

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer
Doktorvater: Prof. Dr. med. I. Juhasz-Böss

Therapie von Lokalrezidiven nach Mammakarzinom

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Marina Schmidt

geb. am: 10. März 1991 in Neumarkt i. d. OPf.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| INHALTSVERZEICHNIS | II |
| TABELLENVERZEICHNIS | IV |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | V |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VII |
| 1. Zusammenfassung | 8 |
| 2. Einleitung | 11 |
| 2.1 Anatomie der Mamma | 11 |
| 2.2 Mammakarzinom | 12 |
| 2.3 Lokalrezidiv bei Mammakarzinom | 16 |
| 2.4 Fragestellung der Arbeit | 18 |
| 3. Material und Methodik | 20 |
| 3.1 Material | 20 |
| 3.2 Methodik | 21 |
| 4. Ergebnisse | 23 |
| 4.1 Das Gesamtkollektiv | 23 |
| 4.2 Fragebogen | 23 |
| 4.3 Initiale Erkrankung mit Status | 25 |
| 4.4 Therapie des Ersttumors | 26 |
| 4.5 Diagnostik zur Erstentdeckung des Lokalrezidivs | 28 |
| 4.6 Rezidiverkrankung/ TNM-Status | 28 |
| 4.7 Hormonrezeptorstatus des Ersttumors und des Lokalrezidivs | 31 |
| 4.8 Therapie des Lokalrezidivs | 32 |
| 4.9 Regelmäßigkeit der Vor- und Nachsorge | 33 |
| 4.10 Patientinnen Compliance | 34 |
| 4.11 Onkologischer Verlauf nach Rezidiv | 35 |
| 4.12 Subgruppenanalyse der Patientinnen mit und ohne Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs | 36 |
| 4.12.1 Onkologischer Verlauf | 36 |
| 4.12.2 Rezidivsituation nach Lokalrezidiv | 38 |
| 4.12.3 Gesamtüberleben | 40 |

| | | |
|---------------|--|--------|
| 4.12.4 | Krankheitsfreies Überleben | 41 |
| 4.13 | Subgruppenanalyse von Patientinnen mit oder ohne Chemotherapie bei Lokalrezidiv in Hinblick auf Östrogenrezeptorstatus des Lokalrezidivs | 42 |
| 4.13.1 | Vergleich von Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen in Abhängigkeit von Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs | 42 |
| 4.13.2 | Vergleich von Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs | 43 |
| 4.14 | Einfluss einer Radiatio bei der Therapie des Lokalrezidivs | 44 |
| 4.15 | Darstellung der Patientinnen mit erneutem Rezidiv | 45 |
| 4.16 | Betrachtung des initialen Operationsverfahren auf Zusammenhang zwischen BET oder Ablatio und erneutem Rezidiv | 50 |
| 5. | Diskussion | 51 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 62 |
| ANHANG | | LXVIII |
| PUBLIKATIONEN | | LXXI |
| DANKSAGUNG | | LXXII |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Patientencharakteristika. Zeitraum und durchschnittliches Alter bei Diagnose der Ersterkrankung und des Lokalrezidivs | 23 |
| Tabelle 2: Gesamtkollektiv der initialen Tumorerkrankung mit Anzahl, Tumorstadium, Nodalstatus, Metastasen, Grading, ER-, PR- und Her2-Status. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor; Her2=HER2/neu | 25 |
| Tabelle 3: Gesamtkollektiv des Lokalrezidivs mit Anzahl, Tumorstadium, Nodalstatus, Metastasen, Grading, ER-, PR- und Her2-Status. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor; Her2=HER2/neu | 29 |
| Tabelle 4: Initialer Status und Rezidivstatus der n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv | 46 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anzahl der Patientinnen mit entsprechender Therapie des Ersttumors..... 27

Abbildung 2: Diagnostik zur Erstentdeckung des Lokalrezidivs 28

Abbildung 3: Änderung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors und des Lokalrezidivs. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor. 31

Abbildung 4: Anzahl der Patientinnen mit entsprechender Therapie des Lokalrezidivs 32

Abbildung 5: Auftreten eines zweiten Rezidivs nach Lokalrezidiv 35

Abbildung 6: Onkologischer Verlauf der n=55 Patientinnen ohne Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs 36

Abbildung 7: Onkologischer Verlauf der n=38 Patientinnen mit Chemotherapie bei Therapie des Lokalrezidivs..... 37

Abbildung 8: Rezidivsituation der n=55 Patientinnen ohne Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs 38

Abbildung 9: Rezidivsituation der n=38 Patientinnen mit Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs 39

Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit von Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs..... 40

Abbildung 11: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von Chemotherapie 41

Abbildung 12: Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen in Abhängigkeit von Chemotherapie..... 42

Abbildung 13: Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von einer Chemotherapie 43

Abbildung 14: Krankheitsfreie Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit von einer Radiatio des Lokalrezidivs..... 44

Abbildung 15: Anzahl der n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv mit entsprechender Therapie des Ersttumors. BET=Brusterhaltende Therapie. 47

| | |
|---|----|
| Abbildung 16: Anzahl der n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv mit entsprechender Therapie des Lokalrezidivs. BET =Brusterhaltende Therapie | 48 |
| Abbildung 17: Änderung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors und des Lokalrezidivs bei den n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor..... | 49 |
| Abbildung 18: Prozentzahl der Patientinnen, die mit dem jeweiligen initialen Operationsverfahren an einem zweiten Rezidiv erkrankten. BET = Brusterhaltende Therapie..... | 50 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-----------|--|
| A. | Arteria |
| Aa. | Arteriae |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| BRCA1 | Brustkrebsgen 1 |
| BRCA2 | Brustkrebsgen 2 |
| CA | Karzinom |
| CT | Computertomographie |
| DCIS | Duktales Carcinoma in situ |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group |
| ER | Östrogenrezeptor |
| HER2 | human epidermal growth factor receptor 2 |
| HR | Hormonrezeptor |
| ILRR | isolated locoregional recurrence |
| Ligg. | Ligamenta |
| M. | Musculus |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Anzahl |
| PR | Progesteronrezeptor |
| Rr. | Rami |
| SNLB | Sentinel Lymphknoten Biopsie |
| TNM | Tumor, Node, Metastasis |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| V. | Vena |
| VEGF-C/-D | Vascular Endothelial Growth Factor |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau. Obwohl es viele Studien hierzu gibt, ist die Datenlage im Hinblick auf die optimale Therapie bei Lokalrezidiv nach Mammakarzinom gering. Einige Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen von einer Behandlung mit Chemotherapie profitieren. Insbesondere Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Lokalrezidiv.

Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob bestimmte Therapien für Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Mammakarzinom einen Vorteil im Hinblick auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben bringen.

Methodik

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten einer retrospektiven Studie der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes vorgestellt. Dafür untersuchten wir Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Mammakarzinom im Hinblick auf Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben sowie deren Therapien. Eingeschlossen waren nur Patientinnen ohne Fernmetastasen. Zur Auswertung der erhaltenen Therapie und dem aktuellen onkologischen Status wurde ein Fragebogen erstellt, an die Patientinnen verschickt und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel.

Ergebnisse

Es wurden n=93 Patientinnen retrospektiv betrachtet, bei denen im Zeitraum von Januar 2005 bis September 2013 ein Lokalrezidiv nach Mammakarzinom diagnostiziert wurde.

Das durchschnittliche Patientinnenalter bei Diagnosestellung des Lokalrezidivs lag bei $60,6 \pm 12,8$ Jahre (range 36-88 Jahre). Zwischen dem Diagnosezeitpunkt des Ersttumors und Lokalrezidiv lagen im Durchschnitt 99 ± 77 Monate. Das durchschnittliche Follow – up lag bei 37 ± 25 Monaten (range 0-103 Monate) nach Rezidivdiagnose, wobei n=68 (73,1%) Patientinnen leben, n=8 (8,6%) verstorben sind, n=4 (4,3%) derzeit in Progress sind und

von n=13 (14,0%) der Status unbekannt ist. Insgesamt erkrankten n=12 (12,9%) Patientinnen durch ein erneutes Rezidiv, hiervon n=5 (5,4%) in Form von einem erneuten Lokalrezidiv und n=7 (7,5%) in Form von Metastasen. In der Subgruppenanalyse zwischen den Patientinnen mit oder ohne Chemotherapie bei Therapie des Lokalrezidivs, lag das krankheitsfreie Überleben nach 63 Monaten bei der Gruppe mit Chemotherapie bei 76%, bei der Gruppe ohne Chemotherapie bei 73% ($p=0,772$). Das Gesamtüberleben der Gruppe mit Chemotherapie lag nach 74 Monaten bei 94%, im Vergleich zu der Gruppe ohne Chemotherapie bei 70% ($p=0,748$).

Die Anzahl der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen lag bei n=34, wovon n=18 eine Chemotherapie und n=16 keine Chemotherapie erhielten. Nach 63 Monaten waren 100% der n=18 Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, im Vergleich zu 62% der n=16 Patientinnen ohne Chemotherapie, am Leben ($p=0,160$).

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens der Östrogenrezeptor-positiven Lokalrezidive konnte nach 76 Monaten kein deutlicher Unterschied festgestellt werden. Von den Patientinnen, die eine Radiatio als Therapie des Lokalrezidivs erhielten, sind nach 5 Jahren 77% rezidivfrei. Die Patientinnen ohne Radiatio des Lokalrezidivs haben nach 5 Jahren eine Rezidivfreiheit von 70%.

Schlussfolgerung

Patientinnen mit einem Lokalrezidiv scheinen nicht von einer Chemotherapie zu profitieren. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-negativem Karzinom hingegen gibt es einen Trend zu Gunsten der chemotherapierten Patientinnen. Eine Radiatio bei Behandlung des Lokalrezidivs zeigte einen Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der Literatur.

Summary

Introduction

There is widespread consent that isolated locoregional recurrence (ILRR) in breast cancer should be treated surgically. Searching literature and guidelines most studies include ipsilateral recurrence in breast tissue or on thoracic wall post-mastectomy, recurrence in scar tissue as well as in ipsilateral axillary lymph nodes. Some studies discuss metachrone contralateral breast cancer as ILRR. About 10-35% of women with primary breast cancer suffer from ILRR. The existing data concerning the role of systemic therapy in the treatment of ILRR is insufficient. We investigated the influence of chemotherapy on disease-free survival (DFS) and overall-survival (OS).

Methods

Retrospective analysis of all patients with ILRR and without distant metastasis was done, which were treated at our university hospital between 2005 and 2013. Data collection used patients' data base system and was followed via patient questionnaires.

Results

In total, we collected data of 93 patients with locally recurrent breast cancer and observed a 72.6% questionnaire response rate. Average timeline accounted for 99 months between primary diagnosis and local recurrence; average age of patients at diagnosis of local recurrence was 60.6 years. After a follow-up of 63 months disease-free survival (DFS) reached 89% with and 85% without chemotherapy, and after 74 months overall survival amounted to 95% and 89% respectively.

Conclusion

Almost all patients with ILRR were operated. Especially patients with hormone receptor-negative recurrent breast cancer seemed to show a benefit having been treated with chemotherapy. Most patients were without recurrence after their particular therapies.

2. Einleitung

2.1 Anatomie der Mamma

Aufbau und Lage

Die Mamma einer geschlechtsreifen, außerhalb der Laktation befindlichen Frau reicht in etwa von der zweiten bis zur sechsten Rippe. Sie liegt zwischen dem M. pectoralis major und der Haut. An der Spitze der Mamma befindet sich die Papilla mammaria, welche von der Areola mammae umgeben ist.

Sie besteht aus der Brustdrüse (Glandula mammaria) und dem darum befindlichen Fettgewebe. Die Größe des Drüsenkörpers ist meistens konstant bei 150-200g und besteht aus 12-25 Lappen, den Lobi glandulae, die sich in Läppchen, den Lobuli glandulae mammariae aufgliedern. Die Größe der weiblichen Brust wird im Wesentlichen durch die Menge an Fettgewebe um den Drüsenkörper bestimmt, die großen Variationen unterliegen. Er liegt der Fascia pectoralis auf, mit der er durch Ligg. suspensoria mammaria verschieblich verbunden ist. Die Milchdrüse ist eine tubuloalveoläre Drüse. Jeder Lobulus besteht aus einem alveolären Drüsenendstück (Acinus) und seinem Ausführungsgang, dem Ductulus lactiferus. Der Acinus ist das sekretorische Organ, in welchem die Milch gebildet wird. Die Ductuli mit ihrem anschließenden Drüsenabschnitte bilden zusammen die terminale duktulobuläre Einheit. Alle Ductuli münden in den Ductus lactiferus, welcher an der Brustwarze offen endet (1).

Blutversorgung und Innervation

Die arterielle Versorgung der Brust gewährleisten drei Arterien. Der größte Anteil des arteriellen Zuflusses erfolgt aus der A. thoracica interna, die die Brust durch ihre Rr. mammarii mediales aus den Interkostalgefäßen versorgt. Die restliche Blutversorgung geschieht über die Rr. mammariae laterales, welche aus der A. thoracica lateralis und aus den Aa. intercostales entspringen. Diese Gefäße anastomosieren perimamillär untereinander und bilden einen Arterienring.

Beim Abfluss unterscheidet man zwischen dem oberflächlichen Venennetz, dass in die V. thoracica lateralis mündet, und dem tiefen Venennetz, was in die V. thoracica interna mündet (1).

Die Innervation der Brust erfolgt über sympathische Nervenfasern und eine sensible Innervation über die Rr. mammarii mediales (Th 2-4) und Rr. mammarii laterales (Th 4-6).

Lymphabflusswege

Die Brust wird aufgrund des Lymphabflusses in vier Quadranten aufgeteilt, den oberen äußeren, unteren äußeren, oberen inneren und unteren inneren. Das Lymphgefäßsystem kann in drei Hauptabflusswege unterteilt werden. Es besteht aus einem axillären, interpektoralen und retrosternalen Weg. Regionäre Filterstationen liegen in der Axilla und parasternal. Die parasternalen Lymphknoten, in die der mediale Teil der Mamma drainiert, verlaufen entlang der A. thoracica interna. Hierdurch besteht eine Möglichkeit der Tumorzellausbreitung auf die kontralaterale Brust. Der axilläre Lymphabfluss hat die größte klinische Bedeutung. Die 30 – 60 axillären Lymphknoten werden in drei Level je nach Lage zum M. pectoralis minor eingeteilt. Level I liegt lateral, Level II auf Höhe und Level III medial des M. pectoralis minor (2).

2.2 Mammakarzinom

Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau (3). Laut Robert Koch Institut gibt es ca. 70 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Dies entspricht einer Inzidenz von etwa 120 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (4).

Durch Einführung des Mammographie-Screenings 2005 stieg die Erkrankungsrate scheinbar deutlich an, seit 2009 ist sie wieder rückläufig. Der Hauptgrund hierfür ist eine frühere Entdeckung der Tumore als zuvor ohne Screening. Trotz gestiegener Erkrankungsrate sterben heute dank besserer

Therapiemöglichkeiten weniger Frauen an Brustkrebs als noch vor 10 Jahren (4). Während der letzten drei Jahrzehnte stieg die mittlere 5-Jahres Überlebensrate kontinuierlich an und lag 2004 - 2008 bei 83% (5).

Risikofaktoren

Es gilt als bewiesen, dass eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Kinderlosigkeit, hohes Alter bei der ersten Geburt, eine Hormonersatztherapie in der Menopause, Übergewicht, Bewegungsmangel, Alkohol und Rauchen das Risiko erhöhen, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Als Hochrisiko-Patienten gelten Frauen mit BRCA1- oder BRCA2- Mutationen. Etwa 5 – 10% aller Brustkrebsfälle sind hiermit assoziiert (4).

Klassifikation

Eine genaue Klassifikation der verschiedenen Tumoreigenschaften ist notwendig, um jeder Patientin eine passende Therapie ermöglichen zu können. Laut S3 - Leitlinien sollen folgende Faktoren berücksichtigt werden (6):

- Histologischer Typ
- Grading
- Tumorgöße und Ausdehnung
- Multifokalität/ Multizentralität
- Resektionsrand
- Peritumorale Gefäßinvasion
- TNM-Klassifikation nach UICC
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor)
- HER2-Status (für invasive Karzinome)
- Ki67 (für invasive Karzinome)

Metastasierung

Etwa 10% der Patientinnen haben bereits Metastasen bei der Erstdiagnosestellung (7). Circa 20% der Frauen, initial mit unauffälligem

regionalem Staging bekommen im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen (8). Hormonrezeptor-positive Tumore scheinen besonders häufig Knochenmetastasen zu verursachen, Hormonrezeptor-negative Tumore eher ZNS-Metastasen (9). Es wird von zwei Metastasierungswegen ausgegangen, einem hämatogenen und einem lymphatischen.

Eine hämatogene Metastasierung scheint vom Lymphabfluss unabhängig zu sein und führt zu einem Befall von viszeralen Organen und Knochen. Häufig betroffen sind Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus sowie Leber und Lunge (6).

Der lymphatische Metastasierungsweg wird begünstigt, wenn die Tumorzellen vermehrt VEGF-C/-D produzieren, einen endothelialen Wachstumsfaktor, welcher die Lymphangiogenese verstärkt. Die Verbreitung der Tumorzellen entlang des Lymphabflusses verläuft über den sogenannten Sentinel-Lymphknoten. Der Sentinel-Lymphknoten, auch Wächterlymphknoten genannt, ist der erste Lymphknoten, der bei einer lymphogenen Metastasierung betroffen wäre. Ist der Wächterlymphknoten tumorfrei, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass keine weiteren Lymphknoten befallen sind. Besteht eine lymphogene Metastasierung, erfolgt diese über distale axilläre und intramammäre Lymphknoten in den Ductus thoracicus und hierüber ins Blut (10).

Therapie (nach S3 Leitlinien)

Operative Therapie

Ziel der operativen Tumorthherapie ist das vollständige Entfernen des Tumors. Eine brusterhaltende Therapie (BET) mit einer anschließenden Bestrahlung der Brust ist einer radikalen Mastektomie in Hinblick auf Gesamtüberleben gleichwertig.

Grundlage der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist eine Tumorresektion im Gesunden (R0-Status). Zwischen Resektionsrand und Tumorrezidivrate besteht ein signifikanter Zusammenhang, weshalb zwischen Tumor und Schnittrand mindestens 1 mm Abstand eingehalten werden sollte.

Kontraindikationen für eine BET sind Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms, eines inflammatorischen Karzinom, eines ungünstigen Tumor-Brust Größenverhältnis, wenn trotz Nachresektion keine Resektion in sano erreichbar ist, eine Nachbestrahlung nicht möglich ist oder die Patientin eine Bestrahlung ablehnt. In diesen Fällen ist eine Mastektomie indiziert.

Bestandteil jeder operativen Therapie ist die histologische Bestimmung des Nodalstatus mit Hilfe der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB). Bei positiven Sentinel-Lymphknoten ist eine axilläre Dissektion von mindestens 10 Lymphknoten der Level I und II indiziert.

Die SNLB weist eine hohe Staginggenauigkeit auf und führt zu wesentlich geringeren Morbidität der Schulter-Arm-Region (6).

Adjuvante Strahlentherapie

Eine Radiotherapie der betroffenen Brust sollte nach einer brusterhaltenen operativen Therapie immer durchgeführt werden. Ebenfalls ist sie indiziert nach einer Mastektomie mit R1-Resektion ohne die Möglichkeit einer Nachresektion. Sie senkt das Risiko eines Rezidivs, hat jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Besonders jüngere Frauen mit DCIS, knappen Resektionsrändern (< 1cm) oder Frauen mit Hochrisiko-Läsionen profitieren von einer adjuvanten Strahlentherapie (6).

Bei fortgeschrittenen und inoperablen Tumoren ist eine Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie indiziert (11). Die Strahlentherapie ist die Therapie der Wahl bei der Behandlung von symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen (6).

Systemische adjuvante Therapie

Eine systemische adjuvante Therapie kann durch eine Chemotherapie, endokrine Therapie oder eine Antikörpertherapie erfolgen. Eine systemische Therapie verbessert die Rezidivrate und die Mortalität. Wichtig hierbei ist eine adäquate Begleittherapie, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Eine endokrine Therapie ist bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Tumor indiziert. Prämenopausale Frauen werden mit einer antiöstrogenen Therapie mit Tamoxifen behandelt. Postmenopausale Frauen profitieren eher von Aromatasehemmern der 3. Generation. Die Therapiedauer der endokrinen Therapie beträgt 5 Jahre.

Eine Indikation für eine Chemotherapie liegt vor bei Her2-positiven Tumoren, bei endokrin nicht sensitiven Tumoren, nodal positiven Tumoren, nodal negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, G3 oder bei jungem Alter (<35 Jahre). Es werden Kombinationsschemata bei der adjuvanten Chemotherapie eingesetzt, die Antracycline und ein Taxan enthalten sollten.

Patientinnen mit Her2 überexprimierenden Tumoren sollten für ein Jahr eine Therapie mit Trastuzumab erhalten.

Beim lokoregionalen präinvasiven Tumor wird eine systemische Therapie nicht routinemäßig eingesetzt und sollte individuell abgewogen werden.

Beim metastasierten Mammakarzinom sollte bei positivem Hormonrezeptorstatus ebenfalls eine endokrine Therapie gewählt werden.

Bei aggressivem Wachstum des Tumors und voller Behandlungseile sollte mit einer Polychemotherapie behandelt werden. Bei Tumoren mit langsamem Wachstum ist eine Monochemotherapie aufgrund besserer Verträglichkeit zu bevorzugen (6).

2.3 Lokalrezidiv bei Mammakarzinom

Definition

In der Literatur gibt es keine klare Definition eines Lokalrezidivs bei Mammakarzinom. Die meisten Studien schließen ein Wiederkommen des Tumors an der ipsilateralen Brust, der Thoraxwand nach Mastektomie, der Narbe, der ipsilateralen axillären Lymphknoten und infraklavikulären Lymphknoten ein. Einige zählen auch ein Wiederkommen an der kontralateralen Brust und ein Befall der cervicalen Lymphknoten dazu (12). Das Lokalrezidiv kann isoliert oder gemeinsam mit Fernmetastasen auftreten (11).

Epidemiologie

Etwa 10-35% der Frauen mit operablen Tumor bekommen ein Lokalrezidiv nach der Behandlung ihrer Primärerkrankung (13). Bei 5-10% (nach 10 Jahren) der Patientinnen mit Mamma-CA nach BET mit Bestrahlung treten Lokalrezidive auf. Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie bekommen 4% und in der Axilla 1% der Patientinnen. Es besteht kein Unterschied in Hinblick auf Verlauf und biologischen Verhalten der in-Brust-Rezidive nach BET und der Thoraxwandrezidive nach Mastektomie (11).

Therapie

Zur histologischen Untersuchung sollte eine Biopsie des Lokalrezidivs vorgenommen werden. Vor der Therapie erfolgt für das Re-Staging eine Röntgendiagnostik der Lunge, Leberonografie und Knochenszintigrafie zum Ausschluss von Fernmetastasen, um zwischen einem kurativen oder palliativen Therapieansatz zu unterscheiden. Etwa 50-70% der Lokalrezidive werden kurativ und nur 30% palliativ therapiert.

Grundlage der Therapie von Lokalrezidiven ist die Operation. Zur Wahl stehen die Mastektomie oder die brusterhaltende Therapie. Die höchste Tumorkontrolle erfolgt durch die Mastektomie, wohingegen eine brusterhaltende Therapie nur unter bestimmten Voraussetzungen sinnvoll ist. Diese sind ein langes rezidivfreies Intervall, fehlender Hautbefall und großer Abstand zur Primärtumorlokalisation. Hierbei besteht ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv.

Bei Thoraxwandmetastasen nach Mastektomie wird eine lokoregionäre Exzision, bei Lymphknoten-Metastasen eine Revision der Lymphknoten-Station notwendig.

Eine zusätzliche endokrine Therapie ist bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen sinnvoll. Sie verlängert das krankheitsfreie Intervall, die Verlängerung der Überlebenszeit ist jedoch nicht belegt.

Ist während der Primärtherapie keine Strahlentherapie erfolgt, sollte eine postoperative Bestrahlung indiziert werden. Ebenso ist eine kleinvolumige Bestrahlung bei Vorliegen ungünstiger Risikofaktoren in Betracht zu ziehen,

wenn die Mamma bei der Primärtherapie bestrahlt wurde. Bei Inoperabilität des Lokalrezidivs stellen Strahlentherapie, Chemotherapie oder Hormontherapie entweder getrennt oder als Kombination eine Therapiemöglichkeit dar (11).

Prognose

Das Überleben nach einem Lokalrezidiv unterscheidet sich in den einzelnen Fällen erheblich. Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit BET und Bestrahlung liegt bei 65%. Patientinnen mit einem Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie haben eine etwas schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate von 50-55%. Nachgewiesene Prognosefaktoren sind die Dauer des krankheitsfreien Intervalls, die Tumorgöße des Rezidivs und das Ausgangsstadium. Weitere Faktoren sind Grading, Resektabilität, Hormonrezeptorstatus und Her2/neu Status des Rezidivs. Man unterscheidet zwischen „frühen“ (< 2 Jahre) und „späten“ (> 2 Jahre) Rezidiven. Die „frühen“ Rezidive haben eine schlechtere Prognose, da sie eine höhere Korrelation zu Fernmetastasen oder Zweitkarzinomen haben (11).

2.4 Fragestellung der Arbeit

Es liegen nur wenige Studien zur Therapieoptimierung für Patientinnen mit Lokalrezidiv nach einem Mammakarzinom vor. Ziel unserer retrospektiven Studie war, herauszufinden, ob Patientinnen mit Lokalrezidiv einen Vorteil durch eine Behandlung des Rezidivs mit Chemotherapie haben.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

Wie unterscheidet sich das Gesamtüberleben der Patientinnen mit und ohne Chemotherapie des Lokalrezidivs?

Wie unterscheidet sich das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen mit und ohne Chemotherapie des Lokalrezidivs?

Profitieren Hormonrezeptor-negative Lokalrezidive eher von einer Chemotherapie als Hormonrezeptor-positive?

Gab es Besonderheiten an den Patientinnen, die an einem zweiten Rezidiv erkrankten?

3. Material und Methodik

3.1 Material

Fragebogen

Ziel des eigens entwickelten Fragebogens war, wichtige Punkte in Hinblick auf Rezidive, aktuellen Status und durchgeführte Therapien zu machen. Der Fragebogen ist im Anhang einzusehen. Er beinhaltet insgesamt acht Fragen in Form von Entscheidungsfragen, offene Fragen sowie Multiple Choice-Fragen.

Zunächst wurden die Telefonnummern und Adressen der Patientinnen aus den Patientenakten ermittelt. Daraufhin wurde jede Patientin angerufen, ihr die Studie sowie der Fragebogen telefonisch erklärt und um die Einwilligung für das Zusenden gebeten. Die Adressen konnten beim Telefonat überprüft und gegebenenfalls verändert werden. Bei Patientinnen, die nicht zu erreichen waren, wurden die Anrufe zu verschiedenen Zeiten wiederholt. Patientinnen, deren Telefonanschluss nicht mehr vergeben war oder telefonisch nicht zu erreichen waren, wurden ebenfalls Fragebögen zugeschickt.

Die Briefe an die Patientinnen enthielten ein Anschreiben, einen Fragebogen mit acht Fragen, zwei Patientenaufklärungen mit Einwilligungserklärung und einen vorfrankierten, adressierten Rücksendeumschlag. Die Patientenaufklärung mit Einwilligungserklärung wurde doppelt ausgestellt, damit die Patientinnen eine Version für ihre Unterlagen behalten konnten.

Im Anschreiben wurde darauf hingewiesen, dass die Patientinnen sich bei Fragen gerne an die angegebene Telefonnummer wenden können.

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe Microsoft Excel. Jede Frage des Fragebogens erhielt eine eigene Spalte, jede Patientin eine eigene Reihe. Die Antworten wurden in die Excel-Tabelle verschlüsselt mittels Zahlencode eingetragen. Bei offenen Antwortmöglichkeiten, bei denen die Patientin selbst etwas eintragen musste, wurden die Antworten zunächst in Textform eingetragen, gesammelt und später zu bestimmten Gruppen zusammengefasst, die wiederum als Zahlencode verschlüsselt wurden.

Anschließend konnte die Häufigkeit der jeweiligen Antworten errechnet werden, welche im Ergebnisteil dargestellt werden.

3.2 Methodik

Alle Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Mammakarzinom, die vom 01.01.2005 – 30.09.2013 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Behandlung waren, wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Fernmetastasen. Als Lokalrezidiv wurde sowohl der nochmalige Befall der ipsilateralen Mamma, Thoraxwand, Lymphabstromgebiet, als auch ein Befall der kontralateralen Mamma definiert.

Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte durch das in der Klinik angewandte Software Programm SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte). Hierfür wurde in Arztbriefen, OP Protokollen, Tumorkonferenzen und Laborbefunden der jeweiligen Patientenakte die zu erhebenden Daten gesucht und in eine Excel Tabelle eingetragen.

Erhoben wurden folgende Parameter:

- Name
- Geburtsdatum
- Datum des letzten Follow up
- Zeitpunkt und Alter bei Erstdiagnose
- TNM Erstdiagnose
- Hormonrezeptorstatus, Grading, Her2-Status, Ki67 Ersttumor
- Therapie des Ersttumors
- Zeitpunkt und Alter bei Lokalrezidiv
- TNM Lokalrezidiv
- Hormonrezeptorstatus, Grading, Her2-Status, Ki67 Lokalrezidiv
- Therapie des Lokalrezidiv
- Aktuelle Status

Datenauswertung

Die erhaltenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle dargestellt und mithilfe Excel statistisch ausgewertet. Die deskriptive Statistik in Form von Balken- und Kreisdiagrammen wurde ebenfalls mit Excel erstellt.

Die Patientinnen wurden in verschiedene Subgruppen im Hinblick auf Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs, Chemotherapie des Lokalrezidivs bei den östrogenrezeptornegativen Lokalrezidiven und Bestrahlung bei Behandlung des Lokalrezidivs aufgeteilt.

Die Subgruppen wurden verglichen bezüglich krankheitsfreiem Überleben (Tumorfremem Überleben) und Gesamtüberleben. Zum Vergleich der jeweiligen Gruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Schätzer mit Hilfe von SPSS erstellt. Es wurden der log-rank-Test und der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Besonders wurden die Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen Lokalrezidiven betrachtet. Diese wurden in zwei Subgruppen mit und ohne Chemotherapie sortiert, die jeweiligen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier-Schätzer erstellt und die Signifikanz durch Errechnen des log-rank p-Wertes geprüft. Eine Signifikanz wurde bei einem p-Wert kleiner 0,05 definiert.

Die Patientinnen, die an einem zweiten Rezidiv erkrankten, wurden zusätzlich als gesonderte Gruppe betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Das Gesamtkollektiv

Es liegen Daten von n=93 Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Mammakarzinom vor. Die Diagnosestellung der Ersterkrankung erfolgte im Zeitraum von 1996 bis 2012. Das durchschnittliche Patientinnenalter bei Diagnosestellung des initialen Tumors betrug 52,1 Jahre. Der Zeitraum der erfassten Lokalrezidive geht von 2005 bis September 2013. Das durchschnittliche Patientinnenalter bei Diagnosestellung des Lokalrezidivs war $60,6 \pm 12,8$ Jahre (range 36-88 Jahre), das mittlere rezidivfreie Intervall 99 ± 77 Monate.

Das durchschnittliche Follow-up lag bei 37 ± 25 Monaten (range 0-103 Monate), wobei n=68 (73,1%) Patientinnen leben, n=8 (8,6%) verstorben, n=4 (4,3%) derzeit in Progression sind und von n=13 (14,0%) der Status unbekannt ist. (Tabelle 1)

| | |
|--|-----------------------|
| Gesamtkollektiv | N = 93 Patientinnen |
| Zeitraum der Erstdiagnose | 1996 – 2012 |
| Zeitraum der Diagnose des Lokalrezidivs | 2005 – September 2013 |
| Durchschnittliches Patientinnenalter zum Zeitpunkt des Lokalrezidivs | 60,6 Jahre |
| Durchschnittliche Zeit zwischen Ersttumor und Lokalrezidiv | 99 Monate |

Tabelle 1: Patientencharakteristika. Zeitraum und durchschnittliches Alter bei Diagnose der Ersterkrankung und des Lokalrezidivs

4.2 Fragebogen

n=84 Patientinnen wurde ein Fragebogen zugesandt. Von den n=84 verschickten Fragebögen wurden n=61 beantwortet an die Frauenklinik zurückgeschickt. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 72,6%.

N=9 Patientinnen erhielten keinen Fragebogen. Bei n=7 dieser Patientinnen wurde am Telefon mitgeteilt, dass sie verstorben sind. In zwei Fällen wurde die Beantwortung eines Fragebogens abgelehnt.

Bei n=10 Patientinnen kam es zum lost of follow up. Ihre Telefonnummern waren nicht mehr vergeben. Die Fragebögen an diese n=10 Patientinnen wurden trotzdem verschickt, jedoch erhielten wir nur von n=1 dieser Patientinnen eine Antwort.

4.3 Initiale Erkrankung mit Status

Tabelle 2 zeigt die TNM- Klassifikation, Grading, Hormonrezeptorstatus und Her2-neu Status des initialen Tumors.

| | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|---------------------|------------|-------------|
| | 93 | 100 |
| Tumorstadium | | |
| Tis | 8 | 8,6 |
| T1 | 33 | 35,5 |
| T2 | 23 | 24,7 |
| T3 | 1 | 1,1 |
| T4 | 1 | 1,1 |
| Unbekannt | 25 | 26,9 |
| Phylloidtumor | 2 | 2,2 |
| Nodalstatus | | |
| N0 | 43 | 46,2 |
| N1 | 13 | 14,0 |
| N2 | 2 | 2,2 |
| N3 | 1 | 1,1 |
| Unbekannt | 34 | 36,6 |
| Metastasen | | |
| M0 | 93 | 100 |
| M1 | 0 | 0 |
| Grading | | |
| G1 | 3 | 3,2 |
| G2 | 37 | 39,8 |
| G3 | 14 | 15,1 |
| Unbekannt | 39 | 41,9 |
| ER | | |
| Positiv | 40 | 43,0 |
| Negativ | 16 | 17,2 |
| Unbekannt | 37 | 39,8 |
| PR | | |
| Positiv | 38 | 40,9 |
| Negativ | 18 | 19,4 |
| Unbekannt | 37 | 39,8 |
| Her2 | | |
| Positiv | 5 | 5,1 |
| Negativ | 24 | 25,8 |
| Unbekannt | 64 | 68,8 |

Tabelle 2: Gesamtkollektiv der initialen Tumorerkrankung mit Anzahl, Tumorstadium, Nodalstatus, Metastasen, Grading, ER-, PR- und Her2-Status. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor; Her2=HER2/neu

Von n=25 (26,9%) Patientinnen lagen zum Tumorstadium keine Daten vor. Der initiale Lymphknotenstatus war bei n=43 (46,2%) Patientinnen N0. Von n=34 (36,6%) Patientinnen lagen keine Daten zum Nodalstatus vor.

Alle n=93 (100%) Patientinnen waren beim initialen Tumorstadium M0.

Der Östrogenrezeptorstatus war bei n=40 (43,0%) Patientinnen positiv und bei n=16 (17,2%) Patientinnen negativ. Der Progesteronrezeptorstatus war bei n=38 (40,9%) Patientinnen positiv und bei n=18 (19,4%) negativ. Von n=37 (39,8%) Patientinnen gab es keine Informationen zum initialen Hormonrezeptorstatus.

Ki67 betrug bei n=6 (6,3%) Patientinnen im Mittel 25,7%. Bei den restlichen n=87 (93,5%) Patientinnen waren keine Daten vorhanden.

4.4 Therapie des Ersttumors

In der initialen Therapie wurde Chemotherapie, Hormontherapie, Operation, Radiatio und Her2-Therapie betrachtet.

Abbildung 1 zeigt die Anzahl der Patientinnen mit Angabe zu erhaltenen Therapien.

Operiert wurden n=88 (94,6%) Patientinnen. n=69 (74,2%) Patientinnen bekamen eine brusterhaltende Therapie, n=16 (17,2%) Patientinnen eine einseitige Ablatio der befallenen Brust und n=1 (1,1%) Patientin eine beidseitige Ablatio. n=1 (1,1%) Patientin mit Phylloidtumor erhielt eine Tumorexzision.

n=42 (45,2%) Patientinnen wurden mit Chemotherapie behandelt. n=51 (54,8%) Patientinnen hatten keine Chemotherapie. Es wurden verschiedene Schemata der Chemotherapie angewandt.

n=43 (46,2%) Patientinnen erhielten eine Hormontherapie. n=26 (28,0%) allein mit Letrozol. n=6 (6,5%) Patientinnen Letrozol zusammen mit Zoladex. n=3 (3,2%) wurden mit Femara behandelt, n=2 (2,2%) mit Arimidex, n=4 (4,3%) Patientinnen mit Aromasin und n=1 (1,1%) Patientin wurde mit Exemestan behandelt. Bei n=2 (2,2%) Patientinnen war das genaue Medikament der Hormontherapie unbekannt.

n=1 (1,1%) Patientin wurde mit einer Her2-Therapie mit Herceptin behandelt, n=92 (98,9%) Patientinnen bekamen keine Her2-Therapie. Eine Radiatio empfangen n=50 (53,8%) Patientinnen, n=43 (46,2%) Patientinnen wurden nicht bestrahlt.

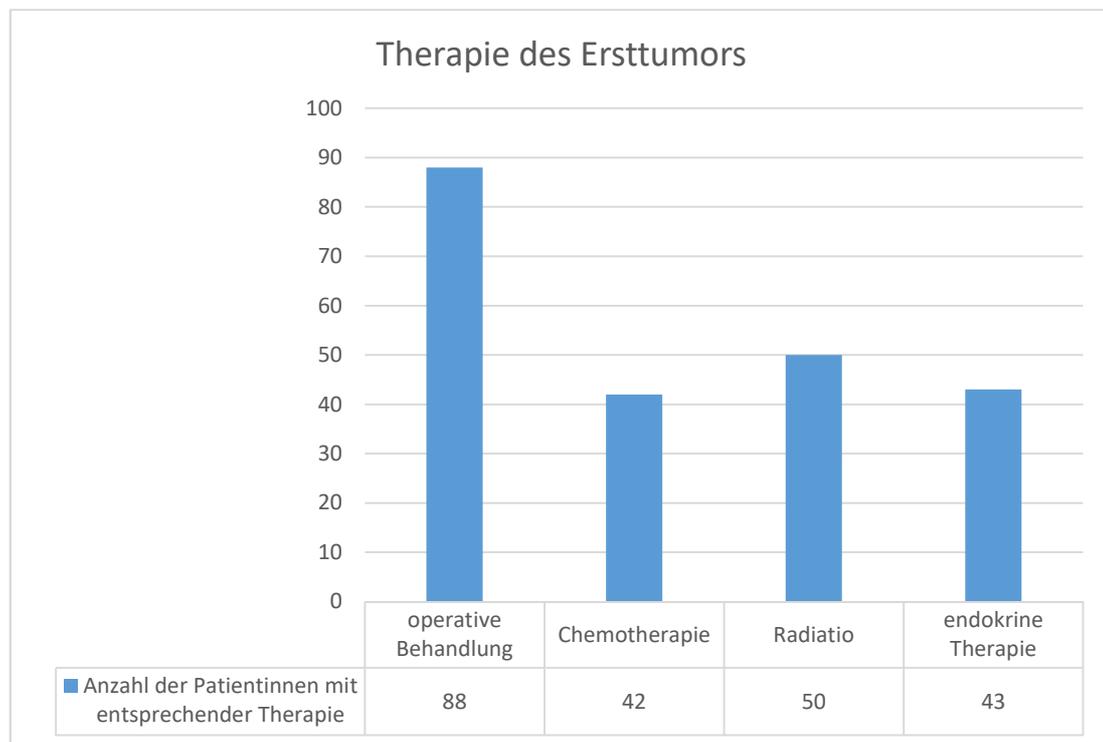


Abbildung 1: Anzahl der Patientinnen mit entsprechender Therapie des Ersttumors

4.5 Diagnostik zur Erstentdeckung des Lokalrezidivs

Die Erstentdeckung des Rezidivs erfolgte bei n=20 (21,5%) Patientinnen durch eigenes Tasten des Tumors in der Brust, bei n=4 (4,3%) Patientinnen durch Abtasten der Brust durch den Frauenarzt, bei n=21 (22,6%) durch Mammographie, bei n=10 (10,8%) durch Ultraschall, n=4 (4,5%) durch ein MRT und n=2 (2,2%) durch CT. Von n=32 (34,4%) Patientinnen liegen keine Daten vor. Angaben hierzu wurden mittels Fragebogen erfragt. Die Diagnostik zur Erstentdeckung des Lokalrezidivs wird in Abbildung 2 dargestellt.

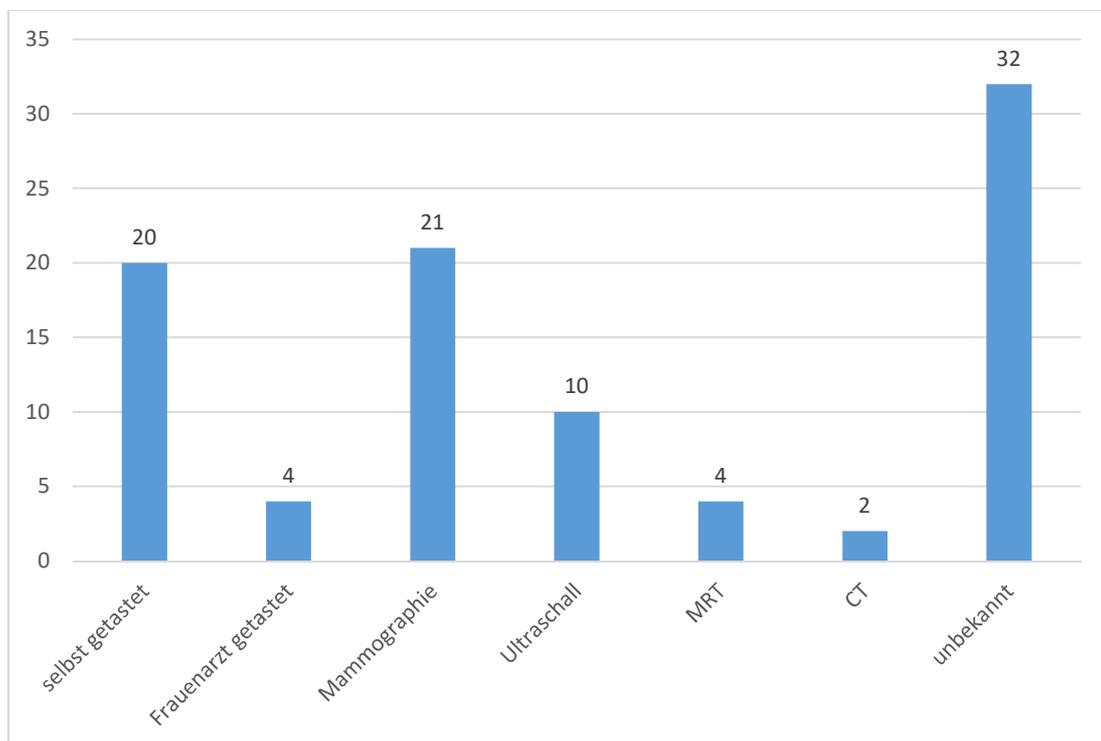


Abbildung 2: Diagnostik zur Erstentdeckung des Lokalrezidivs

4.6 Rezidiverkrankung/ TNM-Status

Untersucht wurden Lokalrezidive nach Mammakarzinom zwischen 2005 und September 2013 mit einem durchschnittlichen Patientinnenalter von 60,6 Jahren.

Tabelle 3 zeigt das Gesamtkollektiv mit TNM- Klassifikation, Grading, Hormonrezeptorstatus, Her2/neu-Status und Ki67 des Lokalrezidivs.

| | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|---|------------|-------------|
| Gesamt | 93 | 100 |
| Tumorstadium | | |
| Tis | 19 | 20,4 |
| T1 | 42 | 45,2 |
| T2 | 17 | 18,3 |
| T3 | 0 | 0 |
| T4 | 4 | 4,3 |
| Unbekannt | 11 | 11,8 |
| Nodalstatus | | |
| N0 | 41 | 44,1 |
| N1 | 9 | 9,7 |
| N2 | 2 | 2,2 |
| N3 | 1 | 1,1 |
| Unbekannt | 40 | 43,0 |
| Metastasen | | |
| M0 | 93 | 100 |
| M1 | 0 | 0 |
| Grading | | |
| G1 | 0 | 0 |
| G2 | 44 | 47,3 |
| G3 | 23 | 24,7 |
| Unbekannt | 26 | 28,0 |
| ER | | |
| Positiv | 53 | 57,0 |
| Negativ | 34 | 36,6 |
| Unbekannt | 6 | 6,5 |
| PR | | |
| Positiv | 46 | 49,5 |
| Negativ | 41 | 44,1 |
| Unbekannt | 6 | 6,5 |
| Her2 | | |
| Positiv | 15 | 16,1 |
| Negativ | 57 | 61,3 |
| Unbekannt | 21 | 22,6 |
| Ki 67 Durchschnitt von 57 Patientinnen | | 2,4 |

Tabelle 3: Gesamtkollektiv des Lokalrezidivs mit Anzahl, Tumorstadium, Nodalstatus, Metastasen, Grading, ER-, PR- und Her2-Status. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor; Her2=HER2/neu

Das Tumorstadium des Rezidivs war bei n=82 (88,2%) Patientinnen bekannt. Von n=11 (11,8%) Patientinnen lagen zum Tumorstadium keine Daten vor.

n=41 (44,1%) Patientinnen hatten tumorfreie Lymphknoten. Von n=40 (43,0%) Patientinnen lagen keine Daten zum Nodalstatus vor.

Alle n=93 (100%) Patientinnen waren zum Zeitpunkt des Rezidivs M0.

Von n=26 (28,0%) lagen keine Daten zum Grading vor. n=1 Patientin mit beidseitigem Rezidiv hatte G2 (rechts) und G3 (links). n=1 Patientin mit tubulären und muzinösem Rezidiv hatte G1 (tubulär) und G2 (muzinös). In Tabelle 3 wurde von diesen beiden Patientinnen das jeweils höhere Grading verwendet.

Der Östrogenrezeptorstatus war bei n=53 (57,0%) Patientinnen positiv und bei n=34 (36,6%) negativ. Der Progesteronrezeptorstatus war bei n=46 (49,5%) positiv und bei n=41 (44,1%) negativ. Von n=6 (6,5%) Patientinnen lagen keine Informationen zum Hormonrezeptorstatus vor.

Bei n=21 (22,6%) Patientinnen lagen vom Her2/neu-Status keine Daten vor. Die Patientin mit beidseitigem Rezidiv war rechts positiv und links negativ.

Ki67 lag bei n=57 Patientinnen im Mittel bei 2,4%. Eine tabellarische Übersicht zeigt Tabelle 3.

4.7 Hormonrezeptorstatus des Ersttumors und des Lokalrezidivs

Abbildung 3 zeigt anhand eines Balkendiagramms die Veränderungen des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus vom Primärtumor zum Lokalrezidiv. Bei 30% der Patientinnen gab es keinen Wechsel des Hormonrezeptorstatus. Bei insgesamt 22% gab es einen Wechsel der Hormonrezeptoren von positiv zu negativ. Nur bei 6% lag ein Wechsel von negativ zu positiv vor.

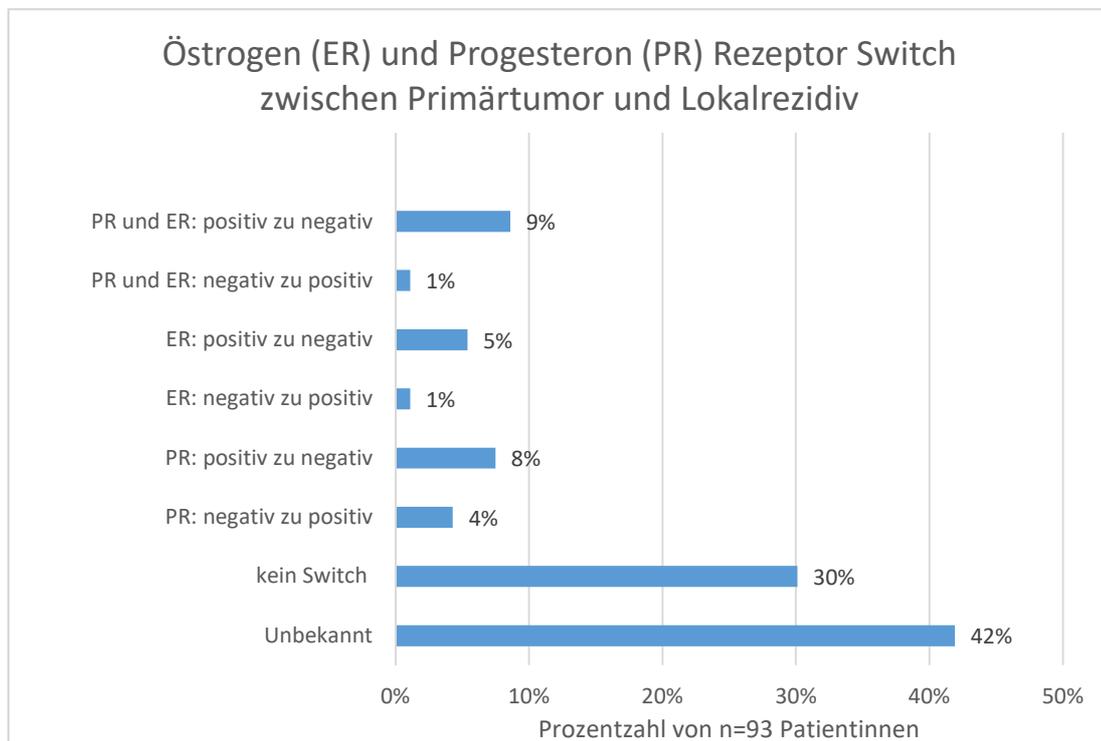


Abbildung 3: Änderung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors und des Lokalrezidivs. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor.

4.8 Therapie des Lokalrezidivs

In der Rezidivtherapie wurde Chemotherapie, Hormontherapie, Operation, Radiatio und Her2-Therapie betrachtet. Abbildung 4 zeigt die Anzahl der Patientinnen mit entsprechender Therapie.

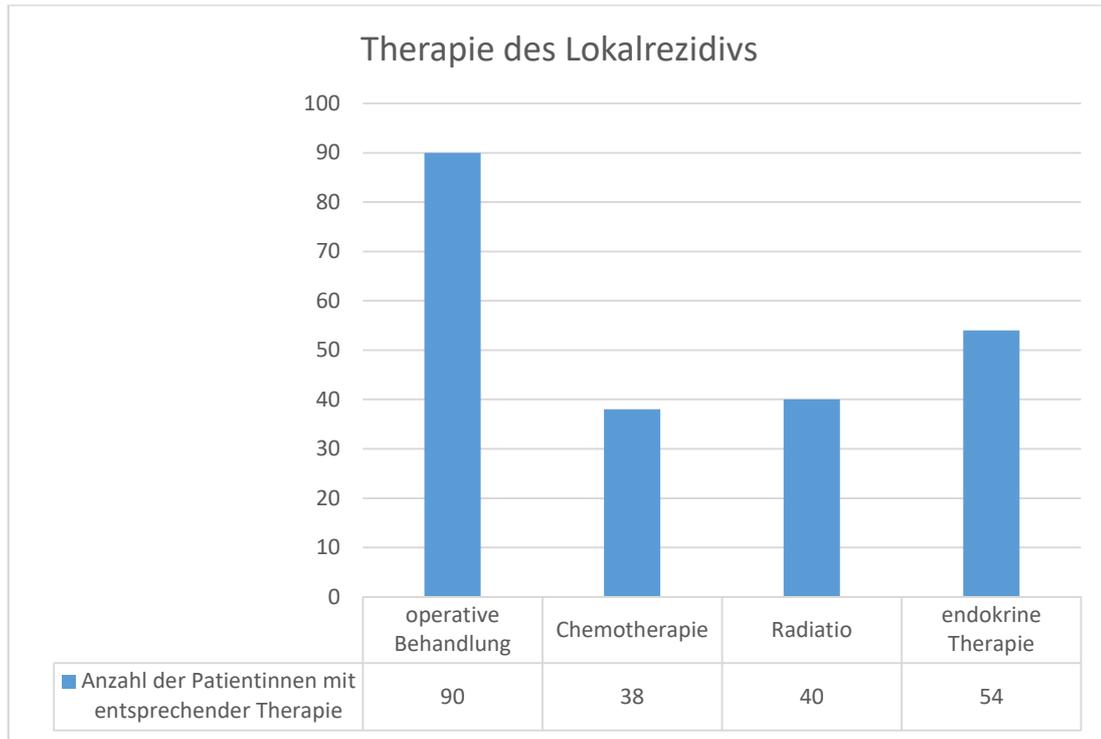


Abbildung 4: Anzahl der Patientinnen mit entsprechender Therapie des Lokalrezidivs

Von den n=93 Patientinnen wurden n=90 (96,8%) Patientinnen operiert. n=27 (29,0%) Patientinnen erhielten eine brusterhaltende Therapie, n=48 (51,6%) Patientinnen erhielten eine einseitige Ablatio, n=3 (3,2%) Patientinnen eine beidseitige Ablatio. Bei n=4 (4,3%) Patientinnen erfolgte eine Thoraxwand - Nachresektion. n=5 (5,4%) Patientinnen erhielten eine alleinige Lymphknoten-Exstirpation. Jeweils n=1 (1,1%) Patientin erhielt eine Resektion des M. pectoralis, eine unbekannte Operation und eine beidseitige Operation mit brusterhaltender Therapie rechts und Ablatio links.

Bei n=35 (37,6%) Patientinnen wurden zusätzlich zu anderen Operationen die Lymphknoten operiert. Bei den restlichen n=58 (62,4%) Patientinnen wurden keine Lymphknoten operiert.

n=38 (40,9%) Patientinnen erhielten eine Chemotherapie, n=55 (59,1%) Patientinnen erhielten keine Chemotherapie. Es wurden verschiedene Schemata der Chemotherapie angewandt.

n=54 (58,1%) Patientinnen erhielten eine Hormontherapie, n=39 (41,9%) erhielten keine Hormontherapie. Bei einer Patientin lagen keine Informationen vor. n=16 (17,1%) Patientinnen bekamen Tamoxifen, n=3 (3,2%) Patientinnen erhielten eine Hormontherapie mit Letrozol. Je n=2 (2,2%) Patientinnen erhielten Faslodex und Arimidex. n=15 (16,1%) mit Femara behandelt, n=6 (6,5%) mit Aromasin und n=4 (4,3%) Patientinnen wurden mit Exemestan. N=1 (1,1%) Patientin wurde mit Anastrozol therapiert. Bei n=6 (6,5%) Patientinnen war das genaue Medikament der Hormontherapie unbekannt.

N=12 (12,9%) Patientinnen wurden mit einer Her2-Therapie mit Herceptin behandelt, n=81 (87,1%) Patientinnen erhielten keine Her2-Therapie.

Eine Radiatio erhielten n=40 (43,0%) Patientinnen, n=53 (57,0%) Patientinnen wurden nicht bestrahlt.

4.9 Regelmäßigkeit der Vor- und Nachsorge

Zur Regelmäßigkeit der Nachsorge liegen von den insgesamt n=93 Patientinnen n=61 Antworten vor.

Vor dem Ersttumor geben n=9 (9,7%) Patientinnen an, unregelmäßig bei der Vorsorge gewesen zu sein. N=2 (2,2%) Patientinnen waren alle 3 Monate, n=15 (16,1%) Patientinnen waren alle 6 Monate und n=34 (36,6%) Patientinnen 1x / Jahr. N=1 (1,1%) Patientin gibt an, nie bei der Vorsorge gewesen zu sein.

Zwischen Ersttumor und Rezidiv gingen n=21 (22,6%) Patientinnen alle 3 Monate, ebenfalls n=21 (22,6%) alle 6 Monate zur Nachsorge. n=14 (15,1%) Patientinnen waren 1x / Jahr zur Nachsorge. Eine Patientin gibt an, nie bei der Nachsorge gewesen zu sein. Bei einer Patientin kam es während der Therapie

zum Rezidiv. Bei n=35 (37,6%) Patientinnen liegen keine Informationen zur Regelmäßigkeit der Nachsorge vor.

Die Regelmäßigkeit der Nachsorge nach dem Lokalrezidiv lag bei n=26 (28,0%) Patientinnen alle 3 Monate, bei n=25 (26,9%) Patientinnen alle 6 Monate, bei n=7 (7,5%) Patientinnen 1x / Jahr und n=2 (2,2%) Patientinnen geben an, nie bei der Nachsorge gewesen zu sein. Von n=33 (35,5%) Patientinnen liegen keine Informationen zur Regelmäßigkeit der Nachsorge nach dem Rezidiv vor.

4.10 Patientinnen Compliance

Die Patientinnen Compliance wurde mit Hilfe des Fragebogens erhoben. Zum einen, „Haben Sie eine oder mehrere der empfohlenen Rezidivtherapien abgebrochen?“ und „Nehmen Sie Ihre jetzigen Medikamente gegen Brustkrebs ein wie empfohlen?“.

N=8 (8,6%) der n=61 Patientinnen gaben an, eine Rezidivtherapie abgebrochen zu haben. N=4 Patientinnen brachen die Hormontherapie ab und n=2 Patientinnen die Chemotherapie. Die Gründe für den Abbruch der Therapie lagen bei Unverträglichkeit, Depression und eigener Entscheidung gegen eine weitere Therapie. n=53 (57,0%) Patientinnen haben ihre Rezidivtherapie nicht abgebrochen. Von n=32 (34,4%) Patientinnen lagen keine Informationen vor.

Die Frage ob die jetzigen empfohlenen Medikamente regelmäßig eingenommen werden, wird von n=1 Patientin verneint. Sie habe ihre Hormontherapie mit Letrozol noch nie eingenommen.

4.11 Onkologischer Verlauf nach Rezidiv

Von den n=93 Patientinnen sind n=68 (73,1%) am Leben, n=8 (8,6%) verstorben, n=4 (4,3%) leiden unter einem Tumor Progress. Von n=13 Patientinnen ist der Status unbekannt.

Insgesamt erkrankten n=12 (12,9%) Patientinnen durch ein erneutes Rezidiv, hiervon n=5 (5,4%) in Form von einem erneuten Lokalrezidiv und n=7 (7,5%) in Form von Metastasen. (Abbildung 5)

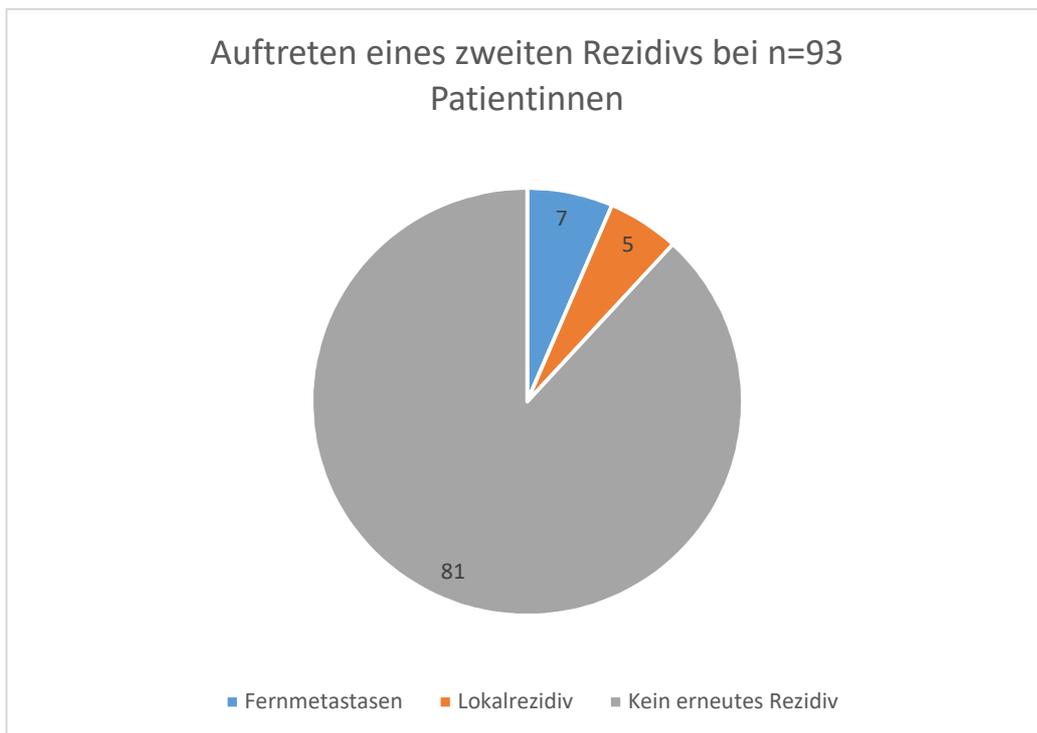


Abbildung 5: Auftreten eines zweiten Rezidivs nach Lokalrezidiv

4.12 Subgruppenanalyse der Patientinnen mit und ohne Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs

4.12.1 Onkologischer Verlauf

Von den n=93 Patientinnen erhielten n=38 (40,9%) eine Chemotherapie und n=55 (59,1%) keine Chemotherapie als Behandlung ihres Lokalrezidivs.

Abbildung 6 zeigt den Status der n=55 Patientinnen ohne Chemotherapie. n=42 (76,4%) Patientinnen leben ohne weiteren Progress, n=6 (10,9%) sind verstorben und n=2 (3,6%) haben einen Progress. Von n=5 (9,1%) Patientinnen ist der Status unbekannt.

Abbildung 7 zeigt den Status der n=38 Patientinnen, die bei der Therapie ihres Lokalrezidivs eine Chemotherapie erhalten haben. n=26 (68,4%) Patientinnen leben ohne weiteren Progress, jeweils n=2 (5,3%) Patientinnen sind verstorben und stehen unter Progress. Von n=8 (21,1%) Patientinnen ist der Status unbekannt.

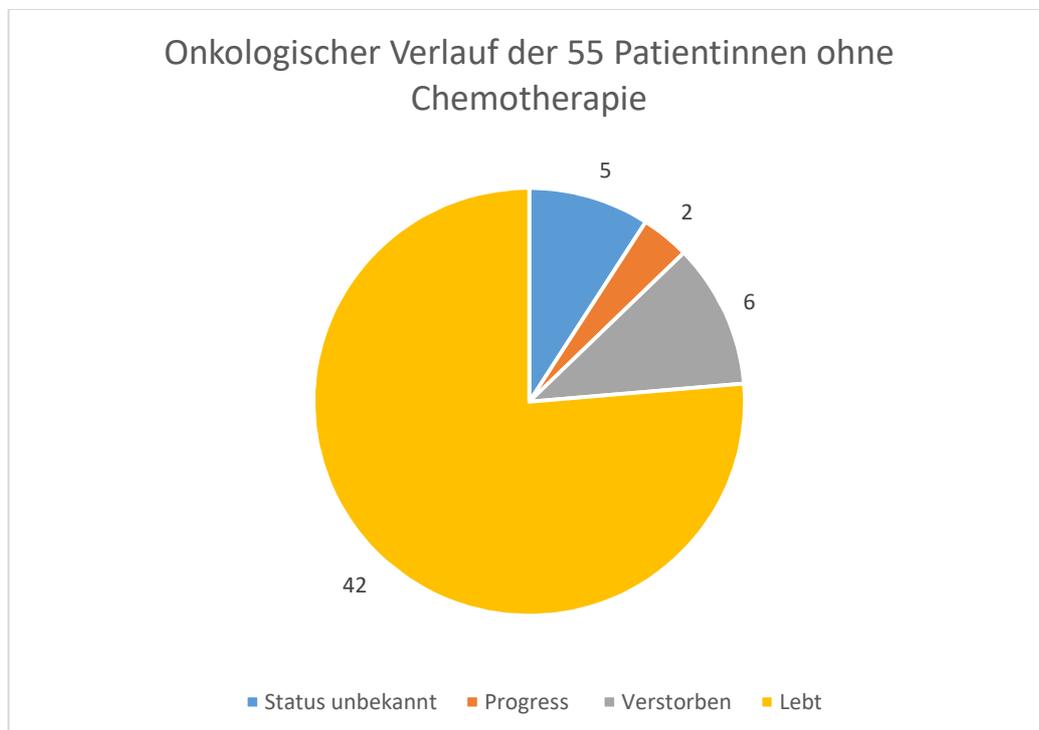


Abbildung 6: Onkologischer Verlauf der n=55 Patientinnen ohne Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs

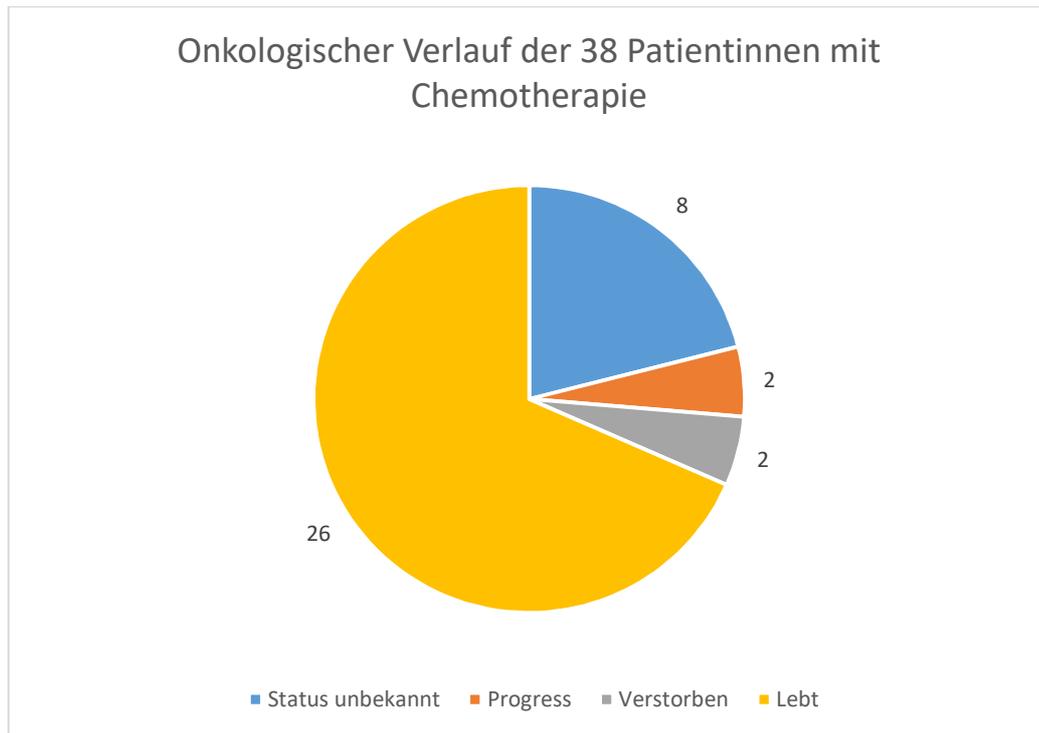


Abbildung 7: Onkologischer Verlauf der n=38 Patientinnen mit Chemotherapie bei Therapie des Lokalrezidivs

4.12.2 Rezidivsituation nach Lokalrezidiv

Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen die Rezidivsituation der Patientinnen jeweils von n=55 Patientinnen die keine Chemotherapie erhielten und n=38 Patientinnen die eine Chemotherapie erhielten.

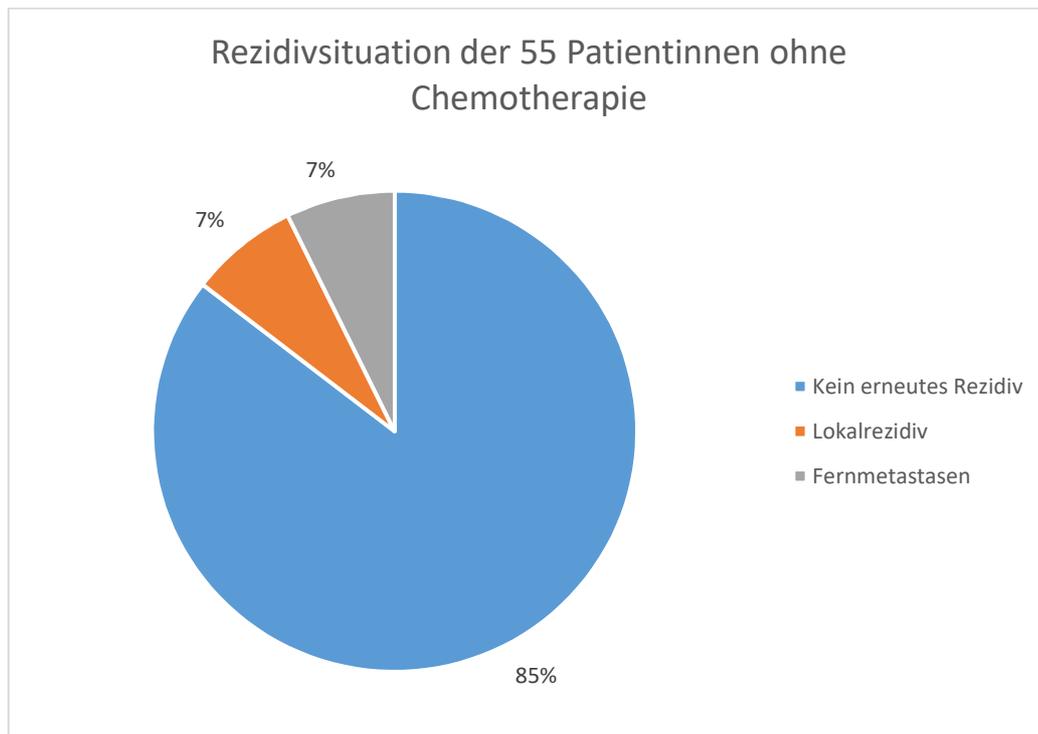


Abbildung 8: Rezidivsituation der n=55 Patientinnen ohne Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs

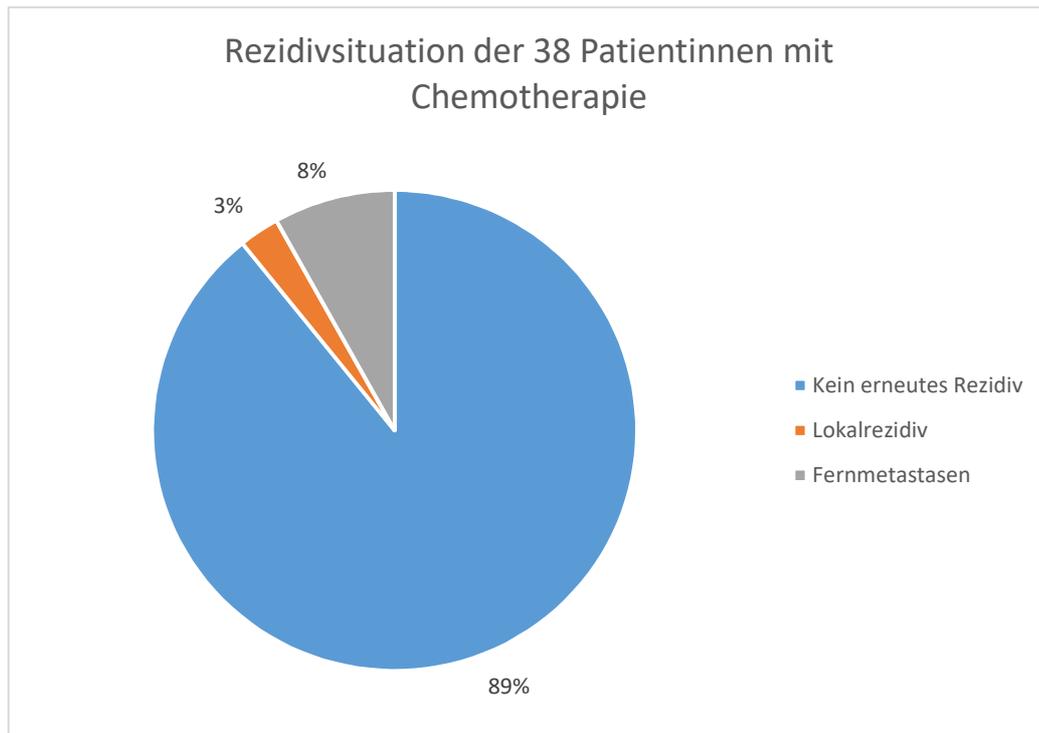


Abbildung 9: Rezidivsituation der n=38 Patientinnen mit Chemotherapie bei der Therapie des Lokalrezidivs

Aus der Gruppe ohne Chemotherapie erhielten jeweils n=4 (7%) ein erneutes Lokalrezidiv und Fernmetastasen. Die Rezidivsituation der n=38 Patientinnen mit Chemotherapie lag bei n=1 (3%) erneutem Lokalrezidiv und n=3 (8%) Fernmetastasen.

4.12.3 Gesamtüberleben

Abbildung 10 zeigt das Überleben aller n=93 Patientinnen in Abhängigkeit von der Behandlung des Lokalrezidivs mit Chemotherapie. $p=0,748$.

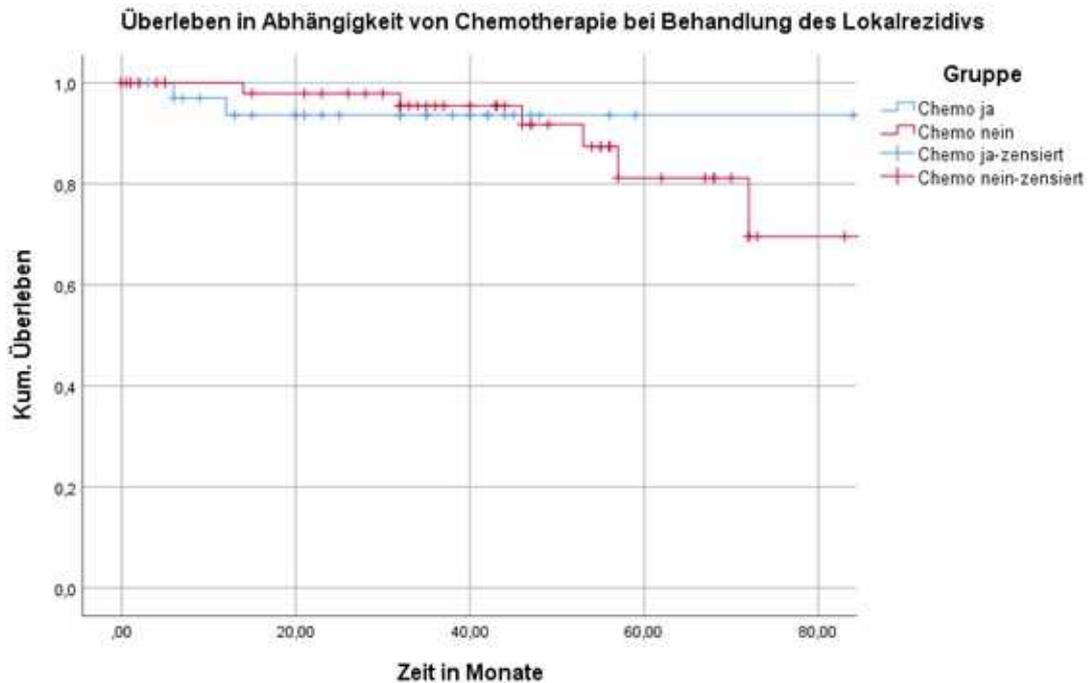


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit von Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs

Das Überleben der Gruppe mit Chemotherapie liegt nach 74 Monaten bei 94%. Das Überleben der Gruppe ohne Chemotherapie liegt nach 74 Monaten bei 70%.

4.12.4 Krankheitsfreies Überleben

Abbildung 11 zeigt das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie. $p=0,772$.

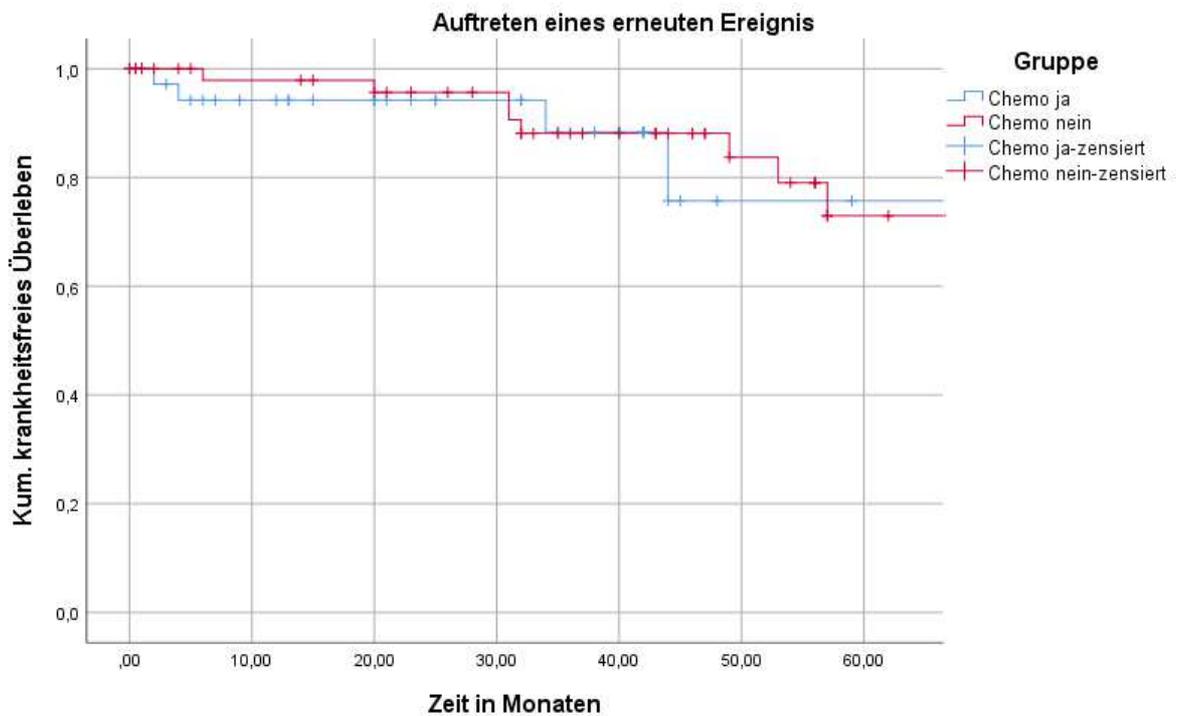


Abbildung 11: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von Chemotherapie

Das krankheitsfreie Überleben liegt nach 63 Monaten bei der Gruppe mit Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs bei 76%. Bei der Gruppe ohne Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs liegt es bei 73%.

4.13 Subgruppenanalyse von Patientinnen mit oder ohne Chemotherapie bei Lokalrezidiv in Hinblick auf Östrogenrezeptorstatus des Lokalrezidivs

4.13.1 Vergleich von Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen in Abhängigkeit von Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs

Die Anzahl der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen lag bei $n=34$. Davon erhielten $n=18$ eine Chemotherapie und $n=16$ keine Chemotherapie. Abbildung 12 zeigt eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen in Abhängigkeit von einer Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs. $p=0,160$.

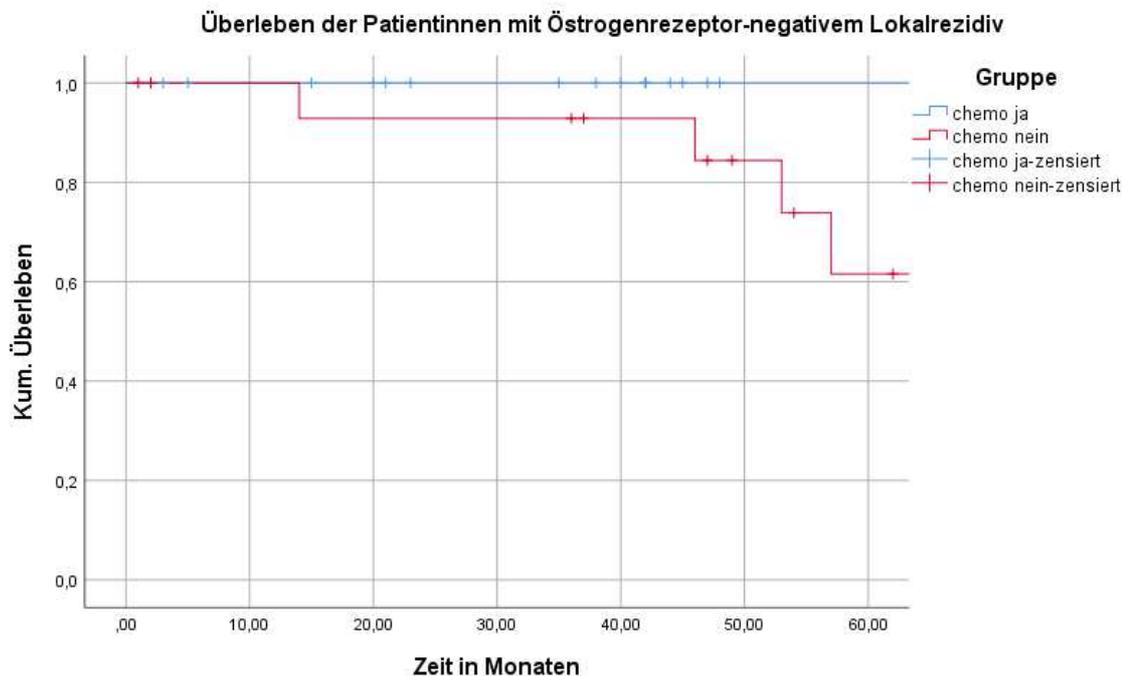


Abbildung 12: Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen in Abhängigkeit von Chemotherapie

100% der n=18 Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, und 62% der n=16 Patientinnen ohne Chemotherapie sind nach 63 Monaten am Leben.

4.13.2 Vergleich von Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von Chemotherapie bei Behandlung des Lokalrezidivs

Die Anzahl der Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor lag bei n=53. n=18 erhielten als Therapie ihres Lokalrezidivs eine Chemotherapie. Abbildung 13 zeigt das Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von dem Erhalt einer Chemotherapie bei Lokalrezidiv.

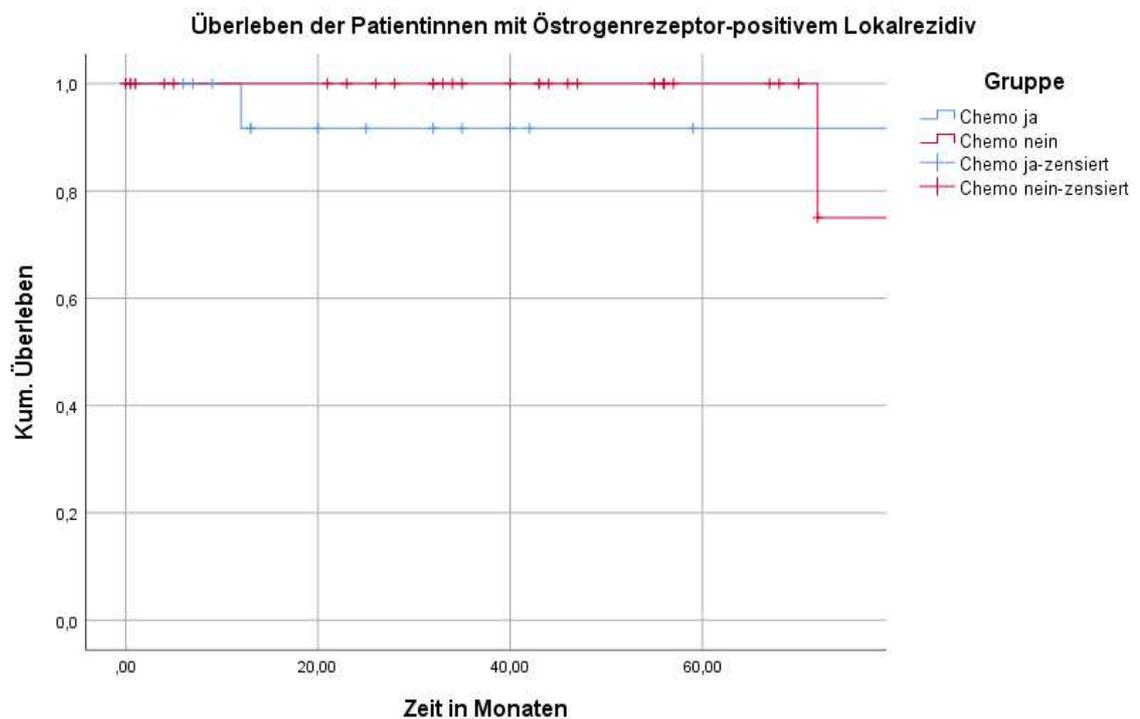


Abbildung 13: Gesamtüberleben der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von einer Chemotherapie

Nach 76 Monaten liegt das Gesamtüberleben der n=18 Patientinnen mit Chemotherapie bei 92%. Bei den n=35 Patientinnen ohne Chemotherapie liegt das Gesamtüberleben bei 75%. $p=0,402$.

4.14 Einfluss einer Radiatio bei der Therapie des Lokalrezidivs

Abbildung 14 zeigt das krankheitsfreie Überleben anhand einer Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier-Schätzer. Von den n=40 Patientinnen, die eine Radiatio als Therapie des Lokalrezidivs erhielten, sind nach 5 Jahren 77% rezidivfrei. Die n=53 Patientinnen ohne Radiatio des Lokalrezidivs haben nach 5 Jahren eine Rezidivfreiheit von 70%. $p=0,493$.

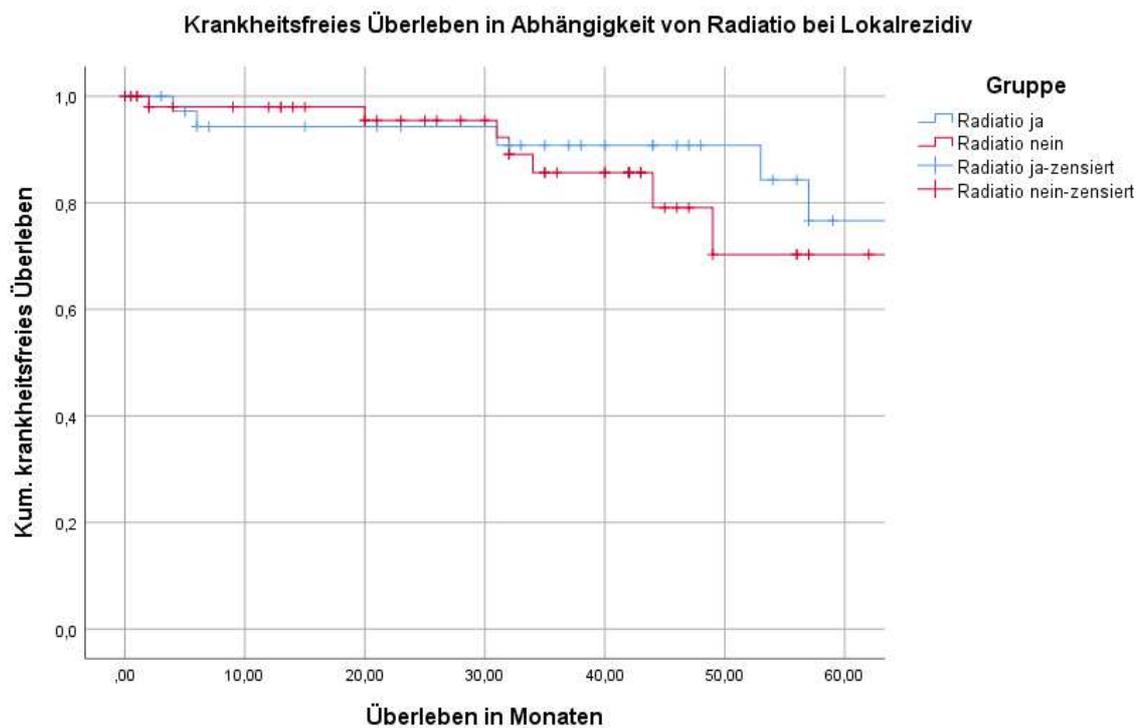


Abbildung 14: Krankheitsfreie Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit von einer Radiatio des Lokalrezidivs.

4.15 Darstellung der Patientinnen mit erneutem Rezidiv

Die n=12 Patientinnen mit erneutem Rezidiv waren im Durchschnittsalter bei Diagnose des Ersttumors 48,9 Jahre alt. Zwischen Ersttumor und Lokalrezidiv lagen im Durchschnitt 115 Monate. Das Alter bei Diagnose des Lokalrezidivs war im Durchschnitt 58,4 Jahre. Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der n=12 Patientinnen, die an einem zweiten Rezidiv erkrankten.

| | | | |
|---|------------|---|------------|
| Anzahl (n) Gesamt | 12 | | |
| Durchschnittliches Alter bei Ersttumor | 48,9 Jahre | Durchschnittliches Alter bei Lokalrezidiv | 58,4 Jahre |
| Monate zwischen Diagnose von Ersttumor und Lokalrezidiv | 115 Monate | Monate zwischen Diagnose von Lokalrezidiv und erneutem Rezidiv; von 10 Patientinnen bekannt | 28 Monate |
| Initiales Tumorstadium | | Lokalrezidiv Tumorstadium | |
| Tis | 0 | Tis | 1 |
| T1 | 3 | T1 | 4 |
| T2 | 4 | T2 | 1 |
| T3 | 1 | T3 | 0 |
| T4 | 0 | T4 | 1 |
| Unbekannt | 3 | unbekannt | 5 |
| Phylloidtumor | 1 | | |
| Initialer Nodalstatus | | Lokalrezidiv Nodalstatus | |
| N0 | 4 | N0 | 4 |
| N1 | 2 | N1 | 1 |
| N2 | 0 | N2 | 0 |
| N3 | 1 | N3 | 1 |
| Unbekannt | 5 | Unbekannt | 6 |
| Initiale Metastasen | | Lokalrezidiv Metastasen | |
| M0 | 12 | M0 | 12 |
| M1 | 0 | M1 | 0 |
| Initiales Grading | | Lokalrezidiv Grading | |
| G1 | 1 | G1 | 0 |
| G2 | 3 | G2 | 3 |
| G3 | 1 | G3 | 3 |
| Unbekannt | 7 | Unbekannt | 6 |
| Initialer ER | | Lokalrezidiv ER | |
| Positiv | 6 | Positiv | 7 |
| Negativ | 0 | Negativ | 2 |
| Unbekannt | 6 | Unbekannt | 3 |
| Initialer PR | | Lokalrezidiv PR | |
| Positiv | 6 | Positiv | 6 |
| Negativ | 0 | Negativ | 3 |
| Unbekannt | 6 | Unbekannt | 3 |
| Initialer Her2 Status | | Lokalrezidiv Her2 Status | |
| Positiv | 2 | Positiv | 3 |
| Negativ | 3 | Negativ | 5 |
| Unbekannt | 7 | Unbekannt | 4 |
| | | Lokalrezidiv Durchschnitt Ki67 von 6 Patientinnen | 19% |

Tabelle 4: Initialer Status und Rezidivstatus der n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv

Abbildung 15 zeigt die Anzahl der Patientinnen mit den erhaltenen Therapien des Ersttumors. N=8 (66,7%) Patientinnen erhielten eine BET, n=3 (25,0%) Patientinnen eine Ablatio und n=1 (8,3%) keine Operation. Mit einer Chemotherapie wurden n=5 (41,7%) Patientinnen behandelt. N=8 (66,7%) Patientinnen erhielten eine Radiatio, n=7 (58,3%) Patientinnen eine Hormontherapie und n=1 (8,3%) Patientin eine Her2 Therapie.

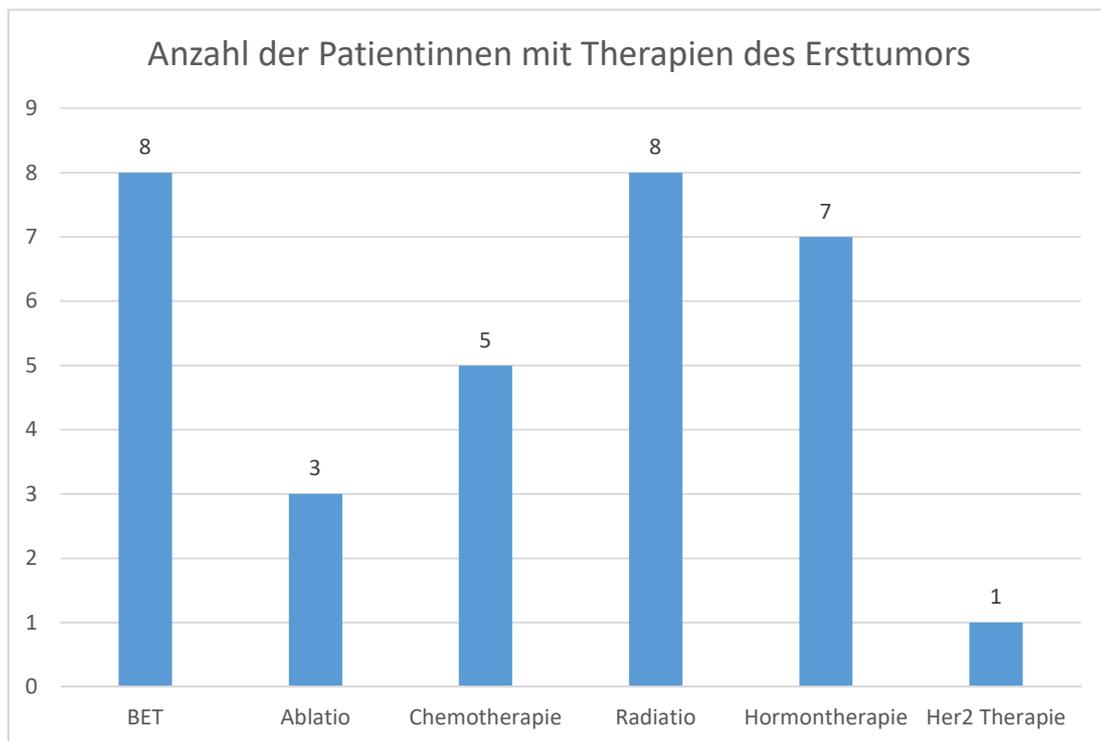


Abbildung 15: Anzahl der n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv mit entsprechender Therapie des Ersttumors. BET=Brusterhaltende Therapie

Abbildung 16 zeigt die Anzahl der Patientinnen mit den Therapien des Lokalrezidivs. Das Lokalrezidiv wurde bei n=6 (50,0%) Patientinnen mit einer einseitigen Ablatio operiert, n=1 (8,3%) Patientin erhielt eine beidseitige Ablatio und bei n=1 (8,3%) Patientin wurde eine Resektion des Musculus pectoralis major vorgenommen. Jeweils n=1 (8,3%) Patientin erhielt eine BET, keine Operation, eine Lymphknotenexstirpation und eine Thoraxwandnachresektion. Bei diesen n=4 (33,3%) Patientinnen erfolgte eine

Radiatio. Die n=1 (8,3%) Patientin mit Phylloidtumor und Ablatio wurde mit einer Radiatio therapiert.

N=2 (16,7%) Patientinnen erhielten eine Her2 Therapie.

Eine Chemotherapie wurde bei n=4 (33,3%) Patientinnen durchgeführt, n=6 (50,0%) Patientinnen wurden mit einer Hormontherapie behandelt.

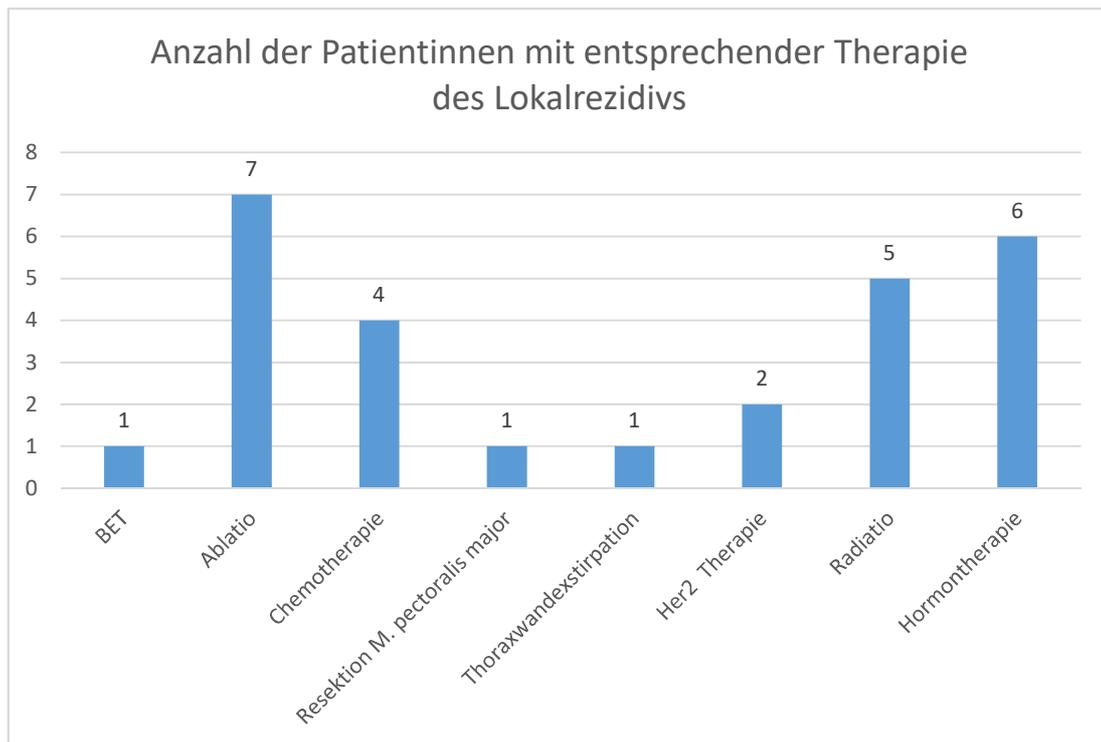


Abbildung 16: Anzahl der n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv mit entsprechender Therapie des Lokalrezidivs. BET =Brusterhaltende Therapie

Abbildung 17 zeigt die n=12 Patientinnen und deren Veränderungen des Hormonrezeptorstatus vom Primärtumor und Lokalrezidiv. Von n=8 (66,7%) war jeweils ein Hormonrezeptorstatus unbekannt und es kann keine Beurteilung zu einem Switch vorgenommen werden. Von n=4 Patientinnen lagen die gesamten Untersuchungswerte vor und jeweils n=2 (16,7%) Patientinnen hatten keinen Switch oder beide Hormonrezeptoren veränderten sich von positiv zu negativ.

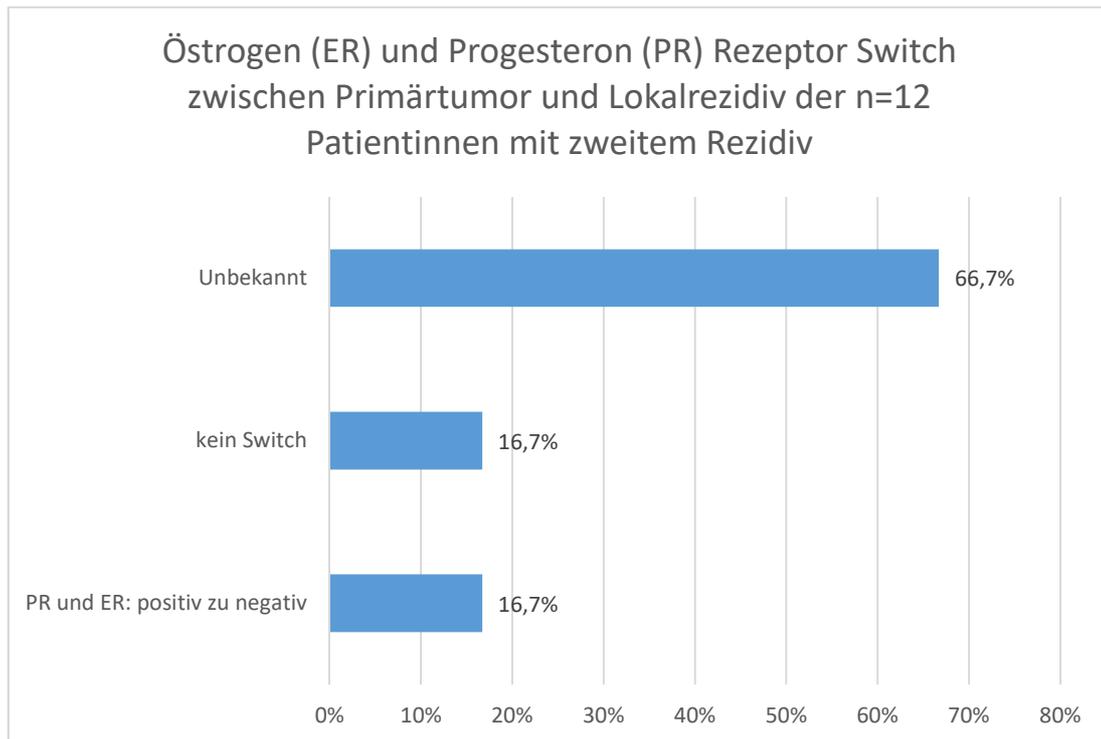


Abbildung 17: Änderung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors und des Lokalrezidivs bei den n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv. ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor.

4.16 Betrachtung des initialen Operationsverfahren auf Zusammenhang zwischen BET oder Ablatio und erneutem Rezidiv

Das initiale Operationsverfahren des Primärtumors war bei n=70 Patientinnen eine BET. N=8 Patientinnen, die durch brusterhaltender Therapie des Primärtumor operiert wurden, erkrankten an einem zweiten Rezidiv. Dies entspricht 11,4%. N=19 Patientinnen hatten bei der Behandlung des Primärtumors eine Ablatio. N=3 dieser Patientinnen (15,8%) erkrankten an einem zweiten Rezidiv. N=5 Patientinnen waren beim Primärtumor ohne Operation, wovon n=1 (20,0%) an einem zweiten Rezidiv erkrankte. Abbildung 18 zeigt diese Verteilung in einem Balkendiagramm.

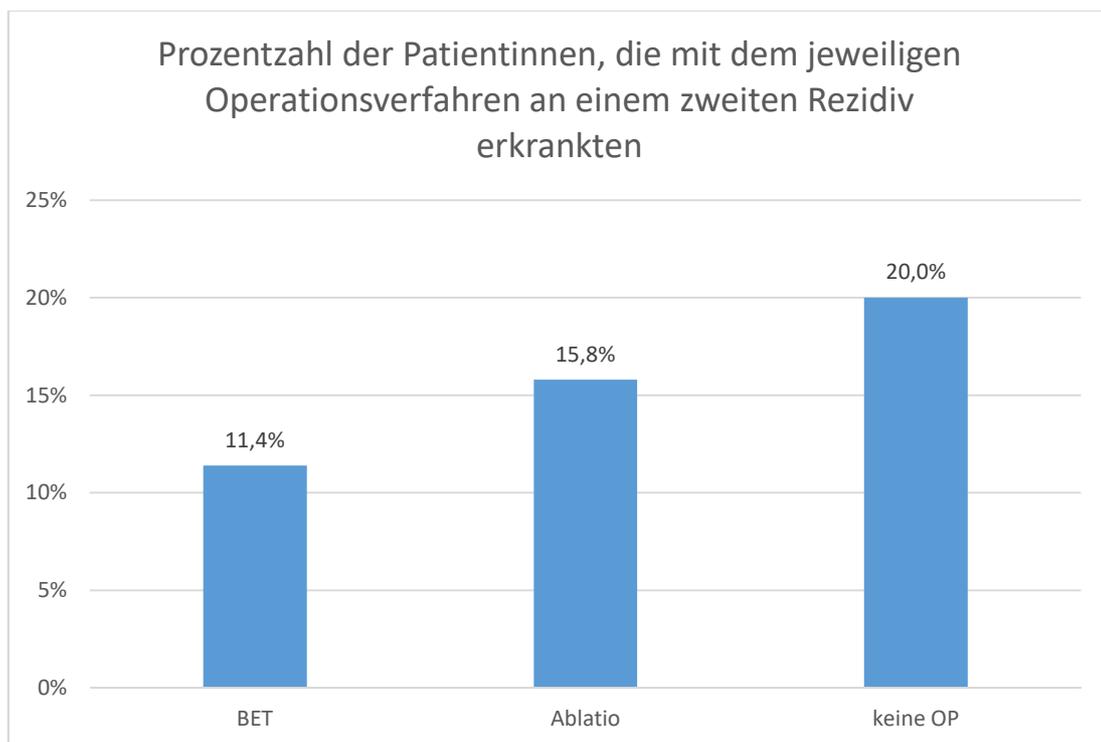


Abbildung 18: Prozentzahl der Patientinnen, die mit dem jeweiligen initialen Operationsverfahren an einem zweiten Rezidiv erkrankten. BET = Brusterhaltende Therapie

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Therapie bei Lokalrezidiven nach Mammakarzinom einen Vorteil im Hinblick auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben bringt. In der bisherigen Literatur bestehen keine einheitlichen Empfehlungen für die Behandlung von Lokalrezidiven (12). Eine geeignete Therapie des Lokalrezidivs ist wichtig, da Patientinnen mit Lokalrezidiven ein erhöhtes Risiko haben, Metastasen zu entwickeln (14). Unsere Studie zeigt tendenziell ein verbessertes Outcome bei Patientinnen, deren Lokalrezidiv nach Mammakarzinom mit Chemotherapie behandelt wurde. Die Subgruppe der Patientinnen mit Chemotherapie zeigt sowohl ein verbessertes Gesamtüberleben, als auch ein verbessertes krankheitsfreies Überleben. Besonders Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-negativen Lokalrezidiv profitieren im Hinblick auf Gesamtüberleben von einer Chemotherapie.

Die Definition eines Lokalrezidivs unterliegt in der Literatur großer Diskussion. In unserer Studie haben wir das Lokalrezidiv definiert als einen erneuten Tumor an der ipsilateralen Brust, der kontralateralen Brust und der Brustwand. Einen regionären Lymphknotenbefall, sowohl ipsilateral, als auch kontralateral zählten wir ebenfalls als Lokalrezidiv. Zwischen Primärtumor und Rezidiv lagen in unserer Studie im Durchschnitt 99 Monate. Der Maastricht Delphi Konsensus definierte ein Lokalrezidiv als einen erneuten Tumor an der ipsilateralen Brust, Brustwand oder Haut. Sie zählten einen kontralateralen Tumor als Zweitkarzinom, ipsilateralen Lymphknotenbefall als regionäres Rezidiv und einen kontralateralen Lymphknotenbefall als Fernmetastase (15). Obwohl ein kontralateraler Lymphknotenbefall klassischerweise als Fernmetastase definiert wird, empfiehlt Moosdorff et al., dass dieser als ein regionäres Rezidiv gelten sollte (16). Die verschiedenen Definitionen eines Lokalrezidivs machen es schwierig, genaue Vergleiche zwischen einzelnen Studien herzustellen.

Unsere retrospektive Studie ermöglicht eine repräsentative Darstellung der Daten zu Histologie und Therapie des Ersttumors sowie des Lokalrezidivs der

Patientinnen mit Mammakarzinom am Brustzentrum des Universitätsklinikums des Saarlandes. Vorteile unseres retrospektiven Designs lagen zum einen in der hohen Fallzahl im Hinblick auf dieses Thema. Zum anderen konnten Rückschlüsse auf Therapie und deren Durchführung gezogen und innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Beurteilung des Outcomes vorgenommen werden. Die retrospektive Datenerhebung und die zum Teil damit verbundenen unvollständigen Daten sind ein limitierender Faktor unserer Studie.

Um eine genaue Beurteilung der besten Therapie für ein Lokalrezidiv nach Mammakarzinom zu machen, sind vollständige Daten notwendig. Eine besondere Fehlerquelle stellte hierbei die Information über Tod oder Wohnortwechsel dar.

Da das Klinikregister nicht ausreichte, um genaue Informationen zum aktuellen Status der Patientinnen, der Durchführung und Compliance der empfohlenen Therapie zu erhalten, schickten wir den Patientinnen Fragebögen zu. Vorab wurden die Patientinnen angerufen und gefragt, ob sie teilnehmen möchten. Die Patientinnen empfanden das vorige Telefongespräch als positiv, was sich in der hohen Rücklaufquote von 72,6% spiegelt. Einige Patientinnen konnten nicht erreicht werden, was wahrscheinlich auf einen Wohnortwechsel oder Tod zurückzuführen ist. Aufgrund von unbeantworteten Fragebögen unterliegt unsere Studie einem Non-response Bias. Ein Non-response Bias bedeutet, dass Personen, welche antworten, andere Antworten geben als solche, die nicht geantwortet haben (17). Wir hielten den Non-response Bias so klein wie möglich, durch erneute Anrufe der Patientinnen und erneutes Zuschicken der Fragebögen, die nicht geantwortet hatten. Fragebögen unterliegen immer einem Response Bias. Eine Art des Response Bias ist die soziale Erwünschtheit, die Menschen dazu neigen lässt, Antworten zu geben, die sie selbst in ein besseres Licht rücken (18). Trotz des klar strukturierten Fragebogens und der Möglichkeit bei Unklarheiten telefonisch nachzufragen, was von vier Patientinnen in Anspruch genommen wurde, liegen im Fragebogen Fehlerquellen. Diese sind Missverstehen mancher Fragen,

fehlende Angaben und mangelhafter Kenntnisstand der Patientinnen über ihre Erkrankung und Therapie. In Folge ergaben sich fehlende Werte.

Das mediane Alter unserer Patientinnen bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms von 52,1 Jahren liegt deutlich unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter aller Patientinnen mit Mammakarzinom von 63 Jahren veröffentlicht vom Robert Koch Institut (19). Das durchschnittliche Alter unserer Patientinnen bei Diagnosestellung des Lokalrezidivs lag bei 60,6 Jahren. Zu ähnlichen medianen Erkrankungsalter bei der Diagnose eines Rezidivs kommt Insa et al. mit einem medianen Alter von 58 Jahren sowie Gräber et al. mit einem medianen Alter von 58,5 Jahren (20) (21). In der CALOR Studie betrug das mediane Erkrankungsalter bei Lokalrezidiv 56 Jahre (22). Grund für das jüngere Erkrankungsalter unserer Patientinnen und anderer Studien über Lokalrezidive im Vergleich zu dem aller Brustkrebs Patientinnen könnte daran liegen, dass ein junges Erkrankungsalter bei Primärtumor einen prognostischen Risikofaktor für ein Rezidiv darstellt (23) (24).

Die pTNM Klassifikation unserer Studie gleicht derer von Gräber et al. Gräber et al. untersuchten mögliche Einflüsse auf die Rezidiventwicklung beim Mammakarzinom mit einer Fallzahl von n=361 Patientinnen. Sowohl bei Gräber et al. als auch bei Bayerl et al. waren wie bei unserer Studie über 60% der Erstdiagnose den Stadien T1 oder T2 zuzuordnen. Die Stadien T3 und T4 waren sehr selten (21) (25). Der initiale Nodalstatus war in beiden Studien bei fast der Hälfte der Patientinnen N0. Mit 39,8% war genau wie bei Gräber et al. der G2-Tumor in unserer Studie das am häufigsten vorkommende Grading des Primärtumors.

Yang et al. untersuchten den Hormonrezeptorstatus und den Her2 Rezeptor des Primärtumors und des Rezidivs. Als Rezidive wurde zum einen Metastasen und zum anderen Lokalrezidive getrennt betrachtet. Ein Hormonrezeptor Switch bedeutet eine Änderung des Hormonrezeptor Status. Dies kann isoliert den Progesteronrezeptor, den Östrogenrezeptor oder beide

betreffen. Yang et al. beschreibt bei 14,3% der Patientinnen mit Lokalrezidiven einen Östrogenrezeptor Switch, ähnlich zu unserer Studie, in der 16% der Patientinnen einen Östrogenrezeptor Switch hatten (26). Häufiger kam es sowohl bei Yang et al. als auch in unserer Studie zum Progesteronrezeptor Switch. Mavrova et al. können die unseren und die Ergebnisse von Yang et al. bestätigen. Bei ihrer retrospektiven Studie über Lokalrezidive und deren Rezeptorstatus, lag bei 23,5% ein Östrogenrezeptor Switch vor. Auch bei Mavrova et al. war der Progesteronrezeptor Switch bei 34% der Patientinnen häufiger als der des Östrogenrezeptors (27). Broom et al. veröffentlichte 2009 eine Studie mit n=100 Patientinnen zu Änderungen des Hormonrezeptors zwischen Primärtumoren und Metastasen. Auch hier war eine Änderung des Progesteronrezeptors mit 37,3% höher als die des Östrogenrezeptors (17,7%) (28). Ebenso Bogina et al. untersuchte die Hormonrezeptorstatus zwischen Primärtumor und Rezidiv, und kamen zu dem Ergebnis, dass ein Progesteronrezeptor Switch häufig ist. Dahingegen scheint ein Wechsel des Östrogenrezeptors eher selten zu sein (29). Bei Yang et al. hatten 38,1% der Patientinnen mit Metastasen als Rezidiv eine Änderung des Progesteronrezeptors. Sowohl bei Yang et al., als auch bei Bogina et al. war eine Änderung des Progesteronrezeptors bei Lokalrezidiven geringer als bei Fernmetastasen. Bei Yang et al. waren die Änderungen des Progesteronrezeptors mit 17,9% der Patientinnen ähnlich zu der von Bogina et al. mit 21,4% (29). In unserer Studie waren es 22,0% der Patientinnen mit Änderungen im Progesteronrezeptor und somit ähnlich der Ergebnisse des Lokalrezidivs von Yang et al. und Bogina et al. Yang et al. kommen zu dem Ergebnis, dass ein Östrogenrezeptorswitch mit einer schlechteren Prognose korreliert. In unserer Studie ist es schwierig, eine Aussage hierzu zu treffen, da von den n=12 Patientinnen mit zweitem Rezidiv wegen fehlender Daten des Hormonrezeptors bei 66,7% keine Aussage gemacht werden kann. Die Gründe für einen Rezeptorswitch zwischen Primärtumor und Rezidiv sind noch nicht geklärt. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Es kann zu einer Änderung des Hormonrezeptors kommen, wenn der Tumor fortschreitet oder als Nebenwirkung einer Therapie. Mavrova et al. untersuchte, ob es eine

Korrelation zwischen Therapie und Hormonrezeptor Switch gibt, konnten aber keine Korrelation feststellen. Für Pusztai et al. gibt es verschiedene Erklärungen für einen Rezeptor Switch. Zum einen eine Heterogenität innerhalb eines Tumors, Stichprobenfehler, fehlende Treffsicherheit und die uneinheitlichen immunhistochemischen Testverfahren (30).

Auffällig ist der hohe Ki67 Wert der Subgruppe der n=12 Patientinnen mit erneutem Rezidiv. Von n=6 Patientinnen war dieser bekannt und lag beim Lokalrezidiv bei einem Durchschnittswert von 19,0%. Verglichen zum Gesamtkollektiv des Lokalrezidivs von 2,7% (bekannt von n=57 Patientinnen) liegt er somit deutlich höher. Ohara et al. veröffentlichte eine Studie zum prognostischen Wert von Ki67 bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven und Her2 negativem Mammakarzinom. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein hoher Ki67 Wert assoziiert ist mit einem kurzen Rezidiv freien Intervall und einem kürzeren Gesamtüberleben (31). Auch andere Studien weisen einen hohen Ki67 Wert als prognostisch ungünstigen Marker nach (32) (33) (34) (35).

Sowohl bei einem initial erhöhten Ki67 Wert als auch bei einem steigenden Ki67 Wert eines ipsilateralen Lokalrezidivs besteht eine signifikante Korrelation im Hinblick auf eine schlechtere Prognose des Lokalrezidivs (36). Aufgrund fehlender Ki67 Werte der initialen Tumorerkrankung können wir keine Analyse zu Veränderungen des Ki67 Wertes geben.

Aebi et. al veröffentlichte 2014 im Lancet die CALOR Studie, die den Nutzen einer Chemotherapie bei Lokalrezidiv nach Mammakarzinom untersuchte (22). Die CALOR Studie war eine randomisierte, multizentrische, prospektiv angelegte Studie und die Patientinnen wurden zufällig 1:1 in je eine Gruppe, mit Chemotherapie und eine ohne Chemotherapie aufgeteilt. In der CALOR Studie waren n=162 Patientinnen eingeschlossen, von welchen n=85 eine Chemotherapie und n=77 keine Chemotherapie erhielten. Die Gruppe mit Chemotherapie zeigte einen Vorteil sowohl im krankheitsfreien Überleben, als

auch im 5-Jahres Gesamtüberleben. Besonders Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-negativen Lokalrezidiv profitierten von einer Chemotherapie (22). In unserer Studie wurde unter anderem ein Rezidiv an der kontralateralen Mamma als Lokalrezidiv definiert und diese Patientinnen in die Studie mit einbezogen. Die CALOR Studie schloss ausschließlich ipsilaterale lokoregionäre Rezidive in ihre Studie ein. In beiden Studien waren nur Patientinnen, die keine Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des Lokalrezidivs hatten. Unsere Studie war retrospektiv und enthielt nur Patientinnen, die am Brustzentrum am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden. Da die Entscheidung Chemotherapie oder nicht bei uns patientenbezogen stattfand, konnten wir retrospektiv feststellen, dass die fortgeschrittenen Tumorstadien eher mit Chemotherapie behandelt wurden. Der primäre Endpunkt unserer Studie sowie der CALOR Studie war das krankheitsfreie Überleben, das in unserer Studie definiert war als Zeitpunkt der Diagnose des Lokalrezidivs bis Auftreten eines zweiten Rezidivs. Waren Patientinnen aus anderem oder unbekanntem Grund verstorben, zählten sie nicht als Rezidiv. Die CALOR Studie definierte das krankheitsfreie Überleben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Rezidiv, Auftreten eines zweiten Primärtumors oder Tod aus jedem Grund. Die CALOR Studie hat alle Unterpunkte in der Subgruppenanalyse vorgenommen, weswegen im Folgenden oftmals zwei Werte angegeben werden.

Aufgrund der unterschiedlichen absoluten Zahlen sowie des Studiendesigns ist es schwierig, konkrete Vergleiche herzustellen. Wir haben somit anhand der relativen Prozentangaben verglichen und diese sind meist ähnlich. Besonders bei der Unterscheidung zwischen Chemotherapie und keiner Chemotherapie ist in beiden Studien die gleiche Tendenz zu erkennen.

Wir betrachteten die Zeit zwischen Diagnose des Ersttumors und des Rezidivs, wohingegen die CALOR Studie den Zeitraum zwischen erster und zweiter Operation wählte. In unserer Studie lagen im Mittel 99 Monate zwischen Ersterkrankung und Rezidiv, was verglichen zur CALOR Studie mit 5,0 Jahren (Gruppe mit Chemotherapie) und 6,2 Jahren (Gruppe ohne

Chemotherapie) ein längeres rezidivfreies Intervall darstellt. 57% unserer Patientinnen hatten ein Hormonrezeptor-positives Lokalrezidiv, ähnlich wie die Hormonrezeptor Status der CALOR Studie (67%). Von den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen wurden in unserer Studie 81% mit endokriner Therapie behandelt. Die CALOR Studie waren die behandelten Hormonrezeptor-positiven Patientinnen mit über 94% deutlich höher. 13% der Rezidive wurden mit einer Her2neu Therapie behandelt. Dies sind deutlich mehr als in der CALOR Studie mit 6%.

In unserer Studie erhielten 40,9% der Patientinnen zur Behandlung des Rezidivs eine Chemotherapie. In der CALOR Studie waren es 52% der Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Behandlung des Lokalrezidivs erhielten (22). Der Unterschied lässt sich erklären, da die CALOR Studie eine randomisierte Studie war, und eine 1:1 Zuteilung in eine Chemotherapie oder nicht Chemotherapie Gruppe gemacht wurde. In unserer retrospektiven Studie gab es keine Randomisierung und die Entscheidung, ob die Patientinnen Chemotherapie erhielten oder nicht, unterlag dem behandelnden Arzt. Ebenso sind in unserer Studie Tumore mit dem Status Tis eingeschlossen, von welchen nur 3 von 19 Patientinnen (16%) eine Chemotherapie erhielten.

Das krankheitsfreie 5 Jahres Überleben unserer Studie beträgt für die Gruppe mit Chemotherapie 76% und für die Gruppe ohne Chemotherapie 74%. In der CALOR Studie sind es bei der Gruppe mit Chemotherapie 69% und ohne Chemotherapie 57%. Die geringere Prozentzahl an Erkrankungen könnte sich zum einen an unserem geringeren median follow up von 3,1 Jahren im Vergleich zur CALOR Studie mit 4,9 Jahren erklären lassen. Ebenso könnte der Einschluss vom Tumorstadium Tis in unserer Studie Grund sein für ein höheres krankheitsfreies Überleben. Die gleiche Tendenz wie beim krankheitsfreien Überleben zeigt sich im Gesamtüberleben. In der CALOR Studie schneidet die Gruppe mit Chemotherapie mit einem Gesamtüberleben von 88% im Vergleich zu 76% der Gruppe ohne Chemotherapie besser ab. In unserer Studie überlebten 94% der Patientinnen mit Chemotherapie und 70%

der Patientinnen ohne Chemotherapie. Hier ist in Unserer Studie ein größerer Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Chemotherapie zu erkennen. Grund hierfür könnte die in unserer Gruppe erfolgte patientenbezogene Entscheidung bezüglich Chemotherapie sein. Bei Therapieentscheidung wurde Komorbidität und deren allgemein verkürzte Lebenserwartung mit berücksichtigt. In beiden Studien deutlich zu erkennen, dass sowohl im Hinblick auf krankheitsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben die Gruppe mit Chemotherapie besser abschneidet.

Die CALOR Studie betrachtete das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativem Rezidiv und konnte bei der Gruppe mit Chemotherapie einen deutlichen Vorteil (67%) im Vergleich zur Gruppe ohne Chemotherapie feststellen (35%). Unsere Studie konnte einen deutlichen Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Gruppe mit Chemotherapie feststellen. Besonders Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem oder Her2/neu positivem Mammakarzinom scheinen laut Cefaro et al. ein erhöhtes Risiko zu haben, an einem lokoregionären Rezidiv zu erkranken (37). P.L. Horn et al. veröffentlichten eine Studie, dass sowohl eine zytostatische als auch eine Hormontherapie das Risiko für ein Zweitkarzinom der Mamma verringerten (38).

Fujii et al. empfehlen in ihrer Metaanalyse zur Effektivität von Chemotherapie bei frühem Mammakarzinom eine Therapie mit Anthracyclin, Cyclophosphamid und Taxanen, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Therapieregime mit platinhaltigen Chemotherapeutika neigten zu einer höheren Nebenwirkungsrate (39).

Die CALOR Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Mammakarzinom von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Wir können die Ergebnisse der CALOR Studie bestätigen, dass besonders Patientinnen die an Hormonrezeptor-negativen Lokalrezidiven erkrankten, von einer Chemotherapie in Hinsicht auf krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben profitieren (22). Auch andere Studien

empfehlen eine aggressivere Therapie bei Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom, da sie zu einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs neigen (40). Die niedrige Fallzahl von $n=93$ ist ein Schwachpunkt unserer Studie, denn Studien mit kleinen Fallzahlen neigen dazu falsch-positive Ergebnisse zu liefern (41). Man kann man jedoch davon ausgehen, dass dies bei unserer Studie nicht der Fall ist. Zum einen zeigt die CALOR Studie ebenfalls einen Vorteil einer Chemotherapie bei Lokalrezidiv, und zum anderen spiegelt es die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Ersttumor wider (22) (42). Unsere Ergebnisse haben im Gegensatz zu den Ergebnissen der CALOR Studie keine statistische Signifikanz, was man wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl zurückführen kann (43).

Alle Lokalrezidive sollten einen kurativen Heilungsansatz verfolgen, indem man eine komplette chirurgische Resektion anstrebt, was sich in unserer Studie widerspiegelt. Eine Operation des Lokalrezidivs erhielten $n=90$ (96,8%) Patientinnen. Ein definitiver Konsens über die Operationsmethode des Lokalrezidivs gibt es in der Literatur bisher nicht. Belkacemi et al. sehen eine Mastektomie als Therapie des Lokalrezidivs bei Patientinnen, welche initial eine brusterhaltende Therapie erhielten, als Goldstandard (44). Dementsprechend erhielt der Großteil der Patientinnen $n=51$ (54,8%) unserer Studie eine entweder einseitige oder beidseitige Mastektomie.

Salvadori et al. veröffentlichte eine Studie zur operativen Therapie von Lokalrezidiven bei deren Ersterkrankung das initiale Operationsverfahren eine brusterhaltende Therapie war. Hierbei zeigten sich ein ähnliches Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben zwischen Mastektomie und lokaler Resektion des Lokalrezidivs (45). Auch Komoike et al. sehen eine brusterhaltende Therapie bei Lokalrezidiv angesichts der guten Ergebnisse und der insgesamt guten Prognose eines Lokalrezidivs als Therapiemöglichkeit an. Allerdings empfehlen Komoike et al. dies nur bei Patientinnen, die keine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines erneuten Rezidivs haben. Als erhöhte Wahrscheinlichkeit nennt Komoike et al. junges Alter, positive Familienanamnese und Verzicht auf eine adjuvante systemische

Therapie (46). Auch in unserer Studie zeigt sich kein Nachteil der Patientinnen mit brusterhaltender Therapie des Lokalrezidivs. Nur $n=1$ Patientin von $n=27$ (3,7%) mit brusterhaltender Therapie als Operationsmethode des Lokalrezidivs erkrankte an einem erneuten Rezidiv, wohingegen $n=7$ von $n=51$ Patientinnen (13,7%) mit Mastektomie des Lokalrezidivs an einem erneuten Rezidiv erkrankten.

Laut Shenouda et al. haben Patientinnen, deren operative Therapie des initialen Mammakarzinoms eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Bestrahlung war, im Falle eines ipsilateralen Lokalrezidivs ein besseres klinisches Outcome als Patientinnen mit Mastektomie als initiale Operationsmethode ohne anschließender Radiatio (47). Diese Ergebnisse können wir bestätigen. Auch in unserer Studie erkrankten prozentual weniger Patientinnen an einem zweiten Rezidiv mit brusterhaltender Therapie als initiale Operationsmethode im Vergleich zu den Patientinnen mit Mastektomie. Interessanterweise scheint es aber nicht die Operationsmethode der initialen Erkrankung zu sein, welche den Vorteil bringt, sondern die adjuvante Radiatio. Onitilo et al. und die Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) zeigten in ihren Studien einen Vorteil einer adjuvanten Radiatio der Therapie der Ersterkrankung mit Mammakarzinom (48) (49).

Zum Outcome einer adjuvanten Radiatio als Therapie eines Lokalrezidivs gibt es wenig Literatur. Belkacemi et al. empfiehlt eine Radiatio des Lokalrezidivs bei Patientinnen welche keine postoperative Radiatio während der initialen Tumorerkrankung erhalten hatten (44).

Harkenrider et al. nennt eine erneute Radiatio eines Lokalrezidivs, nach bereits erfolgter Radiatio der Ersterkrankung als nebenwirkungsarm und sieht darin eine gute lokoregionäre Kontrolle (50).

Ishitobi et al. veröffentlichte eine retrospektive Studie zu einer erneuten brusterhaltenden Therapie ohne Radiatio als Therapie eines Lokalrezidivs und kommt zu dem Ergebnis, dass eine brusterhaltende Therapie ohne Radiatio bei Lokalrezidiven der niedrigen Risiko Gruppe, die definiert wird durch den Hormonrezeptor Subtyp und Resektionsstatus des initialen Tumors, ausreichend ist (51).

In unserer Studie ergab die Analyse des krankheitsfreien Überlebens der Subgruppen mit und ohne Radiatio der Therapie des Lokalrezidivs ein besseres Ergebnis zugunsten der Radiatio. Angesichts der Ergebnisse von Harkenrider et al., Belkacemi et al. und der Unseren kann man eine Radiatio bei der Therapie unabhängig des Operationsverfahrens abwägen. Harms et al. veröffentlichte eine Studie zur Therapie von ipsilateralen Lokalrezidiven. Sie empfehlen bei inoperablen Lokalrezidiven eine Radiatio für Patientinnen, die im Verlauf noch keine Radiatio erhalten haben. Für Patientinnen bei denen schon eine Bestrahlung durchgeführt wurde, ist laut Harms et al. eine Kombination mit Hyperthermie sinnvoll (52). Auch Datta et al. empfehlen als Therapie eines Lokalrezidivs eine Radiatio in Kombination mit Hyperthermie im Falle eines bereits bestrahlten Ersttumors (53). Wir führten keine Analyse zu einer Therapie mit Hyperthermie durch. Es wäre sicherlich interessant, dessen Outcome in weiteren Studien nachzugehen.

Unsere Ergebnisse leisten einen zusätzlichen Beitrag dazu, dass eine adjuvante Therapie bei einem Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen nach Mammakarzinom sinnvoll ist. Insbesondere Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativem Lokalrezidiv scheinen von einer adjuvanten Chemotherapie im Hinblick auf Gesamtüberleben zu profitieren. Wir können davon ausgehen, dass eine adjuvante Behandlung eines Lokalrezidivs nach Mammakarzinom eine bedeutende Stellung haben sollte. Schlussfolgernd sollten Patientinnen, besonders denen mit Hormonrezeptor-negativem Lokalrezidiv, eine Chemotherapie angeboten werden, wohingegen Hormonrezeptor-positive Patientinnen eine endokrine Therapie erhalten sollten. Alle Patientinnen sollten sofern möglich eine erneute OP erhalten, die Radiatio muss individuell je nach Vortherapie und OP diskutiert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Zilles K, Tillmann B. Anatomie: Springer Medizin Verlag; 2010.
2. Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U. PROMETHEUS Lernaatlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem: Thieme; 2005.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(3):581-92.
4. Brustkrebs (Mammakarzinom). Robert Koch Institut; 2013; http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html
5. Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(5):399-406.
6. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, (2008).
7. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group obotEGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(suppl 7):vii11-vii9.
8. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2009;20(11):1771-85.
9. Maki DD, Grossman RI. Patterns of disease spread in metastatic breast carcinoma: influence of estrogen and progesterone receptor status. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1064-6
10. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med*. 2001;7(2):192-8.
11. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, (2012).
12. Clemons M, Hamilton T, Mansi J, Lockwood G, Goss P, Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologist survey. *Cancer Treat Rev*. (27):67-82.

13. Rauschecker H, Clarke MJ, Gatzemeier W, Recht A, Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(4).
14. Haffty BG, Reiss M, Beinfield M, Fischer D, Ward B, McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):52-7.
15. Moosdorff M, van Roozendaal LM, Strobbe LJ, Aebi S, Cameron DA, Dixon JM, et al. Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(12).
16. Moosdorff M, Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Strobbe LJ, Voogd AC, Smidt ML, et al. Contralateral lymph node recurrence in breast cancer: Regional event rather than distant metastatic disease. A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(9):1128-36.
17. Armstrong JS, Overton TS. Estimating Nonresponse Bias in Mail Surveys. *Journal of Marketing Research.* 1977;14(3):396-402.
18. Winkler N, Kroh M, Spiess M. Entwicklung einer deutschen Kurzskala zur zweidimensionalen Messung von sozialer Erwünschtheit. 2006.
19. Robert Koch-institute and the Association of Population-Based Cancer Registries in Germany: Cancer in Germany 2003–2004. Incidence and Trends, 6th ed. Saarbrücken, 2006.
20. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;56(1):67-78.
21. Gräßer J. Mögliche Einflüsse auf die Rezidiventwicklung beim Mammakarzinom und Vergleich der Methoden zur Diagnostik von Primärtumor und Rezidiv. 2007.
22. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *The Lancet Oncology.* 15(2):156-63.
23. Tunon-de-Lara C, Andre G, Macgrogan G, Dilhuydy JM, Bussieres JE, Debled M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: influence of age on diagnostic, therapeutic, and prognostic features. Retrospective study of 812 patients. *Annals of surgical oncology.* 2011;18(5):1372-9. Epub 2010/11/26.

24. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(3):256-65. Epub 2002/03/30.
25. Bayerl A, Frank D, Lenz A, Höß C, Lukas P, Feldmann HJ, et al. Lokale Tumorkontrolle und kosmetisches Ergebnis nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie bis 56 Gy Gesamtdosis ohne Boost beim Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol*. 2001;177(1):25-32.
26. Yang YF, Liao YY, Yang M, Peng NF, Xie SR, Xie YF. Discordances in ER, PR and HER2 receptors between primary and recurrent/metastatic lesions and their impact on survival in breast cancer patients. *Med Oncol*. 2014;31(10):014-0214.
27. Mavrova R, Radosa J, Schmitt K, Bohle RM, Rody A, Solomayer EF, et al. Estrogen, progesterone, and Her-2/neu receptor expression discrepancy in primary tumors and in-breast relapse in patients with breast cancer: *Breast J*. 2014 May-Jun;20(3):322-4. doi: 10.1111/tbj.12270. Epub 2014 Apr 11.
28. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(5):1557-62.
29. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, Massocco A, Manfrin E, Pegoraro C, Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch*. 2011;459(1):1-10.
30. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 Receptor Discordance Between Primary Breast Cancer and Metastasis: *Oncologist*. 2010 Nov;15(11):1164-8. Epub 2010 Nov 1 doi:10.1634/theoncologist.2010-0059.
31. Ohara M, Matsuura K, Akimoto E, Noma M, Doi M, Nishizaka T, et al. Prognostic value of Ki67 and p53 in patients with estrogen receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: Validation of the cut-off value of the Ki67 labeling index as a predictive factor. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(4):648-54.
32. Guarneri V, Piacentini F, Ficarra G, Frassoldati A, D'Amico R, Giovannelli S, et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2009;20(7):1193-8.

33. Poulakaki N, Makris GM, Battista MJ, Bohm D, Petraki K, Bafaloukos D, et al. Hormonal receptor status, Ki-67 and HER2 expression: Prognostic value in the recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast? *Breast* (Edinburgh, Scotland). 2015. Epub 2015/11/28.
34. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12[thinsp]155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504-13.
35. Yamazaki N, Wada N, Yamauchi C, Yoneyama K. High expression of post-treatment Ki-67 status is a risk factor for locoregional recurrence following breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(5):617-24.
36. Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Yoshida A, Masuda N, Tanabe M, et al. Change in estrogen receptor, HER2, and Ki-67 status between primary breast cancer and ipsilateral breast cancer tumor recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):548-52.
37. Cefaro GA, Genovesi D, Trignani M, M DIN. Human epidermal growth factor receptor-2 positivity predicts locoregional recurrence in patients with T1-T2 breast cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(3):1207-12.
38. Horn PL, Thompson WD. Exposure to chemotherapeutic agents and the risk of a second breast cancer: preliminary findings: *Yale J Biol Med*. 1988 May-Jun;61(3):223-31.
39. Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1311-8.
40. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):831-41.
41. Christley RM. Power and error: increased risk of false positive results in underpowered studies. *Open Epidemio J*. 2001;3:16-9.
42. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* (London, England). 2012;379(9814):432-44.

43. du Prel JB, Hommel G, Rohrig B, Blettner M. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(19):335-9.
44. Belkacemi Y, Hanna NE, Besnard C, Majdoul S, Gligorov J. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the New Era of Molecular Subtypes. *Frontiers in Oncology.* 2018;8:112.
45. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg.* 1999;86(1):84-7.
46. Komoike Y, Motomura K, Inaji H, Kasugai T, Koyama H. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Preliminary results. *Oncology.* 2003;64(1):1-6.
47. Shenouda MN, Sadek BT, Goldberg SI, Keruakous AR, Croft BJ, Abi Raad RF, et al. Clinical outcome of isolated locoregional recurrence in patients with breast cancer according to their primary local treatment. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(3):198-204.
48. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Doi SA. Survival Comparisons for Breast Conserving Surgery and Mastectomy Revisited: Community Experience and the Role of Radiation Therapy. *Clinical medicine & research.* 2015;13(2):65-73. Epub 2014/12/10.
49. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet (London, England).* 2014;383(9935):2127-35. Epub 2014/03/25.
50. Harkenrider MM, Wilson MR, Dragun AE. Reirradiation as a Component of the Multidisciplinary Management of Locally Recurrent Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer.* 2011;11(3):171-6.
51. Ishitobi M, Fukui R, Hashimoto Y, Kittaka N, Nakayama T, Tamaki Y. Safety for Repeat Lumpectomy Without Radiotherapy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Anticancer Res.* 2017;37(9):5293-9.
52. Harms W, Geretschlager A, Cescato C, Buess M, Koberle D, Asadpour B. Current Treatment of Isolated Locoregional Breast Cancer Recurrences. *Breast care (Basel, Switzerland).* 2015;10(4):265-71. Epub 2015/11/26.
53. Datta NR, Puric E, Heuberger J, Marder D, Lomax N, Timm O, et al. Hyperthermia and reirradiation for locoregional recurrences in preirradiated

breast cancers: a single institutional experience. Swiss Med Wkly.
2015;23(145).

ANHANG**Fragebogen**

Name _____

Vorname _____

Geb. – Datum _____

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an

1. Waren Sie vor Auftreten des Ersttumors regelmäßig bei der Vorsorgeuntersuchung?

- unregelmäßig
o 1x/ Jahr
- alle 3 Monate
- alle 6 Monate

2. Waren Sie nach Auftreten des Ersttumors und vor Auftreten des Rezidivs (also im letzten Jahr) regelmäßig bei der Nachsorgeuntersuchung?

- unregelmäßig
o 1x/ Jahr
- alle 3 Monate
- alle 6 Monate

3. Gehen Sie nach Feststellung des Rezidives / der Therapie regelmäßig zur Nachsorge?

- unregelmäßig
o 1x/ Jahr
- alle 3 Monate
- alle 6 Monate

3. Wodurch wurde das Rezidiv zuerst entdeckt? (nur eines ankreuzen)

- Selbst getastet

- vom Frauenarzt getastet
- in der Mammographie
- im Ultraschall
- sonstige: _____

4. Welche Therapie erhielten Sie bei Ihrem Rezidiv? (Mehrfachnennung möglich)

- Brusterhaltende Operation
- Brustamputation
- Chemotherapie, (wenn ja, welche? _____) weiß ich nicht mehr
- Hormontherapie, (wenn ja, welche? _____) weiß ich nicht mehr
- Bestrahlung

5. Haben Sie eine oder mehrere der empfohlenen Rezidivtherapien abgebrochen?

- Ja
- Nein
- Wenn ja, welche? _____
- Wann? _____
- Warum? _____

6. Nehmen Sie Ihre jetzigen Medikamente gegen Brustkrebs ein wie empfohlen?

- Ja
- Nein
- Wenn nein, welche nicht? _____
- Seit wann? _____

7. Hatten Sie nach dem ersten Lokalrezidiv weitere lokale Rezidive?

- Ja
- Nein
- Wenn ja, wann? _____

8. Kam es nach der Behandlung des Lokalrezidives zu Metastasen?

Ja

Nein

Wenn ja, wann? _____

9. Sonstige Anmerkungen:

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!!!

Bitte senden Sie diesen Bogen inkl. unterschriebener Einwilligungserklärung an:

PD Dr. Ingolf Juhasz-Böss
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 100
66424 Homburg

PUBLIKATIONEN

Die Ergebnisse dieser Studie wurden auf einem Kongress vorgestellt und zur Publikation eingereicht.

Kongressbeitrag:

21. Rheinland-Pfälzischer Gynäkologentag 2014 in Mainz (Kurzvortrag)

Titel: Therapie von Lokalrezidiven nach Mammakarzinom

Autoren: Marina Schmidt, Stephanie Juhasz-Böss, Gilda Schmidt, Nicole Kranzhöfer, Erich Solomayer, Ingolf Juhasz-Böss

Publikation:

Titel: Therapy of Isolated Locoregional Recurrent Carcinoma of the Breast

Autoren: Lena Gabriel, Marina Schmidt, Anika von Heesen, Stephanie Juhasz-Böss, Gilda Schmidt, Nicole Kranzhöfer, Patrick Melchior, Erich-Franz Solomayer, Ingolf Juhasz-Böss, Georg-Peter Breitbach.

Status: submitted

DANKSAGUNG

Vor allem danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete, stets zuverlässige und freundliche Betreuung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer meinen Dank aussprechen. Ohne die Unterstützung der Klinik und deren Mitarbeitern wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Fritz und Edeltraud, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und mir jederzeit hilfreich zur Seite stehen.