

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

**Kosmetische Ergebnisse nach Bestrahlung bei Brusterhaltender  
Therapie des Mammakarzinoms**

Eine retrospektive Analyse des Krankenguts von 1984-1994 der Klinik und  
Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Wibke Glüer  
aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2000

Referent: Prof. Dr. med. M. Flentje

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Caffier

Dekan: Prof. Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2001

Die Promovendin ist Ärztin

für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Theoretische Einführung</b>	<b>1</b>
1.	Einleitung	1
2.	Histopathologische Einteilung des Mammakarzinoms	4
3.	TNM-Klassifikation	5
4.	Auswahlkriterien zur BET	7
5.	Therapieverfahren	8
5.1.	Operative Vorgehensweise	8
5.2.	Strahlentherapeutische Vorgehensweise	9
5.2.1.	Homogene Bestrahlung	9
5.2.2.	Dosisaufsättigung im Tumorbett	10
5.2.2.1.	Elektronenboost	10
5.2.2.2.	Interstitieller Boost	11
5.2.3.	Nebenwirkungen und Spätfolgen der Radiotherapie	14
5.3.	Systemtherapie	14
6.	Die Rolle des lokoregionären Rezidivs	15
7.	Kosmetik	15
8.	Therapieergebnisse	17
<b>B</b>	<b>Eigene Untersuchungen</b>	<b>18</b>
1.	Material und Methoden	18
1.1.	Patientengut	18
1.2.	Histologie	19
1.3.	Stadieneinteilung	21
1.4.	Tumorlokalisierung	21
1.5.	Strahlentherapie	22
1.6.	Systemtherapie	23
1.7.	Zweitumoren, Metastasen und Rezidive	24
1.8.	Kosmetik	25
2.	Ergebnisse	27
2.1.	Rezidive und Überleben nach BET	27
2.1.1.	Lokalrezidivfreiheit nach BET	27
2.1.2.	In-Brust-Rezidive in Abhängigkeit vom Resektatrand	27
2.1.3.	Lokalrezidivfreiheit nach untersch. Boostbestrahlung	28
2.1.4.	Lok. In-Brust-Rezidivrate mit u. ohne adj. Chemotherapie	29
2.1.5.	Lokoregionäre Rezidivfreiheit nach BET	30
2.1.6.	Überlebensrate nach BET	31
2.2.	Kosmetische Ergebnisse	32
2.2.1.	Kosmetische Veränderungen im Laufe der Zeit	35
2.2.1.1.	Gewebsschrumpfung	35
2.2.1.2.	Indurationen	37
2.2.1.3.	Pigmentierungsveränderungen	38
2.2.1.4.	Teleangiektasien	39
2.2.1.5.	Brustschmerzen nach Therapie	40

2.2.1.6.	Kosmetisches Gesamturteil	41
2.2.2.	Zusammenhang Kosmetik und Prognosefaktoren	42
2.2.2.1.	Menopausenstatus	43
2.2.2.2.	TNM-Status	43
2.2.2.3.	Tumorlokalisation	44
2.2.3.	Zusammenhang Kosmetik und Therapie	45
2.2.3.1.	Operationsverfahren	45
2.2.3.2.	Abstand zwischen Operation und Radiatio	46
2.2.3.3.	Bestrahlungszeitraum	47
2.2.3.4.	Lokale Tumorbettaufsättigung	47
2.2.3.5.	Bestrahlungsdosis (homogene Brustbestrahlung)	50
2.2.3.6.	Komplikationen während der Strahlentherapie	51
2.2.3.7.	Systemtherapie	51
<b>C</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
1.	Rezidive und Überleben nach Brusterhaltender Therapie	53
1.1.	Lokale Rezidivfreiheit	53
1.2.	In-Brust-Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Resektatrand	53
1.3.	Lokalrezidive nach unterschiedlicher Boostbestrahlung	54
1.4.	Lokalrezidive mit und ohne adjuvante Chemotherapie	55
1.5.	Überlebensrate nach Brusterhaltender Therapie	56
2.	Kosmetik	56
2.1.	Allgemeine kosmetische Ergebnisse	56
2.2.	Kosmetische Ergebnisse im Vergleich Arzt-Patientenurteil	58
2.3.	Kosmetische Auffälligkeiten im Laufe der Zeit	58
2.4.	Menopausenstatus	59
2.5.	Tumorgroße	59
2.6.	Tumorlokalisation	60
2.7.	Operationsausmaß	60
2.8.	Art der Tumorbettaufsättigung	61
2.9.	Homogene Bestrahlungsdosis	63
2.10.	Adjuvante Chemotherapie	63
2.11.	Adjuvante Hormontherapie	64
3.	Schlußfolgerung	65
<b>D</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>E</b>	<b>Anlagen</b>	<b>67</b>
	Formblatt zur Patientenbefragung	68
	Kosmetikbogen	69
<b>F</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>

## A. Theoretische Einführung

### 1. Einleitung

Das Mammakarzinom stellt, bei steigender Inzidenz vor allem in den westlichen Industrienationen die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau dar. In Deutschland erkranken 9-10% aller Frauen im Laufe ihres Lebens, bei einer konstanten Mortalitätsrate von ca. 45% [6, 11, 71, 73, 78].

Die genaue Ursache der Tumorentstehung ist ungeklärt, es sind jedoch zahlreiche Risikofaktoren bekannt (Tab. 1).

Neuere Forschungsergebnisse weisen auf eine genetische Prädisposition bei bestimmten Patientinnen hin. Dies gilt vor allem für prämenopausale Frauen mit positiver Familienanamnese. Es wird ein autosomal dominanter Erbgang vermutet. Beispielsweise ist das Risiko an einem malignen Tumor der Brust zu erkranken bei Frauen, die eine Mutation des BRCA1-Gens (breast cancer gene 1) aufweisen auf 85% erhöht, wobei dies nur bei ca. 5% der Mammakarzinome der Fall ist, während ca. 95% sporadisch entstehen [10, 29].

Tab. 1 Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms  
(Nach Bastert 1989) [73]

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Risikoerhöhung gegenüber Normalkollektiv (Faktor)</b>
Kontralaterales Mammakarzinom in der Vorgeschichte	5-10
Familiäre Mammakarzinombelastung prämenopausal (Verwandte 1./2. Grades)	4 (bei bilateralem Krebs 9)
Familiäre Mammakarzinombelastung postmenopausal (Verwandte 1./2. Grades)	1,5
Proliferierende Mastopathie mit Zellatypie (Prechtel III) bereits bekannt	4

DCIS bereits bekannt	4-5
CLIS bereits bekannt	4-5
Alter über 50 Jahre	2
Weißer, die in USA, Europa (Nordsee-Anrainerstaaten), Australien leben	5
Menarche vor dem 12. Lebensjahr	2
Oligomenorrhö	2
Menopause nach dem 52. Lebensjahr	2
Nulliparität, späte Erstparität (> 35 Jahre)	2
Adipositas postmenopausal	3
Diabetes	3
Strahlenbelastung mit > 0,9Gy	4
Karzinomerkrankung in der Anamnese (Uterus, Ovar, Kolon, Rektum)	1,5-4

Halsted gilt als Begründer der onkologischen Mammachirurgie, sein Konzept der kontinuierlichen Tumorausbreitung zunächst in der Brust und dann in die regionalen Lymphknoten führte Anfang dieses Jahrhunderts, auch in Anbetracht der oft weit fortgeschrittenen Organdestruktion durch das Mammakarzinom, zu einem radikalen Operationsverfahren, der radikalen Mastektomie, die für über 50 Jahre die Standardtherapie des Mammakarzinoms wurde [34]. Durch die verbesserten Früherkennungsmöglichkeiten (Mammographie, Ultraschall-/ Doppleruntersuchungen) werden jedoch immer häufiger Brusttumoren in gut therapierbaren Anfangsstadien diagnostiziert [4, 38], so daß man zu weniger radikalen, organerhaltenden Verfahren kombiniert mit Strahlentherapie übergehen konnte. Desweiteren setzte sich die Erkenntnis durch, daß die lokale Radikalität der primären Operation die Überlebensrate nicht verbessern konnte [22]. Mittlerweile existieren zahlreiche Studien die beweisen, daß durch brusterhaltende Therapieverfahren gleiche Ergebnisse in Bezug auf Langzeitüberlebensraten wie mit radikalen Mastektomien erzielt werden können [2, 7,

13, 24, 25, 26, 35, 54, 75, 76, 90, 91, 92]. Die lokale Therapie, bestehend aus Operation und Strahlentherapie, kann zur systemischen Behandlung einer eventuell bereits erfolgten okkulten Fernmetastasierung von adjuvanten Therapiemöglichkeiten wie Chemo- oder Hormontherapie ergänzt werden.

Das kosmetische Erscheinungsbild nach brusterhaltender Therapie ist in der überwiegenden Zahl der Fälle zumindest zufriedenstellend, in der Mehrzahl jedoch gut bis sehr gut [2, 5, 18, 20, 21, 40, 48, 56, 57, 58, 63, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 81, 89], außerdem wird das Körpergefühl der behandelten Frauen, sowie deren psychisches Wohlbefinden relativ wenig beeinträchtigt, während nach stark verstümmelnden Verfahren sehr häufig mit ernstzunehmenden psychischen Problemen gerechnet werden muß [5, 36, 40, 72]. Somit ist die brusterhaltende Vorgehensweise heute das Standardverfahren in der Behandlung des primären Mammakarzinoms; nur wenn diese Methode nicht in Frage kommt (s. 4.) oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin, wird auf ein radikaleres Verfahren (meist modifizierte Mastektomie nach Patey) zurückgegriffen.

Die vorliegende Studie untersucht retrospektiv die Therapieergebnisse der in der Strahlenabteilung der Universitätsfrauenklinik und der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in der Zeit von 1984-1994 im Rahmen der brusterhaltenden Therapie bestrahlten Patientinnen. Es wurden 451 Patientinnen in die Studie aufgenommen, bei denen Informationen zum kosmetischen Ergebnis vorlagen. Besonderes Gewicht wurde dabei auf die Auswirkungen der strahlentherapeutischen Vorgehensweise gelegt, insbesondere wird der Effekt der lokalen Dosisaufsättigung auf das kosmetische Langzeitergebnis und die Rezidivrate des Verfahrens untersucht.

## 2. Histopathologische Einteilung des Mammakarzinoms

Da das Mammakarzinom keine stereotyp ablaufende Erkrankung, sondern vielmehr sehr variabel in Hinblick auf Symptomatik, Morphologie und Verlauf ist, hat die WHO 1982 eine Systematik zur histologischen Klassifikation entwickelt (Tab. 2) [85].

Das invasiv duktales Karzinom stellt mit ca. 80% die größte Gruppe der bösartigen Brusttumoren dar.

Tab.2 Histologische Klassifikation der Mammakarzinome modifiziert nach WHO 1982

<b>1. Nichtinvasive Karzinome</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- intraduktales Karzinom (CDIS) mit Paget-Erkrankung der Brustwarze</li><li>- lobuläres Carcinoma in situ (CLIS)</li></ul>
<b>2. Invasive Karzinome</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- invasives duktales Karzinom mit Paget-Erkrankung der Brustwarze</li><li>- invasives duktales Karzinom mit vorherrschender intraduktaler Komponente</li><li>- invasives lobuläres Karzinom</li><li>- muzinöses Karzinom</li><li>- medulläres Karzinom</li><li>- invasives papilläres Karzinom</li><li>- tubuläres Karzinom</li><li>- adenoid-zystisches Karzinom</li><li>- sekretorisches Karzinom</li><li>- apokrines Karzinom</li><li>- metaplastisches Karzinom</li><li>- Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen</li><li>- Zystisch-hypersekretorisches Karzinom mit Invasion</li><li>- Karzinom mit endokriner Differenzierung</li><li>- Glykogenreiches Karzinom</li><li>- Lipidreiches (lipidbildendes) Karzinom</li><li>- Invasives kribriiformes Karzinom</li></ul>
<b>3. Morbus Paget der Mamille</b>

### 3. TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung nach dem TNM-System stellt ein prognostisches Hilfsmittel dar, das herangezogen wird um die Malignität und Aggressivität eines Tumors darzustellen. Die drei Beurteilungskriterien dieses sogenannten Tumor-Stagings sind die Größe des Tumors (T), der Lymphknotenbefall (N) und das eventuelle Vorliegen von Fernmetastasen (M).

Für die brusterhaltende Therapie kommen hauptsächlich T1- und kleinere T2-Tumoren in Betracht (Tab. 3 u. 4) [7, 59, 73].

Tab. 3: Klinische TNM-Klassifikation (nach UICC 1997) [88]

<b>Tumor</b>	<b>Beschreibung</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (CDIS, CLIS, M. Paget ohne Begleittumor)
T1	Tumor $\leq$ 2cm
T1mic	Mikroinvasion $\leq$ 0,1cm in größter Ausdehnung
T1a	$\leq$ 0,5cm
T1b	$\leq$ 1cm
T1c	$\leq$ 2cm
T2	Tumor $>$ 2cm und $\leq$ 5cm
T3	Tumor $>$ 5cm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut (nicht Pectoralis-Muskulatur!)
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, M. serratus)
T4b	Hautödem (einschl. Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der ipsilateralen Brust
T4c	4a und 4b gemeinsam
T4d	inflammatorisches Karzinom

<b>Lymphknoten</b>	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine befallenen regionären Lymphknoten
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N3	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
<b>Metastasen</b>	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 4 Pathologische pTNM-Klassifikation (nach UICC 1997) [88]

<b>Tumor</b>	<b>Beschreibung</b>
pT	entspricht den T-Kategorien der klinischen Einteilung
<b>Lymphknoten</b>	
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN1a	nur Mikrometastasen ( $\leq 0,2\text{cm}$ )
pN1b	mind. eine Lymphknotenmetastase $> 0,2\text{cm}$
pN1bi	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, mind. eine $> 0,2\text{cm}$ , alle $< 2\text{cm}$
pN1bii	Metastasen in $\geq 4$ Lymphknoten, mind. eine $> 0,2\text{cm}$ , alle $< 2\text{cm}$
pN1biii	Kapseldurchbruch der Lymphknotenmetastasen
pN1biv	Metastasen $\geq 2\text{cm}$
pN2	ipsilaterale Lymphknotenmetastasen untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN3	ipsilaterale Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna
<b>Metastasen</b>	
pM	entspricht den M-Kategorien der klinischen Einteilung

#### 4. Auswahlkriterien zur brusterhaltenden Therapie

Vorbedingung zur Planung einer brusterhaltenden Therapie ist die Durchführbarkeit einer postoperativen Strahlentherapie, da diese die lokoregionäre Rezidivrate und wahrscheinlich auch das Gesamtüberleben positiv beeinflusst [14, 24, 77, 94].

Die Methode ist demzufolge relativ kontraindiziert bei Patientinnen, die im Zielvolumen bereits bestrahlt worden sind (z.B. nach vorangegangenem Brusttumor oder nach einem Morbus Hodgkin) oder die aus anderen Gründen nicht auf diese Weise behandelt werden dürfen (z.B. bei Kollagenosen, Schwangerschaft oder bei technischer Undurchführbarkeit einer Bestrahlung aufgrund ausgeprägter Makromastie) [7, 52, 59].

Eine weitere Kontraindikation ist ein unausgewogenes Brust-Tumor-Verhältnis und damit die Unmöglichkeit ein gutes kosmetisches Ergebnis zu erzielen. Unter diesen Umständen kann möglicherweise mit einer Mastektomie und einem anschließenden Wiederaufbau ein optisch ansprechenderes Ergebnis erzielt werden, als mit dem Versuch einer Organerhaltung. Aus diesem Grund werden vorwiegend T1- und kleinere T2- Tumoren brusterhaltend therapiert [7, 59, 73].

Clark et al berichten in einer neueren Studie von der erfolgreichen Anwendung der brusterhaltenden Therapieverfahren auch bei T3- und T4- Tumoren, wenn diese sich mit einer präoperativen Chemotherapie verkleinern lassen [15].

Relativ ungünstig ist auch eine direkte Beziehung des Primärtumors zur Mamille, da diese dann häufig in die Segmentresektion eingeschlossen werden muß, was für manche Autoren ein Gegenargument für die brusterhaltende Vorgehensweise darstellt [7, 40].

Weiterhin sollte bei mammographisch gesicherter Multizentrität auf radikalere Verfahren zurückgegriffen werden, da in diesem Falle bei Anwendung der brusterhaltenden Therapie das Risiko eines Brustrezidivs drastisch erhöht ist. Dieses Risiko ist ebenso bei invasiv lobulären Karzinomen (wegen häufig damit verbundener Multizentrität oder -fokalität), bei ausgedehnter intraduktaler Komponente, bzw. bei ausgeprägter Lymphangiosis carcinomatosa und in gewissem Maße auch bei prämenopausalen Patientinnen erhöht. Diese Faktoren schließen ein organerhaltendes Vorgehen nicht aus, sollten aber dazu führen, daß in diesen Fällen vermehrt auf eine weite Exzision und tumorfreie Ränder geachtet wird [7, 59].

## 5. Therapieverfahren

### 5.1. Operative Vorgehensweise

Die Ziele der operativen Behandlung sind die endgültige Diagnosestellung, die Gewinnung einer ausreichenden Gewebemenge für biochemische Analysen (z.B. Ermittlung des Hormonrezeptorstatus) und die Entfernung des Tumors im Gesunden, wobei ein möglichst gutes kosmetisches Ergebnis angestrebt werden soll [36, 72].

Von herausragender Bedeutung für die nachfolgende Strahlentherapie ist, daß die Inzision (unter Beachtung der Langer-Hautspannungslinien) möglichst direkt über dem Tumor vorgenommen wird, da hierdurch mit größerer Sicherheit eine in sano Entfernung erwartet werden kann. Durch die Orientierungsmöglichkeit am Primärschnitt wird außerdem sowohl dem Operateur die Durchführung einer eventuellen Nachresektion erleichtert, als auch dem Strahlentherapeuten die Planung der Boostbestrahlung. Desweiteren wird auch das kosmetische Ergebnis durch Untertunnelungen der Haut verschlechtert [7]. Je nach Tumorgroße wird in den meisten Fällen eine Tumorektomie (sog. wide excision), seltener auch eine Segment- oder Quadrantenresektion vorgenommen, wobei in Betracht gezogen werden muß, daß mit zunehmender Gewebeentfernung das kosmetische Ergebnis immer schlechter wird [93]; es ist also eine auf den Einzelfall abgestimmte Risikoabwägung vonnöten.

In jedem Fall schließt sich eine axilläre Lymphonodektomie, bei der mindestens zehn Lymphknoten gewonnen werden sollten, der Tumorentfernung an, da der Lymphknotenstatus aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft die weitere Vorgehensweise (eventuelle Entscheidung zur systemischen Behandlung) entscheidend mitbestimmt [23]. Die Axillausräumung sollte immer durch einen zweiten Schnitt in der mittleren Axillarlinie stattfinden, da eine en bloc Entfernung durch den Brustschnitt das kosmetische Ergebnis stark beeinträchtigen kann [5, 44, 72, 89].

Ein neueres operatives Verfahren, das zur Zeit in mehreren Studien getestet wird und möglicherweise in Zukunft unnötige radikale Axillaoperationen (und damit verbundene Komplikationen) vermeidbar macht, ist die „Sentinel-node Biopsie“. Bei diesem Verfahren wird einige Stunden vor der Operation ein Farbstoff und/oder eine radioaktiv markierte Trägersubstanz in die Umgebung des Tumors injiziert. Die Methode basiert auf der Annahme, daß diese Substanz ebenso wie eine evtl. bereits aufgetretene

Metastasierung über die Lymphbahnen zunächst die erste korrespondierende Lymphknotenstation (sog. Wächterlymphknoten) erreicht und sich dort anreichert. Die Lokalisierung dieser Lymphknoten kann einerseits mit Hilfe der Szintigraphie erfolgen und andererseits werden diese intraoperativ mit Hilfe eines handgehaltenen Gammazählers aufgesucht und können dann über einen kleinen Schnitt exstirpiert werden [46, 95, 97].

## 5.2. Strahlentherapeutische Vorgehensweise

### 5.2.1. Homogene Bestrahlung

Wie schon vorhergehend beschrieben, ist die Durchführbarkeit einer Radiatio Voraussetzung für die brusterhaltende Vorgehensweise (s. 4.). Obligat ist die homogene Bestrahlung der gesamten Brust mit dem Ziel der vollständigen Vernichtung von verbliebenen Tumorzellen (entweder aufgrund ungenügender Resektion oder auf dem Boden einer mammographisch okkulten Multizentrität) und damit zur Vermeidung von Brustrezidiven unter Schonung der umliegenden strahlensensiblen Strukturen (Lunge, Herz).

Die Berechnung der optimalen Dosisverteilung erfolgt heute mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungs-CTs, anhand dessen dann am Therapieplanungsrechner individuell die Anzahl, Ausdehnung und genaue Lokalisation der Bestrahlungsfelder mit Einstrahlwinkeln festgelegt oder überprüft wird. Die gleichmäßige Durchstrahlung wird am besten durch die Anwendung der sogenannten Megavolttechnik (4-8 MV-Bremsstrahlung eines Linearbeschleunigers) in der Gegenfeldtechnik mit zwei tangentialen Feldern gewährleistet [39, 45, 72, 73].

Die Gesamtdosis von durchschnittlich 50Gy wird in 25-28 Einzelfractionen über einen Zeitraum von fünf Wochen verabreicht.

In der Literatur existieren unterschiedliche Angaben über den Anstieg des Rezidivrisikos in Abhängigkeit von dem Intervall zwischen Operation und Strahlentherapie mit oder ohne eingeschobene Chemotherapie [12, 55, 98].

### 5.2.2. Dosisaufsättigung im Tumorbett

Durch die homogene Bestrahlung der gesamten Brust wird das Rezidivrisiko des Restdrüsenkörpers entscheidend verringert. Da die Praxis jedoch zeigt, daß die Mehrzahl der Brustrezidive im ehemaligen Tumorbett auftreten [14] wird meistens zusätzlich eine gezielte Bestrahlung des Narbengebietes durchgeführt. In der Literatur wird der Nutzen der Boostbestrahlung unterschiedlich gewertet, da zwar in den meisten Studien mit niedriger Rezidivrate eine lokale Aufsättigung durchgeführt wurde [14, 27], aber daneben auch Studien existieren, die trotz fehlender Boostbestrahlung eine niedrige

Rezidivrate aufweisen [25, 62]. Als Richtlinie kann hiermit gelten, daß bei vorhandenen Risikofaktoren (z.B. positiver oder unklarer Randsaum, starke intraduktale Komponente, schlechter Differenzierungsgrad) eine Dosisaufsättigung in jedem Fall durchgeführt werden sollte, während bei eindeutig freien Resektionsrändern (z.B. nach Quadrantektomie) darauf verzichtet werden kann [21, 45, 72, 73].

Es werden zwei unterschiedliche Boosttechniken beschrieben, einerseits die Dosisaufsättigung mit schnellen Elektronen und andererseits die interstitielle Brachytherapie.

#### 5.2.2.1. Elektronenboost

Die Stehfeldbestrahlung mit Elektronen ist vor allem geeignet für oberflächliche oder in geringerer Tiefe gelegene Tumoren (bis zu 5cm). Aufgrund der engen Korrelation von Reichweite und Elektronenenergie kann die Dosisverteilung eng an den Tumorherd angepasst werden, wobei darauf geachtet werden muß, daß die Referenzisodose (90-95% Isodose) das Zielvolumen umschließt [73]. Die Festlegung des Bestrahlungsvolumens erfolgt mit Hilfe von Markierungsclips, die unter der Operation gelegt werden, durch Ultraschallbestimmung [60, 73], sowie unter Berücksichtigung der präoperativen Mammographie und der Bestrahlungsplanungs-Computertomographie [53]. Das Zielvolumen sollte außer dem Tumorbett einen Sicherheitsabstand von zwei bis drei Zentimetern beinhalten, jedoch ohne Miteinbeziehung der Haut [60].

### 5.2.2.2. Interstitieller Boost

Die zweite Möglichkeit bietet die interstitielle Brachytherapie. Diese Methode wurde bereits 1937 in England (es wurden Radium-Nadelimplantate im Rahmen der brusterhaltenden Therapie angewandt) publiziert [43].

Zur Vorbereitung der Boosttherapie werden z.B. unter Allgemeinnarkose Edelstahlhohlnadeln mit einem Durchmesser von 1,5mm, die mit Hilfe von Plexiglasschablonen in zwei Ebenen individuell positioniert werden, in das Tumorbett eingebracht. In diese Nadeln können später bis zu fünfzehn aktive Quellen (meist 192-Iridium-Drähte) mittels eines Afterloading-Gerätes eingeführt werden, wobei das Gerät ständig die ordnungsgemäße Lage kontrolliert und im Störfalle die Drähte zurückzieht (s. Abb. 1). Es ist darauf zu achten, daß die Nadeln innerhalb eines Präparates äquidistant und parallel zueinander liegen und daß die Quellen alle die gleiche Aktivität haben [64]. Sehr vorteilhaft ist, wenn bei der vorangegangenen Tumorentfernung das zu bestrahlende Areal mit Markierungsclips gekennzeichnet wurde [80]. Auch Anzahl und Abstand der Nadeln (10mm-20mm) werden auf die Größe des Zielvolumens abgestimmt.

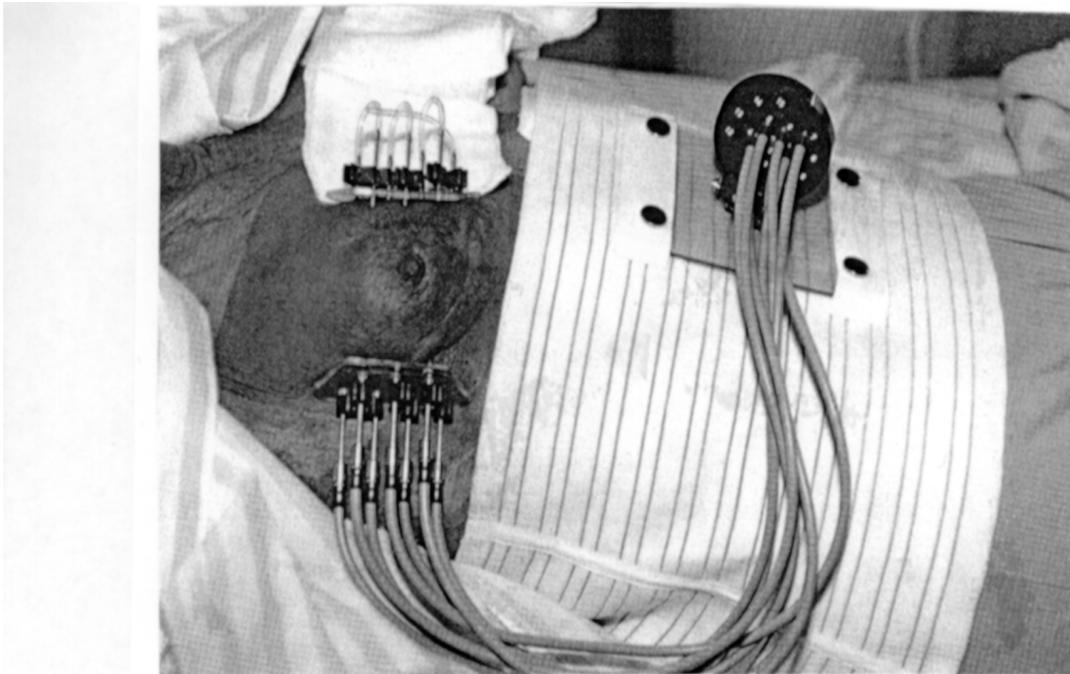


Abb. 1: Patientin fünf Stunden nach Implantation der Hohlnadeln mit angeschlossenen Überleitungsschläuchen für das Afterloadinggerät

Quelle: activity, Selectron Brachytherapy Journal, Vol.4, No. 3, 1990

Anschließend erfolgt die Bestrahlungsplanung mittels isozentrischer Röntgenaufnahmen, die eine dreidimensionale Darstellung ergeben, so daß mit Hilfe des Planungsrechners eine räumliche Dosisverteilung berechnet werden kann (s. Abb. 2) [39, 72]. Nach dem Pariser System dient die Basaldosis, d.h. die minimale Dosis zwischen den Quellen als Grundlage zur Berechnung der Bestrahlungszeit, wobei die Referenzdosis auf 85% der mittleren Basaldosis festgelegt ist [40, 64, 65, 72]. Auf die Referenzisodose, also die erste das Zielvolumen umschließende Isodose werden meist 20Gy appliziert [40, 72]. Aufgrund des Abstandsquadratgesetzes resultiert ein allseitiger Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens. Die Bestrahlung kann sowohl im HDR-Verfahren (z.B. Verabreichung von 16Gy in zwei Fraktionen bei einer Bestrahlungszeit von ca. 1Gy pro Minute), als auch im LDR-Verfahren (z.B. einmalige Verabreichung von 20Gy innerhalb von 20 Stunden) durchgeführt werden. Zumeist schließt sich dieses Verfahren an die homogene Radiatio an [41, 63, 65, 80, 87]. In der Abteilung für Strahlentherapie der Universitätsfrauenklinik Würzburg wurde die interstitielle Bestrahlung jedoch vorher durchgeführt, da man eine erhöhte Entzündungsgefahr durch das Einführen der Nadeln in bereits bestrahltes Gebiet befürchtete.

Nach Abschluß der Therapie können die Nadeln sofort ohne erneute Anästhesie entfernt werden.

Dem Elektronenboost überlegen ist dieses Verfahren vor allem bei großen Brüsten mit tiefliegenden Tumoren, da die Dosis genau in das ehemalige Tumorbett gebracht werden kann, während mit dem anderen Verfahren sehr viel Brustgewebe zusätzlich mitbestrahlt würde. In einigen Studien wurde beschrieben, daß es mit Hilfe der interstitiellen Brachytherapie möglich ist, ohne Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses eine höhere Dosis (meist 20Gy) als beim Elektronenboost zu verwenden, was vor allem bei positivem oder fraglichem Randsaum und bei schlechtem Differenzierungsgrad in Erwägung gezogen werden sollte [48, 60, 73].

Vor allem bei hautnahe gelegenen Tumoren sollte dagegen lieber auf den Elektronenboost zurückgegriffen werden, da ansonsten das kosmetische Erscheinungsbild durch Einziehungen und Teleangiektasien beeinträchtigt werden kann [87]. Ein weiterer Vorteil der Elektronenstehfeldbestrahlung ist, daß es sich um ein

kostengünstigeres und für die Patientin weniger belastendes Verfahren handelt, da es keine weitere Narkose und damit Hospitalisierung mit sich bringt [27].

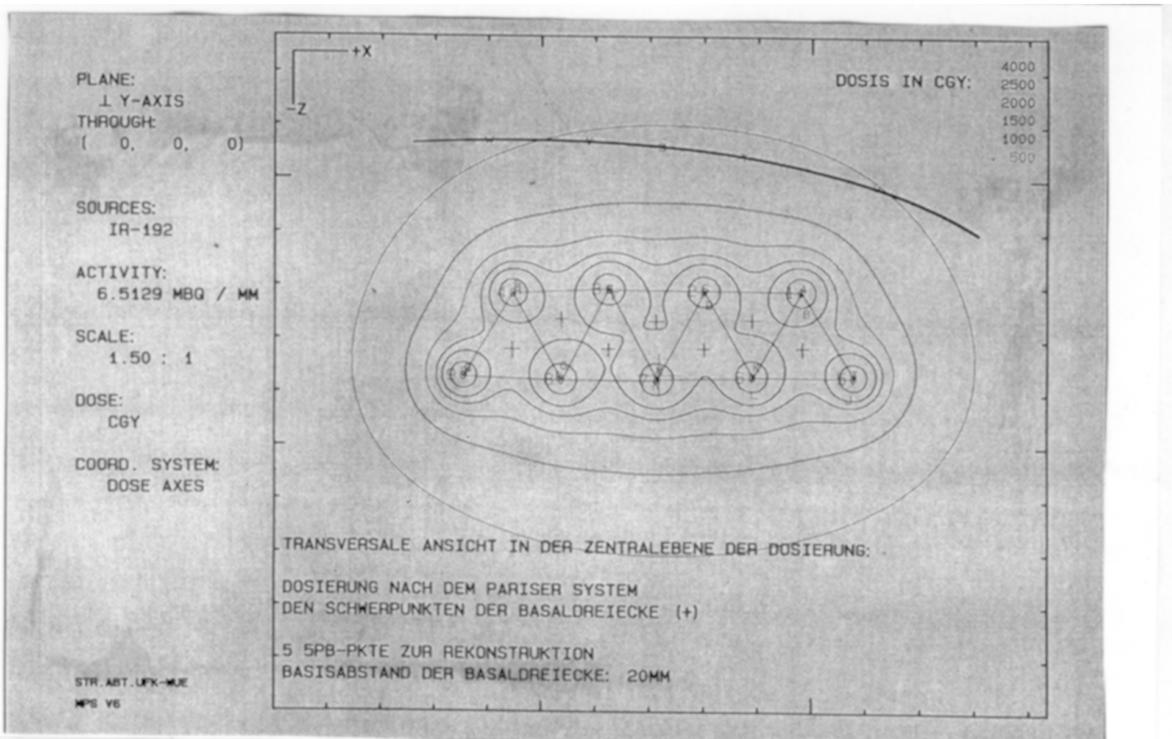


Abb. 2: axiale Dosisverteilung eines Implantats

Quelle: Arbeitsmappe zum V. Würzburger Afterloading – Seminar der Strahlenabteilung der Universitäts – Frauenklinik Würzburg, 1992

### 5.2.3. Nebenwirkungen und Spätfolgen der Radiotherapie

Die Strahlentherapie beim Mammakarzinom wird in der Regel gut vertragen. Üblicherweise tritt im Anschluß an die Bestrahlung eine diskrete Hautrötung im Bereich der Bestrahlungsfelder auf, die sich jedoch unter Anwendung fetthaltiger Externa mit der Zeit (Wochen bis Monate) vollständig wieder zurückbildet [21, 101]. Außerdem kann es zur Ausbildung eines Brustödems kommen, das sich ebenfalls innerhalb von Monaten wieder zurückbildet.

Eine selten auftretende Nebenwirkung ist die Strahlenpneumonitis. Die Ursachen hierfür liegen in der Bestrahlung von Lungenanteilen, vor allem bei zusätzlicher Bestrahlung der regionären Lymphknoten.

Spätfolgen der Radiatio, die unter anderem auch das kosmetische Ergebnis beeinflussen sind Indurationen und Schrumpfungen im Bereich der Brust, Teleangiektasien, Myositiden, Weichteil- und Rippennekrosen, Pleuraerguß, Perikardfibrose, Armplexusschäden und Armödeme. Hierbei ist zu beachten, daß vor allem die gravierenderen dieser Nebenwirkungen bei den heute angewendeten modernen Bestrahlungstechniken kaum mehr gesehen werden [101].

Eine extrem seltene Spätfolge der Strahlentherapie ist das Auftreten eines durch die Radiatio induzierten Zweitmalignoms.

### 5.3. Systemtherapie

Die adjuvante Chemo- oder Hormontherapie zielt darauf ab, zum Diagnosezeitpunkt bereits vorhandene okkulte Fernmetastasen zu behandeln. Empfohlen wird eine systemische Behandlung bei positivem oder unklarem Axillastatus, wobei prämenopausalen Frauen eher zu einer Zytostatikatherapie geraten wird, während bei postmenopausalen rezeptorpositiven Frauen sehr gute Ergebnisse mit adjuvanter Hormontherapie erzielt werden [25, 67, 73].

Es existieren mehrere Möglichkeiten Radio- und Chemotherapie miteinander zu verbinden, da die gleichzeitige Verabreichung das kosmetische Ergebnis durch verstärkte Gewebsreaktionen jedoch ungünstig beeinflussen kann ist eine sorgfältige Risikoabwägung nötig. Bei high-risk Patientinnen in Hinblick auf das Auftreten von

Fernmetastasen sollte zunächst chemotherapiert werden und die Bestrahlung im Anschluß durchgeführt werden. Wird das lokale Rezidivrisiko als besonders hoch eingeschätzt wird geraten mit der Radiatio zu beginnen, eine simultane Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit besonders ungünstigen Tumorkriterien durchgeführt werden [101].

## 6. Die Rolle des lokoregionären Rezidivs

Durch Anwendung der Strahlentherapie kann das Auftreten lokoregionärer Rezidive nach Tumorektomie von ca. 30% auf unter 10% entscheidend gesenkt werden.

Es gibt jedoch keine Studien, die eine sichere Aussage über den Einfluß der Radiotherapie auf die Gesamtüberlebensrate machen können, da die Patientenzahlen der diversen Studien bislang immer zu gering waren. Erst Sauer et al [77] konnte durch die Analyse von vier randomisierten Studien (Mailand III, Kanada, Uppsala/Orebro, NSABP-B06), die einen Vergleich anstellen zwischen der brusterhaltenden Operation incl. axillärer Lymphknotendissektion mit oder ohne postoperative Strahlentherapie, statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zeigen. Dieser Analyse zufolge besteht nach einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren ein deutlicher Zusammenhang zwischen der postoperativen Bestrahlung, der Reduktion der Lokalrezidive und der Verbesserung des rezidivfreien Überlebens.

## 7. Kosmetik

Das kosmetische Endergebnis der brusterhaltenden Therapie ist extrem wichtig, da der Sinn und Zweck der Methode darin besteht, den Patientinnen den physisch und psychisch traumatischen Eingriff einer Radikaloperation zu ersparen.

Sehr bedeutend ist in diesem Rahmen die chirurgische Technik, da das optische Erscheinungsbild umso schlechter wird je größer der verursachte Gewebsdefekt ist; hierbei spielt natürlich auch die Tumorgröße (Staging) eine Rolle [18, 20, 48, 57, 73, 89]. Von der Lokalisation her kann bei zentral oder in den oberen Quadranten gelegenen Raumforderungen ein besseres Ergebnis erwartet werden [89]. Vermieden werden sollte

eine en bloc Entfernung der Axillalymphknoten durch den Tumorektomieschnitt, da hierdurch ebenfalls die Kosmetik beeinträchtigt wird [5, 72, 89].

Im Rahmen der Radiatio sind einerseits die Bestrahlungstechnik (tangentielle Bestrahlung besser als Mehrfeldertechnik) und andererseits Dosierung und Fraktionierung von großer Bedeutung [20, 48, 57, 74, 89]. Während nämlich bei Dosierungen von 40-50Gy in 20-25 Fraktionen sehr gute Ergebnisse gesehen werden, muß vor allem ab einer Höhe von 80Gy in 40 Fraktionen mit einem verstärkten Auftreten von Fibrosen und Teleangiektasien gerechnet werden [20, 89]. Die Wahl des Boostes sollte auf die Tumorumlage (hautnah oder zentral) und die Höhe der benötigten Dosis angepasst werden (s. 5.2.2.), da auch hiervon die Kosmetik beeinflusst werden kann [48, 60, 73, 87]. Eine Verstärkung der Strahlenreaktionen muß auch in der Durchführung einer Axillabestrahlung befürchtet werden, hierbei sollte darauf geachtet werden, die Überlappung der Bestrahlungsfelder möglichst gering zu halten [48, 89].

Wie bereits erwähnt (s. 5.3.) kann auch eine adjuvant durchgeführte Chemotherapie zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen und damit zu einer Beeinträchtigung des Ergebnisses führen [8, 48, 57, 60, 68].

Im allgemeinen muß damit gerechnet werden, daß es in den Jahren nach der Behandlung zu einer Verschlechterung der Kosmetik kommt [20, 49, 57, 68], dennoch wird wie in der Literatur belegt in den meisten Fällen ein sehr gutes oder zumindest zufriedenstellendes Erscheinungsbild erreicht [2, 5, 18, 20, 21, 40, 48, 56, 57, 58, 63, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 81, 89]. Zudem muß in Betracht gezogen werden, daß die Beurteilung durch die Patientin selbst häufig besser ausfällt, als durch die Therapeuten [5, 8, 49, 81, 84].

## 8. Therapieergebnisse

Die Überlebensrate nach brusterhaltender Therapie beträgt nach fünf bis zehn Jahren durchschnittlich 70-95% [73]. Da in diese Werte auch Todesfälle anderer Ursachen, was vor allem die älteren Patientinnen betrifft, mit hineinspielen, kann bei den jüngeren Patientinnen von Überlebensraten um die 90% ausgegangen werden.

Ein lokoregionäres Rezidiv tritt innerhalb zehn Jahren nach Therapie bei ungefähr 10% der Patientinnen auf [17, 26, 31, 86]. Diese Patientinnen müssen sich dann in den meisten Fällen doch noch einer radikalen Mastektomie unterziehen.

Ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis kann bei 70-90% der brusterhaltend therapierten Patientinnen erreicht werden [20, 57, 73, 74, 86].

## B. Eigene Untersuchungen

### 1. Material und Methoden

#### 1.1. Patientengut

In die Studie aufgenommen wurden 451 Patientinnen, die in der Zeit von November 1984 bis Dezember 1994 in der Strahlenabteilung der Universitätsfrauenklinik und der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation bestrahlt wurden.

Der Beobachtungszeitraum reichte von 6,1 Monaten bis zu 144 Monaten, mit einem Mittelwert von 57 Monaten. Die Auswertung umfaßt 52 (12%) im Beobachtungszeitraum verstorbene, sowie 399 (88%) zur Zeit der Auswertung noch lebende Patientinnen.

Das Alter der Patientinnen reichte zum Diagnosezeitpunkt von 20-79 Jahren, mit einem Mittelwert von 51,5 Jahren (Standardabweichung 10,8), nähere Angaben zur Altersverteilung und zum Menopausenstatus können Tabelle 5 entnommen werden.

Die Primärtherapie bestand immer aus der operativen Tumorentfernung. In der Regel, d.h. bei 417 Patientinnen (92,5%) wurde eine Tumorektomie, bei 33 Patientinnen (7%) eine Quadrantenresektion und nur bei einer Patientin eine Segmentresektion durchgeführt. Da nicht randomisiert wurde, wurde bei den ungünstigeren Fällen ein ausgedehnteres operatives Verfahren gewählt. Gleichzeitig zur Tumorentfernung wurden durch einen zusätzlichen Schnitt die Axillalymphknoten ausgeräumt. An diese Maßnahmen schloß sich nach einer Latenzzeit von im Mittel 4,2 Wochen die Strahlentherapie an. Sie bestand aus der homogenen Bestrahlung der betroffenen Brust und der lokalen Aufsättigung des Tumorbettes. Bei Befall der axillären Lymphknoten wurde in Abhängigkeit vom Menopausenstatus eine Systemtherapie durchgeführt, wobei prämenopausale Patientinnen eine Chemotherapie in der Regel nach dem CMF-Schema und postmenopausale Patientinnen eine Hormontherapie (Tamoxifen) erhielten (s. Tab. 10).

Die Nachsorge im Anschluß an das brusterhaltende Therapieverfahren beinhaltet in den ersten zwei Jahren vierteljährliche Kontrollen, anschließend wird auf halbjährliche Abstände und nach fünf Jahren auf eine Untersuchung pro Jahr übergegangen. Diese Nachsorgeuntersuchungen umfassen eine klinische Untersuchung, eine Blutuntersuchung unter Beachtung des Tumormarkerverlaufs, eine Mammographie (anfänglich halbjährlich,

ab dem vierten Jahr jährlich) und bei klinischem Verdacht eine Metastasensuche (Röntgen-

Thorax, Oberbauchsonographie und eventuell Knochenszintigraphie). In der Universitätsfrauenklinik Würzburg wurde zudem besonderes Augenmerk auf das kosmetische Ergebnis der Behandlung und dessen Veränderungen im Laufe der Zeit gerichtet.

Tab. 5: Altersverteilung und Menopausenstatus des Patientenkollektivs (451 Pat.)

<b>Alter</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>
20-30	9 (2%)
>30-40	39 (9%)
>40-50	159 (35%)
>50-60	130 (29%)
>60-70	90 (20%)
>70-80	24 (5%)
<b>Menopausenstatus</b>	
prämenopausal	195 (43%)
perimenopausal	28 (6%)
postmenopausal	221 (49%)
keine Angaben	7 (2%)

## 1.2. Histologie

Die histopathologische Einteilung erfolgte nach der Klassifikation der WHO 1982 [85], wobei für diese Untersuchung das Hauptinteresse auf die Differenzierung zwischen duktalem und lobulärem Karzinom gelegt wurde, demzufolge wurden hier die invasiven Tumoren anderer Morphologie unter dem Sammelbegriff „Sonstige“ zusammengefasst (s. Tab. 6).

In die Auswertung aufgenommen wurden zudem die beiden histopathologischen Parameter „Lymphangiosis carcinomatosa“ und „Blutgefäßeinbruch“, die den original Histologiebefunden entnommen wurden (s. Tab.7).

Tab. 6: histologische Einteilung nach WHO (1982) (451 Pat.)

<b>Histologie</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
invasiv duktales Karzinom	392	(87%)
invasiv lobuläres Karzinom	34	(8%)
Sonstige	25	(5%)

Tab. 7: zusätzliche histopathologische Parameter (451 Pat.)

	<b>Patientenzahl (%)</b>	
Lymphangiosis carcinomatosa	64	(14%)
Blutgefäßeinbruch	6	(1%)

Es wurden die histopathologischen Befunde auf eine Aussage bezüglich des Präparatrandsaumes ausgewertet, wobei der Randsaum bei 400 Patientinnen (89%) als frei von Tumorzellen und bei 51 Patientinnen (11%) als sicher nicht frei gewertet wurde.

Der Differenzierungsgrad des Tumors, also das Grading konnte in diese Auswertung nicht miteinbezogen werden, da dieses nur in 46% der Fälle vorlag, aus den vorhandenen Angaben läßt sich jedoch erkennen, daß die Tumoren in der Mehrzahl der Fälle dem Differenzierungsgrad G2 zugeordnet werden können (s. Tab. 8).

Tab. 8: Grading (451 Pat.)

<b>Differenzierungsgrad</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
G1 (gut)	18	(4%)
G2 (mäßig)	157	(35%)
G3 (schlecht)	30	(7%)
G4 (undiff.)	2	(0,4%)
keine Angaben	244	(54%)

### 1.3. Stadieneinteilung

Die Stadienaufteilung wurde nach der TNM-Klassifikation (nach UICC 1997) [88] vorgenommen.

Tab. 9: Einteilung der Patientinnen nach TNM-Stadien (451 Pat.)

<b>TNM-Klassifikation</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
T0	5	(1%)
T1	333	(74%)
T2	106	(24%)
keine Angaben	7	(1%)
N0	331	(73%)
N1	93	(21%)
N2	18	(4%)
keine Angaben	9	(2%)
M0	450	(99,8%)
M1	1	(0,2%)

### 1.4. Tumorlokalisation

Bei 207 Patientinnen (46%) trat der Primärtumor auf der rechten Seite auf, während er bei 244 Patientinnen (54%), also bei einer geringen Mehrzahl auf der linken Seite lokalisiert war.

Die Verteilung der Tumoren innerhalb der Brust geht aus Tabelle 10 hervor.

Tab. 10: Quadrantenlokalisierung (451 Pat.)

<b>Lokalisation</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
zentral im Drüsenkörper	6	(1%)
oben innen	50	(11%)
unten innen	21	(5%)
oben außen	227	(51%)
unten außen	37	(8%)
oben zwischen den Quadranten	41	(9%)
unten zwischen den Quadranten	9	(2%)
Mamille	6	(1%)
keine Angaben	54	(12%)

### 1.5. Strahlentherapie

Alle Patientinnen erhielten im Anschluß an die Operation eine homogene Bestrahlung der betroffenen Brust. Diese wurde am Linearbeschleuniger mit 10MV-Photonen in Gegenfeldtechnik mit zwei tangentialen Feldern durchgeführt. Der Zeitraum der Bestrahlungsserie betrug im Mittel sechs Wochen, mit einer Spanne von zwei bis elf Wochen (Standardabweichung 1,08). Die verabreichte Dosis reichte von 20-60Gy, wobei der Mittelwert bei 50Gy liegt (Standardabweichung 3,2).

Als weitere Therapie war für alle Patientinnen, mit Ausnahme derer, die operativ einer Quadrantenresektion unterzogen worden waren, eine lokale Tumorbettaufsättigung vorgesehen. Das üblicherweise gewählte Vorgehen nach der sogenannten weiten Exzision war die interstitielle Brachytherapie. In Ausnahmefällen wurde der Elektronenboost gewählt, so z.B. bei extrem oberflächlichem Tumorsitz, Multifokalität oder anderen Ausschlusskriterien für die Brachytherapie (s. Tab. 11). Insgesamt unterzogen sich 347 Patientinnen (77%) dem Afterloadingverfahren und erhielten hierbei im Mittel eine Dosis von 20Gy (Spanne 13-26Gy). Die Dosisaufsättigung mit schnellen Elektronen wurde bei 74 Patientinnen (16%) durchgeführt, wobei eine Dosis von 8-23Gy verabreicht wurde (Mittelwert 20Gy).

Tab. 11: lokale Dosisaufsättigung (451 Pat.)

<b>Boost</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
Interstitielle Brachytherapie	347	(77%)
Elektronenboost	74	(16%)
Interstitieller- u. Elektronenboost	1	(0,2%)
keine Aufsättigung	29	(6%)

### 1.6.Systemtherapie

Eine Systemtherapie wurde verabreicht bei befallenen axillären Lymphknoten, sowie bei ungünstiger histologischer Beurteilung. In Abhängigkeit vom Menopausenstatus wurde eine Chemotherapie (meist nach dem CMF-Schema) bei prämenopausalen oder eine Hormontherapie (meist mit Tamoxifen) bei rezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen durchgeführt.

Tab. 12: Systemtherapie (451 Pat.)

<b>Therapieschema</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
Chemotherapie	95	(21%)
Hormontherapie	46	(10%)
keine Systemtherapie	310	(69%)

### 1.7. Zweittumoren, Metastasen und Rezidive

Eine Aufstellung zusätzlicher Tumorerkrankungen der untersuchten Patientinnen stellt Tabelle 13 dar.

Tab. 13: weitere Tumorerkrankungen der untersuchten 451 Patientinnen

<b>Kontralaterales Mammakarzinom</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
vorher aufgetreten	4	(1%)
später aufgetreten	17	(4%)
nicht aufgetreten	430	(95%)
<b>Tumor anderer Lokalisation</b>		
vorher aufgetreten	5	(1%)
gleichzeitig aufgetreten	1	(0,2%)
später aufgetreten	5	(1%)
nicht aufgetreten	440	(97,8%)

## 1.8.Kosmetik

Eine Erhebung der kosmetischen Ergebnisse zum Zeitpunkt der Auswertung war bei 375 der 451 behandelten Patientinnen möglich. Ausgeschlossen wurden 30 Patientinnen (7%), die sich beispielsweise aufgrund von Rezidiven vor dieser Auswertung einer sekundären Ablatio unterziehen mußten und Patientinnen, die nicht mehr nachuntersucht werden konnten, sei es aufgrund eines Todesfalles oder wegen mangelnder Kooperation.

Die verbliebenen 375 Patientinnen wurden in Hinblick auf die Kosmetik auf drei verschiedene Arten erfasst. Von 133 Patientinnen (36%) konnte im Rahmen der Nachsorgesprechstunde das kosmetische Ergebnis detailliert befundet und ein Kosmetikbogen erstellt werden (s. Anlage), 91 Patientinnen (24%), denen es nicht möglich war zu einem Nachsorgetermin zu erscheinen, wurden gezielt telefonisch nach den Kriterien des Erhebungsbogens und über ihre persönliche Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses befragt und 151 Patientinnen (40%) konnten anhand eines aktuellen Krankenakteintrages (nicht älter als Juni 1995) beurteilt werden.

Alle Patientinnen wurden nach ihrem Urteil über das Erscheinungsbild der behandelten Brust im Vergleich zur gesunden Seite und nach dem Bestehen von Schmerzen oder anderen Beschwerden im Bereich des Behandlungsgebietes befragt.

Von ärztlicher Seite (wenn möglich sowohl vom Gynäkologen, wie vom Strahlentherapeuten) fand die getrennte Bewertung von gesamter Brust und Tumorbett in Hinblick auf Schrumpfungen, Indurationen, Hyperpigmentierungen und Teleangiektasien statt.

Hierbei wurden, je nach Ausmaß der Gewebsveränderungen, für jedes der genannten Kriterien Punkte vergeben und ein Gesamtpunktwert errechnet (Tab.14). Anhand dieses Punktescores wurde schließlich die Gesamtbewertung des kosmetischen Ergebnisses durchgeführt (Tab. 15).

Tab. 14: Punktesystem für die Auswertung des kosmetischen Ergebnisses

		<b>gesamte Brust</b>	<b>Tumorbett</b>
Schrumpfung	+	4	1,5
	++	5	3
Induration	+	2	1
	++	3	2
Hyperpigmentierung	+	1	0,5
	++	2	1,5
Teleangiektasien	+	4	2
	++	4	3

+ geringe Ausprägung

++ starke Ausprägung

Tab. 15: Bewertungsschlüssel für das Punktesystem (Tab. 14)

<b>Summenwert der Punkte aus Tab. 14</b>	<b>Ergebnis</b>
0-1	sehr gut
2	gut
3-4	befriedigend
>4	schlecht

Bei den telefonischen Erhebungen wurde gezielt nach oben genannten Veränderungen gefragt, so daß auch diese nach dem beschriebenen Punktesystem beurteilt werden konnten. Da sich bei den 151 ausschließlich aus der Krankenakte entnommenen Angaben zur Kosmetik in den seltensten Fällen eine genaue Begründung des Urteiles fand, wurde hier das Urteil des untersuchenden Arztes direkt in den Auswertungsschlüssel übertragen.

## 2. Ergebnisse

### 2.1.Rezidive und Überleben nach Brusterhaltender Therapie

#### 2.1.1. Lokalrezidivfreiheit nach Brusterhaltender Therapie

Nach brusterhaltender Therapie traten bei einem relativ geringen Prozentsatz der Patientinnen Rezidive im Bereich der behandelten Brust auf. Frei von Lokalrezidiven waren nach Ablauf von zwei Jahren 99%, nach fünf Jahren 93% und nach zehn Jahren 88% der Patientinnen (Abb. 3).

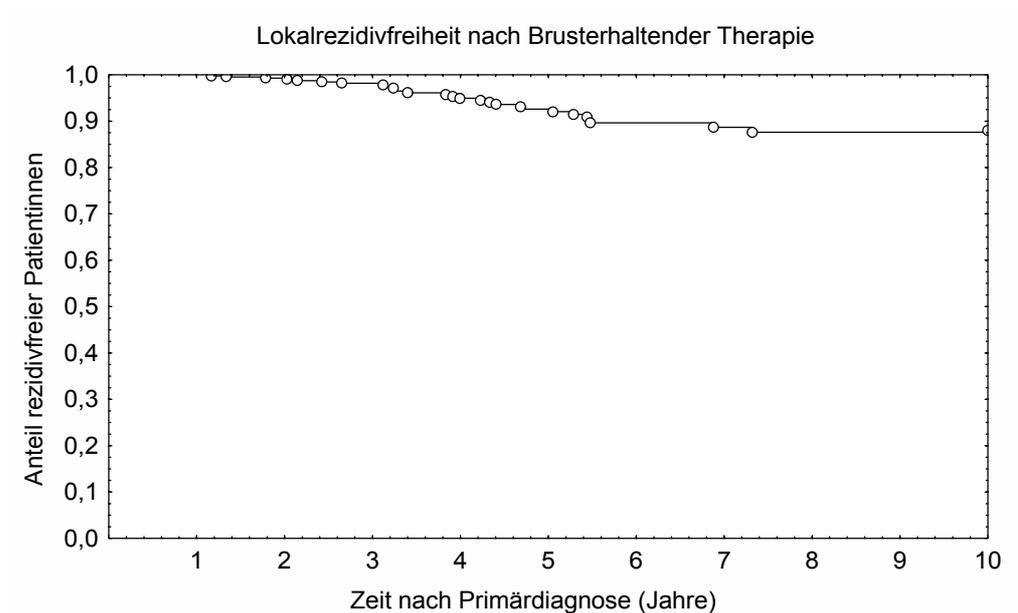


Abb. 3: Freiheit von Lokalrezidiven für alle 451 Patientinnen der Untersuchung

#### 2.1.2. In-Brust-Rezidive in Abhängigkeit vom Resektatrand

In Abhängigkeit von der postoperativen Tumorzellfreiheit des Resektatrandes waren die Patientinnen mit sicher in sano entferntem Malignom, bzw. die Patientinnen bei denen keine näheren Angaben zum Randsaum zu ermitteln waren nach zwei Jahren zu 99% , nach fünf Jahren zu 93% und nach zehn Jahren zu 88% lokalrezidivfrei. Bei Vorliegen eines sicher nicht freien Resektatrandes war nach zwei Jahren bei 97% und nach fünf und zehn Jahren bei 80% der Patientinnen noch kein In-Brust-Rezidiv aufgetreten (Abb. 4). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant

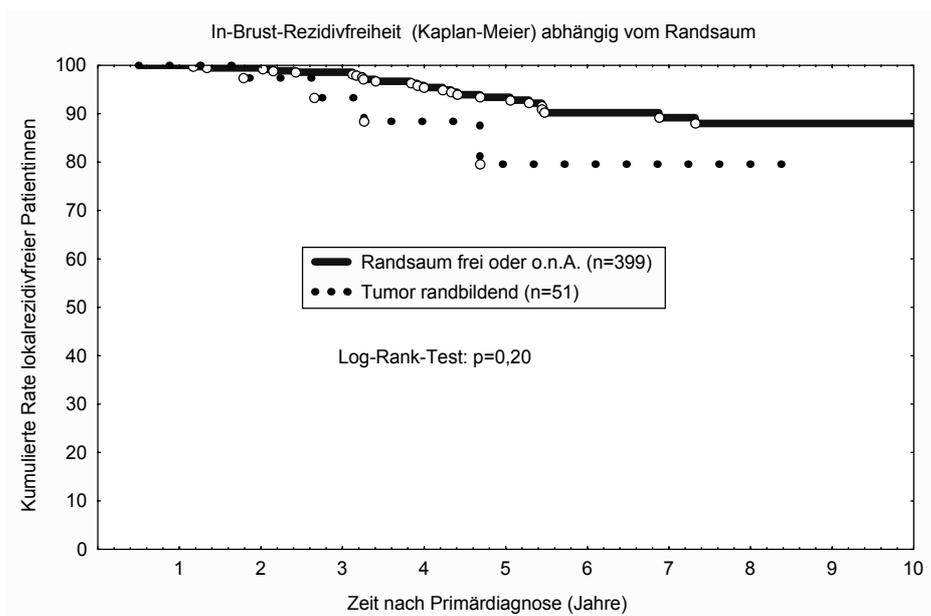


Abb. 4: Lokalrezidivfreiheit abhängig vom Randsaum (451 Pat.)

### 2.1.3. Lokalrezidivfreiheit nach unterschiedlicher Boostbestrahlung

Innerhalb der ersten vier Jahre nach Beendigung der Therapie und nach Ablauf von acht Jahren bestehen keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Aufsättigungsart des Tumorbettes.

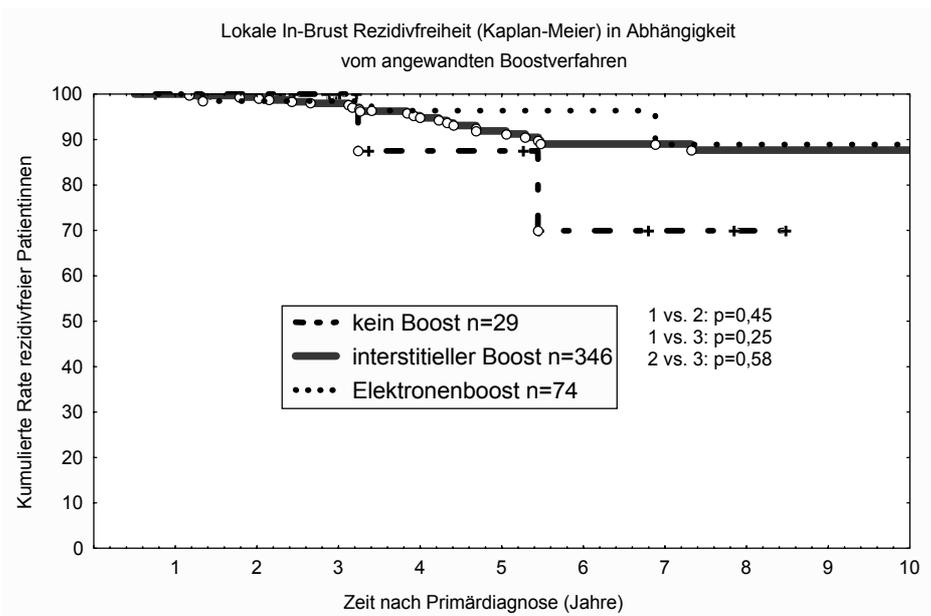


Abb. 5: Lokalrezidivfreiheit abhängig vom Boostverfahren (451 Pat.)

#### 2.1.4. Lokale In-Brust-Rezidivrate mit und ohne adjuvante Chemotherapie

Eine Systemtherapie wurde bei allen nodal positiven Patientinnen, sowie bei einigen nodal negativen Patientinnen mit anderen ungünstigen prognostischen Kriterien angewandt.

Von den Patientinnen bei denen eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde (n=95), waren nach fünf Jahren 96% und nach zehn Jahren noch 94% lokalrezidivfrei.

Im Vergleich dazu waren von den Frauen die keine Chemotherapie erhielten (n=355) nach fünf Jahren 91% und nach zehn Jahren noch 85% frei von Lokalrezidiven (Log-rank test: p=0,241).

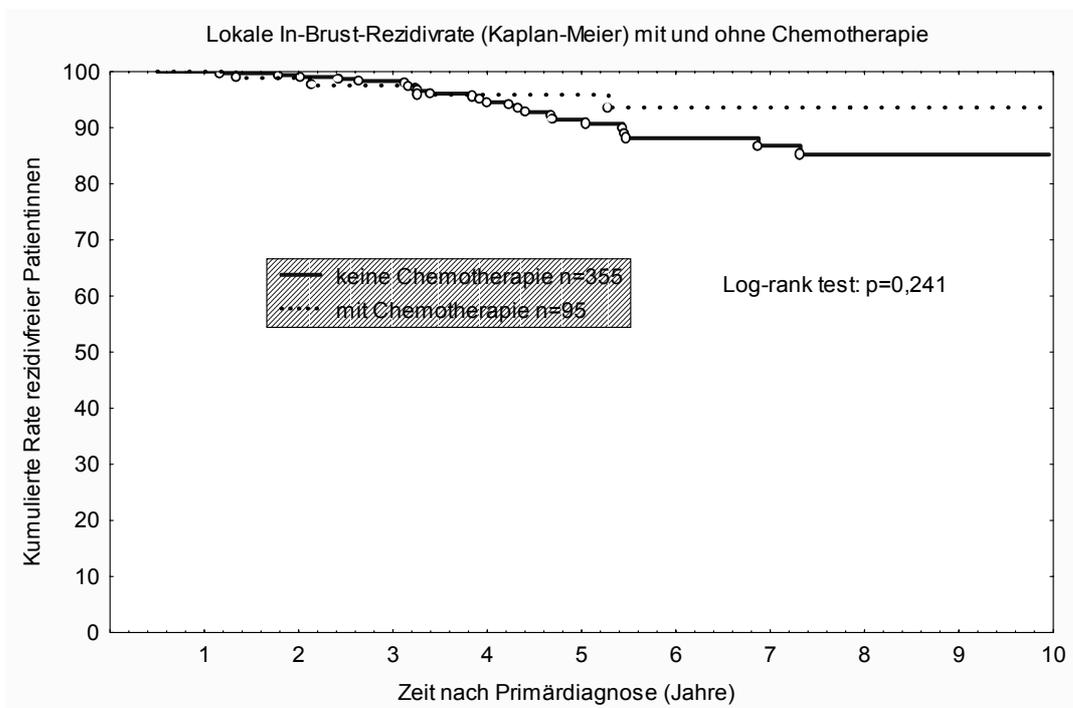


Abb. 6: Lokalrezidivrate aller 451 Patientinnen in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie

### 2.1.5. Lokoregionäre Rezidivfreiheit nach Brusterhaltender Therapie

Die lokoregionäre Rezidivfreiheit (In-Brust und Axillarezidive) betrug nach zwei Jahren 98%, nach fünf Jahren 90% und nach zehn Jahren 75% (Abb. 7).

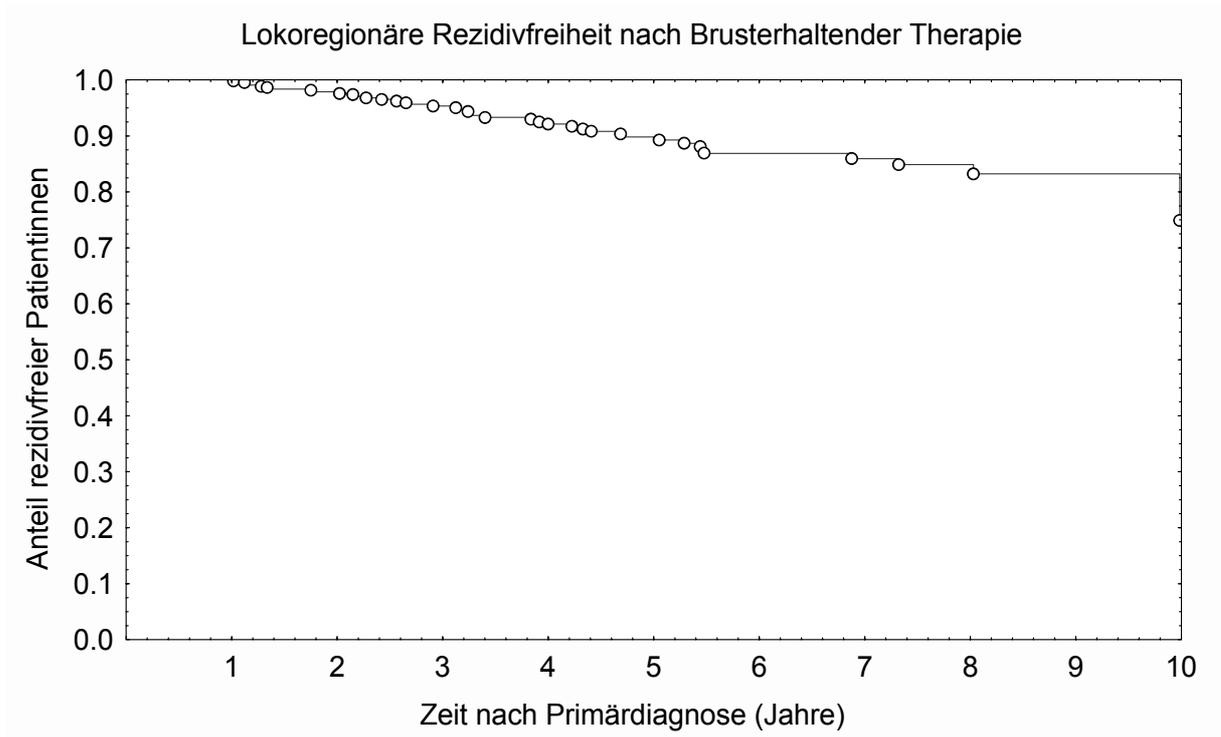


Abb. 7: Lokoregionäre Rezidivfreiheit aller 451 Patientinnen

### 2.1.6. Überlebensrate nach Brusterhaltender Therapie

Von den 451 Patientinnen die sich im Rahmen der vorliegenden Studie einem brusterhaltenden Vorgehen unterzogen hatten waren nach zwei Jahren 98%, nach fünf Jahren 88% und nach zehn Jahren 73% am Leben (Abb. 8).

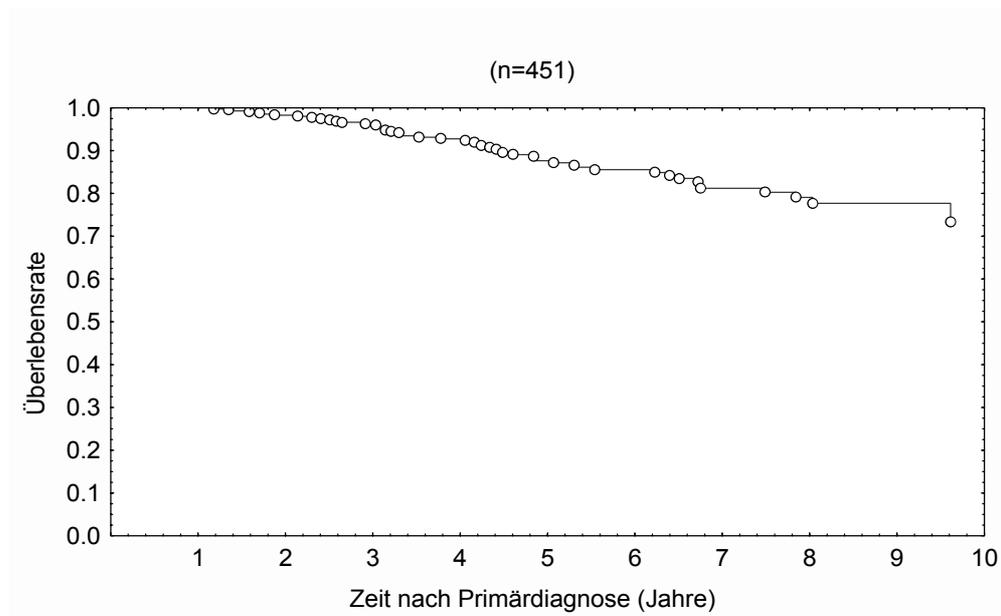


Abb. 8: Überlebensrate der untersuchten 451 Patientinnen

## 2.2. Kosmetische Ergebnisse

Die Auswertung der kosmetischen Ergebnisse erfolgte getrennt für die drei unterschiedlichen Erhebungsverfahren (s. B/1.8.) (Tab. 16).

Tab.16: kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Erhebungsmodus

	<b>Kosmetikbogen (133 Pat.)</b>	<b>Telefonat (91 Pat.)</b>	<b>Krankenakte (151 Pat.)</b>
	<b>Patientenzahl (%)</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>
<b>sehr gut</b>	53 (40%)	51 (56%)	38 (25%)
<b>gut</b>	17 (13%)	10 (11%)	61 (41%)
<b>befriedigend</b>	25 (19%)	12 (13%)	41 (27%)
<b>schlecht</b>	38 (28%)	16 (18%)	11 (7%)
<b>keine Angaben</b>		2 (2%)	

Auffällig ist, daß das subjektive Urteil der Patientinnen (erhoben im Rahmen der telefonischen Befragung) mit 67% guten bis sehr guten kosmetischen Ergebnissen deutlich besser ausfällt, als das objektive Arzturteil (Kosmetikbogen) mit 53%.

Tab. 17: Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses und Angabe von Beschwerden (Schmerzen im Bereich der Narbe, bzw. der gesamten Brust, Lymphabflußstörungen des gleichseitigen Armes) von Seiten der Patientinnen (Erhebung über Kosmetikbogen und Telefonat)

<b>Patientenurteil</b>	<b>Patientenzahl (224 Pat.)</b>	
gut	183	(82%)
mäßig	30	(13%)
schlecht	9	(4%)
keine Angaben	2	(1%)
<b>Beschwerden</b>		
keine	188	(84%)
erträglich	28	(12%)
stark	4	(2%)
keine Angaben	4	(2%)

Eine genaue Aufschlüsselung der beobachteten morphologischen Auffälligkeiten im Bereich des Behandlungsgebietes für die anhand des Kosmetikbogens, sowie telefonisch befragten 222 Patientinnen gibt Tabelle 18.

Tab. 18: Genaue Aufschlüsselung der kosmetischen Auffälligkeiten (220 Pat.)  
 (bei vier Patientinnen liegt nur das kosmetische Gesamturteil vor)

	<b>Gesamte Brust</b>		<b>Tumorbett</b>	
<b>Schrumpfung</b>				
keine	171	(77%)	164	(74%)
mäßig	45	(21%)	51	(23%)
stark	4	(2%)	5	(3%)
<b>Induration</b>				
keine	176	(80%)	105	(48%)
mäßig	37	(17%)	101	(46%)
stark	7	(3%)	14	(6%)
<b>Hyperpigmentierung</b>				
keine	195	(89%)	183	(83%)
mäßig	22	(10%)	35	(16%)
stark	2	(1%)	2	(1%)
<b>Teleangiektasien</b>				
keine	216	(98%)	207	(94%)
mäßig	3	(1,5%)	12	(5,5%)
stark	1	(0,5%)	1	(0,5%)

### 2.2.1. Kosmetische Veränderungen im Laufe der Zeit

Im folgenden wurden die mittels einer Querschnittsuntersuchung erhobenen kosmetischen Veränderungen im Laufe der Zeit graphisch aufgeführt.

#### 2.2.1.1. Gewebsschrumpfungen

Während sich in Bezug auf das Tumorbett keine wesentlichen Veränderungen durch Schrumpfung im Beobachtungszeitraum ergaben, scheinen sich innerhalb der gesamten Brust die Gewebeschrumpfungen im Laufe der Zeit zu verstärken (Abb. 9 und 10).

Abb. 9: Schrumpfung des Tumorbettes (220 Pat.)

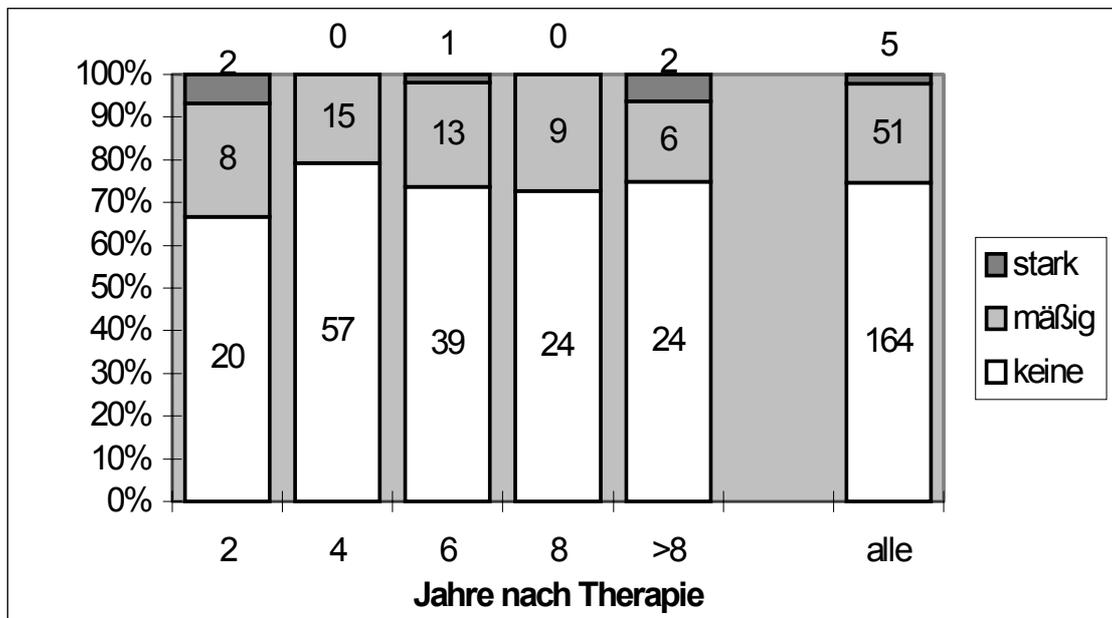
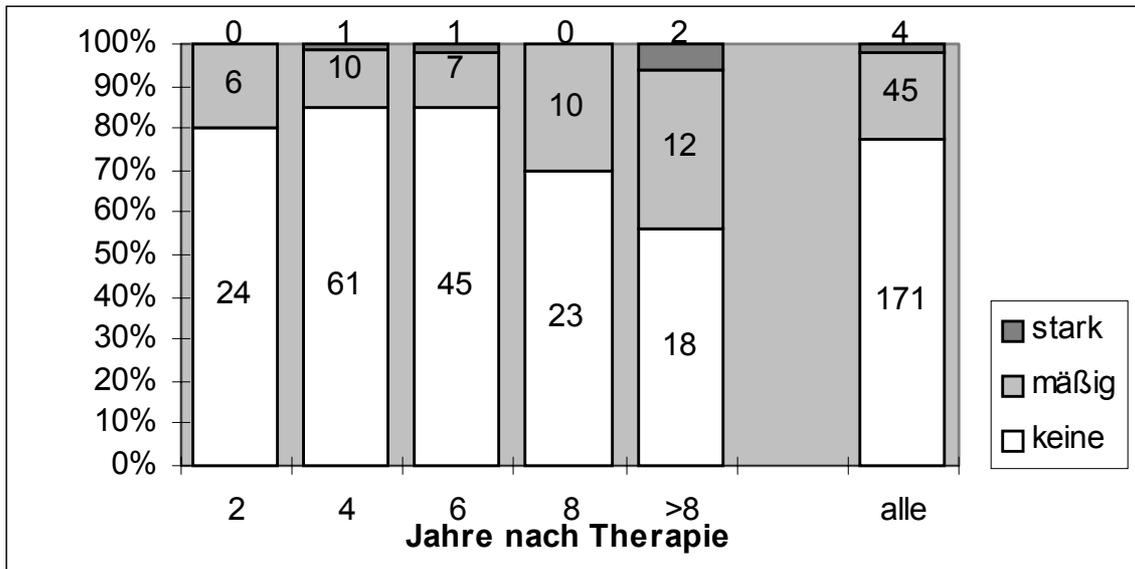


Abb. 10: Schrumpfung der gesamten Brust (220 Pat.)



### 2.2.1.2. Indurationen

Die Indurationen im Bereich des Tumorbettes wurden im Verlauf geringgradig häufiger, in der gesamten Brust sieht man eine deutliche Abnahme der Indurationen innerhalb der ersten vier Jahre nach Therapie und in der Folge wieder eine leichte Zunahme (Abb. 11 und 12). Dies ist möglicherweise Ausdruck eines sich in den ersten Jahren zurückbildenden Brustödems und der anschließend zunehmenden Fibrosierung.

Abb. 11: Indurationen im Tumorbett (220 Pat.)

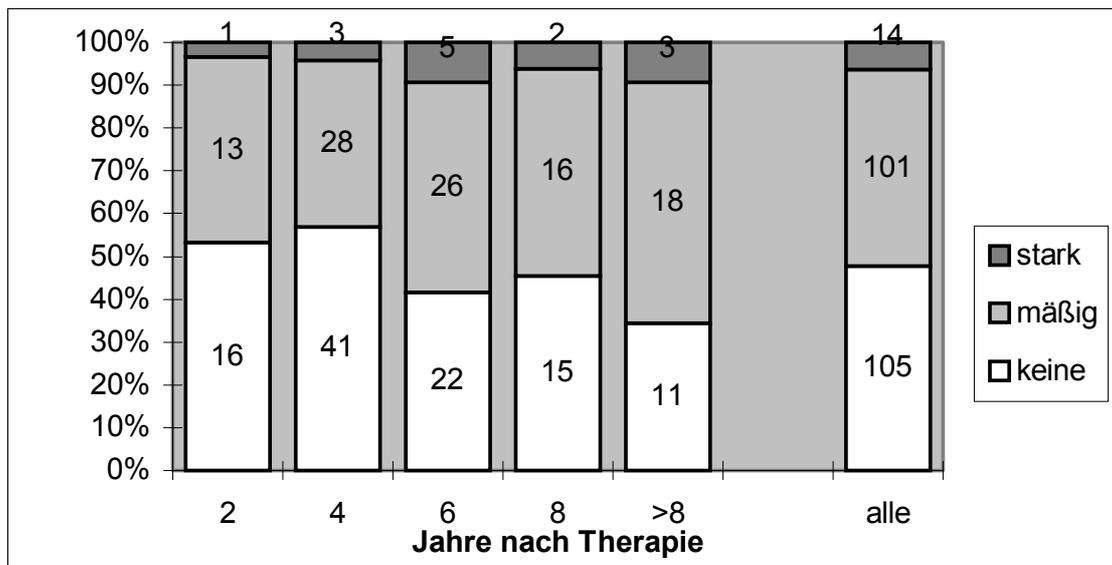
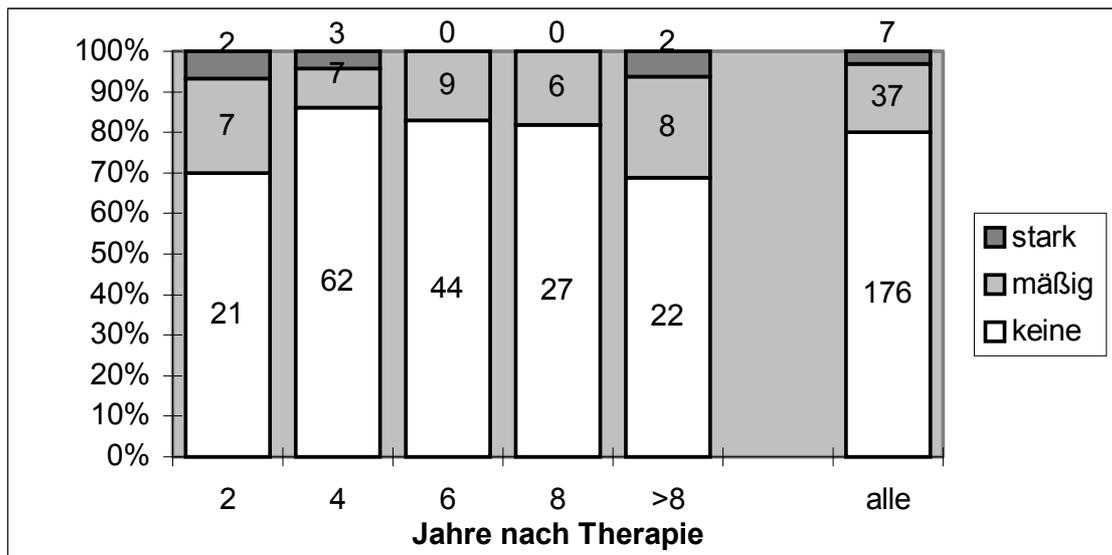


Abb. 12: Indurationen der gesamten Brust (220 Pat.)



### 2.2.1.3. Pigmentierungsveränderungen

Hyperpigmentierungen wurden sowohl lokal als auch im Gebiet der ganzen Brust mit der Zeit weniger (Abb. 13 und 14).

Abb. 13: Hyperpigmentierungen des Tumorbettes (220 Pat.)

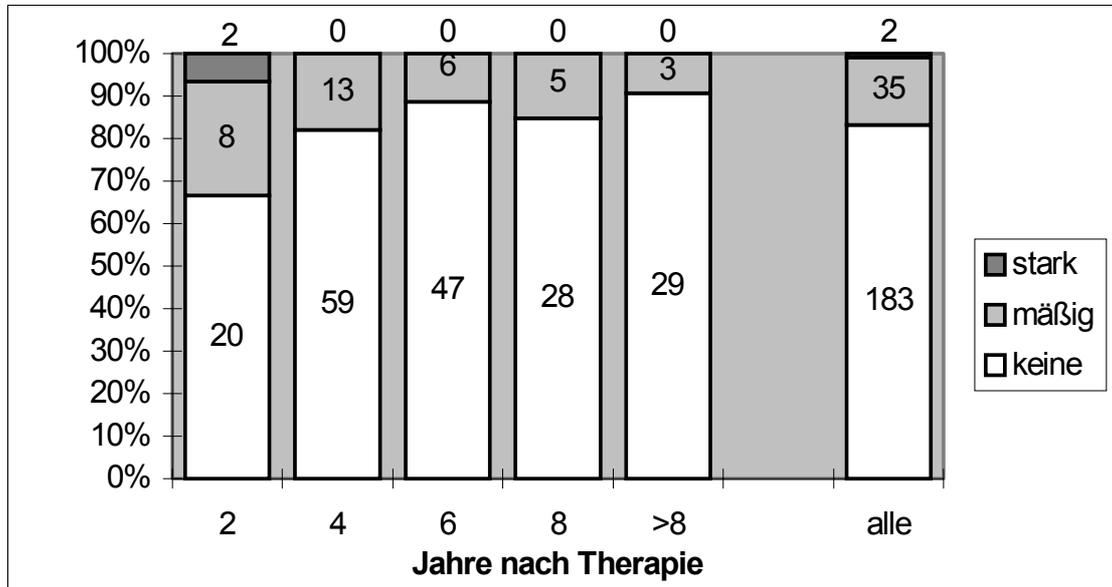
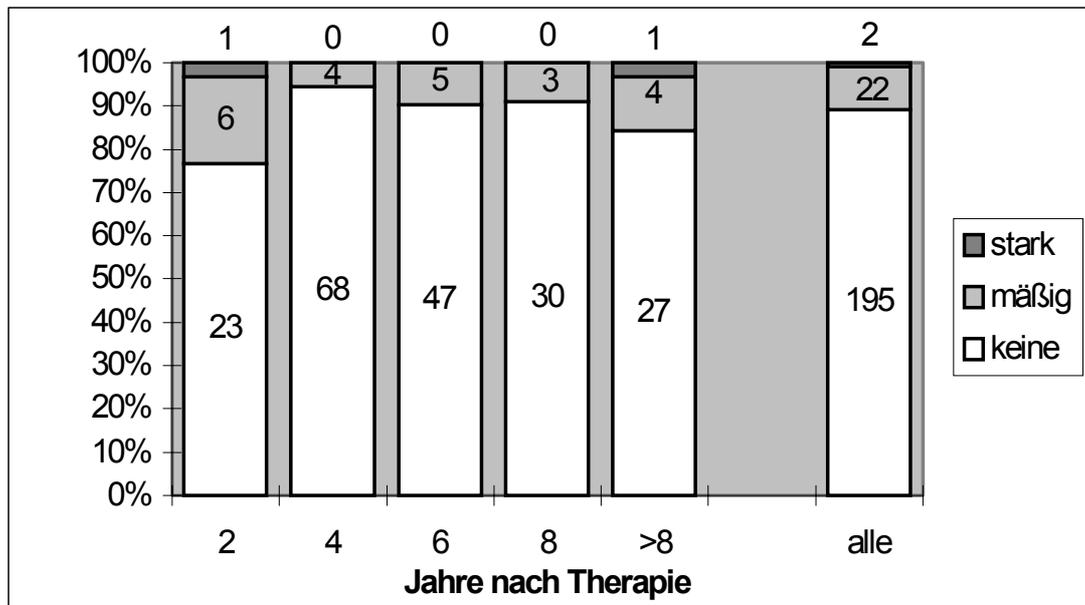


Abb.14: Hyperpigmentierungen der gesamten Brust (219 Pat.)



#### 2.2.1.4. Teleangiektasien

Teleangiektasien im Tumorgebiet traten insgesamt selten auf und wurden ebenfalls mit Abstand zur Behandlung weniger häufig beobachtet. Im Bereich der gesamten Brust traten insgesamt nur vier Fälle mit Teleangiektasien auf (Abb. 15 und 16). Diesem untypischen Ergebnis (Teleangiektasien sind meist Spätfolgen der Radiatio) liegt möglicherweise eine Fehlinterpretation von Seiten des beurteilenden Arztes oder der telefonisch befragten Patientinnen zugrunde.

Abb. 15: Teleangiektasien im Bereich des Tumorbettes (220 Pat.)

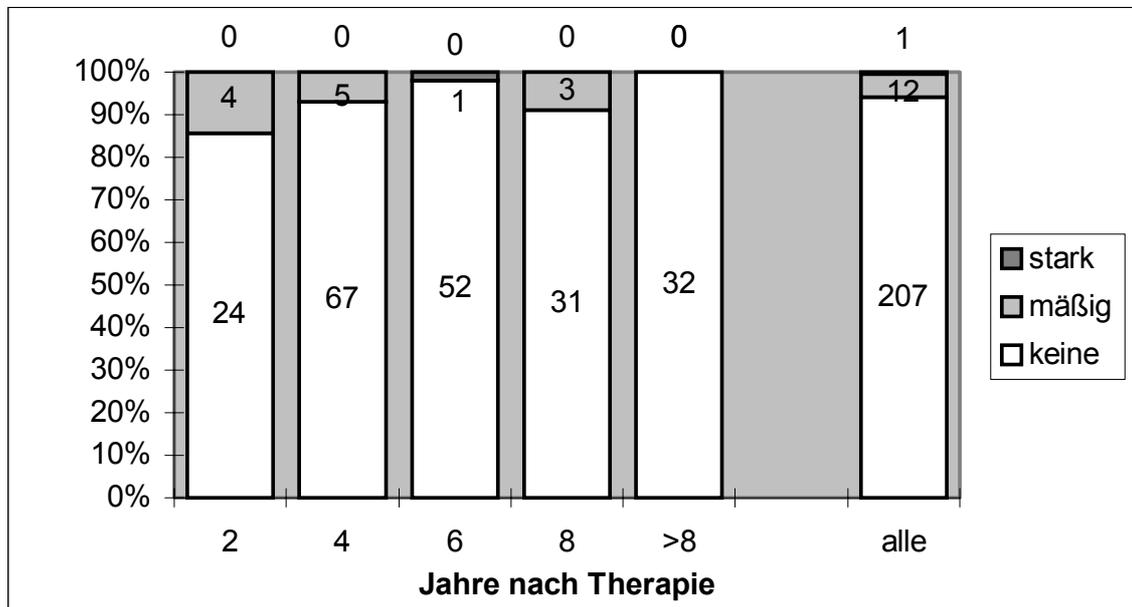
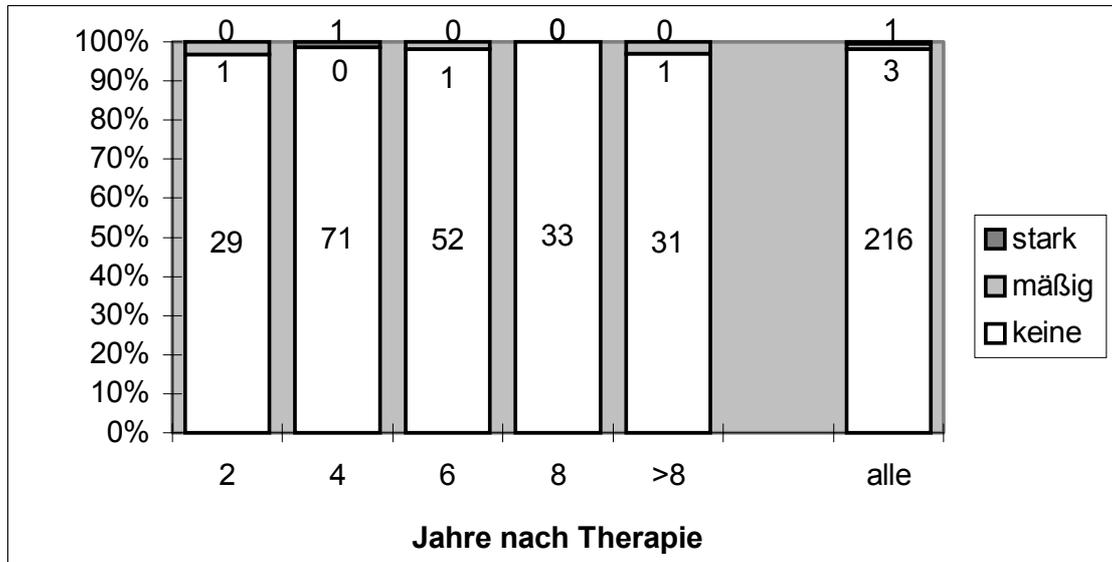


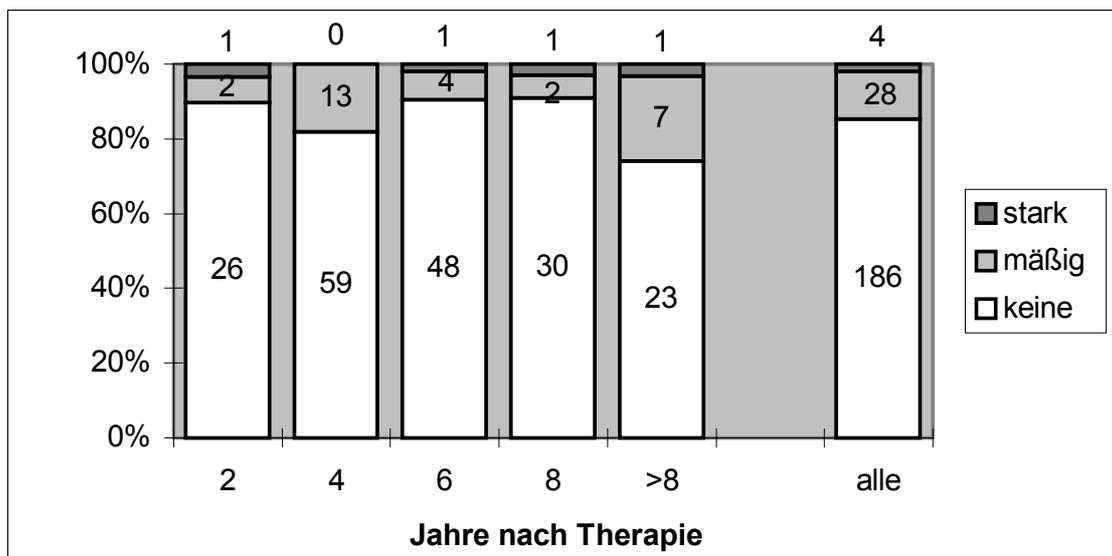
Abb. 16: Teleangiektasien der gesamten Brust (220 Pat.)



#### 2.2.1.5. Brustschmerzen nach Therapie

Schmerzen in der Brust wurden mit unterschiedlichem Abstand zur Primärtherapie in wechselnder Häufigkeit beschrieben (Abb. 17).

Abb. 17: Schmerzen in der Brust nach BET (118 Pat.)



### 2.2.1.6. Kosmetisches Gesamturteil

Während das ärztliche Urteil über das kosmetische Ergebnis mit Abstand zur Therapie deutlich schlechter wurde, ist dies in der Beurteilung der Patientinnen nur geringfügig zu beobachten (Abb. 18 und 19).

Abb. 18: Patientenurteil (220 Pat.)

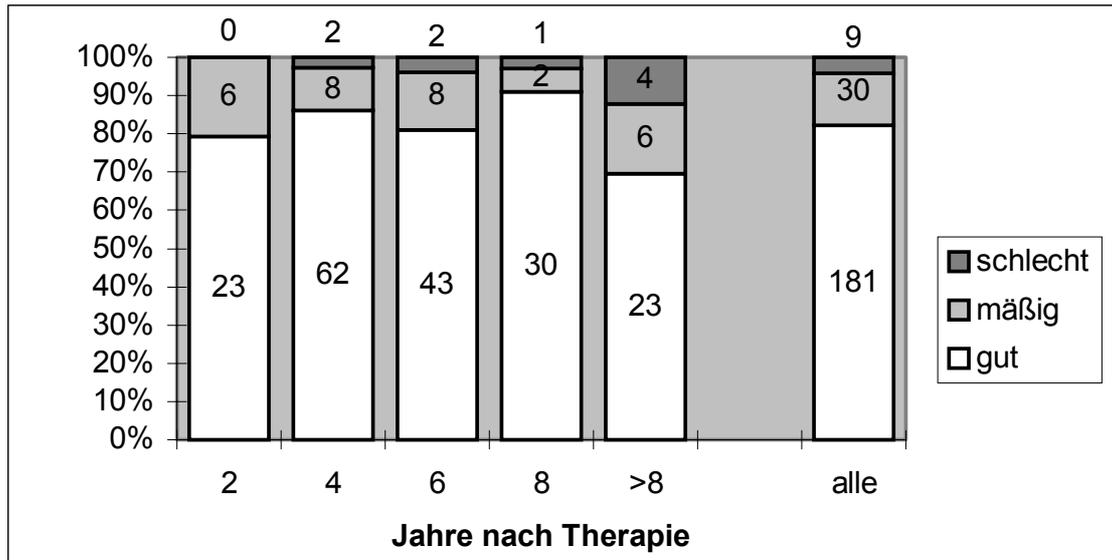
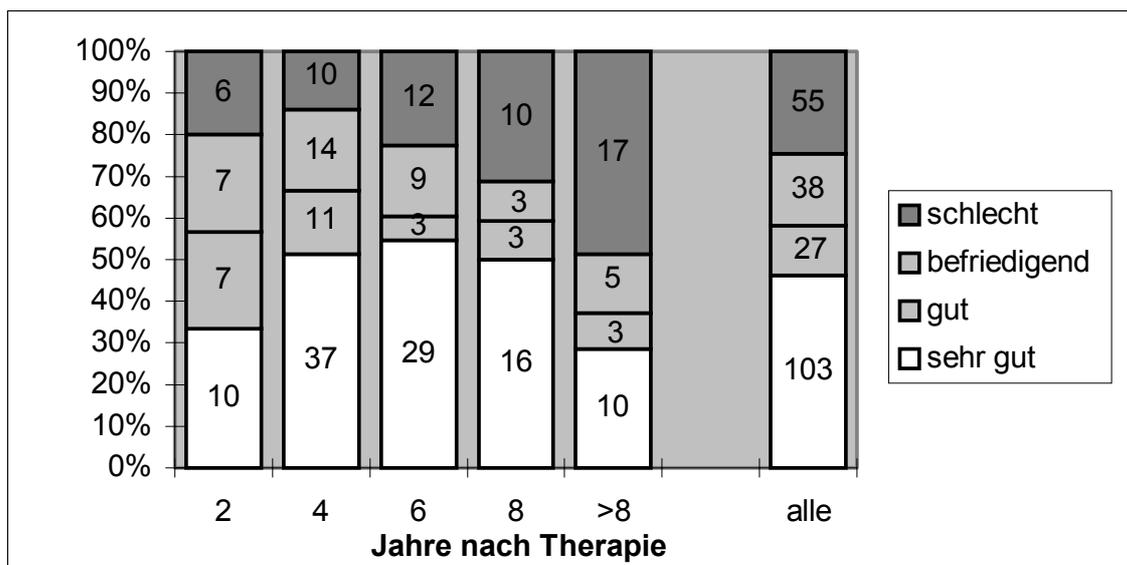


Abb. 19: Arzturteil (223 Pat.)



### 2.2.2. Zusammenhang Kosmetik und Prognosefaktoren

Im weiteren wurden die oben aufgeführten kosmetischen Ergebnisse mit einigen der im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Parameter in Korrelation gebracht, um auf diese Weise mögliche die kosmetischen Langzeitergebnisse beeinflussende Faktoren zu ermitteln. In den folgenden Tabellen wird jeweils die Anzahl der Patientinnen angegeben, die den untersuchten Faktor in Bezug auf das jeweilige kosmetische Ergebnis aufweist (Prozentzahlen in Klammern).

### 2.2.2.1. Menopausenstatus

Von den in Hinblick auf das kosmetische Langzeitergebnis untersuchten 373 Patientinnen wurden 154 als praemenopausal und 191 als postmenopausal eingestuft. Erstere wiesen in 62% der Fälle ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis auf, während sich ein solches bei den postmenopausalen Patientinnen in 60% der Fälle fand. Demzufolge kann hier kein Zusammenhang zwischen Menopausenstatus und zu erwartender Kosmetik festgestellt werden. Bei den 24 als perimenopausal eingestuften Patientinnen fand sich in insgesamt 75% der Fälle ein positives kosmetisches Ergebnis, der Unterschied ist aber aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht signifikant.

Aufgrund fehlender Angaben konnten 4 Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Tabelle 19: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (369 Pat.)

	<b>praemenopausal (154 Pat.)</b>	<b>perimenopausal (24 Pat.)</b>	<b>postmenopausal (191 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	55 (36%)	13 (54%)	70 (37%)
<b>gut</b>	40 (26%)	5 (21%)	43 (23%)
<b>befriedigend</b>	31 (20%)	5 (21%)	41 (21%)
<b>schlecht</b>	28 (18%)	1 (4%)	37 (19%)

### 2.2.2.2. TNM-Status

Der größte Anteil der Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden konnte als T1 eingestuft werden (273 Pat.), bei dieser Gruppe wurde in 63% der Fälle ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis erreicht. Ein solches Ergebnis fand sich bei den 90 T2-Patientinnen zu 56,5%; demzufolge können in Abhängigkeit des Verhältnisses von Tumorgröße zu Brustgröße durchaus Patientinnen mit einem größeren Brusttumor brusterhaltend therapiert werden und das mit Ergebnissen, die denen der kleineren T1-Tumoren gleichen.

Im Patientengut fanden sich eine Patientin mit einem T3-Tumor, das kosmetische Langzeitergebnis war befriedigend (Aktenbeurteilung nach 46 Monaten).

Nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten 4 Patientinnen bei denen die Angaben zum T-Status unvollständig waren.

Tab. 20: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit vom T-Status (368 Pat.)

	<b>in situ (5 Pat.)</b>		<b>T1 (273 Pat.)</b>		<b>T2 (90 Pat.)</b>	
<b>sehr gut</b>	1	(20%)	107	(39%)	31	(34,5%)
<b>gut</b>	2	(40%)	66	(24%)	20	(22%)
<b>befriedigend</b>	1	(20%)	50	(18,5%)	26	(29%)
<b>schlecht</b>	1	(20%)	50	(18,5%)	13	(14,5%)

### 2.2.2.3. Tumorlokalisation

Die besten kosmetischen Ergebnisse in Bezug auf die Tumorlokalisation fanden sich bei Sitz des Primärtumors in den unteren Quadranten, bzw. in der unteren Mitte. Hier konnte bei 41 der insgesamt 55 behandelten Patientinnen, das heißt in 74% der Fälle ein gutes bis sehr gutes Ergebnis registriert werden.

Die nächstbeste Gruppe waren die Patientinnen deren Tumor in den oberen Quadranten (incl. obere Mitte) lokalisiert war, ein positives Ergebnis konnte hier bei 59% der 263 untersuchten Patientinnen verzeichnet werden.

Ein schlechteres kosmetisches Ergebnis wurde bei zentral in der Brust gelegenen Tumoren beobachtet. Bei den 11 Patientinnen deren Tumor zentral lokalisiert war konnte nur in 45% eine gute bis sehr gute Kosmetik beobachtet werden. Aufgrund der geringen Patientinnenzahl ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bei drei Patientinnen lag Multizentrität vor, das erzielte kosmetische Langzeitergebnis (nach 26, 30 und 113 Monaten) war bei diesen Patientinnen gut.

Aufgrund fehlender Angaben konnten 44 Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Tab. 21: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (329 Pat.)

	<b>oben außen (188 Pat.)</b>	<b>oben Mitte (37 Pat.)</b>	<b>oben innen (38 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	73 (39%)	9 (24%)	16 (42%)
<b>gut</b>	38 (20%)	12 (32%)	8 (21%)
<b>befriedigend</b>	44 (23%)	5 (14%)	9 (24%)
<b>schlecht</b>	33 (18%)	11 (30%)	5 (13%)
		<b>zentral (11 Pat.)</b>	
<b>sehr gut</b>		3 (27%)	
<b>gut</b>		2 (18%)	
<b>befriedigend</b>		4 (37%)	
<b>schlecht</b>		2 (18%)	
	<b>unten außen (28 Pat.)</b>	<b>unten Mitte (9 Pat.)</b>	<b>unten innen (18 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	15 (53%)	2 (22%)	8 (44%)
<b>gut</b>	7 (25%)	4 (45%)	5 (28%)
<b>befriedigend</b>	3 (11%)	3 (33%)	1 (6%)
<b>schlecht</b>	3 (11%)		4 (22%)

### 2.2.3. Zusammenhang Kosmetik und Therapie

#### 2.2.3.1. Operationsverfahren

Ein deutlich besseres Ergebnis, nämlich eine sehr gute Kosmetik bei 39% der Patientinnen, wohl aufgrund des geringeren Gewebsdefektes konnte nach Durchführung einer Tumorektomie beobachtet werden, während ein solches exzellentes Ergebnis nur bei 26% der Frauen, die sich einer Quadrantenresektion unterziehen mußten registriert werden konnte.

Bei einer Patientin wurde eine Segmentresektion durchgeführt, diese Patientin wies ein gutes kosmetisches Langzeitergebnis auf (nach 113 Monaten).

Aufgrund fehlender Angaben konnten 20 Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Tab. 22: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ausmaß der Operation (352 Pat.)

	<b>Tumorresektion (325 Pat.)</b>	<b>Quadrantenresektion (27 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	128 (39%)	7 (26%)
<b>gut</b>	73 (23%)	8 (30%)
<b>befriedigend</b>	71 (22%)	3 (11%)
<b>schlecht</b>	53 (16%)	9 (33%)

#### 2.2.3.2. Abstand zwischen Operation und Radiatio

Zwischen den Patientengruppen bei denen die Bestrahlung innerhalb von ein bis zwei Wochen, bzw. von drei bis sechs Wochen in Anschluß an die Operation begonnen wurde fand sich kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die kosmetischen Langzeitergebnisse (67% bzw. 62% gute bis sehr gute Kosmetik).

Ein vergleichbar gutes Ergebnis wurde dagegen bei den Patientinnen deren Strahlentherapie erst nach sieben und mehr Wochen begann nur in 47% der Fälle beobachtet.

Aufgrund fehlender Angaben konnten 7 Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Tab. 23: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Abstand zwischen Operation und Bestrahlung (366 Pat.)

	<b>1-2 Wochen (68 Pat.)</b>	<b>3-6 Wochen (270 Pat.)</b>	<b>&gt;7 Wochen (28 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	31 (45%)	101 (37%)	6 (22%)
<b>gut</b>	15 (22%)	66 (25%)	7 (25%)
<b>befriedigend</b>	14 (21%)	51 (19%)	11 (39%)
<b>schlecht</b>	8 (12%)	52 (19%)	4 (14%)

### 2.2.3.3. Bestrahlungszeitraum

Der Bestrahlungszeitraum, d.h. die Zeitspanne ab Beginn der Radiatio, innerhalb derer sowohl die Boost- als auch die homogene Brustbestrahlung durchgeführt wurde betrug bei 116 Patientinnen fünf Wochen (positive kosmetische Ergebnisse zu 55%), bei 168 Patientinnen sechs Wochen (positive Ergebnisse zu 67%) und bei 82 Frauen mehr als sieben Wochen (positive Ergebnisse zu 58%). Hierbei entsteht der Eindruck, daß eine Bestrahlungsdauer von sechs Wochen längeren oder kürzeren Therapieverfahren hinsichtlich der kosmetischen Ergebnisse etwas überlegen ist.

Bei einer Patientin wurde die Bestrahlung nach 3 Wochen abgebrochen (kosmetisches Ergebnis nach 30 Monaten: sehr gut).

Aufgrund fehlender oder unklarer Angaben konnten sechs Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Tab.24: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Bestrahlungszeitraum (366 Pat.)

	<b>5 Wochen (116 Pat.)</b>	<b>6 Wochen (168 Pat.)</b>	<b>&gt;7 Wochen (82 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	39 (34%)	67 (40%)	30 (36%)
<b>gut</b>	25 (21%)	45 (27%)	18 (22%)
<b>befriedigend</b>	28 (24%)	32 (19%)	17 (21%)
<b>schlecht</b>	24 (21%)	24 (14%)	17 (21%)

### 2.2.3.4. Lokale Tumorbettaufsättigung

Bei 24 Patientinnen war zumeist aufgrund einer ausgedehnten Operation keine Tumorbettaufsättigung nötig, 66% dieser Frauen weisen in der Nachsorge ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Langzeitergebnis auf.

Ein interstitielles Boostverfahren mit Iridium-192 im LDR-Verfahren wurde bei 282 Patientinnen durchgeführt, 67 Frauen bekamen eine lokale Aufsättigung mit schnellen Elektronen. Unter diesen weisen die Patientinnen, die einen Elektronenboost bekamen zu 68% ein positives kosmetisches Ergebnis auf, womit dieses Verfahren gegenüber der interstitiellen Brachytherapie mit positiver Kosmetik zu 59% etwas besser abschneidet. Hierbei ist, wie bereits mehrfach erwähnt, die geringere Anzahl der Patientinnen, die einen Elektronenboost erhielten, zu beachten (s. Tab. 25).

Bei einer genaueren Aufschlüsselung der kosmetischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom gewählten Boostverfahren fällt auf, daß insgesamt kaum ausgeprägte Veränderungen weder im Bereich des Tumorbettes noch an der gesamten Brust aufgetreten sind. Unter den mäßigen Veränderungen nach dem interstitiellen Verfahren dominieren die Indurationen (28%) und die Hyperpigmentierungen (10%) im Bereich des Tumorbettes bzw. der Nadeleinstichstellen, wobei sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Boostverfahren ergeben. Insgesamt traten bei Bestrahlung mit Elektronen etwas häufiger Teleangiektasien auf.

In Hinblick auf von den Patientinnen angegebene Beschwerden, sowie auf deren persönliches Urteil zum kosmetischen Endergebnis der Verfahren ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Aufsättigungsverfahren (s. Tab. 26).

Tab. 25: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit von der gewählten Aufsättigung des Tumorbettes (373 Pat.)

	<b>keine Aufsättigung (24 Pat.)</b>	<b>Interstitieller Boost (282 Pat.)</b>	<b>Elektronenboost (67 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	8 (33%)	104 (37%)	29 (43%)
<b>gut</b>	8 (33%)	63 (22%)	17 (25%)
<b>befriedigend</b>	3 (13%)	62 (22%)	13 (20%)
<b>schlecht</b>	5 (21%)	53 (19%)	8 (12%)

Tab. 26: Genaue Aufschlüsselung der kosmetischen Ergebnisse in Abhängigkeit von der gewählten Tumorbettaufsättigung.

	keine Aufsättigung (24 Pat.)		Interstitieller Boost (282 Pat.)		Elektronenboost (67 Pat.)	
<b>Gesamte Brust</b>						
<b>Schrumpfung</b>						
keine	17	(71%)	244	(87%)	64	(96%)
mäßig	7	(29%)	34	(12%)	3	(4%)
stark	0		4	(1%)	0	
<b>Induration</b>						
keine	22	(92%)	246	(87%)	60	(90%)
mäßig	1	(4%)	29	(10%)	7	(10%)
stark	1	(4%)	7	(3%)	0	
<b>Hyperpigmentierung</b>						
keine	22	(92%)	263	(93%)	64	(96%)
mäßig	2	(8%)	17	(6%)	3	(4%)
stark	0		2	(1%)	0	
<b>Teleangiektasien</b>						
keine	24	(100%)	280	(99%)	65	(98%)
mäßig	0		2	(1%)	1	(1%)
stark	0		0		1	(1%)
<b>Tumorbett</b>						
<b>Schrumpfung</b>						
keine	19	(79%)	240	(85%)	58	(87%)
mäßig	4	(17%)	39	(14%)	8	(12%)
stark	1	(4%)	3	(1%)	1	(1%)
<b>Induration</b>						
keine	19	(79%)	193	(68%)	46	(69%)
mäßig	5	(21%)	79	(28%)	17	(25%)
stark	0		10	(4%)	4	(6%)
<b>Hyperpigmentierung</b>						
keine	22	(92%)	252	(89%)	62	(93%)
mäßig	2	(8%)	28	(10%)	5	(7%)
stark	0		2	(1%)	0	
<b>Teleangiektasien</b>						
keine	23	(96%)	273	(97%)	64	(96%)
mäßig	1	(4%)	9	(3%)	2	(3%)
stark	0		0		1	(1%)
<b>Beschwerden</b>						
keine	13	(54%)	139	(49%)	34	(51%)
erträglich	3	(13%)	19	(7%)	6	(9%)
stark	1	(4%)	3	(1%)	0	
keine Angaben	7	(29%)	121	(43%)	27	(40%)
<b>Patientenurteil</b>						
gut	13	(54%)	133	(47%)	35	(52%)
mäßig	4	(17%)	21	(8%)	5	(8%)
schlecht	0		9	(3%)	0	
keine Angaben	7	(29%)	119	(42%)	27	(40%)

### 2.2.3.5. Bestrahlungsdosis (homogene Brustbestrahlung)

Von den 337 Patientinnen, die eine Strahlendosis von  $\geq 45 < 54$  Gy (durchschnittlich 50 Gy in Einzelfractionen von 2 Gy) erhielten wurde bei 62% ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis beobachtet. Patientinnen die eine geringere Dosis erhielten wiesen in der vorliegenden Studie ein schlechteres Ergebnis auf. Die fünf Patientinnen die mit einer Strahlendosis über 54 Gy therapiert wurden wiesen zu 100% ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Resultat auf, diese Angaben sind aber aufgrund der vergleichsweise nur sehr geringen Stichproben wenig aussagekräftig.

Tab. 27: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosis der homogenen Brustbestrahlung (373 Pat.)

	<b>&lt;45Gy (31 Pat.)</b>	<b><math>\geq 45 &lt; 54</math>Gy (337 Pat.)</b>	<b>&gt;54Gy (5 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	8 (26%)	130 (39%)	3 (60%)
<b>gut</b>	7 (22%)	79 (23%)	2 (40%)
<b>befriedigend</b>	8 (26%)	70 (21%)	0
<b>schlecht</b>	8 (26%)	58 (17%)	0

Patientinnen, die vor dem 01.07.1987 bestrahlt wurden bekamen in der Regel eine homogene Strahlendosis von 45 Gy in Einzelfractionen von 2,5 Gy. Es ist auffällig, daß diese 32 Patientinnen ein signifikant schlechteres kosmetisches Ergebnis aufweisen (Pearson Chi-square  $p=0,00362$ ), als Frauen die ab diesem Stichtag normfraktioniert mit Einzeldosen von 2,0 Gy therapiert wurden (s. Tab. 28).

Bei einer Patientin wurde zusätzlich die Sternalregion mit 40 Gy bestrahlt (späteres kosmetisches Ergebnis: befriedigend).

Tab. 28: Bestrahlung vor dem 01.07.1987 mit insgesamt 45Gy in Einzelfractionen von 2,5Gy (373 Pat.)

	<b>vor dem 01.07.1987 (32 Pat.)</b>	<b>nach dem 01.07.1987 (341 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	5 (15%)	136 (40%)
<b>gut</b>	6 (19%)	82 (24%)
<b>befriedigend</b>	9 (28%)	69 (20%)
<b>schlecht</b>	12 (38%)	54 (16%)

#### 2.2.3.6. Komplikationen während der Strahlentherapie

Unter der Therapie traten im Beobachtungszeitraum folgende Komplikationen der Therapie auf: ein Erythem mit Epitheliolysen (kosmetisches Ergebnis nach 28 Monaten: schlecht), eine große fluktuierende Blase (kosmetisches Ergebnis nach 18 Monaten: sehr gut), eine Pneumonitis (kosmetisches Ergebnis nach 34 Monaten: sehr gut) und eine exfoliative Hautreaktion (kosmetisches Ergebnis nach 24 Monaten: sehr gut).

#### 2.2.3.7. Systemtherapie

Bei den 72 Patientinnen die mit einer Chemotherapie vom CMF-Schema behandelt wurden ergab sich im Vergleich zu den Frauen, die keine adjuvante Therapie erhielten kein Unterschied in Hinblick auf das kosmetische Ergebnis (s. Tab. 29).

Von den mit Tamoxifen therapierten Patientinnen wiesen 39% ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis auf, im Vergleich zu 64% der nicht systemisch behandelten Frauen (s. Tab. 30).

Tab. 29: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit von einer durchgeführten Chemotherapie (373 Pat.)

	<b>keine Chemotherapie (301 Pat.)</b>	<b>Chemotherapie (72 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	116 (38%)	25 (35%)
<b>gut</b>	68 (23%)	20 (28%)
<b>befriedigend</b>	64 (21%)	14 (19%)
<b>schlecht</b>	53 (18%)	13 (18%)

Tab. 30: Kosmetische Ergebnisse in Abhängigkeit von einer durchgeführten Hormonbehandlung mit Tamoxifen (373 Pat.)

	<b>keine Hormontherapie (332 Pat.)</b>	<b>Tamoxifen (41 Pat.)</b>
<b>sehr gut</b>	130 (39%)	11 (27%)
<b>gut</b>	83 (25%)	5 (12%)
<b>befriedigend</b>	66 (20%)	12 (29%)
<b>schlecht</b>	53 (16%)	13 (32%)

## C. Diskussion

### 1. Rezidive und Überleben nach Brusterhaltender Therapie

#### 1.1. Lokale Rezidivfreiheit

In der vorliegenden Studie betrug die lokale Rezidivfreiheit nach fünf und zehn Jahren 93%, bzw. 88% (s. 2.1.1.). Diese Ergebnisse liegen im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Rezidivraten (s. Tab. 31).

Die besonders niedrige Lokalrezidivrate bei Veronesi et al [92] lässt sich möglicherweise damit erklären, daß als Lokalrezidive nur Tumoren gezählt wurden, die genau an der Stelle auftraten, an der der Primärtumor lokalisiert war, außerdem wurden Quadrantektomien durchgeführt.

Tab. 31: Lokale Rezidivfreiheit

<b>Studie</b>	<b>Lokale Rezidivfreiheit nach 5 Jahren</b>	<b>Lokale Rezidivfreiheit nach 10 Jahren</b>
Fisher et al [26]		90%
Gage et al [30]	93%	87%
Grosse et al [31]	95%	90%
Hallahan et al [33]	92%	
Schmidt-Ullrich et al [79]		98%
Touboul et al [86]	93%	89%
Track et al [87]	96%	
Veronesi et al [92]		97%
Vicini et al [96]	96%	
Vorliegende Studie	93%	88%

#### 1.2. In-Brust-Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Resektatrand

Unter Berücksichtigung der postoperativen Tumorzellfreiheit des Resektatrandes trat bei sicher vollständiger Tumorentfernung bei keiner der beobachteten Patientinnen der vorliegenden Arbeit innerhalb von zehn Jahren ein Rezidiv im Bereich des Tumorbettes auf. Patientinnen deren Malignom sicher nicht vollständig entfernt wurde waren nach zehn Jahren noch zu 80% rezidivfrei. Diese Unterschiede waren allerdings wohl

aufgrund der kleinen Zahlen bei non-in-sano Resektionen nicht signifikant. Zudem wurde nicht nach der Art der Boostbestrahlung differenziert. Eine weitergehende Analyse würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Wie aus Tabelle 32 zu entnehmen ist, entsprechen diese Ergebnisse denen der genannten Forschungsgruppen, die vergleichbaren Behandlungsmethoden angewendet haben.

Tab.32: In-Brust-Rezidivfreiheit abhängig vom Resektatrand

<b>Studie</b>	<b>Negativer Randsaum</b>	<b>Positiver Randsaum</b>	<b>Jahre nach Therapie</b>
Burke et al [13]	88%	85%	5
Heimann et al [37]	98%	89%	5
Mansfield et al [50]	92%	84%	10
Solin et al [82]	93%	98%	5
Veronesi et al [93]	94%	86%	2
Vorliegende Studie	100%	80%	10

### 1.3. Lokalrezidive nach unterschiedlicher Boostbestrahlung

Unabhängig von der Art der verwendeten Tumorbettaufsättigung fanden sich nach zehn Jahren bei 13% der Patientinnen Rezidive im Bereich des Operationsgebietes. Dieses Ergebnis stimmt mit denen der Literatur überein (s.Tab. 33). Die besseren Ergebnisse bei Perez [61] und Vicini [96] lassen sich nicht durch Unterschiede in der Art und Weise der Strahlentherapie erklären, allenfalls durch besonderes Augenmerk auf die Radikalität des Operationsverfahrens, so mussten sich beispielsweise 63% der Patientinnen bei Vicini einer Nachresektion unterziehen.

Es ist auch zu beachten, daß beim Würzburger Patientengut eine bewußte Selektion der Patientinnen für den Elektronenboost erfolgte, so z.B. bei sehr oberflächlichem Tumorsitz, bei Multifokalität oder anderen Ausschlußkriterien für die interstitielle Brachytherapie.

Tab. 33: Lokalrezidive in Abhängigkeit von der gewählten Tumorbettaufsättigung

Studie	Elektronen boost		interstitieller Boost		Jahre nach Therapie
	Pat.zahl	Rezidive (%)	Pat.zahl	Rezidive (%)	
Mansfield et al [50]	416	19%	654	12%	10
Perez et al [61]	490	6%	129	7%	6
Touboul et al [86]	160	14%	169	8%	7
Vicini et al [96]	108	5%	190	4%	7
Vorliegende Studie	67	13%	282	13%	10

#### 1.4. Lokalrezidive mit und ohne adjuvante Chemotherapie

Die Frage ob eine adjuvante Chemotherapie zusätzlich zu ihrer systemischen Effektivität auch die Rate an lokalen Rezidiven wesentlich senkt ist bislang unbeantwortet. Insbesondere die Reihenfolge von Chemo- und Strahlentherapie scheint hierbei von Interesse.

In einer randomisierten Studie von Recht et al wurde diese Frage näher untersucht. Es wurden 122 Frauen zunächst einer Chemotherapie unterzogen und anschließend bestrahlt, während bei einer zweiten Gruppe von weiteren 122 Frauen ein umgekehrtes Vorgehen gewählt wurde. Es zeigte sich, daß bei Patientinnen die zunächst strahlentherapiert wurden zwar niedrigere Lokalrezidivraten (5% vs. 14% nach fünf Jahren), aber mehr Fernmetastasen (36% vs. 25% nach fünf Jahren) beobachtet werden konnten als bei Patientinnen die zunächst mit Chemotherapeutika behandelt wurden [70]. Demzufolge sollte das Verfahren dem individuellen Risiko der Patientin angepasst werden. Beispielsweise erscheint es ratsam bei positiven Axillalymphknoten und damit erhöhtem Risiko für Fernmetastasen mit der Chemotherapie zu beginnen, während bei negativem Lymphknotenstatus aber positivem Randsaum zunächst die Radiatio durchgeführt werden sollte.

Ampil et al stellten ebenfalls bei Patientinnen die keine Chemotherapie erhielten einen Trend zu vermehrtem Auftreten von Rezidiven und Metastasen fest [3].

### 1.5. Überlebensrate nach Brusterhaltender Therapie

Nach fünf , bzw. zehn Jahren waren 88%, bzw. 73% der Patientinnen noch am Leben, dies ist, wie aus Tabelle 34 ersichtlich, mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur vergleichbar. Die Altersstruktur war in allen beobachteten Patientenkollektiven vergleichbar mit der des in der Universitätsklinik Würzburg untersuchten Patientengutes (Mittel: 51,5 Jahre). Eine Vergleichbarkeit der Studien ist dennoch nur bedingt gegeben, da die Überlebensrate von verschiedenen Prognosefaktoren (z.B. Nodalstatus) abhängig ist, diese differieren von Studie zu Studie.

Tab.34: Überlebensrate nach BET

<b>Studie</b>	<b>Überleben nach 5 Jahren</b>	<b>Überleben nach 10 Jahren</b>
Burke et al [13]	84%	
Clark et al [14]	77%	58%
Heimann et al [37]	89%	
Jacobson et al [42]		77%
Maessen et al [49]	84%	
Schmidt-Ullrich et al [79]		88%
Solin et al [83]		85%
Track et al [87]	87%	
Vicini et al [96]	86%	81%
Vorliegende Studie	88%	73%

## 2. Kosmetik

### 2.1. Allgemeine kosmetische Ergebnisse

Es ist zu beachten, daß die Beurteilung der kosmetischen Ergebnisse subjektiv ist und sehr von Untersucher zu Untersucher variiert.

In der vorliegenden Studie wurden die kosmetischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Erhebungsmodus ermittelt (s. Tab. 16), insgesamt fand sich ein gutes bis sehr gutes

kosmetisches Ergebnis in 61% der Fälle. Dieses Resultat ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studien mit entsprechenden Behandlungsmethoden (s. Tab. 35).

Die relativ schlechteren Ergebnisse der Forschergruppe um Van Limbergen [89] lassen sich mit der hohen Variationsbreite der Dosis der homogenen Brustbestrahlung (40-85Gy) erklären. Unter Verwendung von Dosen zwischen 40Gy in 20 Fraktionen und 50Gy in 25 Fraktionen wurde in dieser Studie zu 100% ein gutes bis sehr gutes Ergebnis erzielt.

Tab. 35: Kosmetische Ergebnisse

<b>Studie</b>	<b>gut-sehr gut</b>	<b>befriedigend-schlecht</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>mittlerer Beobachtungszeitraum</b>
Beadle et al [9]	86%	14%	239	5 Jahre
Dewar et al [20]	88%	22%	592	10 Jahre
Maessen et al [49]	77%	23%	64	4 Jahre
Olivotto et al [57]	78%	22%	593	7 Jahre
Pierquin et al [66]	66%	34%	245	>15 Jahre
Sarin et al [74]	79%	21%	285	4 Jahre
Sneeuw et al [81]	60%	40%	76	4 Jahre
Touboul et al [86]	72%	29%	274	5 Jahre
Van Limbergen et al [89]	49%	51%	161	6 Jahre
Vorliegende Studie	61%	38%	373	5 Jahre

## 2.2. Kosmetische Ergebnisse im Vergleich Arzt-Patientenurteil

In der Literatur ist immer wieder festzustellen, daß die betroffenen Patientinnen sich positiver über das erzielte kosmetische Ergebnis äußern, als die behandelnden Ärzte. Dementsprechend waren bei Sneeuw et al [81] 89% der Patientinnen mit dem Behandlungsergebnis zufrieden, während ein gutes bis sehr gutes Resultat nach Arzturneil nur in 60% der Patientinnen erreicht wurde. Weitere Beispiele für die positivere Beurteilung von Seiten der Patientinnen finden sich bei Clarke et al [16] mit 91% gegenüber 78%, bei Heimann et al [37] mit 94% gegenüber 87%, bei Olivotto et al [58] mit 96% gegenüber 89%, bei Ray et al [69] mit 92% gegenüber 82% und bei Taylor et al [84] mit 87% gegenüber 81%.

Aus dem Würzburger Patientenkollektiv werteten 82% der Patientinnen das kosmetische Resultat der Therapie als gut, wobei nur in 61% der Fälle das Ergebnis von ärztlicher Seite als gut bis sehr gut bezeichnet wurde.

Besonders interessant ist, daß während das ärztliche Urteil in der vorliegenden Studie im Laufe des Beobachtungszeitraum deutlich schlechter wurde, sich die Beurteilung der Kosmetik von Seiten der Patientinnen nur geringfügig verschlechterte (s. 2.2., Abb. 17 und 18).

## 2.3. Kosmetische Auffälligkeiten im Laufe der Zeit

Beurteilt man die kosmetischen Ergebnisse in Abhängigkeit von der Zeit seit Therapie, so fällt auf, daß sich beim untersuchten Patientenkollektiv Gewebsschrumpfungen der gesamten Brust mit der Zeit verstärkten und Indurationen im Bereich des Tumorbettes häufiger wurden, während Hyperpigmentierungen mit Abstand zur Behandlung immer weniger beobachtet wurden.

Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Olivotto et al [58], der eine leichte Abnahme der Hyperpigmentierungen (7% vs. 6%, drei und fünf Jahre nach Therapie) und eine Zunahme von Indurationen (15% vs. 19%, nach drei und fünf Jahren) verzeichnet. Abweichend zu den Würzburger Ergebnissen beschreibt er eine Zunahme von Teleangiektasien (10% vs. 14%, nach drei und fünf Jahren). Auch Dewar et al [20] beobachtet eine Verstärkung von Indurationen und Teleangiektasien, sowie eine zunehmende Asymmetrie der Mammae im Laufe der Jahre nach Therapie. Eine

zunehmende Entwicklung von Indurationen und Teleangiektasien innerhalb von drei bis fünf Jahren nach Therapie beschreibt auch Track et al [87]. Aus einer anderen Studie von Olivotto et al [57] ist zu entnehmen, daß die kosmetischen Ergebnisse im betreffenden Patientengut mit der Zeit insgesamt schlechter wurden, so fand sich ein befriedigendes bis schlechtes Ergebnis nach drei Jahren zu 12% und nach sieben Jahren bereits zu 22%. Auch Beadle et al [9] berichtet über eine Verschlechterung der Kosmetik innerhalb der ersten drei Jahre nach Therapie und über eine Stabilisation der Resultate nach Ablauf dieser Zeit.

Im Gegensatz dazu stellte die Gruppe um Pierquin et al [63] keine Differenz der kosmetischen Ergebnisse nach drei und fünf Jahren fest.

#### 2.4. Menopausenstatus

Während in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang von Menopausenstatus und kosmetischem Ergebnis festgestellt werden konnte, fand Taylor et al [84], daß postmenopausale Patientinnen signifikant weniger häufig ein sehr gutes kosmetisches Resultat aufwiesen als prae- oder perimenopausale Frauen. Auch Touboul et al [86] gibt an, bei Patientinnen jüngeren Alters häufiger bessere kosmetische Ergebnisse beobachtet zu haben.

Im Gegensatz dazu finden sich wie im Würzburger Patientengut in zahlreichen anderen Studien [9, 16, 33, 47, 74] keine Unterschiede der Kosmetik in Abhängigkeit vom Alter.

#### 2.5. Tumorgröße

In der Literatur existieren zahlreiche Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Kosmetik festgestellt haben. So findet sich bei Taylor et al bei Tumoren  $\leq 2\text{cm}$  zu 41% ein sehr gutes Ergebnis im Vergleich zu 30% bei Tumoren mit einem Durchmesser von 2 – 5cm [84]. Pierquin et al [66] fand in seinem Patientengut ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis in Abhängigkeit von der Tumorgröße in 85% bei T1-, in 59% bei T2- und in 33% bei T3- Tumoren. Clarke et al [16] beobachtete deutlich schlechtere Resultate ab Tumorgrößen von 4cm. Auch die Forschungsgruppen um

Dewar et al [20], de la Rochefordiere et al [18] und Sarin et al [74] sehen die Tumorgröße als aussagekräftiges Kriterium für die kosmetische Entwicklung an.

Im vorliegenden Patientengut konnten wir dagegen keine Unterschiede im kosmetischen Resultat im Vergleich T1-T2-Tumoren feststellen, dies stimmt überein mit den Ergebnissen von Beadle et al [9] und Krishnan et al [47].

## 2.6. Tumorlokalisation

Sehr unterschiedlich wird in der Literatur der Einfluß der Tumorlokalisation auf die Kosmetik gewertet. Während bei Beadle et al [9], Hallahan et al [33] und Krishnan et al [47] der Tumorsitz keine Auswirkungen auf das kosmetische Ergebnis hat, berichtet Van Limbergen et al [89] von einem guten bis sehr guten Resultat in 72% der Fälle mit zentralem Tumorsitz, in jeweils 48% bei Sitz in einem der beiden oberen Quadranten, von 38% im unteren äußeren und von 27% im unteren inneren Quadranten. Sarin et al [74] geben als Risikofaktor für ein schlechtes kosmetisches Ergebnis die Lokalisation im unteren äußeren Quadranten an. Auch Habibollahi et al [32] fand ein signifikant schlechteres kosmetisches Ergebnis bei Tumorsitz in der unteren Brusthälfte. Demgegenüber finden sich in der Würzburger Studie die besten Ergebnisse bei Sitz in den unteren Quadranten (74% gut bis sehr gut), gefolgt von in den oberen Quadranten lokalisierten Malignomen (59%).

## 2.7. Operationsausmaß

Große Übereinstimmung findet sich in der Literatur bezüglich des negativen Einflusses einer großen Gewebsentfernung in Hinblick auf das kosmetische Ergebnis, vor allem auf das Auftreten von Asymmetrien. In der vorliegenden Studie findet sich ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis nur bei 26% der Frauen nach Quadrantektomie, im Vergleich zu 38% nach Tumorektomie. Dementsprechend berichtet Van Limbergen et al [89] von einem guten bis sehr guten Ergebnis bei 56% der von ihm beobachteten Patientinnen nach Tumorektomie gegenüber 37% nach Segmentresektion. Auch Dewar et al [20], Olivotto et al [57], Taylor et al [84] und Veronesi et al [93] bemerkten einen schlechten Einfluß auf das kosmetische Ergebnis bei größeren operativen Defekten.

Demgegenüber steht das niedrigere Rezidivrisiko nach sicher in sano entferntem Primärtumor, hier ist eine sorgfältige praeoperative Risikoabwägung vonnöten

### 2.8. Art der Tumorbettaufsättigung

Die Angaben zum Einfluß der Tumorbettaufsättigung im Vergleich Elektronenboost zur Behandlung nach dem Verfahren der interstitiellen Brachytherapie in der Literatur variieren sehr stark (s. Tab. 36). Während einige Forschergruppen keine unterschiedlichen kosmetischen Ergebnisse in Hinblick auf die verschiedenen Boostverfahren feststellen konnten [18, 50, 61, 84, 96], sprechen andere dem Elektronenboost bessere Resultate als dem interstitiellen Verfahren zu [57, 69, 86]. Allerdings schreibt Ray et al [69] die besseren Ergebnisse des Elektronenboosts nicht unbedingt einer Überlegenheit des Verfahrens zu, sondern gibt an, daß die Patientinnen, die mit der Implantationstechnik behandelt wurden größtenteils schlechtere Ausgangskriterien aufwiesen. Der deutliche Unterschied bei Olivotto et al [57] muß relativiert werden, da in dieser Studie zwei Gruppen mit sehr unterschiedlicher Patientenzahl behandelt wurden (36 Patientinnen erhielten einen Elektronenboost gegenüber 497 Patientinnen, die nach der Brachytherapiemethode behandelt wurden). Die gleiche Forschergruppe gibt an, eine deutliche Abhängigkeit der kosmetischen Ergebnisse im Rahmen des interstitiellen Verfahrens in Hinblick auf das Volumen des behandelten Areals und die Anzahl der verwendeten Nadeln festgestellt zu haben, dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen um Beadle et al [9]. Auch Touboul et al [86] gibt zu bedenken, dass die beiden Patientengruppen nicht genau gleich behandelt wurden, da der Großteil der Patientinnen der Brachytherapiegruppe die homogene Radiatio am Telekobaltgerät erhielt und zudem in dieser Gruppe mehr Axilladissektionen durchgeführt wurden, während in der Elektronenboostgruppe vor allem der Linearbeschleuniger eingesetzt wurde.

Eine bessere Beurteilung der kosmetischen Ergebnisse nach Brachytherapie gegenüber dem Elektronenboost findet sich bei Sarin et al [74]. Auch hier finden sich allerdings erhebliche Unterschiede in der Größe der Behandlungsgruppen (sechs Patientinnen erhielten einen Elektronenboost gegenüber 219 Patientinnen, die einen interstitiellen Boost bekamen). Zudem vermutet der Autor eine negative Auswirkung der relativ

hohen Einzeldosen von 2,5Gy pro Tag bei Verwendung des Elektronenboosts gegenüber der gleichbleibend niedrigen Dosisrate bei der interstitiellen Brachytherapie. Auch Deore et al [19] beurteilt die Implantationstechnik als das bessere Verfahren in Hinblick auf die Kosmetik, aber auch hier findet sich ein großer Unterschied der Patientenzahlen (273 Patientinnen Brachytherapie vs. 15 Patientinnen Elektronenboost). Eine bessere Beurteilung des Implantationsverfahrens findet sich ebenfalls bei Wazer et al [100], allerdings wurden in dieser Studie bei der Anwendung des externen Elektronenboosts sehr hohe Dosen von 50-70Gy angewandt (Brachytherapie ca. 20Gy).

Tab. 36: Gute bis sehr gute Kosmetik im Vergleich Elektronenboost versus interstitielle Brachytherapie

Studie	Elektronenboost	Brachytherapie	Mittlerer Beobachtungszeitraum
de la Rochefordiere et al [18]	97%	95%	3 Jahre
Deore et al [19]	40%	81%	5 Jahre
Mansfield et al [50]	95%	91%	3 Jahre
Olivotto et al [57]	100%	60%	5 Jahre
Perez et al [61]	81%	75%	3 – 20 Jahre
Ray et al [69]	91%	52%	3 Jahre
Sarin et al [74]	40%	81%	4 Jahre
Taylor et al [84]	84%	82%	4 Jahre
Touboul et al [86]	82%	61%	7 Jahre
Vicini et al [96]	90%	88%	7 Jahre
Wazer et al [100]	81%	90%	5Jahre
Vorliegende Studie	68%	59%	5 Jahre

## 2.9. Homogene Bestrahlungsdosis

Die meisten Patientinnen des Würzburger Kollektivs (77%) erhielten im Rahmen der homogenen Brustbestrahlung eine Strahlendosis von 46 – 54Gy (durchschnittlich 50Gy) in Einzelfractionen zu 2Gy. Innerhalb dieser Gruppe wurde zu 65% ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis erzielt. Im Vergleich dazu wiesen nur 34% der Patientinnen ( $p=0,00362$ ) die in der Anfangsphase der brusterhaltenden Therapiemethode an dieser Klinik behandelt wurden und die eine homogene Dosis von 45Gy in Einzelfractionen zu 2,5Gy erhielten ein gutes Resultat auf. Da sich die Gesamtdosis der beiden Gruppen nur unwesentlich unterscheidet, ist anzunehmen, daß die negative Beeinflussung der Kosmetik vor allem von der Höhe der Einzelfractionen herrührt. Diesen ungünstigen Einfluss hoher Fraktionierung beschreiben auch Sarin et al [74] (2,5Gy pro Fraktion) und Dewar et al [20], der vor allem ein verstärktes Auftreten von Indurationen und Teleangiektasien bei hohen täglichen Fraktionsdosen ( $>3,5$ Gy) beschreibt. Auch Deore et al [19] berichtet von einem signifikant häufigeren Auftreten von späteren Hautveränderungen bei Fraktionierungen von 2,5Gy gegenüber 1,8Gy.

Eine Beurteilung des Einflusses der Gesamtdosis der homogenen Brustbestrahlung ist anhand der vorliegenden Studie aufgrund der wenigen Patientinnen, die eine vom Durchschnitt (50Gy) abweichende Bestrahlungsdosis erhalten haben kaum möglich. In der Literatur finden sich an zahlreichen Stellen Hinweise auf einen deutlich schlechteren Einfluß von Strahlendosen oberhalb 50Gy. Beispielsweise bei Taylor et al [84] mit einem sehr guten Ergebnis bei 43% der Patientinnen, die mit 47,01 – 50,0Gy bestrahlt wurden, im Gegensatz zu 28% mit Dosen von 50,01 – 52,0Gy. Auch Van Limbergen et al [89] sieht einen negativen Effekt der höheren Strahlendosen, wobei dieser Autor die Obergrenze bei 75Gy in 37 Fraktionen ansetzt. Habibollahi et al [32] fand, daß Dosen oberhalb 50Gy auf die Haut die Wahrscheinlichkeit später ( $>24$  Monate) Teleangiektasien im Boostgebiet erhöhen.

## 2.10. Adjuvante Chemotherapie

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Auffassungen in Bezug auf Auswirkungen einer adjuvanten Chemotherapie auf das kosmetische Ergebnis. Markiewicz et al [51] fand einen negativen Einfluß der adjuvanten Chemotherapie nach

drei Jahren, wobei nach Ablauf von fünf Jahren keine Unterschiede mehr zu beobachten waren. Die genannte Autorin beschreibt keinen signifikanten Effekt der sequentiell gegenüber der gleichzeitig mit der Radiotherapie verabreichten Systemtherapie. Im Gegensatz dazu beobachtete Taylor et al [84] einen negativen Einfluß der Chemotherapie auf das kosmetische Ergebnis bei gleichzeitiger Anwendung mit der Bestrahlung, während eine sequentielle Gabe die Kosmetik nicht beeinträchtigte. Ein negativer Einfluß der adjuvanten Chemotherapie auf das kosmetische Ergebnis findet sich auch bei Ray et al [68] und Abner et al [1]. Bauer et al [8] fand zusätzlich zu dem negativen Effekt auf die Kosmetik ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen wie Pneumonitiden und Fibrosen der retromammären Lungenabschnitte.

Beim Würzburger Patientenkollektiv fanden sich keinerlei Hinweise auf einen negativen Effekt einer adjuvanten Chemotherapie auf das kosmetische Ergebnis. Diese Aussage ist in Übereinstimmung mit den Forschergruppen um Krishnan et al [47], Sarin et al [74] und Touboul et al [86].

### 2.11. Adjuvante Hormontherapie

Der, bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen, aufgefallene Unterschied von 39% gute bis sehr gute kosmetische Ergebnisse im Vergleich zu 64% ohne Hormontherapie war nach statistischen Berechnungen nicht signifikant und muß aufgrund der kleinen Fallzahl (n=41) mit äußerster Vorsicht bewertet werden.

In der Literatur liegen zur Zeit keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Kosmetik in Zusammenhang mit Hormonbehandlungen vor.

### 3. Schlußfolgerung

Die Ergebnisse des untersuchten Patientenguts stimmen in Hinblick auf Überlebens- und Rezidivraten, sowie auf die kosmetischen Ergebnisse mit den aktuellen Literaturstellen überein. Sie bestätigen somit die gute Durchführbarkeit der brusterhaltenden Therapie als schonende Alternative zur radikalen Mastektomie, sofern die Indikation individuell unter Beachtung der Auswahlkriterien gestellt wird.

Nach Auswertung des Würzburger Patientenkollektivs scheint die Wahl des Boostverfahrens weder das Auftreten von Rezidiven, noch das kosmetische Ergebnis wesentlich zu beeinflussen. Es besteht daher die Möglichkeit dieses nach individuellen, auf die Patientin abgestimmten Kriterien auszuwählen. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß die Anzahl der Patientinnen, die mit dem Verfahren der interstitiellen Brachytherapie behandelt wurden um einiges höher war, als diejenige der Frauen, die einen Elektronenboost erhielten (282 zu 67).

Das kosmetische Ergebnis, das unter Anwendung brusterhaltender Therapiemethoden erzielt werden kann ist in den meisten Fällen gut bis sehr gut, allerdings verschlechtert es sich anhand der objektiven Kriterien aus ärztlicher Sicht im Laufe der Zeit wieder. Im Gegensatz dazu beurteilen die meisten Patientinnen auch noch Jahre nach der Behandlung ihr kosmetisches Langzeitergebnis als gut.

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie verschlechterte die kosmetischen Ergebnisse nicht.

#### D. Zusammenfassung

Die Überlebensrate im Patientengut der Universitätsfrauenklinik Würzburg betrug nach fünf Jahren 88% und nach zehn Jahren 73%.

Nach fünf Jahren waren noch 90% der Patientinnen frei von lokoregionären Rezidiven (75% nach zehn Jahren), wobei der Tumorzellfreiheit des Resektatrandes eine entscheidende Bedeutung zukommt, da bei sicher freiem Resektatrand 100% der Patientinnen rezidivfrei waren, während bei belassenen Tumorresten innerhalb von zehn Jahren 20% ein Rezidiv bekamen. Keine Rolle in Hinblick auf die Rezidiventstehung spielt die Art der Tumorbettaufsättigung (Elektronenboost versus interstitieller Boost).

Ein gutes bis sehr gutes kosmetisches Ergebnis aus Sicht der beurteilenden Ärzte fand sich je nach Erhebungsmodus bei 53-65% der Patientinnen, wobei 82% der Frauen das Ergebnis als gut bezeichneten.

Die häufigsten kosmetischen Auffälligkeiten waren mäßige Indurationen im Bereich des Tumorbettes (46%), mäßige Schrumpfungen des Tumorbettes (23%) und der gesamten Brust (21%) gefolgt von leichten Hyperpigmentierungen im Boostbereich.

Im Laufe der Zeit verschlechtert sich das ärztliche Urteil, was vor allem an den mit den Jahren zunehmenden Gewebsschrumpfungen und Indurationen liegt.

Kein signifikanter Einfluss auf die Kosmetik fand sich in Hinblick auf Menopausenstatus oder auf die Unterscheidung T1- zu T2-Tumor. Die besten kosmetischen Ergebnisse ergaben sich bei Tumorlokalisation in den unteren gefolgt von den oberen Quadranten.

In Abhängigkeit von der Gewebsentfernung wird die Kosmetik bei Tumorektomien weniger beeinträchtigt als bei Quadrantektomien. Eine Verschlechterung des Erscheinungsbildes wurde beobachtet bei Beginn der Radiatio in einem Abstand von mehr als sieben Wochen nach der Operation, wobei die Bestrahlung dann innerhalb sechs Wochen abgeschlossen sein sollte. Weiterhin von Bedeutung ist die Fraktionierung, da bei Fraktionen von 2,5Gy signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt wurden, als bei Fraktionen von 2,0Gy. Keine wesentlichen Unterschiede fanden sich in Hinblick auf die verschiedenen Boostverfahren (Elektronenboost versus interstitieller Boost).

In dieser Studie findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen kosmetischem Ergebnis und Anwendung von Chemo- oder Hormontherapie

# E. Anlagen

## Formblatt zur Patientenbefragung

Name, Vorname:

Geb.- Name:

Geb.- Datum:

Allgemeinbefinden:

Beschwerden:

Wie beurteilen Sie das kosmetische Ergebnis der Operation:

behandelnder Frauenarzt (bitte Adresse angeben):

letzte frauenärztliche Untersuchung:

Datum, Ort

Unterschrift

## Kosmetik nach BET

Name: \_\_\_\_\_ I-Zahl: \_\_\_\_\_  
 Untersuchungs-Datum: \_\_\_\_\_ Monate nach Therapie: \_\_\_\_\_  
 Brachytherapie  Elektronen  keine Aufsättigung   
 Zytostase sequentiell  „Sandwich“  simultan

	gesamte Brust		Tumorbett	
	Arzt 1	Arzt 2	Arzt 1	Arzt 2
Schrumpfung *				
Induration				
Hyperpigmentierung				
Teleangiektasien	entfällt			

Beschwerden:      keine                       erträglich                       stark

Patienten-Urteil:      gut                       mäßig                       schlecht

\* = Eine isolierte Schrumpfung des Tumorbettes bedeutet Retraktionen mit und ohne Verziehung der Brust. Wenn die Schrumpfung ausschließlich auf den operativen Lokaleingriff zurückzuführen ist (s. Fotos, Aktenvermerke), ist das Beurteilungssymbol (s.u.) in Klammern zu setzen.

Beurteilung:                      – = nicht vorhanden oder allenfalls angedeutet  
     + = mäßig ausgeprägt  
     ++ = stark ausgeprägt

Bei Veränderungen der ganzen Brust ohne eine zusätzliche Betonung des Tumorbettes bleibt Rubrik „Tumorbett“ frei. Bei zusätzlicher Betonung ist je nach Ausprägung + oder ++ einzutragen. D.h. im Extremfall kommen bei stark ausgeprägten Veränderungen der gesamten Brust zwei weitere ++ für das Tumorbett hinzu.

Gesamtpunkte lt. Bewertungsskala:                      Urteil:  
 (wird erst bei der Auswertung eingetragen)

## F. Literaturverzeichnis

1. A. L. Abner, A. Recht, F. A. Vicini et al.  
Cosmetic Results After Surgery, Chemotherapy, And Radiation Therapy For Early Breast Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 21 (1991): 331-338
  
2. R. Almaric, F. Santamaria, F. Robert, J. Seigle et al.  
Radiation Therapy With Or Without Primary Limited Surgery For Operable Breast Cancer  
Cancer 49 (1982): 30-34
  
3. Ampil F., Burton G., Li B. et al.  
Radiotherapy With And Without Chemotherapy After Breast Conservation Surgery For Early Stage Breast Cancer: A Review Of Timing.  
Eur. J. Gynaecol. Oncol. 20 (4) (1999): 254-257
  
4. D. F. Austin, P. Reynolds, B. E. Swain  
Progress In The War Against Cancer  
N. Engl. J. Med. 321 (1989): 1197-1198
  
5. H. Bartelink, F. van Dam, J. van Dongen  
Psychological Effects Of Breast Conserving Therapy In Comparison With Radikal Mastectomy  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 11 (1985): 381-385
  
6. G. Bastert, S. D. Costa, H. Schmid  
Prämaligne und maligne Mammatumoren  
In: J. W. Dudenhausen, H. P. G. Schneider: Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Walter de Gruyter Verlag (1994): 488-505
  
7. G. Bastert, S. D. Costa  
Operation des primären Mammakarzinoms  
Der Onkologe (1995): 198-204
  
8. M. Bauer, D. v. Fournier, F. Kubli, H. Schnid, R. Schulz-Wendtland  
Brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms: Zur Kombination von Strahlentherapie mit adjuvanter Chemotherapie  
Strahlenther. Onkol. 164 (1988): 309-318 (Nr.6)

9. G. F. Beadle, B. Silver, S. Botnick et al.  
Cosmetic Results Following Primary Radiation Therapy For Early Breast Cancer  
*Cancer* 54 (1984): 29911-2918
  
10. R. Becher  
Genetische Prädisposition beim Mammakarzinom  
*Der Onkologe* (1995): 177-178
  
11. Becker N., Frentzel-Beyme R., Wagner G.  
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, Kapitel „Brust“  
Springer-Verlag 2. Aufl. 1984,
  
12. T. A. Buchholz, M. M. Austin-Seymour, R. E. Moe, G. K. Ellis et al.  
Effect Of Delay In Radiation In The Combined Modality Treatment Of Breast  
Cancer  
*Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 26 (1993): 23-35
  
13. M.-F. Burke, R. Allison, D. Obst, L. Tripcony  
Conservative Therapy Of Breast Cancer In Queensland  
*Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 31 (1995): 295-303
  
14. R. M. Clark, R. H. Wilkinson, P. N. Miceli, W. D. MacDonald  
Experiences With Conservation Therapy  
*Am J Clin Oncol (CCT)* Vol. 10, No. 6 (1987): 461-468
  
15. J. Clark, J. Roseman, W. Cance et al.  
Extending The Indications For Breast-Conserving Treatment To Patients With  
Locally Advanced Breast Cancer  
*Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 42 (1998): 345-350
  
16. D. Clarke, A. Martinez, R. S. Cox  
Analysis Of Cosmetic Results And Complications In Patients With Stage I And II  
Breast Cancer Treated By Biopsy And Irradiation  
*Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 9 (1983): 1807-1813
  
17. Clarke, Le, Sarrazin, Lacombe et al.  
Analysis Of Local-Regional Relapses In Patients With Early Breast Cancers Treated  
By Excision And Radiotherapy: Experience Of The Institut Gustave-Roussy  
*Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 11 (1985): 137-145

18. A. de la Rochefordiere, A. L. Abner, B. Silver, F. Vicini et al.  
Are Cosmetic Results Following Conservative Surgery And Radiation Therapy For Early Breast Cancer Dependent On Technique?  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 23 (1992): 925-931
  
19. S. M. Deore, R. Sarin, K. A. Dinshaw et al.  
Influence Of Dose-Rate And Dose Per Fraction On Clinical Outcome Of Breast Cancer Treated By External Beam Irradiation Plus Iridium-192 Implants: Analysis Of 289 Cases  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 26 (1993): 601-606
  
20. J. A. Dewar, S. Benhamou, R. Arriagada, J.Y. Petit et al.  
Cosmetic Results Following Lumpectomy Axillary Dissection And Radiotherapy For Small Breast Cancers  
Radiother. Onkol. 12 (1988): 273-280
  
21. J. Dunst  
Adjuvante Strahlentherapie beim operablen Mammakarzinom  
Der Onkologe 1 (1995): 205-213
  
22. Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group  
Effects Of Radiotherapy And Surgery In Early Breast Cancer  
New Engl. J. 30 (1995): 1444-1455
  
23. B. Fisher, M. Bauer, D. L. Wickerham, C. K. Redmond  
Relation Of Number Of Positive Axillary Nodes To The Prognosis Of Patients With Primary Breast Cancer  
An NSABP Update  
Cancer 52 (1983): 1551-1557
  
24. B. Fisher, M. Bauer, R. Margolese, R. Poisson et al.  
Five-Year Results Of A Randomized Trial Comparing Total Mastectomy And Segmental Mastectomy With Or Without Radiation In The Treatment Of Breast Cancer  
N. Engl. J. Med. 11 (1985): 665-673
  
25. B. Fisher, C. Redmond, R. Poisson, R. Margolese et al.  
Eight-Year Results Of A Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy And Lumpectomy With Or Without Irradiation In The Treatment Of Breast Cancer  
N. Engl. J. Med. 320 (1989): 822-828

26. B. Fisher, S. Anderson, C. K. Redmond, N. Wolmark et al.  
Reanalysis And Results After 12 Years Of Follow-Up In A Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy With Lumpectomy With Or Without Irradiation In The Treatment Of Breast Cancer  
N. Engl. J. Med. 333 (1995): 1456-1461
27. Fowble, Lawrence, Solin et al.  
The Influence Of The Type Of Boost (Electrons vs. Implant) On Local Control And Cosmesis In Patients With Stages I And II Breast Cancer Undergoing Conservative Surgery And Radiation  
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 12 (1986): 150
28. B. Fowble, D. A. Fein, A. L. Hanlon et al.  
The Impact Of Tamoxifen On Breast Recurrence, Cosmesis, Complications, And Survival In Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 35 (1996): 669-677
29. U. Froster, M. B. Robbiani  
Genetische Abklärung beim Mammakarzinom  
hautnah gynäkologie + geburtshilfe 1 (1996): 14-20
30. I. Gage, A. Recht, R. Gelman, A. J. Nixon et al.  
Long-Term Outcome Following Breast-Conserving Surgery And Radiation Therapy  
Int. J. Rad. Oncol. Phys. 33 (1995): 245-251
31. A. Grosse, I. Schreer, H.-J. Frischbier et al.  
Results Of Breast Conserving Therapy For Early Breast Cancer And The Role Of Mammographic Follow-Up  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 38 (1997): 761-767
32. F. Habibollahi, H. M. O. Mayles, W. P. M. Mayles et al.  
Assessment Of Skin Dose And Its Relation To Cosmesis In The Conservative Treatment Of Early Breast Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 14 (1988): 291-296
33. D. E. Hallahan, A. G. Michel, H. J. Halpern et al.  
Breast Conserving Surgery And Definitive Irradiation For Early Breast Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Phys. 17 (1989): 1211-1216

34. Halsted  
The Results Of Operations For The Cure Of Cancer Of The Breast  
Annals of Surgery 20 (1894): 497-555
35. J. L. Hayward  
The Guy's Trial Of Treatments Of „Early“ Breast Cancer  
World J. Surg. 1 (1977): 314-316
36. J. L. Hayward, H. Bartelink  
Breast Conserving Therapy In Operable Breast Cancer; Workshop Report  
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. Vol 19, No 12 (1983): 1749-1751
37. R. Heimann, C. Powers, H. J. Halpern et al.  
Breast Preservation In Stage I And II Carcinoma Of The Breast  
Cancer 15 (1996): 1722-1730
38. H. Hepp  
Mammakarzinom – Screening  
Gynäkologe 32 (1999): 413-414
39. M. Herbolsheimer  
Die interstitielle Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms  
Deutsche Krankenpflege-Zeitschrift 9 (1990): 653-658
40. M. Herbolsheimer  
Interstitielle Strahlentherapie des Mammakarzinoms  
V. Würzburger Afterloading-Seminar (1992): 131-141
41. H. Jacobs, P. Teusch, V. Schleppe, A. Schmieder, G. Moncke  
Interstitielle Brachytherapie - erste Erfahrungen mit <sup>192</sup>Iridium in der  
Kurzzeittherapie  
Strahlentherapie 160 (1984): 8-14 (Nr. 1)
42. J. A: Jacobson, D. N. Danforth, K. H. Cowan et al  
Ten-Year Results Of A Comparison Of Conservation With Mastectomy In The  
Treatment Of Stage I And II Breast Cancer  
N. Engl J. Med. 1995; 332: 907-911

43. G. Keynes  
Conservative Treatment Of Cancer Of The Breast  
Brit. Med. J. 2 (1937): 643-647
  
44. D. W. Kinne  
Primary Therapy For Limited Breast Cancer  
Cancer 65 (1990): 2129-2131
  
45. O. R. Köchli, B.-U. Sevin, J. Benz, E. Petru, U. Haller  
Gynäkologische Onkologie  
Springer-Verlag : 298-301, 353-359
  
46. Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al.  
The Sentinel Node In Breast Cancer  
N. Engl. J. Med. 339 (1998): 941-946
  
47. L Krishnan, W. R. Jewell, C. M. Mansfield et al  
Cosmetic Results In Early Breast Cancer Treated With Lumpectomy, Peri-Operative  
Interstitial Irradiation, And External Beam Radiation  
Int. J. Rad. Oncol. Phys. 14 (1988): 205-211
  
48. J. M. Kurtz, R. Miralbell  
Radiation Therapy And Breast Conservation: Cosmetic Results And Complications  
Sem. Rad. Oncol. 2 (1992): 125-131
  
49. D. Maessen, M. Flentje, U. Weischedel  
Kosmetische Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms  
Strahlenther. Onkol. 5 (1998): 251-256
  
50. C. M. Mansfield, L. T. Kormarnicky, G. F. Schwartz et al.  
Ten-Year Results In 1070 Patients With Stages I And II Breast Cancer Treated By  
Conservative Surgery And Radiation Therapy  
Cancer 75 (1995): 2328-2336
  
51. D. A. Markiewicz, D. J. Schultz, J. A. Haas et al.  
The Effects Of Sequence And Type Of Chemotherapy And Radiation Therapy On  
Cosmesis And Complications After Breast Conservation Therapy  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 35 (1996): 661-668

52. B. McCormick  
Invasive Breast Carcinoma: Patient Selection For Conservative Management  
Sem. Rad. Oncol. 2 (1992): 74-81
53. Messer P. M., Kiricuta I. C., Bratengeier K., Flentje M.  
CT Planning Of Boost Irradiation In Radiotherapy Of Breast Cancer After  
Conservative Surgery  
Radiother. Oncol. 42 (1997): 239-243
54. E. D. Montague, A. E. Gutierrez, J. L. Barker, N. Tapley et al.  
Conservation Surgery And Irradiation For The Treatment Of Favorable Breast  
Cancer  
Cancer 53 (1984): 700-704
55. A. J. Nixon, A. Recht, D. Neuberg, J. L. Connolly et al.  
The Relation Between The Surgery-Radiotherapy Interval And Treatment Outcome  
In Patients Treated With Breast-Conserving Surgery And Radiation Therapy Without  
Systemic Therapy  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 30 (1994): 17-21
56. M. P. Nobler, L. V. Venet  
Twelve Years' Experience With Irradiation As The Primary Treatment For Breast  
Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 7 (1981): 33-42
57. I. A. Olivotto, M. A. Rose, R. T. Osteen, S. Love et al.  
Late Cosmetic Outcome After Conservative Surgery And Radiotherapy: Analysis Of  
Causes Of Cosmetic Failure  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 17 (1989): 747-753
58. I. A. Olivotto, L. M. Weir, C. Kim-Sing, C. D. Bajdik et al.  
Late Cosmetic Results Of Short Fractionation For Breast Conserving  
Radiother. Oncol. 41 (1996): 7-13
59. R. T. Osteen  
Selection Of Patients For Breast Conserving Surgery  
Cancer 74 (1994): 366-371

60. C. A. Perez, D. M. Garcia, R. R. Kuske, S. H. Levitt  
Breast: Stage T1 And T2 Tumors  
In: C. A. Perez, L. W. Brady: Principles And Practice Of Radiation Oncology  
J. B. Lippincott Company Philadelphia (1992): 877-947
61. C. A. Perez, M. E. Taylor, K. Halverson et al.  
Brachytherapy Or Electron Beam Boost In Conservation Therapy Of Carcinoma Of  
The Breast: A Nonrandomized Comparison  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 34 (1996): 995-1007
62. R. D. Pezner, J. A. Lipsett, K. Desai, N. Vora et al.  
To Boost Or Not To Boost: Decreasing Radiation Therapy In Conservative Breast  
Cancer Treatment When „Inked“ Tumor Resection Margins Are Pathologically Free  
Of Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 14 (1988): 873-877
63. B. Pierquin, F. Baillet, J. F. Wilson  
Radiation Therapy In The Management Of Primary Breast Cancer  
Am. J. Roentgenol. 127 (1976): 645-684
64. B. Pierquin, A. Dutreix, C. H. Paine, D. Chassagne et al.  
The Paris System In Interstitial Radiation Therapy  
Acta Radiologica Oncology 17 (1978) Fasc. 1: 33-48
65. B. Pierquin, R. Owen, C. Maylin, Y. Otmezguine et al.  
Radical Radiation Therapy Of Breast Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 6 (1980): 17-24
66. B. Pierquin, J. Huart, M. Raynal, Y. Otmezguine et al.  
Conservative Treatment For Breast Cancer: Long-Term Results (15 Years)  
Radiother. Oncol. 20 (1991): 16-23
67. K. Possinger, M. Kaufmann, K. Akrivakis, A. Haas, R. Grunewald  
Systemische Therapie des primären operablen Mammakarzinoms und  
Chemoprävention  
Onkologie 1 (1995): 214-221

68. Ray, Fish, Marmor, Rogoway et al.  
 Impact Of Adjuvant Chemotherapy On Cosmesis And Complications In Stages I  
 And II Carcinoma Of The Breast Treated By Biopsy And Radiation Therapy  
 Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 10 (1984): 837-841
69. G. R. Ray, V. J. Fish  
 Biopsy And Definitive Radiation Therapy In Stage I And II Adenocarcinoma Of The  
 Female Breast: Analysis Of Cosmesis And The Role Of Electron Beam  
 Supplementation  
 Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 9 (1993): 813-818
70. Recht A., Come S., Henderson C. et al.  
 The Sequencing Of Chemotherapy And Radiation Therapy After Conservative  
 Surgery For Early-Stage Breast Cancer  
 N. Engl. J. Med. 334 (1996): 1356-1361
71. B.-P. Robra  
 Häufigkeit und Mortalität gynäkologischer Krebse in der Bundesrepublik  
 Deutschland  
 in H. G. Bender: Gynäkologische Onkologie  
 Thieme Verlag (1984): 28-31
72. K. Rotte, E. Löffler  
 Strahlentherapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des primär operablen  
 Mammakarzinoms  
 gynäkol.prax. 10 (1986): 695-707
73. H. Sack, N. Thesen  
 Brustdrüse  
 In: E. Scherer, H. Sack: Strahlentherapie, Radiologische Onkologie  
 Springer Verlag (1996): 661-681
74. R. Sarin, K. A. Dinshaw, S. K. Shrivastava, V. Sharma, S. M. Deore  
 Therapeutic Factors Influencing The Cosmetic Outcome And Late Complications In  
 The Conservative Management Of Early Breast Cancer  
 Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 27 (1993): 285-292
75. Sarrazin, Le, Arriagada, Contesso et al.  
 Ten-Year Results Of A Randomized Trial Comparing A Conservative Treatment To  
 Mastectomy In Early Breast Cancer  
 Radiother. Oncol. 14 (1989): 177-184

76. R. Sauer, A. Schauer, H. F. Rauschecker, M. Schumacher et al.  
Breast Preservation Versus Mastectomy In Early Breast Cancer - 1991 Update Of  
The GBSG1 - Protocol And Prognostic Factors  
Strahlenther. Onkol. 168 (1992): 191-202
77. R. Sauer  
Einfluß der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben nach brusterhaltender  
Therapie des Mammakarzinoms  
Strahlenther. Onkol. 172 (1996): 181-185
78. Schmidt-Matthiessen, Bastert  
Gynäkologische Onkologie  
Schattauer-Verlag 4. Aufl. 1993
79. R. K. Schmidt-Ullrich, D. E. Wazer, T. DiPetrillo et al.  
Breast Conservation Therapy For Early Stage Breast Carcinoma With Outstanding  
10-Year Locoregional Control Rates: A Case For Aggressive Therapy To The Tumor  
Bearing Quadrant  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 27 (1993): 545-552
80. D. H. Seewald, J. P. Zoidl, C. Track, E. Putz, J. Hammer  
Qualitätssicherung der interstitiellen Bestrahlung in der brusterhaltenden Therapie  
des Mammakarzinoms  
Strahlenther. Onkol. 170 (1994): 147-150 (Nr. 3)
81. K. C. A. Sneeuw, N. K. Aaronson, J. R. Yarnold, M. Broderick et al.  
Cosmetic And Functional Outcomes Of Breast Conserving Treatment For Early  
Stage Breast Cancer.  
1. Comparison Of Patients' Ratings, Observers' Ratings And Objective Assessments  
Radiother. Oncol. 25 (1992): 153-159
82. L. J. Solin, B. L. Fowble, D. J. Schultz et al.  
The Significance Of The Pathology Margins Of The Tumor Excision On The  
Outcome Of Patients Treated With Definitive Irradiation For Early Stage Breast  
Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 21 (1991): 279-287
83. L. J. Solin, D. J. Schultz, B. L. Fowble  
Ten-Year Results Of The Treatment Of Early-Stage Breast Carcinoma In Elderly  
Women Using Breast - Conserving And Definite Brest Irradiation  
Int. J. Rad. Oncol. Phys. 33 (1995): 45-51

84. M. E. Taylor, C. A. Perez, K. J. Halverson, R. R. Kuske et al.  
Factors Influencing Cosmetic Results After Conservation Therapy For Breast Cancer  
*Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 31 (1995): 753-764
85. The World Health Organization  
The World Health Organization Histological Typing Of Breast Tumors - Second Edition  
*Am. J. Clin. Pathol.* 78 (1982): 806-816
86. E. Touboul, Y. Belkacemi, J.-P. Lefranc, S. Uzan et al.  
Early Breast Cancer: Influence Of Type Of Boost (Electrons vs Iridium-192 Implantat) On Local Control And Cosmesis After Conservative Surgery And Radiation Therapy  
*Radiother. Oncol.* 34 (1995): 105-113
87. C. Track, D. H. Seewald, J. P. Zoidl, J. Hammer  
Externe Bestrahlung und interstitielle HDR-Brachytherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms  
*Strahlenther. Onkol.* 170 (1994): 213-217 (Nr. 4)
88. UICC, International Union Against Cancer  
TNM- Atlas  
Springer Verlag (1997): 119-126
89. E. Van Limbergen, A. Rijnders, E. van der Schueren, T. Lerut, R. Christiaens  
Cosmetic Evaluation Of Breast Conserving Treatment For Mammary Cancer. 2. A Quantitative Analysis Of The Influence Of Radiation Dose, Fractionation Schedules And Surgical Treatment Techniques On Cosmetic Results  
*Radiother. Oncol.* 16 (1989): 253-267
90. U. Veronesi, A. Banfi, B. Salvadori et al.  
Conservative Treatment Of Breast Cancer  
*Cancer* 39 (1977): 2822-2826
91. U. Veronesi, R. Saccozzi, M. Del Vecchio, A. Banfi et al.  
Comparing Radical Mastectomy With Quadrantectomy, Axillary Dissection, And Radiotherapy In Patients With Small Cancers Of The Breast  
*N. Engl. J. Med.* 305 (1981): 6-11

92. U. Veronesi, A. Banfi, B. Salvadori, Al Luini et al.  
Brest Conservation Is The Treatment Of Choice In Small Brest Cancer: Long-term Results Of A Randomized Trial  
Eur. J. Cancer 26 (1990): 668-670
93. U. Veronesi, F. Volterrani, A. Luini, R. Saccozzi et al.  
Quadrantectomy Versus Lumpectomy For Small Size Breast Cancer  
Eur. J. Cancer 26 (1990): 671-673
94. U. Veronesi, A. Luini, Del Vecchio et al.  
Radiotherapy After Breast-Preserving Surgery In Women With Localiced Cancer Of The Breast  
N. Engl. J. Med. 328 (1993): 1587-1591
95. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al.  
Sentinel-Node Biopsy To Avoid Axillary Dissection In Breast Cancer With Clinically Negative Lymph-Nodes  
Lancet 349 (1997): 1864-1867
96. F. A. Vicini, E. M. Horwitz, M. D. Lacerna et al.  
Long-Term Outcome With Interstitial Brachytherapy In The Management Of Patients With Early-Stage Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Therapy  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 37 (1997): 845-852
97. von Smitten K.  
Sentinel Node Biopsy In Breast Cancer  
Acta Oncol. 38, Suppl. 13 (1999): 33-36
98. A. Wallgren, J. Bernier, R. D. Gelber et al.  
Timing Of Radiotherapy And Chemotherapy Following Breast-Conserving Surgery For Patients With Node-Positive Breast Cancer  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 35 (1996): 649-659
99. D. E. Wazer, J. Morr, J. K. Erban et al.  
The Effects Of Postradiation Treatment With Tamoxifen On Local Control And Cosmetic Outcome In The Conservatively Treated Breast  
Cancer 15 (1997): 732-740

100. D. E. Wazer, B. Kramer, C. Schmid et al.  
Factors Determining Outcome In Patients Treated With Interstitial Implantation As  
A Radiation Boost For Breast Conservating Therapy  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 39 (1997): 381-393
101. Willner J., Flentje M.  
Adjuvante Strahlentherapie beim operablen Mammakarzinom  
Onkologe 10 (1998): 523-534

Herrn Prof. Dr. med. M. Flentje, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, danke ich für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit an seiner Klinik.

Herrn Dr. med. J. Willner möchte ich ganz besonders danken für die unermüdliche hervorragende und engagierte Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn K. Baier danke ich für die Erstellung und Betreuung der Datenbank.

Herrn Dr. med. M. Herbolsheimer danke ich für die Entwerfung und Einführung des Kosmetikfragebogens, sowie für die initiale Betreuung.

Außerdem danke ich Frau Braun und Mitarbeiterinnen für die Ermöglichung des Zugangs zum Archiv.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Wibke Glüer, geb. Langer  
Geburtsdatum: 23.02.1973  
Geburtsort: Würzburg  
Familienstand: verheiratet mit Wolfgang Glüer, zwei Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Konfession: evangelisch  
Eltern: Brigitte Langer, geb. Schümers (Lehrerin),  
Friedhelm Langer (Dipl. Psychologe)

### Schulbildung

1979 – 1980 Grundschule Niederwerrn  
1980 – 1982 Jean-Paul-Schule, Coburg  
1982 - 1983 Rückertschule, Coburg  
1983 – 1990 Gymnasium Albertinum, Coburg  
1990 – 1992 Gymnasium Casimirianum, Coburg  
1992 – 1993 Berufsfachschule für Krankenpflege des LKH  
Coburg

### Hochschulausbildung

1993 – 1999 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen  
Julius-Maximiliansuniversität Würzburg  
1998 – 1999 Praktisches Jahr: Universitätsklinik Würzburg  
(Innere Medizin, Chirurgie)  
Missionsärztliche Klinik Würzburg (Gynäkologie  
und Geburtshilfe)

Staatsexamen: 30.11.1999

.....  
(Wibke Glüer)