasst werden. Daher waren auch keine quantitativ verwertbaren Aussagen über Rezidivhäufigkeiten im gesamten Patientenkollektiv möglich.

Des Weiteren war es schwierig Trends hinsichtlich der Inzidenz der BET, als auch der sekundären Mastektomie zu untersuchen, da auch hierfür der Untersuchungszeitraum kurz war. Vergleichsweise geben Zahlen aus Canada eine gleich bleibende Mastektomierate zwischen 1993 und 2000 an (Gaudette et al. 2004). Auch eine Aussage im Hinblick auf die

BET-Rate an der Universitätsfrauenklinik Kiel war aufgrund des Studienaufbaues mit den erhobenen Daten nicht möglich.

Im Gegensatz hierzu ließ sich jedoch die Fragestellung der Inzidenz und Indikationsstellung der sekundären Ablatio gut herausarbeiten.

## 5. Zusammenfassung

Die operativen Möglichkeiten und Behandlungskonzepte des Mammakarzinoms haben sich seit Beginn der 70er Jahre deutlich gewandelt. Während zu Beginn des 19. Jahrhunderts ein möglichst radikales chirurgisches Vorgehen propagiert wurde, wird heute wenn möglich, brusterhaltend vorgegangen.

Dieser Wechsel im Therapiekonzept ist darin begründet, dass Anfang der 70er Jahre eine Reihe von Studien durchgeführt wurden, die keinen entscheidenden Überlebensvorteil einer Radikaloperation gegenüber einer brusterhaltenden Therapie mit Bestrahlung ergaben (Poggi et al. 2003),(Veronesi et al. 2002), (Fisher et al. 2002).

Daher werden heute die meisten Mammakarzinome brusterhaltend operiert.

Zeigt sich erst postoperativ eine Kontraindikation zur BET, schließt sich die sekundäre Ablatio an.

Während des Untersuchungszeitraumes von 5 ½ Jahren (01.01.1996-31.06.2001) wurden an der Universitäts-Frauenklinik Kiel 1204 invasive Mammakarzinome und DCIS brusterhaltend operiert.

Aus diesem Kollektiv musste entgegen der vorläufigen Prognose ein zweiter Eingriff im Sinne einer sekundären Ablatio bei 137 Patientinnen durchgeführt werden. Bei all diesen Patientinnen war zunächst ein brusterhaltendes Vorgehen geplant gewesen. Grundsätzlich musste man zwischen einer Ablatio bei Rezidiv und einer sekundären Ablatio im eigentlichen Sinn (<3 Monate zwischen BET und Ablatio) differenzieren. Daher wurden in dieser Studie 137 sekundäre Ablationen berücksichtigt.

Sowohl in der Gruppe der brusterhaltenden Operationen, als auch in der Gruppe der sekundären Ablationen kam es zu einem Anstieg der Inzidenz. Heute werden BET-Raten in der Literatur um 70-75% beschrieben. Man muss jedoch berücksichtigen, dass das neoadjuvante Therapieren von lokal fortgeschrittenen Tumoren vor allem in jüngster Zeit zu einer BET-Rate von 74,1% laut GEPARDUO-Studie geführt hat (Loibl et al. 2006). Daten des bqs-Qualitätsreports von 2003 dokumentieren BET-Raten im Mittel von circa 75% im Stadium pT1.

In den allermeisten Fällen führte eine Resektionsrandproblematik zur Indikationsstellung der sekundären Ablatio. Die am Zweithäufigsten genannte Indikation zur sekundären Ablatio

war das Vorhandensein von multifokalem Tumorwachstum, wobei Multifokalität alleine keine Kontraindikation zur BET darstellt.

Bei den Ergebnissen kamen auffallend häufig DCIS alleine oder in Verbindung mit invasiven Karzinomen vor. In 71,2 % der Fälle war ein DCIS vorhanden. Interessanterweise spielte eine R1-Resektion der in situ Komponente eine große Rolle bei der Indikationsstellung zur sekundären Ablatio.

Erfreulicherweise können jedoch heute die meisten Mammakarzinome brusterhaltend operiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

Akashi-Tanaka et al. (2007) Favorable outcome in patients with breast cancer in the presence of pathological response after neoadjuvant endocrine therapy. *Breast Oct* ;16(5):482-8

Albain et al. (2002) Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from Intergroup trial 0100(SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:37a (abst 143)

Arriagada et al. (2002) Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancers. *Ann Oncol.* 13(9):1404-1413

Berg W. und Gilbreath P. (2000) Multicentric and multifocal cancer: whole-breast ultrasonography in preoperative evaluation. *Radiology.* 214(1):59-66

Blake (1997) Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 80(9):1798-1802

Clarke et al. (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366(9503):2087-2106

Clemons et al. (2003) Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologists' survey. *Breast* 12(5):328-337

Cowen et al. (1998) Local recurrences after conservative treatment of breast cancer: risk factors and influence on survival. *Cancer Radiother.*2(5):460-468

Dimpfl T. (1998) Brusterhaltende Mammachirurgie 1963-1995 - Erfolge und Komplikationen. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Zuckerschwerdt Verlag:154

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2000) Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2) CD 00485

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 365:1687-717

Elston and Ellis (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histopathological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19: 403-410

Engel et al. (2002) Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 38(4):578-585

Ernst et al. (2001) The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands. *Eur J Cancer* 37(18):2435-2440

Faverly et al. (1994) Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol.* 11:193-198

Fischer et al. (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 :1233-1241

Fisher and Anderson (1994) Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J Surg* 18:63-69

Fortin et al. (1999) Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol.* 17(1):101-109

Fowble et al. (1993) The role of mastectomy in patients with stage I and II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 27(3):567-573

Francis et al. (2000) Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. *Br J Surg.*87(5):681

Frederiksson et al. (2003) Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg.*90(9):1093-1102

Freedman G. and Fowble B. (2000) Local recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery and radiation. *Oncology* 14(11):1561-1581

Gaudette et al. (2004) Declining use of mastectomy for invasive breast cancer in Canada, 1981-2000. *Can J of Public Health.* 95(5):336-340

Harris et al. (1992) Breast cancer (2) *N Engl J Med* 327(6):390-398

Hartsell et al. (1994) Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast-conserving therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*30(1):49-53

Harvey et al. (1999) Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 17(5):1474-1481

Ikeda et al. (2001) Current status of adjuvant endocrine therapy for hormone responsive breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 28(7):902-908

Jakesz et al. (1999) Indications and contraindications for breast preservation in patients with breast cancer. *Chirurg.* 70(4):394-399



Jonat W. (2002) Overview of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in early breast cancer - benefits of reversible ovarian ablation. *Breast Cancer Res Treat.* 75 Suppl 1:23-26

KBV-Kassenärztliche Bundesvereinigung (2008) Zusammenfassung des Abschlußberichtes der Modellprojekte. [www.kbv.de/9293.html](http://www.kbv.de/9293.html)

Kelemen et al. (2001) Surgical treatment of early-stage breast cancer in the department of defense healthcare system. *J Am Coll Surg.* 192(3):293-297

Kumar et al. (2003) Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med.* 44(1):7-10

Kurtz et al. (1988) Results of salvage surgery for mammary recurrence following breast-conserving therapy. *Ann Surg* 207(3):347-351

Lazovich et al. (1999) Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 86(4):628-637

Loibl et al. (2006) Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPARDUO trial. *Ann Surg Oncol.*13(11):1434-1442

Loibl et al. (2006) Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: Results of the GEPARDUO trial. *Ann Surg Oncol.*13(11):1434-1442

Marcial VA. (1994) The role of radiation therapy in the multidisciplinary management of recurrent and metastatic breast cancer. *Cancer* 74(1 Suppl):450-452

Marret et al. (2001) Histologic multifocality is predictive of skin recurrences after conserving treatment of stage I and II breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 68(1):1-8

McBain et al. (2003) Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome. *Clin Oncol* 15(1):25-31

Meric et al. (2003) Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* (2003) 97(4):926-933

Morris et al. (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

Mouret-Reynier et al. (2006) Indications, contra-indications, expected results and choice of neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Bull Cancer* 93(11):1121-1129

Mullenix et al. (2004) Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg*. 187(5):643-646

Nold R. (2000) Factors influencing a woman's choice to undergo breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy. *Am J Surg*. 180(6):413-418

Nos et al. (1999) Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study. *Bull Cancer*.86(2):184-188

Oh et al. (2006) Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol* 24(31):4971-4975

Park et al. (2000) Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 18(8):1668-1675

Pendlebury et al. (2003) Long-term review of a breast conservation series and pattern care over 18 years. *ANZ J Surg*. 73(8):577-583

Poggi et al. (2003) Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conserving therapy. *Cancer*98(4):697-702

Rosen and Obermann (1993) Tumors of the mammary glands. *Atlas of Tumor Pathology*, Armed Forces Inst Pathol 3 series, Vol 7 Bethesda

Sauer et al. (2001) Radiation therapy after mastectomy - interdisciplinary consensus puts an end to a controversy. *Strahlenther Onkol* 177:1-9

Schmidberger et al. (2003) Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*.10(3):375-388

Schmoor et al. (2002) Long-term follow-up of patients in four prospective studies of the German Breast Cancer Study Group (GBSG): a summary of the key results. *Onkologie*. 25(2):143-150

Schnitt et al. (1994) The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74(6):1660-1751

Smith et al. (2000) True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48(5):1281-1289

Solin et al. (2001) Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 91(6):1090-1096

Tyldesley et al. (2003) The appropriate rate of breast conserving surgery: an evidence-based estimate. *Clin Oncol*15(3):144-155

Van der Hage (2003) Impact of locoregional treatment on the early stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer*39(15):2192-1999

Van Dongen et al. (1992) Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 28A(4-5) :801-805

Van Dongen et al. (2000) Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 92(14):1143-1150

Van Tienhoven et al. (1999) Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.*35(1):32-38

Veronesi et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1241

Voogd et al. (2001) Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Onkol* 19:1688-1697

Voogd et al. (2001) Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomised trials. *J Clin Oncol* 19(9):2583

White et al. (2004) The management of early breast carcinoma before and after the introduction of clinical practice guidelines. *Cancer* 101(3):476-485

Winer et al. (2005) American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 23:619-29

Zinzindohoue and Bobin (1998) Unsolved questiones in the indications for the conservative treatment of invasive cancer of the breast. *Bull Cancer*.85(9):763-772

Zorzi et al. (2006) Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 95(9):1265-1268

## 7. Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Jonat.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Eidtmann für die wertvollen Anregungen sowie die hilfreichen Ratschläge bei der Entstehung dieser Arbeit. Er nahm sich bei Fragen und Problemen stets Zeit für ein Gespräch.

Auch bedanken möchte ich mich bei der Sekretärin Frau Pulow, die mit ihrer freundlichen Art stets für gute Laune bei der Bearbeitung der Archivakten und OP-Bücher gesorgt hat und mir auch zeitweise ihren Arbeitsplatz überlassen hat.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Godbersen der mir beim didaktischen Aufbau mit konstruktiven Vorschlägen zur Seite stand.

Schließlich möchte ich mich auch bei meinem Mann und meinen Eltern für ihre Hilfe bei der Korrektur bedanken.

## 8. Lebenslauf

### Personalien:

Vor- und Zuname:	Marion Brigitta Arens, geb. Holzäpfel
Geburtstag:	05.02.1977
Geburtsort:	Neuss
Wohnort	24217 Schönberg, Kethelshufe 1
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder

---

### Schulbildung:

1983 – 1987	Sankt Peter Grundschule in Neuss
1987 – 1993	Gymnasium Marienberg in Neuss
1993 – 1994	Randolph High School, NJ, USA
1994 – 1996	Gymnasium Marienberg in Neuss
31.5.1996	Abschluss: Abitur

---

**Studium:**

1996 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel
19.8.1998	Ärztliche Vorprüfung
23.3.2000	1. Staatsexamen
19.3.2002	2. Staatsexamen
22.5.2003	3. Staatsexamen
01.10.2004	Approbation als Ärztin

---

**Beruflicher Werdegang:**

01.09.2003 – 30.09.2004	Aufnahme der Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung der PraxisKlinik Kiel
01.10.2004 – 28.02.2005	Einstellung als Weiterbildungsassistentin in der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung der PraxisKlinik Kiel
01.03.2005 – 31.05.2006	Aufnahme der Tätigkeit als Assistenzärztin auf der Intensivstation der Herz-und Gefäßchirurgie des UKSH Campus Kiel
01.06.2006 – 14.01.2007	Mutterschutz und Elternzeit
Seit 15.01.2007	Tätigkeit als Weiterbildungsassistentin in der



Transplantationsambulanz und  
 Herzinsuffizienzprechstunde der Herz-und  
 Gefäßchirurgie des UKSH Campus Kiel

**Zusatzqualifikationen:**

29.11.2008 - 06.12.2008	Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin (Fachkunde Rettungsdienst)
12.12.2008 - 14.12.2008	Echokardiographie Grundkurs (DEGUM)
27.03.2009 - 29.03.2009	Doppler-und Farbdopplersonographie Grundkurs (DEGUM)
08.05.2009 – 10.05.2009	Echokardiographie und Dopplerechokardiographie Aufbaukurs (DEGUM)