

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss histo-pathologischer, anamnestischer und
therapeutischer Variablen nach Erkrankung am duktalem
Carcinoma-in-situ auf die rezidivfreie Zeit: 8-Jahres-
Follow-Up und Fragebogenuntersuchung**

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

Vorgelegt von
Charlotte Meta Undine Lindner
aus Braunschweig

Kiel 2015

1. Referent:

PD Dr. med. Christian Schem

2. Referent:

Prof. Dr. med. Jürgen Dunst

Tag der mündlichen Prüfung:

20.07.2016

Inhalt

1. Einführung	1
1.1. Duktales Carcinoma-in-situ der Brust (DCIS)	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Klassifikation und Grading	1
1.1.3. Epidemiologie	4
1.1.4. Ätiologie und Risikofaktoren	5
1.1.5. Diagnose	6
1.1.6. Therapie	7
1.1.6.1. Operative Therapie	7
1.1.6.2. Radiatio	8
1.1.6.3. Endokrine Therapie	8
1.1.7. Prognose	9
1.2. Offene Fragen in der DCIS-Therapie	10
1.3. Begründung des Forschungsvorhabens	11
1.4. Fragestellung	12
2. Material und Methoden	13
2.1. Patientenkohorte	13
2.2. Datenerhebung	14
2.4. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1.1. Anamnestische Variablen	18
3.1.1.1. Patientenalter	18
3.1.1.2. Menopausenstatus	18
3.1.1.3. Hormonersatztherapie	20
3.1.1.4. Einnahme hormonhaltiger Kontrazeptiva	20
	3

3.1.1.5. Nikotinkonsum	20
3.1.1.6. Familienanamnese	20
3.1.2. Pathologisch-histologische Variablen	21
3.1.2.1. Malignitätsgrad	21
3.1.2.2. TumorgroÙe	21
3.1.2.3. Resektionsrand	22
3.1.2.4. Hormonrezeptorstatus	23
3.1.3. Durchgefóhrte therapeutische MaÙnahmen	23
3.1.3.1. Operative Therapie	23
3.1.3.2. Adjuvante medikamentóse Therapie	23
3.1.3.3. Postoperative Radiatio	24
3.2. Auftreten des primären Endpunktes	24
3.3. Mittlere rezidivfreie Zeit für die Gesamtkohorte	25
3.4. Korrelation mit der rezidivfreien Zeit	
3.4.1. Pathologisch-histologische Variablen in Korrelation mit der rezidivfreien Zeit	26
3.4.1.1. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad	26
3.4.1.2. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit von TumorgroÙe, tumorfreiem Resektionsrand und Hormonrezeptorstatus	28
3.4.2. Anamnestische Variablen in Korrelation mit der rezidivfreien Zeit	
3.4.2.1. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Menopausenstatus	29
3.4.2.2. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit von Alter, Familienanamnese, adjuvanter medikamentóser Therapie, Hormonersatztherapie, Nikotinkonsum und Radiatio	29
3.5. Bivariate Analysen	
3.5.1. Malignitätsgrad	30
3.5.1.1. TumorgroÙe	
3.5.1.2. Hormonrezeptorstatus	31
3.5.2. Radiatio	32

3.5.2.1. Adjuvante medikamentöse Therapie	32
3.5.3. Alter	33
3.5.3.1. Adjuvante medikamentöse Therapie	33
3.5.3.2. Nikotinkonsum	33
3.6. Risikoreduktion durch therapeutische Maßnahmen	33
4. Diskussion	35
4.1. postoperative Radiatio des DCIS	
4.2. Adjuvante endokrine Therapie	38
4.3. Bedeutung pathologischer Parameter für die Prognose des DCIS	43
4.4. Limitationen und Stärken der Arbeit	46
4.5. Ausblick	47
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	52
7. Anhang	59
7.1. Patientinnen-Fragebogen	59
7.2. Fragebogen betreuender Facharzt	62
7.3. Tabelle: Charakteristika der untersuchten Kohorte	64
7.4. Tabelle: Parameter spezifische Rezidivraten (RR)	67
8. Abkürzungsverzeichnis	69

1. Einführung

1.1. Duktales Carcinoma-in-situ der Brust (DCIS)

1.1.1. Definition

Das DCIS ist eine neoplastische Erkrankung des Brustdrüsengewebes und durch das expansive Wachstum maligner epithelialer Zellen vor allem im Bereich der terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLE) gekennzeichnet. Per definitionem handelt es sich um eine in-situ-Läsion, deren Ausbreitung durch die Basalmembran begrenzt ist und die kein Metastasierungspotential besitzt (Böcker et al., 2004). Da allerdings die Tendenz besteht, in ein invasives Mammakarzinom überzugehen, gilt das DCIS als dessen unmittelbarer Vorläufer. In einzelnen retrospektiven Studien (Betsill et al., 1978, Page et al., 1982) wurde der Übergang von nicht adäquat therapierten DCIS in invasive Karzinome gezeigt. Es handelte sich um als benigne Läsionen fehldiagnostizierte Fälle, die nur unzureichend mittels Biopsie behandelt worden waren. In 30% bis 40% der Fälle traten im betroffenen Brustquadranten invasive Karzinome auf, als Latenzzeit wurden Perioden von 10 bis 15 Jahren genannt.

1.1.2. Klassifikation und Grading

Der Begriff DCIS umfasst eine heterogene Gruppe von Präkanzerosen mit unterschiedlichen zytologischen und histologischen Eigenschaften. In Abhängigkeit vom histologischen Wachstumsmuster werden grundsätzlich fünf Formen unterschieden (nach Lebeau, 2006):

- 1.) *Komedotyp*: Mehrschichtiges neoplastische Epithel, das eine zentrale Nekrose umgibt
- 2.) *kribriformer Typ*: siebartiges Proliferationsmuster mit gleichmäßig verteilten kreisrunden Sekundärlumina
- 3.) *papillärer Typ*: Epithelproliferation mit fibrovaskulärem Gerüst

4.) *solider Typ*: Gangstrukturen, die durch atypisches Epithel ausgefüllt werden

5.) *mikropapillärer Typ*: pseudopapilläre Zellproliferation ohne fibrovaskuläres Gerüst

Die Expression von Östrogenrezeptoren wird in etwa 75% aller DCIS beschrieben und hat eine prognostische und therapeutische Relevanz (Tavassoli und Devilee, 2003).

In den 1990er Jahren beschrieb der amerikanische Pathologe Michael D. Lagios drei verschiedene histologische Grade des DCIS: low grade, intermediate und high grade DCIS. Diese unterscheiden sich nach Kernmalignitätsgrad und dem Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Komedonekrosen (Lagios, 1995). Komedonekrosen weisen allgemein auf einen hohen Malignitätsgrad hin und tragen diese Bezeichnung, da das nekrotische Zellmaterial bei Druck auf den Tumor heraus „gequetscht“ werden kann, analog zu den Komedonen der Acne comedonica (Page et al., 1987). Eine vereinfachte Beschreibung des DCIS-Gradings nach Lagios stellten Böcker et al. 2004 vor (Böcker et al., 2004):

•*Grad 1 (niedriger Malignitätsgrad)*: kleine Tumorzellen mit gleichförmigen Kernen, keine Nekrosen

•*Grad 2 (intermediär)*: weder eindeutig den gut noch den schlecht differenzierten Karzinomen zuzuordnen, evtl. wenige Nekrosen

•*Grad 3 (hoher Malignitätsgrad)*: große polymorphe Tumorzellen mit blastischen und ebenfalls polymorphen Kernen, reichlich Nekrosen.

Die von der World Health Organization (WHO) verwandte Einteilung der Präkanzerosen der Mamma in drei histologische Grade stützt sich auf die Klassifikation des DCIS nach Böcker. Gemeinsam mit der einfachen duktalem Hyperplasie (UDH: usual ductal hyperplasia), der flachen epithelialen Hyperplasie und der atypischen duktalem Hyperplasie (ADH: atypical ductal hyperplasia) werden diese zu „intraduktalen proliferativen Läsionen“ zusammenfasst. Zusätzlich schlägt die WHO die Bezeichnung DIN (duktalem intraepitheliale Neoplasie) für die nicht-invasiven Vorläuferläsionen vor, in Analogie zu der gebräuchlichen Nomenklatur anderer Organsysteme, beispielweise für Präkanzerosen der Cervix oder der Prostata

(Tavassoli, 1998). Diese Nomenklaturen werden in untenstehender Tabelle einander gegenüber gestellt (nach Tavassoli und Devilee, 2003):

Klassische Terminologie	DIN-Terminologie
Usual ductal hyperplasia (UDH)	UDH
Flat epithelial hyperplasia	Ductal intraepithelial neoplasia, grade 1A (DIN 1A)
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	Ductal intraepithelial neoplasia, grade 1B (DIN 1B)
Ductal carcinoma in situ, low grade (DCIS grade 1)	Ductal intraepithelial neoplasia, grade 1C (DIN 1C)
Ductal carcinoma in situ, intermediate grade (DCIS grade 2)	Ductal intraepithelial neoplasia, grade 2 (DIN 2)
Ductal carcinoma in situ, high grade (DCIS grade 3)	Ductal intraepithelial neoplasia, grade 3 (DIN 3)

Tabelle 1.1: World Health Organization-Klassifikation der intraduktalen proliferativen Läsionen

In den 1990er Jahren entwickelten Silverstein et al. den Van Nuys Prognostic Index (VNPI), der neben Kerngrad und dem Auftreten von Komedonekrosen die Größe des Tumors und des freien Resektionsrandes berücksichtigt und dadurch prognostische Aussagen sowie Therapieempfehlungen ermöglichen sollte (Silverstein et al., 1995). Da sich ein Einfluss des Patientenalters auf das Outcome zeigte, wurde dieser Parameter in den Index mit aufgenommen und 2002 der nun modifizierte University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI) vorgestellt. Es werden Punkte vergeben in Abhängigkeit von Tumorgröße, tumorfreiem Resektionsrand, Kerngrading und Alter. Diese Punkte werden zu einem Score addiert, von dem Prognose und Therapieempfehlung abhängen.

Punktzahl	Tumorgröße (mm)	Tumorfreier Resektionsrand (mm)	Nukleäre Morphologie	Alter (Jahren)
1	<15	>10	Non high grade ohne Nekrosen	>60
2	15-40	1-10	Non high grade mit Nekrosen	40-60
3	>40	<1	High grade mit/ohne Nekrosen	<40

Tabelle 1.2: University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI) (Silverstein, 2002)

Folgende Therapieempfehlungen ergeben sich nach Silverstein aus der Anwendung des USC/VNP (Silverstein, 2002):

- Summenscore 4-6 (niedriges Rezidivrisiko) : Exzision
- Summenscore 7-9 (intermediäres Rezidivrisiko): Exzision und Bestrahlung
- Summenscore 10-12 (hohes Rezidivrisiko): Mastektomie.

1.1.3. Epidemiologie

Das DCIS ist eine Erkrankung, die in den meisten Fällen im Rahmen einer Vorsorge-Mammographie bei asymptomatischen Frauen diagnostiziert wird (Kerlikowske et al., 2010). Durch die flächendeckende Einführung des Mammographie-Screenings in Deutschland kam es so zu einem Anstieg der Diagnosen eines DCIS. Inzwischen geht man davon aus, dass das DCIS 20-25% aller neu diagnostizierten Tumoren der Brust ausmacht (Bobo et al., 2000). Eine von 1300 Mammographien führt zur Diagnose eines DCIS (Ernster et al., 2002). Insgesamt ist in den 20 Jahren zwischen 1980 und 2001 ein Anstieg der Diagnose DCIS um das siebenfache beschrieben, wobei diese Zunahme vor allem in der Altersgruppe der über

50jährigen zu verzeichnen war (Li et al., 2005). Ab dem Jahr 2003 wurde eine Abnahme der Inzidenz für die Gruppe der über 50jährigen beschrieben, was mit dem zurückhaltenderen Einsatz der postmenopausalen Hormonersatztherapie in Verbindung gebracht wird. Für die unter 50jährigen steigt die Inzidenz des DCIS nach wie vor moderat an (Kerlikowske et al., 2007).

1.1.4. Ätiologie und Risikofaktoren

Als größter Risikofaktor für die Diagnose eines DCIS gilt eine vorangegangene Mammographie, da es sich meist um einen Zufallsbefund bei asymptomatischen Frauen handelt (Kerlikowske, 2010). Weiterhin besteht eine Altersabhängigkeit für das Auftreten eines DCIS. Bei Frauen unter 35 Jahren ist die Diagnose sehr selten, für Frauen zwischen dem 40. und dem 70. Lebensjahr wird ein stetiger Anstieg der Inzidenz und dann wieder eine Abnahme derselben beschrieben (Virnig et al., 2010).

Untersuchungen der Inzidenz des DCIS in verschiedenen ethnischen Gruppen zeigen die höchste Inzidenz bei Kaukasierinnen, gefolgt von Afro-Amerikanerinnen, die niedrigste Inzidenz weisen Frauen aus dem asiatisch-pazifischen Raum auf (Innos et al., 2003).

Ebenso wie für das Mammakarzinom gilt eine lange Hormonexposition bezogen auf die Lebenszeit als anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung eines DCIS. Eine lange Östrogen- bzw. Gestagenexposition wird bedingt durch eine frühe Menarche und späte Menopause, Nulliparität bzw. späte Primiparität, Nicht-Stillen bzw. kurze Stillzeit sowie Adipositas bei postmenopausalen Frauen (durch die erhöhte Östrogenproduktion im peripheren Fettgewebe) (Feigelson et al., 1996, Kelsey et al., 1996). Ebenso wie die endogene Hormonproduktion spielt auch die exogene Hormonzufuhr eine Rolle bei der Entstehung des DCIS. Die Million Women Study des britischen National Health Service beschrieb im Jahr 2003 den Einfluss der Hormonersatztherapie auf die Gesundheit von Frauen über dem 50. Lebensjahr. Eine Risikoerhöhung für Mammakarzinome um den Faktor zwei konnte bei der Anwendung von kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten unabhängig von Dosis und Applikationsart gezeigt werden (Beralet et al., 2003). Über den Einfluss der Hormonersatztherapie auf in-situ Karzinome treffen die Autoren der Million Women Study keine Aussage und Studien, die diesen speziellen Zusammenhang untersuchen, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen (Chlebowski et al., 2003, Reeves et al., 2006). Eine

Risikoerhöhung durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva konnte nicht gezeigt werden (Claus et al., 2003). Eine positive Familienanamnese in Bezug auf Mammakarzinome stellt keinen Risikofaktor für die Entwicklung eines DCIS dar. Für Frauen mit einer nachgewiesenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation wird jedoch eine erhöhte Inzidenz auch von in-situ Karzinomen beschrieben (Brekelmans et al., 2001).

In einigen Studien wurden Zusammenhänge zwischen DCIS und „Lebensstil“-Faktoren wie Rauchverhalten, Alkoholkonsum oder körperlicher Aktivität untersucht, ohne dass jedoch eindeutige Risikofaktoren identifiziert werden konnten (Virnig 2010, Wang et al., 2010).

1.1.5. Diagnose

Vor der Ära flächendeckender Mammographie-Untersuchungen fielen DCIS entweder im fortgeschrittenen Stadium als tastbare Tumoren oder durch pathologische Mamillensekretion auf, gelegentlich handelte es sich auch um Zufallsbefunde im Rahmen einer Biopsie (Netter et al., 1998). Heutzutage stellt die Mammographie den Gold-Standard zur Diagnose des DCIS dar und ein Großteil (>85%) der in-situ Karzinome wird im Rahmen von Vorsorge-Mammographien bei asymptomatischen Frauen diagnostiziert (Tavassoli und Devilee, 2003). In der Mammographie imponieren ca. 75% aller DCIS durch das Vorhandensein von Mikrokalk, der in verschiedenen räumlichen „Mustern“ auftritt, was bereits Rückschlüsse auf die Histologie der Läsion zulässt. Weitere Mammographie-Befunde können Dichteunterschiede, Rundherde oder Gangabbrüche (in der Galaktographie) sein (Rubin, 2002).

Zur Diagnosesicherung bei suspekten mammographischen Befunden sowie zur genaueren Bestimmung der räumlichen Ausbreitung gesicherter Tumoren stellen die Magnetresonanztomographie und auch die Sonographie sinnvolle ergänzende Methoden dar (Tuttle et al., 2010).

Ähnlichkeiten bestehen in der radiologischen Darstellung des DCIS mit der atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH). Ein Abgrenzungskriterium ist die Größe der Läsion, so wurde von Tavassoli und Devilee vorgeschlagen, Läsionen mit einem Durchmesser grösser als 2mm als ADH zu deklarieren (Tavassoli und Devilee, 2003). Dieses Vorgehen ist allerdings umstritten, da auch Tumoren mit einem Durchmesser grösser als 2 mm eindeutig als DCIS identifiziert werden konnten. Daher ist die radiologische Differenzierung zwischen ADH und

DCIS schwierig. Eine stereotaktisch oder sonographisch gesteuerte Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose ist somit bei suspekten radiologischen Befunden unverzichtbar.

1.1.6. Therapie

1.1.6.1. Operative Therapie

Eine Mastektomie als radikale operative Therapie führt in 98% der DCIS-Fälle zur Heilung (Morrow et al., 2002). Als eindeutige Indikation für eine Mastektomie gelten folgende klinische Situationen: diffuse Mikrokalkablagerungen in der gesamten Brust mit schwieriger oder unmöglicher Kontrolle eines tumorfreien Resektionsrandes, Kontraindikationen für eine adjuvante Radiatio, ein ungünstiges Verhältnis von Tumor- zu Brustgröße, sowie der Patientenwunsch (Newman et al., 2010). Wird eine Mastektomie durchgeführt, so kann ein primärer oder sekundärer Brustaufbau durchgeführt werden. Bei kleineren und niedriggradigeren Läsionen ist die Mastektomie jedoch als Übertherapie zu werten, hier sollte eine brusterhaltende Therapie (BET) im Sinne einer Segmentresektion mit tumorfreiem Resektionsrand erwogen werden. Über die exakte Größe des tumorfreien Resektionsrandes herrscht Unklarheit. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) empfiehlt eine Nachresektion bei einem freien Resektionsrand größer als 2mm (Quelle: AGO Guidelines Breast Version 2013). Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt in ihren S3-Leitlinien zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ einen tumorfreien Resektionsrand von größer als 5 mm einzuhalten (Kreienberg et al., 2012). Eine aktuelle Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass ein tumorfreier Resektionsrand größer als 10mm als optimal anzusehen ist (Wang et al., 2012).

Wird nur ein Segment der Brust entfernt, erfolgt in der Regel präoperativ eine Draht- oder Fadenmarkierung des Operationsgebietes unter mammo- oder sonographischer Kontrolle. Trotz dieser vorherigen Markierung der DCIS-Läsion kommt es vor, dass in der histologischen Begutachtung die Größe des Resektionsrandes als nicht ausreichend beurteilt wird und eine Nachresektion erforderlich ist. Eine ausreichende chirurgische Sicherheit durch Segmentresektion zu erreichen kann durch das Ausbreitungsmuster des DCIS erschwert werden, so kann es bei multifokalem (mehrere Foci in einem Brustquadranten) oder

multizentrischen Läsionen in mehr als einem Quadranten der Brust zu unvollständigen Resektionen kommen (Faverly et al., 1994).

Dreidimensionale Rekonstruktionen an Ablataten zeigten, dass das DCIS in zwei Drittel bis drei Viertel der Fälle auf einen Quadranten beschränkt ist, ein multifokales, diskontinuierliches Wachstum wies allerdings annähernd die Hälfte der DCIS auf. Bemerkenswert ist weiterhin, dass dieses diskontinuierliche Wachstum zum überwiegenden Teil bei niedrig malignen DCIS vorhanden war, wohingegen hochgradige Läsionen sich eher kontinuierlich ausbreiteten (Holland et al., 1990, Faverly et al., 1994).

Da in-situ Karzinome per definitionem keine Metastasen bilden ist eine Resektion der axillären Lymphknoten in der Therapie des reinen DCIS nicht üblich und den Fällen vorbehalten, in denen eine Mikroinvasion nachgewiesen wurde oder großen DCIS, die ablativ behandelt wurden (Lyman et al., 2014).

1.1.6.2. Radiatio

Eine adjuvante Radiatio empfiehlt die AGO grundsätzlich nach brusterhaltender Operation, allerdings sollten „Nebenwirkungen und Nachteile der Radiotherapie (...) gegenüber der Risikoreduktion abgewogen werden“. Besonders empfohlen wird die Boost-Bestrahlung für „jüngere Patientinnen“, da ein jüngeres Alter als unabhängiger Prognosefaktor für lokale Rezidive gilt (AGO Guidelines Breast, Version 2013).

Die Bestrahlung beginnt in der Regel einige Wochen nach der Tumorresektion wenn die Operationswunde weitgehend verheilt ist. Der Behandlungszeitraum erstreckt sich über mehrere Wochen, wobei fünfmal pro Woche bestrahlt wird. Pro Anwendung wird eine Dosis von 1,8 bis 2 Gray verabreicht, insgesamt wird eine Dosis von 50 Gray erreicht. Teilweise wird eine zusätzliche höhere Strahlendosis als Boost auf den Bereich des Tumorbetts appliziert.

1.1.6.3. Endokrine Therapie

Eine adjuvante medikamentöse Therapie ist bei Patientinnen mit einem rezeptorpositiven DCIS zu erwägen. In der Regel findet das Antiöstrogen Tamoxifen Anwendung. Für die in der vorliegenden Arbeit erfassten Patientinnen galt die Empfehlung, Tamoxifen in einer Dosierung von 20mg pro Tag über einen Zeitraum von fünf Jahren einzunehmen (Fisher et

al., 1999). Das Antiöstrogen führt zu einer kompetitiven Hemmung des Östrogenrezeptors, wodurch die stimulierende Wirkung des Hormons auf das Brustgewebe bzw. auf eventuell verbliebene Hormon-Rezeptor-positive Tumorzellen entfällt. Als gravierende Nebenwirkungen von Tamoxifen sind ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome, sowie thrombembolische Ereignisse beschrieben (Schmid, 2006, Howell et al., 2005). Aromataseinhibitoren wirken ebenfalls antihormonell, indem die periphere Umwandlung von Testosteron zu Östrogen unterbunden wird. Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten und doppelverblindeten IBIS-II-Studie sollen die Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile von Antiöstrogenen und Aromataseinhibitoren miteinander verglichen werden, diese Studie befindet sich allerdings noch in der Rekrutierungsphase (Quelle: www.ibis-trials.org, abgerufen Oktober 2014).

1.1.7. Prognose

Die Prognose eines DCIS und die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Rezidivs oder eines invasiven Karzinoms hängen vom histologischen Subtyp ab. So sind die höhergradigen in-situ Karzinome mit einer schlechteren Prognose verbunden als die besser differenzierten Läsionen. Das Vorhandensein von Komedonekrosen geht ebenfalls mit einer schlechteren Prognose einher (Lagios, 1995). Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert sind, sind Tumorgöße (größere Tumoren sind mit einer schlechteren Prognose behaftet), Resektionsrand (je kleiner der Resektionsrand, desto schlechter die Prognose) und Patientenalter (jüngere Patientinnen haben ein höheres Rezidivrisiko als ältere) (Lagios, 2002).

Auch der Rezeptorstatus beeinflusst die Prognose des DCIS, so haben rezeptorpositive Läsionen eine bessere Prognose als rezeptornegative.

Weitere Studien beschäftigen sich mit Biomarkern, die Hinweise auf das biologische Verhalten des DCIS liefern und somit bei der Prognoseabschätzung behilflich sein könnten. So wurde beispielsweise die Rolle der Proteine p53 und Ki67 in der Tumorgenese untersucht (Ravdin, 2002; Bundred, 2002).

1.2. Offene Fragen in der DCIS-Therapie

Mit der steigenden Zahl an neu diagnostizierten DCIS werden die behandelnden Ärzte und die Patientinnen vor die Herausforderung gestellt, für jeden Einzelfall die individuell am besten geeignete Therapie zu wählen. Dabei soll die Therapie mit dem höchsten Schutz vor einem Rezidiv oder einem invasiven Karzinom gleichzeitig so wenig invasiv und belastend wie möglich sein, um eine Übertherapie zu vermeiden. Folgende Fragen sind aktuell noch nicht, bzw. noch nicht ausreichend geklärt:

- Ist der Anstieg der DCIS-Inzidenz durch die häufigeren Mammographien und somit häufigere Detektion der Läsionen zu erklären oder gibt es einen tatsächlichen Inzidenzanstieg? Und wenn ja, wodurch wird dieser Anstieg bedingt?
- Welche Therapie kommt für welche Patientin in Frage, um eine optimale Balance zu finden zwischen Schutz vor Rezidiv und invasivem Karzinom auf der einen und Übertherapie auf der anderen Seite?
- Welche pathologischen und klinischen Parameter eignen sich am besten als Hilfe bei der Wahl der Therapie?
- Gibt es Patientinnen, deren Rezidivrisiko so gering ist, dass eine beobachtende Haltung („watchfull waiting“) ohne weitere Therapiemaßnahmen gerechtfertigt ist?
- Ist es möglich, zwischen dem Risiko für ein DCIS-Rezidiv und dem Risiko für ein invasives Karzinom zu unterscheiden?
- Bei welchen Patientinnen kann grundsätzlich auf eine adjuvante Radiatio verzichtet werden?
- Kann ein größerer freier Resektionsrand eine anschließende Radiatio überflüssig machen?
- Welche Frauen profitieren von einer adjuvanten medikamentösen Therapie? Ist jedes rezeptorpositive DCIS mit Tamoxifen zu therapieren?

1.3. Begründung des Forschungsvorhabens

Der durch das Mammographie-Screening bedingte Anstieg der DCIS-Diagnosen der letzten Jahre stellt eine medizinische Herausforderung dar. Neben der Möglichkeit, DCIS in einem frühen, prognostisch günstigen Stadium zu erkennen und erfolgreich zu therapieren, besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass eine Übertherapie durchgeführt wird oder nicht erkrankte Frauen durch falsch-positive Befunde einer nicht notwendigen Therapie unterzogen werden. Daher stellt das DCIS einen relevanten und aktuellen Forschungsgegenstand dar.

1.4. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an Hand der Daten aller Patientinnen, die in den Jahren 2000 bis 2007 in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, erstmalig an einem DCIS operiert wurden, folgende Fragestellungen zu untersuchen:

1. Welche rezidivfreie Zeit weist die untersuchte Gesamtkohorte erkrankter Frauen auf?
2. Existieren statistisch signifikante Korrelationen zwischen der rezidivfreien Zeit und
 - histo-pathologischen Variablen?
 - anamnestischen Variablen?
 - angewandten Therapiemaßnahmen?
3. Existieren statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den erhobenen histo-pathologischen, anamnestischen und therapeutischen Variablen?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkohorte

Die vorliegende Arbeit analysiert die Daten von allen Patientinnen, die in den Jahren 2000 bis 2007 an der Frauenklinik des UKSH Campus Kiel an einem duktalem Carcinoma-in-situ der Brust operiert wurden.

Einschlusskriterien waren:

- Erstdiagnose eines DCIS und
- Vorliegen eines reinen DCIS ohne Mikroinvasion.

Ausschlusskriterien waren:

- Rezidiv eines DCIS,
- Anteile einer Mikroinvasion und
- männliches Geschlecht

Die Klinikeinweisung der Patientinnen erfolgte entweder durch den betreuenden Frauenfacharzt auf Grund eines klinisch oder mammographisch auffälligen Befundes, oder es handelt sich um Frauen, deren DCIS im Rahmen des Programmes QuaMaDi Kiel (Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik) des Mammazentrums der Universitätsfrauenklinik diagnostiziert wurde. Bei dem Modellprojekt QuaMaDi handelt es sich um ein Verfahren, das es sich zum Ziel gesetzt hat, Mammakarzinome in frühen, prognostisch günstigen Stadien zu diagnostizieren. In vielen Regionen Schleswig-Holsteins werden seit 2001 Frauen bei Verdacht auf Mammakarzinom in einem zertifizierten Brustzentrum mammographiert und die Befunde nach dem Vier-Augen-Prinzip bewertet. Zwei Experten beurteilen die Befunde jeweils unabhängig voneinander, wenn ihre Bewertungen voneinander abweichen, wird noch eine dritte Expertenmeinung eingeholt um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen (Quelle: www.quamadi.de, abgerufen Februar 2014).

2.2. Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte händisch durch die Verfasserin aus den Dokumentationsunterlagen aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dem Institut für Pathologie des UKSH, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Direktor: Prof. Dr. Christoph Röcken), und der Klinik für Strahlentherapie des UKSH, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Direktor: Prof. Dr. Jürgen Dunst). Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel lag vor (AZ: D452/13). Zur Dokumentation verwendet wurde das Tabellen- und Kalkulationsprogramm Excel (Microsoft office, USA, 2007). Der Beginn des Beobachtungszeitraums wurde definiert als das individuelle erste Operationsdatum. Das Ende des Beobachtungszeitraums wurde auf den 31.08.2009 festgelegt, dieses Datum entspricht dem Versendedatum der Fragebögen.

Dem jeweiligen klinikeigenen Dokumentationssystem wurden folgende Patientendaten entnommen:

- Geburtsdatum
- Familienanamnese
- Menopausenstatus
- Erfolgte adjuvante Therapien (radiologisch oder medikamentös)
- Art und Dosis der Radiatio (Bestrahlungszeitraum, Gesamtdosis, Energie der Gesamtdosis, Einzeldosis, sowie gegebenenfalls Boostdosis und Energie der Boostdosis)
- OP-Datum
- OP-Art (Segmentektomie, Nachresektion bei zweizeitiger OP, Ablatio, Ablatio plus Sentinellymphonodektomie)

- Malignitätsgrad (low grade, intermediate grade, high grade)
- Tumorgroße
- Größe des tumorfreien Resektionsrands
- Hormonrezeptorstatus, Quantifizierung mittels eines immunreaktiven Scores von 1 bis 10 und dichotome Unterscheidung in Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor-Positivität

In den elektronischen Patientenakten nicht enthaltene Daten wurden den Archivunterlagen der jeweiligen Klinik entnommen. Einige Patientinnen haben auf Wunsch die Radiatio wohnortnah an einer anderen Klinik oder in einer radiologischen Praxis durchführen lassen; in diesen Fällen wurden die entsprechenden Bestrahlungsdaten nach Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen Behandler schriftlich erhoben und in die Datenbank eingepflegt.

Das Follow-Up wurde mittels eines standardisierten schriftlichen Fragebogens mit Anschreiben durchgeführt (Anlage 7.1). Folgende Informationen wurden mittels des Fragebogens für Patientinnen abgefragt:

- Name
- Geburtsdatum
- Alter bei Erstdiagnose
- Kontrazeptiva- und postmenopausale Hormoneinnahme (mit Art des jeweiligen Präparates und Dauer der Einnahme)
- Nikotinkonsum: Dauer, Intensität (in Packungen/Tag), Nikotinkonsum in der Vorgeschichte und aktueller Nikotinkonsum werden zusammengefasst zur „positiven Nikotinanamnese“

- Familien- und Eigenanamnese bezüglich maligner Erkrankungen, Vorkommen von Mammakarzinomfällen in der Verwandtschaft ersten und zweiten Grades
- Operationsart
- Postoperative Therapien (erneute Operation, Radiatio)
- regelmäßige Teilnahme an Nachsorgemammografien
- Auftreten eines Rezidivs des DCIS
- und Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms.

Auch an die behandelnden Frauenärzte wurde ein Fragebogen mit Anschreiben verschickt, der den letzten Arztkontakt und den Gesundheitszustand der Patientin erfragte (Anlage 7.2.). Mit dieser doppelten Kontaktaufnahme sollte eine möglichst hohe Rücklaufquote des Fragebogens erreicht werden. Folgende Informationen wurden mittels des Fragebogens für die behandelnden Frauenärzte abgefragt:

- Name der Patientin
- Zeitpunkt der letzten ärztlichen Konsultation
- Gesundheitsstatus der Patientin
- Auftreten eines Rezidivs eines DCIS
- Auftreten eines anderen Malignoms (falls zutreffend: Art des Malignoms)
- Patientinnenstatus: lebend / verstorben

Bei Patientinnen, die nicht auf den Fragebogen reagierten und auch nicht über den Frauenarzt zu erreichen waren, wurde eine telefonische Kontaktaufnahme unternommen.

Für alle 200 in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen wurde eine Anfrage an das Krebsregister Schleswig-Holstein geschickt. Hierbei wurde das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms abgefragt. Bei 25 der 200 Patientinnen war keine Erfassung des Gesundheitszustandes möglich, da der Fragebogen weder von der Patientin noch vom Frauenfacharzt beantwortet wurde. Somit wurde insgesamt eine Rückläuferquote von 87,5% erreicht.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten eines Rezidivs eines duktales Carcinoma-in-situ, bzw. das Auftreten eines invasiven Karzinoms definiert. Aufgrund der geringen Fallzahl werden diese beiden Endpunkte in der vorliegenden Studie zu einem „Ereignis“ zusammengefasst.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, USA). Durchgeführt wurde die Auswertung in Zusammenarbeit mit Dipl. Inform. Jürgen Hedderich (Institut für Medizinische Informatik und Statistik, UKSH, Campus Kiel, Christian Albrechts-Universität Kiel). Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach Kaplan Meyer berechnet. Zur Untersuchung des Zusammenhangs nominal verteilter Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Das einheitliche Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Bei normalverteilten Daten wurde das arithmetische Mittel kalkuliert, bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Median ermittelt. Bei multivariaten Analysen wurde der Alphafehler nach Bonferroni korrigiert.

3. Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Frage, ob die erhobenen histo-pathologischen, anamnestischen und therapeutischen Variablen in der untersuchten Kohorte Einfluss auf die rezidivfreie Zeit haben. Zudem wurde untersucht, ob statistisch signifikante Korrelationen zwischen der rezidivfreien Zeit und histo-pathologischen Variablen, anamnestischen Variablen und angewandten Therapiemaßnahmen bestehen.

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Anamnestische Variablen

3.1.1.1. Patientenalter

Der Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose der untersuchten Kohorte lag bei 58 Jahren (minimaler Wert: 35 Jahre, maximaler Wert: 83 Jahre). Zur besseren Auswertbarkeit der Daten wurde die Patientinnen altersbezogen in zwei Gruppen aufgeteilt, in eine Gruppe Patientinnen bis zum vollendeten 59. Lebensjahr und eine Gruppe Patientinnen mit 60 Lebensjahren oder älter. Diese Altersgrenze wurde gewählt, um sicher von einem postmenopausalen Status der Frauen in der höheren Altersgruppe ausgehen zu können, auch wenn dieser unten noch einmal explizit aufgeführt wird. 108 Patientinnen waren bei Erstdiagnose jünger als 60 Jahre (54% des Gesamtkollektivs), und 92 Patientinnen waren über 60 Jahre alt (46% des Gesamtkollektivs).

3.1.1.2. Menopausenstatus

Insgesamt 39 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose prämenopausal (19,5% des Gesamtkollektivs), 144 Patientinnen waren postmenopausal (72% des Gesamtkollektivs). Bei

17 Patientinnen fehlt die Angabe zum Menopausenstatus bei Erstdiagnose (8,5% des Gesamtkollektivs).

3.1.1.3. Hormonersatztherapie

Angaben zur Hormonersatztherapie liegen von 135 Patientinnen vor. Davon haben 58 Patientinnen eine Hormonersatztherapie durchgeführt (43%), 77 Patientinnen (57%) verneinten die Einnahme von Hormonpräparaten.

3.1.1.4. Einnahme hormonhaltiger Kontrazeptiva

Angaben zur Einnahme hormonhaltiger Kontrazeptiva liegen von 134 Patientinnen vor. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung führten von 134 Patientinnen lediglich 4 Patientinnen eine Empfängnisverhütung mit oralen Kontrazeptiva durch (2,9%).

3.1.1.5. Nikotinkonsum

Angaben zum Nikotinkonsum liegen von 137 Patientinnen vor. Nikotinkonsum gaben 49 Patientinnen (35,7%) an, 88 von 137 Patientinnen (64,3%) gaben an, nie geraucht zu haben.

3.1.1.6. Familienanamnese

Informationen bezüglich der Familienanamnese für DCIS konnten für 181 Patientinnen erhoben werden, von denen 95 (52,5%) eine negative Familienanamnese angaben, bei 86 Patientinnen (47,5%) lag eine positive Familienanamnese vor.

3.1.1.7. Jahr der Erstdiagnose

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose verteilt sich folgendermaßen auf die Jahrgänge (siehe Tabelle 3.1):

Jahr	Anzahl Patientinnen	(%) der Gesamtkohorte (n= 200)
2000	24	12,0
2001	25	12,5
2002	18	9,0
2003	24	12,0
2004	20	10,0
2005	21	10,5
2006	37	18,5
2007	31	15,5

Tabelle 3.1: Prozentuale Verteilung der Erstdiagnose auf die Jahrgänge 2000-2007

3.1.2. Pathologisch-histologische Variablen

3.1.2.1. Malignitätsgrad

Die Patientinnen wurden in eingeteilt in Subpopulationen in Abhängigkeit vom histologischen Schweregrad der Diagnose, siehe Tabelle 3.2.

Histologischer Schweregrad	Patientinnen (n)	(%) der Gesamtkohorte
Low grade DCIS	51	25,5
Intermediate DCIS	88	44
High grade DCIS	61	30,5

Tabelle 3.2: Prozentuale Verteilung des Malignitätsgrads in der Kohorte

3.1.2.2. Tumorgroße

Die Größe der Tumoren befindet sich in einer Spannbreite zwischen 0,1 mm und 12 mm, die Auswertung erfolgte in fünf Gruppen. Zwischen 0,1 cm und 0,49 cm liegen mit 39 Fällen 19,5% der Kohorte, zwischen 0,5 cm und 0,99 cm liegen 49 Fälle (24,5%), eine Tumorgroße

zwischen 1 cm und 1,99 cm liegt bei 27,5% der Kohorte (55 Fälle) vor, eine Tumorgöße zwischen 2cm und 4,99 cm weisen 20,5% der Kohorte (41 Fälle) auf. Größer als 5 cm sind mit 8 Tumoren 4% der Kohorte. Da diese sehr geringe Fallzahl keine aussagekräftige Auswertung der Untergruppen zulässt, wurden letztere beide Gruppen zu einer Gruppe mit der Tumorgöße >2 cm zusammengefasst, die somit 49 Fälle (24,5%) beinhaltet (siehe Abbildung 3.1). Von insgesamt acht Patientinnen waren in Bezug auf die Tumorgöße keine Daten zu erheben.

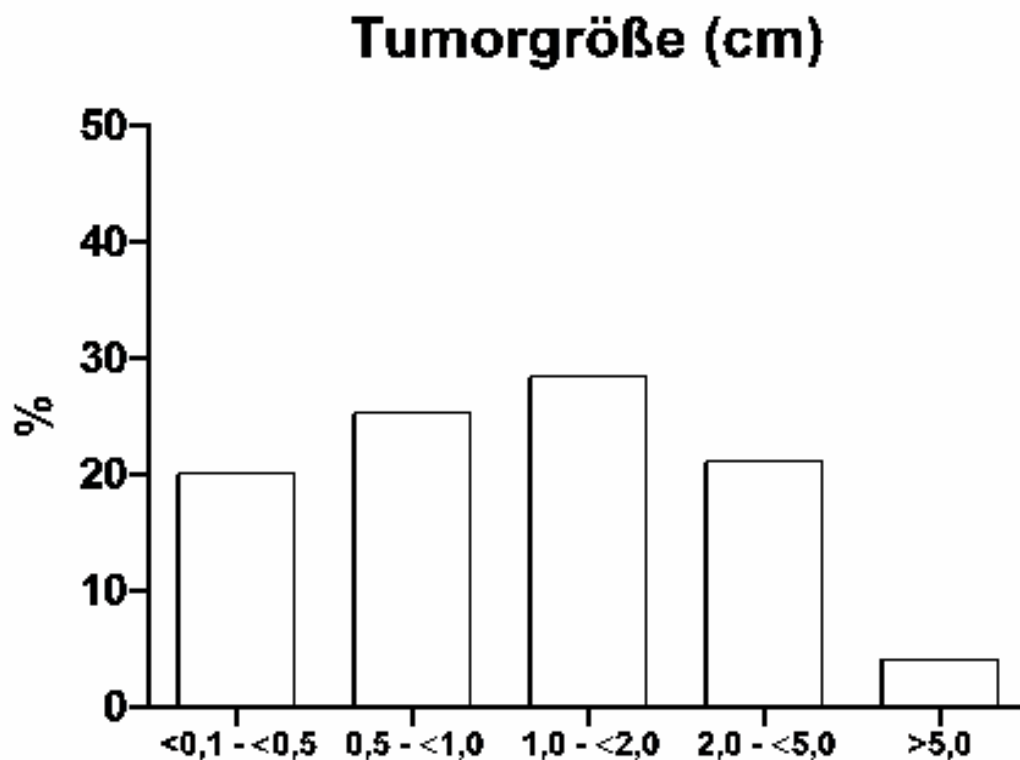


Abbildung 3.1.: Verteilung der Tumorgöße in der Kohorte

In dem vorliegenden Kollektiv werden nach Größe des tumorfreien Resektionsrandes drei Gruppen unterschieden: tumorfreier Rand <5 mm, Rand von 5-10 mm und Rand >10 mm. Für 11 Patientinnen liegen keine Informationen über den Resektionsrand vor, somit wurden 189 Fälle in die Auswertung einbezogen. Eine Läsion, die weniger als 5 mm im Gesunden entfernt wurde, liegt bei 79 von 189 Patientinnen vor (41,8%), einen tumorfreien Rand von einer Größe zwischen 5 und 10 mm weisen 31 von 189 Fällen auf (16,4%), ein mit >10 mm relativ großer Resektionsrand liegt ebenfalls bei 79 Patientinnen vor (41,8%).

3.1.2.4. Hormonrezeptorstatus

Als weiterer histologischer Parameter wurde der Rezeptorstatus der Tumoren erfasst. In die Auswertung einbezogen wurden 138 Fälle, über die Informationen bezüglich des Rezeptorstatus vorlagen. Von 138 Fällen sind die Tumoren in 112 Fällen Östrogenrezeptor-positiv (81,2%) und in 94 Fällen (68,2%) Progesteronrezeptor-positiv. Östrogenrezeptor-negativ sind dementsprechend 26 Fälle der Tumoren (18,8%), und Progesteronrezeptor-negativ 44 Fälle (31,8%).

3.1.3. Durchgeführte therapeutische Maßnahmen

3.1.3.1. Operative Therapie

Bei der Auswertung der erfolgten operativen Therapie wurde unterschieden zwischen einer primär durchgeführten Ablatio sowie einer Segmentresektion. Zudem wurden eventuelle Folgeeingriffe berücksichtigt, wobei ebenfalls zwischen Ablatio und Nachresektion im Sinne einer brusterhaltenden Therapie unterschieden wurde. Eine Segmentresektion war in 177 von 200 Fällen das primäre Verfahren der Wahl (88,5%), die übrigen 20 Patientinnen (10%) wurden bereits im ersten Eingriff abladiert. 88 der 200 Patientinnen wurden im Verlauf ein weiteres Mal operiert (44%), bei diesen Zweiteingriffen wurden weitere 25 Frauen (28,4% der Nachoperierten) abladiert. Eine brusterhaltende Nachresektion wurde in 63 Fällen durchgeführt (71,5% von 88). Bei 5 Patientinnen (2,5% der Kohorte) fand auch eine dritte Operation statt, alle 5 Eingriffe waren Ablationen, so dass insgesamt 50 Frauen (25% des Gesamtkollektivs) abladiert wurden.

3.1.3.2. Adjuvante medikamentöse Therapie

Eine adjuvante medikamentöse Therapie wurde in der Kohorte in 97 Fällen eingenommen (48,5%). 82 der Patientinnen (84,5%) führten eine antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) durch, 15,5% (15 Patientinnen) nahmen einen Aromataseinhibitor wie

Anastrozol (Arimidex®) ein. Dieses erfolgte im Rahmen der in der Einleitung erwähnten IBIS-II-Studie. 62 Patientinnen führten keinerlei medikamentöse Therapie durch. Bei 41 Patientinnen liegen keine Angaben vor.

3.1.3.3. Postoperative Radiatio

Von den 200 eingeschlossenen Patientinnen wurde bei 80 Patientinnen eine postoperative Radiatio durchgeführt (41% der Gesamtkohorte), 115 Frauen (58,9%) haben keine Radiatio erhalten und bei 5 Patientinnen fehlen Angaben zur Radiatio (siehe Abbildung 3.2).

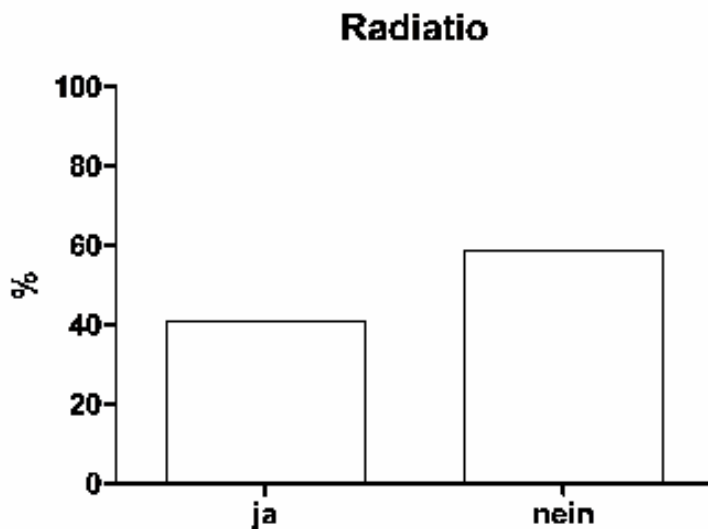


Abbildung 3.2: Anteil einer durchgeführten Radiatio in der Kohorte

3.2. Auftreten des primären Endpunktes

Ein „Ereignis“ trat im Nachbeobachtungszeitraum mit 25 Fällen bei 12,5% der Patientinnen auf (siehe Abbildung 3.3).

Status des letzten Follow-Up

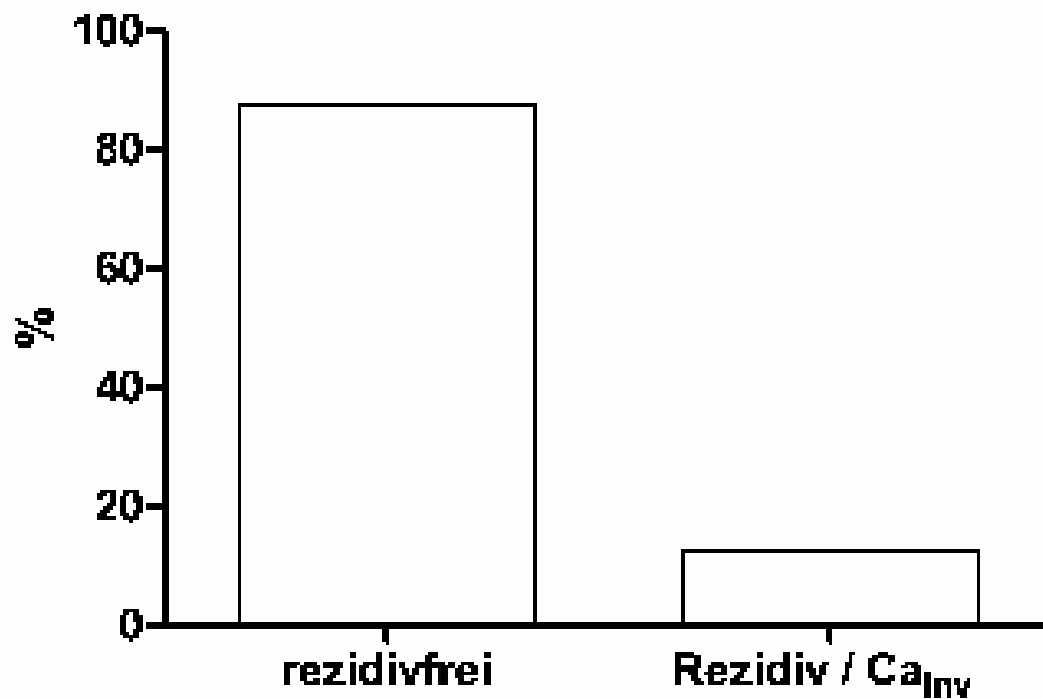


Abbildung 3.3: Rezidivfreiheit beim zuletzt durchgeführten Follow-Up

3.3. Mittlere rezidivfreie Zeit für die Gesamtkohorte

Die mittlere rezidivfreie Zeit beträgt im vorliegenden Kollektiv 108 Monate (95%-Konfidenzintervall: 103 Monaten - 115 Monaten; siehe Abbildung 3.4).

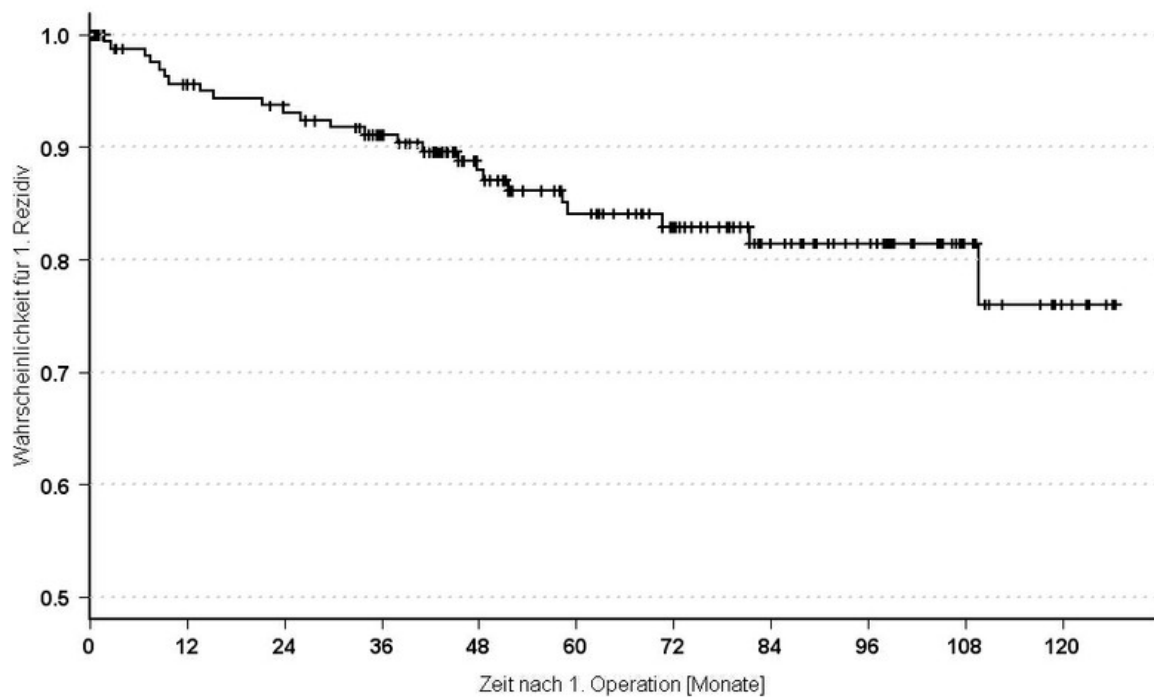


Abbildung 3.4: Mittlere rezidivfreie Zeit für die gesamte Kohorte

3.4. Korrelation mit der rezidivfreien Zeit

3.4.1. Pathologisch-histologische Variablen in Korrelation mit der rezidivfreien Zeit

3.4.1.1. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad

Die mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des DCIS beträgt für Patientinnen der Diagnosegruppe

- „low grade“ 115 Monate (95%-Konfidenzintervall: 106 Monate - 125 Monate, bei einer Rezidivrate von 7,8% [4 von 51]),

- „intermediate grade“ 110 Monate (95%-Konfidenzintervall: 101 Monate - 118 Monate, bei einer Rezidivrate von 13,7% [12 von 88]),
- „high grade“-Gruppe 93 Monate (95%-Konfidenzintervall: 79 Monate -108 Monate, bei einer Rezidivrate von 14,8% [9 von 61]).

Im log-rank-Summentest ergab sich hierbei ein p-Wert von 0.110 für die Testung auf Gleichheit bei der Verteilung der rezidivfreien Zeit zwischen den verschiedenen Malignitätsgraden (siehe Abbildung 3.5) und somit ein leichter Trend hin zu einem Vorteil in Hinsicht auf die rezidivfreie Zeit bei Patientinnen, die an einem „low-grade“-DCIS erkrankten.

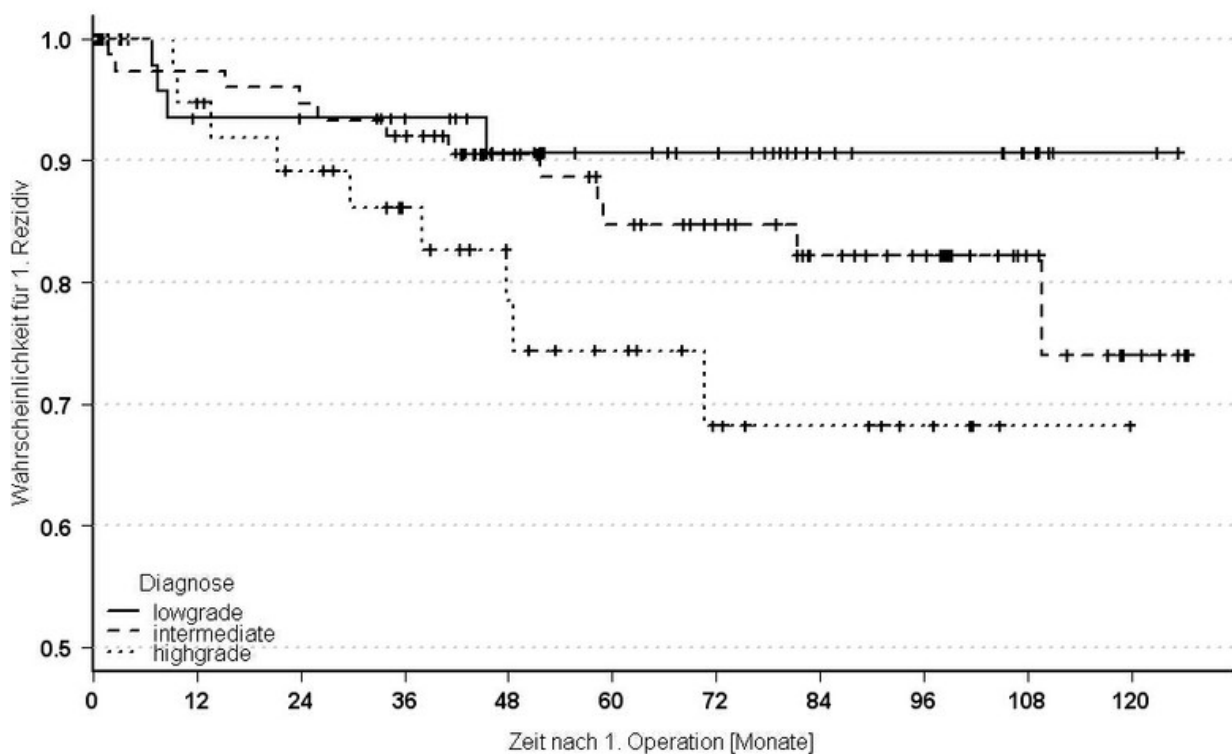


Abbildung 3.5: Rezidivraten nach Malignitätsgrad

3.4.1.2. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit von Tumorgröße, tumorfreiem Resektionsrand und Hormonrezeptorstatus

In der untersuchten Gesamtkohorte zeigte sich bei den pathologisch-histologischen Variablen Tumorgröße ($p=0,690$ im log-rank-Summentest), tumorfreier Resektionsrand ($p=0,271$), Östrogen- ($p=0,388$) und Progesteronrezeptorstatus ($p=0,882$) kein statistisch signifikanter Einfluss auf den primären Endpunkt.

3.4.2. Anamnestiche Variablen in Korrelation mit der rezidivfreien Zeit

3.4.2.1. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Die Testung mittels log-rank-Summentest ergab bei der Variablen „Menopausenstatus“ eine statistisch signifikant ($p=0,008$) längere rezidivfreie Zeit bei den Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in der Postmenopause befanden.

	Gesamtzahl	mit Rezidiv	Rezidivfrei	Rezidivrate in %
Prämenopausal	39	9	30	23
Postmenopausal	144	14	130	9,7
Gesamt	183	23	160	12,5

Tabelle 3.3: Rezidivrate in Abhängigkeit vom Menopausenstatus für $n=183$

3.4.2.2. Mittlere rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit von Alter, Familienanamnese, adjuvanter medikamentöser Therapie, Hormonersatztherapie, Nikotinkonsum und Radiatio

In der untersuchten Gesamtkohorte zeigte sich bei den übrigen Variablen Alter ($p=0,278$ im log-rank-Summentest), Familienanamnese ($p=0,706$), adjuvante medikamentöse Therapie ($p=0,635$), Hormonersatztherapie ($p=0,989$), Nikotinkonsum ($p=0,201$) und Radiatio ($p=0,989$) kein statistisch signifikanter Einfluss auf den primären Endpunkt.

3.5. Bivariate Analysen

Zusätzlich wurde untersucht, ob pathologisch-histologische Parameter und anamnestiche Parameter miteinander korrelieren. Auch wurden therapeutische Maßnahmen in Korrelation mit Patienten- und Tumorparametern gebracht, wodurch ein möglicher Zusammenhang zwischen den genannten Parametern und der Entscheidung für bestimmte Therapieoptionen

untersucht wurde. Nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wurde hier ein p-Wert von $< 0,003$ festgelegt.

3.5.1. Malignitätsgrad

3.5.1.1. Tumorgroße

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Größe eines exzidierten Tumors und seinem Malignitätsgrad besteht, die Verteilungen in die einzelnen Subgruppen sind untenstehender Tabelle zu entnehmen:

	<0,5cm	0,5-0,99cm	1,0-1,99cm	>2,0cm	Gesamt
Low grade	15	19	13	2	49
Intermediate	21	19	26	21	87
High grade	5	11	16	26	58
Gesamt	41	49	55	49	194

Tabelle 3.4: Zusammenhang von Diagnose und Tumorgroße

Um angesichts der geringen Fallzahl ein aussagekräftigeres Ergebnis erzielen zu können, wurden die genannten Größen zu den Gruppen $\leq 2\text{cm}$ und $>2\text{cm}$ zusammengefasst.

Dabei zeigt sich für die low grade-Läsionen eine Größenverteilung wie folgt:

$\leq 2\text{cm}$: 95% (47 von 49), $>2\text{cm}$: 5% (2 von 49)

Die intermediate-grade-Läsionen verteilen sich folgendermaßen:

$\leq 2\text{cm}$: 75,8% (66 von 87), $>2\text{cm}$: 24,2% (21 von 87)

Die als high-grade eingestuft Läsionen verteilen sich wie folgt:

$\leq 2\text{cm}$: 55,1% (32 von 58), $>2\text{cm}$: 44,9% (26 von 58)

Größere Tumoren sind also in der untersuchten Gesamtkohorte statistisch hochsignifikant häufiger mit einem höheren Malignitätsgrad verbunden sind als kleinere Tumoren. Der p-Wert beträgt hier $<0,0001$.

3.5.1.2. Hormonrezeptorstatus

Es wurde getestet, ob der Rezeptorstatus der Tumoren in Zusammenhang mit ihrem Malignitätsgrad steht.

Für den Östrogenrezeptorstatus ergibt sich in Abhängigkeit von der Diagnose folgende prozentuale Verteilung:

- Low grade: ER(+): 93,5% (29 von 31), ER(-): 6,5% (2 von 31)
- Intermediate grade: ER(+): 91,2% (52 von 57), ER(-): 8,8% (5 von 57)
- High grade: ER(+): 38% (19 von 50), ER(-): 62% (31 von 50)

Für den Progesteronrezeptor ergibt sich in Abhängigkeit von der Diagnose folgende prozentuale Verteilung:

- Low grade: PR(+): 84,3% (27 von 32), PR(-): 15,7% (5 von 32)
- Intermediate grade: PR(+): 78,9% (45 von 57%), PR(-): 21,1% (12 von 57)
- High grade: PR(+): 44% (22 von 50), PR(-): 66% (28 von 50)

Es lassen sich also höhere Anteile an rezeptorpositiven Tumoren bei niedriggradigen Tumoren als bei hochgradigen Tumoren nachweisen. Dieser Zusammenhang ist mit p-Werten von jeweils $<0,0001$ sowohl für Östrogen- (LR:18,435) als auch für Progesteronrezeptorstatus (LR: 20,044) hochsignifikant.

3.5.2. Radiatio

Im Rahmen der Datenauswertung wurde auch geprüft, ob es Interaktionen gibt zwischen einer durchgeführten Strahlentherapie und einzelnen Patienten- oder Tumorparametern. Diese Zusammenhänge könnten Hinweise darauf geben welche Patientensubgruppe favorisierte Kandidaten für eine adjuvante Radiatio beim DCIS beinhaltet.

3.5.2.1. Adjuvante medikamentöse Therapie

Es wurde untersucht, ob die Anwendung verschiedener adjuvanter Therapieoptionen (Radiatio und medikamentöse/endokrine Therapie) miteinander in Zusammenhang zu bringen ist.

Wenn man die Therapie mit Aromataseinhibitoren und mit Antiöstrogenen zusammenfasst zu „adjuvante medikamentöse Therapie“ zeigt sich folgende Verteilung in der Vier-Felder-Tafel:

	Medikamentöse Therapie	Keine Medikamentöse Therapie	Gesamt
Radiatio	58	14	72
Keine Radiatio	38	48	86
Gesamt	96	62	

Tabelle 3.5: Korrelation der Therapieoptionen Radiatio und medikamentöse endokrine Therapie

Mit einem p-Wert $<0,0001$ (LR: 29,517) zeigt sich in der statistischen Auswertung hochsignifikant, dass die Patientinnen, die postoperativ eine Strahlentherapie erhielten, auch häufiger eine adjuvante medikamentöse Therapie einnahmen.

3.5.3. Alter

Im Rahmen der Datenauswertung wurde auch geprüft, ob es Interaktionen gibt zwischen dem Alter und anderen Patienten- oder Tumorparametern.

3.5.3.1. Adjuvante medikamentöse Therapie

Jüngere Patientinnen nahmen signifikant häufiger eine adjuvante medikamentöse Therapie ein. Dieser Zusammenhang ist mit einem p-Wert von 0,002 (LR: 10,563) signifikant.

3.5.3.2. Nikotinkonsum

Jüngere Patientinnen wiesen statistisch signifikant häufiger eine positive Nikotinanamnese auf als ältere Patientinnen, p-Wert 0,026 (LR: 5,128).

3.6. Risikoreduktion durch therapeutische Maßnahmen

Die oben genannte Kombination der therapeutischen Maßnahmen wirft die Frage auf, ob und in welchem Ausmaß das Rezidivrisiko durch die jeweiligen Interventionen gesenkt werden konnte.

In der Gruppe der bestrahlten Patientinnen beträgt die Rezidivrate 4,6%, bei den nicht-bestrahlten Frauen hingegen 7,7%. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3,1% durch postoperative Radiatio.

Weniger eindeutig ist der Effekt der adjuvanten endokrinen Therapie in der untersuchten Kohorte. Die Rezidivrate bei Patientinnen, die eine endokrine Therapie durchführten (Aromataseinhibitor und Antiöstrogen zusammengefasst) betrug 6,2%, ohne endokrine Therapie lag sie bei 4,4%. Folglich ist der Effekt negativ, die absolute Risikoreduktion beträgt -1,8%. Auch der Effekt einer kombinierten adjuvanten Therapie (Radiatio plus endokrine Therapie) wurde untersucht und es konnte ein deutlicher Benefit gezeigt werden. 52

Patientinnen erhielten eine Radiatio plus endokriner Therapie, von ihnen erlitten 4 Patientinnen ein Rezidiv, was einer Rate von 2% (bezogen auf die Gesamtkohorte) entspricht. Unter den übrigen Patientinnen, die diese Therapiekombination nicht erhielten (also entweder nur Radiatio, nur endokrine Therapie oder keine der beiden Maßnahmen), betrug die Rezidivrate 10,5%. Durch Kombination von Radiatio und endokriner Therapie konnte in unserer Kohorte somit eine absolute Risikoreduktion von 8,5% erreicht werden.

4. Diskussion

In der untersuchten Kohorte befinden sich 200 Patientinnen, die in den Jahren 2000 bis 2007 die Erstdiagnose eines reinen DCIS gestellt bekamen und in der Frauenklinik des UKSH Kiel operiert wurden. Im Nachbeobachtungszeitraum kam es bei 12,5 % (n=25) der 200 Patientinnen zu einem DCIS-Rezidiv oder einem invasiven Karzinom (siehe Abbildung 3.3). Ein Einfluss auf die rezidivfreie Zeit konnte für die untersuchten anamnestischen Variablen Alter, Familienanamnese, adjuvante medikamentöse Therapie und Nikotinkonsum nicht nachgewiesen werden. Auch die untersuchten histo-pathologischen Variablen Tumorgröße, Resektionsrand und Hormonrezeptorstatus korrelierten nicht mit der rezidivfreien Zeit. Der Einfluss des Malignitätsgrades auf die rezidivfreie Zeit zeigte einen leichten Trend zu einer längeren rezidivfreien Zeit bei den Frauen, die an einem niedriger malignen Tumor erkrankten. In unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass der Einfluss des Menopausenstatus auf das rezidivfreie Überleben eine statistisch hochsignifikante Korrelation aufweist. Therapeutische Maßnahmen wie medikamentöse endokrine Therapie und postoperative Radiatio zeigten in der untersuchten Kohorte keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Mittels bivariater Analysen wurde auf Korrelationen zwischen anamnestischen, histo-pathologischen Parameter und therapeutischen Maßnahmen untersucht. Statistisch signifikant war der Zusammenhang zwischen Malignitätsgrad und Tumorgröße. So waren hochmaligne DCIS statistisch signifikant größer als niedrigmaligne DCIS. Die niedrigmalignen DCIS waren ebenfalls signifikant häufiger hormonrezeptorpositiv als hochmaligne DCIS. Patientinnen, die eine postoperative Radiatio durchführten, nahmen signifikant häufiger auch eine medikamentöse endokrine Therapie ein als Patientinnen, die keine Radiatio erhielten. Signifikant war ebenso der Zusammenhang zwischen jungem Patientinnenalter und der Einnahme einer medikamentösen Therapie.

Die übrigen untersuchten Variablen zeigten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen anamnestischen, histo-pathologischen Parametern und therapeutischen Maßnahmen.

4.1. Postoperative Radiatio des DCIS

In der untersuchten Kohorte zeigte sich kein Einfluss einer postoperativen Strahlentherapie auf das rezidivfreie Überleben. In vorangehenden Untersuchungen konnte dieser jedoch durchaus gezeigt werden. Bislang haben vier große randomisierte prospektive Studien die Bedeutung einer adjuvanten Radiatio beim reinen DCIS untersucht. Die erste Studie zu dieser Fragestellung war eine Untersuchung des National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), einem Zusammenschluss amerikanischer Wissenschaftler zur Durchführung klinischer Studien in der Krebsforschung. Im Protokoll B-17 wurden im Zeitraum von 1985 bis 1990 818 Patientinnen unter Berücksichtigung bestimmter Patienten- und Tumorparameter in zwei Studienarme randomisiert. Eine Gruppe erhielt nach der Lumpektomie eine adjuvante Strahlentherapie, die andere Gruppe wurde postoperativ keiner weiteren Behandlung unterzogen. Die ersten Ergebnisse nach acht Jahren zeigten in der bestrahlten Gruppe eine Inzidenz von DCIS-Rezidiven von 8,2% (gegenüber 13,4% in der nicht bestrahlten Gruppe) und eine Inzidenz von invasiven Karzinomen von 3,9% (gegenüber 13,4%). Auf das Gesamtüberleben konnte kein Einfluss gezeigt werden (Fisher et al., 1998). Diese Ergebnisse wurden in einem neuen Langzeit-Follow-up dreizehn Jahre später bestätigt (Wapnir et al., 2011).

Auch eine europäische Forschergruppe setzte sich mit der Frage nach einer adjuvanten Radiatio des DCIS auseinander. Im Protokoll 10853 der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) wurde eine ebenfalls prospektiv randomisierte klinische Studie durchgeführt. Von 1986 bis 1996 wurden 1010 DCIS-Patientinnen in zwei therapeutische Arme randomisiert, analog zum Vorgehen der NSABP-Studie wurden alle Frauen brusterhaltend operiert und teilweise adjuvant bestrahlt (Julien et al., 2000). Die Ergebnisse entsprechen denen des NSABP weitgehend. Nach vier Jahren konnte eine Risikoreduktion für DCIS-Rezidive in der Radiatio-Gruppe um 35% und eine Risikoreduktion für invasive Karzinome um 40% gezeigt werden. Nach 10 Jahren Nachbeobachtung war der Benefit durch die Bestrahlung sogar noch ausgeprägter: das Risiko wurde um 48% (für Rezidive) und 42% (für invasive Karzinome) gesenkt (Bijker et al., 2006). Dieser Unterschied ist vermutlich dadurch begründet, dass ein Großteil der Ereignisse in den ersten Jahren nach der Operation eintritt. Ebenso wie bei Fisher et al. konnte in der EORTC-Studie kein Einfluss der Radiatio auf das Gesamtüberleben dargestellt werden.

Als dritte prospektiv randomisierte Studie ist die von Houghton et al. 2003 publizierte Untersuchung des UKCCCR (UK coordinating Committee on Cancer Research) zu nennen. Die Wissenschaftler aus Großbritannien, Neuseeland und Australien wählten ein 2x2 faktorielles Studiendesign und randomisierten zwischen 1990 und 1998 eine Zahl von 1701 DCIS-Patientinnen in vier Therapiegruppen. Alle Patientinnen waren brusterhaltend operiert worden und erhielten anschließend eine adjuvante Strahlentherapie, eine systemische Therapie mit Tamoxifen, beide, oder aber keine der Maßnahmen. Tamoxifen zeigte keinen Einfluss auf die Rate an invasiven Karzinomen, die Inzidenz von DCIS-Rezidiven wurde um 26% gesenkt. Durch Strahlentherapie wurde die Inzidenz von invasiven Karzinomen um 64% gesenkt und die Inzidenz von DCIS-Rezidiven um 55%. Die Kombination aus Tamoxifen und Radiatio ließ keinen weiteren Benefit für die Patientinnen erkennen.

Die vierte prospektiv randomisierte Studie zu dieser Fragestellung stammt aus Schweden. Zwischen 1987 und 1999 wurden 1046 DCIS-Patientinnen nach erfolgter Lumpektomie entweder einer Radiatio unterzogen oder keiner weiteren Therapie zugeführt. Holmberg et al. publizierten 2006 die ersten Ergebnisse und zeigten eine Inzidenz von Gesamtereignissen von 7% in der Radiatio-Gruppe und von 22% bei den nicht bestrahlten Patientinnen. Dabei unterschieden sich reine DCIS-Rezidive und invasive Karzinome nicht in der Häufigkeit ihres Auftretens. In Analogie zu den drei anderen prospektiven Studien zeigte sich kein Einfluss der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben.

Zusammenfassend kamen alle vier prospektiven Studien zu dem Ergebnis, dass durch eine adjuvante Radiatio beim DCIS das Lokalrezidivrisiko (DCIS-Rezidiv und invasives Karzinom zusammengefasst) um 50-60% gesenkt wird (siehe Tabelle 4.1). Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben durch Radiatio konnte in keiner der Studien gezeigt werden.

<i>Studie</i>	<i>Patienten- Anzahl</i>	<i>Follow up (Jahre)</i>	<i>Ipsilat. Rezidive % BET ohne RT</i>	<i>Ipsilat. Rezidive % BET mit RT</i>	<i>Abfall durch RT (%)</i>	<i>Gesamt- überleben (%)</i>
NSABP B-17 (Wapnir et al.)	813	> 12	32,9	15,8	52	96
EORTC 10853 (Bijker et al.)	1010	10,5	26	15	42	97
SweDCIS (Holmberg et al.)	1046	8	32	16	50	k.A.
UKCCCR/ANZ Trial (Houghton et al.)	1030	4,4	13,6	5,6	59	k.A.

Tabelle 4.1: Vergleich prospektiver randomisierter Studienergebnisse (modifiziert nach Solin, 2010; Newman, 2010)

Auch verschiedene retrospektive Analysen kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (Silverstein et al., 1999, Cutuliet al., 2002, Solin et al., 2005).

4.2. Adjuvante endokrine Therapie

Ein weiteres adjuvantes Therapieprinzip beim DCIS ist eine endokrine medikamentöse Therapie. In der untersuchten Kohorte erhielten 82 Frauen Tamoxifen, 15 Frauen Anastrozol, 62 Frauen keine medikamentöse Therapie und für 42 Frauen war nicht bekannt, ob eine adjuvante endokrine Therapie durchgeführt worden war oder nicht. Die mittlere rezidivfreie Zeit unterschied sich in der Tamoxifen-Gruppe unwesentlich von der Medikamenten-negativen Gruppe (108 vs. 109 Monate), überraschend war die mit 79 Monaten auffallend kurze rezidivfreie Zeit in der Gruppe der Patientinnen, die einen Aromataseinhibitor eingenommen hatten. Dieser Unterschied ist am ehesten durch die zu geringe Fallzahl

bedingt. Betrachtet man die eingetretenen Ereignisse in Abhängigkeit von einer durchgeführten medikamentösen Therapie (die zusätzlich zu einer Radiatio durchgeführt wurde), so zeigen sich die Rezidivraten wie folgt:

- Keine medikamentöse Therapie: Rezidivrate von 11,3%
- Aromataseinhibitor: Rezidivrate von 13,3%
- Östrogenrezeptorblock: Rezidivrate von 9,8%

Fasst man die beiden Medikamentengruppen zusammen, ergibt sich eine Rezidivrate von 10,3%, die somit auch nur marginal unter der der Medikamenten-negativen Gruppe liegt.

Untersucht man den Zeitpunkt, zu dem ein Rezidiv auftrat, so war dies in der Gruppe ohne adjuvante medikamentöse Therapie allerdings deutlich früher, hier betrug die durchschnittliche Latenz des Lokalrezidivs zur Erstdiagnose:

- bei keiner medikamentöse Therapie: 25 Monate,
- bei Einnahme eines Aromataseinhibitors: 53 Monate,
- bei Einnahme eines Östrogenrezeptorinhibitors: 42 Monate,
- und in der gesamten Gruppe mit Einnahme einer adjuvanten medikamentösen Therapie insgesamt: 44 Monate.

Patientinnen, die eine adjuvante medikamentöse Therapie durchführten, entwickelten deutlich später ein Lokalrezidiv als Frauen ohne adjuvante medikamentöse Therapie. Dies gilt auch im Vergleich zu dem späteren durchschnittlichen Rezidivzeitpunkt aller Patientinnen (32 Monate). Hier muss jedoch auf die geringe Ereignisrate hingewiesen werden, die eine valide Aussage unmöglich macht, so entwickelten in der Aromataseinhibitor-Gruppe gerade einmal zwei Patientinnen ein Lokalrezidiv.

Diese Hauptlimitation unserer monozentrischen, retrospektiven Analyse führen wieder zu der Frage, welcher Einfluss einer medikamentösen Therapie in großen prospektiven Studien gezeigt werden konnte.

Zwei der vier großen prospektiven Studien, die den Einfluss der Radiatio beim DCIS untersuchten, berücksichtigten auch den Einsatz einer medikamentösen Therapie in ihrer Analyse. Das Protokoll B-24 des NSABP randomisierte 1804 Frauen prospektiv in zwei Behandlungsgruppen: Lumpektomie plus Radiatio plus Tamoxifen und Lumpektomie plus Radiatio plus Placebo (Fisher et al., 1999). In ersterer Gruppe wurde eine Lokalrezidivrate von 8,2% nach fünf Jahren beschrieben, in der Placebo-Gruppe waren es 13,4%. Die Risikoreduktion durch zusätzliche Tamoxifen-Gabe ist statistisch signifikant. Auch in der UKCCCR-Studie (Houghton et al., 2003) konnte durch Tamoxifen eine Reduktion der DCIS-Rezidive, nicht jedoch der invasiven Karzinome gezeigt werden.

Auch die IBIS-Studien (International Breast Cancer Intervention Studies) untersuchen den Nutzen einer endokrinen Therapie zur Rezidiv- oder auch Primärprävention des Mammakarzinoms. Die German Breast Group (GBG), eine Forschungsgruppe zur Durchführung von Studien zur Therapie des Mammakarzinoms, untersucht im Rahmen der IBIS-II-Studie den Einsatz endokriner Therapien beim DCIS und vergleicht hierbei Tamoxifen und Anastrozol. In einem randomisierten doppelblinden Studiendesign wird der Einsatz von Tamoxifen und Anastrozol bei brusterhaltend therapierten DCIS-Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren untersucht. Weltweit wurden 2900 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die über einen Zeitraum von fünf Jahren entweder täglich 20mg Tamoxifen plus ein Anastrozol-Placebo oder 1mg Anastrozol und ein Tamoxifen-Placebo einnehmen werden. Studienziele sind die Vermeidung ipsi- und kontralateraler DCIS-Rezidive sowie der Vergleich der Nebenwirkungslast beider Präparate. Auch das Auftreten invasiver Mammakarzinome und die Mortalität derselben unter bzw. nach Abschluss der endokrinen Therapie werden als Studienziele deklariert. Bis zum 31.01.2012 wurden 2900 Patientinnen weltweit, darunter 779 Patientinnen aus Deutschland in das IBIS-II-DCIS-Programm aufgenommen, derzeit läuft die Studie und Ergebnisse bleiben abzuwarten.

Die anderen IBIS-Studien untersuchen zwar Fragestellungen, die sich nicht auf das DCIS speziell sondern auf das invasive Mammakarzinom beziehen, sie sollen aber dennoch hier kurz aufgeführt werden. Die IBIS-I untersuchte den Nutzen von Tamoxifen zur Mammakarzinom-Prävention in einem Hochrisiko-Kollektiv. Es konnte gezeigt werden, dass die Mammakarzinom-Inzidenz um ein Drittel reduziert wurde (Cuzick et al., 2001).

Allerdings wurden teilweise nicht unerhebliche Nebenwirkungen durch die Einnahme von Tamoxifen beschrieben (siehe unten). Die ATAC-Studie (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) untersuchte den präventiven Nutzen von Tamoxifen und Arimidex bei postmenopausalen Frauen nach operativer Entfernung eines frühen Mammakarzinoms (Howell et al., 2005). Hierbei fiel auf, dass Anastrozol das Risiko für das Auftreten eines kontralateralen Karzinoms deutlicher senkte als Tamoxifen. Folglich stellte sich die Frage, inwiefern Anastrozol das Karzinom-Risiko in einem Kollektiv senken könnte, das noch nicht erkrankt, jedoch mit einem hohen Risiko belastet ist. Diesen Nutzen untersucht die IBIS-II in einem doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studiendesign. Knapp 4000 postmenopausale Frauen erhielten über einen Zeitraum von 5 Jahren täglich entweder 1g Anastrozol oder ein Placebo. Im Dezember 2013 wurden erste Ergebnisse publiziert, die zeigten, dass durch Anastrozol das Risiko für ein invasives Karzinom um 53% gesenkt werden konnte (Cuzick et al., 2013). Im Januar 2017 ist der fünfjährige Nachbeobachtungszeitraum für alle Frauen abgeschlossen, dann wird mit weiteren Ergebnissen zu rechnen sein.

Wie oben bereits erwähnt ist die Einnahme von Tamoxifen mit unterschiedlich schweren Nebenwirkungen verbunden. Häufig werden Nebenwirkungen beschrieben, die durch die Hormonwirkung zu erklären sind, wie Hitzewallungen und Zyklusstörungen, diese sind zwar ungefährlich, für die Betroffenen jedoch so belastend, dass sie zum Therapieabbruch führen können. Gravierender sind proliferative Effekte des Tamoxifens auf das Endometrium. Histologisch handelt es sich um einfache oder komplexe Hyperplasien, Polypen, in seltenen Fällen aber auch um Endometriumkarzinome (Schmid, 2006). Das relative Risiko nach 5 Jahren Tamoxifeneinnahme innerhalb von 15 Jahren ein Endometriumkarzinom zu entwickeln wird mit 2-3% beziffert (Davies et al., 2011). Die ATLAS-Studie (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) untersuchte zusätzlichen Nutzen sowie Risikofaktoren einer Tamoxifeneinnahme über zehn vs fünf Jahre. Es wird eine zusätzliche Risikoerhöhung für die Entstehung von Endometriumkarzinomen von etwa 2% bei längerfristiger Tamoxifeneinnahme beschrieben (Davies et al., 2011). Bei der Bewertung dieser Zahlen sollten aber auch die gute Früherkennung und geringe Mortalität des Endometriumkarzinoms berücksichtigt werden.

Des Weiteren wird eine Risikoerhöhung für thrombembolische Ereignisse durch Tamoxifen beschrieben. In einer von Decensi et al. durchgeführten prospektiv randomisierten Studie nahmen 5408 Frauen für einen Zeitraum von fünf Jahren entweder 20mg Tamoxifen/d oder

aber ein Placebo ein. In der Tamoxifen-Gruppe kam es zu 44 thrombembolischen Ereignissen, in der Placebo-Gruppe zu 28 Ereignissen (Hazard Ratio 1,63). Im überwiegenden Anteil der Fälle (80%) handelte es sich um oberflächliche Phlebitiden. Als Risikofaktoren für Thrombembolien wurden ein Alter über 55 Jahren, Adipositas, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie und eine positive Familienanamnese bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen identifiziert (Decensi et al., 2005). Der Einsatz von Tamoxifen sollte also im Einzelfall sorgfältig abgewogen und bei Frauen mit obengenannten Risikofaktoren vermieden werden.

4.3. Bedeutung histo-pathologischer Parameter für die Prognose des DCIS

Eine Reduktion des Rezidivrisikos wurde also für Tamoxifen und auch für eine adjuvante Radiatio in mehreren Studien gezeigt. Doch dadurch stellen sich weitere Fragen in der DCIS-Therapie:

- Gibt es Frauen, die mit einer Tumorresektion im Gesunden ausreichend therapiert sind und bei denen auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann?
- An welchen Parametern sind diese Frauen zu erkennen?

Alle aufgeführten Studien zeigen auch in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen Lokalrezidivraten von 6-16% (s. Tabelle 4.1), also eine beachtliche Zahl offensichtlich nicht ausreichend therapierter Fälle. Es stellen sich folgende Fragen:

- Welche Frauen wären mit einer Ablatio sicherer und besser versorgt als mit brusterhaltender Therapie und Radiotherapie?
- Welche Parameter helfen diese Hochrisikogruppe zu identifizieren?

Als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv beim DCIS gelten in der Literatur ein hoher Malignitätsgrad sowie das Vorhandensein von Komedonekrosen. Auch für große Tumoren, kleine Resektionsränder sowie bei Erstdiagnose junge Frauen wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko beschrieben (Lagios, 2002, Sposto et al, 2002). Wie sich diese Faktoren in unserer Kohorte verhalten, wird im Folgenden dargestellt.

Wie im Kapitel „Ergebnisse“ beschrieben, nimmt in unserer Kohorte die Rezidivrate mit steigendem Malignitätsgrad zu. Bei den low grade Tumoren beträgt sie 7,8%, bei intermediate grade Tumoren 13,7% und bei high grade Tumoren 14,8%. Dieses Ergebnis entspricht zwar der Erwartung, dass malignere Tumoren eher rezidivieren, ein Einfluss der Tumorgroße auf die Rezidivrate zeigte sich in der untersuchten Kohorte nicht, ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem Resektionsrand und der Rezidivrate hergestellt werden. Es

zeigte sich aber in statistisch signifikantem Ausmaß, dass hochmaligne Tumoren größer waren als niedrigmaligne.

Die oben vorgestellten prospektiven Studien untersuchten ebenso den Einfluss pathologischer Parameter. Fisher et al. bestätigten im NSABP B-17-Protokoll ein erhöhtes Rezidivrisiko bei malignem Kerngrad, vorhandenen Komedonekrosen und geringem Resektionsrand. Darüber hinaus wurden noch weitere pathologische Parameter betrachtet (histologischer Subtyp, Lymphinfiltration, Fokalität, Kanzerisierung und bindegewebige Infiltration des Tumors). Es wurde untersucht ob an Hand dieser Parameter eine Subgruppe analysiert werden konnte, die weniger von der Radiatio profitierte, ob man also Patienten identifizieren konnte, bei denen auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden konnte. Dies war nicht der Fall, es wurde viel mehr gezeigt, dass alle Subgruppen in gleichem Maß von der Radiatio profitierten. Auch als die Fälle nachträglich entsprechend dem USC/VNPI klassifiziert wurden, gelang es nicht, einen Score zu identifizieren, bei dem die Autoren den Verzicht auf eine adjuvante Radiatio als vertretbar ansahen.

Die anderen prospektiven Analysen bestätigen die Erkenntnis, dass die untersuchten pathologischen und klinischen Parameter nicht geeignet sind, um Patientinnen zu identifizieren, die von einer Radiatio nicht hinreichend profitieren würden.

In der Kohorte der vorliegenden Untersuchung lässt sich kein Zusammenhang herstellen zwischen der Größe des Resektionsrandes und der Rezidivrate. Da der Resektionsrand das einzige pathologische Kriterium ist, das durch den Therapeuten (den Operateur) zu beeinflussen ist, gilt dem tumorfreien Resektionsrand ein besonderes Augenmerk. Es gab im Laufe der Zeit unterschiedliche Einschätzungen, welche Größe des Resektionsrandes als sicher anzusehen sei. Im Jahr 1999 publizierten Silverstein et al. eine retrospektive Analyse der Daten von 469 Patientinnen, die in den Jahren 1979 bis 1998 brusterhaltend an einem DCIS operiert worden waren. Die Auswertung ihrer Daten zeigte keinen Benefit durch eine Radiatio für Patientinnen mit einem Resektionsrand $>1\text{cm}$. Auch für Resektionsränder zwischen 1-10mm zeigte sich durch Radiatio keine Senkung des Rezidivrisikos, lediglich Patientinnen mit einem tumorfreien Resektionsrand $<1\text{mm}$ profitierten von der Bestrahlung. Folgerichtig empfahlen Silverstein et al. 1999 bei einem freien Resektionsrand $>10\text{mm}$ auf eine Radiatio zu verzichten, unabhängig von Kerngrad, Komedonekrosen und Tumorgöße. Um die klinische Reproduzierbarkeit dieser retrospektiv erhobenen Daten zu überprüfen begannen Wong et al. 1995 Patientinnen in eine prospektive Studie einzuschließen. Es handelte sich um eine einarmige Studie in die Patientinnen mit niedrig- oder mittelgradigen

DCIS-Erkrankungen einbezogen wurden. Weitere Einschlussvoraussetzungen waren Tumoren $\leq 2,5$ cm und Resektionsränder ≥ 1 cm. Die Patientinnen erhielten keinerlei adjuvante Therapie. Im Jahre 2002 wurde die Studie wegen inakzeptabel hoher Rezidivraten vorzeitig abgebrochen. Nach fünf Jahren war eine Lokalrezidivrate von 12% erreicht worden, die somit höher lag als die Rezidivraten in den Radiatio-Gruppen aller bislang durchgeführten prospektiven Studien. Die hypothetisierte Verwertbarkeit des Resektionsrandes als alleiniges prognostisches Kriterium ließ sich somit nicht bestätigen.

4.4. Limitationen und Stärken der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Allgemeine Schwächen einer retrospektiven Datenanalyse sind möglicherweise Unvollständigkeit der Daten, Anfälligkeit für die Beeinflussung durch Confounder, die eventuell nicht als solche erkannt werden, sowie die Gefahr einer Fehlinterpretation der Daten auf Grund einer vorgefertigten Hypothese (Morton et al., 1979). Eine weitere Schwäche der untersuchten Daten ist sicher die geringe Fallzahl sowie der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum. Folglich sind die vorliegenden Ergebnisse rein explorativen Charakters und haben nicht den Anspruch, als Richtlinien im klinischen Zusammenhang zu dienen. Um für Therapieempfehlungen verwertbare Ergebnisse zu erzielen ist eine prospektive randomisierte Studie das Mittel der Wahl.

Die mit 200 Patientinnen eher kleine Kohorte stellt gleichzeitig eine hochselektionierte Kollektiv dar, da sie alle Patientinnen enthält, die in den Jahren 2000 bis 2007 in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel, die Erstdiagnose eines DCIS gestellt bekamen und die Einschlusskriterien erfüllten (siehe Kapitel „Material und Methoden“).

Wenngleich das Follow-Up stellenweise unvollständig ist, so wurde durch die gleichzeitige Befragung der Patientinnen und der behandelnden Frauenärzte sowie die zusätzliche telefonische Datenerhebung eine mit 87,5% sehr hohe Rückläuferquote erreicht.

4.5. Ausblick

Wie in den vorangehenden Abschnitten beschrieben fehlen nach wie vor aussagekräftige prognostische Parameter, die die Therapie des DCIS sicherer und individueller werden lassen könnten.

Rudloff et al. publizierten im Jahr 2010 ein Nomogramm zur Abschätzung des individuellen Rezidivrisikos bei DCIS-Patientinnen. Ein Nomogramm dient der graphischen Darstellung funktionaler Zusammenhänge veränderlicher Größen. Auf Skalen werden die einzelnen Patientenparameter aufgetragen und der zugehörige Scorewert auf einer weiteren Skala abgelesen. Nachdem alle Scorewerte addiert wurden, kann das individuelle Rezidivrisiko in einer Tabelle abgelesen werden. Rudloff et al. werteten die Daten von 1681 Patientinnen aus, die in den Jahren 1991 bis 2006 an einem DCIS operiert worden waren. Die berücksichtigten Parameter waren folgende: Patientenalter, Familienanamnese, Erstmanifestation (klinisch vs. radiologisch), durchgeführte Radiatio, endokrine Therapie, Kerngrad, Nekrose, Rand, Anzahl der Operationen, Jahr der Erstdiagnose. Es handelt sich also um bekannte prognostische Faktoren, die um einige Parameter ergänzt und –das unterscheidet das Nomogramm von bisher verwendeten Prognoseindices- durch multivariate Analysen auf Korrelation geprüft werden. Die Präsentation als Nomogramm soll darüber hinaus im klinischen Alltag tauglich sein. Ob es für die weit verbreitete Therapieplanung tauglich ist, wird sich zeigen müssen.

Ebenfalls im Jahre 2010 stellte die Arbeitsgruppe um Pinder eine neue DCIS-Klassifikation vor. An Hand der Daten aus dem oben vorgestellten UKCCCR/ANZ-DCIS Trial wurden etliche pathologische Parameter auf ihren Einfluss auf das Patienten-Outcome hin untersucht. Neben den üblichen Parametern wie Tumorgröße, Patientenalter, Kerngrad und Resektionsrand wurde ein besonderes Augenmerk auf die histologischen Merkmale gelegt. So wurden die histologische Architektur, die An- oder Abwesenheit von Entzündung oder Mikrokalk und der Nekrosestatus in multivariaten Analysen auf einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hin untersucht. Als Ergebnis dieser Untersuchungen wurde ein neues, viergliedriges DCIS-Klassifikationssystem vorgeschlagen (Pinder et al., 2010), das eine Hochrisiko-Gruppe (very high grade DCIS) identifiziert. Diese zeichnet sich aus durch >50% solide Architektur und Nekrosen in >50% der Gänge und ist mit einer Rezidivrate von 18,2% belastet, sowohl für DCIS-Rezidive als auch für invasive Karzinome. Folgerichtig empfehlen Pinder et al., für diese Gruppe die „maximale lokale Therapie“, die Mastektomie. Eine Gruppe, die auf Radiatio generell verzichten kann, wurde nicht identifiziert.

Ein weiterer Ansatz um dennoch die Nebenwirkungen der Radiatio möglichst gering zu halten ist eine Modifizierung des Bestrahlungsregimes. Es gilt zu untersuchen, welche Bestrahlungsdosis am geeignetsten ist und in welcher Frequenz diese appliziert werden sollte. Auch ob eine Teilbrustbestrahlung (PBI=partial breast irradiation) des Tumorbettes bei reinen DCIS-Patientinnen sinnvoll ist, gilt es abzuklären. Mit diesen Fragestellungen beschäftigt sich eine derzeit laufende Phase-III-Studie der TROG (Trans-Tasman Radiation Oncology Group), eines Zusammenschlusses australischer und neuseeländischer Radiotherapiezentren, die sich speziell mit Fragestellungen zur Strahlentherapie verschiedener Krebsentitäten auseinandersetzen. Die an der TROG 07.01-Studie beteiligten Zentren vergleichen dabei Outcome, Überlebenszeit und Lebensqualität von DCIS-Patientinnen, die nach verschiedenen Radiotherapie-Schemata behandelt wurden. Auch das NSABP schließt derzeit Patientinnen in eine Studie ein, die die konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung mit einer Teilbrust-Bestrahlung bei Patientinnen mit DCIS und mikroinvasivem Mammakarzinom nach BET vergleicht. Anwendung finden im PBI-Arm drei verschiedene Bestrahlungstechniken: eine Multikatheterbrachytherapie, eine Bestrahlung mit Hilfe des MammoSite®-Ballonkatheters oder eine 3D-gesteuerte Teletherapie (Kuske, 2002; Kaneet al., 2010). Die Ergebnisse dieser Untersuchung könnten dazu beitragen, die postoperative Strahlentherapie bei DCIS-Patientinnen so gezielt einzusetzen, dass der Benefit mit möglichst geringen Nebenwirkungen verbunden ist. Da es sich um prospektive Studien handelt, werden die Daten der derzeit noch rekrutierenden Studien noch über Jahre hinweg nicht zur Verfügung stehen. Solange sollten die Patientinnen nach den geltenden Leitlinien behandelt werden, auch wenn sie dadurch teilweise übertherapiert werden.

Andere neuere Ansätze zielen darauf, die molekularen Eigenschaften des DCIS und eventuelle genetische und epigenetische Veränderungen genauer zu untersuchen. So verglichen Allred et al. 2008 die Expression verschiedener Biomarker in DCIS-Gewebe mit der Expression in invasiven Karzinomen, um das biologische Verhalten und die Entwicklung von invasiven Karzinomen aus Präkanzerosen besser zu verstehen. Untersucht wurde auf die Expression von Hormonrezeptoren, HER2, p53 und Ki67. In einer kleinen Subgruppe von DCIS-Proben wurde ebenfalls überprüft, ob molekulare Tumorklassifikationen wie sie für das invasive Mammakarzinom in einem experimentellen Stadium befindlich sind, auch auf das DCIS anwendbar sind. Allreds Ergebnisse scheinen dies zu bestätigen. Weitere Arbeitsgruppen untersuchen derzeit die Rolle molekularer Marker in der prognostischen Bewertung von DCIS-Exzidaten. So publizierten Kerlikowske et al. 2009 die Ergebnisse ihrer

molekularen Untersuchungen. DCIS-Gewebe war auf die Expression verschiedener Marker wie Hormonrezeptoren, Ki67-Antigene, p63, p16, HER2-neu Rezeptoren und COX-2 sowie auf deren Zusammenhang mit der Prognose untersucht worden. Es konnte gezeigt werden, dass triple-positive DCIS (p16, COX-2, Ki67) ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung invasiver Karzinome tragen.

Nachdem nun der positive Einfluss der Strahlen- und systemischen Therapie auf das rezidivfreie Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, muss das besondere Augenmerk der künftigen DCIS-Forschung in der Identifizierung von Hoch- und Niedrigrisiko-Patientinnen liegen um individuelle Therapieschemata anbieten zu können. Übertherapien sollten ebenso vermieden werden wie Untertherapien. Nachdem pathologische und Patientenparameter sich als wenig geeignet für valide prognostische Aussagen gezeigt haben, sollte sich die Suche auf molekulare Marker konzentrieren. Wie in den oben geschilderten Studien geschehen, sollte DCIS-Gewebe auf genetische und epigenetische Alterationen und deren Einfluss auf die Tumorprogression untersucht werden.

Ein weiterer wichtiger Gegenstand der aktuellen DCIS-Forschung ist die Modifizierung der Strahlentherapie hin zu einer weniger aggressiven und mit weniger Nebenwirkungen behafteten Behandlung. Der Nutzen der Radiatio konnte in diversen klinischen und retrospektiven Studien gezeigt werden, nun gilt es, diese möglichst individuell und optimal dosiert durchzuführen. Laufende Studien zu verschiedenen oben geschilderten Teilbrustbestrahlungen werden helfen, die Strahlentherapie künftig zu einer möglichst sicheren und gleichzeitig möglichst schonenden Maßnahme werden zu lassen.

5. Zusammenfassung

Das duktales Carcinoma-in-situ der Brust (DCIS) ist eine prä-maligne Neoplasie des Brustdrüsengewebes und unmittelbare Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms. Stellte das DCIS vor einigen Jahrzehnten noch eine Rarität dar, ist seine Inzidenz in den vergangenen Dekaden sprunghaft angestiegen, was vor allen Dingen auf einen Anstieg der durchgeführten der Vorsorge-Mammographien zurückgeführt wird. Folglich werden Richtlinien benötigt zur adäquaten Therapie dieser Präkanzerosen, die einerseits einen größtmöglichen Schutz vor DCIS-Rezidiven beziehungsweise invasiven Karzinomen bieten, andererseits aber auch keine Übertherapie darstellen.

Die vorliegende Arbeit untersucht neben der Dauer der rezidivfreien Zeit und der Ereignisrate (DCIS-Rezidiv und/oder neu aufgetretenes Mammakarzinom) den Einfluss anamnestischer und histo-pathologischer Variablen, sowie therapeutischer Maßnahmen auf die rezidivfreie Zeit nach der Diagnose eines DCIS. Eingeschlossen in die Untersuchung wurden 200 Patientinnen, die in den Jahren 2000 bis 2007 an einem reinen DCIS in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel operiert wurden. Zur Erfassung des Follow-Up wurde ein Fragebogen an die Patientinnen und den behandelnden Gynäkologen verschickt.

Im Nachbeobachtungszeitraum kam es bei 12,5 % (n= 25) der 200 Patientinnen zu einem Ereignis. Ein signifikanter Einfluss auf die rezidivfreie Zeit wurde für den Menopausenstatus gezeigt, so war die rezidivfreie Zeit der bei Diagnosestellung postmenopausalen Patientinnen signifikant länger als die der prämenopausalen Patientinnen. Statistische Signifikanz zeigte auch der Zusammenhang zwischen Malignitätsgrad und Tumorgröße. So waren hochmaligne DCIS statistisch signifikant größer als niedrigmaligne DCIS. Die niedrigmalignen DCIS waren ebenfalls signifikant häufiger hormonrezeptorpositiv als hochmaligne DCIS. Patientinnen, die eine postoperative Radiatio durchführten, nahmen signifikant häufiger auch eine medikamentöse endokrine Therapie ein als Patientinnen, die keine Radiatio erhielten. Signifikant war ebenso der Zusammenhang zwischen jungem Patientinnenalter und der Einnahme einer medikamentösen Therapie. Jüngere Frauen betreiben ebenfalls statistisch signifikant häufiger einen Nikotinabusus als ältere Frauen. Die Untersuchung weiterer anamnestischer, histo-pathologischer und therapeutischer Parameter zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben der untersuchten Kohorte.

Die vorliegende Arbeit konnte für die untersuchte Kohorte nachweisen, dass prämenopausale gegenüber postmenopausalen Frauen eine signifikant kürzere rezidivfreie Zeit aufweisen. Niedrigmaligne DCIS-Tumoren waren signifikant häufiger kleiner und signifikant häufiger hormonrezeptorpositiv als hochmaligne Tumoren. Weitere prospektive Studien zur Untersuchung des Rezidivrisikos prämenopausaler Frauen, die an größeren und hormonrezeptorpositiven DCIS-Tumoren erkranken sind notwendig, um Morbidität und Mortalität in dieser Patientinnengruppe zu senken.

6. Literaturverzeichnis

Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, Mohsin SK, O'Connell P, Tsimelzon A, Medina D (2008): Ductal Carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res* 14:370-378

Beral V, Million Women Study collaborators (2003): Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362 (9382):419-27

Betsill WL, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GF (1978): Intraductal Carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 239: 1863-1867

Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJT (2006): Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten-Year results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853- A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol* 24:3381-3387

Bobo JK, Lee NC, Thames SF (2000): Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 92(12):971-6

Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004): *Pathologie*. Elsevier GmbH München, 3. Auflage, 987-992

Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, Van Geel AA, Menke M, Verhoog LC, van den Ouweland A, Obdeijn IM, Klijn JG (2001): Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 19 (4):924-930

Bundred NJ (2002): Model systems for ductal carcinoma in situ. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 77-86

Chargari C, Riet F, Mazevet M, Morel E, Lepechoux C, Deutsch E (2013): Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med.* 2013 Sep;42(9 Pt 2):e342-51

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, McTiernan A, WHI Investigators (2003): Influence of estrogen plus progestin in breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 289 (24): 3243-3253

Claus EB, Stowe M, Carter D (2003): Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 81 (2): 129-136

Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, de Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R, Servent V, Giard S, Charra-Brunaud C, Lemanski C, Auvray H, Jacquot S, Charpentier JC (2002): Breast-Conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Center's experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(4):868-79

Cuzick J (2001): A brief review of the International Breast Cancer Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Dec;949:123-133

Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, Saunders C, Roche N, Mansel RE, von Minckwitz G, Bonanni B, Palva T, Howell A (2013): Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 Dec 12

Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R (2011): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011 Aug 27;378(9793):771-84

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mitra I, Miller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R (2013): Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013 Mar 9;381(9869):805-16

Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, Salvioni A, Travaglini R, Oliviero P, D'Aiuto G, Gulisano M, Gucciardo G, Rossello del Turco M, Pizzichetta MA, Conforti S, Bonanni B, Boyle P, Veronesi U (2005): Effect of Tamoxifen on Venous Thrombotic Events in a Breast Cancer Prevention Trial. *Circulation* 111:650-656

Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, Yankaskas BC, Rosenberg R, Carney PA, Kerlikowske K, Taplin SH, Urban N, Geller BM (2002): Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*; 94 (20): 1546-1554

Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R (1994): Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 11(3):193-198

Feigelson, HS, Henderson BE (1996): Estrogens and Breast Cancer. *Carcinogenesis* vol 17 no 11, 2279-2284

Fisher B, Dignam JJ, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham L, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M (1998): Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* Vol 16:441-452

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher DR, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrova NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH (1999): Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353:1993-2000

Holland R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH (1990): Extent, distribution and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 335: 519-522

Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, Karlsson P, Anderson H, Emdin S (2008): Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 26 (8): 1247-1252

Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M (2003): Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 362(9378): 95-102

Howell A, Cuzick J (2005): Vascular effects of aromatase inhibitors: Data from clinical trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 May;95(1-5):143-9

Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hoctin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS (2005): Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet* 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2

Innos K, Horn-Ross PL (2003): Recent trends and racial/ethnic differences in the incidence and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast in Californian women. *Cancer* 97 (4): 1099-1106

Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, Avril A, Sylvester R, Mignolet F, Bartelink H, Van Dongen JA (2000): Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 355:528-533

Kane RL, Virnig BA, Shamliyan T, Wang S-Y, Tuttle TM, Wilt TJ (2010): The impact of surgery, radiation and systemic treatment on outcomes in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41, 130-133

Kelsey JL, Bernstein L (1996): Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 17: 47-67

Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DSM, Walker R, Carney PA (2007): Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 99: 1335-1339

Kerlikowske K (2010): Epidemiology of Ductal Carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:139-141

Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, Sanchez H, Jimenez C, Stewart K, Chew K, Ljung BM, Tlsty TD (2010): Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 102: 627-637

Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, Vilcoq JR, Asselain B, Fourquet A (2007): Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: A large-scale, single-institution review. *Int Journal of radiation oncol* Vol 68 Issue 2, 1 June 2007, 359-363

Kreienberg R, Kopp U, Albert I, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzl D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück HJ, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Grigoleit I, Posinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz KD, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T (2012): Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Hrsg): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, München

Kuske RR (2002): Should all ductal carcinoma in situ patients receive radiation therapy and is partial breast irradiation an option? In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 407-413

Lagios MD (1995): Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): Relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. *Cancer Letters* 90: 97-102

Lagios MD (2002): Practical pathology of duct carcinoma in situ: how to derive optimal data from the pathologic examination. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 207-221

Lebeau A (2006): Prognostische Faktoren beim duktalem Carcinoma in situ. *Pathologie* 27:326-336

Li CI, Daling JR, Malone KE (2005): Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (4): 1008-1011

Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson AB, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody H, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE (2014): Sentinel Lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014 May 1;32(13):1365-83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.117

Morrow M, Brinkmann E (2002): Surgical overview of the treatment of ductal carcinoma in situ. . In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 275-286

- Morton RF, Hebel JR (1979): Some principles of epidemiologic studies. *J Fam Pract* 1979 Apr;8(4):781-785
- Mousavi N, Nohria A (2013): Radiation-induced cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013 Oct 4
- Netter E, Troufléau P, Stinès J (1998): Ductal carcinoma in situ of the breast: Role of imaging. *J Radiol* 79 (7): 651-658
- Newman, LA (2010): Local control of ductal carcinoma in situ based on tumor and patient characteristics: The surgeon's perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41, 152-157
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M (1982): Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 49: 751-758
- Page DL, Rogers LW (1987): Carcinoma in situ (CIS). In: Page DL, Anderson TJ, eds *Diagnostic histopathology of the breast*. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone. 157-174
- Pinder SE (2010): Ductal Carcinoma in situ (DCIS): Pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Modern Pathology* 23:8-13
- Pinder SE, Duggan C, Elli IO, Cuzick J, Forbes JF, Bishop H, Fentiman IS, George WD (2010): A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS Trial. *British Journal of Cancer* 103, 94-100
- Quinn CM, Ostrowski JL (1997): Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 50, 596-599
- Ravdin PM (2002): Prognostic factors in ductal carcinoma in situ. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 49-53
- Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D, Million Women Study Collaborateurs (2006): Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 7 (11): 910-918
- Rubin E (2002): Ductal carcinoma in situ: A radiological perspective. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 105-117
- Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, Wynveen CA, Brogi E, Patil S, Van Zee KJ, (2010): Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 28:3762-3769
- Schmid D (2006): Changes in the endometrium after tamoxifen therapy. *Pathologie*. 2006 Feb; 27 (1) 27-32

Sedlmayer F, Zehentmayr F, Fastner G (2013): Partial breast re-irradiation for local recurrence of breast carcinoma: Benefit and longterm side effects. *Breast* 2013 Aug 1;22S2: S141-S146

Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ (1995): Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345 (8958): 1154-1157

Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, Gamagami P, Colburn WJ (1999): The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 340:1455-1461

Silverstein MJ (2002): The University of Southern California/Van Nuys Prognostic index. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 459-473

Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B, Strom EA, Pierce LJ, Marks LB, Bartelink LB, McNeese MD, Jhingran A, Wai E, Bijker N, Campana Francois, Hwang WT (2005): Long-Term-Outcome after Breast-Conservation Treatment with radiation for mammographically detected Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *Cancer* 103:1137-46

Solin LJ (2010): The impact of adding radiation treatment after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:187-192

Spoto R, Epstein MS, Silverstein MJ (2002): Predicting local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lipincott, Williams and Wilkins; 255-263

Tavassoli FA (1998): Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998 Feb;11(2):140-54.

Tavassoli FA, Devilee P, ed (2003): *Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs*, IARC Press Lyon

Tuttle TM, Shamliyan T, Virnig BA, Kane RL (2010): The impact of sentinel lymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:117-120

Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL (2010): Ductal Carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, Treatment and outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:170-178

Virnig BA, Wang SY, Shamliyan T, Kane RL Tuttle TM (2010): Ductal Carcinoma in Situ: Risk factors and impact of screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:113-116

Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, Virnig BA (2012): Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 104(7): 507-516

Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, Sgroi D, Silver BJ, Harris JR, Smith BL (2006): Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 24:1031-1036

Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, Land SR, Margolese RG, Swain SM, Costantino JP, Wolmark N (2011): Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 103: 478-488

7. Anhang

7.1. Patientinnen-Fragebogen

Fragebogen zu ihrer Brustkrankung

Name:

Geburtsdatum:

•Wie alt waren sie bei der erstmaligen Diagnose der Brustkrankung?

•Haben sie die „Antibabypille“ eingenommen?

ja nein

•Wenn ja: wie heißt das Medikament?

Über welchen Zeitraum haben sie es eingenommen?

•Sind sie in den Wechseljahren?

ja nein

• Wenn ja: Haben sie Hormone eingenommen bzw. nehmen sie zur Zeit Hormone ein?

ja nein

• Wenn ja: Wie heißt das Medikament?

Über welchen Zeitraum haben sie es eingenommen?

•Rauchen sie bzw. haben sie früher geraucht?

ja nein

• Wenn ja: wie lange rauchen sie schon/haben sie geraucht?

Wieviel rauchen sie/haben sie geraucht (Angabe in Packungen pro Tag)?

•Sind bei ihnen selber außer der Brustkrankung andere Vorerkrankungen bekannt?

ja nein

•Wenn ja: Um welche Erkrankung(en) handelt es sich?

•Sind in ihrer Familie (1. Verwandtschaftsgrad) andere Krebserkrankungen aufgetreten?

ja nein

•Wenn ja: handelte es sich hierbei um Brustkrebs

Unterleibskrebs

andere:

•Nach der Diagnose ihrer Brusterkrankung wurden sie am UKSH Campus Kiel operiert. Um welche Art der Operation handelte es sich?

Entfernung eines Teils der Brust

Entfernung der gesamten Brust

•Wurden sie wegen ihrer Brusterkrankung mehrmals operiert

ja nein

•Wenn ja: wie oft wurden sie operiert?

•Haben sie nach der Operation ihrer Brusterkrankung eine medikamentöse Therapie durchgeführt?

ja nein

•Wenn ja: um welches Medikament handelte es sich dabei?

Wie lange haben sie es eingenommen?

•Haben sie sich nach der Operation einer Strahlentherapie unterzogen?

ja nein

•Wenn ja: Wann wurde die Strahlentherapie begonnen?

Wurde die Therapie an der Uniklinik Kiel durchgeführt?

ja nein

•Wenn nein: Wo wurde die Therapie durchgeführt?

•Lassen sie seitdem die Brusterkrankung bei ihnen diagnostiziert wurde regelmäßige Nachsorgemammografien durchführen?

ja nein

•wenn ja: wo werden diese durchgeführt?

•Sind sie nach Abschluss ihrer DCIS-Therapie noch einmal an der Brust erkrankt?

ja nein

•Wenn ja: Wann war das?

•Um welche Art der Erkrankung handelte es sich?

•Wie wurde diese behandelt

Teilentfernung der Brust

Entfernung der gesamten Brust

andere:

•In welchem Krankenhaus/bei welchem Arzt wurden sie behandelt?

(Wenn die Behandlung nicht im Universitätsklinikum Kiel stattfand, legen sie bitte wenn möglich eine Kopie des OP-Berichtes bzw. des Abschlussbriefes bei)

7.2. Fragebogen betreuender Facharzt

Fragen zur Gesundheit ihrer Patientin

Name der Patientin:

Bitte beantworten Sie uns folgenden Fragen, die den aktuellen Gesundheitszustand unserer gemeinsamen, oben genannten Patientin betreffen.

•Wann hat sich die Patientin zum letzten mal bei Ihnen vorgestellt?

•War die Patientin zu diesem Zeitpunkt gesund?

Oja

Onein

•Ist es bei ihr nach der Operation am UK SH Campus Kiel zu einem Rezidiv gekommen?

Oja

Onein

•Ist die Patientin an einem anderen Malignom erkrankt?

Oja

Onein

Wenn ja, um welche Erkrankung handelte es sich hierbei?

•Ist die Patientin in der Zwischenzeit verstorben?

Oja

Onein

7.3. Tabelle: Charakteristika der untersuchten Kohorte

Anzahl: n=200 Patientinnen

<u>Jahr der Erstdiagnose:</u>	2000: n=24	12%
	2001: n=25	12,5%
	2002: n=18	9%
	2003: n=24	12%
	2004: n=20	10%
	2005: n=21	10,5%
	2006: n=37	18,5%
	2007: n=31	15,5%

<u>Malignitätsgrad:</u>	Low grade: n=51	25,5%
	Intermediate grade: n=88	44%
	High grade: n=61	30,5%

<u>Tumorgröße:</u>	≤0,5 cm: n=39	19,5%
	0,6-1,0 cm: n=49	24,5%
	1,1-2,0 cm: n=55	27,5%
	2,1-5,0 cm: n=41	20,%
	>5 cm: n=8	4%
	Fehlend: n=8	4%

<u>Resektionsrand:</u>	<5 mm: n=79	39,3%
	5-10 mm: n=31	15,4%
	>10 mm: n=79	39,3%
	Fehlend: n=11	6%

<u>Hormonrezeptorstatus:</u>	ER+: n=112	56%
	ER-: n=26	13%

	Fehlend: n=62	31%
	PR+: n=94	46,8%
	PR-: n=45	22,4%
	Fehlend: n=61	30,8%
<u>Alter bei Erstdiagnose:</u>	≤60 Jahre: n=108	54%
	>60 Jahre: n=92	46%
<u>Menopausenstatus:</u>	prämenopausal: n=39	19,4%
	postmenopausal: n=144	71,6%
	Fehlend: n=17	9%
<u>Familienanamnese:</u>	positiv: n=86	43%
	negativ: n=95	47,5%
	Fehlend: n=19	9,5%
<u>Erstdiagnose unter Kontrazeptiva:</u>	ja: n=4	2%
	nein: n=170	84,6%
	Fehlend: n=26	13,4%
<u>HET anamnestisch:</u>	ja: n=58	28,9%
	nein: n=77	38,3%
	Fehlend: n= 65	32,8%
<u>Nikotinkonsum:</u>	anamnestisch: n=38	18,9%
	aktuell: n=11	5,5%
	nein: n=88	43,8%
	Fehlend: n=63	31,8%
<u>OP-Anzahl:</u>	1: n=115	57,2%
	2: n=80	39,8%

3: n=5 3%

Radiatio: ja: n=80 39,8%
nein: n=115 57,2%
Fehlend: n=5 3%

Medikamentöse Therapie: Antiöstrogen: n=82 40,8%
Aromataseinhibitor: n=15 7,5%
Keine: n=62 30,8%
Fehlend: n=41 20,9%

Status letztes Follow-up: rezidivfrei: n=175 87,6%
Rezidiv bzw. inv Ca: n=25 12,4%

7.4. Tabelle: Parameter spezifische Rezidivraten (RR)

Bezogen jeweils auf das Gesamtkollektiv bzw. auf die Subpopulation, Angaben in Prozent

		RR Gesamtkohorte	RR Subpopulation
<u>Malignitätsgrad:</u>	Low grade: n=51	2%	7,8%
	Intermediate grade: n=88	6%	13,6%
	High grade: n=61	4,5%	14,8%
<u>Tumorgröße:</u>	≤0,5 cm: n=39	3%	14,6%
	0,6-1,0 cm: n=49	2,1%	3,2%
	1,1-2,0 cm: n=55	4,1%	14,5%
	>2cm: n=49	2,6%	10,2%
	Fehlend: n=8		
<u>Resektionsrand:</u>	<5 mm: n=79	5,3%	12,7%
	5-10 mm: n=31	3,2%	19,4%
	>10 mm: n=79	3,7%	8,9%
	Fehlend: n=11		
<u>Hormonrezeptorstatus:</u>	ER+: n=112	12,3%	15,2%
	ER-: n=26	3,6%	19,2%
	Fehlend: n=62		
	PR+: n=94	10,8%	16%
	PR-: n=45	5%	15,6%
	Fehlend: n=61		
<u>Alter bei Erstdiagnose:</u>	≤60 Jahre: n=108	8%	14,8%
	>60 Jahre: n=92	4,5%	9,8%

<u>Menopausenstatus:</u>	prämenopausal: n=39	4,9%	23,1%
	postmenopausal: n=144	7,6%	9,7%
	Fehlend: n=17		
<u>Familienanamnese:</u>	positiv: n=86	6,1%	12,8%
	negativ: n=95	6,6%	12,6%
	Fehlend: n=19		
<u>HET anamnestisch:</u>	ja: n=58	5,9%	13,8%
	nein: n=77	7,4%	13%
	Fehlend: n= 65		
<u>Nikotinkonsum:</u>	anamnestisch: n=38	4,3%	15,8%
	aktuell: n=11	2,1%	27,3%
	nein: n=88	5,8%	9,1%
	Fehlend: n=63		
<u>Radiatio:</u>	ja: n=80	4,6%	11,2%
	nein: n=115	7,7%	13%
	Fehlend: n=5		
<u>Medikamentöse Therapie:</u>	Antiöstrogen: n=82	5,1%	9,8%
	Aromataseinhibitor: n=15	1,2%	13,3%
	Keine: n=62	4,4%	11,3%
	Fehlend: n=41		

8. Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
BET	brusterhaltende Therapie
Ca	Carcinom
CIN	cervikale intraepitheliale Hyperplasie
DCIS	duktales Carcinoma-in-situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIN	duktales intraepitheliales Neoplasie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor
HET	Hormonersatztherapie
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PBI	Partial breast irradiation
PR	Progesteronrezeptor
RT	Radiotherapie
Tam	Tamoxifen
TDLE	terminale duktulo-lobuläre Einheit
TROG	Trans-Tasman Radiation Oncology Group
UDH	Usual ductal Hyperplasia
UKCCCR	UK Coordinated Committee on Cancer Research
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
USC/VPNI	University of southern California/VNPI
VNPI	Van Nuys prognostic index
WHO	World Health Organization