

DIPLOMARBEIT

**Patterns-of-Care Studie:  
Interdisziplinäre Behandlung des  
Mammakarzinoms**

eingereicht von

**Susanne Eigl**

0433196

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

(Dr. med. univ.)

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie

unter der Anleitung von

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Tanja Langsenlehner

Univ. Prof. Dr. Karin S. Kapp

2011

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am

Susanne Eigl

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit und während meiner gesamten Studienzzeit unterstützt haben.

Auf universitärer Seite gilt mein Dank Frau Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Tanja Langsenlehner, die mir ihr Vertrauen, ein sehr interessantes Thema und ihre vollste Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit gegeben hat.

Zudem gilt mein Dank Frau Univ. Prof. Dr. Karin S. Kapp, die sich als Zweitbetreuerin zur Verfügung stellte.

Ganz besonderer Dank gilt Christopher, der mich sowohl durch die guten als auch durch die schwierigen Phasen meines Studiums begleitete und stets motivierte.

Vielen Dank!

---

## KURZFASSUNG

Das Mammakarzinom ist mit Abstand das häufigste Malignom der Frau. Bis heute sind zwar Risikofaktoren, aber nicht die Ursache für die Entstehung eines Mammakarzinoms bekannt. Durch Screeningverfahren, an deren Spitze die Mammographie steht, konnte die Mortalität gesenkt werden. Trotzdem ist Brustkrebs immer noch die häufigste durch Krebs bedingte Todesursache der Frau.

Heutzutage wird das Mammakarzinom als eine systemische und nicht mehr, wie früher, als eine ausschließlich lokale Erkrankung betrachtet. Dieses moderne Brustkrebsverständnis führte zu einer Änderung und Erweiterung der Therapiekonzepte. Neben lokalen Therapiemaßnahmen wie Operation und Radiotherapie, stehen auch systemische Therapien, die Chemo-, Hormon- und Immuntherapie, zur Verfügung. Je nach Tumortyp, Malignitätsgrad und Tumorausbreitung kann die jeweilige Therapiemaßnahme allein, in Kombination bzw. Sequenz, postoperativ (adjuvant) und/oder präoperativ (neoadjuvant) angewandt werden. Um dieses multimodale Therapiekonzept überhaupt zu ermöglichen, ist eine fächerübergreifende Zusammenarbeit unentbehrlich.

Die Radiotherapie ist ein fester Bestandteil in der Behandlung des Mammakarzinoms. Eine Indikation besteht nach einer brusterhaltenden Operation und nach einer Mastektomie bei Patientinnen mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko. Unter beiden Gegebenheiten verbessert die Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Die Bestrahlung sollte vier bis sechs Wochen nach der Operation und abgeschlossener Wundheilung beginnen bzw. im Falle einer adjuvanten Chemotherapie, vier bis sechs Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus. Ein verzögerter Beginn der Strahlentherapie wird mit einer erhöhten Lokalrezidivrate in Zusammenhang gebracht. Aus diesem Grund soll die Zuweisung zur postoperativen Strahlentherapie frühzeitig erfolgen.

In dieser Arbeit wird die Struktur der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Behandlung des Mammakarzinoms, insbesondere die Einbindung der postoperativen Strahlentherapie in der Steiermark, analysiert. Dazu sind die Daten von 194 Patientinnen ausgewertet worden, die im Jahr 2009 zur Radiotherapie an

die Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz zugewiesen wurden. Die dabei gewonnenen Ergebnisse können eine Grundlage für Verbesserungen in der Qualität der Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom darstellen.

## ABSTRACT

Breast cancer is by far the most common malignancy in women. The risk factors of breast cancer are known, but the real cause of its development has not been found yet. By using screening methods, in special mammography, the mortality rate could be reduced. Nevertheless, breast cancer is still the most common cancer-related cause of women`s death.

Today breast cancer is regarded as a systemic and not exclusively as a local disease, like it was in the past. This new point of view regarding breast cancer led to a modification and expansion of therapeutic concepts. In addition to local treatments such as surgery and radiotherapy, also systemic therapies like chemotherapy, hormone therapy and immunotherapy, are applied. Depending on the tumor type, the tumor spreading and the malignancy, the respective therapeutic measure can be used not only alone, but also in combination or sequence, postoperative (adjuvant) and/or applied preoperative (neoadjuvant). To enable this multimodal therapy concept in general, an interdisciplinary cooperation is essential.

Radiotherapy is an integral component in the treatment of breast cancer. It is indicated after a breast-conserving surgery and after a mastectomy in patients at high risk of recurrence. In both situations, radiation therapy improves local tumor control and overall survival. The irradiation should begin four to six weeks after surgery and wound healing, or in the case of adjuvant chemotherapy, four to six weeks after the last chemotherapy cycle. A delayed start of radiotherapy has been associated with an increased local recurrence rate. For this reason, the allocation to postoperative radiotherapy should be done early enough.

In this study, the structure of interdisciplinary cooperation in the treatment of breast cancer, in particular the integration of postoperative radiotherapy in Styria, was investigated. Therefore, data of 194 patients, who received radiotherapy at the Univ. Department of Therapeutic Radiology and Oncology Graz in 2009, were analyzed. The results obtained might provide a basis for improvements in the quality of care for patients with breast cancer.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>II</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>III</b>
<b>KURZFASSUNG .....</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VI</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Mammakarzinom .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.1.4 Risikofaktoren .....	3
1.1.5 Früherkennung und Screening .....	6
1.1.6 Diagnostik .....	8
1.1.7 Histologie .....	10
1.1.7.1 Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS).....	10
1.1.7.2 Invasiv lobuläres Karzinom (ILC).....	10
1.1.7.3 Duktales Carcinoma in situ (DCIS).....	11
1.1.7.4 Invasiv duktales Karzinom (IDC) .....	12
1.1.7.5 Sonderformen des invasiv duktales Karzinoms .....	13
1.1.7.6 Inflammatorisches Karzinom .....	14
1.1.8 Tumorklassifikation.....	14
1.1.8.1 Tumorgraduierung (Grading).....	15
1.1.8.2 Tumorstadium (Staging).....	15
1.1.9 Lokalisation und Metastasierung .....	17
1.1.10 Hormonrezeptor- und Her2-Status .....	18

1.1.11	Prognose.....	18
1.1.12	Therapiekonzepte.....	19
1.1.12.1	Operative Therapie .....	20
1.1.12.2	Chemotherapie.....	22
1.1.12.3	Hormontherapie .....	22
1.1.12.4	Immuntherapie .....	23
1.2	Radioonkologische Therapie.....	25
1.2.1	Bedeutung der Radiotherapie in der Onkologie.....	25
1.2.2	Radiotherapie beim Mammakarzinom .....	25
1.2.2.1	Bestrahlungstechniken .....	26
1.2.2.2	Bestrahlungsdosis .....	29
1.2.3	Nebenwirkungen der Radiotherapie .....	29
1.2.3.1	Akute Nebenwirkungen .....	30
1.2.3.2	Chronische Nebenwirkungen .....	30
1.2.3.3	RTOG-Score .....	30
<b>2</b>	<b>METHODEN.....</b>	<b>33</b>
2.1	Grundlegende Überlegungen .....	33
2.2	Studienaufbau .....	34
2.3	Patientinnenkollektiv .....	34
2.4	Ziel der Studie.....	34
2.5	Datenerhebung .....	35
2.6	Datenschutz.....	36
2.7	Nutzen-Risiko Evaluierung .....	36
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....</b>	<b>37</b>
3.1	Zeitanalysen.....	37
3.1.1	Größe der Zeiträume .....	37
3.1.2	Abhängigkeit der Zeiträume von der zuweisenden Abteilung .....	38
3.2	Statistische Analysen .....	39
3.2.1	Tumortyp.....	39
3.2.2	Tumorgraduierung.....	40

---

3.2.3	Tumorstadium .....	40
3.2.4	Hormonrezeptor- und Her2-Status .....	42
3.2.5	Therapiemaßnahmen .....	43
3.2.6	Vollständigkeit der Unterlagen bei Indikationsstellung .....	45
3.2.7	Toxizität der Radiotherapie.....	47
<b>4</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>54</b>
5.1	Abkürzungsverzeichnis .....	54
5.2	Abbildungsverzeichnis .....	55
5.3	Tabellenverzeichnis .....	57
5.4	Literaturverzeichnis .....	59

# 1 Theoretische Grundlagen

## 1.1 Mammakarzinom

### 1.1.1 Definition

Das Mammakarzinom ist ein maligner Tumor, der entweder von den Epithelzellen der Milchgänge (duktales Karzinom) oder der Drüsenläppchen (lobuläres Karzinom) der Brust ausgeht. Histopathologisch werden Mammakarzinome in invasive und nichtinvasive Karzinome unterteilt (1).

### 1.1.2 Epidemiologie

Mit einem Anteil von knapp 28 % an allen Tumoren ist das Mammakarzinom mit Abstand das häufigste Malignom der Frau. In Österreich ist die absolute Zahl der Neuerkrankungen seit 1997 konstant und lag 2008 bei 4.570 Fällen (2). Seit dem Jahr 1990 nimmt die Sterblichkeit an Brustkrebs in Österreich stetig ab und liegt im europäischen Mittel (3).

Weltweit kam es 2008 zu 1,38 Millionen Neuerkrankungen und 458.000 Todesfällen. Damit nimmt das Mammakarzinom global den 5. Platz aller an Krebs verursachten Todesfälle ein. Jedoch ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache der Frau, sowohl in den Entwicklungsländern (269.000 Todesfälle), als auch in den Industrieländern (189.000 Todesfälle) (4).

Jede achte bis zehnte Frau muss im Laufe ihres Lebens damit rechnen an Brustkrebs zu erkranken. Von einer Heilung kann erst 20 bis 40 Jahre nach Erstdiagnose gesprochen werden und dies wird zumindest in 50 % der Fälle erreicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Mammakarzinom beträgt 75 % und die 10-Jahres-Überlebensrate 60 % (5). Obwohl die Inzidenz des Mammakarzinoms in den letzten Jahren kontinuierlich steigt, kam es gleichzeitig zu einer Senkung der Mortalität. Der Anstieg der Neuerkrankungsrate ist einerseits auf einen verstärkten Einsatz von Hormonersatztherapien in den letzten Jahren und

andererseits auf eine Integration von Screeningprogrammen zurückzuführen. Trotz allem sinkt die Mortalität, was ebenfalls auf verbesserten Früherkennungsmaßnahmen, der dadurch häufigeren Entdeckung von prognostisch günstigeren Stadien, sowie auf einer verbesserten und multimodalen Therapie beruht (6).

Bundesländer	absolute Zahlen <sup>1)</sup>			altersstandardisierte Raten <sup>2)</sup>			kumulative Raten <sup>3)</sup>		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
Österreich	4.788,7	46,7	4.742,0	36,7	0,7	68,9	3,8	0,1	7,2
Burgenland	166,7	2,3	164,3	34,5	0,9	65,7	3,4	0,1	6,7
Kärnten	339,3	3,0	336,3	37,9	0,6	71,7	4,0	0,0	7,6
Niederösterreich	919,3	10,3	909,0	35,3	0,8	66,9	3,6	0,1	7,0
Oberösterreich	773,7	7,7	766,0	35,8	0,8	67,6	3,8	0,1	7,2
Salzburg	346,0	2,7	343,3	44,5	0,7	83,5	4,5	0,1	8,6
Steiermark	671,7	9,0	662,7	34,3	1,0	64,3	3,5	0,1	6,6
Tirol	426,0	3,3	422,7	41,6	0,7	78,4	4,3	0,1	8,3
Vorarlberg	224,3	2,0	222,3	43,2	0,8	82,1	4,4	0,1	8,4
Wien	921,7	6,3	915,3	34,9	0,6	64,0	3,5	0,1	6,6

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 08.09.2010). Erstellt am: 18.10.2010.  
 1) Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. - 2) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 3) Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

**Abbildung 1: Brustkrebsinzidenz nach Bundesländern in Österreich (Jahresdurchschnitt 2006/2008) (7)**

Bundesländer	absolute Zahlen			altersstandardisierte Raten <sup>1)</sup>			kumulative Raten <sup>2)</sup>		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
Österreich	1.546,3	17,7	1.528,7	10,0	0,3	17,7	0,9	0,0	1,7
Burgenland	62,3	0,7	61,7	11,3	0,2	20,8	1,1	0,0	2,2
Kärnten	96,7	0,3	96,3	8,7	0,1	15,8	0,8	0,0	1,6
Niederösterreich	301,3	4,3	297,0	9,6	0,3	17,1	0,8	0,0	1,6
Oberösterreich	242,7	4,3	238,3	9,7	0,4	17,3	0,9	0,0	1,6
Salzburg	80,0	1,0	79,0	8,6	0,3	15,2	0,8	0,0	1,5
Steiermark	220,3	2,0	218,3	9,2	0,2	16,5	0,8	0,0	1,6
Tirol	114,3	1,7	112,7	9,4	0,4	16,6	0,9	0,0	1,6
Vorarlberg	61,3	0,7	60,7	10,2	0,3	18,2	0,9	-	1,8
Wien	366,7	2,7	364,0	11,9	0,2	20,7	1,1	0,0	2,0

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichische Todesursachenstatistik. Erstellt am: 18.10.2010.  
 1) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 2) Sterberisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

**Abbildung 2 Brustkrebsmortalität nach Bundesländern in Österreich (Jahresdurchschnitt 2006/2008) (8)**

Bezüglich der Inzidenz gibt es geographische Unterschiede. Das Mammakarzinom kommt besonders häufig in der weißen Bevölkerung der USA, in England, Skandinavien und Deutschland, seltener in Japan, den romanischen Ländern und Südamerika vor (1). Womöglich sind dafür genetische Faktoren, aber auch Lebensstilfaktoren wie u. a. die Ernährung verantwortlich. Ein Hinweis dafür wäre, dass Japanerinnen seltener ein Mammakarzinom entwickeln (Verhältnis der Inzidenz zwischen Europa und Japan beträgt 6:1), allerdings steigt die Neuerkrankungsrate bei in den USA lebenden Japanerinnen signifikant an (5)(9).

### **1.1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ursache für die Entstehung eines Mammakarzinoms ist bis heute nicht bekannt. Ausgang nimmt das Mammakarzinom von seinen nichtinvasiven Vorstufen, dem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) oder lobulärem Carcinoma in situ (LCIS). Beide wiederum entwickeln sich aus den Epithelien der terminalen duktu-lobulären Einheit (TDLE) und führen über Zwischenstufen, der atypischen lobulären oder atypischen duktalem Hyperplasie, zum Vollbild des LCIS oder DCIS (10). In den meisten Fällen halten sich die nichtinvasiven Mammakarzinome zu Beginn an natürliche Grenzen und dehnen sich innerhalb dieses Bereiches aus. Im Verlauf der Progression durchbricht das Karzinom irgendwann die natürlichen Barrieren und wächst invasiv in das angrenzende Stroma und schlussendlich in Lymph- und Blutgefäße ein (11).

### **1.1.4 Risikofaktoren**

Aus genetischer Sicht sind zwei Tumorsuppressorgene bekannt, deren Mutation mit einem deutlich erhöhten Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, einhergeht. Dabei handelt es sich um das BRCA1- und das BRCA2-Gen (5). Das BRCA 1-Gen ist auf Chromosom 17q21 lokalisiert und nicht nur an der DNA-Reparatur, sondern auch an der Regulation der Zellteilung beteiligt. Frauen mit einer BRCA1-Mutation entwickeln mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 - 80 % bis zum 70. Lebensjahr ein Mammakarzinom. Es besteht aber auch ein lebenslanges Risiko von 15 - 40 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Das BRCA 2-Gen ist auf Chromosom 13q12 lokalisiert und ist wie das BRCA1-Gen an der DNA-

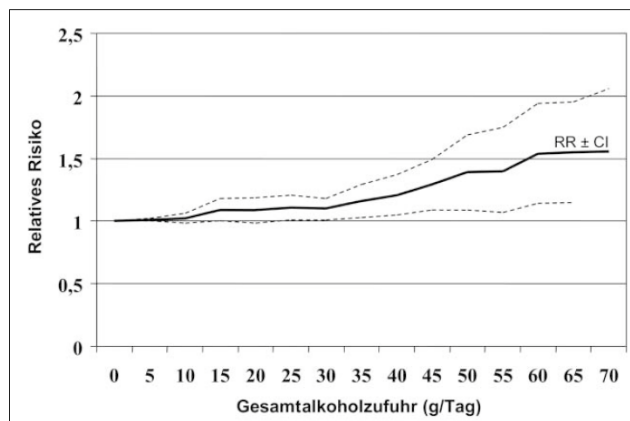
Reparatur und an der Regulation der Zellteilung beteiligt. Das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms und Ovarialkarzinoms bei BRCA2-Mutation ist niedriger als bei der BRCA1-Mutation, allerdings nur gering. Insgesamt sind 5 % aller Mammakarzinome auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen, wobei in den meisten Fällen eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen vorliegt. Selten liegen Mutationen anderer Gene dem familiär vererbten Mammakarzinom zugrunde. An ein erbliches Mammakarzinom sollte bei positiver Familienanamnese, frühzeitigem (prämenopausalem) Auftreten und eventuell bei Zweitneoplasien gedacht werden (12).

Neben der erblichen Prädisposition sind das Lebensalter, eine frühe Menarche, eine späte Menopause, benigne proliferative Mammaläsionen, eine hohe mammographische Brustdichte, ein kontralaterales Mammakarzinom, In-situ-Karzinome und atypische Hyperplasien nicht beeinflussbare Risikofaktoren (10). Ein weiterer Risikofaktor ist das reproduktive Verhalten. Nulliparae und späte Erstgebärende (nach dem 35. Lebensjahr) haben ein höheres Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. Immer häufiger wird über mögliche beeinflussbare Risikofaktoren wie u. a. die Ernährung, der Einsatz von Hormontherapien, die physische Aktivität, sowie der Alkohol- und Nikotinkonsum, diskutiert (13).

Adipositas wird mit ca. 5 % aller Karzinome in Europa assoziiert (14). Bei der Ernährung geht man davon aus, dass Nahrungsfette der größte Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind (13). In einer retrospektiven Studie konnte eine vermehrte Kalorienzufuhr, eine erhöhte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren, Zucker und Alkohol mit einer erhöhten Inzidenz an Mammakarzinomen in Zusammenhang gebracht werden (15). Hingegen sollen einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie in kaltgepresstem Olivenöl das Risiko um bis zu 30 % senken können (16). In einer Metaanalyse von insgesamt acht prospektiven Studien konnte allerdings keine eindeutige Korrelation zwischen einem Mammakarzinom und tierischen gegenüber pflanzlichen Fett nachgewiesen werden (17).

Zwischen einer regelmäßigen Alkoholaufnahme und dem Mammakarzinomrisiko konnte in einer Metaanalyse von sechs Kohortenstudien mit insgesamt 322.647 Frauen ein linearer Zusammenhang belegt werden (siehe Abbildung 3) (18). Ebenso korreliert der Tabakkonsum mit einem erhöhten Risiko an Brustkrebs zu erkranken (19). Passivrauchen führt laut einer prospektiven Studie aus den USA

zu keinem Risikoanstieg (20). Dagegen wurde in einer Fall-Kontroll-Studie aus Kanada ein deutlicher Risikoanstieg für prämenopausale Frauen und aktives aber auch passives Rauchen gezeigt (21).



**Abbildung 3: Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Mammakarzinomrisiko (13)(18)**

Eine postmenopausale Hormontherapie führt zu einem deutlichen Anstieg des Brustkrebsrisikos (22). Dabei wurde vor allem für die Kombinationstherapie von Gestagen mit Östrogen eine Steigerung des Mammakarzinomrisikos gezeigt (23). Orale Kontrazeptive haben unabhängig vom Alter keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko (24).

Ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Mammakarzinom wurde in zahlreichen Studien signifikant belegt (25). In der California Teachers Study wurden 110.559 gesunden Frauen mittels Fragebögen zur physischen Aktivität befragt und die Häufigkeit von Mammakarzinomen beobachtet. Das Brustkrebsrisiko war bei sportlich aktiven Frauen deutlich niedriger. Wobei dieser Effekt sich bei etwa 5 Stunden körperlicher Betätigung pro Woche zeigte und sich vor allem auf Hormonrezeptor-negative Mammakarzinome auswirkte (26). Dabei muss angemerkt werden, dass eine Frau, die körperlich aktiver ist, sich in der Regel gesünder ernährt, einen BMI im Normbereich aufweist, eher Nichtraucherin ist und generell mehr auf sich und ihre Gesundheit achtet. Das heißt, all diese Lebensstilfaktoren dürfen und können nicht isoliert voneinander betrachtet werden (13).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Stellenwert von beeinflussbaren Faktoren in der Primärprävention aber auch in der Behandlung des Mammakarzinoms an Bedeutung zunehmen wird (26).

- Präventive Maßnahmen von Kindheit an
- Obst und Gemüse mehrmals täglich
- Ballaststoffreiche Nahrung (z. B. Zerealien und Sojaprodukte)
- Beibehaltung eines idealen Körpergewichtes (BMI 20–25)
- Vermeidung von Tierfetten (Ersatz durch Pflanzenöl und Fischöl sollte angestrebt werden)
- Aufnahme von rotem Fleisch bis zu 140 g/Tag
- Nahrungsergänzungsmittel (Vitamin- und Spurenelementpräparate) sind nicht erforderlich
- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Vermeidung von Alkohol und Zigaretten

**Abbildung 4: Maßnahmen zur Prävention eines Mammakarzinoms (13)**

### 1.1.5 Früherkennung und Screening

Als Screening wird ein systematisches Testverfahren einer definierten Bevölkerungsgruppe hinsichtlich des Vorliegens einer bestimmten Erkrankung bezeichnet (27). Für das Mammakarzinom gibt es verschiedene Möglichkeiten und Techniken zur Früherkennung (siehe Abbildung 5). Einerseits die Inspektion und Palpation der Brust durch die Patientin selbst oder durch den Arzt/Ärztin, andererseits apparative Verfahren, an deren Spitze die Mammographie steht (28). Das Ziel solcher Screeningverfahren ist die Entdeckung von präinvasiven oder frühen invasiven Formen, um schonendere Therapien einsetzen zu können, die Heilungschancen zu verbessern und die Langzeit-Überlebensrate zu steigern (29).

- manuelle Techniken**
  - Selbstuntersuchung der Mammae
  - ärztliche Untersuchung der Mammae (Palpation, Inspektion)
- apparative Diagnostik**
  - Mammasonographie
  - Mammographie
  - Kernspinmammographie
- weitere Verfahren**
  - Galaktographie
  - Duktal-Lavage

**Abbildung 5: Möglichkeiten der Mammakarzinom-Früherkennung (28)**

Die Selbstuntersuchung der Brust soll die Detektion von Karzinomen ermöglichen, aber auch das individuelle Bewusstsein für die eigene Brust und die Motivation für präventive Maßnahmen fördern. Ideal wäre es, wenn die Selbstabtastung einmal monatlich immer zwischen dem vierten und sechsten Zyklustag erfolgt. Vor dem Abtasten steht allerdings noch die Inspektion, wobei auf Veränderungen der Größe, Position oder Form, sowie auf eine Entzündung der Brust und Mamillensekretion geachtet werden muss (28). Bei der Inspektion und Palpation werden zwar gelegentlich auch kleinere Mammakarzinome d. h. Karzinome unter 1 cm entdeckt, aber in der Regel weisen die palpablen Karzinome einen Durchmesser von über 2 cm auf. Weder die Selbstuntersuchung noch die Inspektion und Palpation durch den Arzt/Ärztin können die Mortalität senken, erhöhen jedoch die Biopsierate infolge falsch-positiver Befunde (30).

Die Mammographie ist gegenwärtig die einzige als wirksam anerkannte Methode und das Goldstandardverfahren für die Detektion von präinvasiven oder frühen invasiven Formen des Mammakarzinoms (29). Die kleinsten Mammakarzinome werden und können fast ausschließlich nur durch eine Mammographie diagnostiziert werden. Dies ist von Bedeutung, da bei Tumoren mit einem mittleren Durchmesser von 2 cm bereits in 50 % der Fälle ein Lymphknotenbefall vorliegt (30). In Österreich wird ab dem 40. Lebensjahr eine Mammographie im maximalen zweijährlichen Abstand empfohlen.

Die Mammasonographie ist neben der Mammographie das bedeutendste apparative Verfahren in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Die Sonographie ist eine komplementäre Methode und zur Früherkennung alleine nicht geeignet, aber in Kombination mit der Mammographie kann eine Sensitivität von bis zu 97 % erreicht werden (31)(32). Sie wird routinemäßig durchgeführt um Zysten und solide Herdbefunde zu differenzieren, zur Charakterisierung von unklar zuordenbaren mammographischen Herdbefunden und dient dazu, auffällige Tastbefunde zu überprüfen. Eine wichtige Rolle kommt dem Ultraschall als ergänzende Methode bei mammographisch dichtem Brustgewebe zu, da es dadurch zu einer verringerten Sensitivität der Mammographie kommt. Außerdem ist die Mammasonographie wegen seiner Echtzeitbildgebung die Methode der Wahl zur Regulierung von Interventionen, bei Silikonimplantaten indiziert und bei jungen Patientinnen (unter 30 Jahren) das bildgebende Verfahren erster Wahl (31).

Die Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie ist ebenfalls wie die Sonographie eine komplementäre Methode, allerdings das sensitivere Ergänzungsverfahren. Indikationen für eine KM-MRT sind die differentialdiagnostische Abklärung Narbe/Rezidiv nach Mammakarzinom, „cancer of unknown primary“, Patientinnen mit stark erhöhtem Risiko (BRCA1- oder BRCA2- Mutationsträgerinnen, Mammakarzinom bei Mutter und Schwester), das präoperatives Staging, Implantatträgerinnen und die Überprüfung des Therapieerfolges bei neoadjuvanter Chemotherapie (30).

Alle Befunde bildgebender Verfahren werden nach der BI-RADS-Klassifikation gemäß dem „American College of Radiology“ eingeteilt. Dabei ist das Leitmotiv einen einheitlichen Wortschatz in der Brustdiagnostik zu schaffen. Jede BI-RADS-Kategorie hat ein bestimmtes malignes Potenzial und zieht bestimmte diagnostische Konsequenzen nach sich. Je höher die BI-RADS-Kategorie desto größer ist das Malignitätspotenzial. Sind mehrere Läsionen in der Brust zu beurteilen, richtet sich das Gesamturteil nach der Läsion mit der höchsten BI-RADS-Kategorie (31). Insgesamt werden für die Mammographie, die Mammasonographie und der Magnetresonanztomographie 7 BI-RADS-Kategorien unterschieden, die von BI-RADS 0 „unvollständige Diagnostik“, über BI-RADS 1 „unauffälliger Befund“ bis hin zu BI-RADS 6 „histologisch gesichertes Karzinom“ reichen und der jeweiligen bildgebenden Methode angepasst sind (31)(33).

### 1.1.6 Diagnostik

Für die Basisdiagnostik erforderlich sind die klinische Untersuchung (Palpation und Inspektion der Brust sowie der Lymphknotenstationen), die Mammographie und die Mammasonographie (34). In bestimmten Fällen (s. o.) kommt auch die Magnetresonanztomographie als zusätzliches bildgebendes Verfahren zur Anwendung.

Bei suspekten Ergebnissen der Mammographie und Sonographie ist eine invasive interventionelle Abklärung, damit eine histopathologische Diagnosesicherung und eine Bestimmung des Hormonrezeptorstatus notwendig. Mammographische BI-RADS-4- und BI-RADS-5-Läsionen sind zumeist sonographisch nachweisbar und sollten daher auch mittels Ultraschall gesteuerter Biopsie abgeklärt werden. Nicht sonographisch nachweisbare BI-RADS-4- und BI-RADS-5-Herde können mittels

stereotaktischem Verfahren, also mammographisch gesteuert, biopsiert werden. Das Haupteinsatzgebiet der stereotaktischen Vakuumbiopsie ist ein verdächtiger Mikrokalk in der Brust. Eine Stanz- oder Vakuumbiopsie ist aufgrund des geringeren Gewebetraumas und der geringeren Belastung für die Patientin stets einer offenen Probeentnahme vorzuziehen (35).

Die nachfolgende Abbildung zeigt den empfohlenen Algorithmus der Diagnosekette aus der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs Früherkennung in Deutschland 2008 (siehe Abbildung 6).

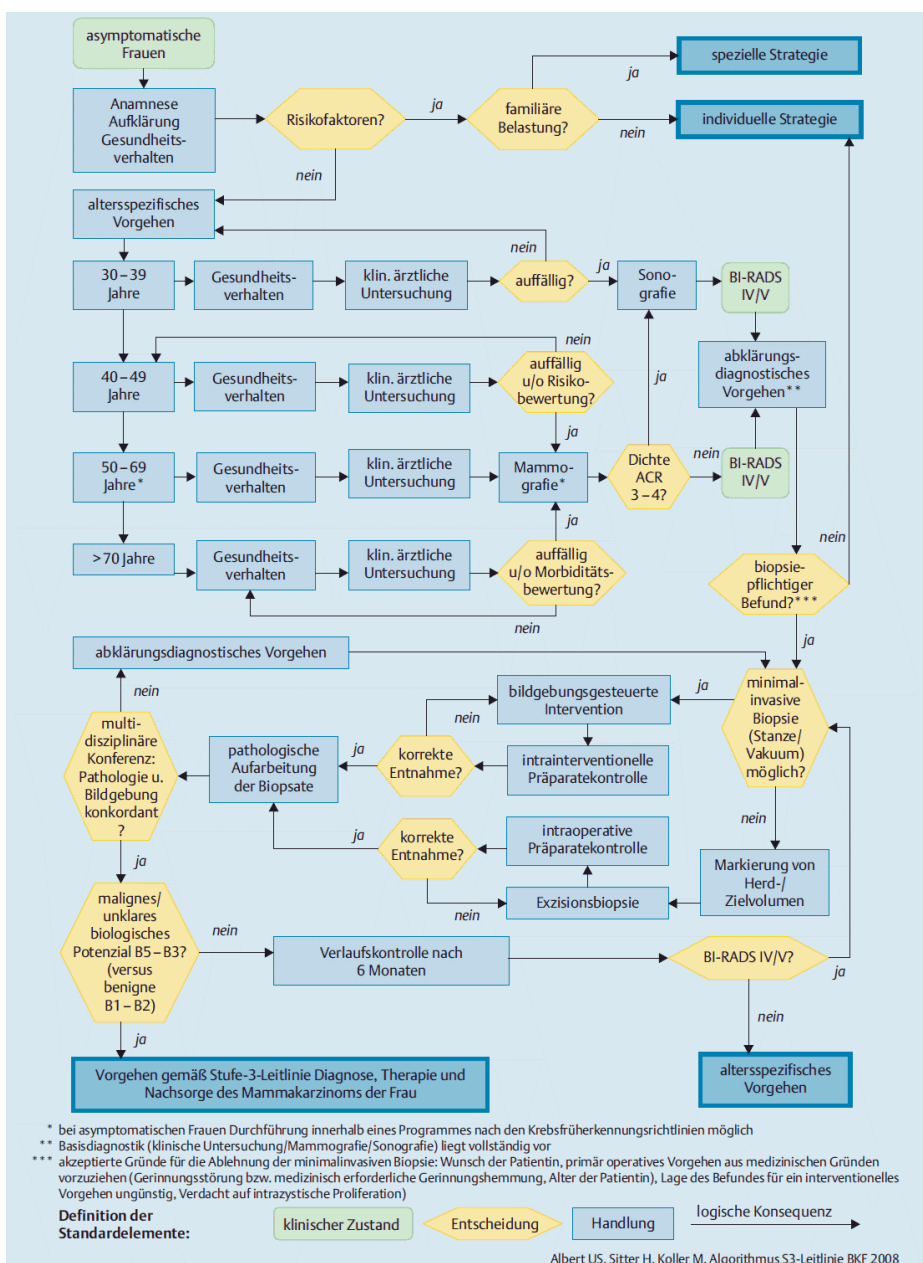


Abbildung 6: Algorithmus der Diagnosekette der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (29)

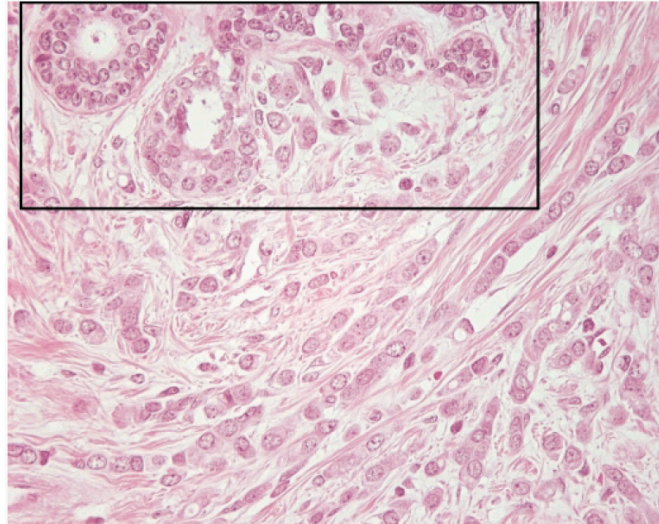
## **1.1.7 Histologie**

### **1.1.7.1 Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)**

Das lobuläre Carcinoma in situ ist makroskopisch nicht zu erkennen. Mikroskopisch sind die Azini der Drüsenläppchen mit kleinen isomorphen, locker-kohäsiven Zellen ausgefüllt. In Folge nimmt das Lumen der Azini zu, diese sind aber noch von einer intakten Basalmembran umgeben (nichtinvasives lobuläres Karzinom). Bei Befall der Azini des gesamten Drüsenläppchens erweitert sich auch die Lappchengrundfläche bis hin zur Verdrängung der Azini umgebenden Basalmembran (invasiv lobuläres Karzinom). Oft tritt das LCIS multizentrisch oder auch bilateral auf und bezieht extralobuläre Gangsysteme mit ein (11).

### **1.1.7.2 Invasiv lobuläres Karzinom (ILC)**

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist das invasiv lobuläre Karzinom häufig bereits zwischen 2 und 5 cm groß, multizentrisch gewachsen und makroskopisch vom umgebenden Stroma schwer abgrenzbar. Mikroskopisch zeichnet sich das ILC durch sein dissoziiertes Wachstum aus, das auf einer E-Cadherin-Mutation und daraus resultierendem fast vollständigem Adhäsionsverlust der kleinen Tumorzellen beruht. Dabei zeigt das invasiv lobuläre Karzinom histologisch zwei typische Wachstumsmuster, entweder das Gänsemarschmuster oder das Schießscheibenmuster. Beim Gänsemarschmuster liegen die Tumorzellen hintereinander in einreihigen Tumorzellsträngen vor (siehe Abbildung 7). Hingegen sind die Tumorzellen beim Schießscheibenmuster in Kreisen um einzelne Milchgänge angeordnet. Meist finden sich auch noch Anteile des nicht invasiven lobulären Carcinoma in situ (11).



**Abbildung 7: Klassisches invasiv lobuläres Karzinom. Erkennbar sind Tumorzellinfiltrate, die im Gänsemarsch angeordnet häufig noch intakte Milchgänge oder Lobuli (Rechteck) umgeben (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 400-fache Vergrößerung) (36).**

### 1.1.7.3 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

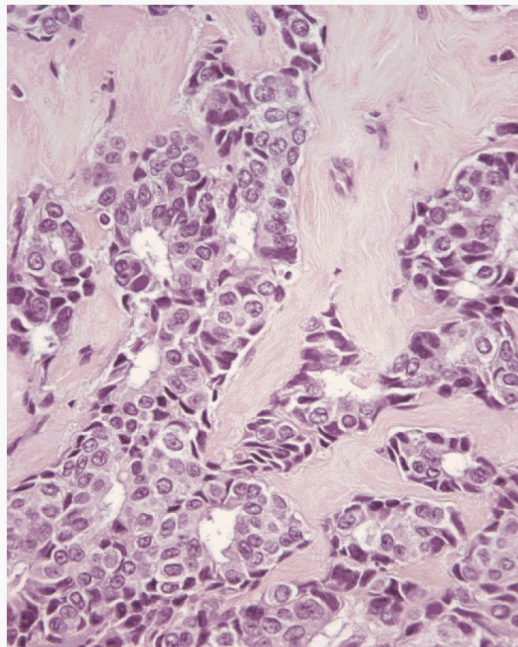
Fortgeschrittene Stadien des duktales Carcinoma in situ können zu makroskopisch erkennbaren Verdichtungen des Mammagewebes führen, jedoch ist es in den meisten Fällen makroskopisch nicht erkennbar. Mikroskopisch ist das Gangsystem eines Drüsenlappens durch mehrreihige solide, kribriiforme oder papilläre Epithelbildungen ausgeweitet (10). Im Verlauf breiten sich diese Tumorzellen auch im Gangsystem der benachbarten Drüsenlappen aus, allerdings hält das DCIS dabei die Basalmembran der Milchgänge als natürliche Barriere ein (nichtinvasives duktales Karzinom). Irgendwann durchbricht das DCIS diese natürliche Grenze und wächst invasiv in das angrenzende Stroma ein (invasiv duktales Karzinom) (11).

Histopathologisch zeigt das duktales Carcinoma in situ verschiedene Typen mit speziellen Wachstumsmustern: das Komedokarzinom (mit zentraler Nekrose und großen pleomorphen Epithelzellen), das solide intraduktales Karzinom (mit gut differenzierten, einheitlichen Tumorzellen und eventuell zentraler Nekrose), das kribriiforme intraduktales Karzinom (mit teilweise lumenverschießenden siebartigem Wachstumsmuster), das mikropapilläre intraduktales Karzinom (mit atypischen papillären Epithelproliferationen und aggressivem Wachstum), das papilläre intraduktales Karzinom (überwiegend papilläre Epithelproliferationen kombiniert mit

trabekulärem und kribriformen Wachstumsmuster) und das intraduktales, intrazystische papilläres Karzinom (mit papillären Epithelproliferationen in zystisch veränderten Milchgängen) (11).

#### 1.1.7.4 Invasiv duktales Karzinom (IDC)

Das invasiv duktales Karzinom imponiert makroskopisch als grau-weißer knotiger Tumor von harter Konsistenz mit scharfer Begrenzung oder strahlenförmigen Ausläufern in das umliegende Fettgewebe. Mikroskopisch weist das IDC starke zelluläre und nukleäre Polymorphien auf. Die Tumorzellen sind in Form von Drüsenschläuchen oder Zellbalken angeordnet und haben unterschiedlichen Stromaanteil (siehe Abbildung 8) (11). Insgesamt 70 % der invasiv duktales Mammakarzinome haben keine speziellen histologischen Merkmale, können deshalb nicht einer Kategorie zugeteilt werden und werden als „nicht anderweitig spezifiziert“ (not otherwise specified - NOS) bezeichnet (10).



**Abbildung 8:** Invasiv duktales Karzinom, das eine Nachahmung von Drüsenschläuchen in unterschiedlichem Ausmaß zeigt (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 400-fache Vergrößerung) (36).

### 1.1.7.5 Sonderformen des invasiv duktales Karzinoms

Die Sonderformen des IDC treten üblicherweise bei postmenopausalen Frauen auf, wachsen langsam und haben alles in allem eine bessere Prognose als das invasiv duktales Mammakarzinom ohne anderweitige Spezifizierung (11).

#### 1.1.7.5.1 Tubuläres Karzinom

Das tubuläre Karzinom ist ein hochdifferenzierter, gut umschriebener Tumor und daher mit einer guten Prognose vergesellschaftet. Die neoplastischen Tubuli werden von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet und sind von einem sklerosierenden Stroma umgeben (11).

#### 1.1.7.5.2 Muzinöses Karzinom

Das muzinöse Karzinom (Gallertkarzinom) ist ein gut abgegrenzter Knoten mit gallertiger Schnittfläche (37). Es handelt sich nur dann um ein muzinöses Karzinom, wenn die muzinöse Komponente mit ausgeprägter extrazellulärer Schleimbildung über 90 % des Tumors ausmacht. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist das ebenfalls Schleim bildende Siegelringzellkarzinom, jedoch befindet sich der Schleim bei diesem Karzinomtyp überwiegend intrazellulär. Das muzinöse Karzinom metastasiert selten lymphogen und hat eine insgesamt gute Prognose (36).

#### 1.1.7.5.3 Medulläres Karzinom

Das medulläre Karzinom ist ein zellreicher Tumor mit spärlichem Stroma und ist gut zum umliegenden Gewebe abgrenzbar. Die undifferenzierten großen Tumorzellen bilden dichte Zellnester und das Stroma ist unterschiedlich stark mit einem lymphoplasmazellulärem Infiltrat durchsetzt. Dies ist auf eine gute Immunabwehr zurückzuführen und prognostisch wesentlich, da sich die Prognose dadurch deutlich verbessert (11).

#### 1.1.7.5.4 Papilläres Karzinom

Das papilläre Karzinom ist ein sehr seltener Tumor, da die papillären Karzinome zumeist In-situ-Karzinome (mikropapilläres intraduktales Karzinom, papilläres intraduktales Karzinom, intraduktales intrazystisches papilläres Karzinom) sind (36). Es handelt sich um einen weichen, bröckeligen Tumor aus papillären

Zellverbänden, die durch mehrere Zellreihen breiter Epithelzapfen gebildet werden. Im Vergleich zu den benignen Papillomen bestehen diese nur aus einem Zelltyp (11).

#### 1.1.7.5.5 Morbus Paget

Als Morbus Paget oder Paget-Karzinom wird die intraepidermale Manifestation eines duktales Mammakarzinoms in der Mamillen- oder Areolenregion bezeichnet. Histologisch finden sich in einer regelrechten Epidermis überwiegend einzelne oder in kleinen Gruppen liegende große Tumorzellen mit hellem Zytoplasma, die als Paget-Zellen bezeichnet werden (37). Diese Tumorzellen bewirken das klinische Bild eines Ekzems mit Erosionen und Krustenbildung im Mamillen- oder Areolenbereich, das auch auf die umgebende Haut der Brust übergeht. Dabei kann das duktales Karzinom so klein sein, dass es klinisch nicht erkennbar ist. Möglich ist ebenfalls eine große räumliche tumorfreie Entfernung zwischen dem Ausgangskarzinom und dem Paget-Karzinom (11). Der Morbus Paget kann sowohl von einem nichtinvasiven oder invasiven duktales Karzinom hervorgerufen werden. Folglich ist die Prognose auch vom zugrunde liegenden Karzinomtyp abhängig (36).

#### 1.1.7.6 Inflammatorisches Karzinom

Das inflammatorische Karzinom ist eine rein klinische Diagnose und kein histopathologisch definierter Mammakarzinomtyp (36). Die Bezeichnung geht auf die makroskopisch stark entzündlich gerötete Mamma zurück. Weiters ist das inflammatorische Karzinom gekennzeichnet durch eine diffuse Stromainfiltration und einer Lymphangiosis carcinomatosa (37). Oftmals liegt ursächlich ein großes invasiv duktales Karzinom mit regionärem Lymphknotenbefall und Fernmetastasen vor. Dementsprechend schlecht ist die Prognose (36).

#### 1.1.8 Tumorklassifikation

Die Tumorklassifikation bestehend aus Tumorausbreitung (Staging) und Tumorgraduierung (Grading) ist entscheidend für die Prognoseabschätzung, wie auch für das weitere therapeutische Procedere.

### 1.1.8.1 Tumorgraduierung (Grading)

Die Beurteilung des Malignitätsgrades eines Tumors (Grading) hängt vom Vorhandensein histologischer und zytologischer Kriterien ab. Die wesentlichen Kriterien zur Einstufung des Malignitätsgrades sind Kernatypien (Hyperchromasie, Kernpolymorphie, Anisonukleose u. a.), Anzahl der Mitosen (pro 10 definierte Gesichtsfelder) und der Differenzierungsgrad (d. h. die Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe) (10). Der Malignitätsgrad wird durch Zahlen von 1 bis 4 gewichtet, je größer die Zahl desto maligner der Tumor. G1 bedeutet, dass es sich um einen hoch differenzierten Tumor mit geringer Malignität handelt. G2 bezeichnet einen mittelgradig differenzierten Tumor mit mäßiggradiger Malignität. G3 steht für einen wenig differenzierten Tumor mit hoher Malignität und G4 bedeutet, dass ein undifferenzierter (anaplastischer) Tumor vorliegt (11).

### 1.1.8.2 Tumorstadium (Staging)

Für die Klassifikation von malignen Tumoren anhand ihrer anatomischen Ausbreitung, gibt es von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) eine international festgelegte Stadieneinteilung, die TNM-Klassifikation (38). Berücksichtigt werden die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T) (siehe Abbildung 9), die regionären Lymphknotenmetastasen (N) (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11) sowie die hämatogenen Fernmetastasen und juxtaregionären Lymphknotenmetastasen (M) (siehe Abbildung 12) (39). Die Ausdehnung in der jeweiligen Kategorie wird durch das Hinzufügen von Zahlen gewichtet. Weiters wird zwischen einer klinischen prätherapeutischen TNM-Klassifikation (cTNM), anhand klinischer Untersuchungen (bildgebender Verfahren, Endoskopie, Biopsie) und einer pathologischen postoperativen TNM-Klassifikation (pTNM), anhand der histopathologischen Untersuchung des Tumorresektats, der resezierten Lymphknoten und der metastatischen Läsion, unterschieden (10).

Die pTNM-Klassifikation wird durch die Angabe des Vorhandenseins eines Residualtumors (R) nach operativem Vorgehen ergänzt. R0 bedeutet, dass eine vollständige Tumorentfernung stattgefunden hat. R1 steht für den mikroskopischen und R2 für den makroskopischen Nachweis eines Resttumors. Zusätzlich gibt es Buchstaben für spezielle Fälle in der TNM-Klassifikation wie y

(erfolgte neoadjuvante Therapie), r (Rezidiv nach krankheitsfreiem Intervall) a (Klassifikation nach Autopsie) und m (multiple Primärtumoren) (10).

T-Primärtumor (jeweils in größter Ausdehnung)	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ (DCIS, LCIS, Paget)
T1mic	Invasion $\leq 0,1$ cm
T1a	$> 0,1$ cm bis einschließlich $0,5$ cm
T1b	$> 0,5$ cm bis einschließlich $1,0$ cm
T1c	$> 1,0$ cm bis einschließlich $2,0$ cm
T2	$> 2$ cm bis einschließlich $5$ cm
T3	$> 5$ cm
T4	Infiltration von Brustwand oder Haut
T4a	Infiltration der Brustwand
T4b	Hautödem, Ulzeration, Satellitenknötchen der Haut
T4c	4 a und 4 b
T4d	inflammatorisches Mammakarzinom

Abbildung 9: T-Klassifikation (40)

N-Regionäre Lymphknoten	
Nx	nicht beurteilbar
N0	klinisch unauffällig
N1	bewegliche, ipsilaterale axilläre Lymphknoten
N2a	axilläre Lymphknoten untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Mammaria interna Lymphknoten ohne axilläre Lymphknoten
N3a	infraklavikuläre Lymphknoten
N3b	Mammaria interna Lymphknoten und axilläre Lymphknoten
N3c	supraklavikuläre Lymphknoten

Abbildung 10: Klinische N-Klassifikation (40)

pNx	nicht beurteilbar
pN0	keine befallenen LK, isolierte Tumorzellen $\leq 200$ $\mu\text{m}$
pN1mi	Mikrometastasen $> 0,2 - 2$ mm
pN1a	Metastasen in 1 – 3 axillären Lymphknoten
pN1b	Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinelbiopsie, klinisch nicht evident
pN1c	Metastasen in 1 – 3 axillären Lymphknoten und Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinelbiopsie, klinisch nicht evident
pN2a	Metastasen in 4 – 9 axillären Lymphknoten
pN2b	Metastasen in auch klinisch erkennbaren Mammaria-interna-Lymphknoten bei fehlenden axillären Metastasen
pN3a	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastasen in klinisch evidenten Mammaria interna Lymphknoten bei positiven axillären Lymphknoten oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinelbiopsie ohne klinisch evidente Metastasen
pN3c	Metastasen in supraklavikulären Lymphknoten

Abbildung 11: Histopathologische N-Klassifikation (40)

pM - Fernmetastasen	
pM0	keine Evidenz für Fernmetastasen
pM1	Evidenz für Fernmetastasen
pMx	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht bestimmt werden

**Abbildung 12: Histopathologische M-Klassifikation (10)**

Aus einer Zusammenfassung der TNM-Kategorien ergibt sich schließlich die UICC-Stadienverteilung (siehe Abbildung 13) (38). Diese früher übliche Einteilung in vier Stadien wird heutzutage in Europa nur noch selten angewendet (1).

UICC-Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1*	N0	M0
Stadium II A	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium III B	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium III C	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

\* T1 schließt T1mic mit ein

**Abbildung 13: UICC-Stadienverteilung (38)**

### 1.1.9 Lokalisation und Metastasierung

Ungefähr die Hälfte aller Mammakarzinome sind im oberen äußeren Quadranten lokalisiert. Je 10 % der Karzinome entstehen in den restlichen Quadranten und 20 % im Mamillenbereich (10). Multizentrisches Wachstum, somit ein weiteres Karzinom in einem anderen Quadranten der ipsilateralen Brust, liegt bei 5 - 25 % der Mammakarzinome vor. In 5-10 % der Fälle entdeckt man bei der Untersuchung der kontralateralen Brust ein simultanes Zweitkarzinom, besonders bei primärem Vorliegen eines invasiv lobulären Karzinoms (5).

Die Metastasierung des Mammakarzinoms erfolgt früh und häufig. Lymphogen metastasiert das Mammakarzinom meist in die regionären Lymphknoten der Axilla. Wird ein regionärer Lymphknotenbefall entdeckt, ist es wahrscheinlich, dass

auch bereits eine Metastasierung über den Blutweg stattgefunden hat. Die hämatogene Metastasierung erfolgt bevorzugt in das Skelettsystem, die Lunge, die Leber und das Gehirn. Metastasen können sich auch erst 15 Jahre später manifestieren und davor klinisch völlig stumm sein (5).

### **1.1.10 Hormonrezeptor- und Her2-Status**

Sowohl eine immunhistochemische Hormonrezeptoranalyse (Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status), als auch eine immunhistochemische Her2-Bestimmung, sollte bei jeder histopathologischen Untersuchung erfolgen, am besten bereits am gewonnenen Gewebe der Stanz- oder Vakuumbiopsie (29). Diese immunhistochemischen Untersuchungen geben Hinweise auf die Prognose und auf mögliche Therapieverfahren (10).

Die Hormone Östrogen und Progesteron wirken über zelluläre Hormonrezeptoren wachstumsstimulierend auf das Karzinom (10). Über eine Skala von 0 bis 12 wird immunhistochemisch bestimmt, ob ein Hormonrezeptor-positiver Tumor vorliegt, wobei 0 für ein Rezeptor-negatives Karzinom und 12 für ein hochgradig Rezeptor-positives Karzinom steht (1). Für die adjuvante, wie auch für die neoadjuvante Hormontherapie sind derzeit die Aromatasehemmer der dritten Generation die Medikamente der ersten Wahl (41).

Auch das Her2-Onkogen fördert die Proliferation von Tumorzellen (10). Der Her2-Rezeptorstatus wird mit 0, +, ++, +++ angegeben. Bei einem 2+ Befund muss zusätzlich die FISH-Methode (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) angewandt werden, denn nur 2+ FISH-positive und eindeutig positive (3+) Befunde werden mit einer Her2-Antikörpertherapie (Trastuzumab) behandelt (1).

### **1.1.11 Prognose**

Die wichtigsten Prognosefaktoren hinsichtlich Rezidivneigung, Metastasierung, Therapierbarkeit und Überlebensrate sind (11):

- Tumortyp: Die Prognose des IDC und ILC ist schlechter als die der Sonderformen des duktales Karzinoms.

- Tumorgraduierung (Grading): Je undifferenzierter das Karzinom desto höher ist der Malignitätsgrad und desto größer ist die Rezidiv- und Metastasenneigung. Folglich schlecht ist die Prognose.
- Lokale Tumorausdehnung: Tumore mit Haut- und Muskelinfiltration, ebenso mit Blut- und Lymphgefäßeinbrüchen haben eine schlechtere Prognose, da die Neigung zur Metastasierung größer ist.
- Tumorgöße (T): Kleinere Tumoren haben in der Regel eine bessere Prognose, obwohl auch kleine Karzinome bereits metastasieren können.
- Lymphknotenstatus (N): wichtigster Prognosefaktor. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt z. B. bei 0,5 cm großen Karzinomen ohne Lymphknotenbefall 90 %, mit regionären Lymphknotenmetastasen nur noch 55 %.
- Vorhandensein von Fernmetastasen (M): verschlechtert die Prognose erheblich.
- Rezeptorstatus: Bei Östrogen- bzw. Progesteron-positiven Tumoren und/oder Her2-Überexpression, können die Karzinome zusätzlich durch eine Hormon- und/oder Antikörpertherapie beeinflusst werden. Hormonrezeptor-positive Karzinome haben in der Regel eine bessere, Her2-positive Karzinome eine schlechtere Prognose.

### 1.1.12 Therapiekonzepte

Das Mammakarzinom wird heutzutage als eine systemische und nicht mehr, wie früher, als eine ausschließlich lokale Erkrankung betrachtet. Aus diesem Grund haben sich auch die Therapieverfahren geändert und erweitert. Neben lokalen Therapiemaßnahmen wie Operation und Radiotherapie, stehen auch systemische Therapien, die Chemo-, Hormon- und Immuntherapie, zur Verfügung. Je nach Tumortyp, Malignitätsgrad und Tumorausbreitung kann die jeweilige Therapiemaßnahme allein, in Kombination bzw. Sequenz, postoperativ (adjuvant) und/oder präoperativ (neoadjuvant) angewandt werden (1). Um dieses multimodale Therapiekonzept überhaupt zu ermöglichen, ist eine fächerübergreifende Zusammenarbeit unentbehrlich (42).

Im Rahmen des modernen Brustkrebsverständnisses wird das Mammakarzinom in Subtypen unterteilt, die sich in ihren biologischen und pathologischen

Tumormerkmalen und somit in ihrem Ansprechen auf systemische Therapien unterscheiden (siehe Abbildung 14). Je nach Mammakarzinom-Subtyp stehen unterschiedliche Behandlungsoptionen und Therapeutika zur Verfügung (43).

Grundsätzlich gilt, dass Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome endokrin, Her2-positiven Tumore mittels Her2-Antikörpertherapie und Hormonrezeptor-negativen Karzinome mittels Chemotherapie, behandelt werden (1).

		Subtyp „Luminal-A“	Subtyp „Luminal-B“	Subtyp „Her-2-positiv“	Subtyp „Tripelnegativ“
Tumorbiologie		ER-positiv	ER-positiv	Her-2-positiv	ER/PR-negativ, Her-2-negativ
Histopathologie	<i>Differenzierung</i>	hoch	mäßig	zumeist schlecht	zumeist schlecht
	<i>Proliferation</i>	niedrig	mäßig	hoch	hoch
klinische Parameter	<i>Ansprechen auf hormonelle Therapie</i>	gut	mäßig	abhängig von ER-Expression	keines
	<i>Ansprechen auf Chemotherapie</i>	mäßig	mäßig	gut	gut
	<i>Prognose</i>	gut	gut	eher schlecht	eher schlecht

ER: Östrogenrezeptor (estrogen receptor)

**Abbildung 14: Vereinfachte Darstellung der Mammakarzinom Subtypen (43)**

### 1.1.12.1 Operative Therapie

Im Wandel der Sichtweise des Mammakarzinoms von der lokalen Krankheit zur Systemerkrankung sind die chirurgischen Eingriffe in ihrer Radikalität deutlich reduziert worden. Primäres Ziel der operativen Therapie ist eine lokale Erkrankungsfreiheit zu erlangen und damit sekundär eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens zu erreichen (40).

Bei den chirurgischen Therapieverfahren wird zunächst zwischen brusterhaltender (breast conserving therapy – BCT) und nicht brusterhaltender Therapie (Mastektomie) unterschieden. Zu den brusterhaltenden chirurgischen Maßnahmen gehören die Tumorektomie, die Segmentresektion und die Quadrantenresektion. Muss die ganze Brust entfernt werden, wird heutzutage fast ausschließlich die modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt (42).

Die brusterhaltende chirurgische Therapie (BCT) soll eine lokale Tumorkontrolle in Verbindung mit einem kosmetisch guten Ergebnis erzielen. Indikationen für eine BCT sind eine Tumorgöße von unter 3 cm, keine Multizentrität, kein diffuser Mikrokalk, eine periphere Tumorlokalisation, ein günstiges Brust-Tumor-

Verhältnis, die Möglichkeit einer adjuvanten Strahlentherapie der Restbrust und der Wunsch der Patientin (42). Bei einem primären Mammakarzinom ist in 70 % eine BCT möglich. Der Sicherheitsabstand sollte mindestens 1 mm für einen invasiven Herd und 5 - 10 mm für einen In-situ-Herd betragen. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung muss erfolgen, um bei einer eventuellen „non in sano“-Entfernung noch in derselben Operationssitzung eine Nachresektion durchführen zu können (44).

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) wird die gesamte Brustdrüse mit der Faszie des Musculus pectoralis und die axillären Lymphknoten Level I und II entfernt. Indikationen für eine MRM stellen ein Tumordurchmesser größer als 3 cm, Multizentrität nicht invasiver und invasiver Tumoren, diffuser Mikrokalk, maligne Tumorzellen im Mamillensekret, retromamilläre Tumore unabhängig von ihrem Durchmesser, ein mit großer Wahrscheinlichkeit auftretendes schlechtes kosmetisches Ergebnis nach einer BCT, ein inflammatorisches Mammakarzinom nach präoperativer Chemotherapie, der Wunsch der Patientin und ein Lokalrezidiv nach brusterhaltendem Therapieverfahren dar. Des Weiteren gibt es noch relative Indikationen wie In-Situ-Karzinome in der Nachbarschaft eines invasiven Mammakarzinoms, fortgeschrittener Lymphknotenbefall und der Morbus Paget (42).

Bei jeder operativen Therapiemaßnahme muss der axilläre Lymphknotenstatus bestimmt werden, da dies der bedeutendste prognostische Faktor beim Mammakarzinom ist. Nach dem Lymphknotenbefall richtet sich die Art und auch die Aggressivität der adjuvanten Systemtherapie sowie der lokalen Radiotherapie. Dabei hat in den letzten Jahren beim frühen Mammakarzinom die Sentinel Node Biopsie (Wächterlymphknotenbiopsie) mit deutlich geringerer postoperativer Morbidität die axilläre Lymphknotendissektion Level I und II als Standardverfahren für das axilläre Staging abgelöst (45). Der Sentinel-Lymphknoten ist die erste Station in der Lymphabflussbahn des Mammakarzinoms. Ist dieser tumorfrei, kann man mit einer Sicherheit von 90 - 95 % davon ausgehen, dass die nachgeschalteten Lymphknoten auch tumorfrei sind (44). Immer häufiger findet die Sentinel Node Biopsie nicht nur bei frühen Karzinomen Anwendung, sondern auch bei Tumoren mit einer Größe von über 2 cm (46).

### 1.1.12.2 Chemotherapie

Hormonrezeptor-negative Tumore werden üblicherweise mit einer Poly-Chemotherapie über zumeist vier bis sechs Zyklen behandelt. Mögliche Chemotherapeutika bei der Behandlung des Mammakarzinoms sind Alkylanzien (Cyclophosphamid, Mitomycin), Antimetabolite (Methotrexat, 5-Fluorouracil, Capecitabin, Gemcitabin), Anthrazykline (Epirubicin, Doxorubicin) und Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) (1).

Das Ziel der postoperativen (adjuvanten) Chemotherapie ist die Elimination okkultter Fernmetastasen, die palliative Chemotherapie hingegen wird bei Patientinnen mit manifesten Fernmetastasen angewendet (47). Anfänglich wurde die adjuvante Chemotherapie nur bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt, im Laufe der Zeit kam es zur Ausweitung der Indikationsstellung bis in die Postmenopause und zu einer Intensivierung der Chemotherapie. Statt des bisherigen CMF-Schemas (Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil) ist das derzeitige Standardschema EC (Epirubicin + Cyclophosphamid) bzw. AC (Anthrazyklin + Cyclophosphamid) bzw. FAC (5-Fluorouracil + Anthrazyklin + Cyclophosphamid). Des Weiteren ist eine Kombination mit Taxanen und Trastuzumab (monoklonaler Antikörper s. u.) möglich (48), wobei eine Kombination mit Taxanen beim nodalpositiven Mammakarzinom deutliche Überlebensvorteile zeigt (44).

Präoperativ (neoadjuvant) dient die Chemotherapie zur Verkleinerung des primär inoperablen Tumors, um eine brusterhaltende Operation durchführen zu können (48). Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte beim inflammatorischen Mammakarzinom stets eingesetzt werden (44).

### 1.1.12.3 Hormontherapie

Die Bestimmung der individuellen Tumormerkmale und der gezielte Einsatz von Substanzen, die sich gegen diese Tumormerkmale richten, wird als „targeted therapy“ bezeichnet. Die erste zielgerichtete Therapie war, die bereits seit Jahrzehnten angewandte und auch bewährte, endokrine Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Die Hormontherapie kommt nicht nur bei frühen Formen, sondern auch bei bereits metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen zum Einsatz (49).

Die Therapie der Wahl für die endokrine adjuvante (postoperative) Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen (Antiöstrogen) plus einem GnRH-Analogon zur Ovarialsuppression. In der adjuvanten Therapie bei postmenopausalen Frauen sind die Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) der Tamoxifen-Therapie überlegen und der neue Goldstandard. Die Therapie sollte bei Hormonrezeptor-positivem Karzinom so früh wie möglich begonnen werden. Wurde bereits mit Tamoxifen gestartet, so ist eine Umstellung auf einen Aromatasehemmer empfehlenswert (50). Durch die alleinige oder additive Anwendung eines Aromataseinhibitors der dritten Generation, in der adjuvanten Therapie bei postmenopausalen Patientinnen, kann ein deutlich besseres rezidiv- und metastasenfreies Überleben sowie eine geringere Rate an kontralateralen Mammakarzinomen erreicht werden (51).

Die neoadjuvante (präoperative) endokrine Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms ist eine Option bei postmenopausalen Frauen zur Verkleinerung des Primärtumors und damit eine Möglichkeit trotz lokal fortgeschrittenem Karzinom eine brusterhaltende Operation durchzuführen. Die Hormontherapie ist nebenwirkungsärmer als die Chemotherapie und damit die Compliance der Patientinnen meist höher. Indikationen für eine neoadjuvante endokrine Therapie sind der Wunsch der Patientin nach einer brusterhaltenden Operation und fehlende Durchführbarkeit einer Chemotherapie zur Behandlung. Wie auch in der adjuvanten endokrinen Therapie postmenopausaler Patientinnen sind auch für die neoadjuvante Hormontherapie derzeit die Aromatasehemmer der dritten Generation die Medikamente der ersten Wahl. Die Therapiedauer sollte sich an der erzielten Volumenreduktion des Primärtumors orientieren und kann bis zur vollständigen klinischen bzw. bildgebenden Remission fortgesetzt werden (41).

#### **1.1.12.4 Immuntherapie**

Die zunehmende Kenntnis über die Molekularpathologie des Mammakarzinoms hat zur Entwicklung weiterer individualisierter Therapiekonzepte und damit zu einer zusätzlichen zielgerichteten Therapie, der Immuntherapie, geführt. Momentan stehen drei Wirkstoffe für verschiedene Mammakarzinomtypen zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab und der Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib werden beim Mammakarzinom mit Her2-Amplifikation und -Überexpression angewendet. Gegen den vaskulären

Wachstumsfaktorrezeptor (VEGFR) wird der monoklonale Antikörper Bevacizumab eingesetzt, um so die tumorale Angiogenese zu hemmen (43).

Trastuzumab gehört sowohl in der adjuvanten Therapie als auch beim metastasierten Her2-positiven Mammakarzinom zur Standardtherapie. Her2-positiv Mammakarzinome weisen generell eine deutlich schlechtere Prognose auf als alleinige Hormonrezeptor-positiv Mammakarzinome. Bei metastasierten Her2-positiven Mammakarzinomen ist eine Kombination aus Trastuzumab und Chemotherapie indiziert. Sollte eine Kontraindikation für eine Chemotherapie vorliegen, kann Trastuzumab ebenfalls mit Anastrozol oder Lapatinib mit Letrozol kombiniert werden, unter der Voraussetzung, dass ein Her2- und Hormonrezeptor-positiv Karzinom vorliegt (49). Es zeigten sich in der metastasierten Situation des Her2-positiven Mammakarzinoms durch die Kombinationstherapie deutliche Überlebensvorteile gegenüber einer alleinigen Chemotherapie. Allerdings gibt es Patientinnen, die nicht auf Trastuzumab ansprechen oder nach einem anfänglichen Ansprechen eine Resistenz entwickeln, deren genauer Mechanismus noch nicht geklärt ist. In solchen Fällen kommt der Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib zum Einsatz (43). Die Zweitlinientherapie des Her2-positiven und metastasierten Mammakarzinoms ist also Lapatinib in Kombination mit Taxanen (49).

In der neoadjuvanten Therapie des Her2-positiven Mammakarzinoms sollte ebenfalls Trastuzumab verpflichtender Bestandteil sein, da sich dadurch eine Prognoseverbesserung gezeigt hat (52).

Der VEGF-Rezeptorblocker Bevacizumab kombiniert mit Paclitaxel (Taxan) ist die Erstlinientherapie des Her2-negativen metastasierten Mammakarzinoms. Bevacizumab hat als Monotherapie eine geringe Ansprechrate und ist deshalb nur als Kombinationstherapie mit Paclitaxel zugelassen. Unter dieser Kombination kommt es zu einer erheblich besseren Ansprechrate und zu einem bedeutend längeren krankheitsfreien Überleben, aber nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (49).

## **1.2 Radioonkologische Therapie**

### **1.2.1 Bedeutung der Radiotherapie in der Onkologie**

Etwa 60 - 70 % aller Tumorpatienten kommen aufgrund ihrer Erkrankung mit der Radiotherapie in Berührung, 40 - 50 % im Rahmen der Primärtherapie und die restlichen 20 - 30 % im Rahmen eines Tumorrezidivs. Die Radioonkologie ist an der Hälfte aller Tumorheilungen involviert. Dabei kann die Strahlentherapie präoperativ, intraoperativ oder postoperativ, als Monotherapie oder in Kombination mit einer Operation, Chemotherapie und/oder Immuntherapie eingesetzt werden (48).

### **1.2.2 Radiotherapie beim Mammakarzinom**

Die Strahlentherapie ist ein fester Bestandteil in der Behandlung des Mammakarzinoms. Eine Indikation besteht nach einer brusterhaltenden Operation und nach einer Mastektomie bei Patientinnen mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko. Unter beiden Gegebenheiten verbessert die Radiotherapie die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Der Beginn der Radiotherapie sollte vier bis sechs Wochen nach Operation erfolgen. Ist eine adjuvante anthrazyklinhaltigen Chemotherapie indiziert, kann erst vier bis sechs Wochen nach Ende des letzten Chemotherapiezyklus mit der Radiotherapie gestartet werden. Eine Hormontherapie mit Tamoxifen (Antiöstrogen) und Aromatasehemmern kann hingegen simultan erfolgen (53). Ein später Beginn der Radiotherapie wird mit einer Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle und einer Erhöhung der Lokalrezidivrate verbunden. Während sich bei einer späten Anwendung der Chemotherapie das Risiko für Fernmetastasen erhöht (54). In welcher zeitlichen Abfolge die Chemo- und Radiotherapie am besten stattfinden soll, ist nicht ausreichend geklärt. Generell ist die postoperative Therapiesequenz vom dominierenden Rezidivrisiko (systemisch oder lokoregionär) abhängig und muss anhand individueller Risikofaktoren entschieden werden (34).

Eine sequentielle oder simultane Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie ist bei einem inflammatorischen Karzinom oder einem ausgedehnt exulzerierten Mammakarzinom indiziert. Möglich ist eine Kombination aus

Radiotherapie mit CMF (Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil), EC (Epirubicin + Cyclophosphamid) oder 5-Fluorouracil und Mitomycin C (48).

Nach einer brusterhaltenden Operation wird obligat, unabhängig von der TumorgroÙe, eine Radiotherapie der Restbrust eingesetzt (48). In der brusterhaltenden Situation ist die Strahlentherapie allgemeingültiger Standard, da dadurch das Risiko eines ipsilateralen Tumorrezidivs reduziert werden kann. Bisher konnte keine Subgruppe definiert werden, auch nicht unter hochselektierten Patientinnen mit an sich niedrigem Rezidivrisiko, bei der auf eine postoperative Radiotherapie verzichtet werden kann (53). Selbst nach einer kompletten Tumorremission nach neoadjuvanter Chemotherapie ist die postoperative Radiotherapie indiziert (55).

Nach einer Mastektomie wird die Indikation zur Bestrahlung nach dem individuellem Risiko gestellt. Indikationen für eine Radiotherapie nach Mastektomie sind T3- bzw. T4-Tumoren, mehr als drei axilläre Lymphknotenmetastasen und eine R1- oder R2-Resektion. Bei Multizentrität, Lymph- bzw. GefäÙeinbrüche, einem Pektoralisfasziabefall oder einem Resektionsrand von weniger als 1 mm ist der Nutzen einer Radiotherapie nach Mastektomie zwar plausibel, aber in Studien nicht ausreichend belegt (34).

Der Nutzen einer Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete ist in Studien nicht eindeutig belegt und wird ebenfalls individuell entschieden. Zu einer Radiotherapie der Axilla wird geraten bei einem Resttumor in der Axilla, bei einer positiven Sentinel Node Biopsie und nicht erfolgter oder unvollständiger axillärer Dissektion. Eine Strahlentherapie der supra- bzw. infraklavikulären Lymphknoten wird empfohlen bei mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen, bei Befall des Level III der Achselhöhle oder bei einer Indikation zur Bestrahlung der Axilla (34).

### **1.2.2.1 Bestrahlungstechniken**

Grundsätzlich unterschieden werden die Teletherapie (perkutane Strahlentherapie) und die Brachytherapie (Kurzstanz- bzw. Kontakttherapie). Bei der Teletherapie befindet sich die Strahlenquelle außerhalb des Körpers und der Mindestabstand des Strahlenfokus zur Hautoberfläche beträgt mindestens 10 cm. Im Gegensatz zur Brachytherapie, bei der die Behandlung aus unmittelbarer Nähe erfolgt und der Abstand zwischen Strahlungsquelle und Zielvolumen unter 10 cm beträgt (48). Voraussetzung für die Brachytherapie ist eine oberflächliche

Lokalisation des zu bestrahlenden Zielvolumens (56). In der Regel wird die perkutane konventionelle Radiotherapie angewendet.

Nach BCT erfolgt die perkutane Radiotherapie nach CT-gestützter 3D-Bestrahlungsplanung über Tangentialfelder (Gegenfeldbestrahlung) mit 4 - 15 MV Photonen, unter Umständen unter Anwendung von Keilfeldern. Bei der Gegenfeldbestrahlung wird die Strahlung über zwei um 180° gegeneinander gedrehte Gegenfelder appliziert, so die Restbrust homogen durchstrahlt und das Normalgewebe an der Körperoberfläche stärker geschont (56).

Bei der zusätzlichen kleinvolumigen Dosisaufsättigung des Tumorbettes (Boost-Bestrahlung) wird die Gesamtdosis von 50 Gy in der Regel um 10 Gy erhöht und so die Rezidivrate signifikant gesenkt (57). Die Boost-Bestrahlung kann nicht nur perkutan mit schnellen Elektronen aus einem Linearbeschleuniger, sondern auch durch interstitielle Brachytherapie im Afterloadingverfahren, erfolgen. Der perkutane Elektronenboost ist bei oberflächlichen Tumoren angezeigt, da er eine sehr gute Dosisdeposition im Tumorbett bewirkt. Bei tiefer, nahe der Thoraxwand, liegenden Tumoren kann die interstitielle Brachytherapie mit der günstigeren Dosisverteilung in der Tiefe und geringerer Hautbelastung sinnvoll eingesetzt werden (53).

Die Strahlentherapie des Mammakarzinoms im Atemstopp (atemsynchrone Strahlentherapie, Gating) ist eine neue Methode um die atemabhängige Bewegung der Bestrahlungszielgebiete zu verhindern. Damit wird das umliegende gesunde Gewebe besser geschont und die Herz- wie auch die Lungen-Toxizität reduziert. Zusätzlich wird der Patientin die Möglichkeit gegeben, aktiv in ihre Strahlentherapie einzugreifen und diese somit positiv zu beeinflussen. Dadurch und aufgrund der verbesserten Präzision und Effektivität kann das Gating möglicherweise zu einem verbesserten Outcome führen. Allerdings sind weitere Studien erforderlich (58).

Beim Auftreten von operablen Lokalrezidiven ist eine erneute chirurgische Intervention angezeigt. Dabei wird die maximale Tumorkontrolle durch eine Mastektomie erreicht. Für inoperable Lokalrezidive ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl. Allerdings sind Vorbelastungen des umgebenden Normalgewebes (Haut, Knochen, Knorpel, Lunge, Herz) nach bereits erfolgter adjuvanter Radiotherapie die Limitation für eine erneute Bestrahlung. Patientinnen mit inoperablen und chemotherapeutisch nicht beherrschbaren Lokalrezidiven

müssen aufgrund des ausgedehnten Befundes durch eine Re-Bestrahlung häufig mit einer neuerlichen hohen Belastung der nächstgelegenen Risikostrukturen rechnen (59).

Alternativen stellen die Elektronenbestrahlung sowie die kontinuierliche oder gepulste Brachytherapie dar. Unter beiden Bestrahlungstechniken können hohe Dosen an die Thoraxwand appliziert und dennoch tiefer liegende Organe wie Herz und Lunge geschont werden. Allerdings sind diese Techniken bei ausgedehnten Rezidiven begrenzt wirksam. Hier könnte eine ganz neue Bestrahlungstechnik, die Tomotherapie, zum Einsatz kommen. Durch helikale Tomotherapie ist es möglich, großflächige und irregulär geformte Zielvolumen, bei dennoch guter Schonung von Herz und Lunge, zu behandeln. Diese Bestrahlungstechnik ermöglicht gute palliative Effekte bei geringer Nebenwirkungsrate. Des Weiteren kann bei systemischer Progredienz die Chemotherapie, ohne erhöhtes Nebenwirkungsrisiko, simultan weitergeführt und muss nicht abgebrochen werden. Bei der Tomotherapie kreist der strahlenerzeugende Linearbeschleuniger um die liegende Patientin. Es werden einzelne Strahlengänge gezielt geöffnet und geschlossen und so auch komplexe Zielvolumina präzise bestrahlt (59).

Eine neue Entwicklung in der adjuvanten Radiotherapie ist die Teilbrustbestrahlung (Accelerated Partial Breast Irradiation - APBI). Diese ist bei ausgewählten Niedrigrisiko-Patientinnen möglich und soll die Lebensqualität und die Therapieergebnisse verbessern (57). Die alleinige Teilbrustbestrahlung stellt momentan ein experimentelles Vorgehen dar und soll nur in klinischen Studien erfolgen (34). Die Idee der Teilbrustbestrahlung beruht darauf, dass bei den Niedrigrisiko-Patientinnen das Risiko eines Tumorrezidivs außerhalb des befallenen Quadranten äußerst gering ist und nur bei 1,5 - 3,5 % der Patientinnen auftritt. Einschlusskriterien für die Teilbrustbestrahlung sind ein Tumordurchmesser unter 3 cm, ein negativer Nodalstatus, Alter über 50 Jahre, tumorfreie Resektionsränder (im Optimalfall größer als 2 mm), L0-Status, keine EIC (extensive in situ component) und keine Multizentrität. Für die APBI existieren unterschiedliche Techniken: die „klassische“ interstitielle Brachytherapie (Multikatheter-Brachytherapie), die Ballontechniken (MammoSite-, SAVI-, Contura-Katheter; Electronic Brachytherapie), die intraoperative Radiotherapie (IORT) mit einem Linearbeschleuniger, die intraoperative Radiotherapie mit 50-kV-Röntgengerät (Intrabeam) und die perkutane Strahlentherapie, in Form einer

intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) am Linearbeschleuniger. Momentan liegen ausschließlich für die Multikatheter-Brachytherapie Langzeitergebnisse vor, die eine ausgezeichnete lokale Tumorkontrolle mit minimalen Nebenwirkungen und guter Kosmetik zeigen (57).

### **1.2.2.2 Bestrahlungsdosis**

Nach brusterhaltender Operation ist das Zielvolumen die gesamte Restbrust mit der darunterliegenden Thoraxwand (53). Die Gesamtdosis nach brusterhaltender Operation beträgt 50 Gy mit 1,8 - 2 Gy Einzeldosis, fünfmal wöchentlich konventionell fraktioniert am definierten Referenzpunkt in der Brustmitte (48). In den meisten Fällen ist eine Dosisaufsättigung im Tumorbett (Boost) mit 10 - 16 Gy unter Verwendung von Elektronen angezeigt (56).

Das supraklavikuläre Lymphabflussgebiet wird ebenfalls mit 50 Gy und 1,8 - 2 Gy Einzeldosis konventionell fraktioniert fünfmal wöchentlich bestrahlt (48). Die Radiotherapie der Lymphabflussgebiete wird am Linearbeschleuniger mit hochenergetischen Photonen und Elektronen durchgeführt (53).

Nach Mastektomie ist die adjuvante Bestrahlung der Thoraxwand bei einem erhöhten Rezidivrisiko indiziert. Das Zielvolumen ist die Thoraxwand inklusive der Mastektomienarbe (53). Die Gesamtdosis an der Thoraxwand beträgt 50 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 - 2 Gy, wobei die Risikoregion mit einem Boost von 60 - 65 Gy zusätzlich bestrahlt werden kann (48).

### **1.2.3 Nebenwirkungen der Radiotherapie**

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden generell bedeutend überschätzt. Ein großer Anteil der Patientinnen ist nach einer Bestrahlung vollkommen beschwerdefrei (48).

Unterschieden werden akute Strahlenfolgen, die während bis maximal 3 Monate nach Ende der Bestrahlung am sogenannten Mausebergewebe persistieren oder auftreten, und chronische Strahlenfolgen, die sich nach 3 Monaten manifestieren (55).

### **1.2.3.1 Akute Nebenwirkungen**

Häufige akute radiogene Nebenwirkungen sind Hautreaktionen wie ein Erythem, eine trockene Dermatitis, sowie trockene oder feuchte Epitheliolysen. Nur selten, bei Radiotherapie der Lymphabflussgebiete, treten auch eine Ösophagitis und Tracheitis auf. Die akuten Nebenwirkungen werden in der Regel symptomatisch behandelt und klingen nach Bestrahlungsende wieder ab (60).

### **1.2.3.2 Chronische Nebenwirkungen**

Zu den chronischen radiogenen Nebenwirkungen zählen schwere Hautreaktionen (Teleangiektasien, Hautulzera), subkutane Fibrosen, Rippenfrakturen, Pneumonitiden mit sekundären Lungenfunktionseinschränkungen, weiters Armödeme und Plexusschäden bei einer Radiotherapie der Axilla und Supraklavikularregion (60). Früher gefürchtet, treten solche Spätfolgen, bedingt durch bessere Techniken (CT-Planung, hochenergetische Photonen mit homogener Dosisverteilung) und niedrigere Einzeldosen, heute nur noch selten auf. Allerdings sollte es zu schweren Spätfolgen kommen, sind diese für gewöhnlich irreversibel. Das Risiko für eine Pneumonitis hängt vom mitbestrahlten Lungenvolumen ab und ist sehr gering (55). Auch das Risiko einer Kardiotoxizität und damit verbundener kardialen Mortalität ist bei modernen Bestrahlungstechniken und bei CT gestützter Planung bedeutend klein (60). Insgesamt treten schwere chronische Nebenwirkungen in unter 1 % der Fälle auf (48).

### **1.2.3.3 RTOG-Score**

Der RTOG-Score (Radiation Therapy Oncology Group) ermöglicht die systematische Einteilung von akuten und chronischen Strahlenfolgen aller wesentlichen Organe und Organsysteme. Damit ist eine internationale Vergleichbarkeit und ein Erfahrungsaustausch der Strahlentoxizität möglich (61). Es werden vier Schweregrade unterschieden. Grad 1 kennzeichnet geringe/leichte Nebenwirkungen, diese klingen spontan und ohne Therapie ab. Die Radiotherapie muss beim Auftreten von Grad-1-Nebenwirkungen nicht unterbrochen werden. Ambulant und medikamentös gut zu behandeln sind die mäßigen/deutlichen Grad-2-Nebenwirkungen, diese verursachen wenn nur eine geringe Verzögerung der

Bestrahlung. Patientinnen mit starken/ausgeprägten Nebenwirkungen (Grad 3) müssen stationär aufgenommen werden und erhalten eine intensive medikamentöse/supportive Therapie. In diesem Fall ist es erforderlich die Strahlentherapie zu unterbrechen. Grad-4-Nebenwirkungen sind lebensbedrohlich, führen zu einer notfallmäßigen Aufnahme ins Krankenhaus und zu intensivmedizinischen und/oder chirurgischen Interventionen. In der Regel muss die Radiotherapie abgebrochen werden. Ebenso werden keine (Grad 0) und letale (Grad 5) Nebenwirkungen dokumentiert (62).

Zahlencode	Klinische Zeichen und Symptome
„0“	keine Symptome
„1“	geringe/leichte Symptomatik ( $\pm 10\%$ )
„2“	mäßige/deutliche Symptomatik ( $\pm 25\%$ )
„3“	starke/ausgeprägte Symptomatik ( $\pm 50\%$ )
„4“	lebensbedrohliche Symptomatik ( $\pm 75\%$ )

Abbildung 15: Einteilung der klinischen Symptomatik anhand des RTOG-Score (63)

Zahlencode	Spezifisches Organsystem z. B. Lunge
„0“	keine organspezifischen NW
„1“	geringe/leichte organspezifische NW
„2“	mäßige/deutliche organspezifische NW
„3“	starke/ausgeprägte organspezifische NW
„4“	lebensbedrohliche organspezifische NW
„5“	Grad 5 (Tod) durch organspezifische NW

Abbildung 16: Einteilung organspezifischer Nebenwirkungen anhand des RTOG-Score (63)

Zahlencode	Spezifische Therapie der NW
„0“	keine Therapie
„1“	keine Therapie erforderlich
„2“	nichtinvasive oder medikamentöse Maßnahmen
„3“	massive invasive oder medikamentöse Maßnahmen
„4“	chirurgische Intervention erforderlich
„5“	Todesfolge trotz intensiver Therapie

Abbildung 17: Einteilung der erforderlichen Therapie anhand des RTOG-Score (63)

Zahlencode	Folgen für die onkologische Therapie
„0“	keine Konsequenz
„1“	Therapiefortführung nicht beeinträchtigt
„2“	leichte Verzögerung, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation ( $\leq 10\%$ )
„3“	ausgeprägte Verzögerung, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation ( $> 10\%$ )
„4“	sofortiger und vollständiger Therapieabbruch erforderlich
„5“	–

**Abbildung 18: Einteilung der Auswirkungen auf die Radiotherapie anhand des RTOG-Score (63)**

## 2 Methoden

### 2.1 Grundlegende Überlegungen

Wie bereits erwähnt, kommt der Radiotherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms eine große Bedeutung zu. Wird eine brusterhaltende Operation durchgeführt, so lässt sich durch eine adjuvante Strahlentherapie der Restbrust das Lokalrezidivrisiko und damit die Mortalität signifikant senken. Nach Mastektomie hingegen muss nicht in jedem Fall eine Bestrahlung erfolgen. Diese ist aber indiziert bei T3- bzw. T4-Tumoren, bei mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen und wenn eine R1- oder R2-Resektion vorliegt. Ziel der adjuvanten Radiotherapie ist die Vernichtung von eventuell vorhandenen mikroskopischen und okkulten Tumorresten. Die Bestrahlung wird für jede Patientin individuell geplant. Hierfür werden wenige Tage vor Therapiebeginn computertomographische Aufnahmen des Thorax in Bestrahlungsposition angefertigt. Die Radiotherapie sollte vier bis sechs Wochen nach der Operation und abgeschlossener Wundheilung beginnen bzw. im Falle einer adjuvanten Chemotherapie, vier bis sechs Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus. Ein verzögerter Beginn der Strahlentherapie wird mit einer Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle in Zusammenhang gebracht. Aus diesem Grund sollte die Zuweisung zur postoperativen Strahlentherapie frühzeitig erfolgen. In dieser retrospektiven Studie wurde die Struktur der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Behandlung des Mammakarzinoms, insbesondere die Einbindung der postoperativen Strahlentherapie in der Steiermark, analysiert. Dazu sind die Daten von 194 Patientinnen ausgewertet worden, die im Jahr 2009 zur Radiotherapie an die Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz zugewiesen wurden. Die dabei gewonnenen Ergebnisse stellen möglicherweise eine Grundlage für etwaige Verbesserungen in der Qualität der Versorgung von Mammakarzinompatientinnen dar.

## **2.2 Studienaufbau**

Patterns-of-Care-Studien können ein Instrument sein, um Informationen darüber zu erhalten, wo und wie eine bestimmte Erkrankung behandelt wird. Zusätzlich können sie zur Erfassung der gegenwärtigen Therapiedurchführung sowie der dadurch erzielten Ergebnisse und Nebenwirkungen, eingesetzt werden. In dieser Studie erfolgte eine retrospektive Analyse unter Verwendung der Krankenakten und Ambulanzakten der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz um die Kernfrage zu beantworten. Geld- oder Sachmittel der Medizinischen Universität Graz wurden nicht benötigt.

## **2.3 Patientinnenkollektiv**

Das Kollektiv bestand ausschließlich aus weiblichen Patientinnen (Höchstalter: 85 Jahre; Mindestalter: 18 Jahre) mit Mammakarzinom, die 2009 zur adjuvanten Radiotherapie an die Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie zugewiesen worden sind.

Obwohl in die geplante Studie nur Frauen mit Mammakarzinom eingeschlossen wurden, werden die gewonnenen Ergebnisse auch Rückschlüsse auf die Versorgungsstruktur und mögliche regionale Unterschiede in der Behandlung von Männern mit Brustkrebs oder anderen Tumoren, zulassen.

## **2.4 Ziel der Studie**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Struktur der Zuweisung zur postoperativen Strahlentherapie sowie der interdisziplinären Behandlung des Mammakarzinoms in der Steiermark zu analysieren. Dazu sind Krankengeschichten von 194 Mammakarzinompatientinnen ausgewertet worden. Einen zentralen Stellenwert hat dabei auch die Frage, ob regionale Unterschiede in der Versorgung, insbesondere in Bezug auf die Vorstellung von Brustkrebspatientinnen zur adjuvanten Strahlentherapie, bestehen. Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse sollen die Grundlage für Verbesserungen in der Qualität der Betreuung von Patientinnen mit Brustkrebs darstellen.

## 2.5 Datenerhebung

Es wurden Daten zum Tumortyp, Malignitätsgrad, Tumorstadium, zur Art der durchgeführten Therapiemaßnahmen und zu den aufgetretenen radiogenen Nebenwirkungen gesammelt und analysiert. Ebenso wurden die Zeitabstände bis zur Zuweisung zur Radiotherapie, Aussprache, Lokalisation und bis zum Beginn der Radiotherapie, nach Operation bzw. Chemotherapieende untersucht.

Ausgewertet wurden:

- Die Zeiträume von der Operation bzw. Ende der adjuvanten Chemotherapie bis zur Zuweisung, Aussprache, Lokalisation und zum Start der Strahlentherapie und ob diese Zeiträume von den zuweisenden Abteilungen abhängig sind.
- Die Rate an invasiven und nicht invasiven Tumoren, als auch an Blutgefäßinvasionen und Lymphgefäßinvasionen
- Die Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand ihrer Malignität und Tumorgröße
- Die Rate an Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen
- Die Rate an Hormonrezeptor-positiven und Her2-positiven Karzinomen
- Die Rate an neoadjuvanten und adjuvanten Systemtherapien, an brusterhaltenden oder nicht brusterhaltenden Vorgehen, als auch die Rate an Nachresektionen
- Die Rate an unvollständigen Unterlagen bei der Indikationsstellung zur Radiotherapie
- Die Rate an radiogenen Akut- und Spätnebenwirkungen und ob ein Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Faktoren wie durchgeführte neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie, brusterhaltendes oder nicht brusterhaltendes Vorgehen, Anwendung einer Boost-Bestrahlung oder Radiotherapie der Lymphabflussbahn besteht.

## **2.6 Datenschutz**

Alle Patientinnen wurden fortlaufend nummeriert, pseudonymisiert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten. Die pseudonymisierten Daten wurden auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie gespeichert und ausgewertet.

## **2.7 Nutzen-Risiko Evaluierung**

Die eingeschlossenen Patientinnen haben keinen direkten Nutzen von der Studie, aber auch kein Risiko zu erwarten, da es sich um eine rein retrospektive Auswertung ihrer Daten handelt. Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten wird durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert. Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur weiteren Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Zeitanalysen

##### 3.1.1 Größe der Zeiträume

Der Beginn der Radiotherapie sollte vier bis sechs Wochen nach der Operation bzw. nach Beendigung der Chemotherapie erfolgen. Ein später Beginn der Strahlentherapie geht mit einer Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle und einer Erhöhung von Lokalrezidivrate einher.

Im analysierten Patientenkollektiv war bei 162 von 194 Patientinnen eine Operation ohne nachfolgende Chemotherapie indiziert. Bei diesen 162 Patientinnen dauerte es durchschnittlich von der Operation bis zum Start der Radiotherapie fast 8 Wochen (siehe Tabelle 1). Von der Operation bis zur Lokalisation, also dem Planungs-CT, vergingen 7,5 Wochen, bis zur Radiotherapie-Aussprache 4,5 Wochen und bis zur Zuweisung an die Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz ungefähr 2,6 Wochen. Daraus folgt, dass es nach kritischer Betrachtung von der chirurgischen Intervention bis zum Beginn der Radiotherapie annähernd 2 Wochen zu lange dauert. Um die genaue Ursache dafür zu ergründen sind weitere Analysen erforderlich.

		Zeit_OP_ RTBeginn	Zeit_OP_ Lokalisation	Zeit_OP_ Aussprache	Zeit_OP_ Zuweisung
N	Gültig	162	162	162	162
	Fehlend	0	0	0	0
	Mittelwert	7,91	7,50	4,52	2,63
	Median	8,00	7,00	4,00	2,00
	Standardabweichung	2,098	2,032	1,756	1,726
	Minimum	4	4	0	-2
	Maximum	19	18	13	9

**Tabelle 1: Zeitabstand Operation bis zur Radiotherapie, Lokalisation, Aussprache und Zuweisung**

Betrachtet man nun die Gruppe der insgesamt 32 Patientinnen, die nach der Operation zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, sind die Zeitabstände wesentlich kürzer (siehe Tabelle 2). Vom Ende der Chemotherapie bis zum Beginn der Radiotherapie beträgt der Mittelwert 5,63 Wochen und bis zur Lokalisation 5,19 Wochen. Die Aussprache zur Radiotherapie, wie auch die Zuweisung zur Bestrahlung, fand im Mittel bereits vor dem Ende der Chemotherapie statt. Dies bedeutet, dass im Vergleich die Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie früher und rechtzeitig mit der Strahlentherapie starteten, als die Patientinnen ohne Chemotherapie. Dies könnte an einer besseren interdisziplinären Zusammenarbeit bei Patientinnen mit schlechterer Ausgangssituation liegen, aber das lässt sich nur mutmaßen und bedarf ebenfalls einer weiteren Analyse.

		Zeit_Chemo Ende_ RTBeginn	Zeit_Chemo Ende_ Lokalisation	Zeit_Chemo Ende_ Aussprache	Zeit_Chemo Ende_ Zuweisung
N	Gültig	32	32	32	31
	Fehlend	0	0	0	1
	Mittelwert	5,63	5,19	-,53	-8,94
	Median	6,00	5,00	2,00	-7,00
	Standardabweichung	1,792	1,874	6,984	7,321
	Minimum	0	-1	-23	-24
	Maximum	9	9	6	4

**Tabelle 2: Zeitabstand Chemotherapie bis zur Radiotherapie, Lokalisation, Aussprache, und Zuweisung**

### 3.1.2 Abhängigkeit der Zeiträume von der zuweisenden Abteilung

Eine zentrale Fragestellung war auch ob regionale Unterschiede in der Versorgung, insbesondere in Bezug auf die Vorstellung von Brustkrebspatientinnen zur adjuvanten Strahlentherapie bestehen. Allerdings konnte mit dieser Arbeit aufgrund des kleinen Patientenkollektivs von 194 Patientinnen im Verhältnis zur Anzahl von 22 unterschiedlichen zuweisenden Abteilungen, keine Signifikanz bezüglich der Zeiträume in Abhängigkeit von der zuweisenden Abteilung aufgezeigt werden. Auf das Einfügen der Tabellen wurde aufgrund der fehlenden Aussagekraft verzichtet.

## 3.2 Statistische Analysen

Im nachfolgenden Teil werden Statistiken präsentiert, die sich auf den Tumortyp, den Malignitätsgrad, das Tumorstadium, den Hormonrezeptor-, den Her2-Status die Therapiemaßnahme, und auf die Vollständigkeit der Unterlagen bei der Indikationsstellung zur Strahlentherapie beziehen. Außerdem wurde die Häufigkeit an radiogenen Nebenwirkungen analysiert und versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Nebenwirkungen und der durchgeführten chirurgischen, neoadjuvanten bzw. adjuvanten systemischen Therapie, dem Boost oder der Radiotherapie der Lymphabflussgebiete zu finden.

### 3.2.1 Tumortyp

Die unterschiedlichen histologischen Typen wurden grob in nichtinvasive (DCIS, LCIS) und invasive Formen unterteilt. Der Anteil der Patientinnen mit dem Befund eines invasiven Karzinoms überwiegt mit 176 von 194 Fällen deutlich (siehe Tabelle 3). Eine Blutgefäßinvasion bestand in nur 3 Fällen (siehe Tabelle 4), jedoch 24 Patientinnen des Patientenkollektivs wiesen eine Lymphgefäßinvasion auf (siehe Tabelle 5).

invasiv vs. nicht invasiv					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	18	9,3	9,3	9,3
	1	176	90,7	90,7	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 3: Histologischer Tumortyp (0=nicht invasives Karzinom, 1=invasives Karzinom)

Blutgefäßinvasion					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	191	98,5	98,5	98,5
	1	3	1,5	1,5	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 4: Blutgefäßinvasion (0=keine Blutgefäßinvasion, 1=Blutgefäßinvasion)

Lymphgefäßinvasion				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	170	87,6	87,6	87,6
1	24	12,4	12,4	100,0
Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 5: Lymphgefäßinvasion (0=keine Lymphgefäßinvasion, 1=Lymphgefäßinvasion)

### 3.2.2 Tumorgraduierung

Am häufigsten, mit einem Anteil von ca. 50%, wiesen die Patientinnen einen mittelgradig differenzierten Grad 2-Tumor auf. An zweiter Stelle mit ungefähr 28 % stehen die wenig differenzierten Grad 3-Tumore. Hoch differenzierte Grad 1-Karzinome kamen zu fast 19 % vor. Bei 7 Mammakarzinomen konnte am Präparat kein Grading durchgeführt werden, da diese Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie eine vollständige Tumorremission aufwiesen (siehe Tabelle 6).

Grading				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	7	3,6	3,6	3,6
1	36	18,6	18,6	22,2
2	96	49,5	49,5	71,6
3	55	28,4	28,4	100,0
Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand ihres Malignitätsgrades

### 3.2.3 Tumorstadium

Die folgenden Tabellen zeigen die Häufigkeitsverteilung der Tumoren anhand ihrer Größe und Ausdehnung (siehe Tabelle 7), des primären Nodalstatus (siehe Tabelle 8) sowie dem Vorhandensein von Fernmetastasen (siehe Tabelle 9).

Es ist erkennbar, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv die überwiegende Anzahl von 127 Karzinomen dem pathologischen T-Stadium 1 entsprechen. Dieses Ergebnis dürfte auf den heutigen Früherkennungsmaßnahmen beruhen.

Immer öfter werden frühere Stadien detektiert und können dadurch schonender behandelt werden. Bezüglich des Nodalstatus wiesen mit 68,6 % der überwiegende Anteil der Patientinnen keinen Lymphknotenbefall und damit eine bessere Prognose auf. Fernmetastasen wurden in insgesamt 2 von 194 Fällen nachgewiesen.

(y)pT					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	7	3,6	3,6	3,6
	1	127	65,5	65,5	69,1
	2	39	20,1	20,1	89,2
	3	2	1,0	1,0	90,2
	4	1	,5	,5	90,7
	is	18	9,3	9,3	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

**Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand ihrer Tumorgöße**

N_Status					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	133	68,6	68,6	68,6
	1	41	21,1	21,1	89,7
	2	16	8,2	8,2	97,9
	3	4	2,1	2,1	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

**Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand des Lymphknotenbefalls**

M					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	192	99,0	99,0	99,0
	1	2	1,0	1,0	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

**Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand der Fernmetastasen**

### 3.2.4 Hormonrezeptor- und Her2-Status

Der Hormonrezeptor- und Her2-Status ist wesentlich, da sich durch das Vorhandensein der Rezeptoren bedeutende systemische Therapiemaßnahmen ermöglichen. An dieser Stelle muss allerdings noch einmal erwähnt werden, dass Hormonrezeptor-positive eine bessere Prognose aufweisen als Hormonrezeptor- und Her2-positive Mammakarzinome oder überhaupt alleinige Her2-positive Tumore.

Knapp 80 % der Mammakarzinome des Patientenkollektivs waren Östrogenrezeptor-positiv (siehe Tabelle 10). Etwas weniger häufig mit 71 % lagen Progesteronrezeptor-positive Mammakarzinome vor (siehe Tabelle 11). Insgesamt überwog in beiden Kategorien die Anzahl der Hormonrezeptor-positiven gegenüber den Hormonrezeptor-negativen Tumoren.

Anders dagegen stellte es sich beim Her2-Status dar. Ungefähr 89 % der Tumore waren Her2 negativ und nur annähernd 8 % positiv (siehe Tabelle 12). Bedenklich ist die Tatsache, dass anscheinend bei 6 Patientinnen des Kollektivs keine Her2-Bestimmung stattfand. Diese sollte, genauso wie die Hormonrezeptor-Analyse, bei jedem Karzinom, am besten bereits am gewonnenen Gewebe der Stanz- oder Vakuumbiopsie, erfolgen.

ER pos. vs. neg.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	40	20,6	20,6	20,6
1	154	79,4	79,4	100,0
Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 10: Rate an Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen (0=negativ, 1=positiv, ER=Östrogenrezeptor)

PR pos. vs. neg.					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	56	28,9	28,9	28,9
	1	138	71,1	71,1	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

**Tabelle 11** Rate an Progesteronrezeptor-positiven Mammakarzinomen (0=negativ, 1=positiv, PR=Progesteronrezeptor)

Her2neu pos. vs. neg.					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	173	89,2	89,2	89,2
	1	15	7,7	7,7	96,9
	9	6	3,1	3,1	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

**Tabelle 12:** Rate an Her2-positiven Mammakarzinomen (0=negativ, 1=positiv, 9=Her2-Bestimmung nicht durchgeführt)

### 3.2.5 Therapiemaßnahmen

Alle zuvor beschriebenen Faktoren bestimmen die anwendbaren und notwendigen Therapiemaßnahmen. Eine präoperative (neoadjuvante) Chemo-, Immun- oder Hormontherapie wurde bei 30 Patientinnen des Kollektivs angewendet (siehe Tabelle 13). Mit fast 90 % aller Patientinnen wurde der überwiegende Anteil brusterhaltend operiert (siehe Tabelle 14). Das spricht für einen Rückgang der Radikalität in der chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms. Allerdings musste bei 48 Patientinnen eine nochmalige chirurgische Intervention (Nachresektion) durchgeführt werden (siehe Tabelle 15). Eine postoperative (adjuvante) Chemotherapie war bei 32 Patientinnen notwendig (siehe Tabelle 16), 155 bekamen eine adjuvante Hormontherapie (siehe Tabelle 17) und 10 Patientinnen eine adjuvante Immuntherapie mit Herceptin® (siehe Tabelle 18).

neoadjuvante Chemo/Immun/Hormontherapie					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	164	84,5	84,5	84,5
	1	30	15,5	15,5	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 13: Anwendungshäufigkeit einer neoadjuvanten systemischen Therapie (0=keine neoadjuvante Therapie, 1=neoadjuvante Therapie)

brusterhaltend vs. nicht brusterhaltend					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	20	10,3	10,3	10,3
	1	174	89,7	89,7	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 14: Art der chirurgischen Intervention (0=nicht brusterhaltend, 1=brusterhaltend)

Nachresektion					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	146	75,3	75,3	75,3
	1	48	24,7	24,7	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 15: Rate an Nachresektionen (0=keine Nachresektion, 1=Nachresektion)

Adjuvante Chemotherapie					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	162	83,5	83,5	83,5
	1	32	16,5	16,5	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 16: Anwendungshäufigkeit der adjuvanten Chemotherapie (0=keine adjuvante Chemotherapie, 1=adjuvante Chemotherapie)

Adjuvante Hormontherapie					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	39	20,1	20,1	20,1
	1	155	79,9	79,9	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

**Tabelle 17: Anwendungshäufigkeit der adjuvanten Hormontherapie (0=keine adjuvante Hormontherapie, 1=adjuvante Hormontherapie)**

Adjuvante Herzeptintherapie					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	184	94,8	94,8	94,8
	1	10	5,2	5,2	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

**Tabelle 18: Anwendungshäufigkeit der adjuvanten Immuntherapie (0=keine adjuvante Herzeptintherapie, 1=adjuvante Herzeptintherapie)**

### 3.2.6 Vollständigkeit der Unterlagen bei Indikationsstellung

Nach der Zuweisung der Patientinnen zur Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz entscheidet ein Facharzt/-ärztin für Strahlentherapie-Radioonkologie ob eine Bestrahlung indiziert ist (Indikationsstellung). Zum Zeitpunkt der Indikationsstellung sollten zur genauen Abschätzung der individuellen Lage alle Befunde bildgebender Verfahren (Abdomensonographie, Thoraxröntgen, Skelettszintigraphie, präoperative Mammographie) vorhanden sein. Verantwortlich dafür sind die zuweisenden Abteilungen. Ist dies nicht der Fall, kommt es zu einer Verschiebung des Radiotherapiestarts nach hinten. Aus diesem Grunde sollten alle Befunde bereits bei Indikationsvorstellung vorliegen oder zumindest Termine für die jeweiligen Untersuchungen vereinbart sein.

Die Abdomensonographie fehlte bei insgesamt 7 (siehe Tabelle 19), das Thoraxröntgen bei ebenfalls 7 (siehe Tabelle 20), die Skelettszintigraphie bei immerhin 17 (siehe Tabelle 21) und die präoperative Mammographie (siehe

Tabelle 22) bei wiederum 7 Patientinnen des Studienkollektivs. Das Vorliegen aller Unterlagen am Tag der Indikationsstellung war nur bei 109 Patientinnen, also bei ungefähr 56 % des Patientenkollektivs, der Fall (siehe Tabelle 23).

Sono vorliegend vs. nicht vorliegend					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	7	3,6	3,6	3,6
	1	187	96,4	96,4	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 19: Rate an vorliegenden Sonographien (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend)

Röntgen vorliegend vs. nicht vorliegend					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	7	3,6	3,6	3,6
	1	187	96,4	96,4	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 20: Rate an vorliegenden Thoraxröntgen (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend)

Szinti vorliegend vs. nicht vorliegend					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	17	8,8	8,8	8,8
	1	177	91,2	91,2	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 21: Rate an vorliegenden Skelettszintigraphien (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend)

MG vorliegend vs. nicht vorliegend					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	7	3,6	3,6	3,6
	1	187	96,4	96,4	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 22: Rate an vorliegenden Mammographien (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend)

Unterlagen vorliegend vs. nicht vorliegend					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	109	56,2	56,2	56,2
	1	85	43,8	43,8	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 23: Vorliegen aller Befunde bei Indikationsstellung (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend)

### 3.2.7 Toxizität der Radiotherapie

Mehr als die Hälfte der Patientinnen (ca. 61 %) zeigten Nebenwirkungen, die dem Grad 1 des RTOG-Score entsprechen. Danach mit knapp 30 % der Fälle kamen Grad 2-Nebenwirkungen vor. Grad 3-Nebenwirkungen, also starke/ausgeprägte Nebenwirkungen, hatten ausschließlich 2 Patientinnen des Patientenkollektivs und zumindest 15 Patientinnen zeigten keine Nebenwirkungen und eine ausgezeichnete Toleranz der Radiotherapie (siehe Tabelle 24).

RTOG-Score					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	15	7,7	7,7	7,7
	1	119	61,3	61,3	69,1
	2	58	29,9	29,9	99,0
	3	2	1,0	1,0	100,0
	Gesamt	194	100,0	100,0	

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen anhand des RTOG-Score

Des Weiteren wurde versucht mittels Kreuztabellen eine Verbindung zwischen dem aufgetretenen Schweregrad der Nebenwirkungen und der durchgeführten chirurgischen, neoadjuvanten bzw. adjuvanten systemischen Therapie, dem Boost oder der Radiotherapie der Lymphabflussgebiete zu finden. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Nachfolgend sind sieben Kreuztabellen angeführt, die kein deutliches Ergebnis bezüglich einer Korrelation des aufgetretenen RTOG-Grades und der angewendeten Therapie brachten (siehe Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 28, Tabelle 29, Tabelle 30, und Tabelle 31).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,308 <sup>a</sup>	3	,151
Likelihood-Quotient	4,432	3	,218
Zusammenhang linear-mit-linear	3,629	1	,057
Anzahl der gültigen Fälle	194		

a. 3 Zellen (37.5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .21.

**Tabelle 25: Zusammenhang zwischen RTOG-Score und brusterhaltender vs. nicht brusterhaltender Therapie**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,277 <sup>a</sup>	3	,734
Likelihood-Quotient	1,598	3	,660
Zusammenhang linear-mit-linear	1,168	1	,280
Anzahl der gültigen Fälle	194		

a. 3 Zellen (37.5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .31.

**Tabelle 26: Zusammenhang zwischen RTOG-Score und neoadjuvanter vs. nicht durchgeführter neoadjuvanter Therapie**

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,530 <sup>a</sup>	3	,088
Likelihood-Quotient	6,745	3	,080
Zusammenhang linear-mit-linear	,958	1	,328
Anzahl der gültigen Fälle	193		

a. 3 Zellen (37.5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .39.

**Tabelle 27: Zusammenhang zwischen RTOG-Score und adjuvanter vs. nicht durchgeführter adjuvanter Hormontherapie**

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,828 <sup>a</sup>	3	,609
Likelihood-Quotient	1,384	3	,709
Zusammenhang linear-mit-linear	,006	1	,936
Anzahl der gültigen Fälle	194		

a. 3 Zellen (37.5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .33.

**Tabelle 28: Zusammenhang zwischen RTOG-Score und adjuvanter vs. nicht durchgeführter adjuvanter Chemotherapie**

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,743 <sup>a</sup>	3	,192
Likelihood-Quotient	7,657	3	,054
Zusammenhang linear-mit-linear	3,424	1	,064
Anzahl der gültigen Fälle	194		

a. 4 Zellen (50.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .10.

**Tabelle 29: Zusammenhang zwischen RTOG-Score und adjuvanter vs. nicht durchgeführter adjuvanter Herzeptintherapie**

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,578 <sup>a</sup>	3	,311
Likelihood-Quotient	3,540	3	,316
Anzahl der gültigen Fälle	194		

a. 3 Zellen (37.5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .35.

**Tabelle 30: Zusammenhang zwischen RTOG-Score und durchgeführtem vs. nicht durchgeführtem Boost**

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,400 <sup>a</sup>	3	,940
Likelihood-Quotient	,697	3	,874
Zusammenhang linear-mit-linear	,000	1	,993
Anzahl der gültigen Fälle	194		

a. 3 Zellen (37.5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .30.

**Tabelle 31: Zusammenhang zwischen RTOG-Score und durchgeführter vs. nicht durchgeführter Radiotherapie des Lymphabflussgebietes**

## 4 Schlussfolgerung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Struktur der Zuweisung zur postoperativen Strahlentherapie sowie der interdisziplinären Behandlung des Mammakarzinoms in der Steiermark zu analysieren. Dazu sind Krankengeschichten von 194 Mammakarzinompatientinnen ausgewertet worden.

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich, dass es bei den Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie von der Operation bis zum Start der Radiotherapie durchschnittlich fast 8 Wochen und damit 2 Wochen zu lange dauerte. Ein Grund dafür könnte sein, dass alle erforderlichen Unterlagen am Tag der Indikationsstellung zur Radiotherapie nur bei 109 Patientinnen, also bei ungefähr 56 % des Patientinnenkollektivs, vorlagen. Bei der Gruppe der Patientinnen, die zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhielten, waren die Zeitabstände wesentlich kürzer. Vom Ende der Chemotherapie bis zum Beginn der Radiotherapie vergingen ungefähr 5,5 Wochen. Dies bedeutet, dass im Vergleich die Patientinnen mit postoperativer Chemotherapie früher und rechtzeitig mit der Strahlentherapie starteten, als die Patientinnen ohne Chemotherapie. Dies könnte an einer besseren interdisziplinären Zusammenarbeit bei Patientinnen mit schlechterer Ausgangssituation liegen, aber das lässt sich nur mutmaßen und bedarf einer weiteren Analyse.

Einen zentralen Stellenwert hatte auch die Frage, ob regionale Unterschiede in der Versorgung, insbesondere in Bezug auf die Vorstellung von Brustkrebspatientinnen zur adjuvanten Strahlentherapie, bestehen. Allerdings konnte in dieser Arbeit aufgrund des kleinen Patientenkollektivs von 194 Patientinnen im Verhältnis zur Anzahl von 22 unterschiedlichen zuweisenden Abteilungen keine Signifikanz bezüglich der Zeiträume in Abhängigkeit von der zuweisenden Abteilung aufgezeigt werden.

Weiters wurden Daten zum Tumortyp, Malignitätsgrad, Tumorstadium, Hormonrezeptor-, Her2-Status und zu den Therapiemaßnahmen gesammelt und analysiert. Der Anteil der Patientinnen mit dem Befund eines invasiven Karzinoms überwog gegenüber der Patientinnen mit nichtinvasiven Karzinomen deutlich. Eine Blutgefäßinvasion bestand in nur 3 Fällen, jedoch 24 Patientinnen des

Patientenkollektivs wiesen eine Lymphgefäßinvasion auf. Hinsichtlich des Malignitätsgrades zeigten ca. 50% der Patientinnen einen mittelgradig differenzierten Grad 2-Tumor. Es war obendrein erkennbar, dass in dem untersuchten Patientinnenkollektiv die überwiegende Anzahl von 129 Karzinomen dem pathologischen T-Stadium 1 entsprachen. Dieses Ergebnis dürfte auf den heutigen Früherkennungsmaßnahmen beruhen. Bezüglich des Nodalstatus wiesen mit 57 % mehr als die Hälfte der Patientinnen keinen Lymphknotenbefall und damit eine bessere Prognose auf. Fernmetastasen wurden in insgesamt 2 von 194 Fällen nachgewiesen. Knapp 80 % der Mammakarzinome des Patientenkollektivs waren Östrogenrezeptor-positiv. Etwas weniger häufig mit 71 % lagen Progesteronrezeptor-positive Mammakarzinome vor. Insgesamt überwog in beiden Kategorien die Anzahl der Hormonrezeptor-positiven gegenüber den Hormonrezeptor-negativen Tumoren. Anders stellte es sich mit dem Her2-Status dar. Annähernd 86 % der Tumore waren Her2 negativ und nur ca. 8 % positiv. Bedenklich ist die Tatsache, dass bei 6 Patientinnen des Kollektivs keine Her2-Bestimmung stattfand. Die Auswertungen betreffend der Therapiemaßnahmen zeigte, dass eine neoadjuvante Chemo-, Immun- oder Hormontherapie bei 30 Patientinnen des Kollektivs angewendet wurde. Annähernd 90 % aller Patientinnen wurden brusterhaltend operiert, was für einen Rückgang der Radikalität in der chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms spricht, aber auch für eine Weiterentwicklung und Verbesserung der neoadjuvanten Therapiekonzepte. Eine adjuvante Chemotherapie war bei 32 Patientinnen des Kollektivs notwendig, 155 bekamen eine postoperative Hormontherapie und 10 Patientinnen eine adjuvante Immuntherapie mit Herceptin®.

Es wurde auch die Häufigkeit an radiogenen Nebenwirkungen ausgewertet. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (ca. 61 %) zeigten Nebenwirkungen, die dem Grad 1 des RTOG-Score entsprechen. Danach mit knapp 30 % der Fälle kamen Grad 2-Nebenwirkungen vor. Anschließend wurde versucht mittels Kreuztabellen eine Verbindung zwischen dem aufgetretenen Schweregrad der Nebenwirkungen und der durchgeführten chirurgischen, neoadjuvanten bzw. adjuvanten systemischen Therapie, dem Boost oder der Radiotherapie der Lymphabflussgebiete zu finden. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Die in die retrospektiven Analyse eingeschlossenen 194 Patientinnen hatten keinen direkten Nutzen von der Studie. Jedoch sollen die in der Studie

gewonnenen Ergebnisse die Grundlage für Verbesserungen in der interdisziplinären Zusammenarbeit und somit in der Qualität der Betreuung von Brustkrebs-Patientinnen darstellen.

## 5 Anhang

### 5.1 Abkürzungsverzeichnis

APBI	Accelerated Partial Breast Irradiation
BCT	Breast Conserving Therapy
BRCA	Breast Cancer
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EIC	Extensive In Situ Component
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
Gy	Gray
IDC	Invasiv duktales Karzinom
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
NOS	Not Otherwise Specified
NW	Nebenwirkungen
PR	Progesteronrezeptor
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TDLE	Terminale duktu-lobuläre Einheit
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor

## 5.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Brustkrebsinzidenz nach Bundesländern in Österreich (Jahresdurchschnitt 2006/2008) (7).....	2
Abbildung 2:	Brustkrebsmortalität nach Bundesländern in Österreich (Jahresdurchschnitt 2006/2008) (8).....	2
Abbildung 3:	Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Mammakarzinomrisiko (13)(18).....	5
Abbildung 4:	Maßnahmen zur Prävention eines Mammakarzinoms (13).....	6
Abbildung 5:	Möglichkeiten der Mammakarzinom-Früherkennung (28) .....	6
Abbildung 6:	Algorithmus der Diagnosekette der aktualisierten Stufe-3- Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (29) .....	9
Abbildung 7:	Klassisches invasiv lobuläres Karzinom. Erkennbar sind Tumorzellinfiltrate, die im Gänsemarsch angeordnet häufig noch intakte Milchgänge oder Lobuli (Rechteck) umgeben (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 400-fache Vergrößerung) (36).....	11
Abbildung 8:	Invasiv duktales Karzinom, das eine Nachahmung von Drüsenschläuchen in unterschiedlichem Ausmaß zeigt (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 400-fache Vergrößerung) (36).....	12
Abbildung 9:	T-Klassifikation (40) .....	16
Abbildung 10:	Klinische N-Klassifikation (40).....	16
Abbildung 11:	Histopathologische N-Klassifikation (40) .....	16
Abbildung 12:	Histopathologische M-Klassifikation (10).....	17
Abbildung 13:	UICC-Stadienverteilung (38) .....	17
Abbildung 14:	Vereinfachte Darstellung der Mammakarzinom Subtypen (43)....	20
Abbildung 15:	Einteilung der klinischen Symptomatik anhand des RTOG- Score (63) .....	31
Abbildung 16:	Einteilung organspezifischer Nebenwirkungen anhand des RTOG-Score (63).....	31
Abbildung 17:	Einteilung der erforderlichen Therapie anhand des RTOG- Score (63) .....	31

---

Abbildung 18: Einteilung der Auswirkungen auf die Radiotherapie anhand des  
RTOG-Score (63).....32

### 5.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zeitabstand Operation bis zur Radiotherapie, Lokalisation, Aussprache und Zuweisung .....	37
Tabelle 2:	Zeitabstand Chemotherapie bis zur Radiotherapie, Lokalisation, Aussprache, und Zuweisung .....	38
Tabelle 3:	Histologischer Tumortyp (0=nicht invasives Karzinom, 1=invasives Karzinom) .....	39
Tabelle 4:	Blutgefäßinvasion (0=keine Blutgefäßinvasion, 1=Blutgefäßinvasion) .....	39
Tabelle 5:	Lymphgefäßinvasion (0=keine Lymphgefäßinvasion, 1=Lymphgefäßinvasion) .....	40
Tabelle 6:	Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand ihres Malignitätsgrades .....	40
Tabelle 7:	Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand ihrer Tumorgroße .....	41
Tabelle 8:	Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand des Lymphknotenbefalls .....	41
Tabelle 9:	Häufigkeitsverteilung der Tumore anhand der Fernmetastasen ..	41
Tabelle 10:	Rate an Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen (0=negativ, 1=positiv, ER=Östrogenrezeptor) .....	42
Tabelle 11:	Rate an Progesteronrezeptor-positiven Mammakarzinomen (0=negativ, 1=positiv, PR=Progesteronrezeptor) .....	43
Tabelle 12:	Rate an Her2-positiven Mammakarzinomen (0=negativ, 1=positiv, 9=Her2-Bestimmung nicht durchgeführt) .....	43
Tabelle 13:	Anwendungshäufigkeit einer neoadjuvanten systemischen Therapie (0=keine neoadjuvante Therapie, 1=neoadjuvante Therapie) .....	44
Tabelle 14:	Art der chirurgischen Intervention (0=nicht brusterhaltend, 1=brusterhaltend) .....	44
Tabelle 15:	Rate an Nachresektionen (0=keine Nachresektion, 1=Nachresektion) .....	44

Tabelle 16:	Anwendungshäufigkeit der adjuvanten Chemotherapie (0=keine adjuvante Chemotherapie, 1=adjuvante Chemotherapie).....	44
Tabelle 17:	Anwendungshäufigkeit der adjuvanten Hormontherapie (0=keine adjuvante Hormontherapie, 1=adjuvante Hormontherapie) .....	45
Tabelle 18:	Anwendungshäufigkeit der adjuvanten Immuntherapie (0=keine adjuvante Herzeptintherapie, 1=adjuvante Herzeptintherapie) ....	45
Tabelle 19:	Rate an vorliegenden Sonographien (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend) .....	46
Tabelle 20:	Rate an vorliegenden Thoraxröntgen (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend) .....	46
Tabelle 21:	Rate an vorliegenden Skelettszintigraphien (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend) .....	46
Tabelle 22:	Rate an vorliegenden Mammographien (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend) .....	47
Tabelle 23:	Vorliegen aller Befunde bei Indikationsstellung (0=nicht vorliegend, 1=vorliegend) .....	47
Tabelle 24:	Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen anhand des RTOG-Score .....	47
Tabelle 25:	Zusammenhang zwischen RTOG-Score und brusterhaltender vs. nicht brusterhaltender Therapie .....	48
Tabelle 26:	Zusammenhang zwischen RTOG-Score und neoadjuvanter vs. nicht durchgeführter neoadjuvanter Therapie .....	48
Tabelle 27:	Zusammenhang zwischen RTOG-Score und adjuvanter vs. nicht durchgeführter adjuvanter Hormontherapie .....	49
Tabelle 28:	Zusammenhang zwischen RTOG-Score und adjuvanter vs. nicht durchgeführter adjuvanter Chemotherapie .....	49
Tabelle 29:	Zusammenhang zwischen RTOG-Score und adjuvanter vs. nicht durchgeführter adjuvanter Herzeptintherapie .....	49
Tabelle 30:	Zusammenhang zwischen RTOG-Score und durchgeführtem vs. nicht durchgeführtem Boost .....	50
Tabelle 31:	Zusammenhang zwischen RTOG-Score und durchgeführter vs. nicht durchgeführter Radiotherapie des Lymphabflussgebietes ..	50

## 5.4 Literaturverzeichnis

1. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008.
2. Statistik Austria - Die Informationsmanager [Internet]. [cited 2011] Available from:  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html)
3. Buchberger W, Oberaigner Dr. W. Strategien zur Brustkrebsfrüherkennung in Österreich. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2011 ;183(S 01):RK405\_2.
4. Globocan 2008 - Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 [Internet]. [cited 2011] Available from:  
<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>
5. Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 3rd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007.
6. Katalinic A. Sinkende Mortalität bei steigender Inzidenz beim Mammakarzinom. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2009 ;69(3):237-239.
7. Statistik Austria: Brustkrebsinzidenz nach Bundesländern, Jahresdurchschnitt (2006/2008) [Internet]. [cited 2011] Available from:  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021698.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021698.html)
8. Statistik Austria: Brustkrebsmortalität nach Bundesländern, Jahresdurchschnitt (2006/2008) [Internet]. [cited 2011] Available from:  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021699.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021699.html)
9. Deapen D, Liu L, Perkins C, Bernstein L, Ross RK. Rapidly rising breast cancer incidence rates among Asian-American women. International Journal of Cancer. 2002 ;99(5):747-750.
10. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. 3rd ed. München: Elsevier GmbH; 2006.
11. Riede U-N, Werner M, Schaefer H-E. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2004.
12. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Humangenetik. 7th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2006.

13. Gerber B. Persönlicher Lebensstil und Brustkrebsrisiko. *Journal für Menopause*. 2003 ;10(3):13-20.
14. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H-O. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International Journal of Cancer*. 2001 ;91(3):421-430.
15. Favero A, Parpinel M, Montella M. Energy sources and risk of cancer of the breast and colon-rectum in Italy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999 ;472:51-55.
16. Favero A, Parpinel M, Franceschi S. Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1998 ;52(3):109-115.
17. Smith-Warner S a, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, Brandt P a van den, Folsom a R, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer*. 2001 Jun 1;92(5):767-74.
18. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Brandt PA van den, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 1998 ;279(7):535-540.
19. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? *International Journal of Cancer*. 2002 ;100(6):723-728.
20. Wartenberg D, Calle E, Thun M, Heath C, Lally C, Woodruff T. Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *Journal National Cancer Institution*. 2000 ;92:1666-1673.
21. Johnson K, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-1997. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control*. 2000 ;11:211-221.
22. Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997 ;350:1047-1059.
23. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 ;92(4):328-332.
24. Marcus PM, Baird DD, Millikan RC, Moorman PG, Qaqish B, Newman B. Adolescent reproductive events and subsequent breast cancer risk. *American Journal of Public Health*. 1999 ;89(8):1244-1247.

25. Thune I, Furberg A-S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001 ;33(6l):530-550.
26. Salmen J, Hauner H, Hauner D, Rack B, Ortmann U, Andergas- U, et al. Modifizierbare Lebensstilfaktoren und ihr Einfluss auf das Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2011 ;71:149-150.
27. Weltermann B, Hermann M, Gesenhues S. Check-up mit radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren: Früherkennung "um jeden Preis"? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010 ;135:813-818.
28. Lux MP, Kreis H, Fasching PA, Wenkel E, Bautz WA, Schulz-Wendtland R, et al. Risiko und Früherkennung des Mammakarzinoms Teil 1. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2005 ;65(3):R45-R60.
29. Albert U-S, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, et al. Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. *Röfo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2008 ;180(5):455-465.
30. Schulz-Wendtland R. Mammakarzinom 2008 – State of the Art, Trends, Kontroversen: Aus der Sicht des Diagnostikers. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2008 ;68(7):708-716.
31. Buck N, Order B, Schäfer F. Aktueller Stand in der Mammasonografie. *Radiologie up2date*. 2010 ;10(1):15-31.
32. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US - diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*. 1998 ;207(1):191-199.
33. ACR American College of Radiology [Internet]. [cited 2011] Available from: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/BIRADSA\\_tlas.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSA_tlas.aspx)
34. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1st ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2008.
35. Obenauer S, Mohrmann S. Sonografisch und mammografisch gesteuerte Biopsie der Mamma. *Radiologie up2date*. 2011 ;11(2):115-132.
36. Feist H, Wasielewski R von, Marwedel KM, Kreipe H. Histopathologische Beurteilung des Mammakarzinoms: Grundlage für die lokoregionale und systemische Therapie. *Viszeralchirurgie*. 2002 ;37(2):116-126.
37. Thomas C. *Histopathologie*. 14th ed. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2006.

38. Sinn HP, Castro Habedank AC, Fournier D von, Bastert G, Schneeweiss A. Änderungen der Stadiengruppierung und Überlebensraten bei Anwendung der neuen TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2004 Sep ;64(9):962-967.
39. Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Repetitorium Pathologie*. 1st ed. München: Elsevier GmbH; 2004.
40. Beckmann MW, Fasching PA, Weiss JM, Magener A, Ortmann O. Update primäres Mammakarzinom 2003. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2003 ;63(4):R65-R92.
41. Paepke S, Harbeck N, Jacobs VR, Schwarz-Boeger U, Pildner von Steinburg S, Fischer T, et al. Überblick über die neoadjuvante endokrine Therapie des rezeptorpositiven Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2004 Dec ;64(12):1290-1298.
42. Tscheliessnigg K-H, Uranüs S, Pierer G. *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie*. 3rd ed. Wien: Wilhelm Maudrich Verlag; 2005.
43. Liedtke C, Wolf MK, Kiesel L. Neue Konzepte in der zielgerichteten systemischen Therapie des Mammakarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2010 ;70(8):625-633.
44. Ataseven B, Eiermann W. Mammakarzinom. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2006 ;131(19):1091-1099.
45. Sauer G, Kurzeder C, Kreienberg R. Einfluss der Tumorgröße auf die Indikationsstellung zur Sentinel Node Biopsie beim Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2007 ;67:668-670.
46. Kühn T. Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2006 ;66:313-314.
47. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 7th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2006.
48. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. 3rd ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2006.
49. Eucker J, Possinger K. Individualisierte Therapie des Mammakarzinoms. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2011 Mar ;136(10):486-491.
50. Artner-Matuschek S. *Universimed - Antihormontherapie beim Mammakarzinom* [Internet]. [cited 2011] Available from: <http://gynaekologie-geburtshilfe.universimed.com/artikel/antihormontherapie-beim-mammakarzinom-wer-braucht-sie-wer-nicht-u>

51. Krauß K, Wallwiener D, Huober J. Neue Aspekte der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom - die Aromatasehemmer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2005 ;65:803-805.
52. Ruckhäberle E, Solbach C, Kaufmann M. Kongressbericht vom 31. Annual San Antonio Breast Cancer Symposium von 10.–14.12.2008. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2009 ;69(03):202-211.
53. Ott OJ, Strnad V. Die Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung des primären Mammakarzinoms. *Kliniker*. 2004 ;33(11):319-323.
54. Buchali A, Budach V. Bedeutung der Strahlentherapie Die in der Behandlung des Mammakarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2000 ;60(12):594-603.
55. Kuhnt T, Dunst J. Strahlentherapie beim Mammakarzinom: Was ist Standard? Was ist Zukunft? *Viszeralchirurgie*. 2002 ;37(2):150-156.
56. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011.
57. Strnad V, Beckmann MW. Operative und intraoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*. 2010 ;70:662-665.
58. Roth J, Maleika A, Engenhardt-Cabillic R, Strassmann G. Strahlentherapie des Mammakarzinoms im Atemstopp. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2010 ;70(10):812-816.
59. Heinrich C, Winkler C, Gharbi N, Kneschaurek P, Schill S, Molls M, et al. Helical Tomotherapy – Innovative Bestrahlungstechnik bei inoperablen Lokalrezidiven eines Mammakarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2011 ;71(3):209-211.
60. Dunst J. Postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom. *Zentralblatt Onkologie*. 2000 ;32(2):39-44.
61. Bschorer R, Schmelzle R. Der RTOG-Score als Leitfaden zur Behandlung im vorbestrahlten Gebiet. In: *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Stuttgart: 1995. p. 162-166.
62. Onkologie 2011: Allgemeine Klassifikation von Nebenwirkungen [Internet]. [cited 2011] Available from: [http://www.onkologie2011.de/nebenwirkungen/allgemeine\\_klassifikation.htm](http://www.onkologie2011.de/nebenwirkungen/allgemeine_klassifikation.htm)
63. Onkologie 2011: Allgemeine Einteilung von Nebenwirkungen [Internet]. [cited 2011] Available from: <http://www.onkologie2011.de/nebenwirkungen/prinzipien.htm>