

Aus der Klinik für Strahlentherapie, Bereich Interdisziplinäre Brachytherapie
der Universität zu Lübeck

Leiter: Prof. Dr. med., Dr. med. univ. (H), C.sc. (H) Kovács

Perioperative Brachytherapie
beim Rezidiv des operierten Mammakarzinoms

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von Juliane Maria Gauler
aus Bad Kreuznach
Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med., Dr. med. univ. (H), C.sc. (H) György Kovács
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Pro. Dr. med. Wolfgang Küpker
Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.2019
Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 03.06.2019
Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Das Mammakarzinom	5
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	5
1.2 Histopathologische Klassifikation	6
1.3 Therapieoptionen	11
1.3.1 Operative Therapie	11
1.3.2 Strahlentherapie	12
1.3.3 Chemotherapie	13
1.3.4 Endokrine Therapie	15
1.3.5 Antikörpertherapie	15
2 Das Rezidiv	16
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	16
2.2 Therapieoptionen	17
3 Bestrahlung mittels interstitieller Brachytherapie	19
3.1 Interstitielle Brachytherapie	19
3.2 Planung und Ablauf der interstitiellen Brachytherapie	20
3.3 Dose Nonuniformity Ratio (DNR)	23
3.4 Indikationen und Kontraindikationen	24
3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen	25
4 Fragestellung	26
5 Material und Methodik	27
5.1 Auswahl des Patientenkollektivs	27
5.2 Ablauf der Datenerhebung	28
5.3 Statistik	29
6 Ergebnisse	30
6.1 Patientenkollektiv und Tumorcharakteristika	30
6.1.1 Altersverteilung der Patienten	30
6.1.2 Menopausenstatus der Patienten	30
6.1.3 Zeit vom Primärtumor bis zur Rezidivkrankung	30
6.1.4 Tumorklassifikation	31
6.1.5 Pathologie	32

6.1.6	Tumorgrading	32
6.1.7	Hormonrezeptorstatus	33
6.1.8	Her2/neu und Wachstumsfraktion.....	33
6.1.9	Operative Therapie des Ersttumors	34
6.1.10	Rezidivtherapie	34
6.1.11	DNR.....	35
6.1.12	Gesamtstrahlenbelastung vor Brachytherapie	35
6.1.13	Lokalisation des Rezidivs	35
6.2	Beobachtungszeitraum.....	35
6.3	Rezidive und Metastasierung	36
6.4	Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben	36
6.4.1	Rezidivfreies Überleben..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
6.4.2	Einfluss des Alters	38
6.4.3	Einfluss des Menopausenstatus	40
6.4.4	Einfluss der Zeit von Primärtumor bis Rezidiverkrankung	41
6.4.5	Einfluss der Tumorklassifikation	43
6.4.6	Einfluss der Pathologie	53
6.4.7	Einfluss des Tumorgradings	54
6.4.8	Einfluss des Hormonrezeptorstatus	56
6.4.9	Einfluss des Her2/neu und der Wachstumsfraktion	62
6.4.10	Einfluss der operativen Therapie des Ersttumors	65
6.4.11	Einfluss der Rezidivtherapie	67
6.4.12	Einfluss der DNR	73
6.4.13	Einfluss der Gesamtstrahlenbelastung vor Brachytherapie	74
6.4.14	Einfluss der Lokalisation des Rezidivs	76
7	Diskussion	77
8	Zusammenfassung	94
	Abbildungsverzeichnis.....	95
	Tabellenverzeichnis.....	96
	Anschreiben und Fragebogen	97
	Literaturverzeichnis	99
	Danksagungen	118
	Lebenslauf.....	119

Abkürzungsverzeichnis

ACO	Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie
APBI	Accelerated Partial Breast Irradiation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BET	Brusterhaltende Therapie
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Ductal carcinoma in situ
DNR	Dose Nonuniformity Ratio
ER	Östrogenrezeptor
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HDR	High Dose Rate
LCIS	Lobular carcinoma in situ
LDR	Low Dose Rate
MDR	Medium Dose Rate
NST	Non Special Type
OP	Operation
PA	Pennsylvania
PDR	Pulsed Dose Rate
PR	Progesteronrezeptor
SOP	Standard Operating Procedure
WHO	World Health Organization

1 Das Mammakarzinom

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

In Deutschland war das Mammakarzinom 2013 mit einer jährlichen Inzidenz von mehr als 70.000 die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Damit macht es ca. 30% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus (Robert-Koch-Institut 2016). Statistisch gesehen wird bei jeder zehnten Frau im Laufe ihres Lebens diese Krankheit diagnostiziert (Bokhof et al. 2017). Dabei liegt das mittlere Erkrankungsalter der deutschen Frauen von 64,3 Jahren deutlich unter dem anderer Krebserkrankungen. Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten sterben insgesamt ca. 18.000 Deutsche jährlich an der Erkrankung.

Auch Männer können an einem Mammakarzinom erkranken, die Erkrankung nimmt jedoch mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 700 eher einen niedrigen Stellenwert ein (Robert-Koch-Institut 2016).

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Man nimmt eine multifaktorielle Genese an. Es ist davon auszugehen, dass sowohl genetische/ unbeeinflussbare Faktoren als auch verschiedene modifizierbare Lebensstilfaktoren zu den Differenzen in der weltweiten Inzidenz des Mammakarzinoms beitragen (Weyerstahl und Stauber 2013).

Bekannt Dispositionen für eine Erkrankung am Mammakarzinom sind neben dem weiblichen Geschlecht und dem Alter (höchste Inzidenz zwischen 65 und 69 Jahren (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) 2016)) eine familiäre Vorbelastung (Mamma- oder Ovarialkarzinom-Erkrankung eines nahen Verwandten). Einige Patienten mit familiärer Vorbelastung weisen genetische Veränderungen auf. Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 (Tumorsuppressorgene) z.B. gehen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher (Rhiem und Schmutzler 2015; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2017).

Des Weiteren erhöhen eine Bestrahlung der Brustregion in der Vorgeschichte, eine Nulliparität und ein langer Östrogeneinfluss (frühe Menarche, späte Menopause) das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2017).

Zu den vermeidbaren Risikofaktoren des Mammakarzinoms zählen unter anderem ballaststoffarme Ernährung, Schlafmangel, Alkohol- oder Nikotinabusus, verminderte körperliche Aktivität und Unter-/Übergewicht (van Gemert et al. 2015; Nechuta et al. 2016; Weyerstahl und Stauber 2013).

1.2 Histopathologische Klassifikation

Die histopathologische Klassifikation des Mammakarzinoms basiert auf den histologischen Subtypen, dem TNM-Stadium und dem Grading.

Die WHO differenziert zwischen Karzinomen mit invasivem (85-95%) und nicht-invasivem (5-15%) Wachstum. Zu den nicht-invasiven Mammakarzinomen zählen das duktale sowie das lobuläre Carcinoma in situ (DCIS bzw. LCIS). Bei ihnen ist die Basalmembran im Gegensatz zu den invasiven Karzinomen intakt. Sie werden auch als Präkanzerose bezeichnet (Sinn und Kreipe 2013).

Etwa 30-50% der dukталen Carcinoma in situ gehen innerhalb von 10 Jahren in ein invasives Mammakarzinom über. Zu den invasiven Mammakarzinomen werden unter anderen das duktale Karzinom/ NST, das lobuläre Karzinom, das medulläre Karzinom und das papilläre Karzinom gezählt. Mit 50-80% ist das duktale Mammakarzinom das häufigste. Es hat seinen Ursprung in den Drüsengangsepithelien. Das lobuläre Karzinom ist mit 5-15% seltener. Es entsteht in den Läppchen der Brustdrüse (Wallwiener et al. 2017).

Tabelle 1

Histologische Einteilung des Mammakarzinoms

Nicht-invasive Karzinome

- Duktales Carcinoma in situ (DCIS)
 - Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)
-

Invasive Karzinome

- Duktales Karzinom / NST
 - Lobuläres Karzinom
 - Tubuläres Karzinom
 - Muzinöses Karzinom
 - Medulläres Karzinom
 - Papilläres Karzinom
-

Andere

- Inflammatorisches Mammakarzinom
 - Sarkome
-

Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über die anatomische Ausbreitung des Mammakarzinoms. Sie teilt Tumore nach Größe des Primärtumors (T), Lymphknotenstatus (N) und Metastasenvorkommen (M) ein. Die Einteilung wird nach erfolgter Biopsie oder Operation vorgenommen (Weyerstahl und Stauber 2013).

Tabelle 2 (vereinfacht nach: Wittekind und Meyer 2010)

TNM-Klassifikation Mammakarzinom	
T = Tumorausdehnung	
Tis	Carcinoma in situ
T1mic	Mikroinvasion bis 0,1 cm
T1a	Tumor > 0,1 - 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5 - 1 cm
T1c	Tumor > 1 - 2 cm
T2	Tumor > 2 - 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4a	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf die Brustwand (Rippen, Interkostalmuskeln, vorderer Serratusmuskel)
T4b	Ödem oder Ulceration der Brustwand oder Satellitenmetastasen der Haut
T4c	T4a + T4b
T4d	Inflammatorisches Karzinom
N = regionäre Lymphknoten	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1mi	Mikrometastase > 0,2 - 2 mm
N1a	Metastasen in 1-2 ipsilateralen axillären Lymphknoten
N1b	Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinel-Biopsie
N1c	N1a + N1b
N2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten
N2b	Metastasen in auch klinisch erkennbaren Mammaria-interna-Lymphknoten bei fehlenden axillären Metastasen
N3a	Metastasen in mindestens 10 axillären Lymphknoten oder in infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastasen in klinisch evidenten Mammaria-interna-Lymphknoten bei positiven axillären Lymphknoten oder Metastasen in > 3 axillären Lymphknoten und Mammaria-interna-Lymphknoten (klinisch evident oder in Sentinel-Biopsie)
N3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M = Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastase

Weiterhin angegeben wird nach der Resektion, ob der Resektionsrand tumorfrei ist. Eine mikroskopische sowie makroskopische Tumorfreiheit wird durch R0 gekennzeichnet. R1 indiziert einen mikroskopischen Residualtumor an den Schnittträgern, R2 beschreibt den makroskopischen Randbefall (Hermanek und Wittekind 1994).

Zusätzlich wird angegeben, ob ein Einbruch in das Lymphgefäßsystem oder die Venen stattgefunden hat. Liegt ein Befall des Lymphgefäßsystems vor, wird dies mit L1 angezeigt, ein mikroskopischer Befall der Venen mit V1, ein makroskopischer Befall mit V2. Sind Lymphgefäßsystem und Venen tumorfrei, wird der TNM-Klassifikation L0 bzw. V0 angefügt (Wittekind und Meyer 2010).

Das Grading des Mammakarzinoms erfolgt nach Bloom und Richardson. Die Merkmale Mitosefrequenz, Kernpleomorphie und Drüsenbildung werden dazu berücksichtigt (Bloom und Richardson 1957).

Tabelle 3 (Wallwiener et al. 2017)

Grading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis	
Merkmal	Punkte
Drüsenbildung	1 (> 75%), 2 (10-75%), 3 (< 10%)
Kernpleomorphie	1 (gering), 2 (mäßig), 3 (hoch)
Mitosefrequenz	1-3 (Zahl pro HPF, in Abhängigkeit vom Gesichtsfeld des Mikroskops)
Summe der Punkte:	Grad 1: 3-5 (= gut differenziert) Grad 2: 6-7 (= mäßig differenziert) Grad 3: 8-9 (= schlecht differenziert)

Das Grading gibt Auskunft über den Grad der Entdifferenzierung der Zellen. Dabei steigt mit dem Entdifferenzierungsgrad auch der Malignitätsgrad des Tumors. G1-Tumore sind häufig weniger aggressiv im Wachstum als G3-Tumore.

Mittels Immunhistochemie wird zusätzlich die Expression des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptors (PR) sowie des HER2-Gens (human epidermal growth factor receptor 2) bestimmt. Um einen Tumor als ER- bzw. PR-positiv bezeichnen zu können, müssen mindestens 1% der Tumorzellkerne positiv sein. Etwa 80% der Mammakarzinompatienten sind östrogenrezeptorpositiv. Der Progesteronrezeptor zeigt sich bei 60-70% der Erkrankten positiv. Hormonrezeptornegativ (ER- und PR-negativ) sind circa 20-25%. Immunhistochemisch HER2-positiv stellen sich etwa 15% der Karzinome dar (Wallwiener et al. 2017).

Die Bestimmung hat eine hohe therapeutische Relevanz. Bei positivem Hormonrezeptorstatus kann eine antihormonelle Therapie wirksam werden, sodass dies als positiver prädiktiver Faktor gilt. Eine Überexpression des Her2-Proteins führt zu einem Ansprechen auf die Therapie mit Anti-Her2/neu-Substanzen (z.B. Trastuzumab oder Lapatinib) (Wallwiener et al. 2017).

Des Weiteren erfolgt die immunhistochemische Bestimmung der Wachstumsfraktion. Dazu werden die Zellen anhand einer Färbung mit dem Proliferationsmarker Ki-67-Antigen der ruhenden bzw. aktiven Phase des Zellzyklus zugeordnet. Nur aktive Zellen lassen sich anfärben. Anhand der Prozentzahl angefärbter Zellen klassifiziert man in niedrig ($\leq 15\%$), mittel (16-30%) und stark ($> 30\%$) proliferierende Tumore (Li et al. 2015).

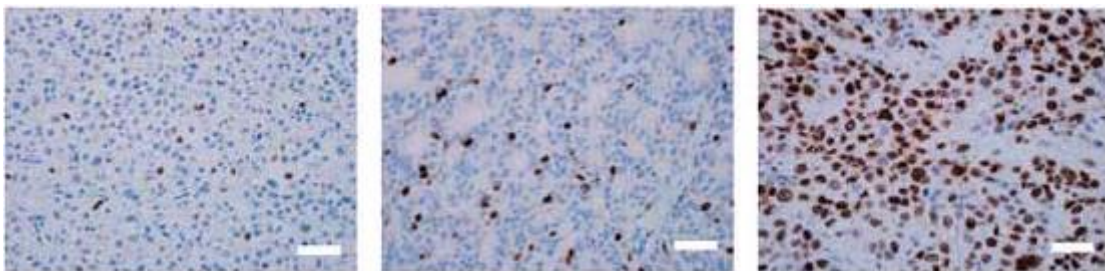


Abbildung 1: Immunhistochemie von Mammakarzinomen mit niedrigem (5%), mittlerem (18%) und hohem (98%) Ki-67-Score (Balko et al. 2012)

1.3 Therapieoptionen

Bei der Behandlung des Mammakarzinoms ist zwischen einer lokalen und einer systemischen Therapie zu unterscheiden. Die lokalen Therapiemöglichkeiten beinhalten die Operation und die Radiatio. Systemisch können die Chemotherapie, die endokrine Therapie sowie die Antikörpertherapie zum Einsatz kommen und haben sich in umfangreichen Studien bewährt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Da beim Patientenkollektiv dieser Arbeit lediglich invasive Primärtumore behandelt wurden, wird im Folgenden auf die Therapie nicht-invasiver Mammakarzinome verzichtet.

1.3.1 Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie ist die Tumorfreiheit in der Brustdrüse sowie in den regionären Lymphknoten. Angestrebt wird eine Tumorsektion in sano (= R0), daher sollte ein Abstand von mindestens 1 mm zwischen Tumor und Schnitttrand eingehalten werden (New Zealand Guidelines Group 2009; Houssami et al. 2010).

Man unterscheidet zwischen einer brusterhaltenden Therapie (BET) und einer Mastektomie. Folgt auf die BET eine Radiatio, sind diese beiden Therapien als gleichwertig in Bezug auf die Überlebensraten anzusehen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017; Veronesi et al. 2002).

Die brusterhaltende Therapie wird als Standardtherapie seit Jahrzehnten eingesetzt. Unter einer brusterhaltenden Therapie werden die Tumorektomie (Tumorentfernung), die Segmentresektion (Entfernung von Tumor und mindestens 1 cm tumorfreiem Rand sowie Mitnahme des mamillären Milchganges) und die Quadrantektomie (Entfernung des betroffenen Brustquadranten mit darüber liegender Hautspindel) zusammengefasst (Wallwiener et al. 2017; Gnant und Schlag 2008). Die brusterhaltende Therapie wird durchgeführt bei nicht-invasiven Karzinomen oder invasiven Karzinomen mit günstiger Tumorgröße/Brustvolumen-Relation, bei denen adjuvant eine effiziente Radiatio möglich ist. Multizentrität muss klinisch ausgeschlossen sein (Meden 2009).

Eine Mastektomie, die Entfernung der gesamten Brustdrüse, war lange Zeit Standardtherapie des Mammakarzinoms. Heutzutage wird sie jedoch nur dann durchgeführt, wenn eine brusterhaltende Therapie kontraindiziert ist. Folglich ist sie indiziert bei multizentrischen oder inflammatorischen Karzinomen oder ungünstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen. Auch bei befallenen Resektionsrändern in der Histologie nach Nachresektion oder Kontraindikation einer anschließenden Radiatio ist eine Mastektomie vorzuziehen (New Zealand Guidelines Group 2009; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Unterschieden wird zwischen der nippelsparenden Mastektomie (Mamille bleibt erhalten), der Skin-sparing-Mastektomie (Drüsenkörperentfernung mit oder ohne Brustwarzenentfernung, Schonung der Haut für Rekonstruktion), der modifizierten radikalen Mastektomie (zusätzliche Entfernung der Pectoralisfaszie, Mm. pectorales bleiben erhalten) und der radikalen Mastektomie (zusätzlich totale/partielle Entfernung des M. pectoralis major) (Schmidt-Matthiesen 2002; Wallwiener et al. 2017; Liedtke und Thill 2016).

Sowohl bei einer BET als auch bei einer Mastektomie werden operativ zur Erfassung des Nodalstatus die Sentinel-Lymphknoten entfernt. Sind diese tumorbefallen, ist eine axilläre Lymphonodektomie von mindestens 10 Lymphknoten angezeigt (New Zealand Guidelines Group 2009).

1.3.2 Strahlentherapie

Die Radiatio des Mammakarzinoms erfolgt adjuvant. Sie hat eine Senkung der Lokalrezidivrate zum Ziel. Im Anschluss an eine brusterhaltende Operation ist sie immer indiziert. Nach einer Mastektomie ist die Radiatio empfehlenswert, wenn mehr als 3 Lymphknoten positiv sind, es sich um einen pT4-Tumor handelt oder keine R0-Resektion vorliegt. Bei pT3 mit zusätzlichem Risikofaktor wie L1, G3, Alter < 50 oder prämenopausal sollte ebenfalls eine Bestrahlung erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Perkutan bestrahlt wird die komplette Brust inklusive der angrenzenden Thoraxwand. Meistens wird bei der postoperativen Bestrahlung eine Gesamtdosis von 50 Gy erreicht. Diese wird aufgeteilt in Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy (5-mal wöchentlich, für 5-6 Wochen). Außerdem kann bei Brusterhalt eine Boost-Bestrahlung erfolgen. Hierbei handelt es sich um eine lokale Aufsättigung des Tumorbetts zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung der gesamten Brust (Bottke et al. 2009; Jones et al. 2009).

Eine axilläre Radiatio ist nur bei Resttumor in der Axilla indiziert (Weyerstahl und Stauber 2013).

1.3.3 Chemotherapie

Besteht die Indikation zu einer Chemotherapie, kann diese entweder präoperativ (neoadjuvant) oder postoperativ (adjuvant) erfolgen. Bezüglich des Gesamtüberlebens sind die Verfahren gleichwertig (Mieog et al. 2007; Mauri et al. 2005).

Eine neoadjuvante Chemotherapie wird durchgeführt, um die Tumorgöße zu verringern. Dies möchte man erreichen, falls ansonsten eventuell eine Mastektomie notwendig ist oder wenn der Tumor initial inoperabel ist. Eine weitere Indikation stellt das inflammatorische Mammakarzinom dar (Kaufmann et al. 2010).

Die Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie kann anhand der molekularen Subtypen erfolgen. Mammakarzinome werden anhand von ER, PR, HER2/neu und Ki67, der Proliferationsrate, diesen Subtypen zugeordnet (Goldhirsch et al. 2011).

Tumore des Subtyps Luminal A-like rezidivieren seltener und sprechen schlechter auf eine Chemotherapie an, daher ist eine solche Therapie nur bei vorliegenden Risikofaktoren (z.B. G3, mindestens 4 Lymphknoten) empfohlen. Luminal-B-like-Tumore hingegen sollten nach Expertenmeinung der St.-Gallen-Konsensuskonferenz chemotherapeutisch behandelt werden, wenn HER2 positiv ist oder ein hohes Rezidivrisiko vorliegt. Auch bei HER2-Überexpression und Basal-like-Tumoren ist eine Chemotherapie angezeigt (Goldhirsch et al. 2013).

Eine adjuvante Chemotherapie ist folglich indiziert bei HER2-positiven Tumoren, hormonrezeptor-negativen Tumoren sowie bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiven Tumoren, G3-Tumoren, Patientenalter < 35 Jahre) (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Tabelle 4

Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms			
Luminal-A-like-Typ	ER- und/oder PR-positiv HER2-negativ, Ki67 niedrig ($\leq 10\%$)	Endokrine Therapie	
Luminal-B-like-Typ	ER- und/oder PR-positiv, Ki67 hoch (min. 20-39%)	HER2-negativ	Endokrine Therapie +/- Chemotherapie (abhängig von Rezidivrisiko und Grad der Endokrinrezeptor-Expression)
		HER2-positiv	Chemotherapie + Trastuzumab + Endokrine Therapie
HER2-Typ Non luminal	ER- und PR-negativ HER2-positiv	Chemotherapie + Trastuzumab	
Basal-like-Typ	ER-/PR-/HER2-negativ (duktaler Typ)	Chemotherapie	

1.3.4 Endokrine Therapie

Bei immunhistochemischem Nachweis von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren in den Tumorzellen ist von einem Profit des Patienten durch eine endokrine Therapie auszugehen. Derzeit werden vor allem Tamoxifen und Aromataseinhibitoren der 3. Generation (Exemestan, Letrozol, Anastrozol) für die endokrine Therapie eingesetzt. Die Wirkung beruht auf der Senkung des Östrogenspiegels. Während Tamoxifen kompetitiv an den Östrogenrezeptor bindet, verhindern Aromataseinhibitoren die Umwandlung von Androgenen in Östrogene (Smith und Dowsett 2003).

Prämenopausal wird Tamoxifen für mindestens 5 Jahre gegeben. Bei postmenopausalen Karzinomen zeigt sich eine Therapie mittels alleiniger Gabe von Aromataseinhibitoren oder einer Aromataseinhibitoren-Verabreichung in Sequenz mit Tamoxifen bei hormonrezeptorpositiven Patienten als effektiver (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Mit der endokrinen Therapie sollte immer erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

1.3.5 Antikörpertherapie

Eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen HER2/neu (z.B. Trastuzumab) ist bei einer Überexpression von HER2/neu möglich. HER2/neu ist der wichtigste Wachstumsfaktorrezeptor beim Mammakarzinom. Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab führt zu längerer Rezidivfreiheit, längerem Gesamtüberleben und geringeren Metastasierungsraten. Die Therapie mit Trastuzumab erfolgt über ein Jahr (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

2 Das Rezidiv

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Bei einem erneuten Auftreten der Brustkrebserkrankung in der ipsilateralen Brust oder Thoraxwand, der darüberliegenden Haut, der Axillalymphknoten, supra- oder infraklavikulär und entlang der Mammaria-interna-Gefäße spricht man von einem Rezidiv. Dabei unterscheidet man verschiedene Rezidivformen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017; Gerber et al. 2010):

Als Lokalrezidive bezeichnet werden Rezidive, die an der Thoraxwand, im Muskel, im subkutanen Fettgewebe oder in der Haut der Mastektomienarbe liegen. Auch bei Rezidiven im verbliebenen Brustgewebe nach einer BET spricht man von Lokalrezidiven. Die Diagnose eines Lokalrezidivs wird abhängig von der Tumorbiologie bei etwa 2-20% aller primär leitliniengerecht therapierten Mammakarzinome gestellt (Küchenmeister et al. 2013; Buchanan et al. 2006; Voduc et al. 2010).

Regionäre Rezidive sind axilläre, supra- oder infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, die nach Abschluss der Primärtherapie ipsilateral diagnostiziert werden. Auch Lymphknoten entlang der A. thoracica interna werden zu den regionären Rezidiven gezählt (Dunst et al. 2002; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). Das regionäre Rezidiv stellt ein relativ seltenes Ereignis dar. Es wird bei primär operativ behandelten Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1% beobachtet (Moran und Haffty 2002; Newman et al. 2000).

Von lokoregionären Rezidiven spricht man bei Vorliegen eines Rezidivs in der Thoraxwand oder in der Nähe der Operationsnarbe sowie gleichzeitigen Lymphknotenmetastasen in oben genannten Stationen. Etwa 5-10% der Patienten erkranken an einem lokoregionären Rezidiv (Schmidt-Matthiesen 2002; Buchanan et al. 2006).

Die Diagnose eines Rezidivs bedeutet für den Patienten eine massive Verschlechterung der Lebenserwartung. Besonders bei zeitlich frühem Auftreten reduziert sich das Überleben beachtlich (Hammer et al. 2009). Die 5-Jahres-

Überlebensrate liegt bei 50-60% (Dunst et al. 2002). Dabei ist die Prognose des Brustwandrezidivs schlechter als die des intramammären Rezidivs. Der Grund dafür wird in den zeitgleich diagnostizierten häufigeren Metastasen sowie in dem erhöhten Operationsrisiko aufgrund von tieferen Infiltrationen gesehen (Masberg et al. 2010).

Das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken, wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Vor allem die Qualitäten des Erstumors spielen eine entscheidende Rolle. So wirken sich ein großer Tumor, ein ungünstiger Differenzierungsgrad (G3), Hormonrezeptornegativität, HER2-Positivität und ein Einbruch in die Lymphgefäße oder Venen negativ auf das Rezidivrisiko aus. Das Risiko steigt außerdem, je mehr Lymphknoten befallen sind. Bei der Therapie des Erstumors ist der Resektionsstatus ein wichtiger Risikofaktor für ein Rezidiv. Ein R1- oder R2-Status erhöht das Risiko. Außerdem erhöht der Verzicht auf eine Radiatio oder auf eine medikamentöse Therapie das Risiko nach Erstoperation der Brust. Ein junges Alter bei Erstdiagnose sowie die Erkrankung an einem inflammatorischen Brustkrebs oder einem triple-negativen Tumor erhöhen das Rezidivrisiko ebenfalls (Janni et al. 2017).

2.2 Therapieoptionen

Wurde der Primärtumor brusterhaltend operiert, so sollte nach histologischer Sicherung des Mammakarzinomrezidivs eine Mastektomie (Janni et al. 2017) durchgeführt werden oder kann bei günstiger Ausgangsposition eine erneute brusterhaltende Operation mit adjuvanter APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation) erfolgen (Polgár et al. 2010).

Auch bei einem Rezidiv nach Mastektomie wird eine komplette Exzision (R0) angestrebt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Durch eine Bestrahlung kann die lokale Tumorkontrolle erhöht werden. Sie kann erfolgen, wenn eine R1- oder R2-Resektion vorliegt oder wenn keine Bestrahlung bei der Behandlung des Primärtumors durchgeführt wurde. Eine alleinige, palliative Radiatio ist bei Inoperabilität des Rezidivs indiziert. Bei vorbestrahlten Patienten ist

die Entscheidung zu einer erneuten Bestrahlung abhängig von der Prognose, dem Allgemeinzustand des Erkrankten sowie dem Patientenwunsch und sollte daher immer interdisziplinär diskutiert werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Außerdem sollte erneut die Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2/neu erfolgen. Bei Positivität ist eine antihormonelle Therapie bzw. eine Behandlung mittels Trastuzumab indiziert. Besonders bei hormonrezeptornegativen Rezidiven ist eine Chemotherapie angebracht (Janni et al. 2017).

3 Bestrahlung mittels interstitieller Brachytherapie

Die Entscheidung zu einer weiteren perkutanen Radiatio bei einem vorbestrahlten Patienten ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Eine Alternative zu einer perkutanen Bestrahlung stellt die interstitielle Radiatio (Brachytherapie) dar (Ott und Strnad 2004).

Anders als bei der Teletherapie, bei welcher aus Entfernung perkutan das Zielvolumen bestrahlt wird, findet bei der Brachytherapie die Bestrahlung aus kurzer Distanz statt. Dafür werden manuell oder durch Afterloadinggeräte radioaktive Strahlenquellen in den Bereich des Tumors gebracht. Abhängig von der Positionierung der Strahlungsquellen werden dabei verschiedene Behandlungsarten unterschieden:

Tabelle 5 (Hiddemann et al. 2013)

Behandlungsarten der Brachytherapie		
		Einsatzbereich (z.B.)
Oberflächen-Brachytherapie	Auflegen der Strahlungsquelle auf den Zielbereich	Hauttumore, Augentumore
Intrakavitäre Brachytherapie	Einbringen der Strahlungsquelle in eine Körperhöhle	Gynäkologische Tumore
Intraluminale Brachytherapie	Einführen der Strahlungsquelle in ein Körperlumen	Bronchialtumore, Ösophagustumore
Interstitielle Brachytherapie	Einbringen der Strahlungsquelle in das Zielvolumen	Prostatatumore, Mammatumore

Die interstitielle Brachytherapie kommt unter anderem bei der Behandlung von Mammakarzinomen und deren Rezidiven zum Einsatz.

3.1 Interstitielle Brachytherapie

Bei der interstitiellen Brachytherapie unterscheidet man zwei Formen: die permanente und die temporäre Implantation von Strahlungsquellen. Für die permanente Implantation werden Radionuklide mit geringer Reichweite, vergleichsweise geringer Aktivität und kurzer Halbwertszeit verwendet. Die

Strahlungsquelle bleibt bei dieser Form der interstitiellen Brachytherapie dauerhaft im Körper des Patienten, d.h. auch nach Abklingen der Radioaktivität. Die permanente Implantation findet vor allem in der Therapie von Prostatakarzinomen Anwendung (Reiser et al. 2017).

Für die temporäre Implantation werden Strahler mit langer Halbwertszeit (aus wirtschaftlichen Gründen) und hoher Aktivität eingesetzt. Im Afterloadingverfahren wird die Strahlenquelle nur bis zum Erreichen der festgesetzten Dosis im Gewebe belassen. Die Einbringung der Strahlenquelle kann manuell oder durch Afterloadinggeräte erfolgen, wobei die manuelle Einbringung ein heute kaum noch praktiziertes Verfahren darstellt (Reiser et al. 2017).

3.2 Planung und Ablauf der interstitiellen Brachytherapie

Zunächst wird abhängig vom Tumor und dem Gewebe, welches den Tumor umgibt, ein Plan zur idealen Platzierung der Applikatoren erstellt. Im Rahmen der Tumorresektion in Allgemeinnarkose werden anschließend strahlungsinaktive Applikatoren (Schläuche, Tubes) in der zu behandelnden Region platziert (Strnad, Pötter, Kovács 2010). Hierbei ist darauf zu achten, dass die Schläuche exakt parallel zueinander liegen, um später eine gute Dosisverteilung zu erreichen. Zwischen den Applikatoren sollte etwa ein Abstand von 12 mm (8-16 mm) liegen.



Abbildung 2

Operative Applikatoreinbringung



Abbildung 3

Anschließend wird ihre richtige Lage radiologisch kontrolliert. Bei korrekt platziertem Sitz erfolgt die Fixierung der Applikatoren mit Einzelnähten (Kauffmann et al. 2006; Kovács 2013).

Auf Grundlage der Position sowie des gewünschten Zielvolumens wird im Anschluss ein Bestrahlungsplan mittels CT und einer Bestrahlungsplanungssoftware entwickelt. Dabei werden eine 3D-Rekonstruktion von der Anatomie des Patienten und der Applikatoren sowie die individuelle Dosisverteilung erstellt. In dem Bestrahlungsplan werden die Haltepunkte und die Aufenthaltsdauer der Strahlenquelle festgelegt (Kauffmann et al. 2006; Kovács 2013).

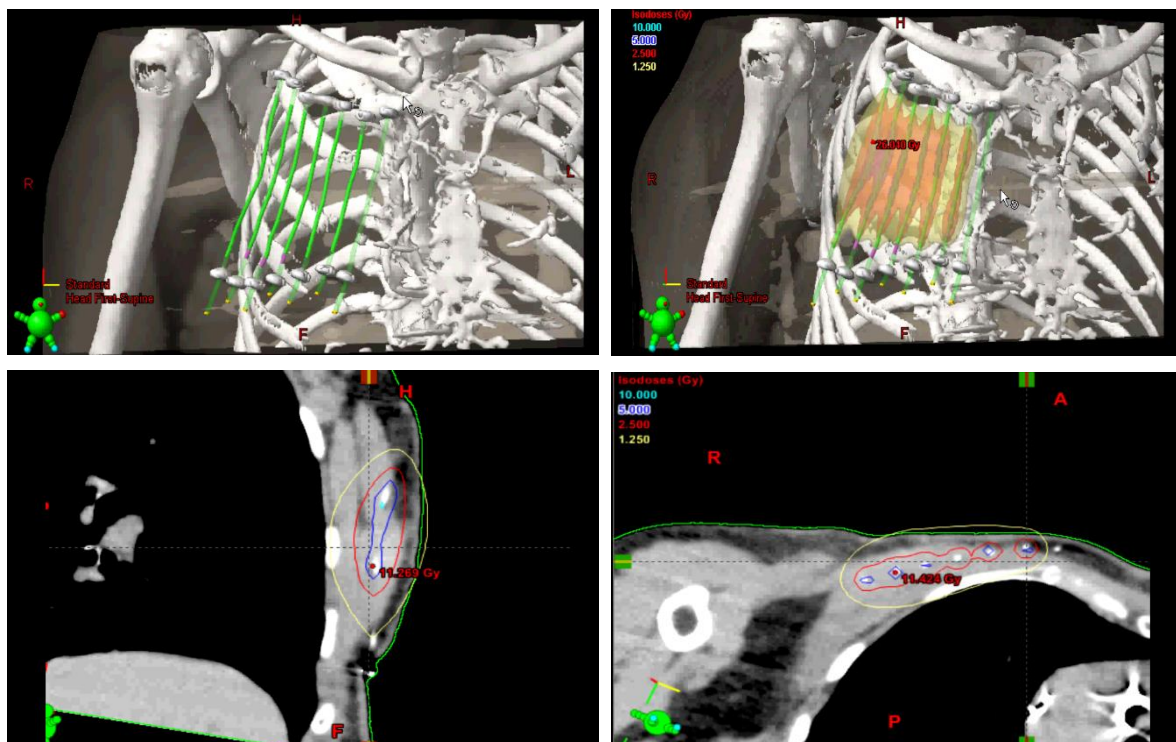


Abbildung 4 Bestrahlungsplanungssoftware

Sobald der Bestrahlungsplan feststeht, kann mit der Brachytherapie begonnen werden. Das Afterloadinggerät bringt die radioaktiven Strahlungsquellen in den Applikatoren computergestützt in Position (automatisches Afterloading). Der Strahler führt daraufhin Bewegungen zu den zuvor bestimmten Positionen durch. Die Genauigkeit der Strahlerposition wird mittels Messgeräts mit Millimeterraster sowie einer Bildgebung kontrolliert, um sicherzustellen, dass der Dosiswert dem vorberechneten Dosiswert entspricht. Die strahlende Quelle verbleibt im Applikator, bis die indizierte Dosis erreicht ist (Strnad, Pötter, Kovács 2010; Kauffmann et al. 2006).



Abbildung 5
HDR Afterloadinggerät

Die Dosis bei der Rezidivbestrahlung beträgt 2 x 2,5-3,0 Gy täglich. Zwischen den Bestrahlungen liegen mindestens 6 Stunden. Die Gesamtdosis variiert je nach individueller Situation zwischen 10 und 40 Gy. Die Behandlungsdauer liegt abhängig von der verordneten Gesamtdosis und der Kombination mit externer Bestrahlung zwischen 3 und 49 Tagen (Kovács 2013).

Als emittierender Strahler der HDR-Brachytherapie dient beim Afterloading meist Iridium-192, ein kombinierter Beta-Gamma-Strahler. Eine Edelmethallehülle verhindert dabei eine Überdosierung der Umgebung der Strahleroberfläche (Strnad, Pötter, Kovács 2010). In der Regel wird die Bestrahlung zweimal täglich durchgeführt, wodurch der Therapiezeitraum reduziert werden kann (Gabani et al. 2018).

Bei den Dosisleistungsbereichen der Brachytherapie unterscheidet man zwischen LDR-, MDR- und HDR-Brachytherapie. Von LDR (Low Dose Rate) spricht man bei einer Dosisleistung des Strahlers von 0,4-2,0 Gy pro Stunde. Ein Beispiel für die LDR-Brachytherapie stellt die permanente Seed-Implantation beim Prostatakarzinom dar. Die MDR (Medium Dose Rate) liegt im Bereich von 2-12 Gy pro Stunde. Die HDR (High Dose Rate) wird mit einer Dosisleistung von > 12 Gy pro Stunde meistens im Afterloadingverfahren verwendet. Zu der HDR-Therapie zählt man auch das PDR-Verfahren (Pulsed Dose Rate). Hierbei werden die Strahlungsquellen stündlich appliziert und wird ein Impuls mit ca. 0,5-1,0 Gy verabreicht (Hiddemann et al. 2013; Kauffmann et al. 2006).

Die interstitielle Brachytherapie beim rezidivierten Mammakarzinom kann sowohl alleine postoperativ („single modality“), als Alternative zur perkutanen Strahlentherapie, als auch zur lokalen Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbetts nach BET und perkutaner Strahlentherapie angeboten werden (Strnad, Pötter, Kovács 2010).

3.3 Dose Nonuniformity Ratio (DNR)

Im Unterschied zur Teletherapie treten bei der Dosisverteilung der Brachytherapie starke Schwankungen auf. In direkter Nähe der Strahlungsquelle findet sich eine höhere Strahlendosis, ein steiler Dosisgradient führt zu geringeren Dosen in der weiteren Umgebung. Die ideale Dosisverteilung soll das Zielvolumen abdecken und gleichzeitig sogenannte „hot spots“ vermeiden. Letzteres wird durch eine möglichst hohe Homogenität der Strahlendosisverteilung erreicht. Eine relativ homogene Dosisverteilung kann durch eine regelmäßige geometrische Verteilung der Strahlungsquellen erzielt werden (Major et al. 2011; Montemaggi et al. 2016).

Mit Dosis-Volumen-Histogrammen, die in den Planungssystemen erstellt werden können, lassen sich unter anderem Qualitätsindizes wie die Dose Nonuniformity Ratio (DNR) errechnen. Sie wurde zur besseren Beurteilung der Dosisuniformität von interstitiellen Implantaten eingeführt. Je geringer die DNR ist, desto gleichförmiger ist die Verteilung der Strahlendosis. Sie ist definiert als:

$$DNR = \frac{V(D_{HD_{150}})}{V(D_{ref})}$$

Dabei stellt $V(D_{ref})$ das Volumen dar, welches von der festgelegten Referenzisodose erreicht wird, während $V(D_{HD_{150}})$ das Volumen angibt, welches mindestens 150% der Referenzisodose erhält. Der akzeptierte Bereich für Brustimplantationen liegt bei DNR-Werten zwischen 0,2 und 0,35 (Montemaggi et al. 2016; Strnad, Pötter, Kovács 2010).

$$D_{ref} = 85\% * D_{BASm}$$

Die Referenzisodose D_{ref} entspricht 85% der mittleren Basaldosis D_{BASm} . Diese wird bestimmt, indem in der Zentralebene einzelne Basaldosiswerte in der Mitte der Strahlungsquellenanordnung gemessen werden und aus diesen Werten der Mittelwert bestimmt wird (Strnad, Pötter, Kovács 2010).

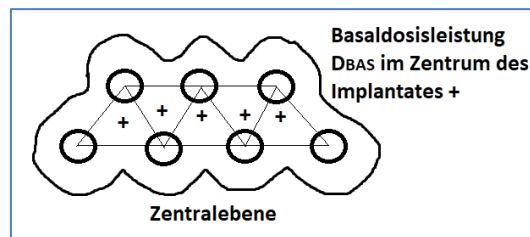


Abbildung 6 (nach Strnad, Pötter, Kovács 2010)
Basaldosisleistung

3.4 Indikationen und Kontraindikationen

Es bestehen verschiedene Indikationen für eine Brachytherapie. Eine alleinige brachytherapeutische Behandlung ist bei kleinen lokalisierten Tumoren wie beispielsweise einem Prostatakarzinom möglich. Eine Kombination mit Teletherapie wird z.B. bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen angewandt. Dabei wird die Brachytherapie in den meisten Fällen als Boost appliziert. Die Kombination von Tele- und Brachytherapie kann auch palliativ eingesetzt werden, um die Zeit der strahlentherapeutischen Behandlung zu reduzieren. Ein weiterer Einsatzbereich der Brachytherapie ist die Rezidivbehandlung in vorbestrahlten Bereichen (z.B. Thoraxwandrezidive) (Hiddemann et al. 2013).

In der Strahlentherapie des UKSH Lübeck wird die Indikation zur interstitiellen Brachytherapie der Thoraxwand gestellt, wenn ein R1- oder R2-Resektionsstatus des Thoraxwandrezidivs vorliegt oder das Rezidiv im früheren Bestrahlungsfeld liegt. Teletherapie wird zur lokalen Dosisaufsättigung angewandt, wenn der Tumor tief liegt oder die Brust des Patienten sehr groß ist (Kovács 2013).

Die Durchführung einer interstitiellen Brachytherapie im UKSH Lübeck ist kontraindiziert, wenn der Weichteilmantel über den Rippen weniger als 1 cm oder die Vorbestrahlung mehr als 70 Gy mit wenig Zeitintervall zum Rezidiv beträgt. Gegen eine alleinige interstitielle Brachytherapie der Thoraxwand sprechen zudem diffus infiltrierende Tumore oder Tumore, die größer als 10 cm sind (Kovács 2013).

3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Die möglichen Nebenwirkungen einer Brachytherapie sind den Nebenwirkungen einer Teletherapie sehr ähnlich (Fieler 1997; Wobb et al. 2015). Sie variieren je nach Bestrahlungslokalisation und lassen sich in Akut- und Spätfolgen einteilen.

Als akute Strahlenschäden werden Veränderungen bezeichnet, die innerhalb der ersten 90 Tage nach der Strahlentherapie auftreten. Sie sind abhängig von der Strahlendosis und -art. Zu den akuten Nebenwirkungen gehören unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Hautrötung, Hautschuppung und Epidermolyse (Schoppe 2014).

Zu den Spätschäden einer Brachytherapie werden Auffälligkeiten gezählt, die 3 Monate nach der Bestrahlung auftreten. Beobachtete Veränderungen umfassen Gewebsatrophien, -degenerationen, -nekrosen und -fibrosen (Schoppe 2014). Lymphödeme, Fatigue, Schwellungen, Teleangiektasien, Hyperpigmentation, und Ulzerationen können ebenfalls auftreten (Wobb et al. 2015).

Eingeteilt werden die Strahlenschäden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dabei wird zwischen fünf Schweregraden unterschieden (Grad 1 – gering, Grad 2 – mäßig, Grad 3 – schwer, Grad 4 – lebensbedrohlich, Grad 5 – Tod im Zusammenhang mit Nebenwirkung) (U.S. Department of health and human services 2010).

Auch die Infektionsraten nach Brachytherapie und nach Teletherapie sind ähnlich. Sie liegen bei etwa 1-3% (Wobb et al. 2015; Serkies et al. 2016; Cambeiro et al. 2016).

4 Fragestellung

Wie eingangs dargelegt, ist die Erkrankung am Mammakarzinom bei Frauen in Deutschland sowie international häufig und daher von großem epidemiologischem und gesellschaftlichem Interesse. Im weiteren Krankheitsverlauf sind Rezidive gehäuft. In den vergangenen Jahren hat in der Diagnostik und der Therapie eine große Weiterentwicklung stattgefunden, sodass beim Festlegen einer geeigneten Therapie aus einer Vielzahl an Möglichkeiten gewählt werden kann. Die Therapie mittels Brachytherapie hat in den letzten Jahren enorm an Stellenwert in der strahlentherapeutischen Behandlung von Mammakarzinomen und deren Rezidiven zugenommen (Skowronek 2017).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, im Rahmen einer Kollaboration der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck und Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim, das Gesamtüberleben sowie die Rezidivfreiheit an einem Kollektiv von Patienten nach der Behandlung von Mammakarzinomrezidiven mittels interstitieller Brachytherapie zu analysieren. Ein weiterer wichtiger Punkt ist außerdem die Frage nach signifikanten Einflussgrößen im Hinblick auf das Gesamtüberleben und metastasen-/rezidivfreie Überleben.

5 Material und Methodik

5.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Grundlage dieser Dissertation bilden die Daten aus den Krankenakten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck sowie der Klinik für Strahlentherapie der Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim. In diesen beiden Kliniken wurden im Zeitraum vom 01.03.2006 bis 10.11.2014 insgesamt 59 Patienten mit einem Mammakarzinomrezidiv mittels perioperativer Brachytherapie behandelt.

Zur Analyse wurden folgende Parameter erfasst:

- Geburtsdatum
- Datum der Erstdiagnose des Mammakarzinoms
- Datum des Rezidivbefundes
- Gesamtstrahlenbelastung vor Rezidivdiagnose
- Lokalisation des Rezidivs
- OP-Datum des Ersttumors
- TNM-Status des Ersttumors
- Grading des Ersttumors
- L-Status, V-Status und R-Status des Ersttumors
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Ersttumors
- Her2-Status des Ersttumors
- Operative Therapie des Ersttumors (BET/Mastektomie)
- OP-Datum des Rezidivs
- Pathologie des Rezidivs
- TNM-Status des Rezidivs
- Grading des Rezidivs
- L-Status, V-Status und R-Status des Rezidivs
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs
- Her2-Status des Rezidivs
- Wachstumsfraktion, Ki-67-positive Zellkerne in % des Rezidivs
- Therapie des Rezidivs
- Datum der Brachytherapie des Rezidivs
- Gesamt-Brachytherapiedosis für Rezidivbehandlung (Gy)

- Fraktionierung in Gy
- Dose Nonuniformity Ratio
- Datum des letzten Follow-ups
- Status zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups
- Rezidiv/ Metastase im Follow-up?
- Datum der erneuten Rezidiv- / Metastasendiagnose
- Datum des Todes

In der Auswertung berücksichtigt wurden nur diejenigen Patienten, die folgende Einschlusskriterien aufwiesen:

- Voroperiert
- Rezidiv im Bereich der ipsilateralen Seite
- Mindestens 2 Monate Abstand zwischen Primärtherapie und Auftreten eines Rezidivs

Aus der Analyse wurden Patienten ausgeschlossen, wenn es zu einem Abbruch der Therapie kam (n = 1) oder keine Nachbeobachtungsinformationen vorlagen (n = 6).

5.2 Ablauf der Datenerhebung

Vor Beginn der Datenerhebung wurde die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck über das geplante Vorhaben informiert. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wurde durch die Kommission nicht für notwendig erachtet.

Zu Anfang der Datenerfassung wurden alle relevanten Daten aus den Akten zunächst in eine Excel-Datei übertragen. Lagen keine aktuellen Daten einer Nachbetreuung vor, wurden die Patienten oder deren betreuende Ärzte schriftlich kontaktiert. Dabei diente ein Fragebogen (siehe Kapitel „Anschreiben und Fragebogen“) der Vervollständigung und Aktualisierung der Datensätze.

5.3 Statistik

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010. Zur Auswertung wurden die erhobenen Daten in das Statistikprogramm SPSS in der Version 23.0 überführt.

Die Patientenfälle wurden in Hinsicht auf das rezidiv- bzw. metastasenfremde Überleben und die Gesamtüberlebenszeit analysiert. Dieses wurde nach der Methode von Kaplan und Meier ermittelt.

Als Gesamtüberleben wurde die Zeit zwischen Diagnosestellung des Rezidivs des Mammakarzinoms und dem Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache, bezeichnet. Das rezidivfreie Überleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Rezidivexstirpation mit Applikatoreneinbringung für die brachytherapeutische Therapie und der Diagnosestellung eines Rezidivs oder einer Metastase. Zweitkarzinome wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei Datumsangaben, die lediglich das Jahr angaben, wurde vom 1. Januar des jeweiligen Jahres ausgegangen.

Des Weiteren wurden der Einfluss definierter Variablen auf das rezidivfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit untersucht.

Zur Feststellung signifikanter Unterschiede zwischen verschiedenen Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen Subgruppen diente der Log-Rank-Test (Toutenburg und Heumann 2008). Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $p = 5\%$ angenommen.

Zur Unterstützung bei der Auswertung der Daten wurde die biometrische Beratung des Instituts für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck in Anspruch genommen.

6 Ergebnisse

6.1 Patientenkollektiv und Tumorcharakteristika

6.1.1 Altersverteilung der Patienten

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms betrug das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs 50,9 Jahre. Das Alter variierte von 30 bis 74 Jahren. Die Standardabweichung betrug $s = 10,8$ Jahre und der Median 49 Jahre.

Bei Rezidivdiagnose lag das durchschnittliche Alter bei 61,9 Jahren, wobei der jüngste Patient 40, der älteste Patient 84 Jahre alt war. Der Median lag bei 63 Jahren und die Standardabweichung bei $s = 11,5$ Jahre.

6.1.2 Menopausenstatus der Patienten

Die Menopause beginnt bei europäischen Frauen durchschnittlich im Alter von 51 Jahren (Daan und Fauser 2015; Davis et al. 2015). Die Patienten wurden daher anhand ihres Alters in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Patienten im Alter von mindestens 51 Jahren wurden dem peri- bzw. postmenopausalen Alter zugeordnet. Als prämenopausal wurden Patienten eingestuft, die 50 Jahre und jünger waren. Aus der Einteilung ausgeschlossen wurde ein männlicher Patient (1,9%).

Nach dieser Einteilung waren 27 Patienten (51,9%) zum Zeitpunkt der Primärdiagnose prämenopausal und 24 Patienten (46,2%) befanden sich in der Peri-/Postmenopause.

Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose waren 12 Patienten (23,1%) prämenopausal. 39 Patienten (75%) befanden sich in peri- bzw. postmenopausalem Alter.

6.1.3 Zeit vom Primärtumor bis zur Rezidivkrankung

Im Mittel lagen zwischen dem Zeitpunkt der Primärdiagnose des Mammakarzinoms bis zur Rezidivdiagnose, welches mittels Brachytherapie behandelt wurde, 131,66 Monate. Dabei war der kürzeste Zeitraum 3 Monate lang. Der längste betrug 475,4 Monate. Der Median lag bei 123,0 Monaten. Die Standardabweichung wurde als $s = 113,01$ ermittelt.

6.1.4 Tumorklassifikation

Bei Diagnose des primären Mammakarzinoms lag bei 12 Patienten (23,1%) ein T1-Status, bei 21 Patienten (40,4%) ein T2-Status, bei 6 Patienten (11,5%) ein T3-Status und bei 4 Patienten (7,7%) ein T4-Status vor. Für 9 Patienten (17,3%) konnte der T-Status bei Erstdiagnose nicht ausfindig gemacht werden.

Der Lymphknotenstatus betrug bei Erstdiagnose bei 23 Patienten (44,2%) N0, bei 17 Patienten (32,7%) N1, bei 3 Patienten (5,8%) N2 und für einen Patienten (1,9%) N3. Bei 8 Patienten (15,4%) lag keine Angabe zum Lymphknotenstatus vor.

Fernmetastasen konnten bei Erstdiagnose bei 3 Patienten (5,8%) diagnostiziert werden. 33 Patienten (63,5%) wiesen einen M0-Status auf. 16-mal (30,8%) lagen keine Angaben diesbezüglich vor.

Hinsichtlich des L- und V-Status des Primärtumors fehlten größtenteils Daten (in 71,2% bzw. 73,1% der Fälle). Ein Lymphgefäßeinbruch konnte bei 9 Patienten (17,3%) ausgeschlossen und für 6 Patienten (11,5%) festgestellt werden. Bei einem Patienten (1,9%) lag ein Einbruch in das Gefäßsystem vor, bei 13 Patienten (25%) ein V0-Status.

Ein R0-Status bestand bei 20 Patienten (38,5%) nach Ersttumorexstirpation. 1 Patient (1,9%) wies einen R1-Status auf. Für 31 Patienten (59,6%) konnten den Akten keine Daten zum Resektionsstatus entnommen werden.

Beim Staging des Rezidivs nach der TNM-Klassifikation zeigten 16 Patienten (30,8%) das pT-Stadium pT1, 7 Patienten (13,5%) einen pT2-Status, 4 Patienten (7,7%) einen pT3-Status und 7 Patienten (13,5%) einen pT4-Status. Bei 18 Patienten (34,6%) fehlte in den Unterlagen das Tumorstadium.

Bezüglich des Lymphknotenstatus wiesen 2 Patienten (3,8%) die Klassifikation pN0, 13 Patienten (25%) pN1 und 2 Patienten (3,8%) pN2 auf. 1 Patient (1,9%) hatte den Status pN3. Die Angabe des Lymphknotenstatus fehlte bei 34 Patienten (65,4%).

Bei Rezidivdiagnose lagen bei den meisten Patienten keine Metastasen vor. 14 Patienten (26,9%) hatten einen pM0-Status. Bei 8 Patienten (15,4%) lag ein M1-Status vor. Bei 30 Patienten (57,7%) fehlte die Angabe für den Metastasenbefund.

Ein Einbruch in das Lymphgefäß lag bei Rezidivexstriktion bei 13 Patienten (25%) vor. Dies wurde bei 12 Patienten (23,1%) ausgeschlossen. Insgesamt fehlten jedoch in den meisten Fällen (27 Patienten, 51,9%) Angaben hinsichtlich eines Befalls des Lymphgefäßsystems.

Bei 6 Patienten (11,5%) war zum Zeitpunkt der Rezidivoperation der Tumor bereits in die Venen eingebrochen. Bei 19 Patienten (36,5%) stellten sich die Venen tumorfrei dar (V0). Auch hier fehlte in 51,9% (27 Fälle) Aussagen zum Venenbefall.

Der Resektionsstatus betrug bei 16 Patienten (30,8%) R0. In ebenfalls 30,8% der Fälle (16 Patienten) lag ein R1-Status vor. Nur bei einem Patienten (1,9%) zeigte sich ein R2-Resektionsstatus. Bei 19 Patienten (36,5%) fehlten Angaben über den R-Status.

6.1.5 Pathologie

Für 10 Ersttumore (19,2%) fanden sich keine Daten zur Histopathologie. Der Großteil der Tumore (55,8%) war vom invasiv duktalem Typ/NST. 10 Tumore (19,2%) waren invasiv lobular und 3 Tumore (5,8%) anders invasiv.

In der Pathologie des Rezidivs ließ sich bei 34 Patienten (65,4%) ein invasiv duktales Tumor nachweisen, während sich 6 Tumore (11,5%) als invasiv lobular darstellten. 3 weitere Tumore (5,8%) zeigten sich anders invasiv. Für 9 der Rezidivtumore (17,3%) liegen keine Pathologieangaben vor.

6.1.6 Tumorgrading

Die Primärtumore wurden in 3 Fällen (5,8%) als G1, in 21 Fällen (40,4%) als G2 und in 13 Fällen (25%) als G3 eingestuft. Für 15 Tumore (28,8%) fehlten Daten zum Grading.

Histopathologisch wies ein Rezidivpatient (1,9%) einen hochgradig differenzierten Tumor (G1) auf. 25 (48,1%) der Tumore waren mäßiggradig (G2) und 16 (30,8%) geringgradig differenziert (G3). Für 10 Patienten (19,2%) lagen keine Angaben zum Differenzierungsgrad vor.

6.1.7 Hormonrezeptorstatus

Bei Primärdiagnose des Mammakarzinoms ließ sich in 26 Fällen (50%) ein positiver und in 11 Fällen (21,2%) ein negativer Östrogenrezeptor nachweisen. 24 Tumore (46,2%) waren progesteronrezeptorpositiv, 13 Tumore (25%) progesteronrezeptornegativ. In 15 Fällen (28,8%) wurde weder zum Östrogenrezeptorstatus noch zum Progesteronrezeptorstatus eine Angabe gemacht.

Der Östrogenrezeptor zeigte sich bei 35 Patienten (67,3%) positiv und bei 13 Patienten (25%) negativ. Ähnliche Ergebnisse ließen sich beim Progesteronrezeptor ermitteln. Hier waren 36 Patienten (69,2%) rezeptorpositiv, während sich 12 Patienten (23,1%) rezeptornegativ darstellten. Sowohl zum Östrogenrezeptor als auch zum Progesteronrezeptor bei Rezidivdiagnose fehlen für 4 Patienten (7,7%) Angaben.

6.1.8 Her2/neu und Wachstumsfraktion

Der Her2/neu-Status des primären Mammakarzinoms war für 11 Tumore (21,2%) negativ. 9 Tumore (17,3%) waren einfach-positiv, 2 Tumore (3,8%) doppelt-positiv und 4 Tumore (7,7%) tripel-positiv. Für die Hälfte der Tumore (50%) lagen keine Angaben vor.

Da es sich bei dem Ki-67-Antigen um eine relativ neue Entwicklung in der Pathologie des Mammakarzinoms handelt, wurde diese Bestimmung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose nicht durchgeführt. Somit liegen hierzu keine Daten vor.

Der Her2/neu-Status der Rezidive des Mammakarzinoms war in 34,6% der Fälle (18 Patienten) negativ. Einfach-positiv stellten sich 19 Tumore (36,5%) dar. 4 Tumore (7,7%) wurden als doppelt-positiv eingestuft. Ein tripel-positiver Her2/neu-Status lag bei 7 Patienten (13,5%) vor. In 7,7% (4 Patienten) existieren keine Angaben hierzu.

Der Proliferationsmarker Ki-67-Antigen färbte im Durchschnitt 30,5% der Zellen an. Die Werte lagen zwischen 5% und 80%. Der Median belief sich auf 20%. Eine Standardabweichung von $s = 22,8$ wurde ermittelt. Zu 21 Tumoren (40,4%) fehlten die Daten zu einer Anfärbung mittels Ki-67-Antigen.

6.1.9 Operative Therapie des Ersttumors

Die operative Therapie des Primärtumors erfolgte bei 29 Patienten (55,8%) als Mastektomie, während 18 (34,6%) brusterhaltend behandelt wurden. Zu 5 Patienten (9,6%) liegen über die primäre operative Therapie keine Informationen vor.

6.1.10 Rezidivtherapie

27 Patienten (51,9%) erhielten zusätzlich eine Hormontherapie, 17 Patienten (32,7%) bekamen keine. Zu 8 Patienten (15,4%) liegen keine Angaben vor.

Eine Chemotherapie wurde bei 17 Patienten (32,7%) durchgeführt, bei 23 Patienten (44,2%) wurde darauf verzichtet. Für 12 Patienten (23,1%) existieren keine Angaben über eine eventuelle Chemotherapie.

7 Patienten (13,5%) wurden zusätzlich mit Trastuzumab therapiert. 27 Patienten (51,9%) erhielten diese Therapie nicht. Bei 18 Patienten (34,6%) liegen hierzu keine Informationen vor.

Alle Rezidive des Mammakarzinoms wurden nach der Tumorexstirpation mittels interstitieller Brachytherapie behandelt. Die Gesamtdosis der durchgeführten Brachytherapie variierte dabei von 10 Gy bis 35 Gy. Im Mittel wurden 25,9 Gy verabreicht. Der Median lag bei 30 Gy. Die Standardabweichung betrug $s = 6,71$ Gy.

Die Strahlendosis wurde in der Regel (94,2%) in 2,5 Gy fraktioniert. Lediglich 3 Patienten erhielten eine andere Fraktionierung. 2 Patienten (3,8%) bekamen die Dosis in 4,0 Gy und 1 Patient (1,9%) in 3,4 Gy fraktioniert.

Die HDR-Bestrahlung erfolgte für 44 Patienten (84,6%) zweimal täglich. In der Regel wurde die Bestrahlung an 5 Tagen der Woche durchgeführt. 2 Patienten (3,8%) erhielten die Brachytherapie an 6 Tagen der Woche. Für 8 Patienten (15,4%) liegen zum Bestrahlungsplan keine Informationen vor.

6.1.11 DNR

Die DNR betrug bei der interstitiellen Brachytherapie durchschnittlich 0,31, wobei das Minimum bei 0,21 und das Maximum bei 0,42 liegt. Der Median betrug 0,32. Die Standardabweichung wurde als $s = 0,05$ ermittelt. Zu 24 Patienten lagen keine Informationen über die DNR vor.

6.1.12 Gesamtstrahlenbelastung vor Brachytherapie

Im Rahmen der Behandlung des Primärtumors hatten 40 Patienten (76,9%) eine Radiotherapie erhalten. Bei 6 Tumoren (11,5%) wurde darauf verzichtet. Bei 6 Patienten (11,5%) liegen keine Angaben vor.

Die Gesamtstrahlenbelastung des Thorax vor der Brachytherapie betrug im Mittel 58,8 Gy (%). Dabei lag das Minimum bei 0 Gy und das Maximum bei 180 Gy. Die Standardabweichung war $s = 35,6$ Gy. Die mediane Gesamtstrahlenbelastung betrug 56 Gy.

6.1.13 Lokalisation des Rezidivs

In 69,2% der Fälle (36 Patienten) lag ein lokales Rezidiv, ein Thoraxwandrezidiv, vor. Bei 16 Patienten (30,8%) hingegen wurde ein regionäres Rezidiv diagnostiziert. Dieses war meistens (bei 12 Patienten) axillär lokalisiert.

6.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 30,5 Monate. Er variierte von 1,07 Monaten bis 114,8 Monate. Der Median lag hierbei bei 30,5 Monaten. Die Standardabweichung war $s = 28,4$.

6.3 Rezidive und Metastasierung

Im Beobachtungszeitraum wurde bei 12 Patienten (23,1%) ein erneutes Rezidiv des Mammakarzinoms diagnostiziert. Bei 2 weiteren Patienten (3,8%) bestand zum Zeitpunkt der Nachbefragung der Verdacht auf ein erneutes Rezidiv. Durchschnittlich erfolgte die Diagnose 22,4 Monate nach der Brachytherapie. Der kürzeste rezidivfreie Zeitraum vor der Rezidivdiagnose betrug 7 Monate, der längste 57,6 Monate. Der Median wurde bei 15,9 Monaten ermittelt. Die Standardabweichung lag bei $s = 17,7$. Bei 4 der 12 erneut rezidierten Tumore konnte kein Diagnosedatum ermittelt werden. 37 Patienten (71,2%) blieben im Nachbeobachtungszeitraum ohne erneute Rezidivdiagnose. Für einen Patienten (1,9%) fehlen die Angaben zu einer erneuten Rezidivkrankung.

Bei 17 Patienten (32,7%) wurde eine Metastasierung im Beobachtungszeitraum festgestellt. Bei 2 Patienten (3,8%) wurde der Verdacht auf neue Metastasen geäußert. Die Diagnose wurde durchschnittlich nach 11,4 Monaten gestellt. Das kürzeste Intervall nach Brachytherapie betrug 0,6 Monate, das längste 36,1 Monate. Der Median bezifferte sich auf 6,0 Monate. Die Standardabweichung lag bei $s = 12,7$. Für 7 der 17 metastasierten Tumore liegt kein Diagnosedatum vor. 33 Patienten (63,5%) zeigten keine neuen Metastasen im Follow-up-Zeitraum.

6.4 Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben

Es folgt die Untersuchung des Einflusses und einer möglichen Korrelation der zuvor genannten Variablen auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Dazu wurden das Auftreten eines erneuten Rezidivs oder eine Metastasierung als Ereignis definiert.

Insgesamt traten innerhalb des Beobachtungszeitraums bei 21 Patienten (40,4%) Ereignisse entsprechend einem erneuten Rezidiv im bestrahlten Bereich oder einer Metastasierung auf. Die Diagnose wurde durchschnittlich nach 15,9 Monaten gestellt. Das kürzeste Intervall nach Brachytherapie betrug 0,6 Monate, das längste 57,6 Monate (s. Abbildung 7). Der Median bezifferte sich auf 8,2 Monate. Die Standardabweichung lag bei $s = 16,6$. Für 6 der 21 rezidierten bzw. metastasierten Tumore liegt kein Diagnosedatum vor.

Zwei weitere Patienten (3,8%) zeigten zum Zeitpunkt des Follow-ups den Verdacht auf ein Rezidiv bzw. Metastasen. Bei 29 Patienten (55,8%) trat keines der Ereignisse ein.

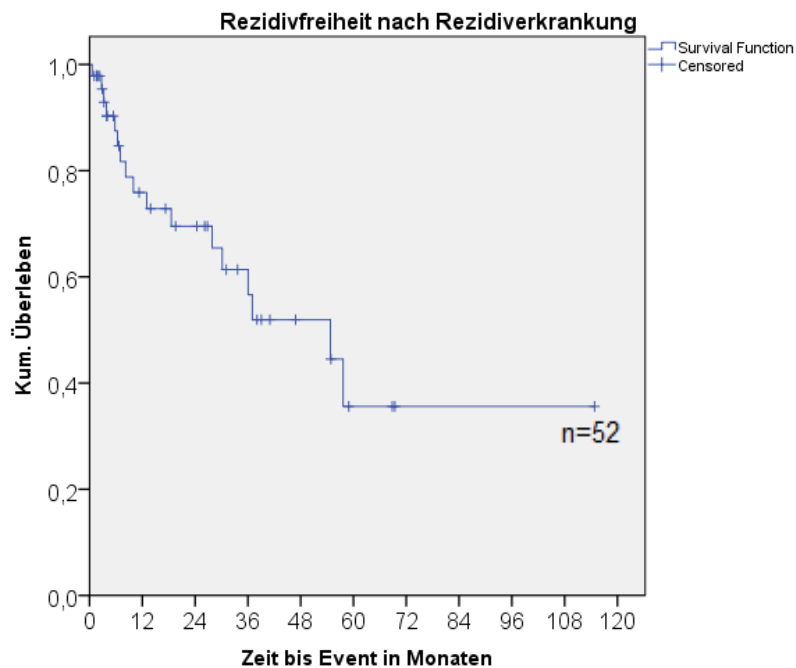


Abbildung 7: Rezidivfreiheit nach Rezidivkrankung

Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 10 Patienten (19,2%). Die Überlebenszeit variierte zwischen 3,23 Monaten und 69,0 Monaten, den genauen Verlauf der Überlebenszeit nach der Rezidivkrankung stellt Abbildung 8 dar. Der Mittelwert lag bei 35,64 Monaten und der Median bei 39,1 Monate. Die Standardabweichung betrug 23,71 Monate. Bei allen Verstorbenen trat der Tod im Zusammenhang eines erneuten Rezidivs im bestrahlten Bereich des Mammakarzinoms ein. Sie verstarben entweder an der Tumorerkrankung selbst oder an deren unmittelbaren Folgen.

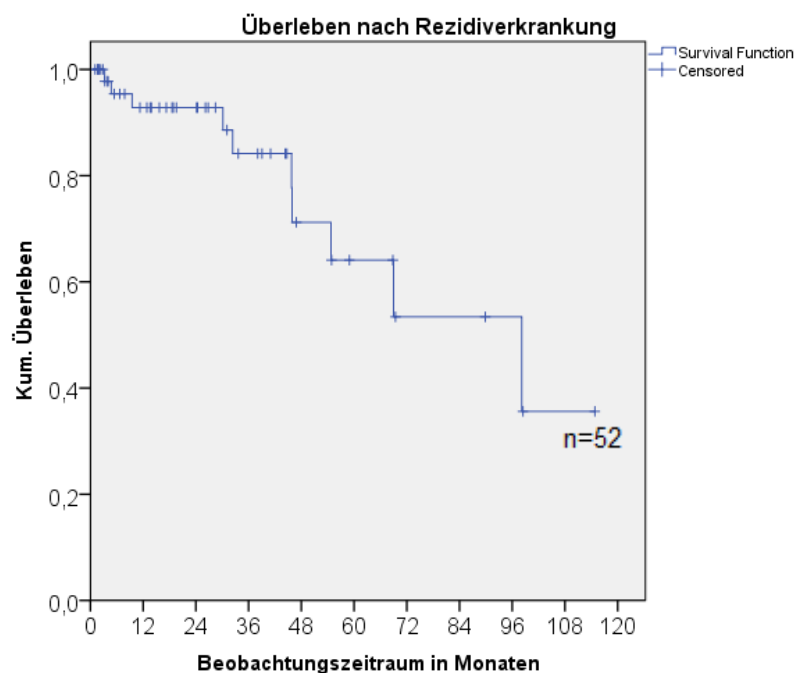


Abbildung 8: Überleben nach Rezidivkrankung

6.4.1 Einfluss des Alters

Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose waren 22 Patienten 60 Jahre alt oder jünger. 30 Patienten waren bereits älter als 60. Wie aus Abbildung 9 herausgeht, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Altersklassen. Im Log-Rank-Test lag die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p = 0,613$. Zu einer Verschiedenheit des rezidivfreien Überlebens ergab der Test ebenfalls ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,103$).

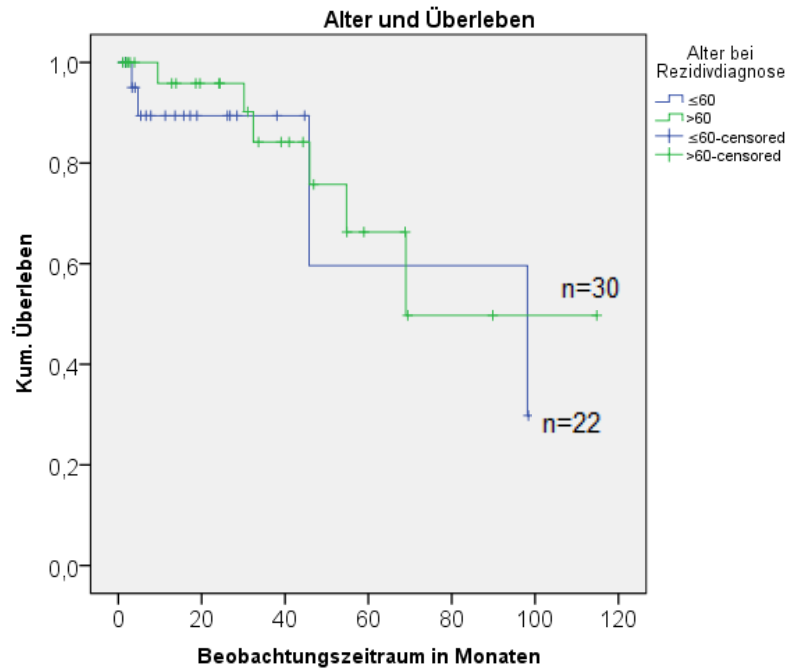


Abbildung 9
Alter und Überleben

Ebenfalls nicht signifikant stellte sich der Einfluss des Alters (Dichotomisierung: bis 49 Jahre und > 49 Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben ($p = 0,238$) oder die Rezidivfreiheit ($p = 0,818$) dar.

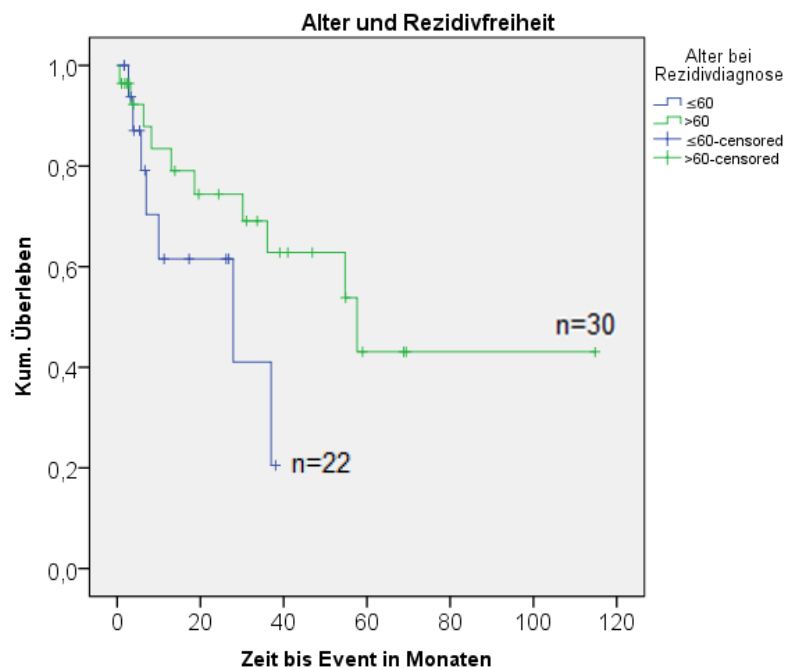


Abbildung 10: Alter und Rezidivfreiheit

6.4.2 Einfluss des Menopausenstatus

12 Patienten unseres Patientenkollektivs befanden sich zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose in der Prämenopause. Postmenopausal waren zu dem Zeitpunkt 39 Patienten.

Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven (Abbildung 11) erwies sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,98$ im Log-Rank-Test als nicht signifikant. Das Kaplan-Meier-Diagramm lässt vermuten, dies liege an lediglich einer der verstorbenen prämenopausalen Patienten. Doch auch eine Auswertung, bei der der betroffene Patient herausgefiltert wurde, blieb ohne Signifikanz ($p = 0,338$).

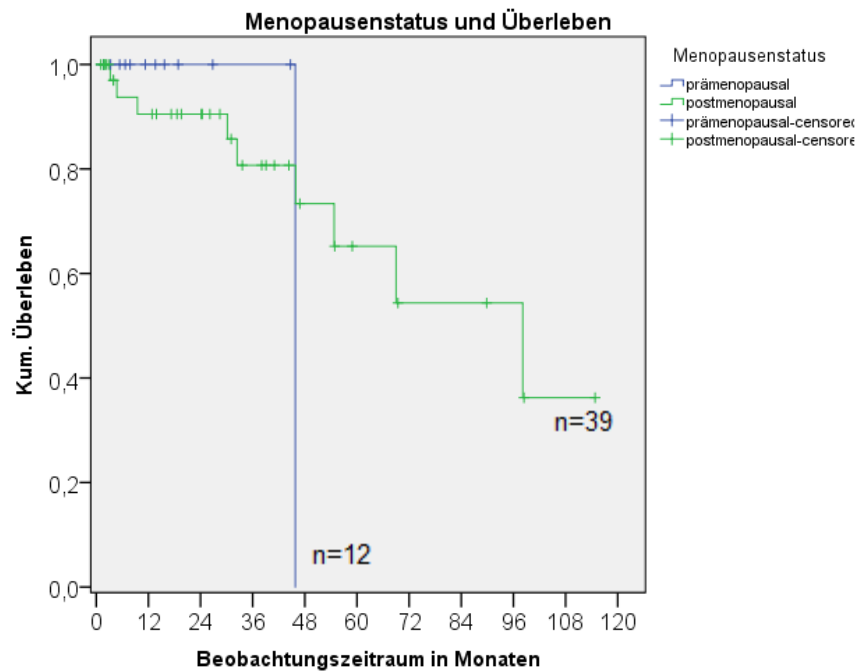


Abbildung 11: Menopausenstatus und Überleben

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,007$ zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben prämenopausaler gegenüber postmenopausalen Rezidiv-Patienten (Abbildung 12). Im Durchschnitt lebten prämenopausale Patienten 13,04 Monate rezidivfrei. Postmenopausale Patienten wiesen eine rezidivfreie Überlebenszeit von durchschnittlich 61,93 Monaten auf.

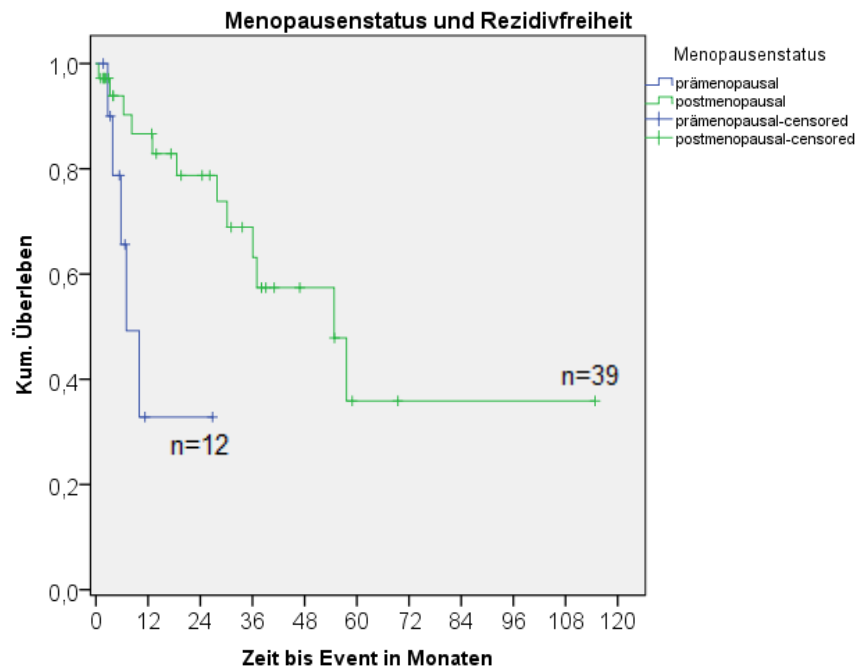


Abbildung 12: Menopausenstatus und Rezidivfreiheit

Mit $p = 0,984$ für den Einfluss auf die Rezidivfreiheit und $p = 0,234$ für den Einfluss auf das Gesamtüberleben war der Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose nicht signifikant.

6.4.3 Einfluss der Zeit von Primärtumor bis Rezidivkrankung

Das Patientenkollektiv wurde zur Evaluierung des Einflusses der Zeit zwischen Primär- und Rezidivdiagnose auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bildeten Patienten, deren Primärdiagnose weniger als 10 Jahre zurücklag ($n = 25$). Bei den Patienten der zweiten Gruppe ($n = 26$) lagen zwischen der Primär- und der Rezidivdiagnose mehr als 10 Jahre.

Im Vergleich der Kurven nach Kaplan- Meier in den Abbildungen 13 und 14 zeigte sich ein Vorteil für die Gruppe der Patienten, deren Primärdiagnose zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose mehr als 10 Jahre zurücklag. Dies gilt sowohl für das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben. Die Patienten, deren Primärdiagnose weniger als 10 Jahre zurücklag, lebten durchschnittlich 55,0 Monate. Patienten, deren Ersttumor vor mehr als 10 Jahren festgestellt worden war, überlebten im Mittel 106,2 Monate. Die Irrtumswahrscheinlichkeit im Log-Rank-Test betrug $p = 0,005$, der Unterschied konnte demnach als signifikant bewiesen werden.

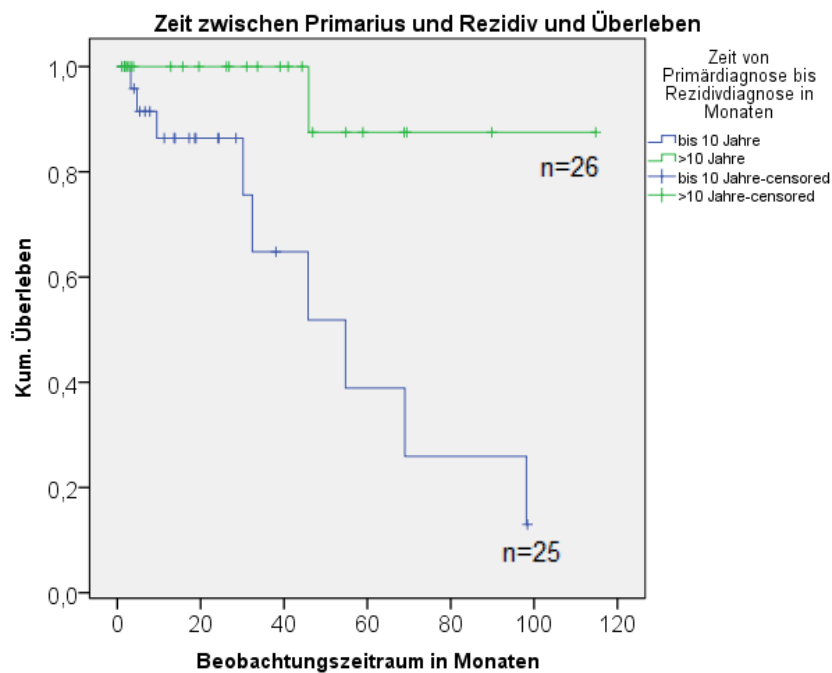


Abbildung 13: Zeit zwischen Primarius und Rezidiv und Überleben

Patienten, deren Primärdiagnose mehr als 10 Jahre zurücklag, wiesen durchschnittlich 91,0 Monate Rezidivfreiheit auf, während Patienten, die ihre Erstdiagnose vor weniger als 10 Jahren erhalten hatten, im Durchschnitt 23,4 Monate rezidivfreies Überleben aufzeichneten (Log Rank $p < 0,001$).

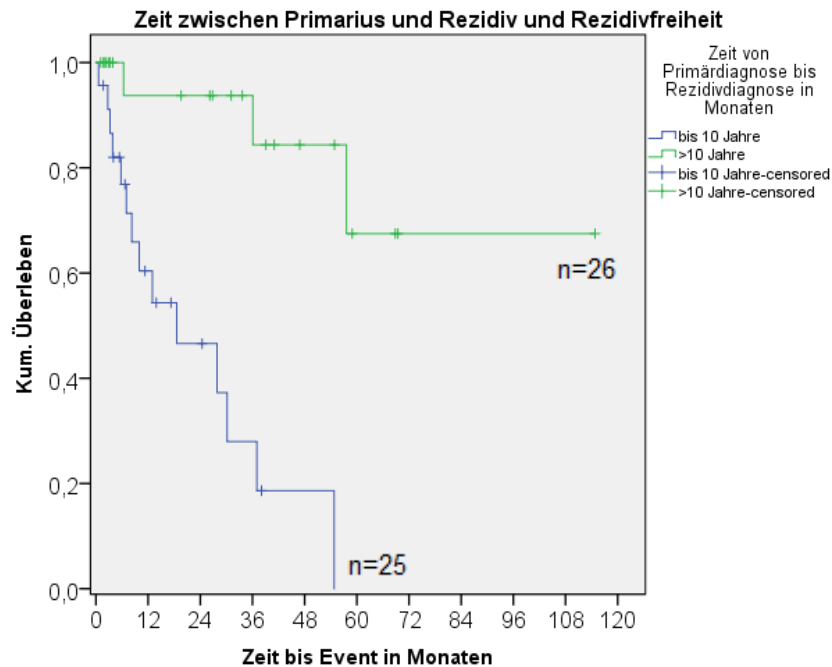


Abbildung 14: Zeit zwischen Primarius und Rezidiv und Rzidivfreiheit

6.4.4 Einfluss der Tumorklassifikation

Bei 16 Patienten betrug die Größe des Mammakarzinomrezidivs weniger als 2 cm (T1-Status). 18 Tumore wurden als T2-T4 klassifiziert. Wie die Abbildungen 15 und 16 verdeutlichen, konnte eine Signifikanz hinsichtlich des Unterschieds im Gesamtleben sowie im rezidivfreien Überleben zwischen den beiden Gruppen nicht festgestellt werden. Der Unterschied im Gesamtleben bzw. im rezidivfreien Überleben stellte sich im Log-Rank-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,12$ bzw. $p = 0,70$ als nicht signifikant dar.

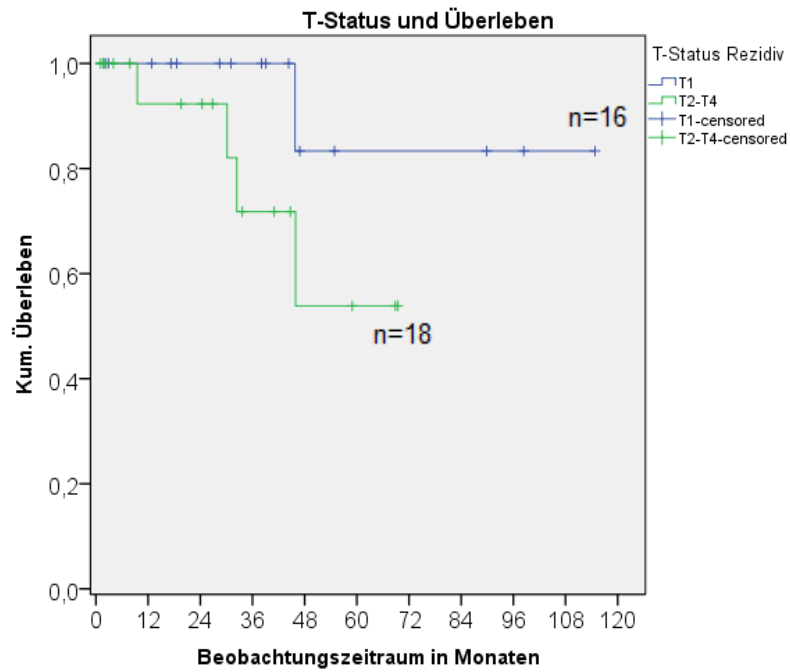


Abbildung 16: T-Status und Überleben

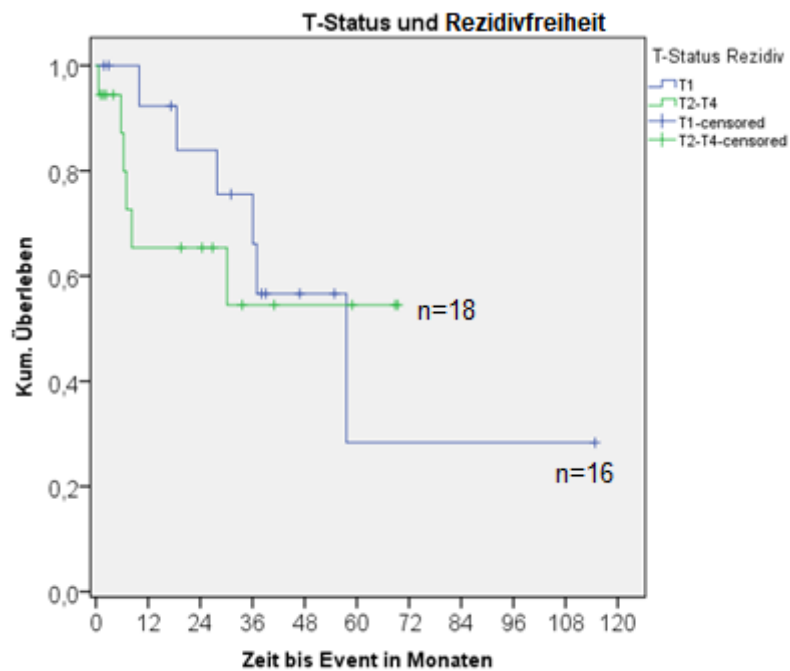


Abbildung 15: T-Status und Rezidivfreiheit

Der Einfluss des T-Status des Primärtumors auf das Gesamtüberleben ($p = 0,76$) und das rezidivfreie Überleben ($p = 0,539$) erwies sich ebenso als nicht signifikant.

15 Rezidive wurden als N0 oder N1 klassifiziert. Bei 3 Patienten lag ein N2- oder N3-Status vor. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,511$ zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Patientengruppen.

Das rezidivfreie Überleben der Gruppen unterschied sich jedoch signifikant ($p = 0,001$). Dies veranschaulicht die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 18. Während Tumore mit einem N0/N1-Status im Durchschnitt nach 36,96 Monaten rezidierten, traten Events bei N2/N3-Tumoren im Mittel bereits nach 2,73 Monaten auf.

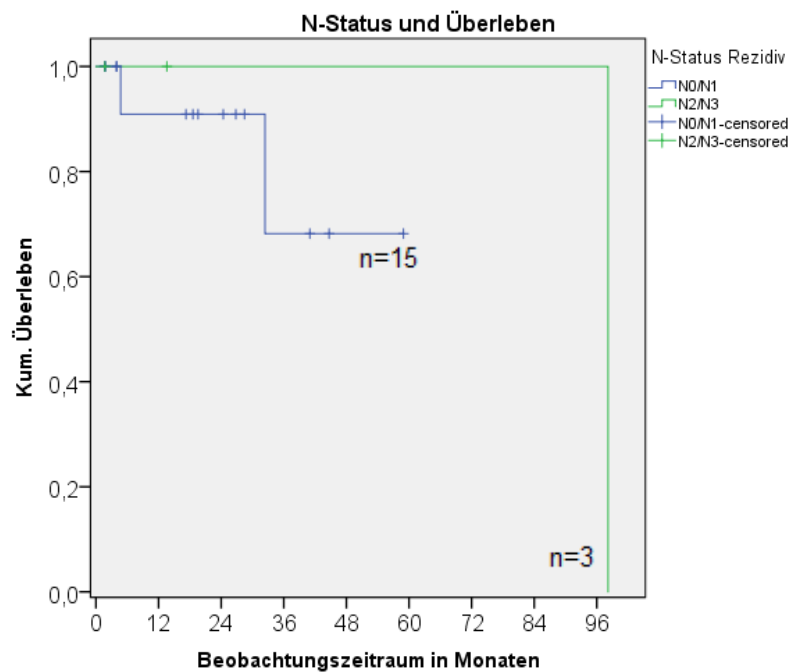


Abbildung 17: N-Status und Überleben

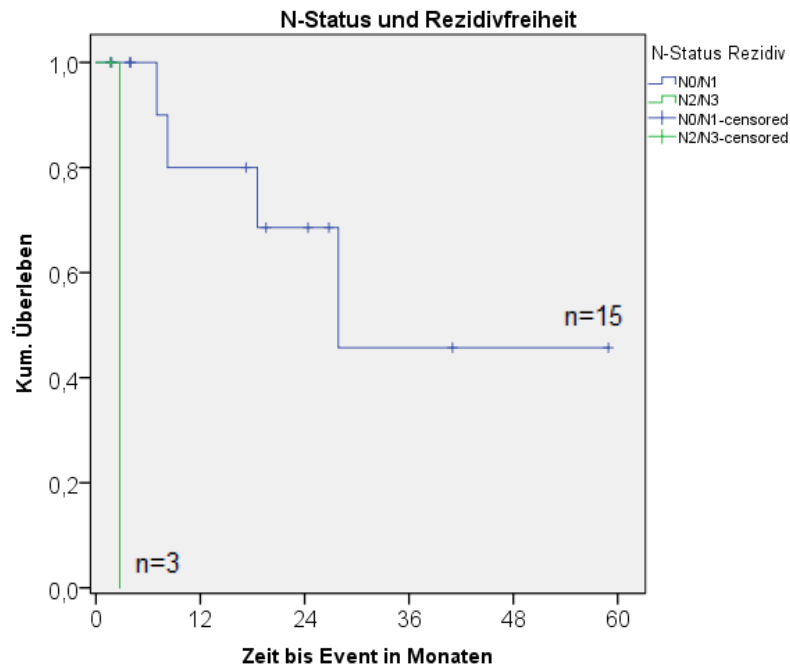


Abbildung 18: N-Status und Rezidivfreiheit

Wie Abbildung 19 verdeutlicht konnte der N-Status zum Zeitpunkt der Primärdiagnose als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben nach Rezidivdiagnose bewiesen werden ($p = 0,014$). Auf das rezidivfreie Überleben übte er keinen signifikanten Einfluss aus ($p = 0,17$).

Das Überleben betrug bei Patienten, deren Ersttumor einen N0-Status aufwies, durchschnittlich 106,7 Monate. Demgegenüber lebten Patienten mit N1- bis N3-Status des Primarius im Mittel 56,94 Monate.

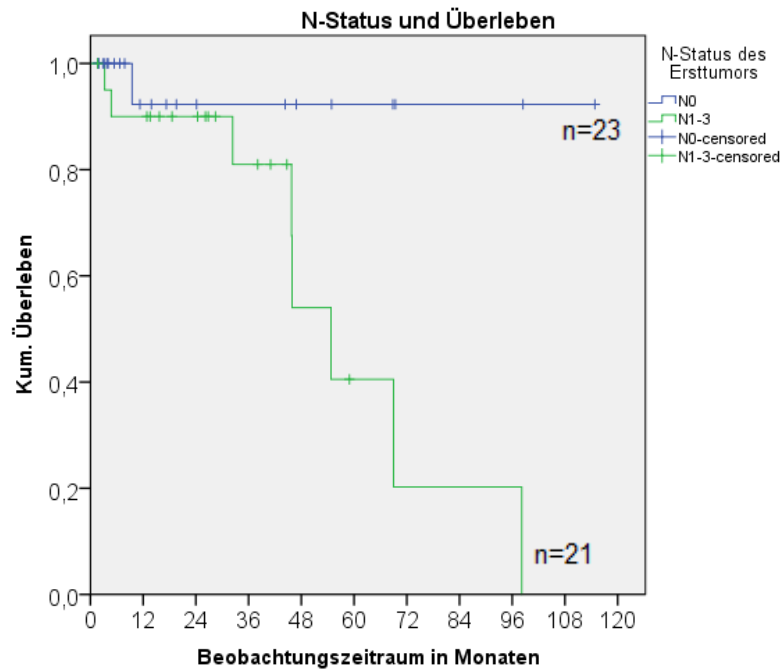


Abbildung 19: N-Status und Überleben

Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose konnte bei 8 Patienten eine Metastasierung des Tumors festgestellt werden. Ausgeschlossen wurde dies bei 14 Patienten. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,68$ im Log-Rank-Test zeigte sich jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil einer der Gruppen (Abbildung 20).

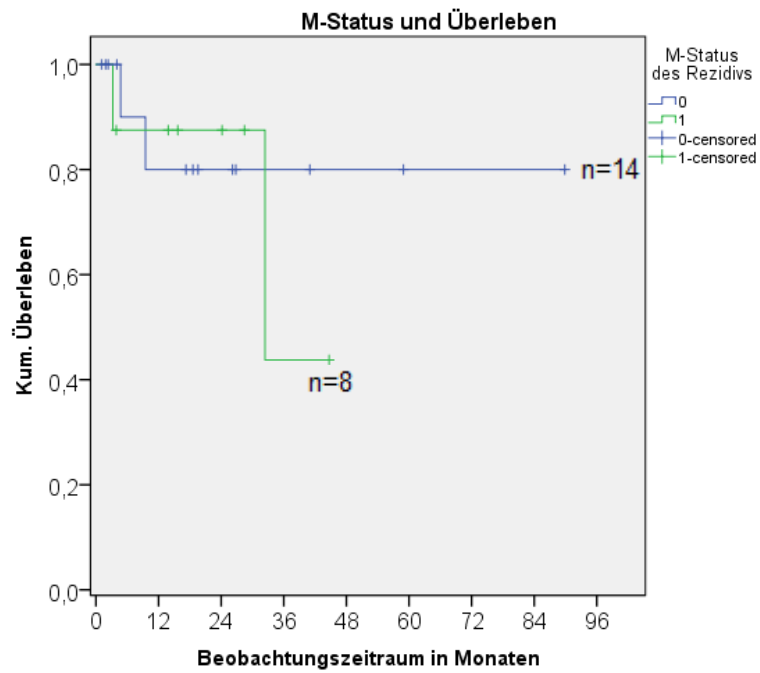


Abbildung 20: M-Status und Überleben

Auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens lag mit $p = 0,33$ kein signifikanter Unterschied der beiden Kurven vor (Abbildung 21).

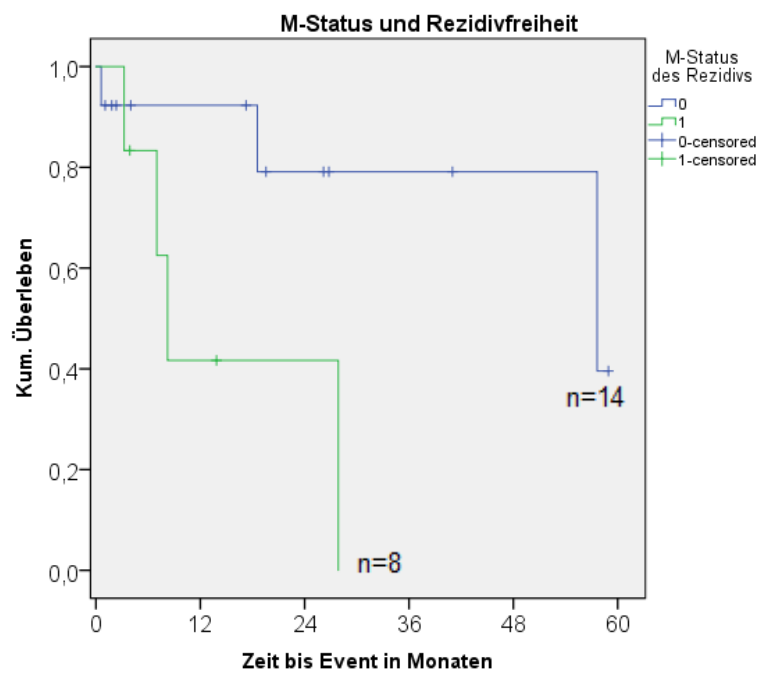


Abbildung 21: M-Status und Rezidivfreiheit

Der Metastasierungsstatus der Primärtumore zeigte ebenso keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,762$) und die Rezidivfreiheit ($0,656$).

Bei der Analyse des Einflusses des R-Status des Rezidivtumors auf das rezidivfreie bzw. Gesamtüberleben wurde unterschieden zwischen 16 Patienten, deren Resektionsränder keinerlei Tumorreste aufwiesen (R0), und 17 Patienten, die postoperativ einen Resektionsstatus von R1 oder R2 hatten. In den Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 22 und 23) ließ sich keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Der Log-Rank-Test für das Gesamtüberleben wies eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,904$ auf. In Bezug auf das rezidivfreie Überleben lag die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p = 0,501$.

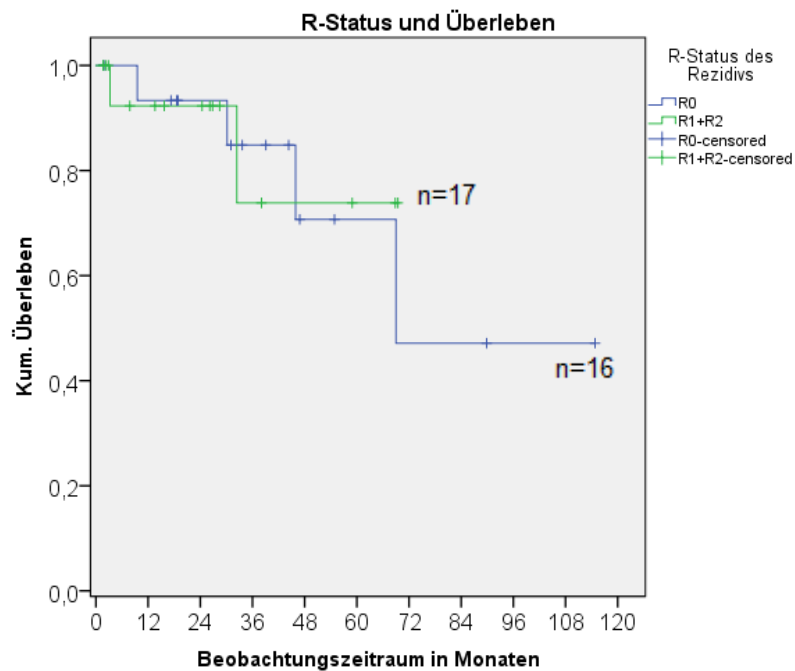


Abbildung 22: R-Status und Überleben

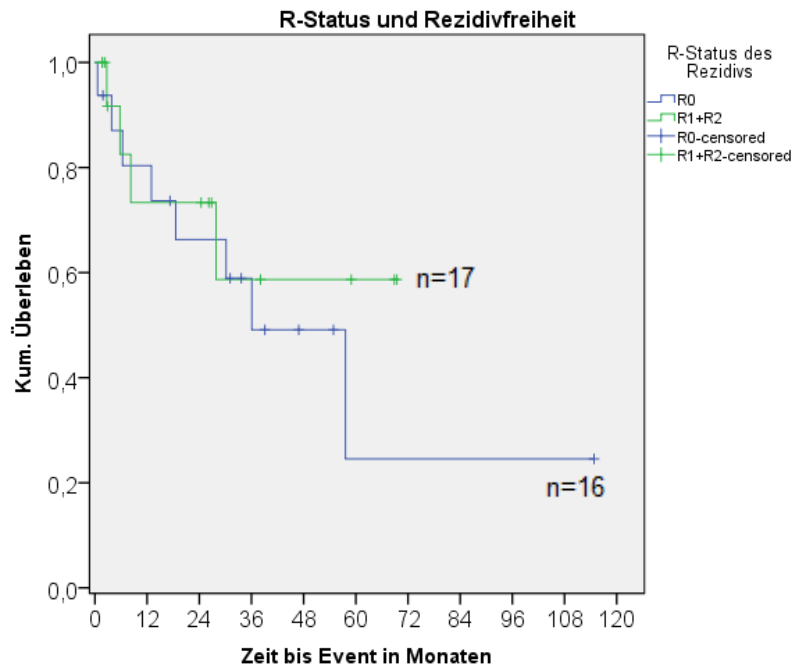


Abbildung 23: R-Status und Rezidivfreiheit

Der Einfluss des Resektionsstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose wurde statistisch nicht analysiert, da lediglich für einen der Tumore kein R0-Status bekannt war und somit keine sinnvolle Dichotomisierung möglich war.

13 Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt des Rezidivs einen L1-Status auf. Bei 12 Patienten lag kein Einbruch des Tumors in die Lymphgefäße vor. Wie durch die Abbildungen 24 und 25 verdeutlicht, ließen sich in Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie die Rezidivfreiheit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Im Log-Rank-Test betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit bezüglich des Gesamtüberlebens $p = 0,849$, bezüglich der Rezidivfreiheit $p = 0,599$. Genauso blieb der Einfluss des L-Status des Primärtumors nicht signifikant ($p = 0,746$ für das Gesamtüberleben, $p = 0,445$ für das rezidivfreie Überleben).

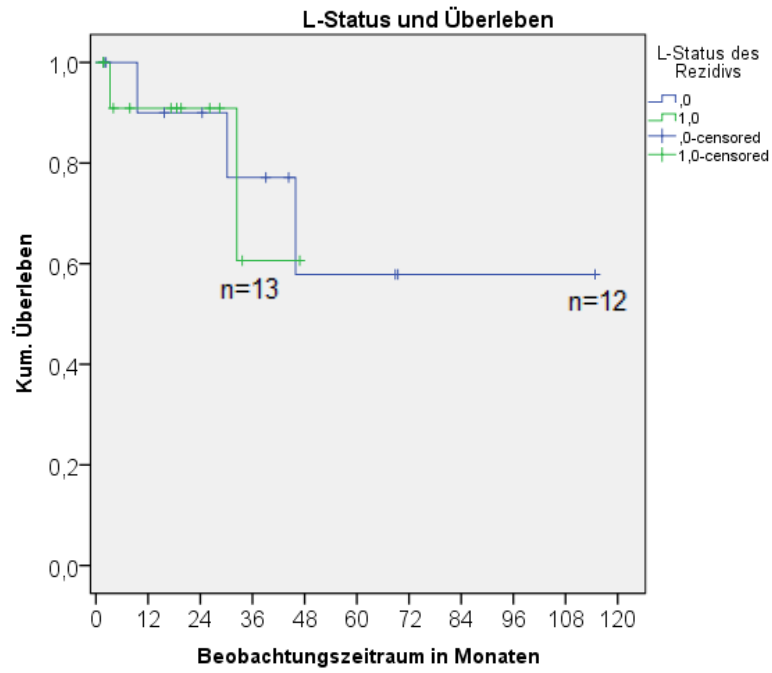


Abbildung 25: L-Status und Überleben

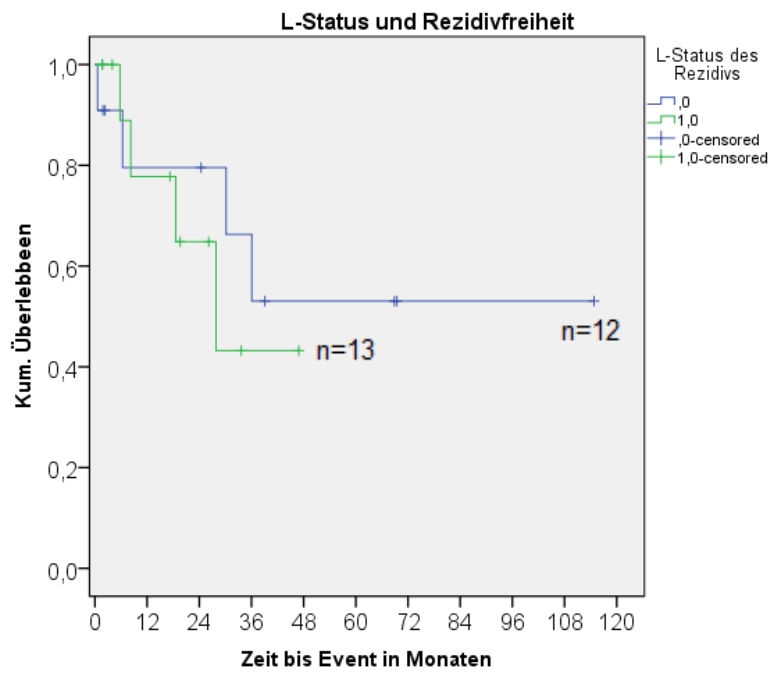


Abbildung 24: L-Status und Rezidivfreiheit

Ein Veneneinbruch des Rezidivs konnte bei 6 Patienten beobachtet werden, bei 19 Patienten lag ein V0-Status vor. Weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p=0,97$) noch bezüglich des rezidivfreien Überlebens ($p=0,173$) konnte eine signifikante Differenz eruiert werden (Abbildung 27). Gleiches gilt für den V-Status des Ersttumors. Für das Gesamtüberleben betrug $p = 0,705$ und für die Rezidivfreiheit $p = 0,427$.

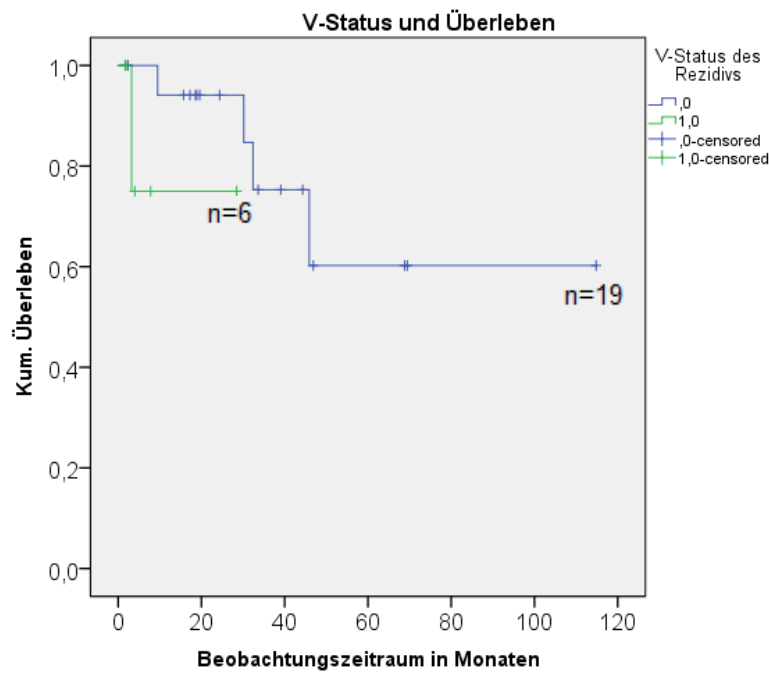


Abbildung 27: V-Status und Überleben

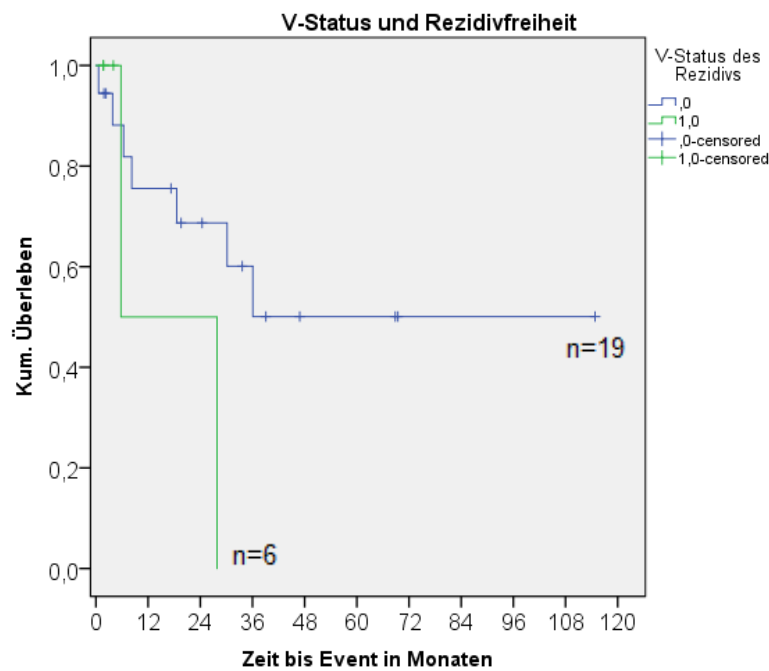


Abbildung 26: V-Status und Rezidivfreiheit

6.4.5 Einfluss der Pathologie

In der Pathologie wurde die Mehrheit der Rezidive als invasiv duktal eingestuft (n = 34). Nur 9 Patienten wurde in der Pathologie ein Tumor diagnostiziert, der anders invasiv war (lobular, muzinös etc.).

Wie Abbildung 28 zeigt, hatte die unterschiedliche Pathologie jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Im Log-Rank-Test wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,516$ erwiesen.

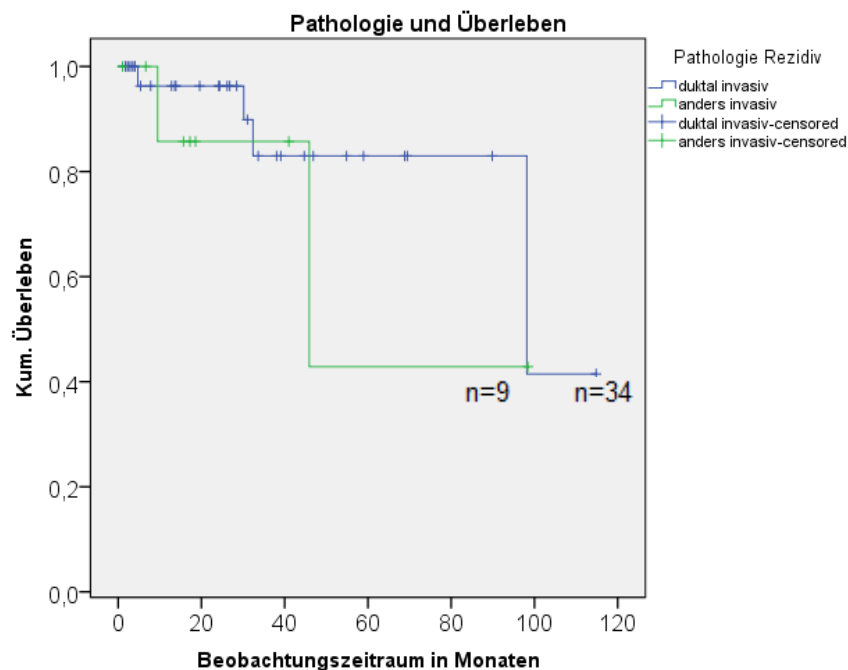


Abbildung 28: Pathologie und Überleben

Auch in Bezug auf die Rezidivfreiheit lag die Irrtumswahrscheinlichkeit im Log-Rank-Test mit einem Wert von $p = 0,11$ außerhalb des Signifikanzbereiches (Abbildung 29).

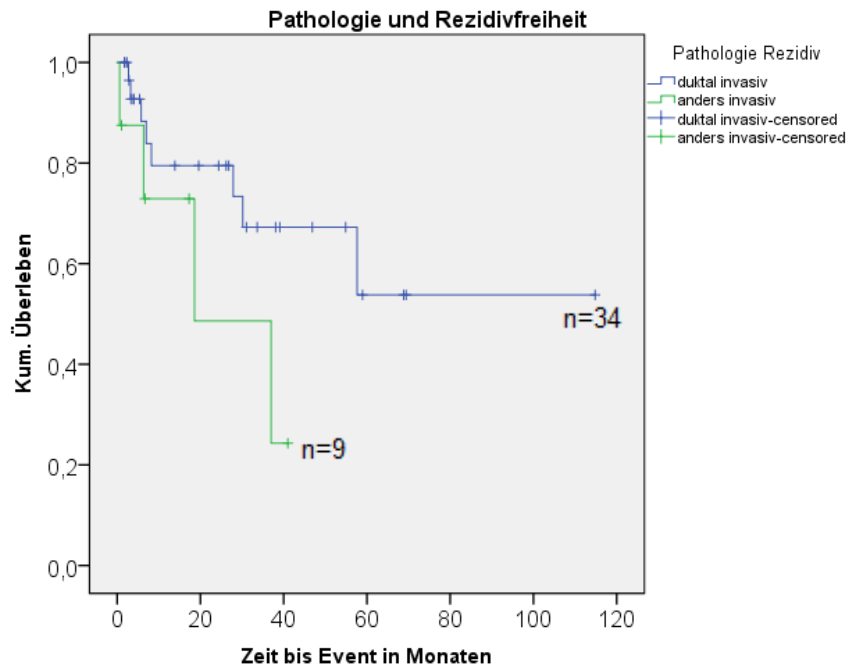


Abbildung 29: Pathologie und Rezidivfreiheit

Zum gleichen Ergebnis kommt man bei der Analyse des Einflusses der Histopathologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Weder für das Gesamtüberleben ($p = 0,386$) noch für die Rezidivfreiheit ($p = 0,968$) stellte die Histopathologie einen signifikanten Einflussfaktor dar.

6.4.6 Einfluss des Tumorgradings

Zur Analyse des Einflusses des Tumorgradings des Rezidivs auf das Gesamtüberleben bzw. das rezidivfreie Überleben wurden die Patienten zwei Kategorien zugeordnet. 24 Patienten mit einem gut oder mäßig differenzierten Rezidiv (G1 und G2) wurden 14 Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor (G3) gegenübergestellt. Der Log-Rank-Test wies bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,333$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen im Hinblick auf das Gesamtüberleben auf (Abbildung 31).

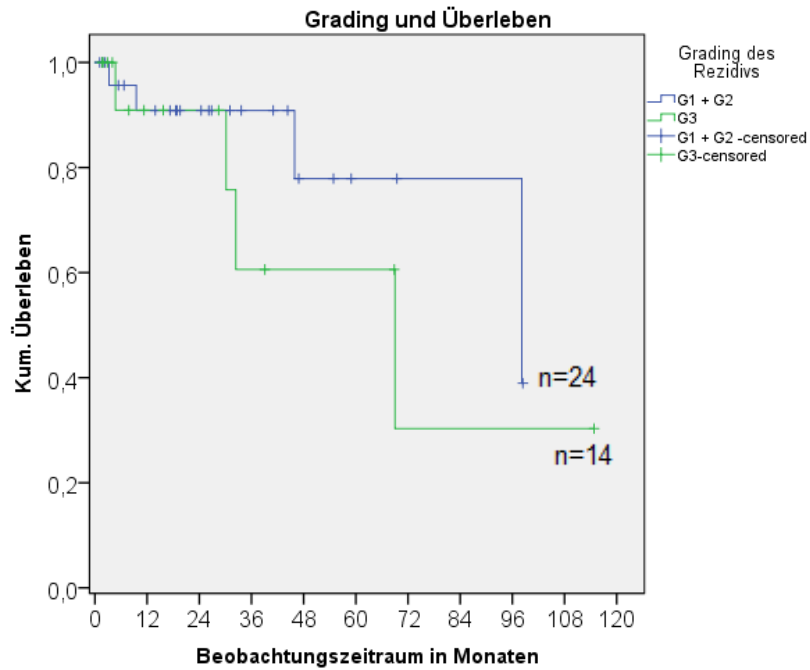


Abbildung 31: Grading und Überleben

Auch hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kategorien. Die Irrtumswahrscheinlichkeit im Log-Rank-Test lag bei $p = 0,205$ (Abbildung 30).

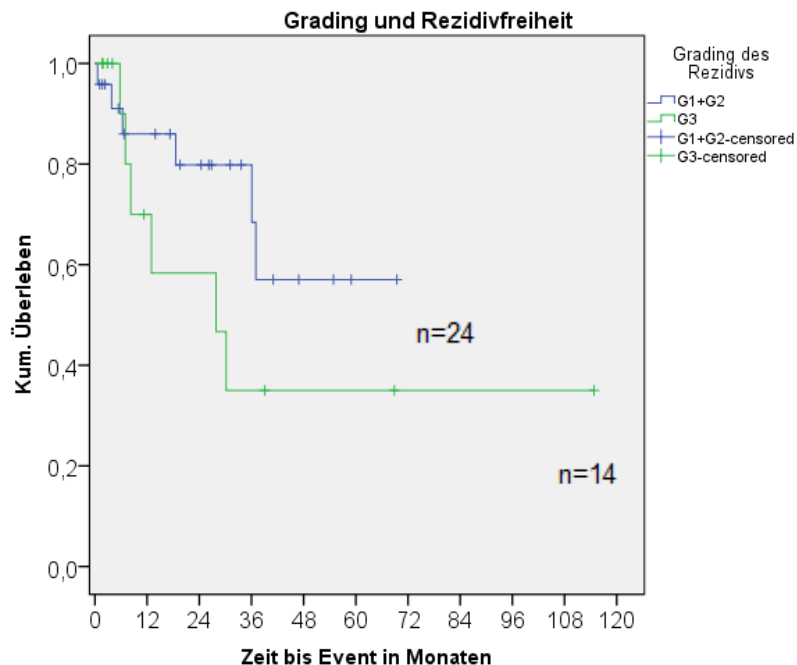


Abbildung 30: Grading und Rezidivfreiheit

Ebenso als nicht signifikanter Einflussfaktor erwies sich das Grading zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Log-Rank-Test zum Gesamtüberleben ergab $p = 0,93$ und zur Rezidivfreiheit $p = 0,333$.

6.4.7 Einfluss des Hormonrezeptorstatus

6.4.7.1 Einfluss des Östrogenrezeptors

13 der Patienten wiesen einen negativen Östrogenrezeptor des Rezidivtumors auf, während für 35 Patienten ein positiver Östrogenrezeptorstatus nachgewiesen werden konnte. Für die Abhängigkeit des Überlebens vom Östrogenrezeptorstatus konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Im Log-Rank-Test ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,022$. Die durchschnittliche Überlebenszeit für rezeptorpositive Patienten lag bei 91,8 Monaten, für rezeptornegative Patienten hingegen bei 57,2 Monaten. Dieses Ergebnis zeigt, dass Patienten mit positivem Östrogenrezeptorstatus des Mammakarzinomrezidivs eine wesentlich höhere Überlebenschance aufweisen als Patienten mit einem negativen Rezeptorstatus und ist auch in Abbildung 32 dargestellt.

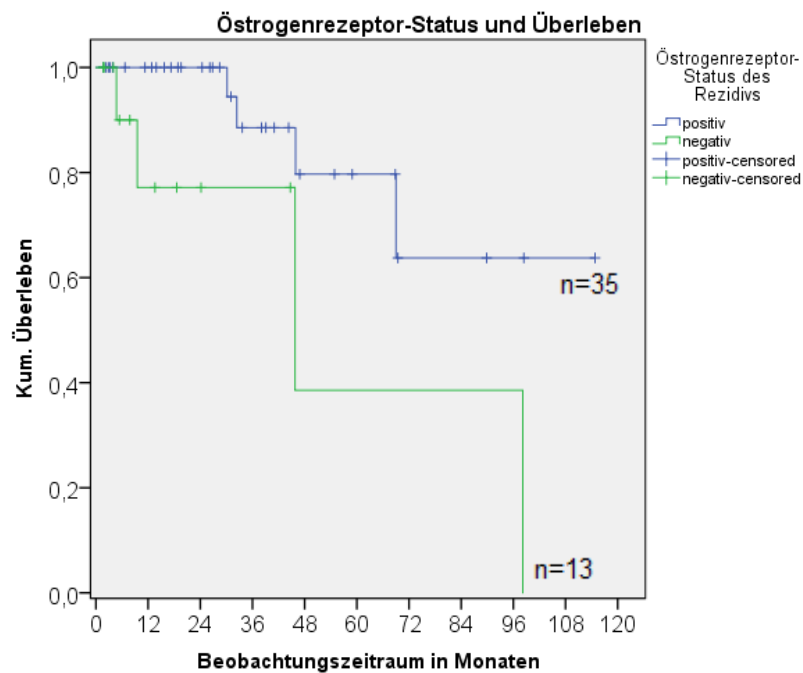


Abbildung 32: Östrogenrezeptor-Status und Überleben

Auch im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben zeigte sich im Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied. Abbildung 33 verdeutlicht dies. Die Irrtumswahrscheinlichkeit im Log-Rank-Test lag hier bei $p < 0,001$. Durchschnittlich lebten Patienten mit negativem Östrogenrezeptorstatus 7,8 Monate rezidivfrei, wohingegen die rezidivfreie Zeit rezeptorpositiver Patienten 73,4 Monate betrug.

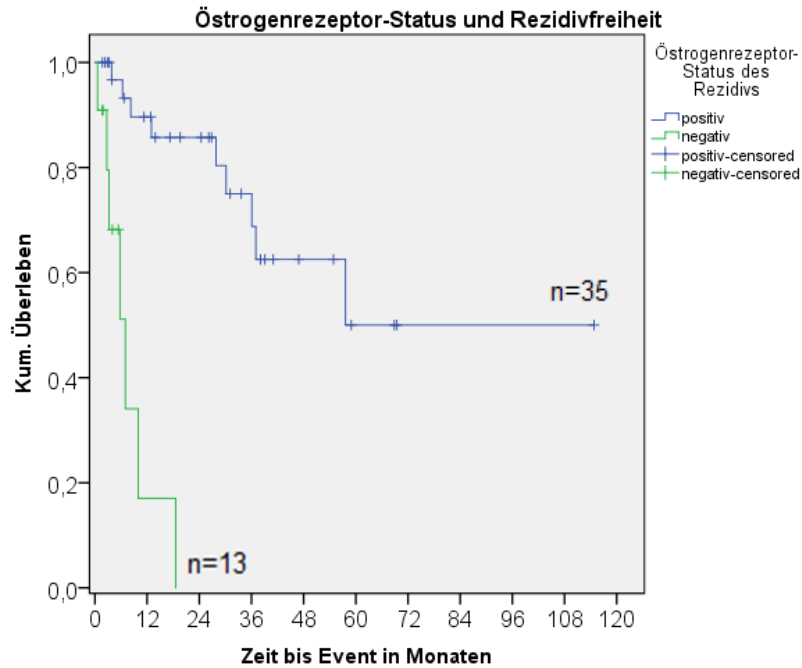


Abbildung 33: Östrogenrezeptor-Status und Rezidivfreiheit

Mit jeweils $p < 0,001$ konnte ein Einfluss des Östrogenrezeptorstatus des Primarius sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf die Rezidivfreiheit nachgewiesen werden.

Im Mittel überlebten Patienten mit positivem Östrogenrezeptorstatus des Ersttumors 77,68 Monate gegenüber 29,85 Monaten der Patienten mit negativem Status. Auch das rezidivfreie Überleben war mit 45,25 Monaten wesentlich länger als das der östrogenrezeptornegativen Patienten (8,62 Monate). Die Abbildungen 35 und 36 zeigen den deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten mit positivem gegenüber der Patienten mit negativem Östrogenrezeptorstatus des Ersttumors im Bezug auf das Gesamtüberleben sowie die Rezidivfreiheit.

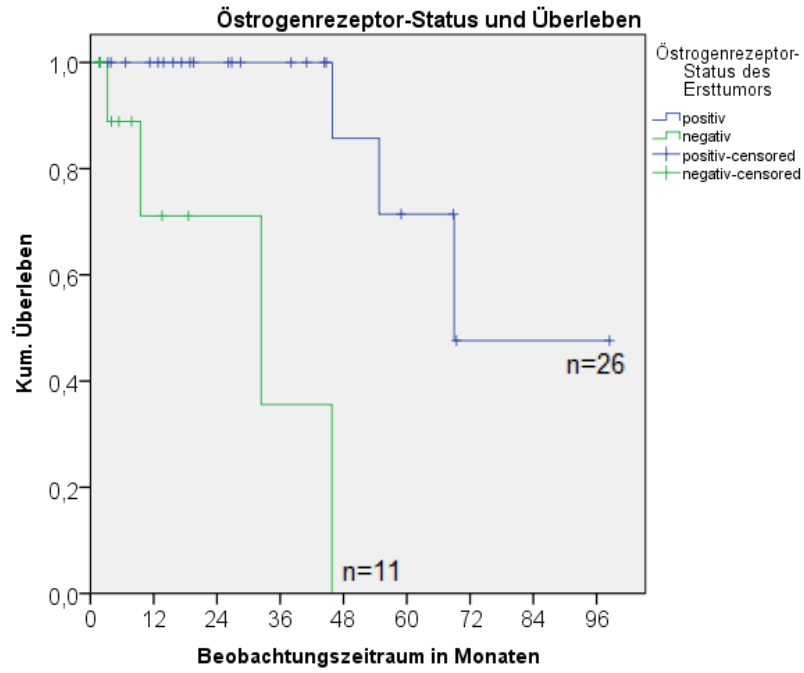


Abbildung 34: Östrogenrezeptor-Status des Ersttumors und Überleben

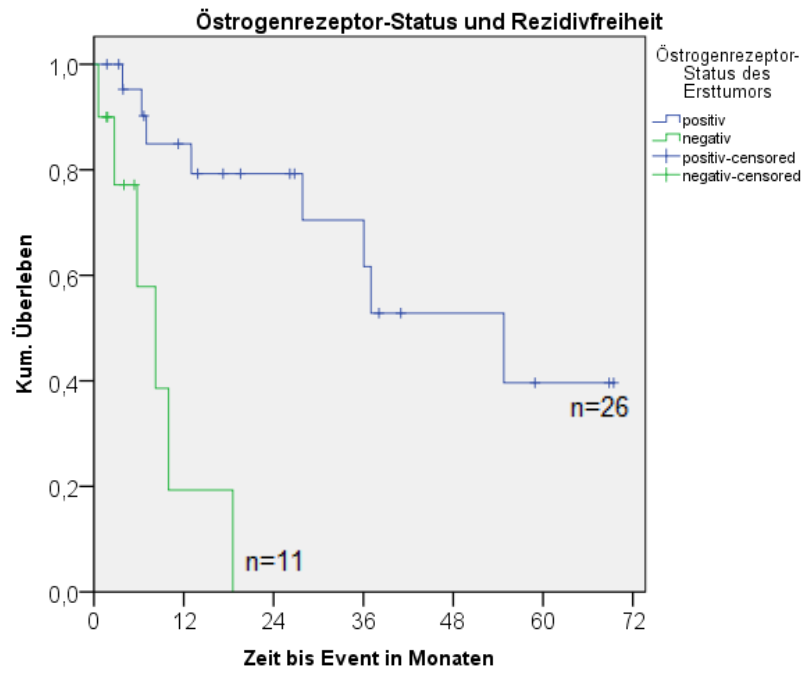


Abbildung 35: Östrogenrezeptor-Status des Ersttumors und Rezidivfreiheit

6.4.7.2 Einfluss des Progesteronrezeptors

Ein positiver Progesteronrezeptor des Rezidivs konnte bei 36 Patienten festgestellt werden, 12 Tumore erwiesen sich als rezeptornegativ.

Während bei der Auswertung des Einflusses des Progesteronrezeptorstatus kein Einfluss auf das Überleben festgestellt werden konnte ($p=0,159$, Abbildung 36), zeigten sich signifikante Unterschiede in den in Abbildung 37 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven der progesteronrezeptorpositiven und -negativen Tumore hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Im Log-Rank-Test konnte diesbezüglich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ eruiert werden.

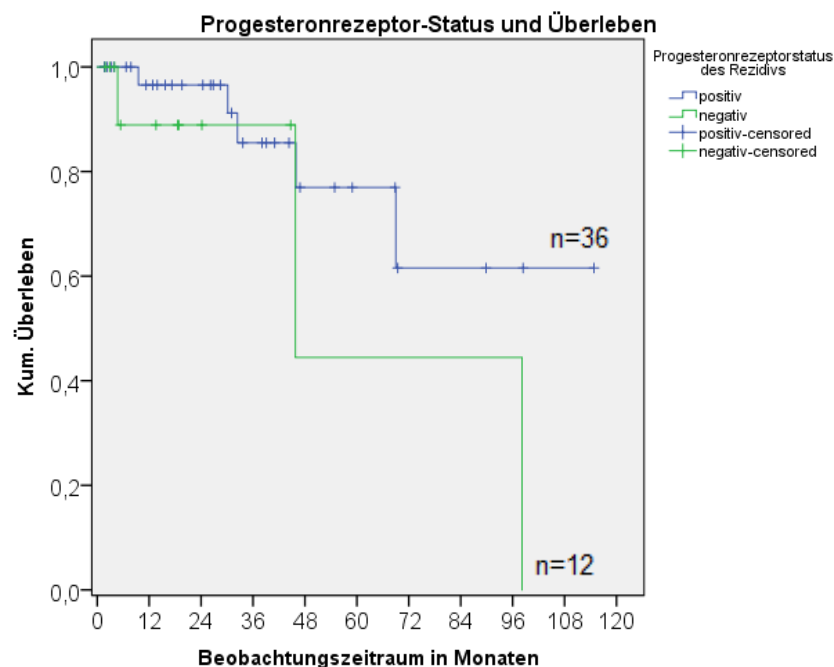


Abbildung 36: Progesteronrezeptor-Status und Überleben

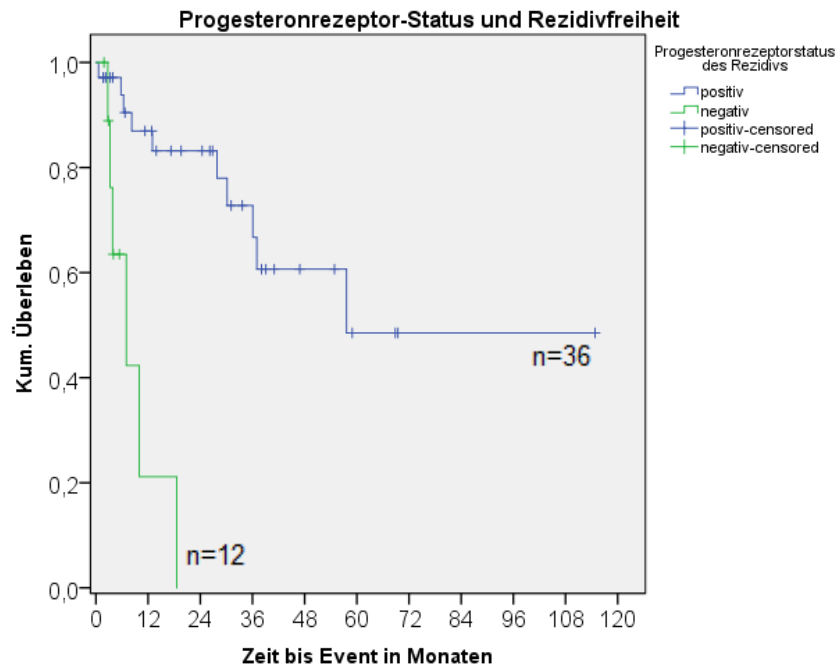


Abbildung 37: Progesteronrezeptor-Status und Rezidivfreiheit

Das rezidivfreie Überleben für rezeptorpositive Patienten belief sich durchschnittlich auf 71,3 Monate. Patienten, bei denen progesteronrezeptornegative Tumore diagnostiziert worden waren, lebten im Mittel 8,72 Monate rezidivfrei.

Mit jeweils einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,002$ stellte sich der Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben dar.

Im Vergleich zeigen die Kaplan-Meier-Kurven einen Vorteil für die Gruppe progesteronrezeptorpositiver Patienten (Abbildung 39 und 40). Durchschnittlich blieben Patienten mit einem positiven Progesteronrezeptor des Primarius 47,59 Monate rezidivfrei. Bei negativem Progesteronrezeptorstatus war dieser Zeitraum mit 15,31 Monaten signifikant kürzer. Der durchschnittliche Todeszeitpunkt progesteronrezeptorpositiver Patienten lag bei 87,93 Monate gegenüber 40,87 Monaten bei progesteronrezeptornegativem Primarius.

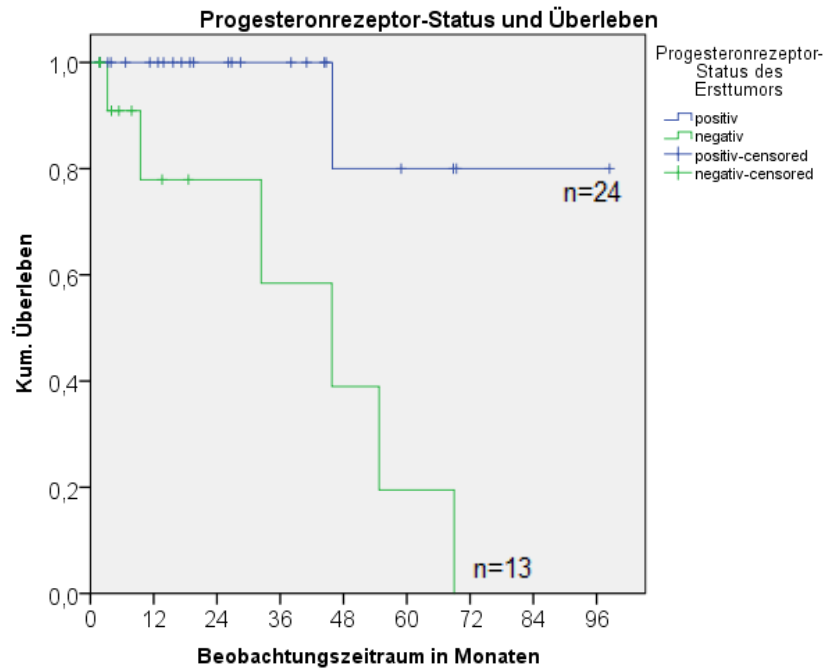


Abbildung 38: Progesteronrezeptor-Status des Ersttumors und Überleben

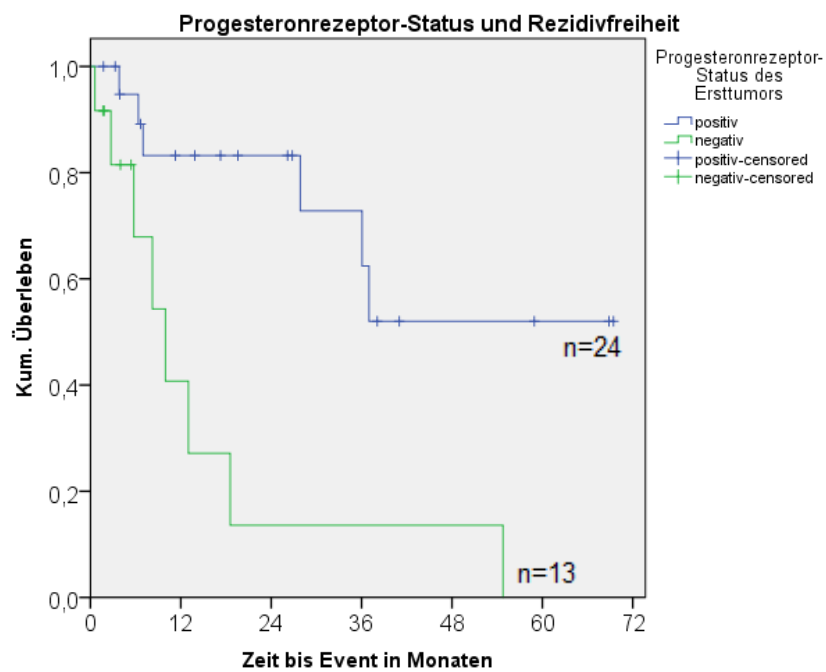


Abbildung 39: Progesteronrezeptor-Status des Ersttumors und Rezidivfreiheit

6.4.8 Einfluss des Her2/neu und der Wachstumsfraktion

Ebenfalls analysiert wurde der Einfluss des Her2/neu-Status des Rezidivs auf die Rezidivfreiheit sowie das Überleben. In dem Überlebensdiagramm nach Kaplan und Meier wurden 18 Patienten mit einem negativen Her2/neu-Status gegenüber 30 Patienten mit einem positiven Status aufgetragen. Ein signifikanter Unterschied der beiden Kurven konnte allerdings weder in Abbildung 40 in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p = 0,661$) noch in Abbildung 41 in Hinsicht auf die Rezidivfreiheit ($p = 0,793$) festgestellt werden.

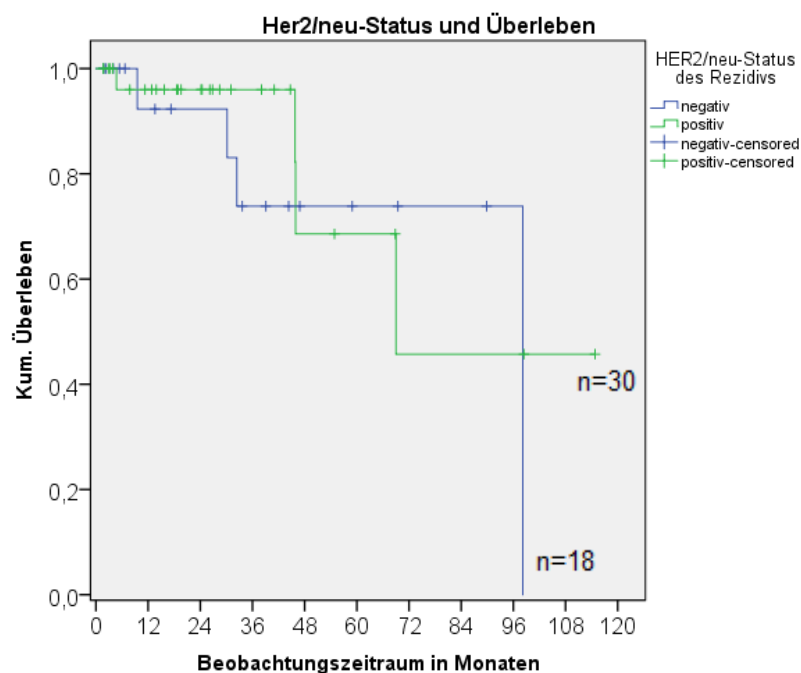


Abbildung 40: Her2/neu-Status und Überleben

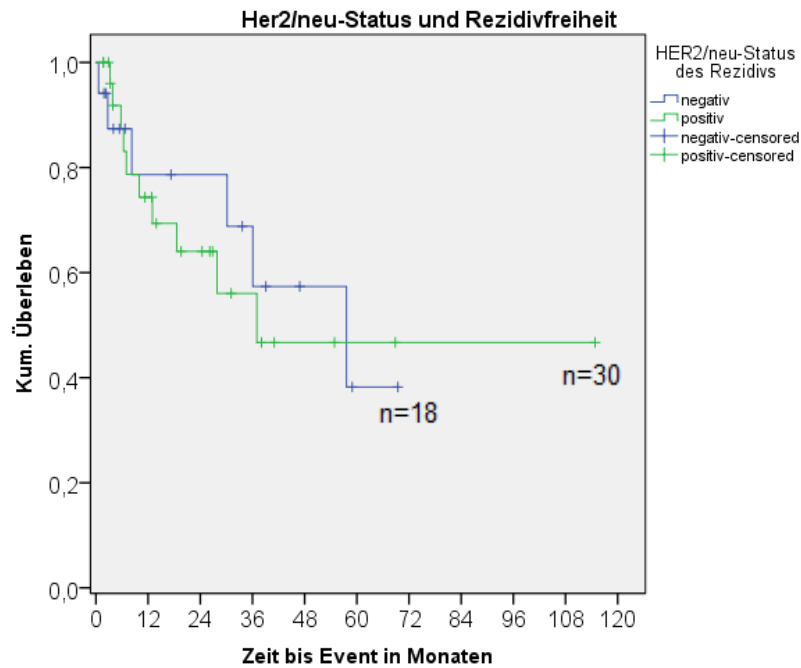


Abbildung 41: Her2/neu-Status und Rezidivfreiheit

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivfreiheit konnte ebenfalls kein Einfluss der Her2/neu-Status des Primärtumors nachgewiesen werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bezüglich der Rezidivfreiheit lag bei $p = 0,27$ und bezüglich des Gesamtüberlebens bei $p = 0,492$.

Die Rezidivtumore wurden anhand ihrer Wachstumsfraktionen in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bildeten 13 Rezidive mit einer Wachstumsfraktion von maximal 15%, die zweite Gruppe beinhaltete Tumore, die eine Wachstumsfraktion von mehr als 15% aufwiesen, also mittel bis stark proliferierend waren ($n = 18$).

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,051$ im Log-Rank-Test war der Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 42) im Hinblick auf das Gesamtüberleben knapp nicht signifikant. Auffallend ist allerdings, dass keine der niedrigproliferierenden Tumore im Beobachtungszeitraum zum Tod führten.

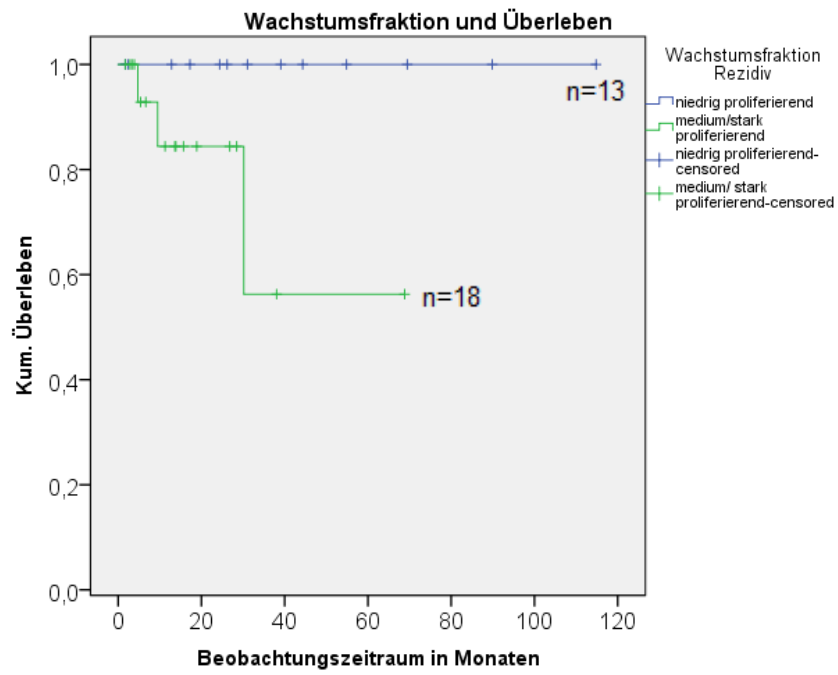


Abbildung 42: Wachstumsfraktion und Überleben

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Überleben lag im Log-Rank-Test bei $p = 0,083$ und war demnach nicht signifikant (Abbildung 43).

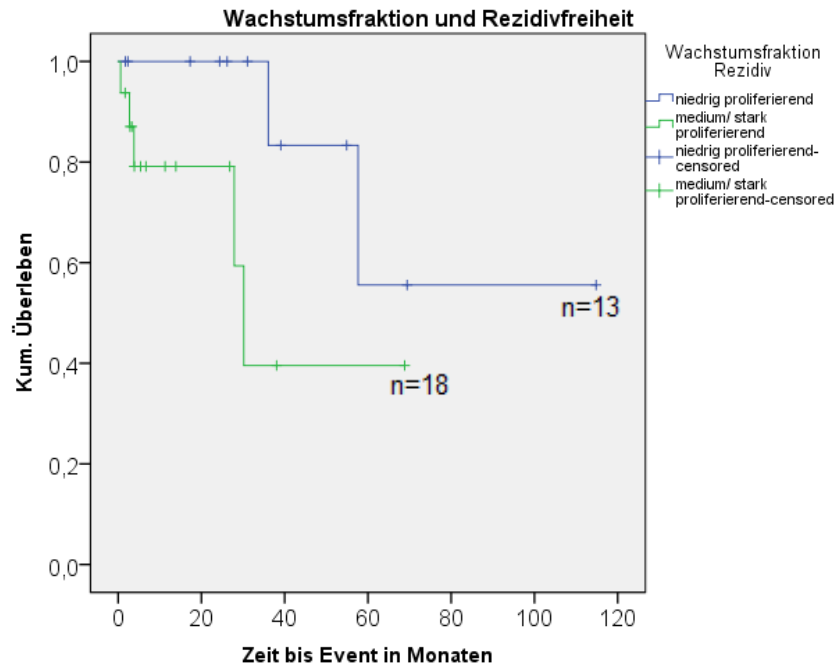


Abbildung 43: Wachstumsfraktion und Rezidivfreiheit

6.4.9 Einfluss der operativen Therapie des Ersttumors

Die operative Erstversorgung des Primärtumors fand für 18 Patienten brusterhaltend statt. Bei 29 Patienten wurde eine Mastektomie durchgeführt. Bei der Auswertung der Patientendaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenskurven (Abbildung 44). Während brusterhaltend operierte Patienten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 32,3 Monaten aufwiesen, lebten mastektomierte Patienten 90,1 Monate. Im Log-Rank-Test zeigte sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,003$.

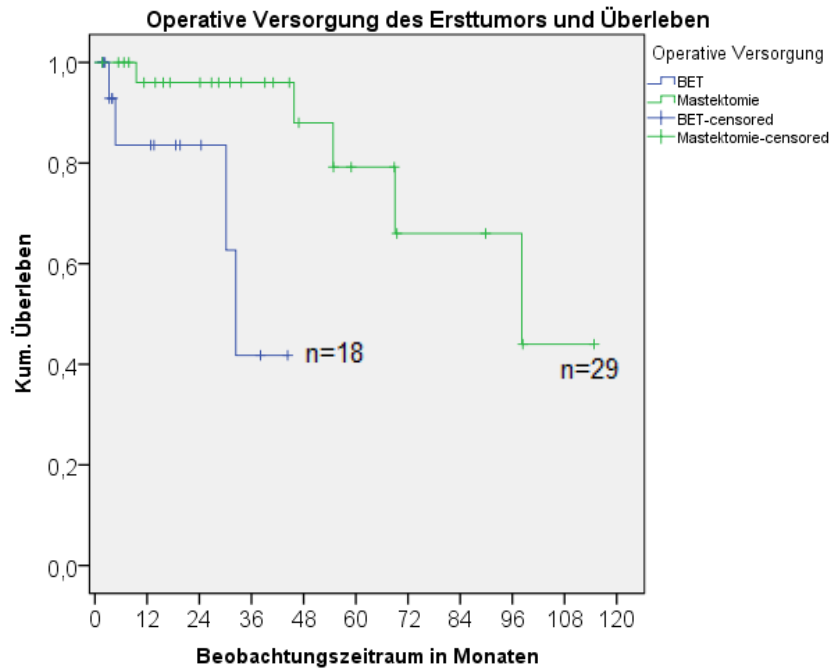


Abbildung 44: Operative Versorgung des Ersttumors und Überleben

Ein Einfluss der operativen Therapie des Ersttumors auf das rezidivfreie Überleben konnte in den Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 45) hingegen nicht festgestellt werden (Log-Rank-Test: $p = 0,245$).

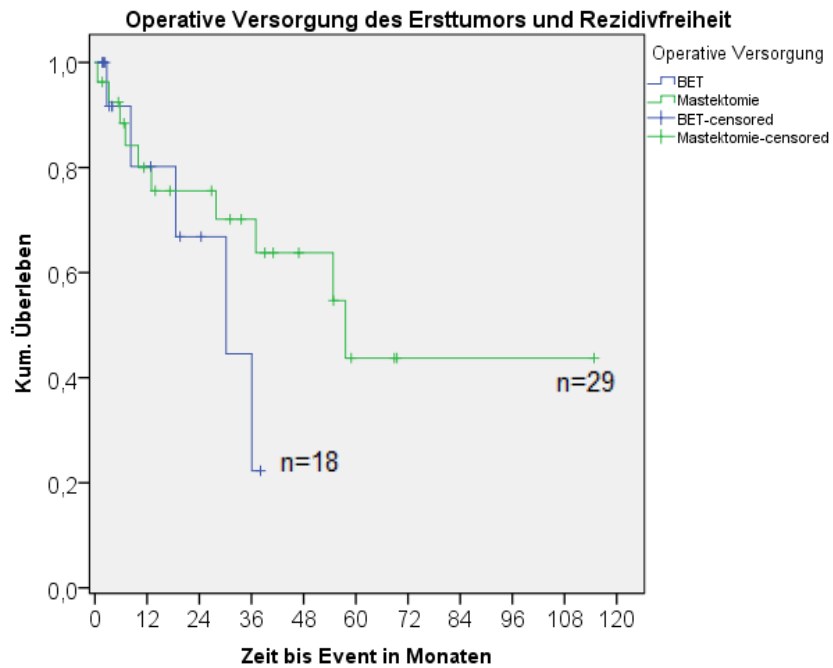


Abbildung 45: Operative Versorgung des Ersttumors und Rezidivfreiheit

6.4.10 Einfluss der Rezidivtherapie

Die Auswertung der Rezidivtherapie konnte keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Patienten, die zusätzlich zur Brachytherapie hormonell therapiert worden waren ($n = 27$), lebten nicht signifikant länger als Patienten, die keine Hormontherapie erhalten hatten ($n=17$). Dies verdeutlicht Abbildung 46. Im Log-Rank-Test spiegelte sich dies mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,228$ wider.

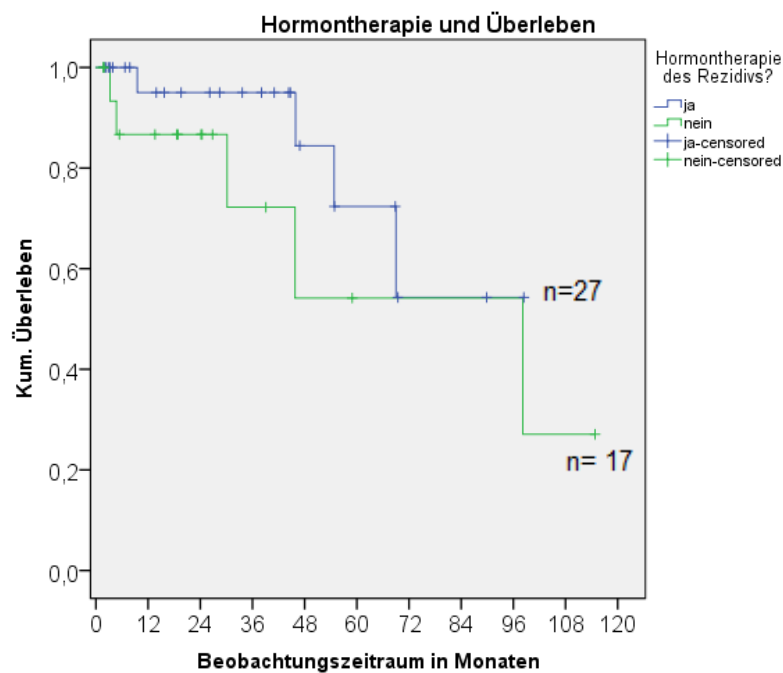


Abbildung 46: Hormontherapie und Überleben

Auch das rezidivfreie Überleben unterschied sich in den Patientengruppen nicht wesentlich (Abbildung 47). Im Log-Rank-Test lag die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p = 0,551$.

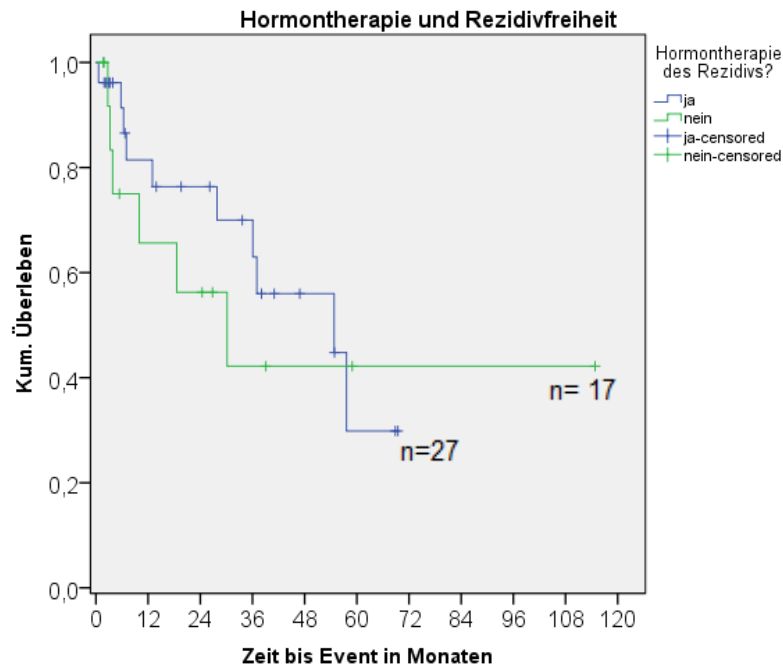


Abbildung 47: Hormontherapie und Rezidivfreiheit

Wie aus den Abbildungen 48 und 49 herausgeht, ergab der Vergleich der Patientengruppen, die neben der Brachytherapie chemotherapeutisch behandelt wurden ($n = 17$) bzw. keine Chemotherapie erhielten ($n = 23$), ähnliche Ergebnisse. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag im Log-Rank-Test hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit $p = 0,91$ noch höher als im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben ($p = 0,482$).

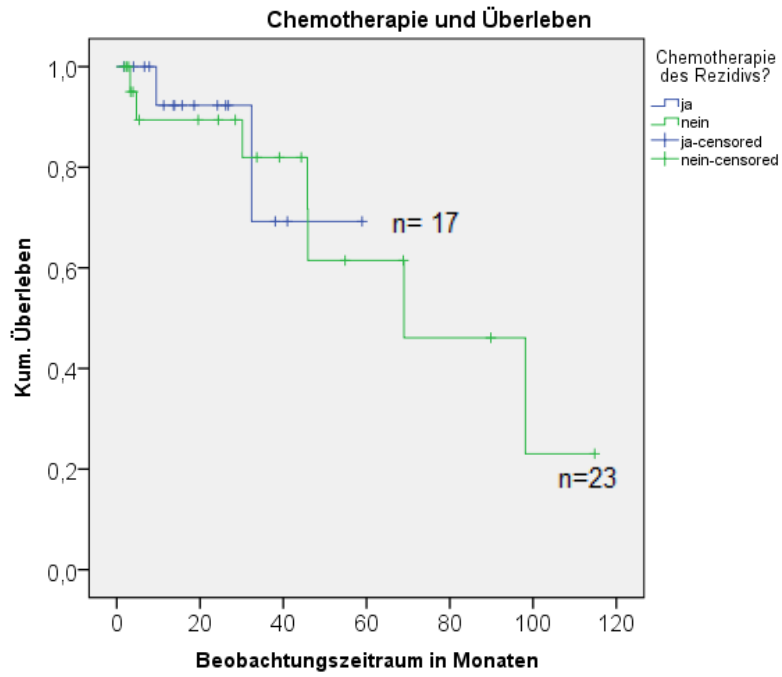


Abbildung 49: Chemotherapie und Überleben

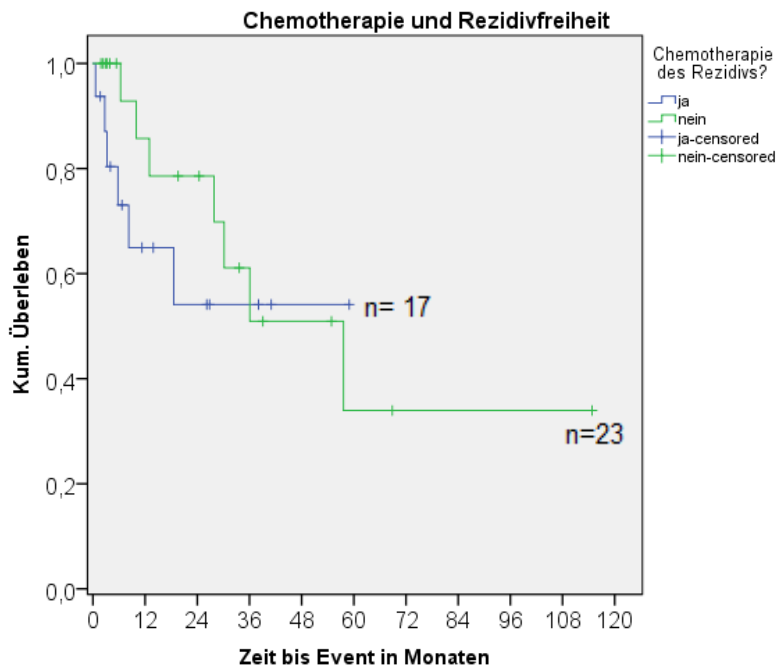


Abbildung 48: Chemotherapie und Rezidivfreiheit

7 Patienten nahmen als Rezidivtherapie Trastuzumab ein. Bei 27 Patienten wurde diese Behandlung nicht durchgeführt. Das Gesamtüberleben wurde in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht signifikant durch die Behandlung beeinflusst ($p = 0,266$ im Log-Rank-Test), auch wenn die Tendenz dies vermuten lässt (Abbildung 50).

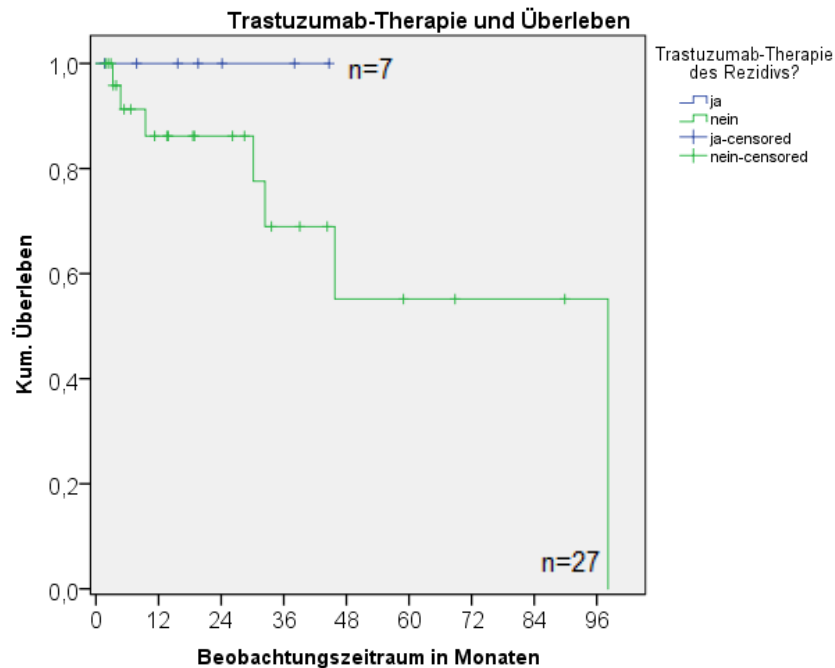


Abbildung 50: Trastuzumab-Therapie und Überleben

Gleiches gilt für das rezidivfreie Überleben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,435$ im Log-Rank-Test weist auf keinen signifikanten Einfluss der Trastuzumab-Therapie auf die Rezidivfreiheit hin (Abbildung 51).

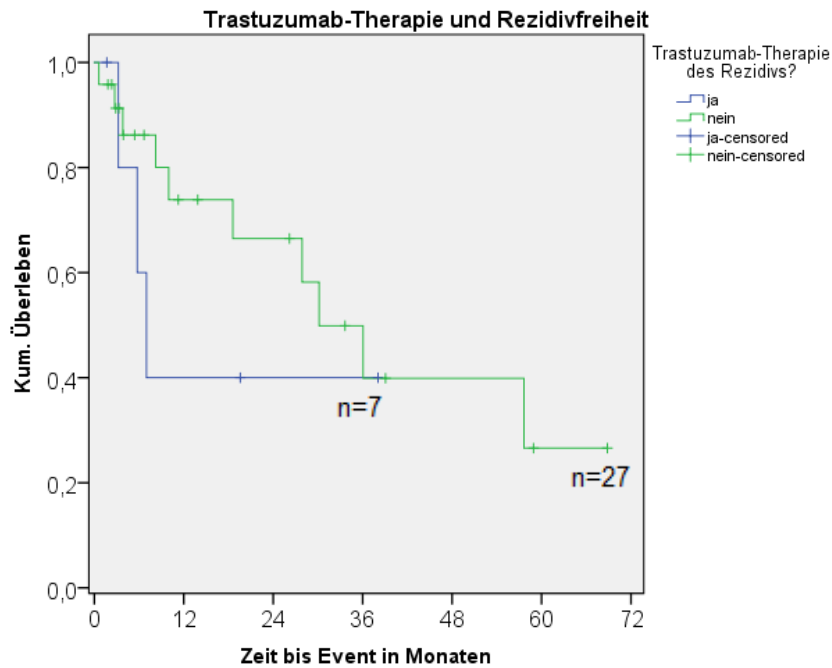


Abbildung 51: Trastuzumab-Therapie und Rezidivfreiheit

Die Brachytherapie-Strahlungsgesamtdosis lag bei 19 Patienten unter 30 Gy. Mit mindestens 30 Gy wurden 33 Patienten bestrahlt. Die Kaplan-Meier-Analysen in den Abbildungen 52 und 53 konnten zwischen den Gruppen weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des rezidivfreien Überlebens einen signifikanten Unterschied feststellen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit des Log-Rank-Tests belief sich für das Gesamtüberleben auf $p = 0,746$ und für die Rezidivfreiheit auf $p = 0,503$.

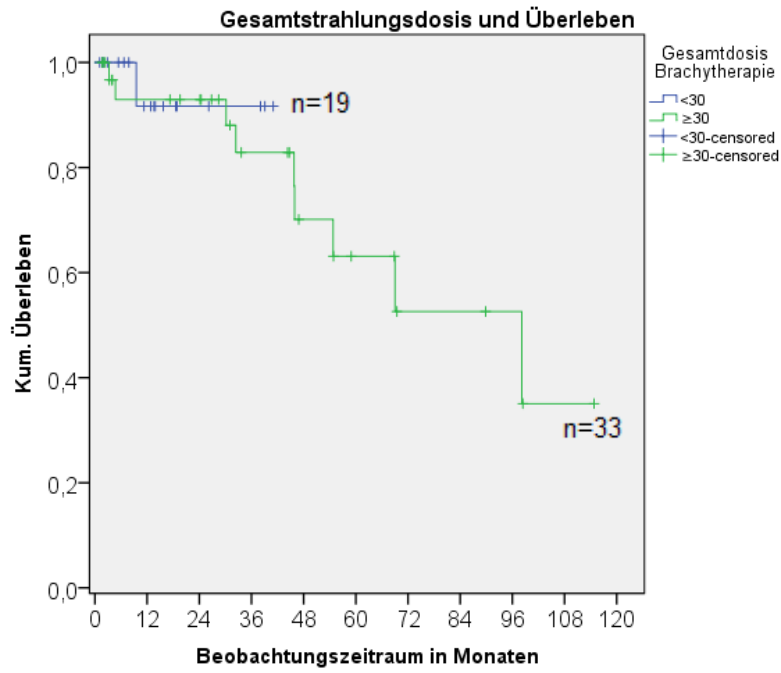


Abbildung 52: Gesamtstrahlungsdosis und Überleben

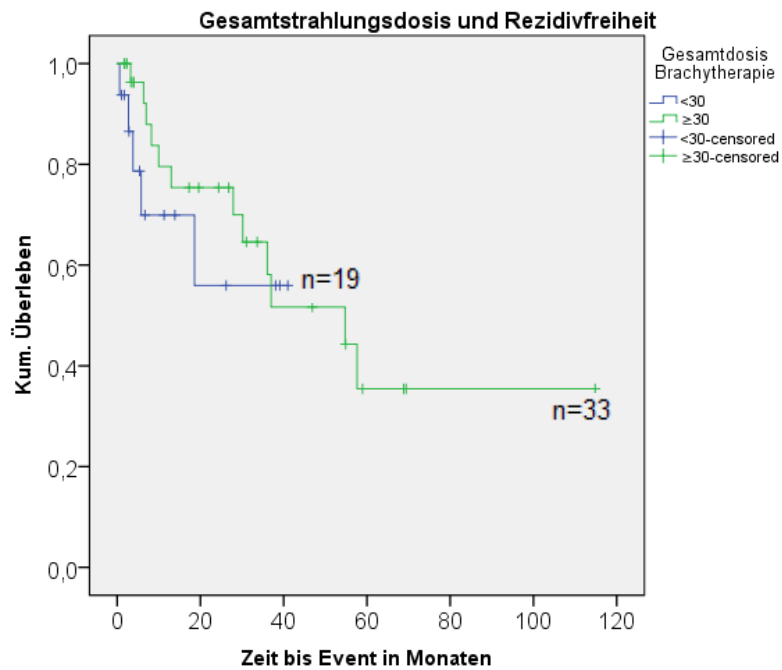


Abbildung 53: Gesamtstrahlungsdosis und Rezidivfreiheit

6.4.11 Einfluss der DNR

Das Patientenkollektiv wurde unterteilt in Patienten mit einer DNR von maximal 0,31 (n = 14) und Patienten mit einer DNR von > 0,31 (n = 13).

Der Log-Rank-Test wies mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,191$ keinen signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Gruppen auf (Abbildung 54). Ebenfalls nicht signifikant stellte sich der Unterschied der Gruppen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens dar (Abbildung 55). Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $p = 0,237$.

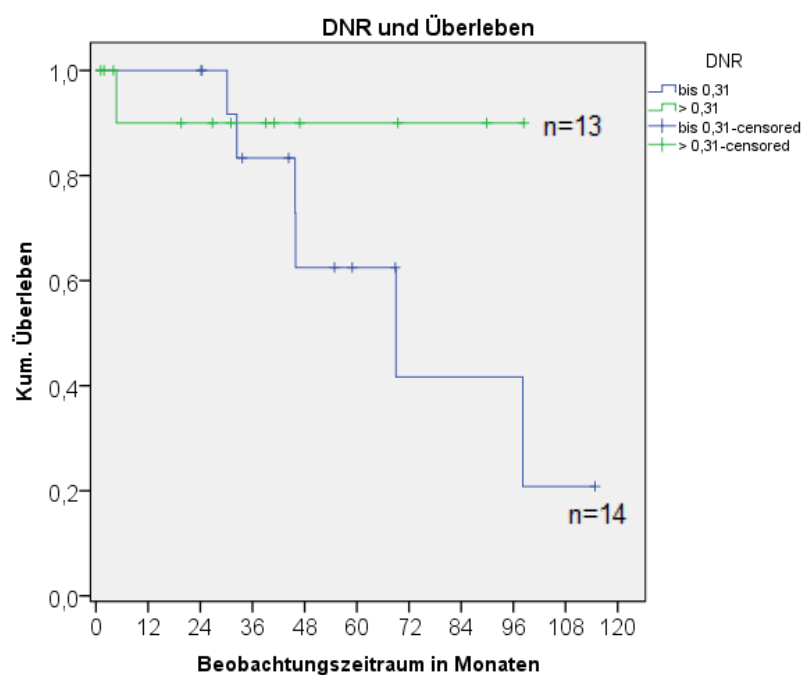


Abbildung 54: DNR und Überleben

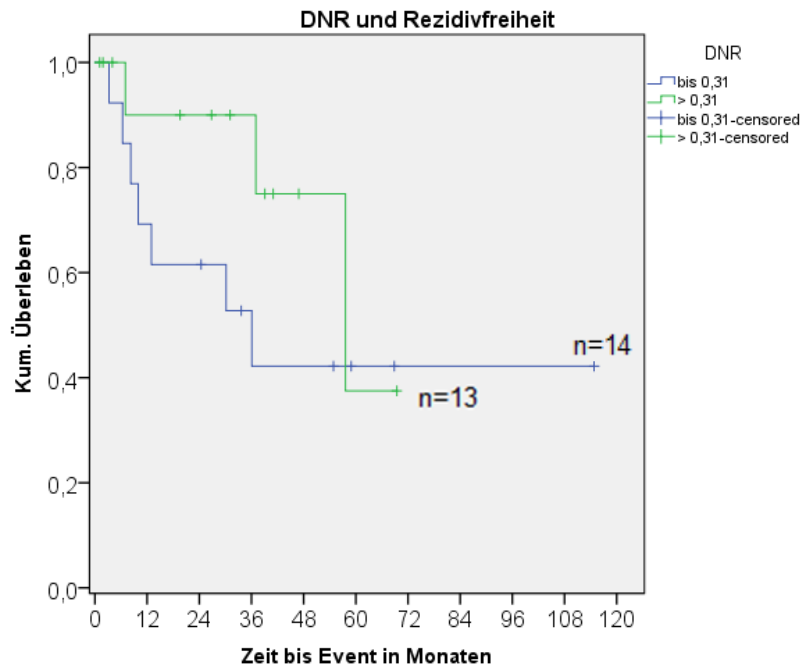


Abbildung 55: DNR und Rezidivfreiheit

6.4.12 Einfluss der Gesamtstrahlenbelastung vor Brachytherapie

In der Krankenvorgeschichte hatten 14 Patienten bereits mindestens 60 Gy Bestrahlung erhalten. 18 Patienten wiesen eine Strahlungsvorbelastung von weniger als 60 Gy auf. Wie die Abbildungen 56 und 57 zeigen, unterschieden sich die beiden Gruppen im Gesamtüberleben sowie in der Rezidivfreiheit insignifikant. Die Irrtumswahrscheinlichkeit im Log-Rank-Test für das Überleben lag bei $p = 0,122$, für die Rezidivfreiheit sogar bei $p = 0,633$.

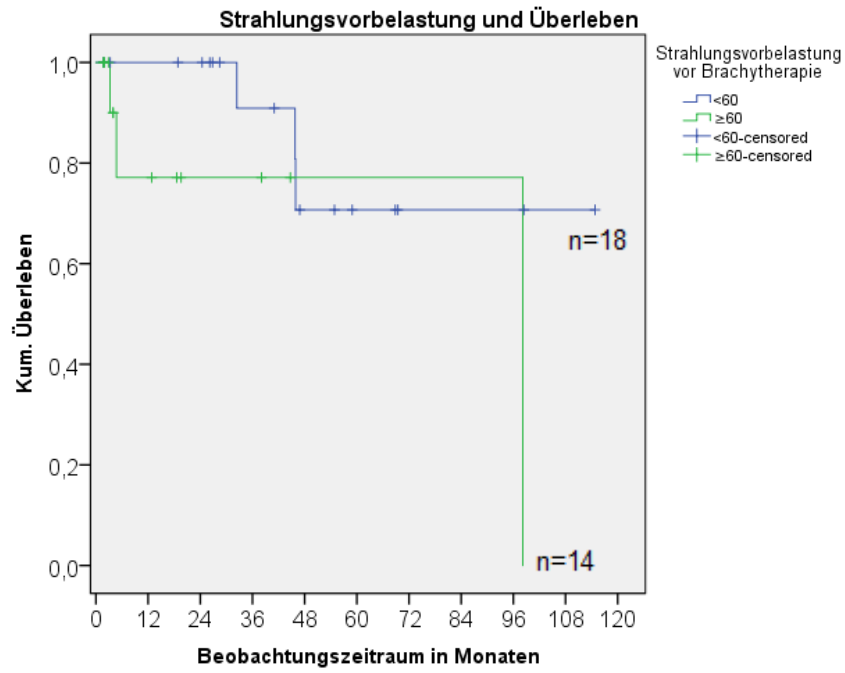


Abbildung 57: Strahlungsvorbelastung und Überleben

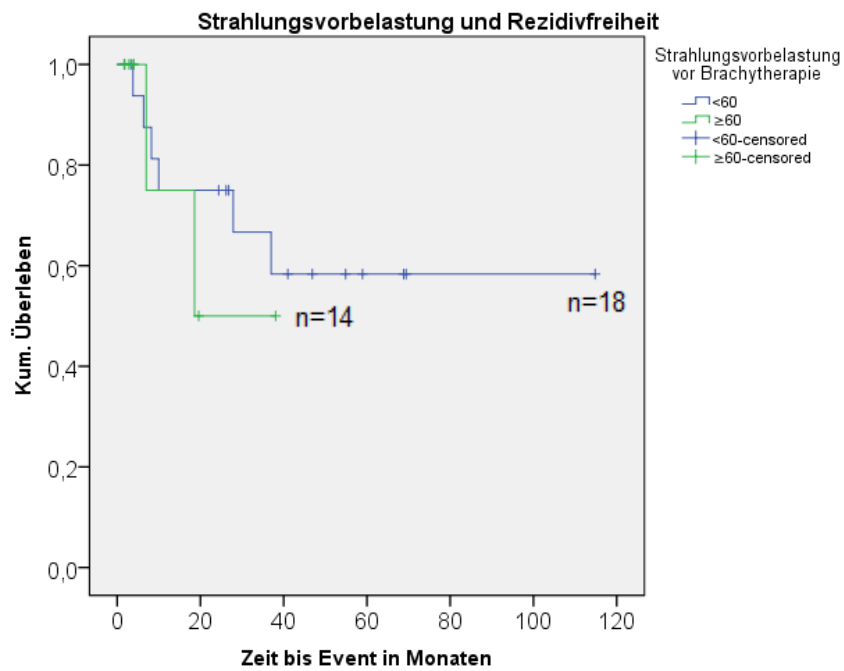


Abbildung 56: Strahlungsvorbelastung und Überleben

6.4.13 Einfluss der Lokalisation des Rezidivs

Des Weiteren wurde der Einfluss des Rezidivs auf das Gesamtüberleben sowie die Rezidivfreiheit nach Lokalisation analysiert. Unterschieden wurden lokale Rezidive ($n = 36$) von regionären Rezidiven ($n = 16$). Sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben als auch auf das tumorfreie Überleben konnte kein signifikanter Einfluss der Lokalisation des Rezidivs nachgewiesen werden. Die Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 58 und 59 verdeutlichen dies. Im Log-Rank-Test zeigte sich für das Gesamtüberleben eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,928$. Für das rezidivfreie Überleben lag sie bei $p = 0,366$.

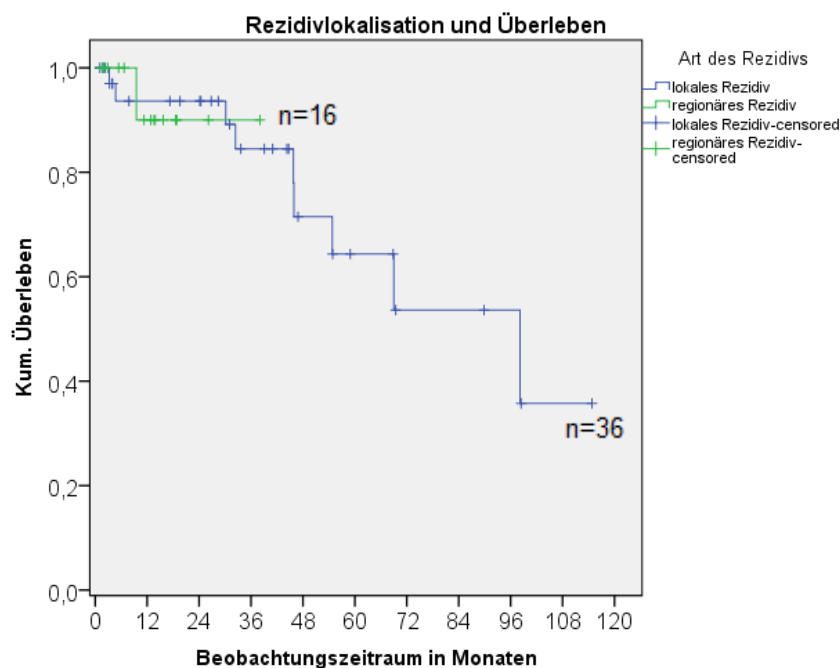


Abbildung 58: Rezidivlokalisierung und Überleben

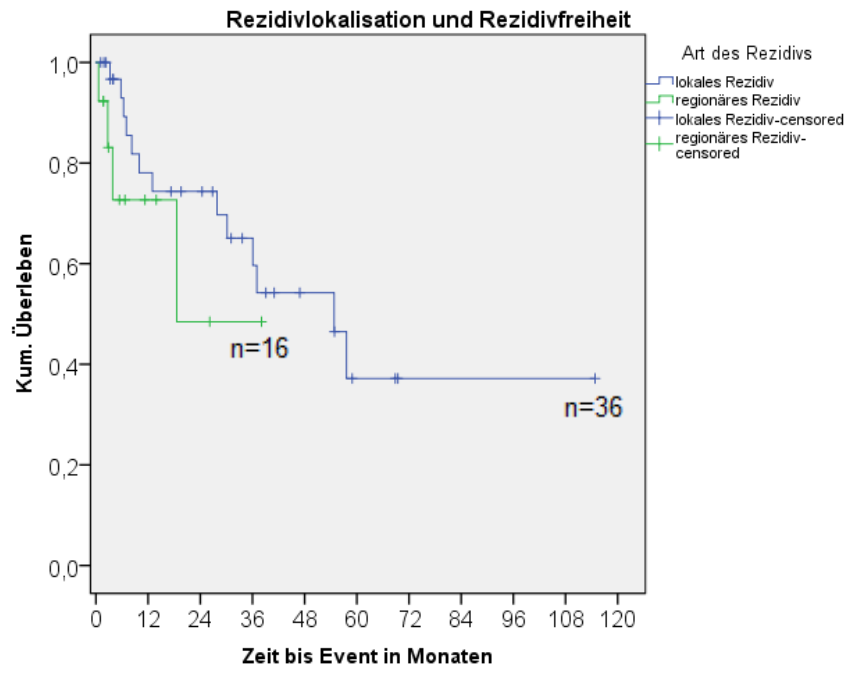


Abbildung 59: Rezidivlokalisierung und Rezidivfreiheit

7 Diskussion

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie betreffend Patienten mit lokalem oder regionärem Rezidiv eines Mammakarzinoms wurde die Wirksamkeit einer perioperativen interstitiellen HDR-Brachytherapie im Afterloading-Verfahren untersucht. Ziel war die Erarbeitung möglicher prognostisch vorteilhafter Faktoren für die oben genannte Behandlungsmodalität in Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben. Als Gesamtüberleben wurde die Zeit zwischen Diagnosestellung des Rezidivs des Mammakarzinoms und dem Tod des Patienten definiert. Das rezidivfreie Überleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Rezidivexstirpation mit Applikatoreneinbringung für die brachytherapeutische Therapie und der Diagnosestellung eines Rezidivs oder einer Metastase. Des Weiteren wurde überprüft, ob die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Daten aus der Literatur übereinstimmen.

Grundlage der Studie bildete ein Kollektiv von 59 Patienten, die im Zeitraum vom 01.03.2006 bis zum 10.11.2014 im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck oder der Klinik für Strahlentherapie der Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim, aufgrund eines Mammakarzinomrezidivs (regionär in Form von axillären Rezidiven oder lokal in Form von Thoraxwandrezidiven) mittels perioperativer Brachytherapie behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zuge der Primärtherapie operiert wurden und deren Rezidiv auf der ipsilateralen Seite auftrat. Von den 59 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten 52 in der Auswertung berücksichtigt werden.

Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 30,5 Monate, wobei das kürzeste Follow-up bei 1,07 Monaten lag. Das längste Follow-up belief sich auf 114,8 Monate.

23,1% der Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum ein erneutes Rezidiv. Die Diagnose wurde durchschnittlich 22,4 Monate nach der Brachytherapie gestellt. Bei 32,7% der Patienten wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums Metastasen festgestellt. Sie wurden durchschnittlich nach 11,4 Monaten diagnostiziert. Insgesamt wurde bei 40,4% ein Ereignis entsprechend einem erneuten Rezidiv oder

einer Metastasierung beobachtet. Das Diagnosedatum lag im Mittel 15,9 Monate nach der interstitiellen Brachytherapie.

In dem Kollektiv verstarben 19,2% der Patienten. Bei allen Verstorbenen trat der Tod im Zusammenhang mit einem erneuten Rezidiv des Mammakarzinoms ein. Sie verstarben entweder an der Tumorerkrankung selbst oder an deren mittelbaren Folgen.

In dieser Studie stellten die Art der operativen Behandlung des Primärtumors, der N-Status des Primärtumors, der Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors und des Rezidivs, der Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors und die Zeit zwischen Primarius und Rezidiv in Bezug auf das Gesamtüberleben signifikante Einflussgrößen dar.

Im Hinblick auf das konsekutive rezidivfreie Überleben erwiesen sich der Menopausenstatus bei Rezidivdiagnose, der Progesteronrezeptorstatus und Östrogenrezeptorstatus des Primarius und Rezidivs, der N-Status des Rezidivs sowie die Zeit zwischen Primarius und Rezidiv als signifikant.

In den meisten publizierten Studien findet sich ein signifikanter Einfluss des **Alters** auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben. Viele nationale und internationale Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Patienten, die bei Primär-/Rezidivdiagnose ein junges Alter aufweisen, signifikant früher versterben und eine deutlich kürzere Rezidivfreiheit haben (Liedtke et al. 2013; Anders et al. 2008; Høst und Lund 1986; Falkson et al. 1986; Dent et al. 2014). Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung stehen im Kontrast zu den Befunden dieser Studien. Weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,613$ bzw. $p = 0,238$) noch hinsichtlich der Rezidivfreiheit ($p = 0,103$ bzw. $p = 0,818$) ließ sich ein signifikanter Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Rezidiv- bzw. Primärdiagnose feststellen. Allerdings wurden die verglichenen Altersgruppen in unserer Studie anders gewählt als in den publizierten Studien. Diese beschreiben oftmals die größte Ergebnisdifferenz zwischen Patienten, die jünger als 35 bis 49 Jahre alt waren, und Patienten, die älter als 35 bzw. 49 Jahre waren (Liedtke et al. 2013; Høst und Lund 1986). Zusätzlich wird in der Literatur von einem signifikant schlechteren Outcome älter Patienten berichtet. So sprechen z.B. Abu Rabi et al. sowie Høst und Lund von einem kürzeren Gesamtüberleben und rezidivfreien Intervall bei einem Alter von

mindestens 66 bzw. 75 Jahren (Abu Rabi et al. 2015; Høst und Lund 1986). Dies lasse sich womöglich durch eine höhere Komorbidität und weniger aggressive Behandlungen erklären (Abu Rabi et al. 2015). Das Leitlinienprogramm für die Behandlung des Mammakarzinoms beschreibt ein Alter < 70 Jahre als einen Faktor für eine gute Prognose bei einem Mammakarzinomrezidiv (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). Bei einem Median von 63 Jahren zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose in unserem Patientenkollektiv, wobei der jüngste Patient ein Alter von 40 Jahren aufwies und nur ein Patient ein Alter von 70 Jahren überschritt, war leider keine dem Großteil der Literatur entsprechende Einteilung möglich bzw. statistisch sinnvoll. So ist der Grund des mangelnden signifikanten Unterschieds im Überleben und der Rezidivfreiheit womöglich in dem zwar relativ hohen Alter unseres Patientenkollektivs, aber dem Fehlen hoch betagter Patienten zu finden.

Ebenfalls erwies sich in unserer Studienpopulation der **Menopausenstatus** zum Zeitpunkt der Primär- bzw. Rezidivdiagnose als eine nicht signifikante Einflussgröße auf das Gesamtüberleben ($p = 0,234$ bzw. $p = 0,98$). Auch die weitere Rezidivfreiheit nach Brachytherapie wurde vom Menopausenstatus bei Primärdiagnose nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,984$). Allerdings ließ sich ein signifikanter Vorteil der zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose postmenopausalen Patienten gegenüber den prämenopausalen Patienten hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nachweisen ($p = 0,007$). Versucht man diese Ergebnisse in die Literatur einzuordnen, so findet man sehr unterschiedliche Aussagen zum Menopausenstatus als Prognosefaktor beim Mammakarzinom. Einige Autoren beschreiben in ihren Ergebnissen, dass der Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Primär-/Rezidivdiagnose keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben darstellt (Bedwinek et al. 1981; Carr et al. 2015; Mok et al. 2000; Clark et al. 1987; Vogel et al. 1992). Andere Quellen widersprechen diesen Ergebnissen. Falkson et al. und Lyman et al. berichten über eine höhere Überlebensrate von bei Rezidivdiagnose prämenopausalen Mammakarzinompatienten und werden von Thang et al. sowie Lees et al. mit gleicher Aussage für den Menopausenstatus bei Primärdiagnose bestätigt (Thang et al. 2014; Lees et al. 1989; Falkson et al. 1986; Lyman et al. 1997). Ebenso widersprüchlich stellten sich die Studienergebnisse zum Einfluss des Menopausenstatus auf das rezidivfreie Überleben dar. Während ein Teil der Studien einen Einfluss nachweisen konnte

(Touboul et al. 1999; Carr et al. 2015), schlossen andere Studien solch einen Einfluss aus (Garami et al. 2006; Rimmel 2005; Bedwinek et al. 1981). In Anbetracht der verschiedenen Studienergebnisse ist der Menopausenstatus als sehr umstrittener Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben zu bewerten.

Als ein gesicherter Prognosefaktor für auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben gilt die **Zeit zwischen dem Primärtumor und der Rezidivkrankung**. Frühe Rezidive werden in der Literatur mit geringeren Heilungschancen und somit auch mit einer erhöhten Sterbe- sowie Zweitrezidiv-/Metastasierungsrate assoziiert (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017; Chairat et al. 2014). Entsprechend der Literatur lässt sich auch in der Studienpopulation dieser Arbeit bei der Analyse früherer und späterer Rezidivkrankungen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der konsekutiven Rezidivfreiheit feststellen. Spätere Rezidive lebten signifikant länger und blieben signifikant länger rezidivfrei. Für das Gesamtüberleben wurde $p = 0,005$ eruiert, für das rezidivfreie Überleben betrug $p < 0,001$.

Als ein gesicherter Prognosefaktor auf das Gesamtüberleben beim primären und rezidivierten Mammakarzinom gilt die **Tumorgröße** (Yildirim-Assaf et al. 2006; Georgescu et al. 2012; Soerjomataram et al. 2008; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017; Engel et al. 2003; Bedwinek et al. 1981). In der vorliegenden Studie konnte anders als in der Literatur kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rezidivtumorgröße und dem Überleben festgestellt werden ($p = 0,12$). Auch die Tumorgröße des Primarius stellte im Gegensatz zu den Ergebnissen der Literatur (Schmoor et al. 2000; Freedman und Fowble 2000; Fowble et al. 1990) keinen signifikanten Einflussfaktor auf das Überleben nach der Rezidivkrankung dar ($p = 0,76$). Genauso wird in verschiedenen Studien ein Vorteil kleinerer Primärtumore und kleinerer Rezidivtumore für auf das rezidivfreie Überleben beschrieben (Lafourcade et al. 2018; Freedman und Fowble 2000; Mauguén et al. 2013; Martínez-Ramos et al. 2014; Braunstein et al. 2015; van Tienhoven et al. 1999; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). Im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben konnte im Kollektiv der vorliegenden

Studie kein signifikanter Unterschied zwischen großen und kleinen Primär- bzw. Rezidivtumoren eruiert werden ($p = 0,539$ bzw. $p = 0,702$).

Der **Lymphknotenstatus** des Primärtumors erwies sich im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie als ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben nach Rezidivdiagnose ($p = 0,014$). Zum gleichen Ergebnis kamen auch die internationalen Studien (Schmoor et al. 2000; van Tienhoven et al. 1999; Tsuji et al. 2014; Wang et al. 2016). Dunst et al. beschreiben ihn diesbezüglich sogar als den wichtigsten Prognosefaktor (Dunst et al. 2001). Auch bezüglich der Rezidivfreiheit wird der primäre N-Status als Einflussfaktor gewertet (Schmoor et al. 2000; Liao et al. 2015). Dieses Ergebnis war in der hier vorliegenden Studie jedoch nicht reproduzierbar ($p = 0,17$). Ebenso gilt der Lymphknotenstatus des Rezidivtumors als ein relevanter Prognosefaktor. So wird in vielen Studien der N-Status als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit beschrieben (Tsuji et al. 2014; Insa et al. 1999; Sevelde et al. 1991; Dent et al. 2014; Geurts et al. 2017). Anders stellten sich die Ergebnisse in dieser Studie dar. Zwar ließ sich auch in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Vorteil von Patienten mit einem niedrigeren N-Status hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beweisen ($p = 0,001$), jedoch wurde das Gesamtüberleben nicht signifikant vom Lymphknotenstatus beeinflusst ($p = 0,511$). In der statistischen Auswertung dieser Arbeit erfolgte allerdings eine Dichotomisierung des N-Status des Rezidivtumors in N0/N1 und N2/N3, während in anderen Studien die Dichotomisierung N0 und N1/N2/N3 bzw. N0/N1/N2 und N3 gewählt wurde. Eine den anderen Quellen ähnliche Einteilung war uns aufgrund der vorliegenden Fallzahl von N0- und N3-Rezidivtumoren leider nicht möglich. Dieser Unterschied könnte die Erklärung dieses von der Literatur abweichenden Ergebnisses darstellen.

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass eine **Fernmetastasierung** des Mammakarzinoms zu einer bedeutsamen Prognoseverschlechterung führt (ACO-Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie 1993; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2017). Daher verwundert es, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit einem M1-Befund des Primarius oder Rezidivs keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben ($p = 0,076$ bzw. $p = 0,68$) und das rezidivfreie Überleben ($p = 0,656$ bzw. $p = 0,33$) gegenüber Patienten mit einem M0-Befund aufwiesen.

Hinzuweisen ist jedoch auf das statistische Problem der kleinen Zahl des M-Status in unserem Patientenkollektiv, so lagen lediglich zu 22 Fällen ein gesicherter Metastasierungsstatus zum Rezidivzeitpunkt und nur 3 Fälle mit gesichertem M1-Status zum Zeitpunkt der Diagnose des Ersttumors vor.

Die Literatur ist sich einig, dass der **Resektionsstatus** des Mammakarzinom-ersttumors sowie Mammakarzinomrezidivs einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Patienten mit einem R0-Status wird ein signifikanter Vorteil für auf das Gesamtüberleben zugeordnet (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). Da im vorliegenden Kollektiv kein Unterschied des Gesamtüberlebens bei unterschiedlich tumorbehafteten Resektionsrändern des Rezidivtumors gefunden wurde ($p = 0,904$) und auch andere Studien wie z.B. von Shah et al. keinen Unterschied zwischen positiven und negativen Resektionsrändern bezüglich des Outcomes nach einer brachytherapeutischen Bestrahlung feststellen konnten (Shah et al. 2013; Kasagawa et al. 2016), ist zu diskutieren, ob die Brachytherapie eine besonders geeignete Therapie bei nicht tumorfreien Resektionsrändern darstellt. Um diese Frage zu beantworten, wäre eine prospektive Studie notwendig.

Widersprüchliche Angaben finden sich in der Literatur zum Einfluss des Resektionsstatus auf das rezidivfreie Überleben. Während bei einem Teil der Studien ein signifikanter Unterschied in der Rezidivfreiheit je nach R-Status festgestellt werden kann (Truong et al. 2014; Anscher et al. 1993; Kreike et al. 2008; Sanpaolo et al. 2011; (Janni et al. 2017), widerspricht der andere Teil der Publikationen dieser Aussage (Fehlauer et al. 2005; Demirci et al. 2012; Sadek et al. 2013; MacDonald und Taghian 2009; Shah et al. 2013). Auch in der hier vorliegenden Studie ließ sich kein signifikanter Einfluss des Resektionsstatus des Mammakarzinoms auf das rezidivfreie Überleben konstatieren ($p = 0,501$). In der Zusammenschau der konträren Befunde der Literatur scheint der Resektionsstatus als Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben umstritten.

In der statistischen Auswertung der Daten erwies sich weder der **L-** ($p = 0,746$ bzw. $p = 0,849$) noch der **V-Status** ($p = 0,705$ bzw. $p = 0,97$) des Primarius bzw. Rezidivs im Hinblick auf das Gesamtüberleben als signifikant. Auch auf das rezidivfreie Überleben zeigten die beiden Faktoren keinen signifikanten Einfluss (L-Status: $p =$

0,445 bzw. $p = 0,599$; V-Status: $p = 0,427$ bzw. $p = 0,173$). Damit widersprechen unsere Ergebnisse denen publizierter Studien. Dort findet man häufig einen Zusammenhang einer Tumorinvasion von (Lymph-)Gefäßen mit einem schlechteren Outcome bezüglich des Gesamtüberlebens sowie der Rezidivfreiheit (Shen et al. 2005; Yildirim und Berberoglu 2007; Georgescu et al. 2012; van Tienhoven et al. 1999; Soerjomataram et al. 2008; Elsayed et al. 2016; Rakha et al. 2012; Freedman und Fowble 2000; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). In diesem Zusammenhang statistisch problematisch ist in dieser Studie die geringe Fallzahl an Patienten, zu denen ein V- bzw. L-Status bei Analyse der Daten vorlag.

Als ebenfalls nicht signifikant erwies sich im Patientenkollektiv der Einfluss der **histologischen Einteilung** im Pathologiebefund auf das Gesamtüberleben bzw. die Rezidivfreiheit. Im Log-Rank-Test wurde für das Überleben eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,386$ bzw. $p = 0,516$ und für die Rezidivfreiheit von $p = 0,968$ bzw. $p = 0,11$ hinsichtlich des Einflusses der Histologie des Primär- bzw. Rezidivtumors ermittelt. Die Schlussfolgerung, dass der histologische Typ keinen signifikanten Prognosefaktor darstellt, wird auch in einigen publizierten Studien gezogen (Georgescu et al. 2012; Kwast et al. 2012) und entspricht somit unseren Ergebnissen, allerdings gibt es auch Quellen, die diesem widersprechen und den histologischen Befund des Primär-/Rezidivtumors als Prognosefaktor für das Überleben und die Rezidivfreiheit werten (Freedman und Fowble 2000; Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie 1993; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2017). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der vorliegenden Studie aufgrund der Konstellation des Patientenkollektivs lediglich eine Dichotomisierung in „duktal invasive Tumore“ und „anders invasive Tumore“ möglich war. In der Literatur wird im Hinblick auf die Histologie als Prognosefaktor meist eine andere Dichotomisierung gewählt. So wird z.B. zwischen „invasiv“ und „nicht-invasiv“ differenziert. Somit ist eine fehlende Signifikanz der histologischen Einteilung in der hier vorgestellten Studie am ehesten auf diesen Unterschied zurückzuführen.

Internationale Studien belegen das **Grading** des primären und rezidivierten Mammakarzinoms als Prognosefaktor für das Überleben sowie die Rezidivfreiheit. Je höher das Grading sei, desto höher sei auch die Wahrscheinlichkeit, an der Tumorerkrankung zu versterben bzw. eine Rezidivdiagnose zu erhalten (Lafourcade et al. 2018; Schwartz et al. 2014; Rezai et al. 2015; Soerjomataram et al. 2008; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017; Schmoor et al. 2000; Geurts et al. 2017). Die Ergebnisse der vorliegenden Datenanalyse stimmen mit der aktuellen Literatur diesbezüglich nicht überein. Weder das Gesamtüberleben ($p = 0,333$) noch das rezidivfreie Überleben ($p = 0,205$) wies im Vergleich der gut/mäßig differenzierten gegenüber den schlecht differenzierten Rezidiven einen signifikanten Unterschied auf. Auch das Grading des Primärtumors stellte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,93$ für den Einfluss auf das Gesamtüberleben und $p = 0,333$ für den Einfluss auf das rezidivfreie Überleben keinen signifikanten Einflussfaktor dar.

Als eine entscheidende Maßnahme zur Einschätzung der Prognose des Mammakarzinoms gilt die Bestimmung der **Hormonrezeptoren**. Sie erfolgt routinemäßig am Tumorexizidat. Bei rezeptorpositiven Tumoren hat eine endokrine Therapie Aussicht auf Erfolg. Die Prognose für diese rezeptorpositiven Fälle wird als günstiger eingestuft als für rezeptornegative Fälle. In der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit wiesen 67,3% der Patienten zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und 70,7% zum Zeitpunkt der Primärdiagnose einen positiven **Östrogenrezeptor** sowie 69,2% der Rezidive und 64,9% der Primärtumore einen positiven Progesteronrezeptor auf. Diese Werte entsprechen in etwa den Befunden von Patientenkollektiven aus anderen Studien (Wallwiener et al. 2017). Sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,022$) als auch hinsichtlich der Rezidivfreiheit ($p \leq 0,001$) ließ sich in unserem Patientenkollektiv ein Vorteil östrogenrezeptorpositiver Rezidive gegenüber rezeptornegativen Rezidiven nachweisen. Auch ein positiver Östrogenrezeptorstatus zum Zeitpunkt des Primärtumors erwies sich als signifikanter Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben ($p < 0,001$) und das Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Das längere Überleben sowie die längere Rezidivfreiheit bei Primär- und Rezidivtumoren wurden schon 1979 wissenschaftlich beschrieben (Hähnel et al. 1979) und seitdem immer wieder in der nationalen und internationalen Literatur bestätigt (Abu Rabi et al. 2015;

Ciocca und Elledge 2000; Fehlaue et al. 2005; Tsuji et al. 2014; Schmoor et al. 2000; Nakano et al. 2015).

Die Patienten, deren Rezidivtumor progesteronrezeptornegativ war, erkrankten signifikant früher an konsekutiven Rezidiven oder Metastasen als die Patienten mit einem positiven **Progesteronrezeptor** ($p \leq 0,001$). Der Progesteronrezeptorstatus des Primarius war ebenfalls ein relevanter Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben ($p = 0,002$). Während der Rezeptorstatus des Ersttumors auch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte ($p = 0,002$), konnte in dieser Studie keine Assoziation des positiven Progesteronrezeptorstatus beim Rezidiv mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben bewiesen werden ($p = 0,159$). Salmen et al. beschreiben in ihrer publizierten Studie ebenfalls ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben sowie Gesamtüberleben PR-negativer Patienten (Salmen et al. 2014). Die Aussagen von Salmen et al. werden durch zahlreiche Studien sowohl für Erst- als auch für Rezidivkrankungen bestätigt (Nishimura et al. 2011; Tsuji et al. 2014; Bardou et al. 2003; Rakha et al. 2007).

Die publizierten Studien, die die Fragestellung, ob der **Her2/neu-Status** als Prognosefaktor für das Patientenoutcome relevant ist, kommen zu konträren Ergebnissen. Während z.B. Nishimura et al. den Einfluss des Her2/neu-Status sowohl bei Primärdiagnose als auch bei Rezidivdiagnose als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ausschließen (Nishimura et al. 2011; Tsuji et al. 2014; Kasagawa et al. 2016), beschreiben andere Autoren ein signifikant längeres Gesamtüberleben von Her2/neu-positiven Primär-/Rezidivtumoren (Nakano et al. 2015; Shigematsu et al. 2011; Knutson et al. 2016). Genauso widersprüchlich sind die Ergebnisse zur Rezidivfreiheit. Ein Teil der Autoren beweist in seinen Studien den Einfluss des Her2/neu-Status bei Primär-/Rezidivdiagnose auf das rezidivfreie Überleben (Gohari et al. 2012; Borgquist et al. 2015; Slamon et al. 1987), der andere Teil verneint ihn (Mirtavoos Mahyari et al. 2014; Haffty et al. 2004). In unserer Studie zeigte sich weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,661$) noch hinsichtlich der Rezidivfreiheit ($p = 0,793$) ein signifikanter Einfluss des Her2/neu-Status des Rezidivtumors. Auch der Her2/neu-Status bei Primärdiagnose erwies sich mit $p = 0,492$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,27$ für das rezidivfreie Überleben als nicht signifikanter Einflussfaktor. Insgesamt lässt die Verschiedenartigkeit der Publikationsergebnisse wohl darauf schließen, dass der Her2/neu-Status sich nicht

als alleiniger Prognosefaktor für das Outcome der Patienten eignet, sondern in Zusammenschau mit anderen Faktoren gesehen werden muss. Besonders aussagekräftig scheint dabei die Kombination des Hormonrezeptorstatus und der Wachstumsfraktion mit dem Her2/neu-Status zu sein (Eggemann et al. 2015; Gogia et al. 2014; Pathmanathan et al. 2014; Jung et al. 2015).

Zu dem Ergebnis, dass die **Wachstumsfraktion/Ki67** einen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei Primär- und Rezidivkrankungen des Mammakarzinoms darstellt, kamen in den letzten Jahren verschiedene Studien (Pathmanathan et al. 2014; Soerjomataram et al. 2008; Kilickap et al. 2014; Nakano et al. 2015; Okumura et al. 2015; Nishimura et al. 2011). Demnach verstarben Patienten mit einem hohen Ki-67-Wert signifikant früher als Patienten, die an einem Tumor mit niedrigerer Wachstumsfraktion erkrankt waren. Zwar zeigte in unserer Auswertung eine hohe Wachstumsfraktion des Rezidivs kein signifikant kürzeres Überleben auf, allerdings lag die Irrtumswahrscheinlichkeit mit einem Wert von $p = 0,051$ nur knapp unter dem Signifikanzniveau. Bei genauerer Betrachtung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve lässt sich zudem feststellen, dass in diesem Patientenkollektiv keiner der niedrig proliferierenden Rezidive innerhalb des Beobachtungszeitraums zum Tod führte. Es lässt sich also vermuten, dass bei einem längeren Follow-up eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ hätte erreicht werden können. Ebenfalls berichten einige Studien über ein kürzeres rezidivfreies Überleben mit steigendem Ki-67-Wert (Okumura et al. 2015; Luporsi et al. 2012; Kilickap et al. 2014). Auch diesbezüglich kommen wir in unserer statistischen Analyse zu keinem signifikanten Ergebnis ($p = 0,083$). Generell stellt die Wachstumsfraktion jedoch einen recht umstrittenen Prognosefaktor dar. Zum einen wird in vielen Publikationen argumentiert, dass der Wert nur in Kombination mit den Hormonrezeptoren sowie Her2/neu von Relevanz ist (Pathmanathan und Balleine 2013; Mirza et al. 2002), zum anderen existiert derzeit keine Standardisierung der Messtechnik für den Marker Ki67, wodurch keine verlässlichen und vergleichbaren Ki-67-Werte erhoben werden können (Pathmanathan und Balleine 2013; Luporsi et al. 2012).

Als signifikante Einflussgröße auf das Gesamtüberleben erwies sich in unserer Studie die **operative Versorgung** des Ersttumors ($p = 0,003$). Patienten, deren Primarius brusterhaltend operiert worden war, überlebten insgesamt signifikant kürzer als Patienten, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde. Hinsichtlich der Rezidivfreiheit im Sinne dieser Studie stellte sich die operative Ersttherapie jedoch nicht als signifikant dar ($p = 0,245$). Anders fielen die Ergebnisse in der Literatur aus. Dort wird nicht nur die Rezidivfreiheit, sondern auch das Gesamtüberleben der verschiedenartig operativ versorgten Patientengruppen als gleich beschrieben, sofern wie auch im Patientenkollektiv eine Bestrahlung der brusterhaltend operierten Tumorregion erfolgt (Hartmann-Johnsen et al. 2015; Litière et al. 2012; Hannoun-Levi et al. 2013). Diese Aussage findet sich auch in der S3-Leitlinie für die Behandlung des Mammakarzinoms wieder (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). Hartmann-Johnsen et al. sprechen sogar eher von einer Tendenz der brusterhaltend operierten Patienten länger zu überleben (Hartmann-Johnsen et al. 2015).

Laut der S3-Leitlinie für das Mammakarzinom sollte eine Systemtherapie nach R0-**Resektion** des Rezidivs erwogen werden, um sowohl ein längeres rezidivfreies Intervall als auch ein längeres Gesamtüberleben zu erzielen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). Die Referenzen, die diese Empfehlung unterstützen, fehlen jedoch zu Teilen. In der vorliegenden Studie erwiesen sich eine Hormontherapie, eine Chemotherapie und eine Trastuzumab-Therapie in Kombination mit der interstitiellen perioperativen Brachytherapie nicht als signifikanter Einflussfaktor. Weder der rezidivfreie Intervall noch das Gesamtüberleben wurde durch die Systemtherapien signifikant verlängert (Hormontherapie: Gesamtüberleben $p = 0,228$, Rezidivfreiheit $p = 0,55$; Chemotherapie: Gesamtüberleben $p = 0,9$, Rezidivfreiheit $p = 0,482$; Trastuzumab-Therapie: Gesamtüberleben $p = 0,266$, Rezidivfreiheit $p = 0,435$).

Eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls durch eine **endokrine Therapie** ist möglich. Allerdings finden sich lediglich Studien, die dies für Erstrezidive mit einem positiven Hormonrezeptor nachweisen (Kim et al. 2010). Ein verlängertes Überleben wird in der Literatur durch eine zusätzliche endokrine Therapie des Rezidivs nicht belegt (Waeber et al. 2003; Yarbrow et al. 1999; Deutsche

Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017). Folglich sind die hier vorgestellten Daten, die keine Signifikanz für das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit aufweisen, nicht verwunderlich.

Auch die Datenlage für das Outcome einer **Chemotherapie** zur Behandlung eines Mammakarzinomrezidivs ist übersichtlich. Die randomisierte CALOR-Studie verglich das Outcome von Patienten, die chemotherapeutisch behandelt wurden, mit dem Outcome der Patienten, die keine Chemotherapie erhielten. Dabei zeigten sich einerseits ein signifikant längeres 5-Jahres-Überleben und andererseits ein signifikant längeres rezidivfreies Intervall in der Gruppe mit Chemotherapie (Aebi et al. 2014). Dieses Ergebnis ließ sich in unserer Studie nicht reproduzieren. Da die CALOR-Studie eine relativ kleine Probandenzahl aufwies und sich ihre Ergebnisse vor allem auf östrogenrezeptornegative Patienten beziehen und keine Resultate von anderen Studien vorliegen, eignet sich die derzeitige Datenlage allerdings nicht optimal, unsere Befunde an denen der Literatur zu messen.

Noch weniger Daten gibt es zum Einfluss einer Therapie mittels **Trastuzumab** bei Her2/neu überexprimierenden Rezidiven. In unserer Auswertung ließ sich kein signifikanter Vorteil der mit Trastuzumab therapierten Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivfreiheit nachweisen. Dies entspricht auch dem Ergebnis der Studie von Tsuji et al. (2014). In der S3-Leitlinie von 2017 wird die Therapie in Kombination mit einer antihormonellen oder chemotherapeutischen Therapie bei Mammakarzinomen vorgeschlagen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2017).

Die applizierte **Brachytherapie-Dosis** erwies sich in dieser Arbeit als nicht signifikant im Hinblick auf das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben betrug $p = 0,746$ und für die Rezidivfreiheit $p = 0,503$. Hannoun-Levi et al. beschreiben in ihrer Studie jedoch abhängig von der applizierten Dosis einen signifikanten Unterschied in der Rezidivfreiheit. Allerdings waren die verglichenen Gruppen anders gewählt als in unserer Studie. Während Hannoun-Levi et al. zwischen < 45 Gy und > 45 Gy unterschieden, war unser Patientenkollektiv in < 30 Gy und > 30 Gy unterteilt (Hannoun-Levi et al. 2004). Auch bei der Brachytherapie des Prostatakarzinoms

wird von einer signifikanten Bedeutung der verabreichten Dosis für ein erneutes Rezidiv berichtet (Stock et al. 2006; Henry et al. 2015).

In unserer Studie stellte die **Dose Nonuniformity Ratio (DNR)** weder eine signifikante Einflussgröße auf das Gesamtüberleben ($p = 0,191$) noch auf das rezidivfreie Überleben ($p = 0,237$) dar. Zur Dose Nonuniformity Ratio als Prognosefaktor für Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben liegen in der aktuellen Literatur nur wenige Daten vor. Melzner et al. analysierten in ihrer Studie den Einfluss der DNR auf die lokale Rezidivfreiheit bei brachytherapeutisch behandelten Kopf- und Halstumoren. Dabei konnte wie in unserer Studie kein signifikanter Einfluss der DNR festgestellt werden (Melzner et al. 2007). Auch bei Strnad et al. stellte eine geringere DNR keine signifikanten Vorteile für das Gesamtüberleben sowie die Rezidivfreiheit dar (Strnad et al. 2011). Strnad et al. beschreiben zwar bei Mammakarzinompatienten mit einer $DNR < 0,19$ ein geringgradig besseres rezidivfreies Überleben, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,1$ wies dieser Unterschied jedoch keine Signifikanz auf (Strnad et al. 2011). Zu berücksichtigen ist, dass die DNR-Werte unseres Patientenkollektivs alle in einem Bereich von 0,21 bis 0,42 und somit insgesamt sehr nah beieinander und größtenteils im angestrebten empfohlenen Bereich von 0,2 bis 0,35 (Montemaggi et al. 2016) liegen, sodass ein eventuell signifikanter Unterschied bei weiter auseinanderliegenden DNR-Werten nicht auszuschließen ist.

Hinsichtlich der **Gesamtstrahlenbelastung vor Brachytherapie** ließ sich kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,122$) oder die Rezidivfreiheit ($p=0,633$) feststellen. In der durchgeführten Literaturrecherche ließen sich keine Autoren finden, die diesen Gesichtspunkt in ihren Studien evaluierten, sodass ein Vergleich mit anderen Arbeiten derzeit nicht erfolgen kann.

In dieser Studie erwies sich die **Lokalisation des Rezidivs** weder für das Gesamtüberleben ($p = 0,928$) noch für die weitere Rezidivfreiheit ($p = 0,366$) als signifikanter Prognosefaktor. Zu dem Ergebnis, dass Thoraxwandrezidive und nodale Rezidive keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und in der Rezidivfreiheit aufweisen, kommen auch Bedwinek et al. in ihrer Studie (Bedwinek et al. 1981). Gegensätzliche Resultate stellten andere Autoren in ihren Arbeiten fest. Unter anderem berichteten Chen et al. 2009, dass die Lokalisation des

Mammakarzinomrezidiv einen signifikanten Einflussfaktor darstellt (Chen et al. 2009; Kamby und Sengeløv 1997; Matsumoto 1985; Willner et al. 1997). Jedoch gilt es zu beachten, dass diese Quellen ihre Dichotomisierung anders wählten als Bedwinek et al. und wir. So unterschieden z.B. Chen et al. und Willner et al. in den Signifikanz aufweisenden Auswertungen zwischen Thoraxwandrezidiven und Thoraxwandrezidiven inklusive Nodalrezidiven. Eine Analyse von Thoraxwandrezidiven und axillären Rezidiven bei Willner et al. blieb wie auch hier ohne signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und in der Rezidivfreiheit. In Anbetracht dessen entsprechen die vorliegenden Ergebnisse bei genauerer Betrachtung also den Resultaten der Literatur.

Im Ergebnis kann die vorgelegte Arbeit zeigen, dass es sich bei der perioperativen interstitiellen Brachytherapie um eine geeignete alternative Therapiemodalität für Rezidivkrankungen des operierten Mammakarzinoms handelt. Durch die nachvollziehbare kurzstreckige Dosisverteilung der interstitiellen Brachytherapie wird zudem eine effektive Kombination mit der perkutanen Radiatio (Teletherapie) ermöglicht (Lettmaier et al. 2011).

Die brachytherapeutische Versorgung von Patienten wird allgemein als ein besonders schonendes Verfahren eingestuft (Leiner 2012). Nicht nur bieten der steile Dosisgradient sowie die Berechenbarkeit und Anpassungsfähigkeit der Bestrahlung im Vorfeld eine Schonung der umliegenden Organe, sondern es wird auch anders als bei der Teletherapie das gesunde Gewebe geschont, welches bei der Teletherapie belastet wird, damit die Strahlung zum Zielgebiet gelangt. Einen weiteren großen Vorteil der interstitiellen Brachytherapie stellt die kurze Behandlungs- und Krankenhausaufenthaltsdauer dar.

Aktuell ist die Methode nur an wenigen spezialisierten Zentren verfügbar und kommt somit lediglich einem überschaubaren Kreis von Erkrankten zugute. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Fallzahlen erreichten die Ergebnisse dieser Studie keine statistische Signifikanz. Hierzu wären Studien mit einer höheren Fallzahl notwendig, bevorzugt im Rahmen einer randomisierten Untersuchung mit einer Matched-Pair-Analyse.

Bei der Einordnung in die nationale und internationale Literatur lässt sich feststellen, dass die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse sich in mannigfacher Weise mit der Literatur zu diesem Thema decken. Allerdings fanden sich auch Unterschiede zu den bis dato publizierten Arbeiten.

Bezüglich der konsekutiven Rezidivfreiheit ließen sich hier ein positiver Progesteron- oder Östrogenrezeptor des Primarius/Rezidivs, ein niedriger N-Status des Rezidivs, eine lange Zeit zwischen Primär- und Rezidivtherapie sowie ein postmenopausales Rezidiv als positiver Prognosefaktor feststellen.

Für das Gesamtüberleben erwiesen sich ein positiver Östrogenrezeptorstatus des Primarius/Rezidivs, ein positiver Progesteronrezeptorstatus des Primarius, ein niedriger N-Status des Primärtumors, eine Mastektomie als operative Therapie des Primarius sowie eine lange Zeit zwischen Primär- und Rezidivkrankung als vorteilhaft.

Außerdem legen die mit der Arbeit gewonnenen Resultate den Schluss nahe, dass die Brachytherapie möglicherweise einen besonders positiven Effekt auf das Gesamtüberleben großer Tumore, Tumore mit hohem Grading sowie bei (Lymph-) Gefäßeinbruch des Tumors oder positiven Resektionsrändern ausübt.

Hervorzuheben in der vorliegenden Arbeit ist, dass alle Applikatoreinbringungen stets von denselben Personen, Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. univ. (H), C.sc. (H) Kovács und Herrn Prof. Dr. med. Niehoff nach vordefiniertem SOP (Standard Operating Procedure) durchgeführt wurden. Auch die vorherige Bestrahlungsplanung und die anschließende Bestrahlungsdurchführung erfolgten stets nach diesen festgelegten Kriterien. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass bei Studien mit größeren Patientenkollektiven und längerem Follow-up heterogenere Voraussetzungen existierten.

Zu benennen sind gewisse Limitationen dieser Studie. Eine Verblindung ist aufgrund der Natur der Intervention nicht möglich. Ein Placebo-Behandlungsarm ist aufgrund der Behandlung ethisch nicht vertretbar. Bedingt durch die Natur der Sache beinhaltet das Management eines Mammakarzinomrezidivs eine Reihe komplexer klinischer Entscheidungen unter Einbeziehung des Patienten,

sogenannte „shared decisions“, sodass das bei einer retrospektiven Betrachtung ein gewisser Bias im Vorfeld der Behandlung nicht völlig auszuschließen ist.

Ziel einer jeden Mammakarzinomrezidivtherapie ist eine Lebensverlängerung des Patienten und/oder eine Verbesserung der Lebensqualität. Dabei sollte die Komplikationsgefahr der Behandlungsmethode möglichst gering bleiben. Bei der Strahlentherapie sollen mögliche Nebenwirkungen vor allem auf exponiertes gesundes Gewebe vermieden werden. Die perioperative interstitielle Brachytherapie stellt wie zuvor aufgezeigt eine Therapiemodalität dar, die diese Ansprüche erfüllen kann (Strnad, Pötter, Kovács 2010).

8 Zusammenfassung

Die Therapie mittels Brachytherapie hat in den letzten Jahren an Stellenwert in der strahlentherapeutischen Behandlung Mammakarzinomrezidiven zugenommen. Ziel der Arbeit ist es, das Gesamtüberleben sowie die Rezidivfreiheit an einem Kollektiv von Patienten nach der Behandlung von Mammakarzinomrezidiven mittels interstitieller Brachytherapie zu analysieren. Ein weiterer wichtiger Punkt ist außerdem die Frage nach signifikanten Einflussgrößen im Hinblick auf das Gesamtüberleben und metastasen-/rezidivfreie Überleben

Grundlage dieser Dissertation bilden die Daten aus den Krankenakten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck sowie der Klinik für Strahlentherapie der Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim. Insgesamt konnten 52 der in den beiden Kliniken von 2006 bis 2014 mittels interstitieller Brachytherapie behandelten Patienten mit Mammakarzinomrezidiv in die Studie eingeschlossen werden.

Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 30,5 Monate. 23,1% der Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum ein erneutes Rezidiv. Insgesamt wurde bei 40,4% ein Ereignis entsprechend einem erneuten Rezidiv oder einer Metastasierung beobachtet. In dem Kollektiv verstarben 19,2% der Patienten im Zusammenhang mit einem erneuten Rezidiv des Mammakarzinoms. In dieser Studie stellten die Art der operativen Behandlung des Primärtumors ($p = 0,003$), der N-Status des Primärtumors ($p = 0,014$), der Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors ($p \leq 0,001$) und des Rezidivs ($p = 0,022$), der Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors ($p = 0,002$) und die Zeit zwischen Primarius und Rezidiv ($p = 0,005$) in Bezug auf das Gesamtüberleben signifikante Einflussgrößen dar. Im Hinblick auf das konsekutive rezidivfreie Überleben erwiesen sich der Menopausenstatus bei Rezidivdiagnose ($p = 0,007$), der Progesteronrezeptorstatus des Primär- ($p = 0,002$) und Rezidivtumors ($p \leq 0,001$), der Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors ($p \leq 0,001$) und des Rezidivs ($p \leq 0,001$), der N-Status des Rezidivs ($p = 0,001$) sowie die Zeit zwischen Primärtumor und Rezidiv ($p \leq 0,001$) als signifikant.

Bei der Einordnung in die nationale und internationale Literatur lässt sich feststellen, dass die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse sich in mannigfacher Weise mit der Literatur zu diesem Thema decken. Allerdings fanden sich auch Unterschiede zu den bis dato publizierten Arbeiten. So legen die mit der Arbeit gewonnenen Resultate den Schluss nahe, dass die Brachytherapie möglicherweise einen besonders positiven Effekt auf das Gesamtüberleben großer Tumore, Tumore mit hohem Grading sowie bei (Lymph-)Gefäßeinbruch des Tumors oder positiven Resektionsrändern hat.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Immunhistochemie von Mammakarzinomen nach Ki67-Score	10
Abbildung 2: Operative Applikatoreinbringung 1	20
Abbildung 3: Operative Applikatoreinbringung 2	20
Abbildung 4: Bestrahlungsplanungssoftware.....	21
Abbildung 5: HDR Afterloadinggerät	22
Abbildung 6: Basaldosisleistung.....	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Einteilung des Mammakarzinoms.....	7
Tabelle 2: TNM-Klassifikation Mammakarzinom	8
Tabelle 3: Grading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis.....	9
Tabelle 4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms	14
Tabelle 5: Behandlungsarten der Brachytherapie	19

Anschreiben und Fragebogen



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Juliane Gauler
Stadtweide 6
23562 Lübeck

XXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
XXXXX XXXXXXXXXXX

Lübeck, XX.XX.XXXX

Sehr geehrte XXXX,

als Studentin der Universität zu Lübeck, schreibe ich im Moment unter Herrn Prof. Kovács meine Doktorarbeit. Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit befasse ich mich mit der Fragestellung wie erfolgreich die perioperative Brachytherapie bei einem Rezidiv des Mammakarzinoms ist. Dazu werte ich die Daten von 28 Patientinnen aus, die seit 2006 mit dieser Diagnose im UKSH Lübeck behandelt wurden.

Da sich laut meiner Daten eine Patientin bei Ihnen in hausärztlicher Betreuung befindet, wäre ich Ihnen sehr dankbar, wenn Sie den beigelegten Fragebogen kurz beantworten würden.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen selbstverständlich gerne zu Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Juliane Gauler

Bitte faxen Sie den ausgefüllten Fragebogen an: 0451 500-5754
Oder senden ihn an: juliane.gauler@googlemail.com
bzw. Juliane Gauler, Stadtweide 6, 23562 Lübeck



KLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE
DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

INTERDISZIPLINÄRE BRACHYTHERAPIE

Leiter: Prof. Dr. med., Dr. med. univ. (H), C. sc. (H) G. Kovács

Doktorarbeit „Perioperative Brachytherapie beim Rezidiv des
operierten Mammakarzinoms“

von Juliane Gauler

FRAGEBOGEN

Name:

Geburtsdatum:

Zeitpunkt der interstitiellen Brachytherapie:

Datum des letzten Patientenkontakts: _____.____._____

Was ist der aktuelle Zustand Ihrer Patientin?

- Lebend, frei von Tumorerkrankungen
- Lebend mit lokalem Rezidiv (Thoraxwand)
- Lebend mit regionalem Rezidiv (Achselhöhle)
- Lebend mit Metastasen
- Lebend mit anderer Tumorerkrankung
- Tod auf Grund eines Rezidivs des Mammakarzinoms
- Tod auf Grund einer anderen Tumorerkrankung
- Tod aus anderen Gründen

Bitte zutreffendes ausfüllen:

Datum der (ersten) Rezidivdiagnose nach Brachytherapiebehandlung: _____.____._____

Datum des (ersten) Metastasenbefunds nach Brachytherapiebehandlung: _____.____._____

Verstorben am: _____.____._____

Sonstige Anmerkungen:

Literaturverzeichnis

Abu Rabi, Z; Zoranovic, T; Milovanovic, J; Todorovic-Rakovic, Natasa; Nikolic-Vukosavljevic, D (2015): Breast cancer in postmenopausal patients. Impact of age. In: Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology 20, S. 723–729.

ACO-Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie (1993): Consensus-Bericht Mammakarzinom. Hg. v. ACO-Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie. Online verfügbar unter <https://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-mammakarzinom/impressum/>, zuletzt geprüft am 15.04.2018.

Aebi, S; Gelber, S; Anderson, S; Láng, István; R, André; Martín, M (2014): Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR). A randomised trial. In: The Lancet Oncology 15, S. 156–163.

Anders, C; Hsu, D; Broadwater, G; Acharya, C; Foekens, J; Zhang, Y (2008): Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. In: Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 26, S. 3324–3330.

Anscher, M; Jones, P; Prosnitz, L; Blackstock, W; Hebert, M; Reddick, R (1993): Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. In: Annals of Surgery 218, S. 22–28.

Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie (1993): 4. Pathologie des Mammakarzinoms | ACO ASSO. Online verfügbar unter <https://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-mammakarzinom/4-pathologie-des-mammakarzinoms/>, zuletzt geprüft am 09.06.2018.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2017): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Online verfügbar unter <https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017->

03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf, zuletzt geprüft am 23.02.2018.

Balko, J; Cook, R; Vaught, D; Kuba, M; Miller, T; Bhola, N (2012): Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance. In: *Nature medicine* 18, S. 1052–1059.

Bardou, V; Arpino, G; Elledge, R; Osborne, C; Clark, G (2003): Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21, S. 1973–1979.

Bedwinek, J; Lee, J; Fineberg, B; Ocwieza, M (1981): Prognostic indicators in patients with isolated local–regional recurrence of breast cancer. In: *Cancer* 47, S. 2232–2235.

Bloom, H; Richardson, W (1957): Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. In: *British journal of cancer* 11, S. 359–377.

Bokhof, B; Heindel, W; Weigel, S (2017): Brustkrebsfrüherkennung durch Mammographiescreening. In: *Der Onkologe* 23, S. 701–710.

Borgquist, S; Zhou, W; Jirström, K; Amini, R; Sollie, T; Sørli, T (2015): The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. In: *BMC cancer* 15, S. 468.

Bottke, D; Dourdoumas, R; Wiegel, T; Kreienberg, R; Sauer, G (2009): Intraoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom. In: *Der Gynäkologe* 42, S. 402–408.

Braunstein, L; Niemierko, A; Shenouda, M; Truong, L; Sadek, B; Abi Raad, R (2015): Outcome following local-regional recurrence in women with early-stage breast cancer. Impact of biologic subtype. In: *The breast journal* 21, S. 161–167.

Buchanan, C; Dorn, P; Fey, J; Giron, G; Naik, A; Mendez, J (2006): Locoregional recurrence after mastectomy. Incidence and outcomes. In: *Journal of the American College of Surgeons* 203, S. 469–474.

Cambeiro, M; Martinez-Regueira, F; Rodriguez-Spiteri, N; Olartecoechea, B; Insausti, L; Elizalde, A (2016): Multicatheter breast implant during breast conservative surgery. Novel approach to deliver accelerated partial breast irradiation. In: *Brachytherapy* 15, S. 485–494.

Carr, D; Vera, N; Sun, W; Lee, M; Hoover, S; Fulp, W (2015): Menopausal status does not predict Oncotype DX recurrence score. In: *The Journal of surgical research* 198, S. 27–33.

Chairat, R; Puttisri, A; Pamarapa, A; Wongrach, N; Tawichasri, C; Patumanond, J (2014): Recurrence and death from breast cancer after complete treatments. An experience from hospitals in Northern Thailand. In: *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 97, S. 932–938.

Chen, J; Ma, X; Zhou, W; Feng, Y; Jiang, G (2009): Radiotherapy for and prognosis of breast cancer patients with local-regional recurrence after mastectomy. In: *Ai zheng - Chinese journal of cancer* 28, S. 1077–1082.

Ciocca, D; Elledge, R (2000): Molecular Markers for Predicting Response to Tamoxifen in Breast Cancer Patients. In: *ENDO* 13, S. 1–10.

Clark, G; Sledge, G; Osborne, C; McGuire, W (1987): Survival from first recurrence. Relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 5, S. 55–61.

Daan, N; Fauser, B (2015): Menopause prediction and potential implications. In: *Maturitas* 82 (3), S. 257–265.

Davis, S; Lambrinoudaki, I; Lumsden, M; Mishra, G; Pal, L; Rees, M (2015): Menopause. In: *Nature reviews. Disease primers* 1, S. 15004.

Demirci, S; Broadwater, G; Marks, L; Clough, R; Prosnitz, L (2012): Breast conservation therapy. The influence of molecular subtype and margins. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 83, S. 814–820.

Dent, R; Valentini, A; Hanna, W; Rawlinson, E; Rakovitch, E; Sun, P; Narod, S (2014): Factors associated with breast cancer mortality after local recurrence. In: *Current oncology* 21, S. 418-25.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) (2017): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.0. Hg. v. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Online verfügbar unter http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf, zuletzt geprüft am 23.02.2018.

Dunst, J; Eiermann, W; Rauschecker, H; Winzer, K; Wörrmann, B (2002): Das lokale Rezidiv beim Mammakarzinom. In: *Der Onkologe* 8, S. 867–873.

Dunst, J; Steil, B; Furch, S; Fach, A; Lautenschläger, C; Diestelhorst, A (2001): Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 177, S. 504–510.

Eggemann, H; Ignatov, T; Burger, E; Kantelhardt, E; Fettke, F; Thomssen, C (2015): Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer. In: *Endocrine-related cancer* 22, S. 725–733.

Elsayed, M; Alhussini, M; Basha, A; Awad, A (2016): Analysis of loco-regional and distant recurrences in breast cancer after conservative surgery. In: *World journal of surgical oncology* 14, S. 144.

Engel, J; Eckel, R; Aydemir, U; Aydemir, S; Kerr, J; Schlesinger-Raab, A (2003): Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 55, S. 1186–1195.

Falkson, G; Gelman, R; Pretorius, F (1986): Age as a prognostic factor in recurrent breast cancer. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 4, S. 663–671.

Fehlauer, F; Weinhold, H; Kolberg, H; Lindenkamp, M; Schulte, R; Mahlmann, B (2005): Behandlungsergebnisse nach brusterhaltender Therapie des primären Mammakarzinoms. In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 127, S. 31–36.

Fieler, V (1997): Side effects and quality of life in patients receiving high-dose rate brachytherapy. In: *Oncology nursing forum* 24, S. 545–553.

Fowble, B; Solin, L; Schultz, D; Rubenstein, J; Goodman, R (1990): Breast recurrence following conservative surgery and radiation. Patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. In: International journal of radiation oncology, biology, physics 19, S. 833–842.

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

Gabani, P; Cyr, A; Zoberi, J; Ochoa, L; Matesa, M; Thomas, M (2018): Long-term outcomes of APBI via multicatheter interstitial HDR brachytherapy. Results of a prospective single-institutional registry. In: Brachytherapy 17, S. 171–180.

Garami, Z; Szluha, K; Kósa, C; Fülöp, B; Lukács, G (2006): A lokális recidíva elofordulása emlo-megtartásos műtéteink után. In: Magyar sebeszet 59, S. 179–183.

Georgescu, R; Coroş, M; Stolnicu, S; Podeanu, D; Sorlea, S; Roşca, A; Copotoiu, C (2012): Prognostic factors in breast cancer. In: Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi 116, S. 262–267.

Gerber, B; Freund, M; Reimer, T (2010): Recurrent breast cancer. Treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. In: Deutsches Ärzteblatt international 107, S. 85–91.

GEKID Atlas. Online verfügbar unter <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>, zuletzt geprüft am 16.09.2017.

Geurts, Y; Witteveen, A; Bretveld, R; Poortmans, P; Sonke, G; Strobbe, L; Siesling, S (2017): Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. In: Breast cancer research and treatment 165, S. 709–720.

Gnant, M; Schlag, P; Liebeskind, U; Fitzal, F; Jakesz, R; Döller, W; Ure, C (2008): Brustdrüsenkarzinom. In: Chirurgische Onkologie. 1. Auflage. Hg. v. Gnant, M; Schlag, P Wien: Springer. S. 95–121.

Gogia, A; Raina, V; Deo, S; Shukla, N; Mohanti, B (2014): Triple-negative breast cancer. An institutional analysis. In: Indian journal of cancer 51, S. 163–166.

Gohari, M; Khodabakhshi, R; Shahidi, J; Fard, Z; Foadzi, H; Soleimani, F; Biglarian, A (2012): The impact of multiple recurrences in disease-free survival of breast cancer. An extended Cox model. In: Tumori 98, S. 428–433.

Goldhirsch, A; Winer, E; Coates, A; Gelber, R; Piccart-Gebhart, M; Thürlimann, B; Senn, H (2013): Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. In: Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 24, S. 2206–2223.

Goldhirsch, A; Wood, W; Coates, A; Gelber, R; Thürlimann, B; Senn, H (2011): Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. In: Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 22, S. 1736–1747.

Haffty, B; Hauser, A; Choi, D; Parisot, N; Rimm, D; King, B; Carter, D (2004): Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence. In: Cancer 100, S. 252–263.

Hähnel, R; Drrernat S; Woodings, T; Brian V (1979): Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. In: Cancer 44, S. 671–675.

Hammer, J; Track, C; Seewald, D; Spiegl, K; Feichtinger, J; Petzer, A (2009): Local relapse after breast-conserving surgery and radiotherapy. Effects on survival parameters. In: Strahlentherapie und Onkologie 185, S. 431–437.

Hannoun-Levi, J; Houvenaeghel, G; Ellis, S; Teissier, E; Alzieu, C; Lallement, Michel; Cowen, Didier (2004): Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. In: International journal of radiation oncology, biology, physics 60, S. 1385–1392.

Hannoun-Levi, J; Ihrari, T; Courdi, A (2013): Local treatment options for ipsilateral breast tumour recurrence. In: Cancer treatment reviews 39, S. 737–741.

Hartmann-Johnsen, O; Kåresen, R; Schlichting, E; Nygård, J (2015): Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer. A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary

Operated Between 1998 and 2008. In: *Annals of surgical oncology* 22, S. 3836–3845.

Henry, A; Rodda, S; Mason, M; Musunuru, H; Al-Qaisieh, B; Bownes, P (2015): The Effect of Dose and Quality Assurance in Early Prostate Cancer Treated with Low Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy. In: *Clinical oncology - Royal College of Radiologists* 27, S. 382–386.

Hermanek, P; Wittekind, C (1994): Residual tumor (R) classification and prognosis. In: *Seminars in surgical oncology* 10, S. 12–20.

Hiddemann, W; Bartram, C; Huber, H (2013): *Die Onkologie. Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien*: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=heEdBgAAQBAJ>, zuletzt geprüft am 01.06.2018.

Høst, H; Lund, E (1986): Age as a prognostic factor in breast cancer. In: *Cancer* 57, S. 2217–2221.

Houssami, N; Macaskill, P; Marinovich, M; Dixon, J; Irwig, L; Brennan, M; Solin, L (2010): Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. In: *European journal of cancer* 46, S. 3219–3232.

Insa, A; Lluch, A; Prosper, F; Marugan, I; Martinez-Agullo, A; Garcia-Conde, J (1999): Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer. Analysis of 439 patients. In: *Breast cancer research and treatment* 56, S. 67–78.

Janni W (2017): *Brustkrebs. Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2017*. Germering bei München: W. Zuckschwerdt Verlag. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=4874890>, zuletzt geprüft am 09.06.2018.

Jones, H; Antonini, N; Hart, A; Peterse, J; Horiot, J; Collin, F (2009): Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. In: *Journal of clinical*

oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 27, S. 4939–4947.

Jung, H; Park, Y; Kim, M; Kim, S; Chang, W; Choi, M (2015): Prognostic relevance of biological subtype overrides that of TNM staging in breast cancer. Discordance between stage and biology. In: Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine 36, S. 1073–1079.

Kamby, C; Sengeløv, L (1997): Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. In: Breast cancer research and treatment 45, S. 181–192.

Kasagawa, T; Fujimori, T; Ishii, N; Ozaki, D; Udagawa, I (2016): Predictors of Overall Survival after Locoregional Breast Cancer Recurrence. In: Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy 43, S. 1550–1552.

Kauffmann, G; Moser, E; Sauer, R (2006): Radiologie. Mit 115 Tabellen; Fragen und Antworten. 3., völlig überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437444159>, zuletzt geprüft am 10.06.2018.

Kaufmann, M; Morrow, M; Minckwitz, G; Harris, J (2010): Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. In: Cancer 116, S. 1184–1191.

Kilickap, S; Kaya, Y; Yucel, B; Tuncer, E; Babacan, N; Elagoz, S (2014): Higher Ki67 expression is associates with unfavorable prognostic factors and shorter survival in breast cancer. In: Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP 15, S. 1381–1385.

Kim, K; Chie, E; Han, W; Noh, D; Oh, D; Im, S (2010): Prognostic factors affecting the outcome of salvage radiotherapy for isolated locoregional recurrence after mastectomy. In: American journal of clinical oncology 33, S. 23–27.

Knutson, K; Clynes, R; Shreeder, B; Yeramian, P; Kemp, K; Ballman, K (2016): Improved Survival of HER2+ Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab and Chemotherapy Is Associated with Host Antibody Immunity against the HER2 Intracellular Domain. In: Cancer research 76, S. 3702–3710.

Kovács, György (2013): Interstitielle Brachytherapie der Thoraxwand. Version 4.0, Lübeck, S. 1-5.

Kreike, B; Hart, A; van de Velde, T; Borger, J; Peterse, H; Rutgers, E (2008): Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. In: International journal of radiation oncology, biology, physics 71, S. 1014–1021.

Küchenmeister, T; Kuhnt, H; Knauerhase, G; Hildebrandt, B (2013): Indikationen zur Strahlentherapie beim lokal rezidierten Mammakarzinom. In: Der Onkologe 19, S. 481–486.

Kwast, A; Groothuis-Oudshoorn, K; Grandjean, I; Ho, V; Voogd, A; Menke-Pluymers, M (2012): Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences. In: Breast cancer research and treatment 135, S. 271–280.

Lafourcade, A; His, M; Baglietto, L; Boutron-Ruault, M; Dossus, L; Rondeau, V (2018): Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences. The French E3N cohort. In: BMC cancer 18, S. 171.

Lees, A; Jenkins, H; May, C; Cherian, G; Lam, E; Hanson, J (1989): Risk factors and 10-year breast cancer survival in northern Alberta. In: Breast cancer research and treatment 13, S. 143–151.

Leiner, P (2012): Nützt Brachytherapie älteren Frauen mit Mammakarzinom? In: Im Focus Onkologie 15, S. 31.

Lettmaier, S; Kreppner, S; Lotter, M; Walser, M; Ott, O; Fietkau, R; Strnad, V (2011): Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer. A dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. In: Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 100, S. 189–194.

Li, L; Jiang, G; Chen, Q; Zheng, J (2015): Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). In: Molecular medicine reports 11, S. 1566–1572.

- Liao, G; Chou, Y; Hsu, H; Dai, M; Yu, J (2015): The prognostic value of lymph node status among breast cancer subtypes. In: American journal of surgery 209, S. 717–724.
- Liedtke, C; Hess, K; Karn, T; Rody, A; Kiesel, L; Hortobagyi, G (2013): The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. In: Breast cancer research and treatment 138, S. 591–599.
- Liedtke, C; Thill, M (2016): AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer. Update 2016. In: Breast care 11, S. 204–214.
- Litière, S; Werutsky, G; Fentiman, I; Rutgers, E; Christiaens, M; van Limbergen, E (2012): Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer. 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. In: The Lancet Oncology 13, S. 412–419.
- Luporsi, E; André, F; Spyrtos, F; Martin, P; Jacquemier, J; Penault-Llorca, F (2012): Ki-67. Level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. In: Breast cancer research and treatment 132, S. 895–915.
- Lyman, A; Kuderer, T; Debus, J; Minton, M; Balducci, M (1997): Menopausal Status and the Impact of Early Recurrence on Breast Cancer Survival. In: Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center 4, S. 335–341.
- MacDonald, S; Taghian, A (2009): Prognostic factors for local control after breast conservation. Does margin status still matter? In: Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 27, S. 4929–4930.
- Major, T; Fröhlich, G; Polgar, C (2011): Assessment of dose homogeneity in conformal interstitial breast brachytherapy with special respect to ICRU recommendations. In: Journal of contemporary brachytherapy 3, S. 150–155.
- Martínez-Ramos, D; Fortea-Sanchis, C; Escrig-Sos, J; Prats-de Puig, M; Queralt-Martín, R; Salvador-Sanchis, J (2014): Relación del tamaño tumoral con la recidiva tras cirugía conservadora en el cáncer de mama en estadio tumoral T1-T2. In: Cirugía y cirujanos 82, S. 252–261.

- Masberg, F; Kisse, B; Hoch, J (2010): Operationen beim wiederholten Thoraxwandrezidiv – „How much is to much“. In: *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 7, S. 201–206.
- Matsumoto, K (1985): Prognostic analysis of recurrent breast cancer. In: *Japanese journal of clinical oncology* 15, S. 595–601.
- Mauguen, A; Rchet, B; Mathoulin-Pélissier, S; MacGrogan, G; Laurent, A; Rondeau, V (2013): Dynamic prediction of risk of death using history of cancer recurrences in joint frailty models. In: *Statistics in medicine* 32, S. 5366–5380.
- Mauri, D; Pavlidis, N; Ioannidis, J (2005): Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer. A meta-analysis. In: *Journal of the National Cancer Institute* 97, S. 188–194.
- Meden, H (2009): Operative Diagnostik und Therapie beim Mammakarzinom. In: *Mammakarzinom. Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie*. 1. Aufl. Hg. v. Meden, H. Berlin: de Gruyter, S. 1–8.
- Melzner, W; Lotter, M; Sauer, R; Strnad, V (2007): Quality of interstitial PDR-brachytherapy-implants of head-and-neck-cancers. Predictive factors for local control and late toxicity? In: *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 82, S. 167–173.
- Mieog, J; van der Hage, J; van de Velde, C (2007): Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, S. 22–28.
- Mirtavoos Mahyari, H; Khosravi, A; Mirtavoos Mahyari, Z; Esfahani Monfared, Z; Khosravi, N (2014): Overexpression of HER2/neu as a Prognostic Value in Iranian Women With Early Stage Breast Cancer; A Single Institute Study. In: *Iranian Red Crescent medical journal* 16, S. 102–111.
- Mirza, A; Mirza, N; Vlastos, G; Singletary, S (2002): Prognostic factors in node-negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. In: *Annals of Surgery* 235, S. 10–26.
- Mok, T; Kwan, W; Yeo, W; Chan, A; Chan, E; Chak, K (2000): Clinical outcomes of post-operative locoregional radiotherapy in pre-menopausal and post-menopausal

Chinese women with breast cancer. In: *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 54, S. 201–208.

Montemaggi, P; Trombetta, M; Brady, L (2016): *Brachytherapy. An International Perspective*. Cham, Springer International Publishing (Medical Radiology). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-26791-3>, zuletzt geprüft am 09.02.2018.

Moran, M; Haffty, B (2002): Local-regional breast cancer recurrence. Prognostic groups based on patterns of failure. In: *The breast journal* 8, S. 81–87.

Nakano, M; Fujisue, M; Tashima, R; Okumura, Y; Nishiyama, Y; Ohsako, T (2015): Survival time according to the year of recurrence and subtype in recurrent breast cancer. In: *Breast* 24, S. 588–593.

Nechuta, S; Chen, W; Cai, H; Poole, E; Kwan, M; Flatt, S (2016): A pooled analysis of post-diagnosis lifestyle factors in association with late estrogen-receptor-positive breast cancer prognosis. In: *International journal of cancer* 138, S. 2088–2097.

New Zealand Guidelines Group (2009): *Management of early breast cancer*. Wellington, N.Z.. Online verfügbar unter: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf>. Zuletzt geprüft am 02.09.2018.

Newman, L; Hunt, K; Buchholz, T; Kuerer, H; Vlastos, G; Mirza, N (2000): Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. In: *American journal of surgery* 180, S. 252–256.

Nishimura, R; Osako, T; Okumura, Y; Tashima, R; Toyozumi, Y; Arima, N (2011): Changes in the ER, PgR, HER2, p53 and Ki-67 biological markers between primary and recurrent breast cancer. Discordance rates and prognosis. In: *World journal of surgical oncology* 9, S. 131.

Okumura, Y; Nishimura, R; Nakatsukasa, K; Yoshida, A; Masuda, N; Tanabe, M (2015): Change in estrogen receptor, HER2, and Ki-67 status between primary breast cancer and ipsilateral breast cancer tumor recurrence. In: *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 41, S. 548–552.

Ott, O; Strnad, V (2004): Nach brusterhaltender Operation, Mastektomie oder beim Rezidiv - Die Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung des primären Mammakarzinoms. In: *Kliniker* 33, S. 319–323.

Panet-Raymond, V; Truong, P; Alexander, C; Lesperance, M; McDonald, R; Watson, P (2011): Clinicopathologic factors of the recurrent tumor predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. In: *Cancer* 117, S. 2035–2043.

Pathmanathan, N; Balleine, R (2013): Ki67 and proliferation in breast cancer. In: *Journal of clinical pathology* 66, S. 512–516.

Pathmanathan, N; Balleine, R; Jayasinghe, U; Bilinski, K; Provan, P; Byth, K (2014): The prognostic value of Ki67 in systemically untreated patients with node-negative breast cancer. In: *Journal of clinical pathology* 67, S. 222–228.

Polgár, C; van Limbergen, E; Pötter, R; Kovács, G; Polo, A; Lyczek, J (2010): Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery. Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). In: *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 94, S. 264–273.

Rakha, E; El-Sayed, M; Green, A; Paish, E; Powe, D; Gee, J (2007): Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, S. 4772–4778.

Rakha, E; Martin, S; Lee, A; Morgan, D; Pharoah, P; Hodi, Z (2012): The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. In: *Cancer* 118, S. 3670–3680.

Reiser, M; Schulz-Ertner, D; Sterzing, F; Karger, C (2017): *Strahlentherapie*. In: *Radiologie*. 4. Auflage. Hg. v. Reiser, M; Kuhn, F; Debus, J. Stuttgart: Thieme. S. 107–127.

Remmel M (2005): Aktuelle Behandlungsergebnisse nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms bei 417 Patientinnen am Brustkrebszentrum

Gummersbach. Inauguraldissertation. Universität zu Lübeck, Lübeck. Klinik für Frauenheilkunde.

Rezai, M; Kraemer, S; Kimmig, R; Kern, P (2015): Breast conservative surgery and local recurrence. In: *Breast* 24, S. 100–107.

Rhiem, K; Schmutzler, R (2015): Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. In: *Der Onkologe* 21, S. 202–210.

Robert-Koch-Institut (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin. Online verfügbar unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf;jsessionid=A81CC05F9332F462EAF57FB8581C52F1.1_cid290?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 07.09.2017.

Sadek, B; Shenouda, M; Abi Raad, R; Niemierko, A; Keruakous, A; Goldberg, S; Taghian, A (2013): Risk of local failure in breast cancer patients with lobular carcinoma in situ at the final surgical margins. Is re-excision necessary? In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 87, S. 726–730.

Salmen, J; Neugebauer, J; Fasching, P; Haeberle, L; Huober, J; Wöckel, A (2014): Pooled analysis of the prognostic relevance of progesterone receptor status in five German cohort studies. In: *Breast cancer research and treatment* 148, S. 143–151.

Sanpaolo, P; Barbieri, V; Genovesi, D (2011): Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer. A retrospective clinical study. In: *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 37, S. 876–882.

Schmidt-Matthiesen, H (2002): Mammakarzinome. In: *Therapie gynäkologischer Malignome*. 7. Auflage. Hg. v. Schmidt-Matthiesen, H; Bastert, G; Wallwiener, D. Stuttgart: Schattauer. S. 109–153.

Schmoor, C; Sauerbrei, W; Bastert, G; Schumacher, M (2000): Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer. Results of four prospective studies. In:

Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 18, S. 1696–1708.

Schoppe, J (2014): High-dose-rate oder pulse-dose-rate interstitielle intensitätsmodulierte Brachytherapie als mögliche Therapieoption von In-Brustrezidiven oder Thoraxwandrezidiven nach erfolgter perkutaner Strahlentherapie beim Mammakarzinom. Inauguraldissertation. Christian-Albrechts-Universität, Kiel. Klinik für Strahlentherapie.

Schwartz, A; Henson, D; Chen, D; Rajamarthandan, S (2014): Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size. A study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. In: Archives of pathology & laboratory medicine 138, S. 1048–1052.

Serkies, K; Jaśkiewicz, J; Dziadziuszko, R; Jassem, J (2016): Pulsed-dose-rate peri-operative brachytherapy as an interstitial boost in organ-sparing treatment of breast cancer. In: Journal of contemporary brachytherapy 8, S. 492–496.

Sevelde, P; Kühner, I; Zielinski, C; Vavra, N; Seifert, M; Kubista, E (1991): Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben des rezidivierenden und/oder metastasierenden Mammakarzinoms. In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 51, S. 387–392.

Shah, C; Wilkinson, J; Keisch, M; Beitsch, P; Arthur, D; Lyden, M; Vicini, F (2013): Impact of margin status on outcomes following accelerated partial breast irradiation using single-lumen balloon-based brachytherapy. In: Brachytherapy 12, S. 91–98.

Shen, J; Hunt, K; Mirza, N; Buchholz, T; Babiera, G; Kuerer, H (2005): Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. In: Cancer 104, S. 479–490.

Shigematsu, H; Kawaguchi, H; Nakamura, Y; Tanaka, K; Shiotani, S; Koga, C (2011): Significant survival improvement of patients with recurrent breast cancer in the periods 2001-2008 vs. 1992-2000. In: BMC cancer 11, S. 118.

Sinn, H; Kreipe, H (2013): A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. In: Breast care 8, S. 149–154.

Skowronek, J (2017): Current status of brachytherapy in cancer treatment - short overview. In: Journal of contemporary brachytherapy 9, S. 581–589.

Slamon, D; Clark, G; Wong, S; Levin, W; Ullrich, A; McGuire, W (1987): Human breast cancer. Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. In: Science 235, S. 177–182.

Smith, I; Dowsett, M (2003): Aromatase inhibitors in breast cancer. In: The New England journal of medicine 348, S. 2431–2442.

Soerjomataram, I; Louwman, M; Ribot, J; Roukema, J; Coebergh, J (2008): An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. In: Breast cancer research and treatment 107, S. 309–330.

Stock, R; Stone, N; Cesaretti, J; Rosenstein, B (2006): Biologically effective dose values for prostate brachytherapy. Effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. In: International journal of radiation oncology, biology, physics 64, S. 527–533.

Strnad, V; Hildebrandt, G; Pötter, R; Hammer, J; Hindemith, M; Resch, A (2011): Accelerated partial breast irradiation. 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. In: International journal of radiation oncology, biology, physics 80, S. 17–24.

Strnad, V; Pötter, R; Kovács, G (2010): Praktisches Handbuch der Brachytherapie. 2. Auflage. Hg. v. Strnad, V; Pötter, R; Kovács, G. Bremen: UNI-MED. S.34–268

Thang, V; Skoog, L; Luu, H; Van, T; Tani, E (2014): Long-term breast cancer survival in Vietnamese women. In: The breast journal 20, S. 333–335.

Toi, M; Tanaka, S; Bando, M; Hayashi, K; Tominaga, T (1997): Outcome of surgical resection for chest wall recurrence in breast cancer patients. In: Journal of surgical oncology 64, S. 23–26.

Touboul, E; Buffat, L; Belkacémi, Y; Lefranc, J; Uzan, S; Lhuillier, P (1999): Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation

therapy for early breast cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 43, S. 25–38.

Toutenburg, H; Heumann, C (2008): *Lebensdaueranalysen*. In: *Induktive Statistik. Eine Einführung mit R und SPSS*. 4. Auflage. Hg. v. Toutenburg, H; Heumann, C. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. S. 289–310.

Truong, P; Sadek, B; Lesperance, M; Alexander, C; Shenouda, M; Raad, R; Taghian, A (2014): Is biological subtype prognostic of locoregional recurrence risk in women with pT1-2N0 breast cancer treated with mastectomy? In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 88, S. 57–64.

Tsuji, W; Teramukai, S; Ueno, M; Toi, M; Inamoto, T (2014): Prognostic factors for survival after first recurrence in breast cancer. A retrospective analysis of 252 recurrent cases at a single institution. In: *Breast cancer* 21, S. 86–95.

U.S. Department of health and human services (2010): *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Version 4.0. Online verfügbar unter https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf, zuletzt geprüft am 09.02.2018.

Van Gemert, W; Lanting, C; Goldbohm, R; van den Brandt, P; Grooters, H; Kampman, E (2015): The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands attributable to lifestyle-related risk factors. In: *Breast cancer research and treatment* 152, S. 155–162.

Van Tienhoven, G; Voogd, A; Peterse, J; Nielsen, M; Andersen, K; Mignolet, F (1999): Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. In: *European journal of cancer* 35, S. 32–38.

Veronesi, U; Cascinelli, N; Mariani, L; Greco, M; Saccozzi, R; Luini, A (2002): Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. In: *The New England journal of medicine* 347, S. 1227–1232.

Voduc, K; Cheang, M; Tyldesley, S; Gelmon, K; Nielsen, T; Kennecke, H (2010): Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. In: *Journal of*

clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 28, S. 1684–1691.

Vogel, C; Azevedo, S; Hilsenbeck, S; East, D; Ayub, J (1992): Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. In: Cancer 70, S. 129–135.

Waeber, M; Castiglione-Gertsch, M; Dietrich, D; Thürlimann, B; Goldhirsch, A; Brunner, K; Borner, M (2003): Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence. Definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. In: Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 14, S. 1215–1221.

Wallwiener, Wöckel, A; Siegmann-Luz, K; Claussen, C; Sohn, C; Schütz, F; Souchon, R; Bamberg, M; Fend, F; Staebler, A (2017): Gynäkologische Onkologie. 8. Auflage. Hg. v. Wallwiener, D; Grischke, E; Brucker, S; Järan, F; Bastert, G. Stuttgart: Schattauer. S.1–95.

Wang, X; Jiang, Y; Li, J; Song, C; Shao, Z (2016): Effect of nodal status on clinical outcomes of triple-negative breast cancer. A population-based study using the SEER 18 database. In: Oncotarget 7, S. 46636–46645.

Weyerstahl, T; Günthner-Biller, M (2013): Erkrankungen der Mamma. In: Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage. Hg. v. Weyerstahl, T; Stauber, M. Stuttgart: Thieme. S.331–378.

Willner, J; Kiricuta, I; Kölbl, O (1997): Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy. Always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. In: International journal of radiation oncology, biology, physics 37, S. 853–863.

Wittekind, C; Meyer, H (2010): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Hg. v. Wittekind, C; Meyer, H. Weinheim: Wiley-VCH. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1162078>, zuletzt geprüft am 10.02.2018.

Wobb, J; Shah, C; Jawad, M; Wallace, M; Dilworth, J; Grills, I (2015): Comparison of chronic toxicities between brachytherapy-based accelerated partial breast

irradiation and whole breast irradiation using intensity modulated radiotherapy. In: Breast 24, S. 739–744.

Yarbro, J; Page, D; Fielding, P; Partridge, E; Murphy, G (1999): American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. In: Cancer 86, S. 2436–2446.

Yildirim, E; Berberoglu, U (2007): Local recurrence in breast carcinoma patients with T (1-2) and 1-3 positive nodes. Indications for radiotherapy. In: European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 33, S. 28–32.

Yildirim-Assaf, S; Fleige, B; Hopfenmüller, W; Stein, H; Kühn, W (2006): Prognosefaktoren unilateraler und bilateraler Mammakarzinome. Langzeit-Follow-Up bei 828 Patientinnen. In: Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 3, S. 231-238.

Danksagungen

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. univ. (H), C.sc. (H) Kovács für die mir gebotene Möglichkeit, an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck diese Arbeit zu verfassen, sowie für die verlässliche Betreuung während der Anfertigung der Dissertation.

Auch Herrn Prof. Niehoff, dem ehemaligen Leiter der Brachytherapie an den Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim, möchte ich danken für die Bereitstellung seiner Therapiedaten.

Vielen Dank auch an die Hausärzte, Patienten und Angehörigen, dass sie sich die Zeit genommen haben, meine Fragebögen zu beantworten.

Großer Dank gilt ebenso meinen Eltern, die mir jede erdenkliche Unterstützung haben zukommen lassen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Juliane Gauler
Geburtsdatum: 24.11.1992
Geburtsort: Bad Kreuznach



Schulbildung:

1999 – 2003 Astrid-Lindgren-Schule, Osnabrück
2003 – 2004 Hans-Calmeyer-Orientierungsstufe Innenstadt, Osnabrück
2004 – 2011 Ratsgymnasium Osnabrück
2009 University Senior College, Adelaide

Studium:

2011 – 2017 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2013 1. Abschnitt Ärztliche Prüfung
2017 2. Abschnitt Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang:

Seit Mai 2018: Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Innere Medizin und Rheumatologie in den medius KLINIKEN Kirchheim unter Teck