

Diplomarbeit

**Strahlentherapieprotokolle und
Behandlungsintervalle bei
BrustkrebspatientInnen der Klinischen
Abteilung für Onkologie**

eingereicht von

Hannah Schardtmüller

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med.univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ.et scient.med. Marija Balic

Dr. Josip Grah

Eidesstaatliche 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 6. April 2022

Hannah Schardtmüller eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich tatkräftig unterstützt – und damit einen wichtigen Beitrag zur Entstehung dieser Arbeit geleistet haben.

Mein Dank gebührt aus diesem Grund zunächst Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ.et scient.med. Marija Balic sowie Dr. Josip Joachim Grah für die weitreichende Betreuung meiner Diplomarbeit.

Darüber hinaus möchte ich Assoz.Prof. Dr. rer.nat. Nadia Dandachi meinen besonderen Dank für ihre fachliche Expertise sowie ihre umfassende Hilfestellung im Zusammenhang mit der statistischen Datenauswertung aussprechen. Ohne sie wäre die Analyse nie in dieser Form gelungen.

Schließlich gilt mein großer Dank auch meiner Familie, die den Entstehungsprozess dieser Arbeit begleitet hat und mir zu jedem Zeitpunkt unterstützend zur Seite gestanden ist.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung	I
Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen und deren Erklärung	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract	XII
1 Einleitung	1
1.1 Forschungsfrage und Zielsetzung der Arbeit	1
1.2 Mammakarzinom	1
1.2.1 Epidemiologie	1
1.2.2 Anatomie und Funktion der Brust	2
1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren	4
1.2.4 Einteilung	6
1.2.4.1 In-situ-Karzinome	6
1.2.4.2 Invasive Karzinome	7
1.2.4.3 Grading	8
1.2.5 Lokalisation und Metastasierung	9
1.2.6 Symptomatik	9
1.2.7 Prognose	11
1.2.7.1 Klinische Faktoren	11
1.2.7.2 Histologische Faktoren	12
1.2.7.3 Molekularbiologische Faktoren	13

1.2.8 Diagnostik	15
1.2.8.1 Früherkennung	15
1.2.8.2 Abklärung auffälliger Befunde	15
1.2.8.3 Ausbreitungsdiagnostik	17
1.2.9 Therapie	17
1.2.9.1 Operation	17
1.2.9.2 Chemotherapie	18
1.2.9.3 Antihormontherapie	20
1.2.9.4 Antikörpertherapie	21
1.2.9.5 Strahlentherapie	21
1.3 Grundlagen der Strahlentherapie	30
1.3.1 Physikalische Grundlagen	30
1.3.2 Strahlenbiologie	32
2 Material und Methoden	34
2.1 Studienkohorte	34
2.2 Endpunkte	35
2.3 Statistische Auswertung	36
3 Ergebnisse	38
3.1 Charakteristika der Studienpopulation	38
3.2 Häufigkeit des Auftreten eines Delays	40
3.3 Logistische Regressionsanalysen	43
3.4 Überlebensanalysen: OS und DFS	45
3.5 Competing Risk Analysen	51
4 Diskussion	54
4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse und Beantwortung der Forschungsfrage	54
4.2 Vergleichsliteratur	55
4.3 Limitationen	57
4.4 Schlussfolgerung	57

Abkürzungen und deren Erklärung

60Co	Cobalt
137Cs	Cäsium
(A)PBI	(accelerated) partial breast irradiation
ACR	American College of Radiology
ADH	atypische intraduktale Hyperplasie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALH	atypische lobuläre Hyperplasie
ALND	axilläre Lymphknoten-Dissektion
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA1, BRCA2	Brustkrebsgen 1, 2
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DFS	disease-free survival, krankheitsfreies Überleben
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	epidermal growth factor receptor
ER	Östrogenrezeptor
FEA	flache epitheliale Atypie
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
IDC	invasiv duktales Karzinom
ILC	invasiv lobuläres Karzinom
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
J	Joule

kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LET	linearer Energietransfer
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LK	Lymphknoten
Mb.	Morbus
MeV	Mega-Elektronvolt
MV	Megavolt
NST-Karzinom	no special type-Karzinom
OR	Odds Ratio
OS	overall survival, Gesamtüberleben
PMRT	post-mastectomy radiation therapy, Strahlentherapie nach Mastektomie
PR	Progesteronrezeptor
RTx	Radiotherapie
SERM	selektiver Östrogenrezeptor-Modulator
SLND	Sentinel-Lymphknoten-Dissektion
Sv	Sievert
TNM-Klassifikation	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation

Abbildungsverzeichnis

1	Inzidenz- und Mortalitätsraten im globalen Vergleich	2
2	Konventionelle 3D-konformale Radiotherapie	23
3	Intensitätsmodulierte Radiotherapie	23
4	Tiefendosiskurven verschiedener Strahlenarten	31
5	Auswahl der StudienteilnehmerInnen	35
6	Häufigkeit eines Delays innerhalb der Subgruppen	41
7	Wasserfalldiagramme zur Darstellung der Zeit bis zum RTx-Beginn	42
8	Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Gesamtkohorte	47
9	Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen ohne Chemotherapie	47
10	Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie	48
11	Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit neoadjuvanter Chemotherapie	48
12	Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Gesamtkohorte	49
13	Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen ohne Chemotherapie	49
14	Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie	50
15	Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit neoadjuvanter Chemotherapie	50
16	Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Gesamtkohorte	51
17	Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe ohne Chemotherapie	52
18	Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie	52

19 Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-	
Meier Schätzer: Subgruppe mit adjuvanter Chemotherapie	53

Tabellenverzeichnis

1 Gradingkriterien	8
2 Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifikation	12
3 Biomarkerprofil der molekularen Subtypen	14
4 BI-RADS-Einstufung der Mammographie	16
5 Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie	27
6 Charakteristika der Studienpopulation	38
7 Univariable Prädiktoren für RTx Delay – logistische Regression	43
8 Multivariable Prädiktoren für RTx Delay – logistische Regression	45

Zusammenfassung

Einleitung: Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau und damit für einen großen Teil aller Krebstodesfälle verantwortlich. Neben operativer Tumorentfernung und medikamentöser Behandlung stellt die Bestrahlung die dritte wesentliche Säule in der onkologischen Therapie dar. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin zu ermitteln, inwieweit die internationalen Empfehlungen zum zeitlichen Abstand zwischen Primärtumoroperation bzw. Abschluss einer Chemotherapie und dem Radiotherapiebeginn eingehalten werden und wie sich Abweichungen auf das Outcome auswirken.

Material und Methoden: In die retrospektive Studie wurden in Summe 1360 PatientInnen mit Mammakarzinom eingeschlossen, bei denen in kurativer Therapieintention zumindest eine Operation und eine Strahlentherapie durchgeführt wurden. Die Behandlung erfolgte zwischen 27.01.2006 und 06.02.2019 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie der Universitätsklinik Graz. Der primäre Endpunkt der retrospektiven Analyse war die Schätzung des Anteils von PatientInnen mit leitlinienkonformem Bestrahlungsbeginn. Ko-sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrisiko.

Ergebnisse: Für die Gesamtpopulation konnte bei einem Anteil von 43,0% (95% CI: 40,3-45,7%) ein verzögerter Radiotherapiebeginn festgestellt werden. Bei der Gruppe ohne Chemotherapie trat in 48,0%, bei denjenigen mit neoadjuvanter Chemotherapie in 19,8% und bei den PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie in 64,3% der Fälle ein Delay auf. Positive Prädiktoren für das Auftreten eines Delays waren HR positive/HER2 negative Tumore, G1-Tumore, T1-Tumore, negativer LK-Status und SLNB. In der Analyse des OS und DFS für die Gruppen mit und ohne Delay zeigten sich weder innerhalb der Gesamtpopulation (log-rank $p=0.979$ für OS, log-rank $p=0.565$ für DFS) noch in den Subgruppenanalysen (ohne Chemotherapie: log-rank $p=0.129$ für OS, log-rank $p=0.322$ für DFS; mit adjuvanter Chemotherapie: log-rank $p=0.055$ für OS, log-rank $p=0.055$ für DFS; mit neoadjuvanter Chemotherapie: log-rank $p=0.268$ für OS, log-rank $p=0.532$ für DFS) signifikante Unterschiede. Weiters wurde die Assoziation zwischen Delay und Gesamtrezidivrisiko untersucht, wobei sich in der Subgruppe der PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie eine signifikant höhere Gesamtrezidivrate bei verspätet Radiotherapierten (Gray's $p=0,034$) ergab.

In den übrigen Gruppen waren keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Delay und dem Auftreten von Rezidiven feststellbar (Gesamtpopulation: Gray's $p=0,580$; ohne Chemotherapie: Gray's $p=0,548$; mit neoadjuvanter Chemotherapie: Gray's $p=0,362$).

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es bei PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie, die meist unter aggressiveren Tumoren leiden, häufig zu Verzögerungen im Strahlentherapiebeginn kommt, die sich negativ auf das Outcome auswirken können. Bisher existieren kaum wissenschaftlich begründete Empfehlungen zum einzuhaltenden Zeitintervall zwischen adjuvanter Chemo- und Strahlentherapie, das in Hinblick auf unsere Studienergebnisse jedoch eine relevante Rolle spielen könnte. Zukünftige Studien zu dieser Thematik könnten dazu beitragen, die internationalen Therapie-Leitlinien und damit die Behandlungsergebnisse bei Mammakarzinom zu verbessern.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common malignant tumor in women and therefore responsible for a major part of all cancer deaths. Besides tumor surgery and medical treatment, radiotherapy is the third main pillar in oncological therapy. The aim of this study was to evaluate whether the international guidelines concerning the time interval between operation or end of chemotherapy and begin of radiation are complied with as well as the impact on the outcome if not.

Material and methods: 1360 breast cancer patients, who were treated with at least surgery and radiotherapy in a curative approach, were included in the retrospective study. The therapy took place between 27/01/2006 and 06/02/2019 at the Division of Radiotherapy-Radiooncology of the University Hospital Graz. The primary endpoint was to estimate the proportion of patients who received radiotherapy according to guidelines. Co-secondary endpoints were overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and risk of recurrence.

Results: 43,0% (95% CI: 40,3-45,7%) of the total study population were administered a delayed radiotherapy. 48,0% of the participants in the group without chemotherapy, 19,8% of those who received additional neoadjuvant chemotherapy and 64,3% of the patients with adjuvant chemotherapy were not treated within the suggested timeframe. HR positive/HER2 negative tumors, G1-tumors, T1-tumors, negative lymph node status as well as SLNB were positive predictors regarding delay of radiation. Analysing OS and DFS for the groups with and without delay no significant difference could be identified neither within the total population (log-rank $p=0.979$ for OS, log-rank $p=0.565$ for DFS) nor within the different subgroups (without chemotherapy: log-rank $p=0.129$ for OS, log-rank $p=0.322$ for DFS; with adjuvant chemotherapy: log-rank $p=0.055$ for OS, log-rank $p=0.055$ for DFS; with neoadjuvant chemotherapy: log-rank $p=0.268$ for OS, log-rank $p=0.532$ for DFS). Furthermore the association between delay and total risk of recurrence was assessed, showing a significantly higher rate of recurrence within the group of patients with adjuvant chemotherapy when receiving delayed radiation therapy (Gray's $p=0,034$). A similar connection between delay and recurrence could not be identified for any of the other groups (total population: Gray's $p=0,580$; without chemotherapy: Gray's $p=0,548$; with neoadjuvant chemotherapy: Gray's $p=0,362$).

Conclusion: This study shows a high occurrence of cases in which patients, undergoing adjuvant chemotherapy as treatment for mostly highly aggressive tumors, do not start radiotherapy on schedule. This can lead to a negative impact on the outcome. So far, there are no scientifically justified recommendations on how much time should ideally pass between adjuvant chemo- and radiotherapy, which – regarding the results of our study – seems to be a question of interest. Future research in this area could help to improve the international therapeutic guidelines and thereby the results of breast cancer treatment.

1 Einleitung

1.1 Forschungsfrage und Zielsetzung der Arbeit

Der Therapieplan des primären Mammakarzinoms setzt sich aus Operation, systemischer Therapie und Bestrahlung zusammen. Der Systemtherapie wiederum, werden Chemotherapie, Immuntherapie sowie Hormontherapie untergeordnet. Die adjuvante Strahlentherapie ist nach jedem brusterhaltenden Eingriff indiziert, kann jedoch bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren auch nach Mastektomie zum Einsatz kommen. Auf diese Weise ist die Mehrheit aller MammakarzinompatientInnen von einer Radiatio betroffen, sodass dem idealen zeitlichen Management eine hohe Relevanz zukommt.

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Frage nach dem Zeitabstand zwischen Primärtumoroperation bzw. Abschluss einer Chemotherapie und dem Beginn einer Bestrahlung. Ziel ist es, zu ermitteln inwieweit die Intervalle bis zum Beginn der Radiotherapie den internationalen Empfehlungen entsprechen und wie sich Abweichungen auf krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben sowie das Auftreten von Rezidiven auswirken. Damit soll aufgezeigt werden, wo in Zukunft verbessernd eingegriffen werden könnte.

1.2 Mammakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Mit einem Anteil von etwa 30% aller Tumore, stellt das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen dar. In seltenen Fällen können auch Männer betroffen sein, wobei sie etwa 1% aller an Brustkrebs erkrankten Personen ausmachen. Im Jahr 2017 wurden laut Statistik Austria in Österreich in Summe 5479 Neuerkrankungen und 1587 Todesfälle durch Brustkrebs verzeichnet. Bei Frauen stellte er mit 17% die häufigste Krebstodesursache dar. Dies lässt sich vor allem durch die hohe Inzidenz (2017: 113 von 100 000 Frauen) und Prävalenz (2017: 78433 Frauen) begründen, da die Letalität im Vergleich zu anderen Malignomen gering ist. So verstarben im Jahr 2017 mit 1566 circa 2% aller erkrankten PatientInnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 86,4%. [1]

Auch global betrachtet, ist Brustkrebs der am häufigsten auftretende Krebs und die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2018 wurden weltweit 2,1 Millionen Neuerkrankungen und 627000 Todesfälle durch Mammakarzinom registriert. In hoch entwickelten Ländern wie USA, Australien oder UK konnte von 1985 bis 2000 eine steigende Inzidenz beobachtet werden, die sich durch eine Veränderung hormoneller Risikofaktoren (z.B. höheres Alter bei Geburt des ersten Kindes) erklären lässt (siehe Abbildung 1). Als im Jahr 2000 der Zusammenhang zwischen postmenopausaler Hormonersatztherapie und Auftreten von Mammakarzinomen wissenschaftlich belegt werden konnte, begannen die Inzidenzen zu sinken, wobei die Werte seit 2005 weitgehend stabil sind. Die Mortalität geht in den hoch entwickelten Ländern seit 1985 kontinuierlich zurück, was auf effiziente Screeningprogramme und eine Verbesserung in den Therapieoptionen zurückzuführen ist. In weniger entwickelten Ländern und Schwellenländern wie Indien, Thailand oder China steigen Inzidenz und Mortalität parallel an. Im Jahr 2015 lagen jedoch beide Parameter noch unter denen der Industrienationen. [2]

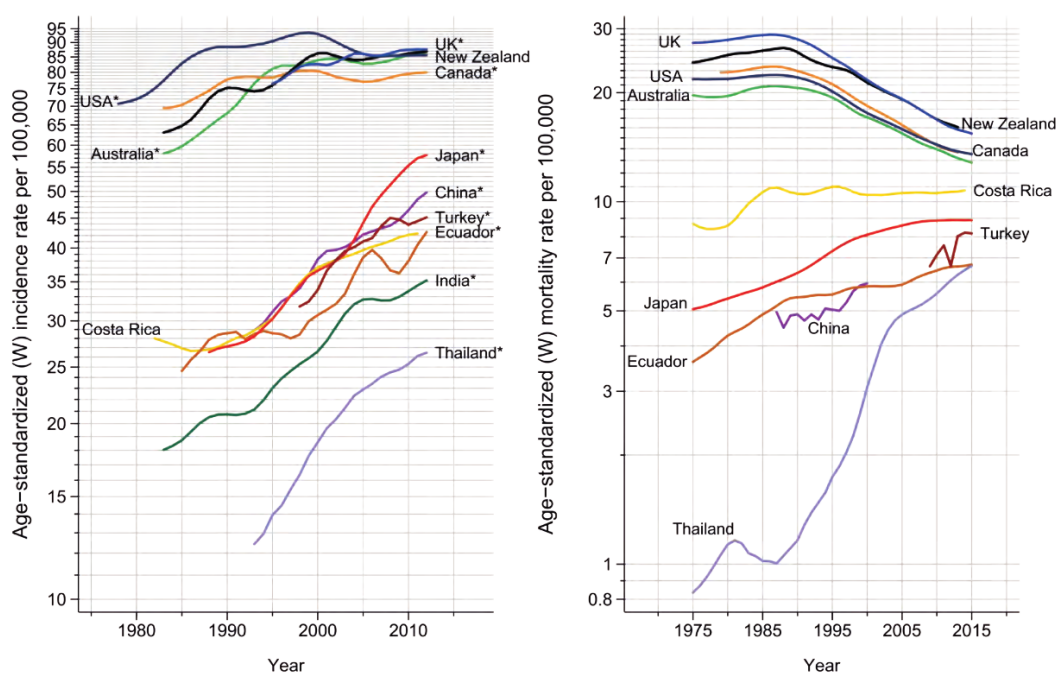


Abbildung 1: Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100 000 Personen-Jahre im globalen Vergleich [2]

1.2.2 Anatomie und Funktion der Brust

Die weibliche Brust ist ein paariges Organ, das sich von der 2. bis zur 6. Rippe sowie von der Parasternallinie bis zur vorderen Axillarlinie erstreckt. Sie ist verschieblich mit der darunter gele-

genen Fascia pectoralis und der Fascie des Musculus serratus anterior verbunden. Im Zentrum befindet sich die Papilla mammae, die von der runden, dunkel pigmentierten Areola mammae umgeben ist. [3]

Dem Aufbau nach gliedert sich die Brustdrüse in Stroma und Drüsenparenchym. Der Drüsenkörper setzt sich aus 10-20 bindegewebig begrenzten Lobi zusammen, die ihrerseits wieder in einzelne Lobuli unterteilt werden können. Innerhalb eines Lobulus befinden sich mehrere Drüsenendstücke, die in einen Terminalductus münden. Ein solcher Komplex aus Lobulus und zugehörigem Terminalductus wird als funktionelle Einheit der Mamma betrachtet und mit dem Begriff Terminalductus-Lobulus-Einheit bezeichnet. Sämtliche Terminalductus eines Lobus vereinigen sich zum Ductus lactifer, der sich unmittelbar unterhalb der Areola zum Sinus lactifer erweitert und in der Papilla mammae mündet. Einige Milchgänge vereinigen sich bereits vor der Hautoberfläche, sodass sich an der Brustwarze etwa 12-15 Mündungen befinden. [3, 4]

Direkt nach der Geburt, wirken die mütterlichen Hormone auf das Brustgewebe des Säuglings, sodass dieses etwas vergrößert ist. In den folgenden Tagen normalisieren sich die Hormonspiegel des Neugeborenen jedoch und die Brust verbleibt während des Kindesalters im Ruhezustand. Bei Eintritt in die Pubertät führen Östrogene zur Proliferation des Drüsengangsystems und Progesteron bedingt die Entwicklung der Drüsenendstücke. Ihre volle Ausdifferenzierung erfährt die Mamma erst während der Schwangerschaft. Unter dem Einfluss erhöhter Östrogen- und Progesteronspiegel kommt es zum weiteren Wachstum des Drüsenparenchyms bei gleichzeitiger Verdrängung des interlobulären Bindegewebes. Das daraus resultierende charakteristische Spannungsgefühl der Brust ist eines der ersten klinischen Zeichen, die auf eine bestehende Schwangerschaft hinweisen können. Postpartal kommt es durch Abfall der weiblichen Sexualhormone und Anstieg des hypophysären Hormons Prolaktin zur Synthese und Sekretion von Muttermilch. Die Milchaustreibung beim Stillen erfolgt durch eine Kontraktion des Myoepithels in den Drüsenendstücken und Ausführungsgängen, die durch das Hormon Oxytocin getriggert wird. Die Ausschüttung von Oxytocin aus dem Hypophysenhinterlappen wird durch taktile Reize an Papilla und Areola während des Saugen des Kindes ausgelöst. [3, 4]

Beim Mann kommt es in der Embryonalentwicklung zur Anlage von Brustdrüsen in Analogie zum weiblichen Geschlecht. Unter dem Einfluss von Androgenen wird in weiterer Folge allerdings die

Proliferation des Parenchyms gehemmt, wodurch eine Entwicklung ausbleibt. Die Papilla mammae ist auf Höhe des 4. Intercostalraums lokalisiert. [3, 4]

1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursache des Mammakarzinoms ist bis heute weitgehend ungeklärt. Es ist davon auszugehen, dass kumulierende Fehler in den Regulationsmechanismen der Zellproliferation über Initiation, Promotion und Progression zur Karzinogenese führen. Vor allem Östrogene und Epidermal Growth Factor-Rezeptoren (EGFR) scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen. Während der Prozess auf zellulärer Ebene sehr komplex ist und derzeit nicht in sämtlichen Details verstanden wird, so gibt es dennoch eindeutig identifizierte Faktoren, die die Tumorentstehung begünstigen. [5]

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Mammakarzinoms ist das Alter, wobei der Großteil aller Erkrankungen ab dem 50. Lebensjahr auftritt und die höchsten Inzidenzraten in der siebten Lebensdekade verzeichnet werden. Das Lebenszeitrisiko von Frauen für Brustkrebs liegt bei ca. 12%. [6]

Eine positive Familienanamnese für Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) kann das Risiko je nach Anzahl der bekannten Fälle auf ein Mehrfaches erhöhen. Besonders stark wirken sich ein männliches, ein beidseitiges oder ein in jungem Alter aufgetretenes Mammakarzinom auf das individuelle Risikoprofil aus. In solchen Fällen sollte eine genetische Untersuchung erwogen werden, da ein Teil der familiären Karzinome auf vererbaren Genmutationen beruht. In Summe sind jedoch nur ca. 5-10% aller Mammakarzinome auf genetische Ursachen zurückzuführen. Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 spielen in diesen Fällen eine tragende Rolle. Betroffene Personen haben ein 70 prozentiges Risiko bis zu ihrem 80. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken. Weitere Gene, die bei Mutation mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinome assoziiert sind, sind PALB2, TP53 (Li-Fraumeni Syndrom), PTEN (Cowden Syndrom), STK11 (Peutz-Jeghers Syndrom) und CDH1. [6]

Neben der Familienanamnese muss auch die Eigenanamnese bei der Evaluierung des persönlichen Risikos berücksichtigt werden. So erhöht ein Mammakarzinom in der eigenen Krankheitsgeschichte das Risiko für ein weiteres Malignom der Brust geringfügig. Ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) wird als potentielle Vorläuferläsion eines Karzinoms betrachtet, sodass auch hier

ein erhöhtes Risiko gegeben ist. Außerdem ist es unabhängig von der primären Läsion mit einer gesteigerten Brustkrebswahrscheinlichkeit an anderer Stelle in den folgenden Jahren assoziiert. Selbiges gilt auch für das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS), das jedoch nicht als Präkanzerose zu werten ist. Benigne Veränderungen wie duktale Hyperplasie oder Fibroadenom gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einher. In Bezug auf das Mammagewebe gilt auch eine hohe Dichte, also verhältnismäßig viel Drüsenkörper im Vergleich zu Fettgewebe, als Risikofaktor. Die Dichte wird auf Basis der Mammographie mithilfe der BI-RADS-Klassifikation (Dichte Grad A-D) angegeben, wobei Brüste mit Grad C und D als dicht bezeichnet werden. [6]

Eine hohe Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen steht im Zusammenhang mit der Mammakarzinogenese, weshalb die Gruppe der hormonellen Risikofaktoren definiert werden muss. Dazu zählen einerseits eine Menarche vor dem 12. Lebensjahr und eine Menopause nach dem 55. Lebensjahr. Andererseits erhöhen auch bestimmte schwangerschaftsassozierte Faktoren wie späte erste Gravidität, Nulliparität, sowie kurzes oder kein Stillen das Risiko. In Bezug auf die Schwangerschaftsdauer scheint ein Austragen bis zum Geburtstermin einen protektiven Effekt zu haben. Überdies ist auch die postmenopausale Hormonersatztherapie ein wichtiger Risikofaktor. Hierbei spielen vor allem Anwendungsdauer und Zusammensetzung des Hormonpräparats eine entscheidende Rolle. So sind Östrogen-Progesteron Kombinationen wesentlich häufiger mit malignen Neoplasien der Brust assoziiert als reine Östrogenpräparate. Letztere dürfen jedoch aufgrund der Gefahr eines Endometriumkarzinoms ausschließlich bei hysterektomierten Patientinnen zur Anwendung kommen. Nach Absetzen der Hormonersatztherapie sinkt die Wahrscheinlichkeit, gleicht sich aber nicht mehr vollständig dem der nichtexponierten Frauen an. Die Bedeutung der oralen Kontrazeption wird als eher gering eingeschätzt. Man geht davon aus, dass das Risiko während der Einnahmezeit geringfügig erhöht ist, sich jedoch bis zehn Jahre nach dem Absetzen wieder normalisiert. Eine weitere wichtige Rolle spielen Adipositas, Übergewicht, Gewichtszunahme und sogar ein hoher Körperfettanteil bei Normalgewicht bei Frauen in der Postmenopause. Grund dafür ist die Östrogenproduktion, die bei dieser Personengruppe vorwiegend im Fettgewebe durch periphere Aromatisierung von Androgenen stattfindet und folglich erhöht ist. Zusätzlich könnten auch die höheren Insulinlevel adipöser Frauen brustkrebsfördernd wirken. [6, 7]

Schließlich ist die Exposition gegenüber Toxinen ein Risikofaktor in der Tumorentstehung. Hierbei sind eine Strahlenexposition bis zum 30. Lebensjahr (wie etwa in der Therapie eines Hodgkin Lymphoms), Nikotinabusus und hoher Alkoholkonsum zu nennen. [6]

1.2.4 Einteilung

1.2.4.1 In-situ-Karzinome

Mammakarzinome lassen sich grundsätzlich in In-situ-Karzinome und invasive Karzinome unterteilen. Unter einem Carcinoma in situ versteht man eine von der Terminalductus-Lobulus-Einheit ausgehende Zellproliferation ohne Durchbruch der Basalmembran und damit ohne Metastasierungspotential. In-situ-Karzinome haben einen Anteil von 20% an allen diagnostizierten Mammakarzinomen. Je nach Wachstumsmuster kann weiter zwischen duktalem Carcinoma in situ (DCIS) und lobulärem Carcinoma in situ (LCIS) unterschieden werden. [8]

Das DCIS ist eine unmittelbare Vorstufe des invasiven Karzinoms und ist durch eine intraduktale Proliferation maligner Tumorzellen ohne Invasion und Gewebeinfiltration gekennzeichnet. Die Zellen weisen vergrößerte Nuklei und ein verbreitertes Zytoplasma auf, wachsen in kohäsiven Verbänden und bilden atypische Epithelformationen. [8] Am häufigsten ist das solide DCIS, wobei auch cribriforme oder papilläre Varianten möglich sind. [9] Diesen morphologischen Veränderungen gehen andere duktale Neoplasien mit geringeren Auffälligkeiten wie die flache epitheliale Atypie (FEA) und die atypische intraduktale Hyperplasie (ADH) voraus. Auch innerhalb der Entität des DCIS können drei Malignitätsgrade unterschieden werden, die durch den Grad der Kernatypie definiert werden. Im Zusammenhang mit der Ausdehnung der Läsion kann dieser Wert für die Abschätzung der Übergangswahrscheinlichkeit in ein invasives Karzinom herangezogen werden. In nekrotischen Arealen fortgeschrittener DCIS bilden sich häufig Calciumpräzipitationen, die im Mammographie-Screening als Mikrokalk erkannt werden können. [8]

Beim LCIS handelt es sich um eine neoplastische Proliferation von Tumorzellen, die aufgrund einer Chromosomenmutation und dem damit verbundenen Verlust des Adhäsionsproteins E-Cadherin, ihren Zellverband verloren haben und diskohäsiv wachsen. Ist die Proliferation geringer ausgeprägt, sodass nur <50% des Drüsenendstückvolumens durch Zellen ausgefüllt ist, spricht man von einer atypischen lobulären Hyperplasie (ALH), die gemeinsam mit dem LCIS unter dem Begriff

lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) zusammengefasst wird. Das LCIS entwickelt sich oft multifokal oder sogar bilateral. Sowohl klinisch als auch mammographisch ist es nicht detektierbar, sodass es nur inzidentell im Rahmen einer Stanzbiopsie oder chirurgischen Exzision aufgrund anderer Auffälligkeiten diagnostiziert wird. Sonderformen können mammographisch durch Mikrokalk auffallen. In Bezug auf seine Bedeutung im Zusammenhang mit invasiven Karzinomen herrscht noch keine vollständige Klarheit. Derzeit wird es als nicht-obligatorische Präkanzerose und als Risikofaktor für Brustkrebs gewertet. Im letzten Update des Staging-Systems des American Joint Committee on Cancer wurde das LCIS aufgrund seiner benignen Eigenschaften aus dem TNM-Klassifikationssystem entfernt. [10]

Eine Sonderform des Mammakarzinoms, die unter den In-situ-Karzinomen erwähnt werden muss, ist der Mb. Paget. Dabei kommt es zur Infiltration der Epidermis mit malignen Tumorzellen im Bereich der Mamille. Meist ist ein DCIS, nur in seltenen Fällen ein invasives Karzinom, im subkutan gelegenen Gangsystem nachweisbar. [8, 9]

1.2.4.2 Invasive Karzinome

Die invasiven Tumore, die 80% aller Mammakarzinome ausmachen, sind maligne epitheliale Proliferationen mit Basalmembrandurchbruch und damit verbundenem Potential zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Ein invasives Karzinom kann, muss aber nicht, aus einer In-situ-Vorläuferläsion hervorgehen. [8]

Mit einem Anteil von über 75% stellen die invasiv duktales Karzinome (IDC), laut aktueller Nomenklatur als no special type (NST) Karzinome bezeichnet, die mit Abstand größte Gruppe innerhalb der invasiven Tumore dar. Morphologisch sind sie sehr heterogen, wobei glanduläre, trabekuläre und solide Wachstumsmuster auftreten. Das invasive lobuläre Karzinom (ILC) macht 15% aller invasiven Mammakarzinome aus und ist wie das LCIS durch einen Verlust der Adhäsionsproteins E-Cadherin gekennzeichnet. Dadurch ergibt sich das charakteristische histologische Bild einzelner gänsemarschartig oder schießscheibenartig angeordneter Tumorzellen. [6, 8]

Zu den Sonderformen der invasiven Karzinome zählen das tubuläre, das medulläre, das metaplastische und das muzinöse Karzinom. Beim inflammatorischen Mammakarzinom handelt es

sich um eine rein klinische Diagnose, der verschiedene histologische Tumortypen zugrundeliegen können. [8]

1.2.4.3 Grading

Sämtliche invasive Mammakarzinome lassen sich unabhängig von ihrem histologischen Subtyp in drei Grade einteilen, die die Stärke der Atypie erfassen. Das sogenannte Grading kann als Maß für die Aggressivität des Malignoms herangezogen werden und ist damit ein essentieller Wert in Therapieplanung und Prognoseabschätzung. [8] Aus diesem Grund sollte bei jedem Mammakarzinom ein Grading nach Elston und Ellis erfolgen (siehe Tabelle 1). [11]

Tabelle 1: Gradingkriterien [11]

Merkmale		Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung		>75%	1
		10–75%	2
		<10%	3
Kernpolymorphie		gering	1
		mittelgradig	2
		stark	3
Mitoserate		0–5/10 HPF *	1
		6–11/10 HPF	2
		>12/10 HPF	3
		Summenscore	3-9
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert

* HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

Dabei werden im histologischen Präparat drei Kriterien untersucht und jeweils mit ein bis drei Punkten bewertet. Bei den zu analysierenden morphologischen Parametern handelt es sich

um den Anteil der tubulären Strukturen an der Gesamtfläche des Präparats, die Ausprägung der Kernpleomorphie und die Anzahl der Mitosen. Aus der Summe der Einzelscores ergibt sich ein Wert zwischen drei und neun, der einem Grad zugeordnet wird. Ein histologischer Grad von 1 entspricht einer hohen Differenzierung und geht dementsprechend mit einem hohen Gesamtüberleben einher. [12]

1.2.5 Lokalisation und Metastasierung

In 55% der Fälle tritt das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten auf. Die nächsthäufigsten Lokalisationen sind der obere innere Quadrant und die zentral gelegene Retroareolärregion mit Anteilen von je 15%, gefolgt vom unteren äußeren Quadranten mit 10%. Der untere innere Quadrant ist nur in 5% aller Fälle betroffen. [9]

Die fortgeschrittene Erkrankung ist durch das Auftreten von Metastasen gekennzeichnet, die für 90% der Todesfälle durch Brustkrebs verantwortlich sind. [13] Eine Streuung kann sowohl auf dem Lymphweg als auch hämatogen erfolgen und ist umso wahrscheinlicher, je größer die Primärläsion ist. [9] Häufig metastasiert das Mammakarzinom in die axillären, seltener in die retrosternalen Lymphknoten (LK), weswegen bei einer operativen Tumorentfernung immer der Sentinel-LK aufgesucht und histologisch beurteilt werden muss. Im Falle eines malignen Befalls, ist die Wahrscheinlichkeit für weitere LK-Metastasen hoch, sodass oft eine komplette Axilladisektion durchgeführt wird. [8] Das Vorhandensein positiver LK ist ein Indikator für die Fähigkeit des Primärtumors zu metastasieren und erhöht somit das Risiko von Fernmetastasen. Mehr als vier positive LK gehen mit einem sehr hohen Risiko für eine periphere Absiedelung maligner Zellen einher. [13] Die häufigsten Lokalisationen hämatogener Metastasen sind Skelett, Lunge und Leber, aber auch Gehirn und Ovarien können betroffen sein. Einzelne hämatogen disseminierte Tumorzellen können manchmal auch ohne fassbare Organmetastasen im Knochenmark oder peripheren Blut nachgewiesen werden. [8, 9]

1.2.6 Symptomatik

Im Frühstadium ist das Mammakarzinom asymptomatisch und kann nur durch bildgebende Verfahren, nicht aber durch eine klinische Untersuchung diagnostiziert werden. Ein signifikanter Anteil aller Karzinome wird jedoch bis heute von den betroffenen Frauen selbst als derber, unregelmäßig begrenzter, verschieblicher Knoten durch Palpation der Brust entdeckt. Bereits bei kleinen Tumoren

kann eine Vorwölbung oder eine Einziehung der Haut über dem Tumor beobachtet werden. Einziehungen verstärken sich typischerweise beim Heben des Armes oder beim Zusammenschieben der Haut über dem Tumor (positiver Jackson-Test). Bei fortgeschrittenen Malignomen tritt oft das Orangenhautphänomen (Peau d'orange) bedingt durch eine Verdickung der Haut und ein intradermales Ödem auf. Im Bereich der Mamille sind eine Retraktion und Sekretion karzinomverdächtig, wobei insbesondere ein einseitiger, spontaner, blutiger Flüssigkeitsaustritt als Alarmsignal gilt. Auch axillär oder supraklavikulär tastbar vergrößerte LK zählen zu den möglichen Lokalsymptomen. Schmerzen in der Brust hingegen werden auch bei unilateralem Auftreten nicht zu den typischen Zeichen gezählt. Nichtsdestotrotz sind neu aufgetretene Schmerzen abklärungsbedürftig, da sie bei einem kleinen Anteil der BrustkrebspatientInnen das Erstsymptom darstellen. [9, 14, 15] Eine gerötete, überwärmte Brust ist kennzeichnend für das inflammatorische Mammakarzinom, das sich klinisch oft schwer von einer Mastitis non-puerperalis abgrenzen lässt. Im Gegensatz zur einfachen Brustdrüsenentzündung präsentiert sich das Karzinom durch eine langsame Entwicklung der Rötung, fehlendes Fieber und geringe bis keine Schmerzen. Eine weitere wichtige Sonderform des Mammakarzinoms stellt der Mb. Paget dar, der durch eine ekzematöse, schuppig-nässende bis ulzerierte Entzündung der Mamille oder Areola charakterisiert ist. Aus diesem Grund muss bei jedem Ekzem in dieser Region dringend ein Karzinom ausgeschlossen werden. [9, 15]

Das klinische Bild einer lokal stark fortgeschrittenen Erkrankung ist sehr selten. Es umfasst Ulzerationen und den sogenannten Cancer en cuirasse, eine diffuse Tumorzellinfiltration der Kutis und Subkutis mit Ausdehnung der malignen Erkrankung auf Brustwand und Abdomen. [14, 16]

In ca. 20% der Fälle sind bei Diagnosestellung schon regionäre LK befallen. [1] Bei axillären LK-Metastasen kann klinisch eine Schwellung des ipsilateralen Armes aufgrund eines Lymphödems festgestellt werden. In 5-8% liegen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen in Knochen, Lunge oder Leber vor, die sich durch Knochenschmerzen, Husten, Dyspnoe, Oberbauchschmerzen, Leberinsuffizienz oder Ikterus äußern können. Bei zerebralen Metastasen treten neurologische Symptome auf. Neben organspezifischen Beschwerden kommt es im fortgeschrittenen Stadium auch zu Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust, Leistungsminderung und Nachtschweiß. [9, 14, 15]

1.2.7 Prognose

Prognosefaktoren sind klinische, morphologische, molekularbiologische und zytogenetische Parameter, die für die Evaluierung des Rezidiv- und Metastasierungsrisikos eines Karzinoms herangezogen werden und dazu dienen, Krankheitsverlauf, krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS) abzuschätzen. [5] Im Folgenden soll auf die wichtigsten Punkte eingegangen werden.

1.2.7.1 Klinische Faktoren

Der prognostische Wert von Tumorgröße und axillärem LK-Befall ist schon lange bekannt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1998 konnte zeigen, dass Tumordurchmesser und LK-Status unabhängige, additive Faktoren sind, die beide in einem negativen linearen Zusammenhang mit der 5-Jahres-Überlebensrate stehen. Zwischen Tumorgröße und Anzahl der befallenen LK besteht ein positives lineares Verhältnis, das sich dadurch erklären lässt, dass beide Parameter Ausdruck desselben biologischen Vorgangs, nämlich der Fähigkeit zur Invasion, sind. Ein höherer Durchmesser spricht demnach nicht nur für eine höhere Zellzahl sondern auch für eine Selektion in Richtung einer Zellpopulation mit größerem Metastasierungspotential. [17] Das sogenannte Staging ist der Versuch, die Ausbreitung eines Tumors im menschlichen Körper mithilfe einer Kodierung zu erfassen. In die Berechnung des Tumorstadiums anhand der TNM-Klassifikation fließen die erwähnten Faktoren Größe des Primärtumors (T) und LK-Status (N) sowie auch die Metastasierung (M) ein (siehe Tabelle 2). Folglich kommt dem Stadium ein hoher prognostischer Wert zu.

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor, der durch zahlreiche Studien belegt werden konnte, ist das Alter der PatientInnen bei Diagnosestellung. Obwohl unterschiedlich breite Altersgruppen mit unterschiedlichen Grenzwerten untersucht wurden, zeichnet sich doch ein gewisser Trend ab. Die Prognose für sehr junge (<40 Jahre) und besonders alte (>80 Jahre) PatientInnen ist deutlich schlechter als für die dazwischen liegenden Altersgruppen. Am höchsten sind die Überlebensraten für PatientInnen mittleren Alters, etwa vom 40. bis zum 50. Lebensjahr. [18, 19] Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den aktuellen Daten der Statistik Austria für das relative 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Diagnose wider. [1]

Tabelle 2: Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifikation [14]

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0 (keine)	M0
I	T1mic	N0	M0
	T1a (1 – 5 mm)	N0	M0
	T1b (6 – 10 mm)	N0	M0
	T1c (11 – 20 mm)	N0	M0
IIA	T0, T1mic, T1	N1 (1 – 3 LK in der Axilla und/oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region)	M0
	T2 (21 – 50 mm)	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3 (≥ 51 mm)	N0	M0
IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2 (4 – 9 LK in der Axilla)	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4 (Infiltration der Brustwand und/oder der Haut und/oder ipsilaterale Satellitenmetastasen und/oder inflammatorisches Mammakarzinom)	N0 – 2	M0
IIIC	alle T	N3 (≥ 10 LK in der Axilla und/oder Befall infra- oder supraklavikulärer LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1 (Metastasen außerhalb der Brust und der benachbarten LK-Regionen)

1.2.7.2 Histologische Faktoren

Die histologische Auswertung eines Biopsats oder eines OP-Präparats hat einen hohen Stellenwert in der Prognoseberechnung bei MammakarzinompatientInnen. Verschiedene Merkmale der Gewebeprobe werden von der Pathologie untersucht, um den Tumor genauer einordnen zu können.

Zunächst muss der histologische Typ bestimmt werden, der bereits erste Rückschlüsse auf die Prognose zulässt. Die 5-Jahres-Überlebensrate der muzinösen, medullären, tubulären und papillären Karzinome liegt mit 95% deutlich höher als die der wesentlich häufigeren duktaalen Karzinome mit 80%. [20]

Bedeutender als der Tumortyp ist das Grading, da es Aufschluss über den Grad der Differenzierung gibt, der als Maß für die Aggressivität des Karzinoms herangezogen werden kann. [8, 21] Die Pro-

gnose sinkt mit steigendem Grad so stark, dass der prognostische Wert des Gradings gleichwertig mit dem des LK-Status und höher als der der TumorgroÙe ist. Demnach ist die Überlebensrate von PatientInnen im Stadium II laut anatomischer TNM-Klassifikation und histologischem Grad 1 gleichzusetzen mit der von PatientInnen im Stadium I und Grad 3. [21] Das neue AJCC-Staging System sieht aus diesem Grund eine Miteinbeziehung des Gradings in das Tumorstadium vor, sodass neben dem anatomischen Tumorstadium nun auch das klinisch-prognostische Stadium bestimmt wird. [22]

Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruch und Tumornekrose sind weitere Parameter, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. [5]

1.2.7.3 Molekularbiologische Faktoren

Tumore können verschiedene Biomarker exprimieren, die immunhistochemisch nachweisbar sind und für Prognose und Prädiktion des Therapieansprechens herangezogen werden. Einer der wichtigsten Marker beim Mammakarzinom ist der Steroidhormonrezeptorstatus, der angibt, wie hoch der Anteil an Zellen ist, die Östrogen- (ER) beziehungsweise Progesteronrezeptoren (PR) produzieren. Hohe Werte sind mit geringeren Rezidiven und längerer Überlebenszeit assoziiert. [5, 11] Ein weiterer wichtiger Rezeptor, auf dessen Expression jeder diagnostizierte Brustkrebs untersucht werden sollte, ist HER2, ein transmembranes Glykoprotein aus der Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFRs). Eine Überexpression ist in 20% aller Mammakarzinome nachzuweisen und geht mit einer stärkeren Proliferation und aggressiverem Verhalten einher, weswegen die Prognose historisch vor Einleitung gezielter Therapien schlecht war. [23] Ki67, ebenfalls ein prognostisch bedeutender Biomarker, ist ein im Nukleus befindliches Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird. Die Rate positiver Zellen wird in Prozent angegeben und dient als Proliferationsmarker, wobei niedrige Ki67-Werte mit einer besseren Prognose assoziiert sind als hohe. [14]

Die genannten Biomarker sind nicht als unabhängige Prognosefaktoren zu betrachten, da sie gewisse Zusammenhänge untereinander aufweisen, sodass ein Marker eher eine Projektion des intrinsischen Tumorverhaltens als einen direkten prognostischen Wert darstellt. [5, 20] Der technologische Fortschritt der letzten Jahre machte es möglich, anhand von Genexpressionsanalysen verschiedene molekulare Typen des Mammakarzinoms zu identifizieren, die durch eine bestimmte

Kombination der Biomarker charakterisiert sind. Auf diese Weise lässt sich jedem diagnostizierten Mammakarzinom ein molekularer Subtyp mit speziellen Eigenschaften und einer bestimmten Prognose zuordnen. Dies macht auch die Wahl der individuell richtigen Therapie leichter. [24] Da Genexpressionsanalysen sehr aufwändig und teuer sind, beschränkt man sich im klinischen Alltag darauf, den Tumor anhand immunhistochemisch nachgewiesener Biomarker einem molekularen Subtyp zuzuordnen (siehe Tabelle 3). [6]

Der häufigste Typ ist Luminal A. Er ist durch hohe Expression von Hormonrezeptoren (HR) und einen negativen HER2-Status, niedriges Ki67 sowie durch einen niedrigen histologischen Grad gekennzeichnet. Tumoren dieses Typs wachsen eher langsam und weisen die beste Prognose auf. Luminal B ist der zweite Subtyp, der HR exprimiert, allerdings in geringerem Ausmaß als Luminal A. Häufig kommt es auch zu HER2-Überexpression oder einem hohen Ki67-Wert. Die Prognose ist etwas schlechter als bei Luminal A. Der HER2-Typ weist keine ER- oder PR- sondern lediglich eine hohe HER2-Expression auf. Er ist häufig mit hohem histologischem Grad und positivem LK-Status assoziiert. Die Prognose ist eher schlecht, hat sich jedoch seit Einführung der zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab deutlich verbessert. Der letzte wichtige Subtyp ist das sogenannte triple negative Karzinom, das weder ER oder PR noch HER2 exprimiert. Es ist manchmal mit BRCA1-Mutationen vergesellschaftet und weist eine schlechte Prognose auf. [6, 24]

Tabelle 3: Biomarkerprofil der molekularen Subtypen [24]

Molekularer Subtyp	Biomarkerprofil
Luminal A	ER+ und/oder PR+ HER2– niedriges Ki67 (<14%)
Luminal B HER2+ Typ	ER+ und/oder PR+ HER2+
Luminal B HER2– Typ	ER+ und/oder PR+ HER2– hohes Ki67 (>14%)
HER2	ER–, PR– HER2+
triple negativ	ER–, PR– HER2–

1.2.8 Diagnostik

1.2.8.1 Früherkennung

Da es sich beim Mammakarzinom um eine sehr häufige Erkrankung handelt, deren Verlauf durch frühzeitige Erkennung positiv beeinflussbar ist, kommt der Sekundärprävention eine große Bedeutung zu. Die einzige Methode zur Früherkennung, deren Beitrag zur Senkung der Brustkrebsmortalität wissenschaftlich belegt ist, ist die Mammographie. Diese wird laut aktuell gültigen Leitlinien für alle Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr im Intervall von zwei Jahren empfohlen. Für Frauen zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr ist eine Reduktion der brustkrebsbedingten Mortalität zwar erwiesen, jedoch sind Spezifität und Sensitivität der Untersuchung in dieser Altersgruppe geringer, weshalb eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen muss. Auch ab dem 70. Lebensjahr kann noch ein Mammographie-Screening erfolgen, wobei der Nutzen bis zum 74. Lebensjahr belegt ist. Bei Frauen über 69 sollte die Screening-Untersuchung in Abhängigkeit von Risikoprofil und Gesundheitszustand sowie einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren angeboten werden. [11]

Eine weitere Maßnahme zur Früherkennung ist die Selbstuntersuchung, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden sollte. Die klinische Untersuchung der Brust durch den Gynäkologen wird allen Frauen ab 30 ein Mal jährlich angeboten. Beide Methoden sind als wichtige Ergänzung zur Mammographie, jedoch keinesfalls als Ersatz dafür zu betrachten. [11, 15]

Die Sonographie ist die Bildgebung der Wahl, wenn eine Ergänzung der Mammographie erforderlich ist. Sie stellt ein wichtiges zusätzliches Mittel bei jungen Frauen, dichtem Drüsengewebe und zur Diagnostik von Zysten dar. Kontrastmittel-MRT und 3D-Mammographie können als weitere additive Verfahren zum Einsatz kommen. [11, 15]

1.2.8.2 Abklärung auffälliger Befunde

Anamnese und klinische Untersuchung Bei Verdacht auf eine Veränderung des Brustgewebes sollte zunächst eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden. Dabei liegt der Fokus auf der Ermittlung von Risikofaktoren sowie der Abklärung karzinomspezifischer Symptome. Patientinnen mit familiärer Belastung und erhöhter Mutationswahrscheinlichkeit wird eine genetische Untersuchung auf BRCA-Mutationen nahegelegt. [9, 11]

Die anschließende klinische Untersuchung umfasst Inspektion und Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten. Die Inspektion sollte auch bei Elevation der Arme und die Palpation auch im Liegen durchgeführt werden. [9, 11]

Mammographie Bei Verdacht auf eine Veränderung des Brustgewebes durch Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung, muss eine weitere Abklärung erfolgen. Bei Frauen ≥ 40 wird primär eine Mammographie durchgeführt. [11] Sie ist der Goldstandard in der Detektion des Mammakarzinoms und weist vor allem bei geringer Dichte des Gewebes eine hohe Sensitivität auf. Suspekte Veränderungen wie Mikrokalk, sternförmige Verdichtungen, inhomogene Verschattungen oder unscharf begrenzte Herde können im Röntgenbild diagnostiziert werden. Für jeden mammographischen Befund muss ein ACR-Grad von 1-4 angegeben werden, der die Dichte und damit die Beurteilbarkeit des Bildes angibt. Für Frauen mit einem ACR von 3 oder 4 hat die Mammographie aufgrund der hohen Gewebedichte eine zu geringe Aussagekraft, sodass eine weitere Bildgebung nötig ist. Außerdem erfolgt eine Bewertung der Mammographie anhand der BI-RADS-Klassifikation, die jedem Wert von 1-6 ein diagnostisches Ergebnis zuordnet (siehe Tabelle 4). [9]

Tabelle 4: BI-RADS-Einstufung der Mammographie [9]

BI-RADS	Befund	Karzinomrisiko
0	weitere Abklärung erforderlich	–
1	„nothing to comment on“	0%
2	gutartig	0%
3	wahrscheinlich gutartig, kontrollbedürftig	<2%
4	suspekt, abklärungsbedürftig	2-90%
5	karzinomverdächtig	>90%
6	histologisch gesichertes Malignom	100%

Sonographie Die Sonographie ist das Mittel der Wahl zur Abklärung auffälliger Befunde bei Frauen <40 sowie bei Frauen >40, bei denen die Mammographie alleine nicht aussagekräftig genug war. [11] Als suspekt werden im Ultraschall unscharfe, fast echoleere, vertikal ausgerichtete oder nicht komprimierbare Strukturen gewertet. [9]

Biopsie Lässt sich eine maligne Läsion mithilfe von Mammographie und Sonographie nicht eindeutig ausschließen, erfolgt eine Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie mit histologischer Diagnosesicherung. In Ausnahmefällen kann zur Gewinnung der Gewebeprobe auch eine offene Exzisionsbiopsie durchgeführt werden. [11]

Kontrastmittel-MRT Die Kontrastmittel-MRT kommt nur in den seltenen Fällen zum Einsatz, wenn sämtliche zuvor genannten diagnostischen Mittel nicht ausreichen. [11] Die Sensitivität der Untersuchungsmethode ist hoch, es kommt jedoch häufig zu falsch positiven Befunden, da sowohl benigne als auch maligne Läsionen eine Kontrastmittelaufnahme zeigen können. [9]

1.2.8.3 Ausbreitungsdiagnostik

Bei PatientInnen mit gesicherter Diagnose eines Mammakarzinoms ist die beschriebene Diagnostik, bestehend aus Mammographie, Sonographie und Biopsie, für die Therapieplanung ebenfalls sehr wichtig. Ab einem Tumorstadium pT2 >pN0 ist zusätzlich ein Staging zur Detektion etwaiger Metastasen indiziert, die am häufigsten in Knochen, Leber und Lunge auftreten. Dieses umfasst Skelettszinigraphie (ossäre Metastasen), CT Abdomen (Lebermetastasen) und CT Thorax (Lungenmetastasen). [14]

1.2.9 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms ist eine interdisziplinäre Herausforderung und verlangt je nach Stadium, Histologie und Biomarker des Tumors unterschiedliche Konzepte.

1.2.9.1 Operation

Die operative Entfernung des Karzinoms stellt in den meisten Fällen den ersten Schritt der Therapie dar. Während bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts die Mastektomie das Mittel der Wahl war, geht der Trend heute eher in Richtung brusterhaltender Therapie (BET). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass in den Tumorstadien I und II durch BET mit anschließender Bestrahlung gleich gute Ergebnisse erzielt werden, wie mit einer Mastektomie. Voraussetzung für die BET ist jedoch die Möglichkeit einer vollständigen Exzision des Malignoms inklusive freier Resektionsränder sowie die Abwesenheit von Kontraindikationen gegen eine adjuvante Radiotherapie. [25, 26] Daher sind vor allem PatientInnen mit DCIS, Tumorstadium I und II sowie Tumorstadium III nach Induktionschemotherapie KandidatInnen für eine BET. Die Mastektomie kommt zum Einsatz, wenn bei vollständiger Exzision des Tumors kein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden könnte oder wenn das Risiko eines Lokalrezidivs bei BET erhöht wäre. Dies ist bei großen oder multifokalen Residualtumoren nach Nichtansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie, bei hoher LK-Beteiligung und bei Lymphgefäßinvasion der Fall. Das inflammatorische Mammakarzinom fordert aufgrund seiner hochmalignen Eigenschaften ebenfalls eine totale Brustentfernung.

Dies gilt auch für lokoregionäre Rezidive. [27] Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer totalen oder einer sogenannten konservativen Mastektomie. Letztere umfasst die hautsparende und die brustwarzenerhaltende Entfernung der Mamma, zwei ähnliche Methoden die mit einem sofortigen Brustaufbau kombiniert werden. Trotz des weniger radikalen Vorgehens konnte die Sicherheit dieser Varianten bei sorgfältiger Indikationsstellung bestätigt werden. [28]

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das LK-Management. Während in der Vergangenheit alle PatientInnen mit invasivem Mammakarzinom standardmäßig mit einer axillären Dissektion (ALND) behandelt wurden, kommt heute häufig die Sentinel-LK-Biopsie (SLNB) zum Einsatz. Bei der ALND werden sämtliche LK der axillären Level 1 und 2 entfernt, während die SLNB die Resektion von nur 3-4 LK verlangt. [29, 30] Der entscheidende Vorteil des LK-Erhalts ist die Senkung der Morbidität durch Lymphödeme, die bei ca. 15% der PatientInnen mit ALND auftreten. [26] Bei klinisch negativen LK ist davon auszugehen, dass in 25% der Fälle dennoch ein Befall vorliegt. Daher muss bei dieser PatientInnengruppe eine SNLB erfolgen, aus der die Anzahl der befallenen Wächter-LK hervorgeht. Bis vor wenigen Jahren war jeder Befall der Sentinel-LK Indikation für eine anschließende ALND. Lediglich bei einem negativen Ergebnis der SNLB, wurde auf eine weitere chirurgische LK-Entfernung verzichtet. Im Jahr 2011 konnten die Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie jedoch zeigen, dass die ALND bei PatientInnen mit nur 1-2 befallenen Sentinel-LK keinen Überlebensvorteil gegenüber keiner weiteren Therapie bringt. Seither wird die ALND nur für PatientInnen mit ≥ 3 positiven LK sowie bei verbackenen LK empfohlen. Bei klinisch positiven LK soll sie ohne vorangehende SLNB erfolgen. [25, 29]

1.2.9.2 Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie hat das Ziel verbliebene Tumorzellen und okkulte Mikrometastasen zu eradizieren, da sich diese in weiterer Folge zu Lokalrezidiven bzw. manifesten Metastasen entwickeln können. Grundsätzlich wird eine solche Systemtherapie empfohlen, wenn das Rezidivrisiko der Betroffenen nach einer primären Operation hoch ist. Dazu zählen PatientInnen im Stadium I und II mit Tumorgröße $>1\text{cm}$ oder positiven LK sowie PatientInnen mit triple negativem oder HER2 positivem Rezeptorstatus. Aufgrund des geringeren Rezidivrisikos bei Hormonrezeptor positiven Tumoren ist der Benefit einer adjuvanten Chemotherapie geringer. In diesen Fällen können Genexpressionsanalysen dabei helfen, das individuelle Risiko zu eruieren und das therapeutische Vorgehen entsprechend auszurichten. [26] Auf Basis neuer Ergebnisse aus

der TAILORx–Studie wurden 2019 die Empfehlungen der American Society of clinical oncology (ASCO), für die Gruppe der Hormonrezeptor positiven, HER2 negativen, LK negativen Karzinome aktualisiert: Ist das Risiko laut genomischer Analyse niedrig (Oncotype DX recurrence score <16), kann die Chemotherapie entfallen, ohne dass sich daraus ein Nachteil für die PatientInnen ergibt. Bei intermediärem Risiko (Oncotype DX recurrence score 16-25) kann auf die adjuvante Chemotherapie bei Personen über 50 Jahren ebenfalls ohne negative Konsequenzen verzichtet werden. [31, 32]

Die neoadjuvante Chemotherapie kommt bei der lokal fortgeschrittener Tumorerkrankung zum Einsatz und soll eine Verkleinerung des Malignoms bewirken. Dadurch können primär inoperable Tumoren oftmals reseziert oder eine BET anstelle einer Mastektomie ermöglicht werden. Bei kompletter pathologischer Remission primär befallener LK kann auch auf eine ALND verzichtet werden. [25] Außerdem ermöglicht die neoadjuvante Therapie die Kontrolle des klinischen Ansprechens auf das Chemotherapeutikum, wobei eine starke Wirksamkeit mit einer guten Prognose assoziiert ist. [33] Es konnte gezeigt werden, dass neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie bezüglich der Lokalrezidivrisikos und des Überlebens gleichwertig sind, sofern auf die neoadjuvante Chemotherapie auch bei kompletter radiologischer und klinischer Remission eine Operation folgt. [25, 27] Bei der Operation sollten grundsätzlich alle Tumorresiduen und suspekten Strukturen entfernt werden. Bei kompletter Remission erfolgt eine Exzision der ehemaligen Tumorlokalisation, die stets durch eine prätherapeutische Markierung mittels Clip im Rahmen der Stanzbiopsie kenntlich gemacht werden sollte. [11] Neben dem lokal fortgeschrittenen Tumor stellen das inflammatorische Mammakarzinom sowie primär nicht resezierbare Lokalrezidive wichtige Indikationen für eine neoadjuvante Chemotherapie dar. [27]

Bei PatientInnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist eine Heilung nicht mehr möglich, es kann jedoch eine palliative Chemotherapie mit dem Ziel der Lebensverlängerung eingesetzt werden. Besonders bei aggressiven, schnell wachsenden Tumoren sollte diese in Erwägung gezogen werden. Im palliativen Setting ist es aber besonders wichtig, Nebenwirkungen und Nutzen abzuwägen und etwaige Komorbiditäten der Betroffenen zu berücksichtigen. Demnach sollte von der Belastung einer Chemotherapie abgeraten werden, wenn die betroffene Person nur gering profitieren würde. Oft können auch durch andere Systemtherapien mit geringeren Nebenwirkungen gute Erfolge erzielt werden. [27]

In der Chemotherapie beim Mammakarzinom werden standardmäßig Anthrazykline und Taxane eingesetzt. Ein typisches Therapieregime wären beispielsweise 3 Zyklen FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel. [11]

1.2.9.3 Antihormontherapie

Eine antihormonelle Therapie kommt für alle Hormonrezeptor positiven Tumore, also in 75-80% der Fälle, in Frage. [14] Ziel ist es, das hormonabhängige Wachstum dieser Malignome über eine Senkung der Östrogenspiegel oder eine Blockade der Östrogenrezeptoren zu minimieren. [27] Die Folge ist eine relative Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit um 40% und der Mortalitätswahrscheinlichkeit um 30%. Der Effekt der Therapie kann durch langfristige Substitution der Wirkstoffe noch verstärkt werden, weswegen an die initiale adjuvante Therapie über 5 Jahre häufig noch eine erweiterte adjuvante Therapie für weitere 2-5 Jahre angeschlossen wird. [11]

Als Substanzen stehen der selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Tamoxifen und Aromatase Inhibitoren wie Exemestan oder Letrozol zur Verfügung. Je nach Tumorstadium und Menopausenstatus kommen unterschiedliche Schemata zur Anwendung. Prämenopausale PatientInnen erhalten grundsätzlich Tamoxifen über mindestens 5 Jahre. Bei hohem Risiko kann eine Ovarialsuppression mittels GnRH-Analoga oder bilateraler Ovariectomie erwogen werden. [11] [14] Unter dieser Bedingung können statt Tamoxifen auch Aromatase-Hemmer eingesetzt werden, bei denen eine höhere Rezidivfreiheit nachgewiesen werden konnte. [34] Für postmenopausale PatientInnen stehen Tamoxifen und Aromatasehemmer zur Verfügung, wobei letztere in jedem Therapieregime enthalten sein sollten. [11]

Im neoadjuvanten Setting kann bei Hormonrezeptor positiven PatientInnen ebenfalls eine endokrine Therapie in Betracht gezogen werden. In der Vergangenheit war diese vor allem multimorbiden, älteren PatientInnen vorbehalten, die eine Chemotherapie nicht tolerieren würden. Neuere Studien konnten allerdings den Nutzen auch für andere Personengruppen mit positivem Hormonrezeptorstatus belegen. In Zukunft könnten demnach präoperative Antihormontherapien an Bedeutung gewinnen. [35]

Beim metastasierten Mammakarzinom stellt die endokrine Therapie einen essentiellen Bestandteil des palliativen Managements dar. Vor allem aufgrund der guten Verträglichkeit ist sie eine wichtige Alternative zur Chemotherapie. [27]

1.2.9.4 Antikörpertherapie

In etwa 15-20% aller Mammakarzinome kann eine Überexpression von HER2 nachgewiesen werden. Die Prognose dieser Tumore konnte seit Einführung der Therapie mit dem rezeptorgereichten monoklonalen Antikörper Trastuzumab drastisch verbessert werden. [14] Gegenüber einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie wurde bei einer Kombination mit dem Antikörper eine Senkung der Lokalrezidive um 38% und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 34% beobachtet. [36] Demnach sollten PatientInnen mit HER2 positiven Tumoren im Frühstadium eine adjuvante Systemtherapie bestehend aus Chemotherapie und Trastuzumab für ein Jahr erhalten. Im fortgeschrittenen Stadium sollten Trastuzumab und Pertuzumab additiv zu einer neoadjuvanten Chemotherapie verabreicht werden. In diesem Fall hat sich eine duale Rezeptorblockade bewährt, da höhere Raten kompletter Remissionen verzeichnet werden konnten. In der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ist der Einsatz der dualen Rezeptorblockade in der Erstlinientherapie Standard. [14]

Bei der Therapieplanung spielt die Evaluierung der kardiovaskulären Funktion eine entscheidende Rolle, da Trastuzumab eine kardiotoxische Wirkung aufweist, insbesondere wenn es in Kombination mit Anthrazyklinen angewandt wird. Durch eine sequentielle Anwendung der beiden Medikamente konnte im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung eine Senkung der Kardiotoxizität beobachtet werden. Daher gilt die Empfehlung für eine Behandlung parallel zur Taxan-Phase des Chemotherapieregimes. In der neoadjuvanten Phase werden bei geeigneten PatientInnen, basierend auf der Tryphena-Studie, Trastuzumab und Pertuzumab während der gesamten neoadjuvanten Therapie konkomitant verabreicht. [37] Jedenfalls sollte dabei ein sorgfältiges Monitoring der linksventrikulären Funktion erfolgen, um bei Verschlechterung der Herzauswurfleistung die Therapie umgehend einstellen zu können. [11, 38]

1.2.9.5 Strahlentherapie

Die Radiotherapie stellt neben Operation und Systemtherapie die dritte Säule der Behandlung des Mammakarzinoms dar. Aufgrund der Relevanz dieses Themas für die in dieser Diplomarbeit

besprochene Studie, soll im Folgenden ausführlicher auf die Radiotherapie bei Mammakarzinom eingegangen werden.

Zeitplan Grundsätzlich gilt, dass eine Radiotherapie so früh wie möglich postoperativ begonnen werden sollte. Wie groß der Zeitrahmen für PatientInnen ohne zusätzliche adjuvante Chemotherapie ist, innerhalb dessen die Radiotherapie ohne Verschlechterung des Outcomes begonnen werden kann, ist nicht eindeutig geklärt. Verschiedene Studien legen nahe, dass ein Intervall von 8 bis maximal 20 Wochen tolerierbar ist. [39] In den S3 Leitlinien wird empfohlen, die Radiotherapie nicht später als 8 Wochen postoperativ einzuleiten. [11] Bei PatientInnen, die zuerst mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden, scheint sich auch eine längere Verzögerung der Radiotherapie, zumindest bis 7 Monate nach der Operation, nicht negativ auszuwirken. Die Bestrahlung kann also ohne Wirkungseinbußen an eine halbjährige Chemotherapie angeschlossen werden. Auch eine Umkehr der Reihenfolge von Chemo- und Strahlentherapie oder eine zeitgleiche Applikation gehen mit keinen Unterschieden in Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben einher. Die in der Praxis etablierte Abfolge von Chemotherapie und anschließender Strahlentherapie kann demnach bei Bedarf auch verändert werden. [39, 40]

Durchführung Grundlage jeder Radiotherapie ist ein Bestrahlungsplan, der die genaue Dosisverteilung im Zielvolumen festlegt. Dafür wird eine Planungs-CT in der Position, die auch bei der späteren Bestrahlung eingenommen wird, aufgenommen. Anhand dessen werden das Zielvolumen sowie die Risikoorgane Herz und Lungen konturiert. [41, 42]

Bestrahlungsstandard ist heutzutage die 3D-konformale Technik, die eine exakte Bestrahlung des Zielvolumens unter maximaler Schonung umliegender Risikostrukturen ermöglicht. 2-5 Strahlenquellen aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen, produzieren Felder konstanter Strahlenintensität. Durch Überlagerung der Felder wird die Dosis so verteilt, dass der Großteil idealerweise im Zielvolumen absorbiert wird (siehe Abbildung 2). [41, 43]

Für eine noch exaktere Dosisverteilung besteht die Möglichkeit einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT). Dabei werden innerhalb eines Bestrahlungsfelds Areale unterschiedlicher Strahlungsintensität erzeugt, je nach dem wie viel Risikogewebe sich entlang des Strahls befindet. Ist die Dosis aus einer bestimmten Richtung im Zielvolumen gering, wird dies durch eine höhere

Strahlungsintensität aus einer anderen Richtung kompensiert. Durch Addition sämtlicher Strahlendosen entsteht ein Bestrahlungsprofil mit einer homogenen Dosis im Zielvolumen und sehr geringer Belastung von Risikostrukturen (siehe Abbildung 3). [43] Zu beachten ist jedoch, dass im Vergleich zur 3D-konformalen Technik, ein größeres Volumen des Normalgewebes mit niedrigen Dosen bestrahlt wird (sogenannte höhere Integraldosis), sodass ein Risiko für Zweitmalignome besteht. Aus diesem Grund sollte die IMRT nur in Spezialfällen wie bei großer Brust, Trichterbrust oder Mitbestrahlung parasternaler LK zum Einsatz kommen. [43, 44]

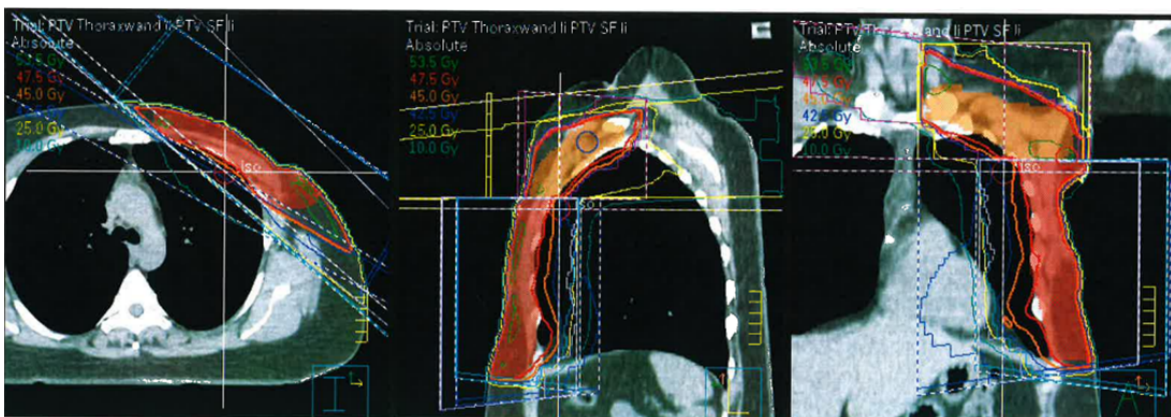


Abbildung 2: Konventionelle 3D-konformale Radiotherapie

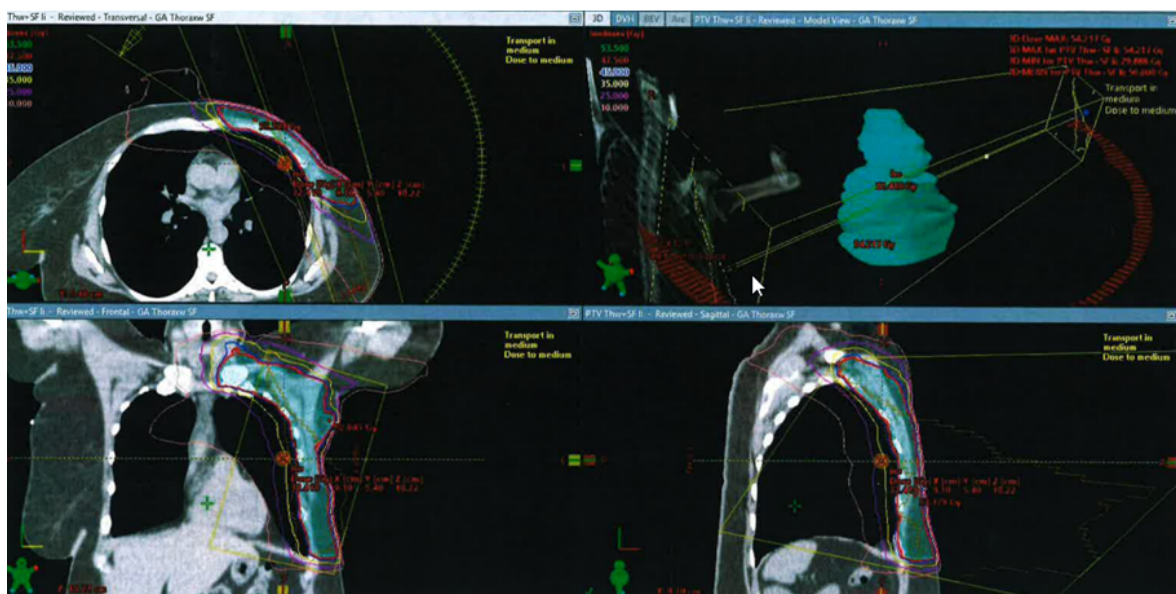


Abbildung 3: Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Auch die Bestrahlung in tiefer Inspiration ist eine Option, um gesundes Gewebe vor unnötiger Strahlenexposition zu schützen. Besonders bei Radiation der linken Brust besteht ein erhöhtes Risiko, kardiale Schäden zu verursachen. Durch gezielte Inspiration während dem Bestrahlungs-

vorgang wird der Abstand zwischen Herz und Zielvolumen vergrößert, wodurch die Dosis am Herzen minimiert wird. [44] Diese atemgesteuerte Bestrahlungstechnik nennt man oft englisch Respiratory Gating oder auch Deep Inspiration Breath-Hold Radiotherapy.

Nachdem der Dosisverteilungsplan möglichst hohe Dosen im Zielvolumen und möglichst niedrige Dosen im umliegenden Gewebe vorsieht, ist es entscheidend, die jeweiligen Zielvolumina exakt zu treffen. Dafür werden zwei wesentliche Hilfsmittel angewandt. Zunächst muss die genaue Position, die der/die PatientIn bei der Planungs-CT eingenommen hat und auf Basis derer der Bestrahlungsplan entwickelt wurde, rekonstruiert werden. Dafür wird der/die PatientIn mithilfe zuvor markierter Hautstellen innerhalb fixer Laserstrahlen ausgerichtet. Zusätzlich kann durch eine Bildgebung vor und eventuell auch während der Bestrahlung sichergestellt werden, dass sich die aktuelle Lage mit der Planungs-CT deckt (image-guided radiotherapy, IGRT), damit der errechnete Plan korrekt auf den Körper übertragen wird. [41, 43, 45]

Fraktionierung und Boost Die Bestrahlung wurde bis vor wenigen Jahren in der sogenannten konventionellen Fraktionierung mit 25-28 Fraktionen zu je 1,8-2 Gy und einer Gesamtdosis von 50 Gy über eine Dauer von 5-6 Wochen durchgeführt. Heute ist die moderate Hypofraktionierung mit einer Verringerung der Fraktionsanzahl auf 15-16 bei gleichzeitiger Erhöhung der Einzeldosis Standard. Die Gesamtdosis reduziert sich bei dieser Vorgehensweise auf 40 Gy. [11] Verschiedene Studien konnten belegen, dass die Hypofraktionierung hinsichtlich der Tumorkontrolle äquivalent zur konventionellen Fraktionierung ist. In Bezug auf Akuttoxizität, Spättoxizität und kosmetisches Ergebnis schnitt die Hypofraktionierung tendentiell etwas besser, zumindest jedoch gleich gut ab. Diese überraschend positiven Studienergebnisse sowie die Möglichkeit einer verkürzten Behandlung durch die geringere Fraktionszahl führten zu einer Aktualisierung der Empfehlungen zugunsten der moderaten Hypofraktionierung. Mangels ausreichender Daten zur Sicherheit wird bei Mitbestrahlung der LK derzeit noch zur konventionellen Fraktionierung geraten. [46]

Einen zusätzlichen Vorteil kann der Boost, eine lokale Dosisaufsättigung im Bereich des Tumorbetts, verschaffen. Der Benefit durch die intensivierete regionale Bestrahlung besteht hauptsächlich in einer Senkung der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit. Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben scheinen durch den Boost nicht verbessert zu werden, während das Risiko für Fibrosen und Narbenbildung ansteigt. Aufgrund des günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnisses wird der Boost

bei PatientInnen mit Risikofaktoren wie Alter <50, Grad 3 Tumor, Resektionsränder <1mm, weitläufige DCIS oder Gefäßinvasion angewandt. [47] Dabei wird im Anschluss an die Bestrahlung der gesamten Brust eine Gesamtdosis von 10-16 Gy über einige Fraktionen verteilt verabreicht. Bei der konventionellen Fraktionierung kann der Boost auch zeitgleich mit der Radiotherapie durch Aufteilung der Boost-Dosis auf die einzelnen Sitzungen erfolgen (simultan integrierter Boost), wodurch sich die Gesamttherapiedauer um etwa eine Woche verkürzt. Bei der moderaten Hypofraktionierung findet der simultan integrierte Boost vorerst nur in Studien Anwendung. [47, 48]

Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie Die Strahlentherapie wird standardmäßig nach brusterhaltenden Operationen eingesetzt, um etwaige mikroskopische Tumorresiduen zu eliminieren, wodurch die Rate an Lokalrezidiven minimiert und das Gesamtüberleben verbessert wird. [49] In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die BET mit anschließender Bestrahlung einer Mastektomie in diesen Parametern nicht unterlegen ist, sodass der kosmetisch bevorzugten Brusterhaltung sehr oft der Vorzug gegeben werden kann. [25]

Aufgrund der strahlentherapeutischen Nebenwirkungen wurde in Analogie zur Systemtherapie untersucht, ob gewisse Personengruppen identifiziert werden können, die nicht von einer Radiatio im Anschluss an eine BET profitieren und daher ausschließlich mit einer Operation behandelt werden können. Verschiedene Studien kamen jedoch zum Schluss, dass keine derartigen Subgruppen existieren. Die EBCTCG-Metaanalyse konnte nachweisen, dass sich das Rezidivrisiko (Risiko für Lokalrezidive und Metastasen) in allen untersuchten Gruppen durch eine Bestrahlung in etwa halbiert. In absoluten Zahlen bedeutet dies einen starken Effekt in Subgruppen mit erhöhtem Rezidivrisiko und einen schwächeren in Gruppen mit primär geringer Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Nichtsdestoweniger wurde der Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie auch für Gruppen mit geringem Risiko (Personen >70, low-grade Tumoren, geringe Tumorgroße, ER positiv) eindeutig belegt. Auf dieser Erkenntnis basierend wird eine Strahlentherapie für alle Personen nach einer BET, unabhängig von Alter und Art des Karzinoms, empfohlen. Der Verzicht auf eine Radiotherapie kann bei günstiger Prognose, bestehenden Komorbiditäten sowie einer stark eingeschränkten Lebenserwartung in einzelnen Fällen beschlossen werden. [44, 50]

Für PatientInnen mit besonders niedrigem Risiko kann die Teilbrustbestrahlung (PBI oder APBI), bei der lediglich die unmittelbare Tumorregion bestrahlt wird, eine Option sein. Aufgrund des kleinen Bestrahlungsvolumens können größere Einzeldosen appliziert werden, sodass die Dauer einer APBI bei 2 Mal täglicher Bestrahlung nur eine Woche beträgt. Die Bestrahlung kann mittels Multikatheterbrachytherapie von innerhalb der Brust oder über eine externe Strahlentherapie erfolgen. Eine Sonderform der APBI stellt die intraoperative Radiotherapie dar, bei der eine einmalige Bestrahlung des Tumorbetts erfolgt. [26, 48]

Adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie In vielen Fällen kann die, bei BET obligatorische, Strahlentherapie nach einer Mastektomie entfallen. Bei erhöhtem Rückfallrisiko verbessert eine zusätzliche Bestrahlung der Brustwand jedoch sowohl die lokoregionale Tumorkontrolle als auch die brustkrebspezifische Mortalität. Eindeutig indiziert ist die Bestrahlung nach Mastektomie (PMRT) daher in Hochrisikofällen mit einer Rezidivwahrscheinlichkeit von >20%. Dazu zählen sämtliche T4 Tumoren, sowie alle T3 Tumoren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Lymphgefäßinvasion, G3 Grading, prämenopausale Patientin oder Alter < 50 Jahre. Auch nach einer makroskopisch oder histologisch unvollständigen Tumorresektion besteht ein hohes Rückfallrisiko, weswegen eine PMRT in diesen Fällen jedenfalls empfohlen wird. [11]

Der wichtigste Prädiktor für ein Lokalrezidiv nach Mastektomie und damit ein ausschlaggebender Faktor in der Entscheidung für oder gegen eine postoperative Bestrahlung ist der LK-Befall. Sind 4 oder mehr LK positiv, fällt die betroffene Person eindeutig in die Hochrisikogruppe mit Radiotherapieindikation. Umstritten hingegen ist das Vorgehen bei einem Befall von 1-3 LK. Eine Metaanalyse der EBCTCG untersuchte diese Gruppe und kam zum Schluss, dass Lokalrezidive und Mortalität unter den Bestrahlten geringer waren. Es gilt aber zu bedenken, dass dank der modernen Systemtherapien heutzutage eine wesentlich niedrigere Rate an Lokalrezidiven unter den Nicht-Bestrahlten zu erwarten ist als im untersuchten Patientenkollektiv von 1964–86. [25, 51] Aus diesem Grund wird die Empfehlung für eine PMRT bei 1-3 positiven LK nur bei zusätzlichen Risikofaktoren und daraus resultierendem zumindest intermediärem Risiko (Rezidivwahrscheinlichkeit 10-20%) ausgesprochen. [11, 52] Bei negativen LK und intermediärem Risiko ist die Wirkung einer postoperativen Bestrahlung nicht belegt. [11, 51]

Strahlentherapie nach neoadjuvanter Systemtherapie Die neoadjuvante Systemtherapie, früher nur zur Verkleinerung primär inoperabler Tumore eingesetzt, erlangt zunehmende Bedeutung in der Therapie weniger fortgeschrittener Erkrankungen, die dank der präoperativen Behandlung brusterhaltend operiert werden können. Dabei stellt sich die Frage, ob die Indikation für eine adjuvante Radiotherapie auf Basis des prä- oder postsystemtherapeutischen Zustands gestellt werden sollte. [25]

Bei neoadjuvanter Systemtherapie mit anschließender BET wird eine Bestrahlung generell und unabhängig vom Therapieansprechen empfohlen. [44] Mangels ausreichender Studienergebnisse ist die beste Vorgehensweise nach präoperativer systemischer Therapie und Mastektomie weniger eindeutig geklärt. Sinnvoll erscheint eine Bestrahlung aller PatientInnen, die präoperativ keine vollständige Remission erreichen sowie aller Betroffenen mit T3-T4 Tumoren oder Stadium 3 unabhängig von der erzielten Remission. [52, 53] Im Falle einer pathologischen kompletten Remission von T1-T2 Tumoren mit LK-Befall wird das Rezidivrisiko als gering erachtet und eine PMRT sollte nur bei zusätzlichen Risikofaktoren erfolgen. T1-T2 Tumoren ohne klinisch positive LK, die auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, werden fast immer brusterhaltend operiert, sodass über den Nutzen einer Radiatio im Falle einer Mastektomie keine Daten existieren. [11, 52]

Tabelle 5: Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie [11]

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT nach BET	PMRT	RT der Lymphabflusswege
lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	ja	ja	ja
cT1/2 cN1+	ypT1+ o. ypN1+ (keine pCR)	ja	ja	ja
cT1/2 cN1+	ypT0/is ypN0 (pCR)	ja	Risikofälle	Risikofälle
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0 (pCR)	ja	nein	nein

* pCR = pathologische Komplettremission; ypT0/is = posttherapeutisch kein invasives Karzinom vorhanden; ypN0 = posttherapeutisch keine LK-Metastasen vorhanden

Bestrahlung der Lymphabflusswege Zusätzlich zur Bestrahlung der Brust bzw. der Brustwand nach Mastektomie, kann eine Bestrahlung der regionalen LK erfolgen. Dazu zählen axilläre, supraklavikuläre sowie A. mammaria interna LK. Die Level III LK der Axilla werden auch als infra-klavikuläre LK bezeichnet. Indiziert ist eine Radiatio der Lymphabflusswege, wenn dadurch eine Verbesserung der Prognose zu erwarten ist, wobei die Datenlage zu diesem Thema unzureichend ist und die Entscheidung oft individuell getroffen werden muss. Grundsätzlich soll nach einer

ALND auf eine gesonderte axilläre Bestrahlung verzichtet werden. Unterbleibt eine ALND, ist die Radiotherapie bei >2 positiven LK indiziert und kann bei 1-2 positiven LK eventuell erfolgen. Eine Bestrahlung der supraklavikulären LK ist bei mindestens 4 positiven axillären LK indiziert, kann bei erhöhtem Risiko aber auch bei geringerer axillärer Beteiligung (>1 positiver LK) erfolgen. Die Bestrahlung der A. mammaria interna LK ist bei erhöhtem Risiko oder nachgewiesenem Befall sinnvoll, sollte jedoch mit Bedacht eingesetzt werden, da sie die Wahrscheinlichkeit kardiotoxischer Schäden erhöht. [11, 54, 55]

Strahlentherapie bei Lokalrezidiv und Metastasen Bei 5-10% aller operativ und adjuvant behandelten BrustkrebspatientInnen tritt in den folgenden Jahren ein lokales Tumorrezidiv auf. Therapiestandard für Rezidive nach BET ist die Mastektomie, wobei in Einzelfällen auch eine zweite BET erwogen werden kann. In letzterem Fall ist eine Strahlentherapie jedenfalls notwendig und sollte in Form einer PBI appliziert werden, falls zuvor bereits eine Bestrahlung erfolgt ist. Brustwandrezidive, die nach Mastektomie auftreten, sollten nach Möglichkeit chirurgisch entfernt werden. Anschließend soll eine Radiatio erfolgen, falls primär keine PMRT durchgeführt worden ist. Bei vorbestrahlten PatientInnen kann die Indikation für eine Zweitbestrahlung bei hohem Risiko individuell gestellt werden. Nicht-resektable Rezidive können mit einem multimodalen Konzept bestehend aus Systemtherapie und Radiotherapie in kurativer oder palliativer Intention behandelt werden. Bei vorbestrahlten PatientInnen ist die Strahlentherapie zurückhaltend einzusetzen und eventuell einer alleinigen Systemtherapie der Vorzug zu geben. [56] Ob die Indikation für eine Zweitbestrahlung im Rahmen einer Rezidivtherapie gestellt werden kann, hängt von Zeitpunkt und Spätfolgen der Erstbestrahlung ab. Grundsätzlich werden bei einer erneuten Radiotherapie kleinere Volumina (PBI) bestrahlt und geringere Strahlendosen kommen zum Einsatz. Um die Effizienz der niedrig dosierten Bestrahlung zu steigern, kann eine lokale Hyperthermie induziert werden. Die erhöhte Temperatur im Gewebe führt zu einer verminderten Fähigkeit der Tumorzellen Strahlenschäden zu reparieren, woraus eine höhere lokale Tumorkontrolle resultiert. [56, 57]

Auch bei Brustkrebs im Stadium IV findet die Strahlentherapie Anwendung und dient hier der Symptomkontrolle. Über die Hälfte aller PatientInnen mit metastasiertem Mammakarzinom weist eine ossäre Beteiligung auf, die sich in Form von Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Brüchen oder neurologischen Symptomen äußern kann. In diesen Fällen, sowie auch im Anschluss an jede operative Therapie skelettaler Metastasen, ist eine Radiotherapie von Nutzen. [58] Bei 30-

40% aller von Fernmetastasen Betroffenen, ist eine cerebrale Absiedelung nachweisbar. Bis zu 3 Läsionen können je nach begleitenden Umständen operativ entfernt oder durch eine gezielte lokale Bestrahlung therapiert werden, wobei die beiden Maßnahmen für gleichwertig erachtet werden. Bei multiplen Hirnmetastasen erfolgt standardmäßig eine Ganzhirnbestrahlung. [59] Schließlich können auch Haut-, Weichteil-, Lungen- und Lebermetastasen mit einer Stahletherapie behandelt werden, wobei nach vollständiger Destruktion isolierter Organmetastasen in Einzelfällen sogar kurative Erfolge erzielt wurden. [5]

Nebenwirkungen Verringerten Lokalrezidivraten sowie einer Verbesserung des Gesamtüberlebens stehen als entscheidende Vorteile der Strahlentherapie verschiedene Nebenwirkungen gegenüber, die es bei der Therapieplanung zu berücksichtigen gilt. Grundsätzlich wird zwischen akuten Reaktionen, die innerhalb der ersten 3 Monate auftreten und Spätfolgen unterschieden. [43]

Akute Strahlenschäden werden in schnell reagierenden Geweben, wie beispielsweise in Epithelien, verursacht. In den geschädigten Zellen wird umgehend eine Apoptose induziert und hoch aktive Stammzellen ersetzen sofort die zugrundegegangenen Vorgängerzellen. Bei einer Bestrahlung der Brustregion können sich akute Schäden in Form von einem Hauterythem, einem ipsilateralen Ödem sowie einer Ösophagitis oder Tracheitis bei Radiatio der parasternalen LK äußern. In der Regel sind diese Nebenwirkungen selbstlimitierend und bedürfen keiner spezifischen oder nur symptomatischen Therapie. [43, 60]

Die Pathogenese chronischer Strahlenschäden ist weitaus komplexer und variiert je nach betroffenem Organ. Spättoxische Effekte, die erst mehrere Monate bis Jahre nach der Bestrahlung auftreten, sind generell irreversibel, manchmal sogar progredient. Am häufigsten treten Fibrose, Myositis der Brustmuskulatur und Lymphödem auf. In der Lunge kann eine subakute Entzündungsreaktion auftreten, die als Strahlenpneumonitis bezeichnet wird. Bei linksseitiger Bestrahlung besteht ein erhöhtes Risiko für kardiotoxische Schäden. Hautnekrosen, Nekrosen der Rippen, Armplexusläsionen, Pleuraergüsse oder Perikardfibrosen treten in ca. 1% aller Fälle auf. [43, 60]

1.3 Grundlagen der Strahlentherapie

1.3.1 Physikalische Grundlagen

Grundsätzlich werden in der Physik Korpuskularstrahlung und elektromagnetische Strahlung unterschieden. Die Korpuskularstrahlung wird auch als Teilchenstrahlung bezeichnet und umfasst Protonen-, Elektronen-, Neutronen- und Ionenstrahlung. Im Gegensatz dazu beinhaltet die Gruppe der elektromagnetischen Strahlen all jene Strahlungen, die Energie ohne Materie transportieren. Hierzu gehören Gamma- und Röntgenstrahlen, die unter dem Begriff Photonenstrahlen subsummiert werden können. In Bezug auf ihr Wirkungsspektrum in Geweben, werden die verschiedenen Strahlungen nach ihren Tiefendosis-Verläufen charakterisiert. Jeder Strahlung kann aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften eine charakteristische Dosiskurve in Abhängigkeit von der Eindringtiefe in Gewebe zugeordnet werden (siehe Abbildung 4). In der Klinik macht man sich diese Tatsache zunutze, indem, je nach anatomischer Lokalisation des zu bestrahlenden Gewebes, eine passende Strahlenart gewählt wird. Am häufigsten kommen Elektronenstrahlen (MeV-Bereich), Röntgenstrahlen (kV-Bereich) und Gammastrahlen (4 bis 20-MV) zur Anwendung. [42, 43]

Die Tiefendosis-Kurve setzt sich klassischerweise aus einem aufsteigenden Teil, einem Plateau, das in einer bestimmten Gewebetiefe erreicht wird und das Wirkungsmaximum darstellt und einem absteigenden Teil zusammen. Der ansteigende Schenkel der Kurve kommt durch Sekundärelektronen zustande, die durch die Primärstrahlung aus den oberflächlichen Gewebeschichten herausgeschlagen werden. Je höher die Energie der entsprechenden Strahlung, umso mehr Sekundärelektronen entstehen und umso weiter in die Tiefe verschiebt sich das Wirkungsmaximum. Durch diesen sogenannten Aufbaueffekt ist es in der Klinik möglich, tiefere Schichten mit hochenergetischer Strahlung zu erreichen und gleichzeitig die Haut zu schonen. Der absteigende Schenkel ist bei Photonenstrahlen durch eine langsame exponentielle Abnahme gekennzeichnet, weshalb sich diese Strahlenart besonders für die Therapie tiefer gelegener Strukturen eignet. Bei Elektronen hingegen kommt es aufgrund ihrer Ladung und der damit einhergehenden verstärkten Wechselwirkung mit der umgebenden Materie zu einer steil abfallenden Tiefendosis-Kurve. Dies erklärt, warum Elektronenstrahlen vor allem bei der Behandlung oberflächlicher Erkrankungen, wie beispielweise Hauttumoren oder Rippenmetastasen eingesetzt werden. [42, 43] Für die Tiefendosis-Kurve der Protonenstrahlung ist der sogenannte Bragg-Peak charakteristisch. Nach

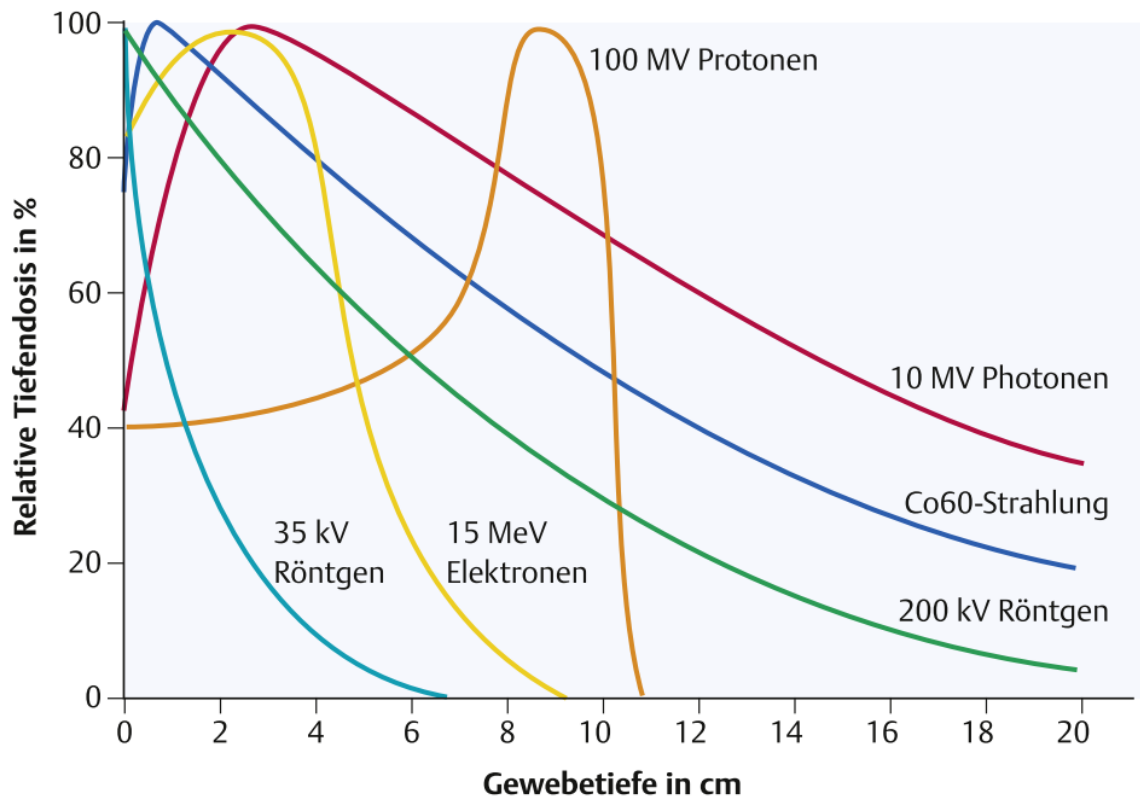


Abbildung 4: Tiefendosiskurven verschiedener Strahlenarten [42]

einer niedrigen Dosis in den oberflächlichen Schichten kommt es zu einem steilen Anstieg und Erreichen des Dosismaximums direkt vor einem steilen Abfall der Kurve auf null, also direkt vor Ende der Reichweite. Dies kann in der Behandlung von Rückenmarks- oder Schädelbasistumoren von Nutzen sein, die in der Nähe besonders empfindlichen gesunden Gewebes lokalisiert sind, das maximal geschont werden sollte. [45]

Das Maß für die von Strahlung auf Materie abgegebene Energie, ist die Energiedosis mit der SI-Einheit Gy. Sie errechnet sich aus dem Quotienten aus Strahlungsenergie und Masse der bestrahlten Materie (J/kg). Da unterschiedliche Strahlenarten bei gleicher Dosis in Gy, unterschiedliche biologische Wirksamkeiten aufweisen, wurde zusätzlich die sogenannte Äquivalenzdosis mit der SI-Einheit Sv eingeführt, die sich durch die Multiplikation der Energiedosis mit einem strahlenspezifischen Bewertungsfaktor q ergibt. Dieser Faktor q hängt unmittelbar mit dem linearen Energietransfer (LET) einer Strahlenart zusammen. Dabei handelt es sich um die im Mittel von einem Teilchen auf Materie abgegebene Energie pro zurückgelegter Wegstrecke. Photonenstrahlen und Elektronenstrahlen haben einen niedrigen LET, übertragen also eher wenig Energie auf das Gewebe. Neutronenstrahlen oder Alphastrahlen beispielsweise wechselwirken sehr stark mit

Materie und weisen somit einen hohen LET auf. [43] Teilchenstrahlung mit hohem LET weist eine sehr hohe biologische Wirksamkeit auf und kann daher in der Therapie von besonders Strahlenresistenten Tumoren wie Sarkomen, Nierenzellkarzinomen, Melanomen oder Glioblastomen eingesetzt werden. [45]

Die Erzeugung von Röntgenstrahlen erfolgt in Röntgenröhren oder Linearbeschleunigern, die von Elektronenstrahlen ebenfalls in Linearbeschleunigern. Gammastrahlung entsteht durch radioaktiven Zerfall von Radionukliden wie ^{137}Cs oder ^{60}Co . Für die Produktion von Protonenstrahlen, Neutronenstrahlen sowie anderen Teilchenstrahlungen braucht es komplexe Beschleunigungsanlagen wie Zyklotron und Synchrotron. Während Photonen und Elektronen in der Radiotherapie breiten Einsatz finden, sind die aufwändig zu erzeugenden und kostenintensiven Teilchenstrahlungen einzelnen Spezialfällen vorbehalten. Bei Vergünstigung der Preise für Zyklotrone könnte die Nutzung dieser Strahlungsarten in Zukunft erweitert werden. [43, 45]

1.3.2 Strahlenbiologie

Das Ziel der Radiotherapie ist es, Tumorzellen durch Strahlenenergie zu schädigen, um damit ihre Replikation zu verhindern oder den Zelltod herbeizuführen. Normale Zellen sollen von diesem Vorgang möglichst unberührt bleiben. Das wird erreicht, indem durch die Wahl von passender Strahlungsart und Strahlungsenergie sowie einem idealen Bestrahlungsplan die Exposition des normalen Gewebes auf ein Minimum reduziert wird. Andererseits verfügen normale Zellen auch über bessere Reparaturmechanismen, sodass sie etwaige Schäden schnell und effizient ausbessern können. Tumorzellen hingegen haben eine reduzierte Fähigkeit DNA-Schäden zu korrigieren, was häufiger im Zelltod endet. Um das Verhältnis abgetöteter Tumorzellen zu normalen Zellen weiter zu optimieren, kommt das Prinzip der Fraktionierung zum Einsatz. Dabei wird die für die Bestrahlung benötigte Gesamtdosis über mehrere Wochen verteilt in einzelnen Teildosen appliziert. Dies hat zur Folge, dass sich das gesunde Gewebe zwischen den einzelnen Sitzungen immer wieder regenerieren kann, während das schlechter regenerationsfähige Tumorgewebe immer mehr destruiert wird. [45]

Die Schädigung der Zellen kann entweder auf direktem oder auf indirektem Wege geschehen. Bei ersterem kommt es zum direkten Angriff auf die DNA, während bei der indirekten Variante durch Ionisierungsprozesse entstehende freie Radikale zu sekundärer DNA-Schädigung führen.

Die Hauptursache, die schließlich zum Zelltod führt, sind DNA-Doppelstrangbrüche. Andere DNA-Schäden, die auftreten können, sind Einzelstrangbrüche, Basenschäden, Zuckerschäden oder die Entstehung pathologischer Strangvernetzungen. [43, 45]

Es werden verschiedene Arten von Zelltod unterschieden, wobei Apoptose und mitotische Katastrophe unter Strahleneinwirkung die häufigsten Formen sind. Während des Zellzyklus gibt es mehrere Checkpoints, an denen Kontrollproteine die Intaktheit der DNA überprüfen und bei Fehlern einen Zellzyklusarrest einleiten. Ist eine Korrektur dieser Fehler nicht möglich, wird über bestimmte Signalkaskaden der programmierte Zelltod, die Apoptose, eingeleitet. Die mitotische Katastrophe hingegen ist eine Form des Zelltodes, die nicht unmittelbar nach der Bestrahlung, sondern während der Zellteilung erfolgt. Durch einen Schaden in der DNA kommt es zu einer inkorrekten Aufteilung der Chromatide durch den Spindelapparat. Die entstehenden azentrischen Fragmente und dizentrischen Chromosomen sind für die betreffende Zelle letal, da das Potential für weitere Mitosen nicht mehr gegeben ist. [43, 45]

Wie erfolgreich die Behandlung eines Tumors durch Radiotherapie ist, hängt von multiplen Faktoren ab. Primär ist zwischen Radiosensibilität, die das Ansprechen des malignen Gewebes auf die Therapie bezeichnet, und Radiokurabilität, der Heilbarkeit, zu unterscheiden. So kann trotz hoher Sensibilität eines Tumors, der jedoch in einer sehr strahlenempfindlichen Region gelegen ist, die Kurabilität eingeschränkt sein. Ein weiterer wichtiger Faktor, der im Behandlungskonzept berücksichtigt werden muss, ist die Tumorgroße. Bei ausgedehnten Läsionen muss einerseits das Bestrahlungsfeld vergrößert, gleichzeitig aber auch die Dosis innerhalb dieses Feldes erhöht werden. In größeren Tumoren sind nämlich vermehrt hypoxische Areale zu finden, die aufgrund des sogenannten Sauerstoffeffekts weniger radiosensibel sind. Um in einem schlecht oxygenierten Tumor dieselbe biologische Wirkung wie in einem ausreichend oxygenierten zu erreichen, ist demnach eine höhere Strahlendosis nötig. Außerdem hat der Sauerstoffmangel auch eine Apoptose-induzierende Wirkung, wobei der Selektionsdruck innerhalb des Tumors apoptoseresistente Zellen begünstigt. Die Tumorzellen reagieren daher zunehmend schlechter auf Bestrahlung. Schließlich ist die intrinsische Strahlenempfindlichkeit jeder Tumorentität ein wichtiger Parameter, um das Ansprechen auf die Therapie abschätzen zu können. Lymphome, Myelome, Seminome und Neuroblastome sind beispielsweise sehr sensitiv, während Melanome, Osteosarkome und maligne Gliome weitgehend resistent sind. [43]

2 Material und Methoden

2.1 Studienkohorte

Die Studienkohorte dieser retrospektiven Analyse umfasst 1360 PatientInnen mit Mammakarzinom, bei denen in kurativer Therapieintention zumindest eine Operation und eine Strahlentherapie durchgeführt wurden. Die in diese Studie eingeschlossenen PatientInnen wurden vom 27.01.2006 bis zum 06.02.2019 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie der Universitätsklinik Graz behandelt. Einschlusskriterien für die Auswahl der StudienteilnehmerInnen waren das Vorliegen eines nicht metastasierten Mammakarzinoms, die Durchführung einer Operation und einer Radiotherapie in kurativer Therapieintention, ein Zeitintervall von 0-419 Tagen zwischen OP bzw. adjuvanter Chemotherapie und Bestrahlung sowie ein Beginn der Strahlentherapie ab 01.01.2006. Von den ursprünglich erfassten 1479 PatientInnen mussten in Summe 119 aufgrund nicht zutreffender Kriterien oder mangelhafter Daten ausgeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren demnach ein primär metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom (n=9), das Fehlen einer Primäroperation (n=9), ein Zeitintervall bis zur Bestrahlung von <0 oder >419 Tagen (n=32), ein Bestrahlungsbeginn vor dem Jahr 2006 (n=34), fehlende Daten (n=23) sowie das Nicht-Übereinstimmen von OP-Seite und Seite der Bestrahlung (n= 12) (siehe Abbildung 5).

Demografische und klinisch-pathologische Daten wurden aus dem elektronischen Patientendatensystem unseres Krankenhausträgers (das alle öffentlichen Krankenhäuser in der Steiermark umfasst) und dem internen Dokumentationssystem der klinischen Abteilung für Onkologie erhoben. Strahlentherapierelevante Daten wurden aus dem internen Dokumentationssystem der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie erhoben. Alle Daten wurden mit Hilfe der elektronischen Plattform REDCap erfasst. [61]

Vor Durchführung der Studie wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nr.: 31-212 ex 18/19) eingeholt.

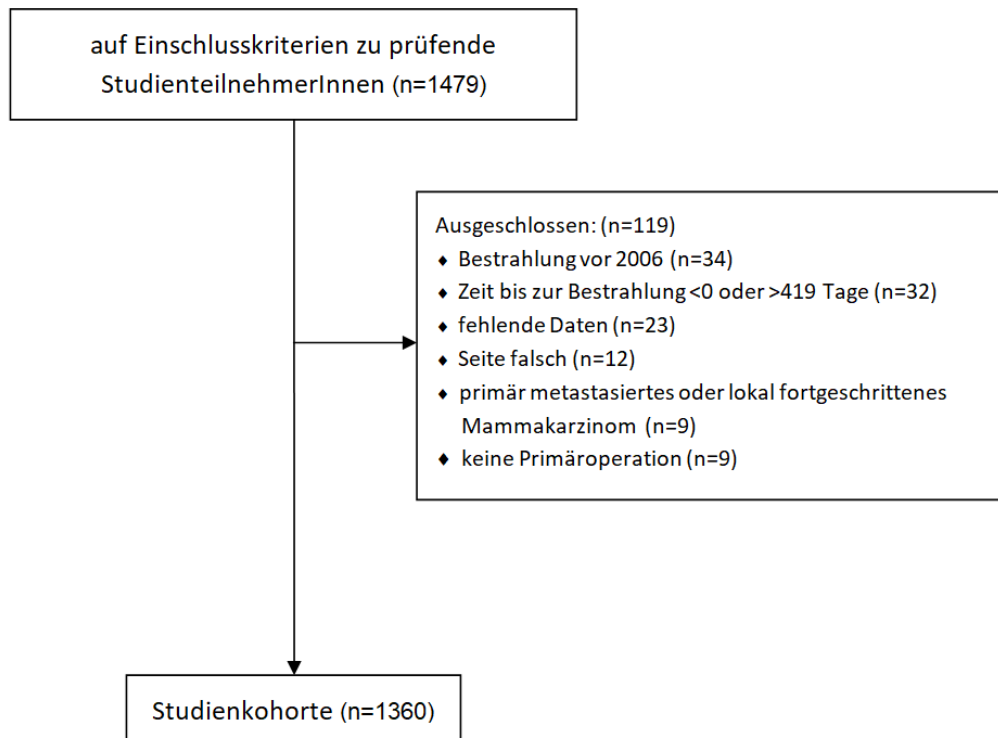


Abbildung 5: Auswahl der StudienteilnehmerInnen

2.2 Endpunkte

Im Rahmen dieser Studie sollten zwei wesentliche Fragestellungen beantwortet werden:

Zunächst wurde ermittelt, inwieweit die Therapieintervalle zwischen der Durchführung einer Operation oder einer adjuvanten Chemotherapie und dem Beginn einer anschließenden Radiotherapie den internationalen Empfehlungen entsprechen. Dafür wurden die Grenzwerte der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms herangezogen. [11] Demnach gilt ein Bestrahlungsbeginn als leitlinienkonform, wenn er innerhalb von 8 Wochen nach einer Operation oder innerhalb von 4 Wochen nach einer adjuvanten Chemotherapie liegt. Für die zeitliche Abfolge von Bestrahlung und antihormoneller Therapie gibt es keine solchen Empfehlungen, sodass diese in der Auswertung nicht gesondert berücksichtigt wurde. Die PatientInnen der Studienkohorte wurden für die Auswertung je nach Therapie einer von 3 Gruppen zugeordnet. Die erste Gruppe umfasste dabei all jene PatientInnen, die lediglich eine Operation erhalten hatten. Hierbei wurde ein Therapiebeginn ab Tag 57 nach der Operation als Delay gewertet. Derselbe Grenzwert galt auch für die zweite Gruppe, der alle Patient-

Innen zugeordnet wurden, die zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie und im Anschluss eine Operation erhielten. In der dritten Gruppe, der sämtliche PatientInnen mit Operation und nachfolgender adjuvanter Chemotherapie zugeordnet wurden, wurde ein Bestrahlungsbeginn ab Tag 29 nach Ende der Chemotherapie als zeitverzögert eingestuft. Da eine zusätzliche Hormontherapie in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, wurden die davon betroffenen PatientInnen anhand der übrigen therapeutischen Maßnahmen (keine Chemotherapie, neoadjuvante Chemotherapie oder adjuvante Chemotherapie) den entsprechenden Gruppen zugeordnet.

Der zweite Teil der Analyse beschäftigte sich anschließend mit der Frage, ob ein zeitverzögerter Beginn der Strahlentherapie negative Auswirkungen auf das klinische Outcome mit sich bringt. Zusätzlich wurde untersucht, welche Variablen innerhalb der Studienpopulation mit einem Delay assoziiert waren. Der primäre Endpunkt der retrospektiven Analyse war die Schätzung des Anteils von PatientInnen mit leitlinienkonformem Bestrahlungsbeginn. Ko-sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrisiko. Das OS wurde definiert als die Zeit von der definitiven Operation des Mammakarzinoms bis zum Tod der PatientInnen oder bis zum Zeitpunkt der letzten Dokumentation, aus welcher hervorgeht, dass der/die PatientIn noch nicht verstorben ist. Das DFS wurde definiert als die Zeit von der definitiven Operation des Mammakarzinoms bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Lokalrezidiv, Zweitkarzinom, Metastasierung, Tod oder Zeitpunkt an dem der/die PatientIn noch gesichert lebt.

2.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Assoz.Prof. Dr. rer.nat. Nadia Dandachi mit dem Statistikprogramm Stata (Mac Version 17.0, Stata Corp., Houston, TX, USA) durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mediane (25. bis 75. Perzentile) und kategorielle Variablen als Frequenzen (%) zusammengefasst. Die Verteilung kontinuierlicher Variablen zwischen zwei Gruppen wurde mittels Wilcoxon's Rank-Sum Test analysiert. Die Assoziation zwischen zwei kategoriellen Variablen wurde mit χ^2 oder Fisher's Exact Tests untersucht.

Für den primären Endpunkt (Anteil der PatientInnen mit Delay) wurde ein 95% binominal exaktes Konfidenzintervall berechnet. Die Assoziation zwischen klinisch-pathologischen Daten und dem

primären Endpunkt wurde mittels univariabler und multivariabler logistischer Regressionsmodelle analysiert. Das Ergebnis dieser Analysen wurde als Odds Ratio der jeweiligen prädiktiven Variablen mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.

Das mediane Follow-up wurde mit der Reversen Kaplan-Meier Methode nach Schemper und Smith ermittelt. [62] Die prognostische Assoziation zwischen Delay und den sekundären Endpunkten wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzern, log-rank Tests und Competing Risk Analysen (Tod als Competing Risk) visualisiert und quantifiziert.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt wurden 1360 PatientInnen mit Mammakarzinom in die Studie eingeschlossen. Alle PatientInnen wurden zumindest einer Operation und einer Strahlentherapie unterzogen. Der Großteil (98,7%) der TeilnehmerInnen war weiblich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Strahlentherapiebeginns betrug 60 Jahre (25.-75. Perzentile: 50-70 Jahre). In 2,2% der Fälle lag ein bilaterales Mammakarzinom vor. Ein positiver ER-Status war bei 77,9%, ein positiver PR-Status bei 71,9% und ein positiver HER2-Status bei 19,8% zu verzeichnen. Damit war der HR positive/HER2 negative Subtyp am häufigsten (65,1%) vertreten. In Hinblick auf die histologische Ausprägung, war der Großteil aller Karzinome dem invasiv duktalem Typ (IDC) zuzuordnen (73,4%). 15,1% aller Tumore wurden im Grading mit Grad 1 eingestuft, 47,2% mit Grad 2 und 36,8% mit Grad 3 oder 4. Der mediane Proliferationsindex Ki67 betrug 20% (25.-75. Perzentile: 10-40%). Die meisten Tumore konnten im Zusammenhang mit ihrer Größe als T1 oder T2 klassifiziert werden. Der Nodalstatus war in 58,5% als negativ und in 35,7% als positiv zu verzeichnen. Alle PatientInnen wurden operativ therapiert, wobei in 85,5% eine BET und in 14,5% eine Mastektomie zum Einsatz kam. In fast allen Fällen wurde entweder eine SLNB (48,3%) oder eine ALND (50,6%) durchgeführt. (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation

	Gesamt	ohne Delay	mit Delay	p-Wert
	N=1360	N=775	N=585	
Alter zum OP-Zeitpunkt	60.0 (50.0-70.0)	59.0 (49.0-70.0)	61.0 (51.0-70.0)	0.229
Weibliches Geschlecht	1342 (98.7%)	761 (56.7%)	581 (43.3%)	0.093
Beidseitig	30 (2.2%)	14 (46.7%)	16 (53.3%)	0.267
ER-Status				0.008
negativ	298 (21.9%)	190 (63.8%)	108 (36.2%)	
positiv	1060 (77.9%)	585 (55.1%)	475 (44.9%)	
unbekannt	2 (0.1%)			
PR-Status				0.019

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation

	Gesamt	ohne Delay	mit Delay	p-Wert
negativ	380 (27.9%)	236 (62.1%)	144 (37.9%)	
positiv	978 (71.9%)	539 (55.1%)	439 (44.9%)	
unbekannt	2 (0.1%)			
HER2-Status				0.038
negativ	1080 (79.4%)	603 (55.8%)	477 (44.2%)	
positiv	269 (19.8%)	169 (62.8%)	100 (37.2%)	
unbekannt	11 (0.8%)			
Molekularer Subtyp				0.012
triple negativ	195 (14.3%)	119 (61.0%)	76 (39.0%)	
HR+/HER2-	885 (65.1%)	484 (54.7%)	401 (45.3%)	
HER2+	269 (19.8%)	169 (62.8%)	100 (37.2%)	
HR+/HER2 unbekannt	11 (0.8%)	3 (27.3%)	8 (72.7%)	
Histologie				0.221
IDC	998 (73.4%)	582 (58.3%)	416 (41.7%)	
ILC	163 (12.0%)	89 (54.6%)	74 (45.4%)	
andere	194 (14.3%)	101 (52.1%)	93 (47.9%)	
unbekannt	5 (0.4%)			
Tumorgrad				<0.001
G1	206 (15.1%)	97 (47.1%)	109 (52.9%)	
G2	642 (47.2%)	347 (54.1%)	295 (45.9%)	
G3/G4	500 (36.8%)	324 (64.8%)	176 (35.2%)	
unbekannt	12 (0.9%)			
Ki67 Index (%)	20.0 (10.0-40.0)	22.5 (10.0-40.0)	18.8 (10.0-30.0)	<0.001
Tumorgroße				<0.001
T1	752 (55.3%)	395 (52.5%)	357 (47.5%)	
T2	465 (34.2%)	280 (60.2%)	185 (39.8%)	
T3	67 (4.9%)	46 (68.7%)	21 (31.3%)	
T4	41 (3.0%)	31 (75.6%)	10 (24.4%)	
unbekannt	35 (2.6%)			

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation

	Gesamt	ohne Delay	mit Delay	p-Wert
Nodalstatus				0.035
negativ	795 (58.5%)	428 (53.8%)	367 (46.2%)	
positiv	486 (35.7%)	291 (59.9%)	195 (40.1%)	
unbekannt	79 (5.8%)			
Operationsverfahren				0.130
BET	1,163 (85.5%)	653 (56.2%)	510 (43.8%)	
Mastektomie	197 (14.5%)	122 (61.9%)	75 (38.1%)	
Axilla-Chirurgie				0.001
ALND	688 (50.6%)	426 (61.9%)	262 (38.1%)	
SLNB	657 (48.3%)	343 (52.2%)	314 (47.8%)	
keine	4 (0.3%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	
unbekannt	11 (0.8%)			

3.2 Häufigkeit des Auftreten eines Delays

Als Delay wurde ein Strahlentherapiebeginn immer dann gewertet, wenn er mehr als 56 Tage nach einer Operation oder mehr als 28 Tage nach Ende einer Chemotherapie lag. Für die Gesamtpopulation konnte auf diese Weise bei einem Anteil von 43,0% (95% CI: 40,3-45,7%) ein nicht fristgerechter Beginn der Radiotherapie erhoben werden. Bei der Analyse der Subgruppen fielen deutliche Unterschiede auf: Bei denjenigen, die keinerlei Chemotherapie erhalten hatten, trat in 48,0% ein Delay auf. Bei der Gruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie war in nur 19,8% der Fälle ein Delay zu verzeichnen. Unter den PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie trat ein solcher schließlich in 64,3% und damit der Mehrheit der Fälle auf (siehe Abbildung 6).

Für die Gruppen mit Radiotherapie im Anschluss an die Operation wurde zusätzlich untersucht, ob bei Überschreiten des 8-Wochen-Intervalls ein 12-Wochen-Intervall eingehalten werden konnte oder nicht. Bei den PatientInnen ohne Chemotherapie war dies in 35,2% der Fälle möglich, bei den neoadjuvant Therapierten in 18,0%. In letzterer Gruppe wurde somit bei nur 1,8% aller StudienteilnehmerInnen eine Strahlentherapie mehr als 12 Wochen nach der Operation eingeleitet.

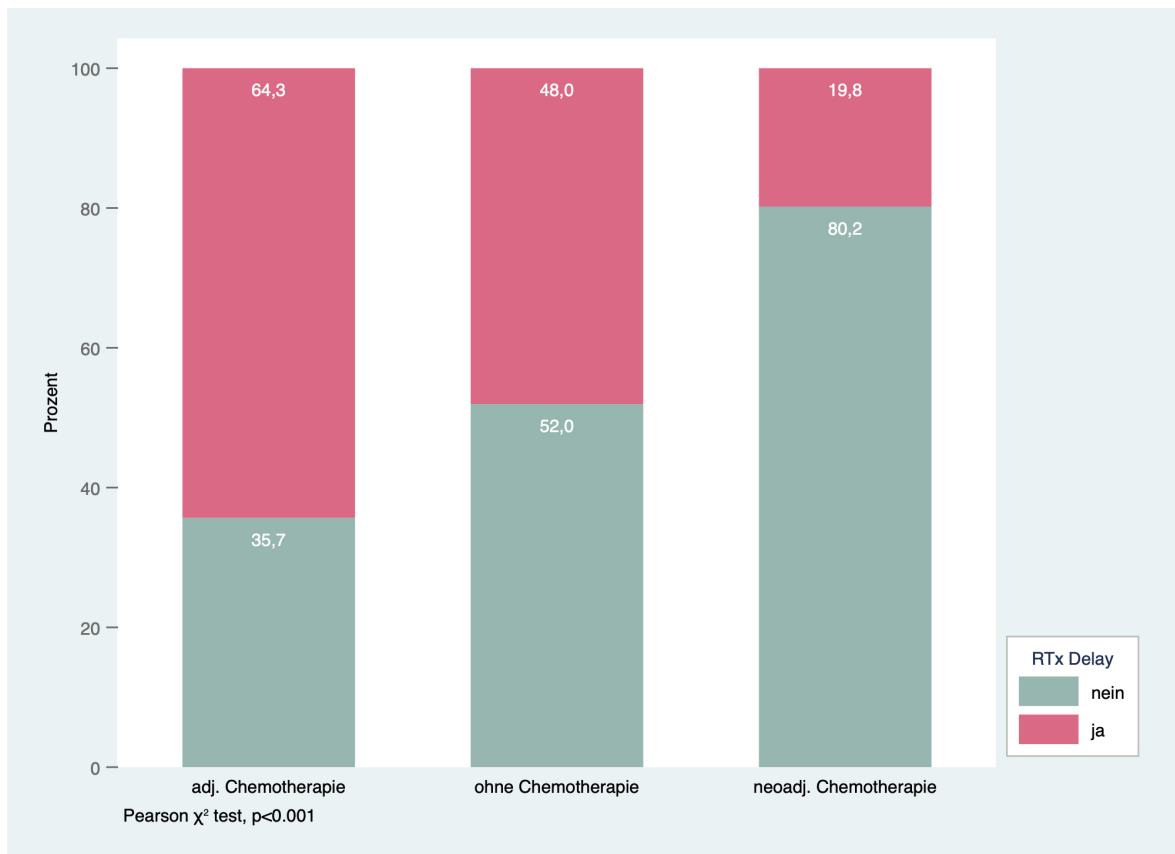
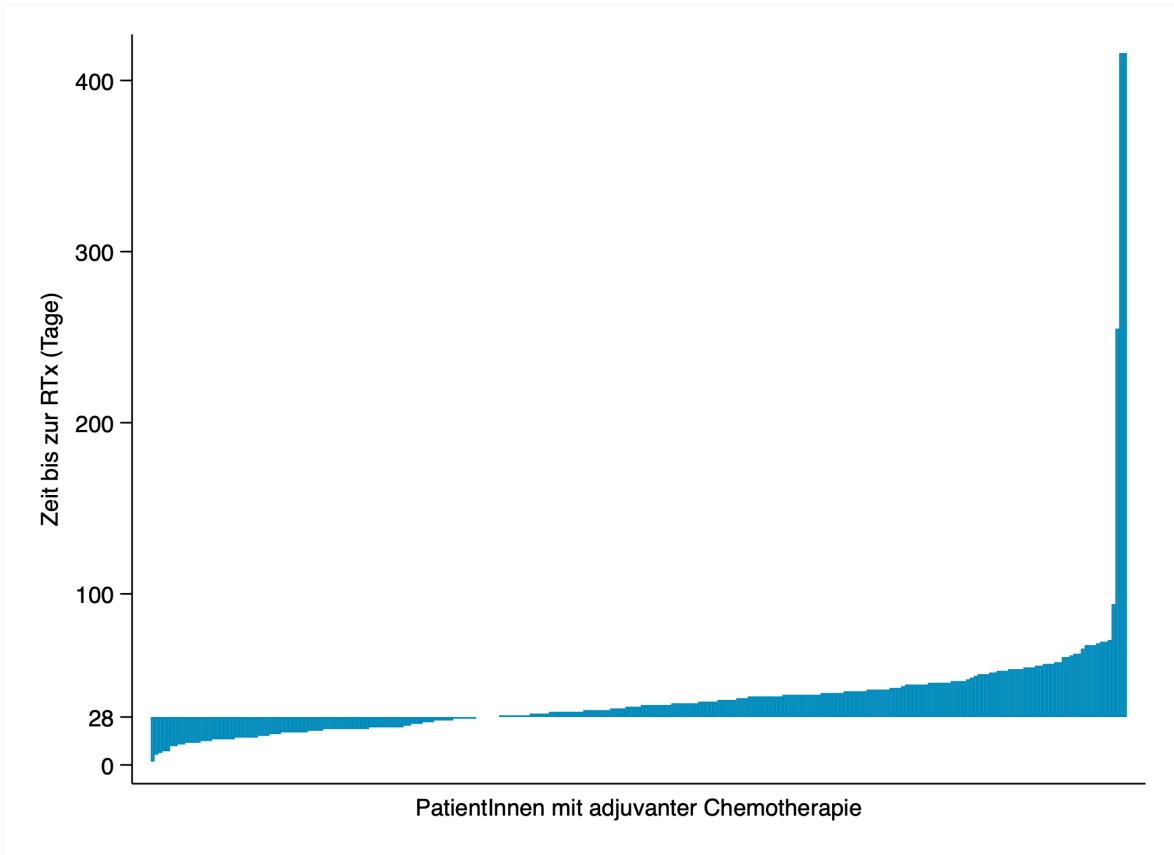
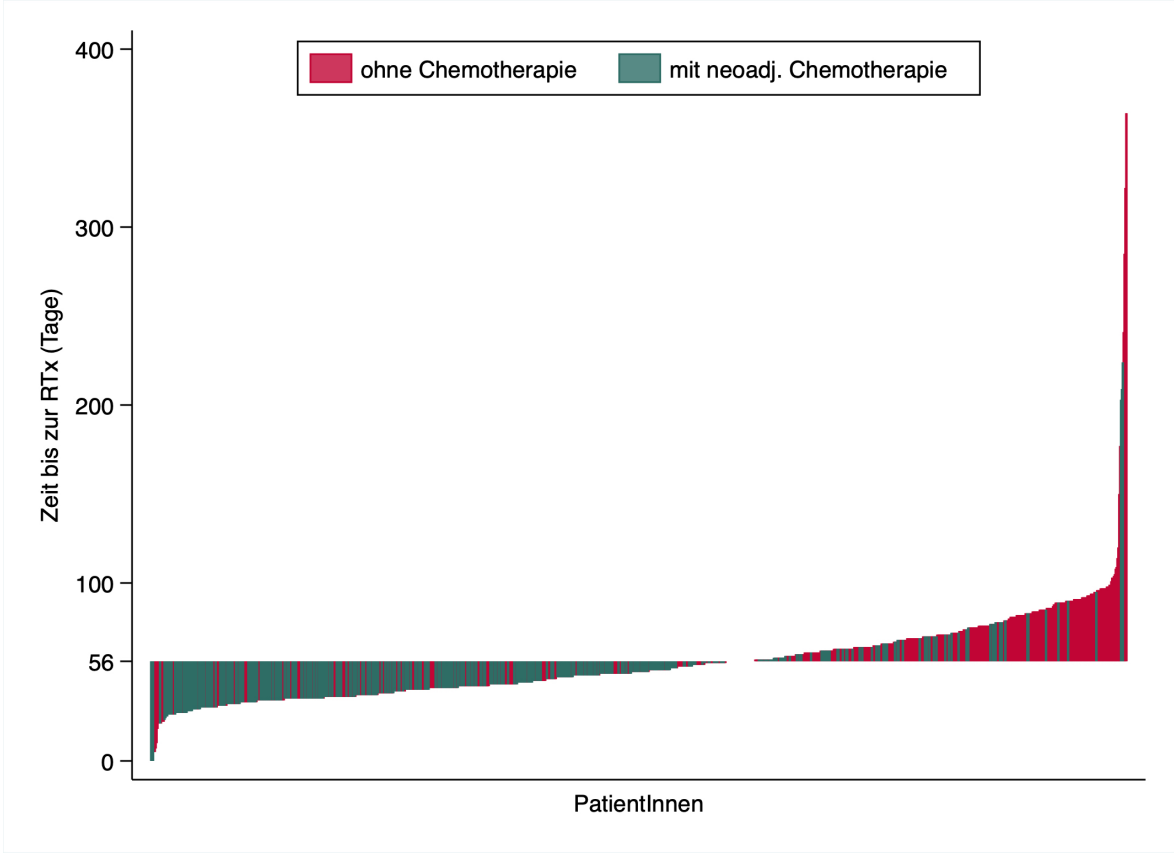


Abbildung 6: Häufigkeit eines Delays innerhalb der Subgruppen

Weiters wurde die Anzahl der Tage bis zum Beginn der Strahlentherapie in jeder Gruppe analysiert (siehe Abbildung 7). Die mediane Zeit lag bei der Gruppe ohne Chemotherapie bei 56 Tagen (25.-75. Perzentile: 42-71,5), bei der Gruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie bei 43 Tagen (25.-75. Perzentile: 35,0-54,0) und bei der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie bei 34 Tagen (25.-75. Perzentile: 22-44).



(a) innerhalb der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie



(b) innerhalb der Gruppe ohne/mit neoadjuvanter Chemotherapie

Abbildung 7: Wasserfalldiagramme zur Darstellung der Zeit bis zum RTx-Beginn

3.3 Logistische Regressionsanalysen

Es wurde analysiert, welche Variablen mit einem Delay der Strahlentherapie assoziiert sind (siehe Tabelle 7). Innerhalb der univariablen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass HR positive/HER2 negative Tumoren im Vergleich zu HER2 positiven Tumoren bei einem OR von 1,4 signifikant häufiger mit einem Delay assoziiert sind ($p=0,019$; 95% CI: 1.06-1.85). Umgekehrt steht ein höherer Tumorgrad (G3, G4) im Vergleich zu G1-Tumoren bei einem OR von 0,48 seltener mit einem Delay in Verbindung ($p<0,001$; 95% CI: 0.35-0.67). Auch mit der Tumorgröße sinkt die Wahrscheinlichkeit eines Delays sukzessive. So sind T2-Tumoren bei einem OR von 0,73 ($p=0,009$; 95% CI: 0.58-0.92), T3-Tumoren bei einem OR von 0,50 ($p=0,012$; 95% CI: 0.30-0.86) sowie auch T4-Tumoren mit einem OR von 0,36 ($p=0,005$; 95% CI: 0.17-0.74) im Vergleich zu T1-Tumoren signifikant seltener mit einem Delay assoziiert. Weiters ist auch ein positiver LK-Status bei einem OR von 0,78 ($p=0,035$; 95% CI: 0.62-0.98) im Vergleich zu einem negativen Nodalstatus ein negativer Prädiktor für einen Delay der Strahlentherapie. Bei Personen die lediglich einer SLNB unterzogen wurden, trat im Vergleich zu denjenigen mit ALND bei einem OR von 1,49 häufiger eine Verzögerung des Therapiebeginns auf ($p<0,001$, 95% CI: 1.20-1.85). Zwischen histologischen Subtypen (ILC, IDC) oder Art der chirurgischen Therapie (BET, Mastektomie) und dem Auftreten eines Delays konnte in der univariablen Analyse kein signifikanter Konnex ermittelt werden.

Tabelle 7: Univariable Prädiktoren für RTx Delay – logistische Regression

	Odds Ratio (OR)	95% CI	p-Wert
Alter zum OP-Zeitpunkt (pro 5 Jahre)	1.03	[0.98-1.07]	0.209
Molekularer Subtyp			
HER2+	1.00		
triple negativ	1.08	[0.74-1.58]	0.693
HR+/HER2–	1.40	[1.06-1.85]	0.019
Histologie			
IDC	1.00		
ILC	1.16	[0.84-1.62]	0.374
andere	1.29	[0.95-1.75]	0.108
Tumorgrad			

Tabelle 7: Univariable Prädiktoren für RTx Delay – logistische Regression

	Odds Ratio (OR)	95% CI	p-Wert
G1	1.00		
G2	0.76	[0.55-1.04]	0.082
G3/G4	0.48	[0.35-0.67]	<0.001
Ki67 Index	0.92	[0.87-0.97]	0.001
Tumorgröße			
T1	1.00		
T2	0.73	[0.58-0.92]	0.009
T3	0.50	[0.30-0.86]	0.012
T4	0.36	[0.17-0.74]	0.005
Nodalstatus			
negativ	1.00		
positiv	0.78	[0.62-0.98]	0.035
Operationsverfahren			
BET	1.00		
Mastektomie	0.79	[0.58-1.07]	0.130
Axillachirurgie			
ALND	1.00		
SLNB	1.49	[1.20-1.85]	<0.001

Nach multivariabler Adjustierung ergab sich in der multivariablen Regressionsanalyse ein OR von 0,5 für die Wahrscheinlichkeit eines Delays bei G3/G4-Tumoren im Vergleich zu G1-Tumoren ($p < 0,001$; 95% CI: 0.34-0.74). Zudem zeigte sich bei einem OR von 0,21 ($p = 0,016$; CI: 0.06-0.75) ein signifikant geringeres Auftreten von Therapieverzögerungen bei T4-Tumoren im Vergleich zu T1-Tumoren (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Multivariable Prädiktoren für RTx Delay – logistische Regression

	Odds Ratio (OR)	95% CI	p-Wert
Tumorgrad			
G1	1.00		
G2	0.83	[0.59-1.18]	0.297
G3/G4	0.50	[0.34-0.74]	<0.001
Axillachirurgie			
ALND	1.00		
SLNB	1.27	[0.97-1.66]	0.085
Tumorgröße			
T1	1.00		
T2	0.84	[0.63-1.11]	0.220
T3	0.68	[0.35-1.31]	0.247
T4	0.21	[0.06-0.75]	0.016

3.4 Überlebensanalysen: OS und DFS

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studienkohorte betrug 6,5 Jahre (25.-75. Perzentile: 4,0-9,1 Jahre). Für die nachfolgenden Überlebensanalysen wurden die Überlebensdaten nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit abgeschnitten. Innerhalb dieser 10 Jahre Nachbeobachtungszeit sind 194 von 1360 (14,3%) PatientInnen verstorben. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 89,6% (95% CI: 87,7-91,2) und die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate 76,6% (95% CI: 73,1-79,8%). Innerhalb der 10 Jahre Nachbeobachtungszeitraum gab es 294 DFS-Events. Diese beinhalten das Auftreten eines Lokalrezidivs (40), das Auftreten von Fernmetastasen (131), das Auftreten eines weiteren Mammakarzinoms (28), das Auftreten eines anderen Malignoms (46) sowie das Versterben eines/einer Teilnehmers/Teilnehmerin unabhängig von der Todesursache (49). Am häufigsten (44,6%) wurde das Auftreten von Fernmetastasen als DFS-Event beobachtet. Das 5-Jahres-DFS betrug 81,2% (95% CI: 78,8-83,5) und das 10-Jahres-DFS 62,1% (95% CI: 57,5-66,3%).

Im Folgenden wurden die beiden Endpunkte OS und DFS für die Gruppe mit Delay und die ohne Delay der Gesamtpopulation analysiert (siehe Abbildung [8](#), [12](#)). Dabei zeigten sich keine

signifikanten Unterschiede (log-rank $p=0.979$ für OS, log-rank $p=0.565$ für DFS). Anschließend wurden dieselben Endpunkte innerhalb der 3 Subgruppen (keine Chemotherapie, neoadjuvante Chemotherapie, adjuvante Chemotherapie) wiederum getrennt für mit und ohne Delay untersucht (siehe Abbildung [9](#), [10](#), [11](#), [13](#), [14](#), [15](#)). Auch hier ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen, wobei die größte Differenz sowohl in Bezug auf OS (log-rank $p=0,055$) als auch auf DFS (log-rank $p=0,055$) zwischen Delay-Gruppe und Nicht-Delay Gruppe in der Subgruppe der adjuvant Chemotherapierten lag. In den anderen Gruppen waren die Unterschiede deutlich geringer (ohne Chemotherapie: log-rank $p=0.129$ für OS, log-rank $p=0.322$ für DFS; mit neoadjuvanter Chemotherapie: log-rank $p=0.268$ für OS, log-rank $p=0.532$ für DFS).

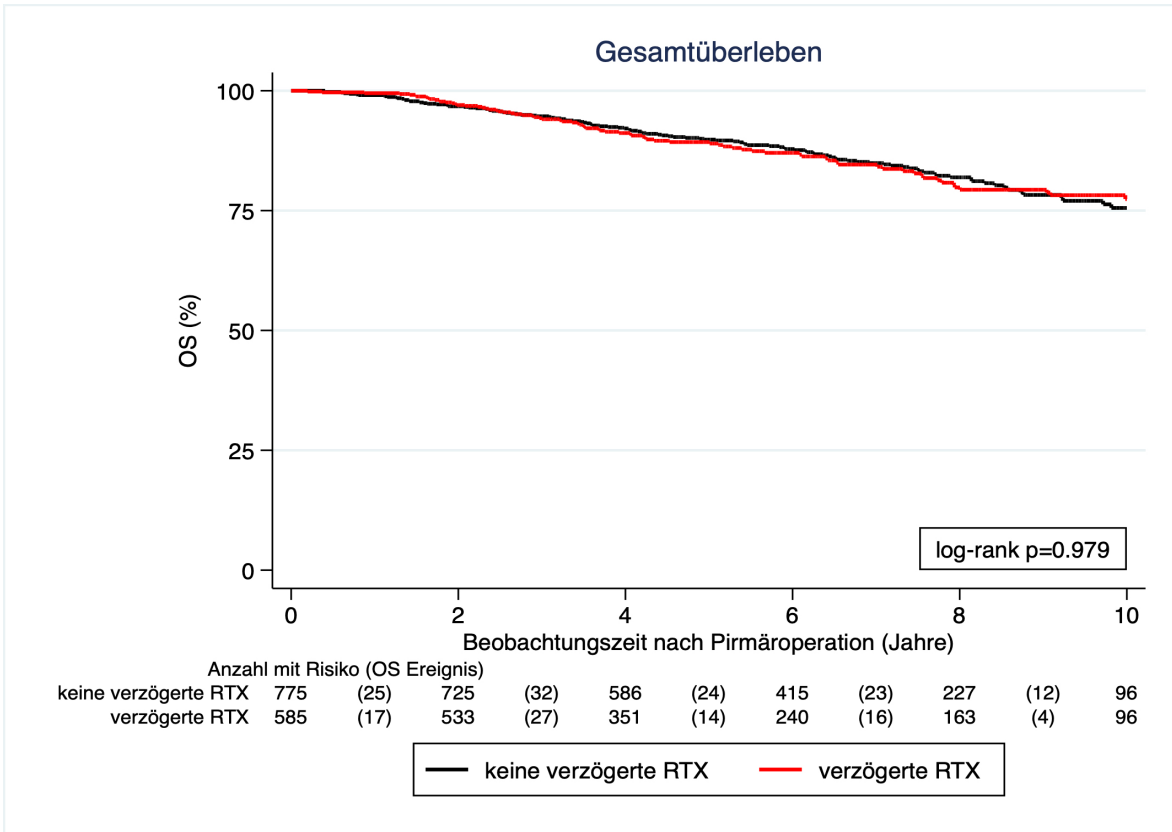


Abbildung 8: Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Gesamtkohorte

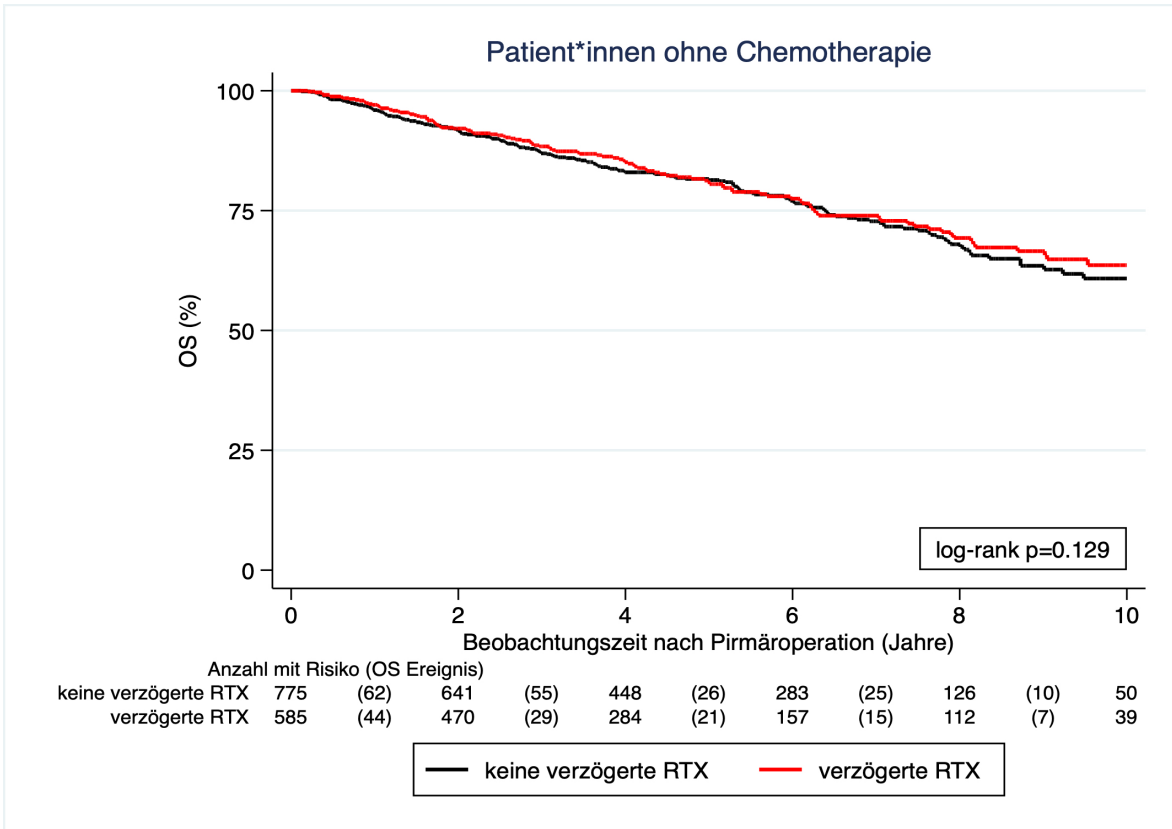


Abbildung 9: Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen ohne Chemotherapie

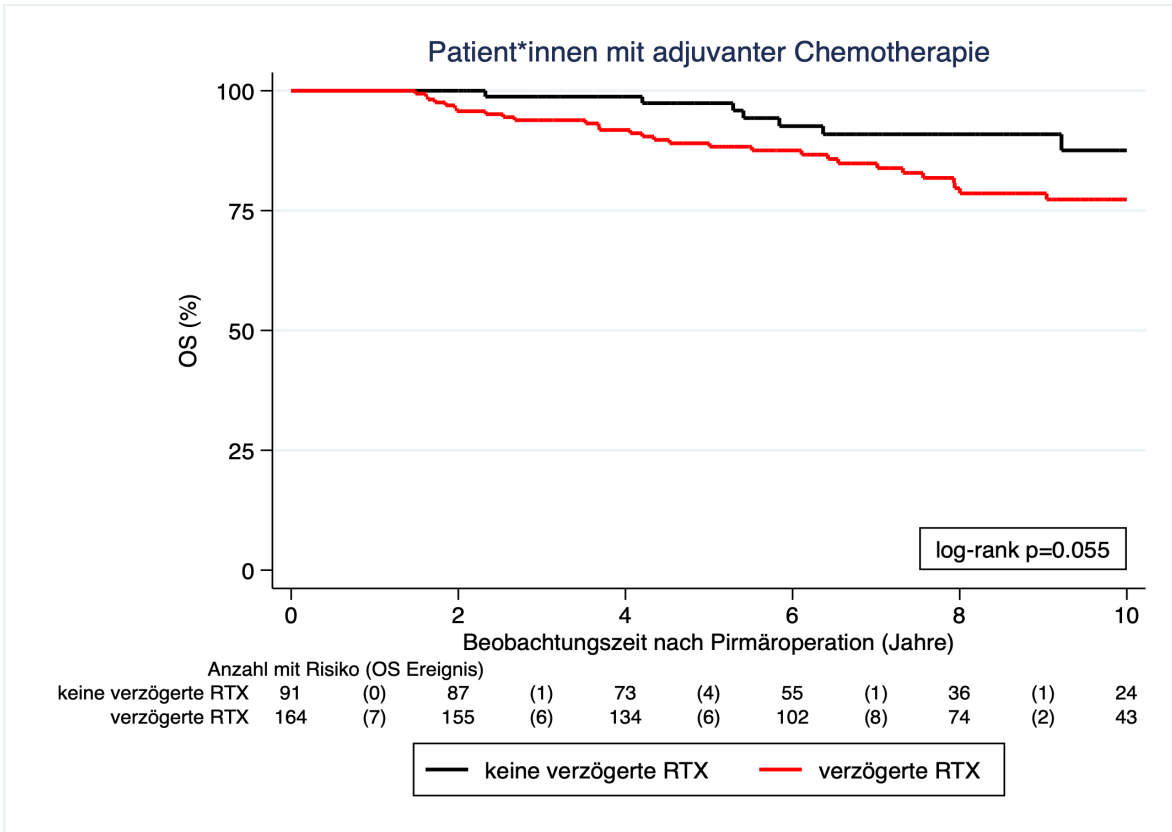


Abbildung 10: Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie

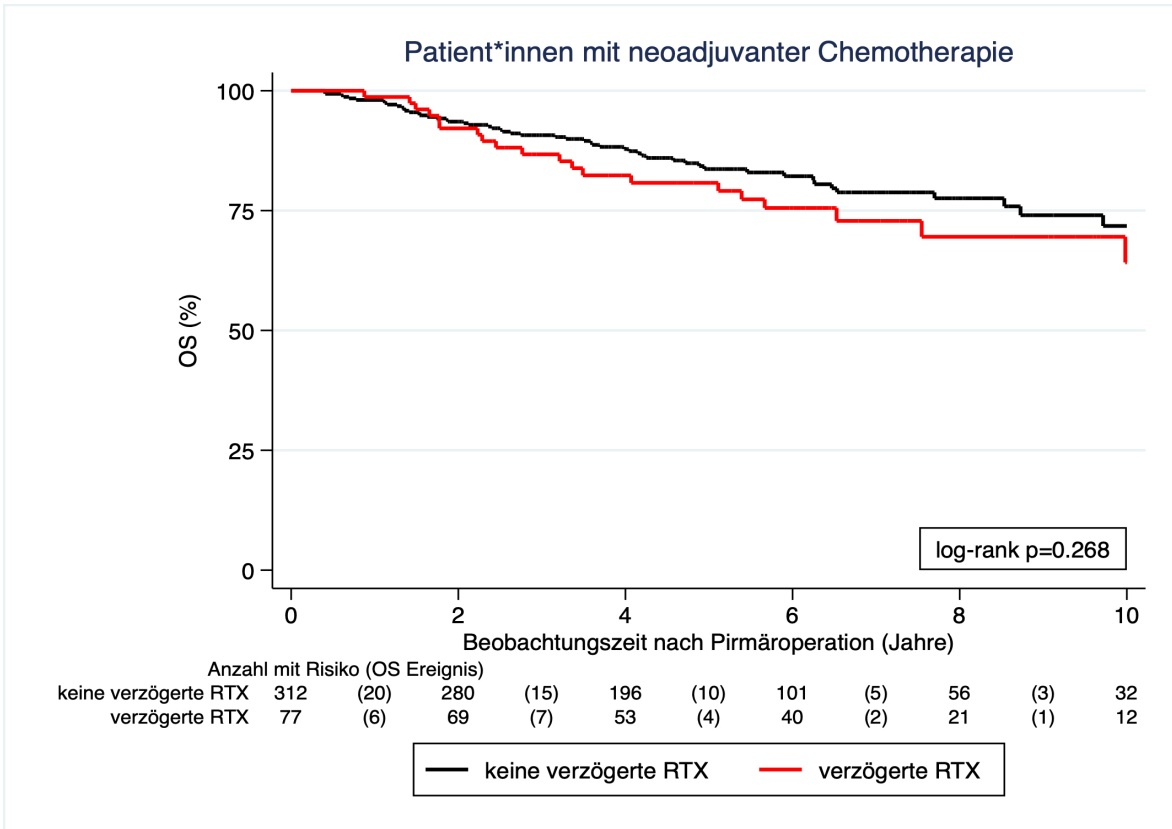


Abbildung 11: Vergleich Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit neoadjuvanter Chemotherapie

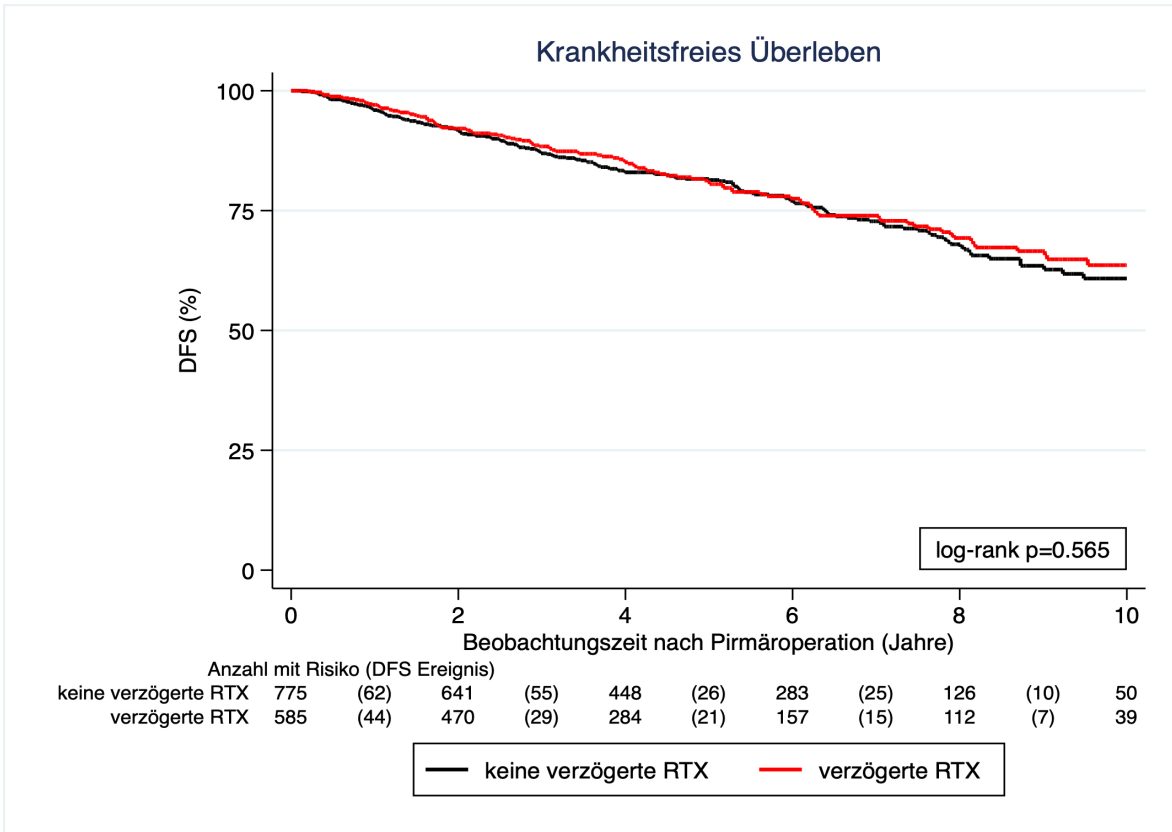


Abbildung 12: Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Gesamtkohorte

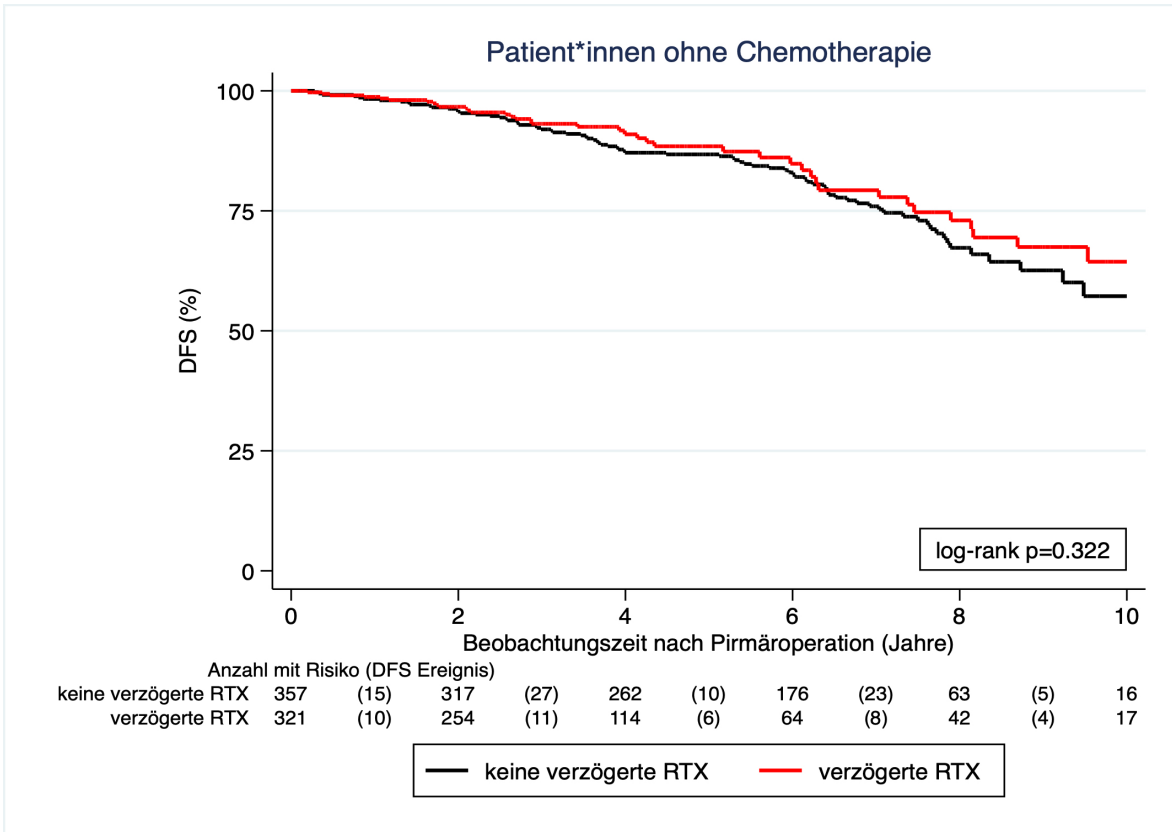


Abbildung 13: Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen ohne Chemotherapie

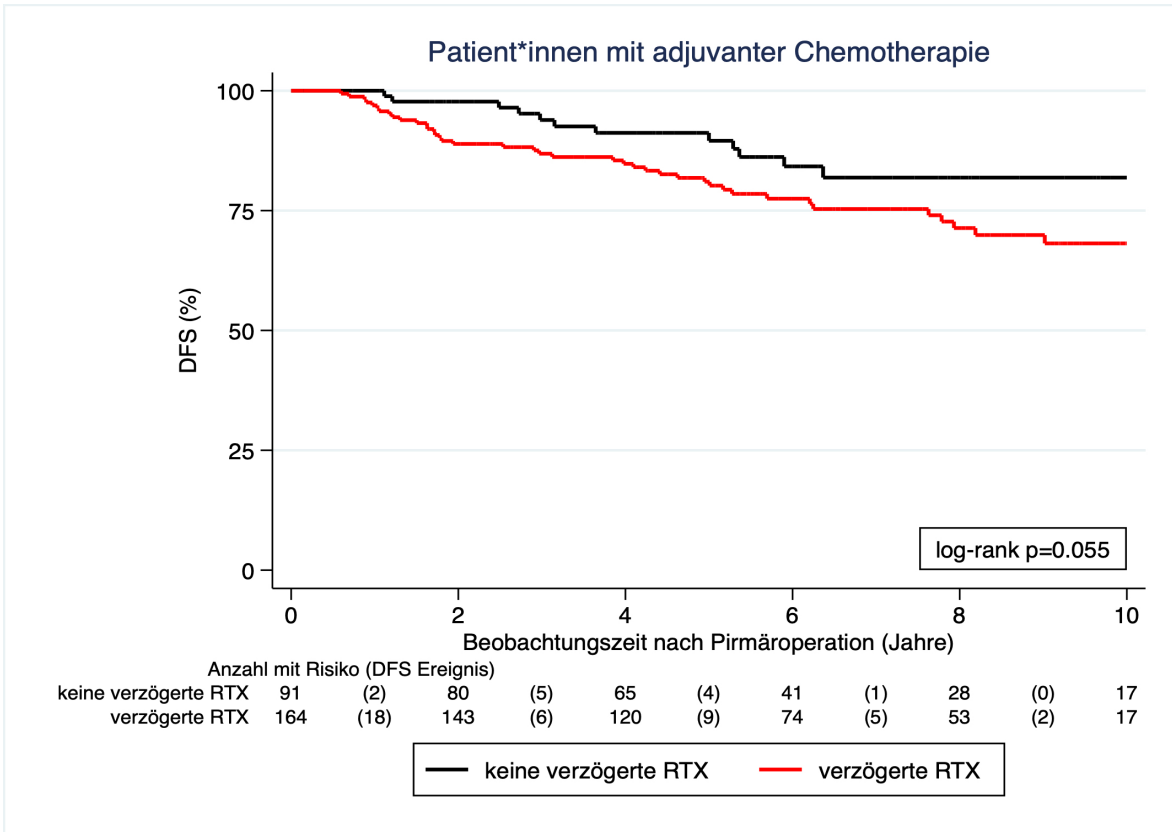


Abbildung 14: Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie

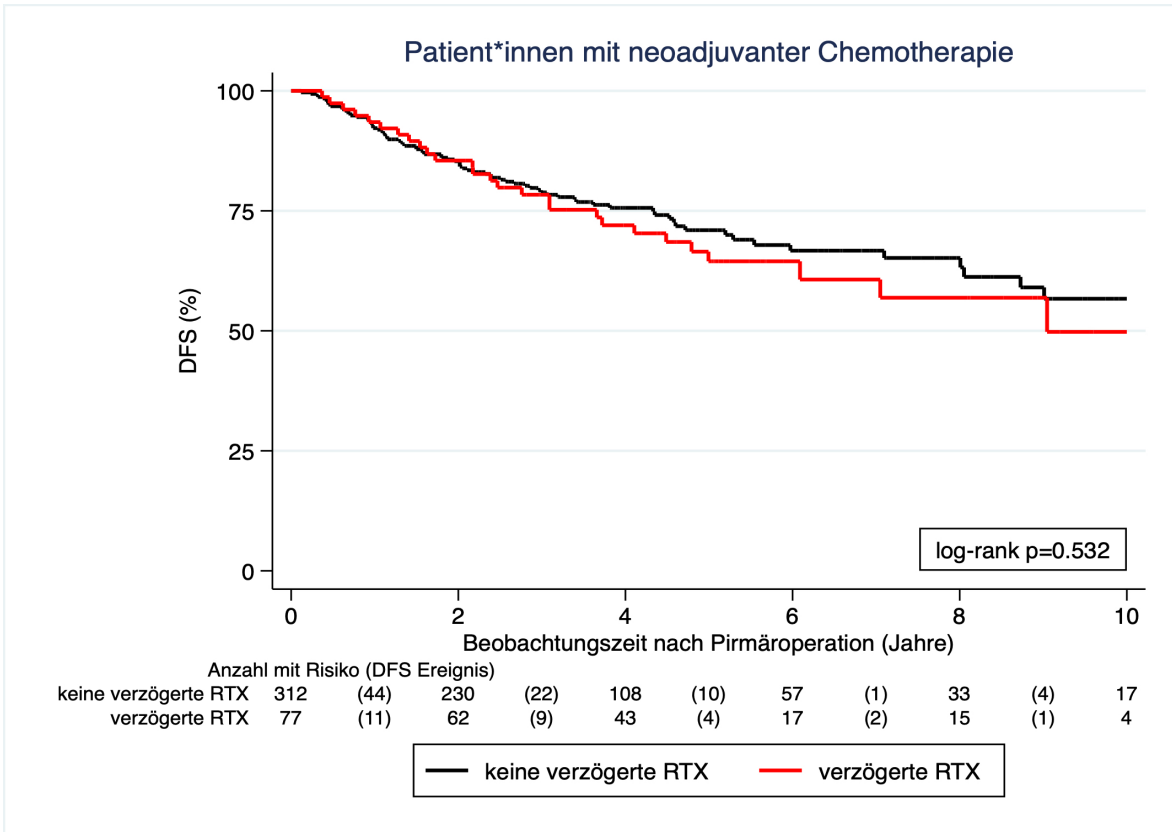


Abbildung 15: Vergleich krankheitsfreies Überleben (DFS) bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe PatientInnen mit neoadjuvanter Chemotherapie

3.5 Competing Risk Analysen

Es erfolgte eine Analyse des Gesamtrezidivrisikos, das sich aus den DFS-Events Auftreten von Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen zusammensetzt. In diesen Competing Risk Analysen wurde der Tod (unabhängig von der Todesursache) als Competing Event betrachtet. Es zeigten sich in der Gesamtkohorte ein 5-Jahres-Gesamtrezidivrisiko von 12,6% (95% CI: 10,70-14,71%) und ein 10-Jahres-Gesamtrezidivrisiko von 20,6% (95% CI: 17,25-24,11%).

Bei der Untersuchung der Assoziation zwischen Delay und Gesamtrezidivrisiko, zeigte sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Zusammenhang (Gray's $p=0,580$) (siehe Abbildung 16). Auch in der Subgruppe der Nicht-Chemotherapierten (Gray's $p=0,548$) sowie der neoadjuvant Therapierten (Gray's $p=0,362$) war ein solcher nicht festzustellen (siehe Abbildung 17, 18). Die PatientInnen aber, die nach adjuvanter Chemotherapie zeitverzögert strahlentherapiert wurden, hatten im Vergleich zu den leitlinienkonform therapierten eine signifikante höhere Gesamtrezidivrate (Gray's $p=0,034$) (siehe Abbildung 19).

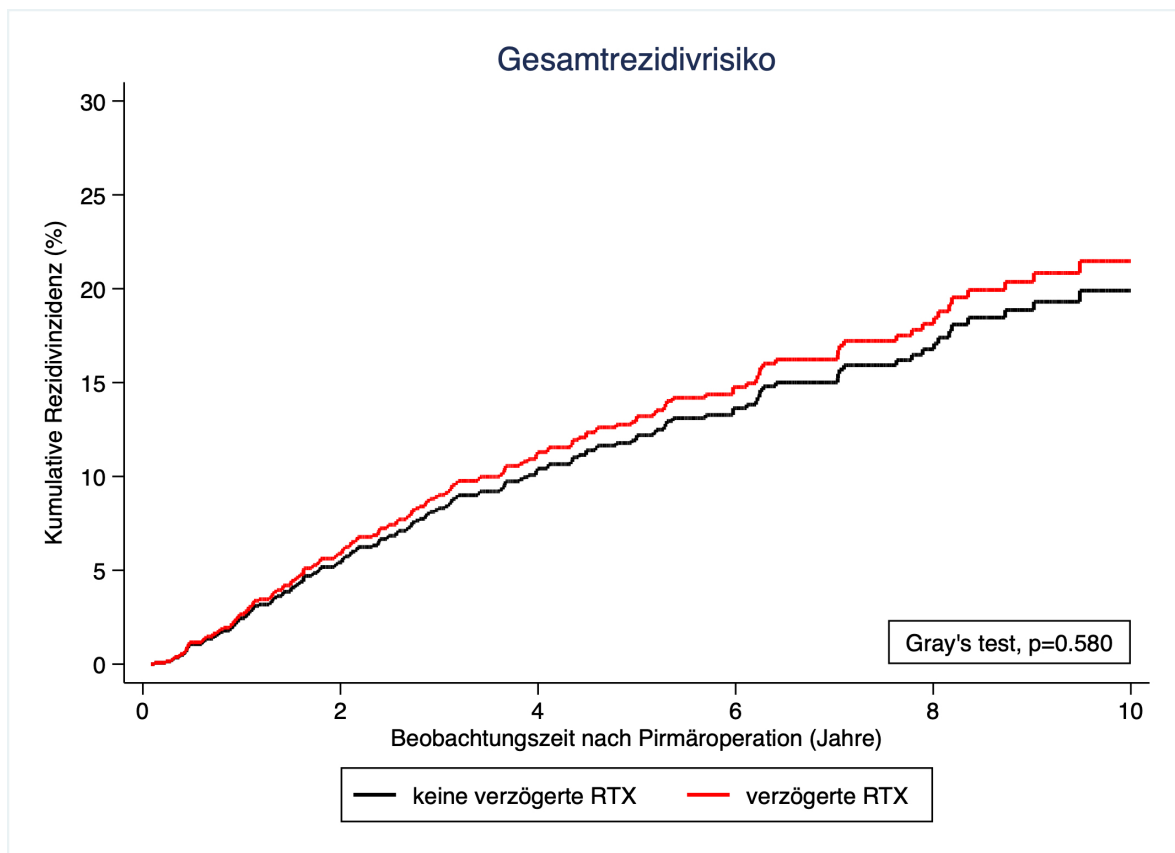


Abbildung 16: Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTX mit Kaplan-Meier Schätzer: Gesamtkohorte

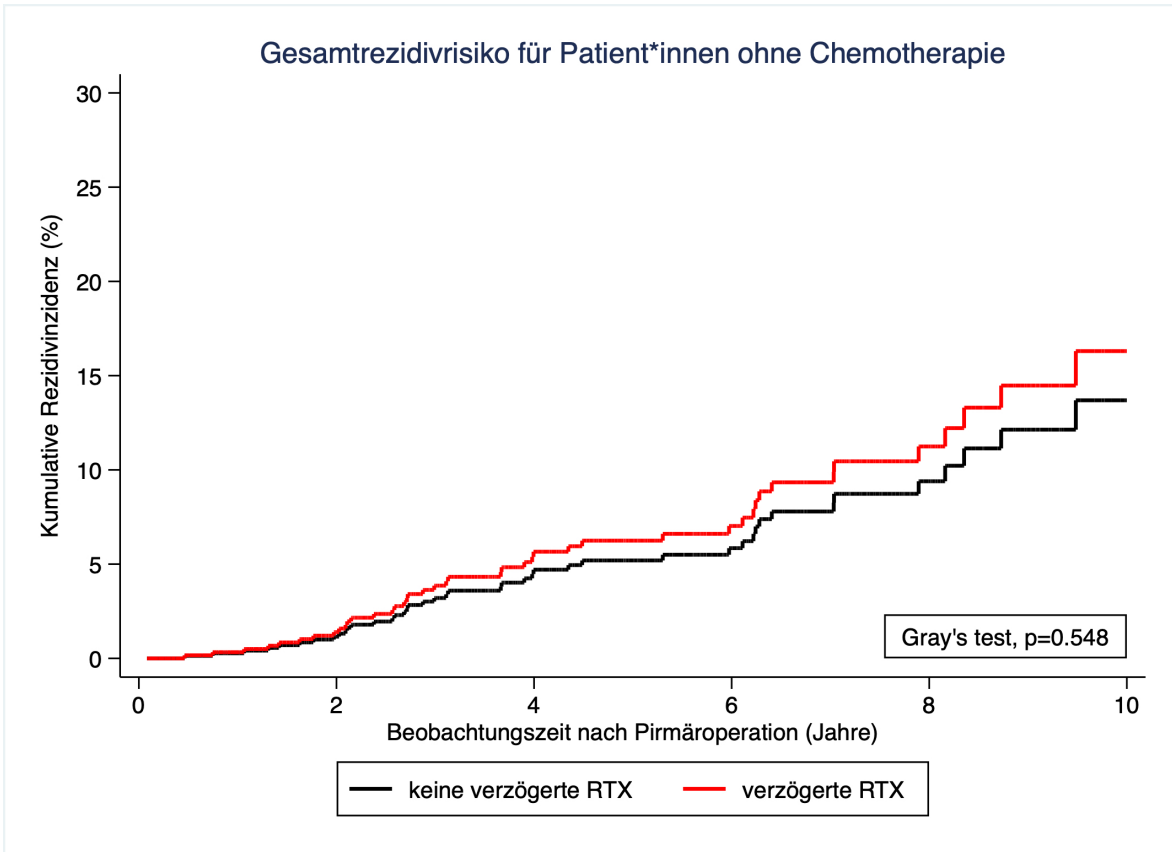


Abbildung 17: Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe ohne Chemotherapie

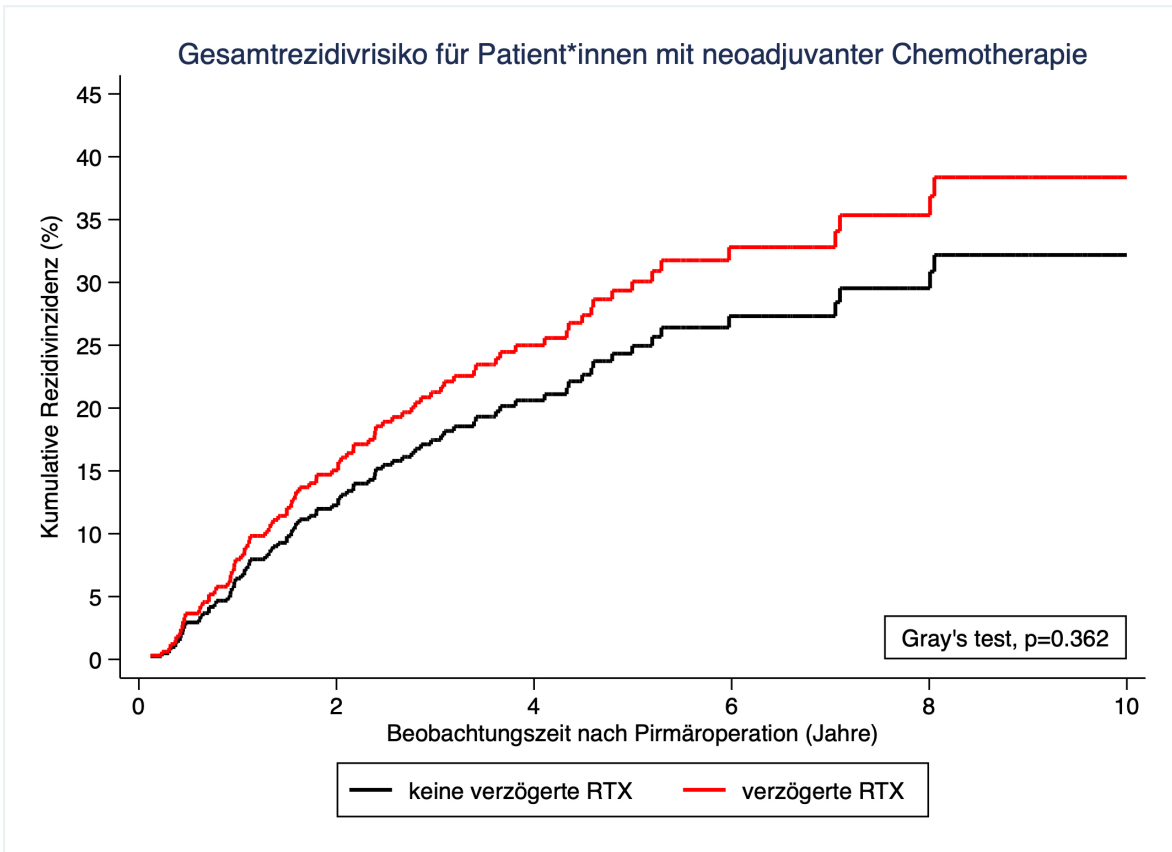


Abbildung 18: Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTx mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie

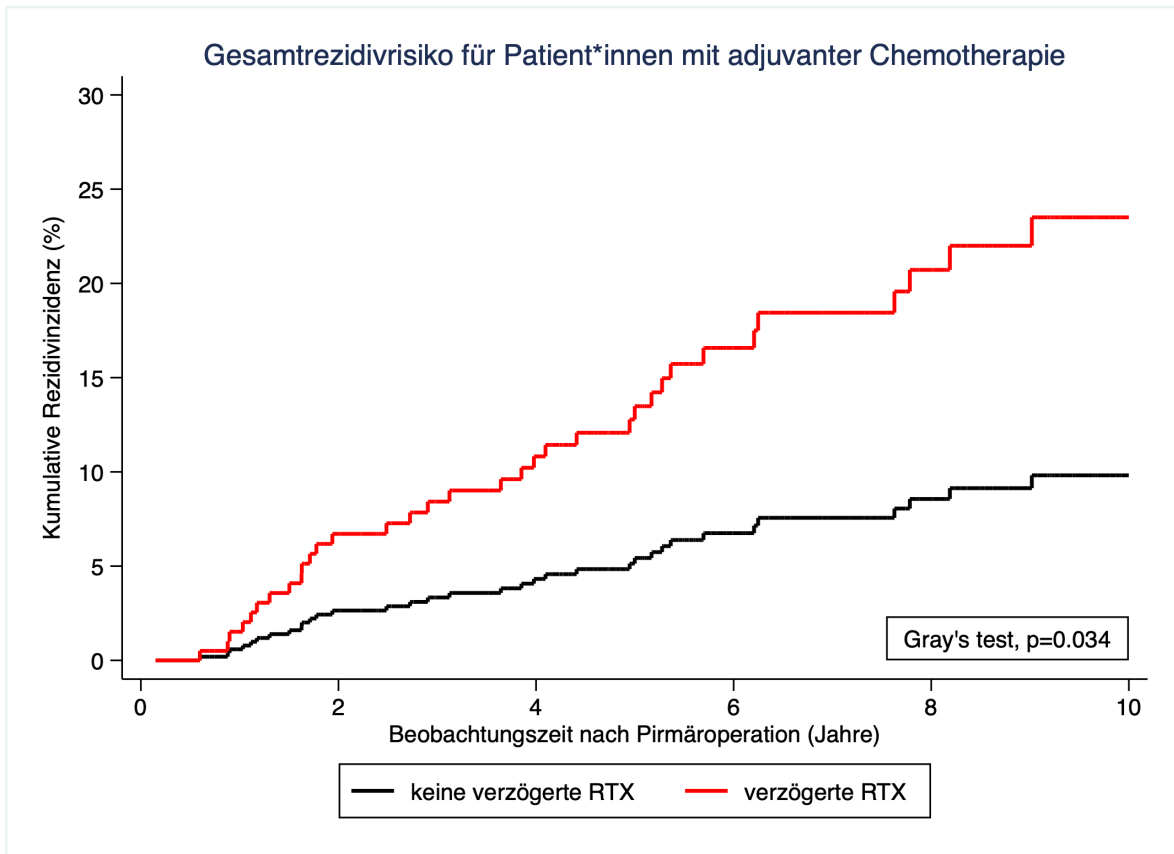


Abbildung 19: Vergleich Gesamtrezidivrisiko bei PatientInnen mit und ohne verzögerte RTX mit Kaplan-Meier Schätzer: Subgruppe mit adjuvanter Chemotherapie

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse und Beantwortung der Forschungsfrage

Das Ziel der Studie bestand in erster Linie darin, zu evaluieren, wie häufig Verzögerungen im Beginn einer Strahlentherapie bei PatientInnen mit kurativer Therapie eines Mammakarzinoms auftreten und inwieweit sich diese auf das Outcome auswirken. Darüber hinaus wurde untersucht, welche Parameter innerhalb der Studienpopulation als positive Prädiktoren für das Auftreten eines Delays fungieren.

Der primäre Endpunkt der retrospektiven Analyse war die Schätzung des Anteils von PatientInnen mit leitlinienkonformem Bestrahlungsbeginn. Dabei zeigte sich, dass 43,0% (95% CI: 40,3-45,7%) der Gesamtkohorte verzögert bestrahlt worden waren. In der Gruppe der zusätzlich adjuvant mit Chemotherapie Behandelten fiel der Anteil mit 64,3% deutlich höher aus, während es bei diejenigen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, in lediglich 19,8% der Fälle zu Verzögerungen im Beginn der Strahlentherapie kam. Ko-sekundäre Endpunkte der Studie waren OS, DFS und Rezidivrisiko. Für OS und DFS ließen sich weder in der Gesamtpopulation noch in den einzelnen Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen leitlinienkonform und verzögert radiotherapierten PatientInnen feststellen. An diesem Punkt ist jedoch festzuhalten, dass in der Subgruppe der adjuvant Chemotherapierten sowohl OS (log-rank $p=0,055$) als auch DFS (log-rank $p=0,055$) bei den PatientInnen mit Delay um so viel geringer waren, dass ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ nur knapp nicht erreicht wurde. Diese Tendenz zeigte sich auch bei der Untersuchung des Gesamtrezidivrisikos, bei der die verzögert Bestrahlten in der Gruppe der adjuvant Chemotherapierten eine signifikant höhere kumulative Rezidivinzidenz aufwiesen (Gray's $p=0,034$). In den übrigen Gruppen ergab sich dahingehend keine Signifikanz.

Zusätzlich wurde mithilfe einer logistischen Regression bestimmt, welche Variablen mit dem Auftreten eines Delays assoziiert waren. Innerhalb der univariablen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass HR positive/HER2 negative Tumoren im Vergleich zu HER2 positiven Tumoren,

G1-Tumoren im Vergleich zu höhergradigen Tumoren, T1-Tumoren im Vergleich zu größeren Tumoren, ein negativer LK-Status im Vergleich zu einem positiven LK-Status sowie eine SLNB anstelle einer ALND signifikant häufiger mit einer verzögerten Radiotherapie in Verbindung standen. Da all diese Parameter im Allgemeinen als prognostisch günstig gewertet werden können, stellt sich die Frage, ob die Zeitverzögerung der Strahlentherapie mit dem Grad der Malignität des Tumors in Verbindung steht. In der multivariablen Regressionsanalyse konnten nur T1-Tumore sowie G1-Tumore als statistisch signifikante positive Prädiktoren für einen Delay identifiziert werden.

Somit lässt sich die eingangs gestellte Forschungsfrage wie folgt beantworten: Verzögerungen im Beginn der Bestrahlung bei PatientInnen mit kurativer Therapie eines Mammakarzinoms treten häufig auf, insbesondere in der Subgruppe derjenigen, die zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Genau in dieser Gruppe lässt sich in Hinblick auf das Rezidivrisiko ein signifikant schlechteres Outcome feststellen, wenn die Radiotherapie verzögert erfolgt.

4.2 Vergleichsliteratur

Die Frage nach der optimalen zeitlichen Abfolge von Operation, adjuvanter Chemotherapie und Radiotherapie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Die Formulierung eindeutiger Empfehlungen für die Praxis erscheint insofern schwierig, als die Studienlage zum Zusammenhang zwischen zeitlicher Verzögerung der Bestrahlung und Einbußen im Outcome noch unzureichend ist.

In der von uns durchgeführten Studie, wurden die von der Interdisziplinären S3-Leitlinie vorgeschlagenen Grenzwerte für die Definition des Delays herangezogen. [11] Eine alleinige Radiotherapie sollte demnach innerhalb von 8 Wochen postoperativ eingeleitet werden. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen verschiedener Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen einem zunehmenden Zeitintervall zwischen Operation und Bestrahlung und dem Auftreten von Lokalrezidiven herstellen konnten. [63, 64] In der Studie von Huang et al. wurde dafür ein Grenzwert von 8 Wochen herangezogen. [63] Dem gegenüber gehen Chen et al. davon aus, dass sich jede Verzögerung negativ auf das Outcome auswirkt, sodass sie für eine möglichst unmittelbar postoperativ stattfindende Radiotherapie plädieren. [64]

Für PatientInnen mit neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender adjuvanter Bestrahlung existieren in der Literatur keine expliziten Empfehlungen für den postoperativen Bestrahlungsbeginn, sodass in der von uns durchgeführten Studie die 8-Wochen-Frist in Analogie zu den Nicht-Chemotherapierten übernommen wurde.

Sind sowohl adjuvante Chemotherapie als auch Bestrahlung geplant, sollten diese sequentiell erfolgen, wobei sich die Abfolge der Therapien nach dem dominierenden individuellen Risiko richtet. Bei höherer Wahrscheinlichkeit systemischer Absiedelungen wird mit der Chemotherapie begonnen, steht das lokoregionäre Rezidivrisiko im Vordergrund, sollte die Radiatio als erstes erfolgen. [11] In der Praxis hat sich die Abfolge von Chemotherapie und anschließender Strahlentherapie etabliert. Verschiedene Studien konnten allerdings belegen, dass keine Abfolge der anderen prinzipiell überlegen ist. [40] Zwischen den beiden Therapien sollten laut S3-Leitlinien nicht mehr als 4 Wochen liegen. Dieser Grenzwert wurde auch in unserer Studie für die Definition eines Delays bei PatientInnen mit vorangehender adjuvanter Chemotherapie herangezogen. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die aktuelle Datenlage keine Aussage über die Bedeutung dieses Grenzwerts zulässt. Die Mehrheit der Studien widmet sich viel eher der Frage, wie lange das Intervall zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie sein darf, sofern in der Zwischenzeit eine adjuvante Chemotherapie erfolgt. Dies spielt eine entscheidende Rolle, da viele Chemotherapie-Regimes mehrere Monate in Anspruch nehmen, in denen die lokoregionäre Rezidivprophylaxe im Sinne einer Bestrahlung hintan gestellt wird. In den S3-Leitlinien finden sich keine exakten Empfehlungen, es wird lediglich erwähnt, dass auch bei Verzögerungen der Radiatio von 6 Monaten postoperativ keine schlechten Therapieergebnisse zu erwarten sind, falls in dieser Zeit eine adjuvante Chemotherapie stattfindet. [11] In den Onkopedia-Leitlinien wird ein konkreter Grenzwert von maximal 7 Monaten bis zum Beginn der Strahlentherapie vorgeschlagen. [14] Dieser basiert auf den Ergebnissen des Cochrane Reviews von Hickey et al., in dem gezeigt werden konnte, dass die Sequenz von Chemotherapie und Radiotherapie in Bezug auf Lokalrezidive und OS keine Bedeutung hat, sofern die Bestrahlung innerhalb von 7 Monaten postoperativ begonnen wird. [40] PatientInnen mit längeren Verzögerungen wurden in der Studie allerdings nicht inkludiert, sodass über eine potentielle Gleichwertigkeit auch bei Intervallen von >7 Monaten nicht ausgeschlossen ist. Die Studie von Bellon et al. beschäftigte sich mit derselben Fragestellung und kam zu dem Ergebnis, dass eine Verzögerung der Radiotherapie um 12 Wochen zugunsten einer vorangehenden adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur

sofortigen Radiotherapie mit keinen Einschränkungen im Outcome einhergeht. [65] Auch Bleicher et al. konnten in ihrer Publikation aufzeigen, dass sich Verzögerungen des Bestrahlungsbeginns von bis zu einem Jahr nach Diagnose nicht negativ auswirken, sofern in der Zwischenzeit eine adjuvante Chemotherapie stattfindet. [39]

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass postoperative Verzögerungen einer alleinigen Bestrahlung mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind, als solche die aus einer zwischenzeitlich stattfindenden Chemotherapie resultieren. Welche Rolle das Zeitintervall zwischen den beiden adjuvanten Therapien spielt, ist in der existenten Literatur noch nicht erforscht. Unsere Studiendaten legen nahe, dass eine möglichst kurze Therapiepause von Vorteil sein könnte.

4.3 Limitationen

Zu den Limitationen unserer retrospektiven Kohortenstudie zählt, dass die PatientInnen nicht randomisiert wurden, sodass ein Confounding nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem wurde bei den PatientInnen mit Chemotherapie deren Dauer nicht in die Auswertung miteinbezogen. Der Einfluss von postoperativ stark verzögert eingeleiteten Strahlentherapien aufgrund lange andauernder Chemotherapie-Regimes lässt sich nicht beurteilen, da diese in unserer Studie nicht zwingend als „delayed“ eingestuft wurden. Weiters ist davon auszugehen, dass die PatientInnen der 3 untersuchten Gruppen ganz unabhängig von der Radiotherapie unterschiedliche Prognosen hatten. So ist anzunehmen, dass die neoadjuvant Chemotherapierten unter prognostisch ungünstigeren Tumoren litten, als diejenigen, die keinerlei Chemotherapie unterzogen wurden. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse legen außerdem nahe, dass ein Delay vorzugsweise bei PatientInnen mit weniger aggressiven Karzinomen auftritt. Eine solche Vorselektion auf Basis des Malignitätsgrads, hat zur Folge, dass die Gruppen mit und ohne Delay hinsichtlich ihres Patientenkollektivs in ihrer Vergleichbarkeit eingeschränkt sind. Die Tatsache, dass rein aufgrund der Tumorbiologie in der Gruppe mit Delay ein besseres Outcome zu erwarten wäre, dieses tatsächlich jedoch schlechter ausfiel, könnte für einen verstärkten Effekt des Delays sprechen.

4.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei PatientInnen mit Mammakarzinom, die einer Operation mit anschließender adjuvanter Chemotherapie unterzogen wurden, sehr häufig ein

Delay der Strahlentherapie auftritt. Die Zeitverzögerung führt in eben dieser PatientInnengruppe zu einem signifikant schlechteren Outcome in Hinblick auf das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Bei den PatientInnen mit alleiniger Operation oder neoadjuvanter Chemotherapie und Operation konnte ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden.

Bei den Autoren verschiedener Studien, die sich mit der Frage nach dem idealen zeitlichen Zusammenhang zwischen Operation und adjuvanter Strahlentherapie beschäftigen, herrscht Konsens darüber, dass der Abstand so kurz wie möglich gehalten werden sollte. Für das zwischen adjuvanter Chemo- und Radiotherapie einzuhaltende Zeitintervall finden sich in der Literatur jedoch keine auf Studiendaten basierenden Empfehlungen. Bisher wurde vielmehr der Frage nachgegangen, wie lange das Intervall zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie sein darf, sofern in der Zwischenzeit eine adjuvante Chemotherapie erfolgt. Die von uns durchgeführte Studie lässt vermuten, dass sich eine möglichst kurze Therapiepause vorteilhaft auf das Outcome auswirkt. Weitere Untersuchungen zur Verifizierung oder Widerlegung dieser Beobachtung könnten zu einer Spezifizierung der therapeutischen Leitlinien und damit einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Mammakarzinom beitragen.

Literatur

- [1] STATISTIK AUSTRIA. *Krebserkrankungen in Österreich 2020*. 2020. URL: <http://www.statistik.at> (besucht am 15. 11. 2020).
- [2] C. P. Wild, E. Weiderpass und B. W. Stewart. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. URL: <http://publications.iarc.fr/586> (besucht am 19. 11. 2020).
- [3] F. Anderhuber, F. Pera und J. Streicher. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19. Auflage. Berlin Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2012, S. 147–150.
- [4] R. Lüllmann-Rauch und E. Asan. *Taschenlehrbuch Histologie*. 6. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2019, S. 656–662.
- [5] M. Kaufmann, S.-D. Costa und A. Scharl. *Die Gynäkologie*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013, S. 627–697.
- [6] American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Atlanta, 2019. URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures> (besucht am 20. 11. 2020).
- [7] Z. Momenimovahed und H. Salehiniya. "Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world". *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 11:151–164, 2019. DOI: [10.2147/BCTT.S176070](https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070).
- [8] H. Moch, G. Höfler und H. Kreipe. *Pathologie - Das Lehrbuch*. 6. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 2019, S. 833–842.
- [9] T. Weyerstahl und S. Manfred. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2013, S. 333–375.
- [10] H. Y. Wen und E. Brogi. "Lobular Carcinoma In Situ". *Surgical pathology clinics*, 11(1):123–145, 2018. DOI: [10.1016/j.path.2017.09.009](https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009).
- [11] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakar-*

zinoms. Version 4.3. 2020. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (besucht am 07. 11. 2020).

- [12] C. W. Elston und I. O. Ellis. "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up". *Histopathology*, 19(5):403–410, 1991. DOI: [10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x).
- [13] W. Chen et al. "Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis". *NPJ precision oncology*, 2(1):4, 2018. DOI: [10.1038/s41698-018-0047-0](https://doi.org/10.1038/s41698-018-0047-0).
- [14] B. Wörmann et al. *Onkopedia Leitlinien*. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau> (besucht am 02. 12. 2020).
- [15] E. Petru et al. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, S. 1–29.
- [16] G. M. Oliveira et al. "Breast carcinoma en Cuirasse - Case report". *An Bras Dermatol.*, 88(4):608–610, 2013. DOI: [10.1590/abd1806-4841.20131926](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131926).
- [17] C. L. Carter, C. Allen und D. E. Henson. "Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases". *Cancer*, 63(1):181–187, 1989. DOI: [10.1002/1097-0142\(19890101\)63:1<181::aid-cnrcr2820630129>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cnrcr2820630129>3.0.co;2-h).
- [18] H. Høst und E. Lund. "Age as a prognostic factor in breast cancer". *Cancer*, 57(11):2217–2221, 1986. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19860601\)57:11<2217::AID-CNCR2820571124>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860601)57:11<2217::AID-CNCR2820571124>3.0.CO;2-T).
- [19] J. Brandt et al. "Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study". *World journal of surgical oncology*, 13(33), 2015. DOI: [10.1186/s12957-014-0429-x](https://doi.org/10.1186/s12957-014-0429-x).
- [20] W. L. Donegan. "Tumor-related prognostic factors for breast cancer". *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 47(1):28–51, 1997. DOI: [10.3322/canjclin.47.1.28](https://doi.org/10.3322/canjclin.47.1.28).
- [21] E. A. Rakha et al. "Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade". *Breast Cancer Res.*, 12(4):207, 2010. DOI: [10.1186/bcr2607](https://doi.org/10.1186/bcr2607).
- [22] M. B. Amin et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. American College of Surgeons. 2017, 589–633. DOI: [10.1007/978-3-319-40618-3_48](https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_48).

- [23] S. A. Albagoush und F. Limaiem. *HER2*. In: StatPearls [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537134/> (besucht am 07. 12. 2020).
- [24] S. J. Schnitt. "Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy". *Modern pathology*, 23(2):60–64, 2010. DOI: [10.1038/modpathol.2010.33](https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.33).
- [25] T. A. Moo et al. "Overview of Breast Cancer Therapy". *PET clinics*, 13(3):339–354, 2018. DOI: [10.1016/j.cpet.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006).
- [26] E. S. McDonald et al. "Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer". *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 57(1):9–16, 2016. DOI: [10.2967/jnumed.115.157834](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157834).
- [27] K. L. Maughan, M. A. Lutterbie und P. S. Ham. "Treatment of breast cancer". *American family physician*, 81(11):1339–1346, 2010.
- [28] V. Galimberti et al. "Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications". *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 34(1):82–84, 2017. DOI: [10.1016/j.breast.2017.06.034](https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.034).
- [29] P. Dubsy. "Die Chirurgie der axillären Lymphknoten bei frühem Mammakarzinom". *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*, 16(5):6–9, 2018.
- [30] E. J. Ban et al. "How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer?" *Journal of breast cancer*, 14(4):296–300, 2011. DOI: [10.4048/jbc.2011.14.4.296](https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.4.296).
- [31] F. Andre et al. "Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update—Integration of Results From TAILORx". *Journal of Clinical Oncology*, 37(22):1956–1964, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00945](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00945).
- [32] J. A. Sparano et al. "Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer". *New England Journal of Medicine*, 379(2):111–121, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710).
- [33] S. Warriar et al. "An Update in Breast Cancer Screening and Management". *Women's Health*, 12(2):229–239, 2016. DOI: [10.2217/whe.15.105](https://doi.org/10.2217/whe.15.105).

- [34] O. Pagani et al. "Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer". *New England Journal of Medicine*, 371(2):107–118, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037).
- [35] L.-T. Yao et al. "Neoadjuvant endocrine therapy: A potential strategy for ER-positive breast cancer". *World journal of clinical cases*, 7(15):1937–1953, 2019. DOI: [10.12998/wjcc.v7.i15.1937](https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i15.1937).
- [36] I. J. Dahabreh et al. "Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *The Oncologist*, 13(6):620–630, 2008. DOI: [10.1634/theoncologist.2008-0001](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0001).
- [37] L. Gianni, T. Pienkowski und Y. Im. "Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial". *Lancet Oncol.*, 13(1):25–32, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
- [38] N. Mohan et al. "Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers". *Antibody therapeutics*, 1(1):13–17, 2018. DOI: [10.1093/abt/tby003](https://doi.org/10.1093/abt/tby003).
- [39] R. Bleicher. "Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment". *Annals of surgical oncology*, 25(10):2829–2838, 2018. DOI: [10.1245/s10434-018-6615-2](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6615-2).
- [40] B. E. Hickey, D. P. Francis und M. Lehman. "Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer". *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), 2013. Art. No.: CD005212. DOI: [10.1002/14651858.CD005212.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005212.pub3).
- [41] J. R. Bellon et al. *Radiation Therapy Techniques and Treatment Planning for Breast Cancer*. Springer-Verlag, 2016, S. 3–15.
- [42] K.-A. Kreuzer und J. Beyer. *Hämatologie und Onkologie - Fallorientierte Darstellung - rationale Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2016, S. 153–159.
- [43] M. Wannemacher, J. Debus und F. Wenz. *Strahlentherapie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013, S. 4–97, 271–284, 519–550.
- [44] F. Sedlmayer et al. "DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer". *Strahlentherapie und Onkologie*, 189(10):825–833, 2013. DOI: [10.1007/s00066-013-0437-8](https://doi.org/10.1007/s00066-013-0437-8).
- [45] R. Baskar et al. "Cancer and radiation therapy: current advances and future directions". *Int J Med Sci*, 9(3):193–199, 2012. DOI: [10.7150/ijms.3635](https://doi.org/10.7150/ijms.3635).

- [46] A. Gupta, N. Ohri und B. G. Haffty. "Hypofractionated radiation treatment in the management of breast cancer". *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(8):793–803, 2018. DOI: [10.1080/14737140.2018.1489245](https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489245).
- [47] I. Kindts et al. "Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery". *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), 2017. Art. No.: CD011987. DOI: [10.1002/14651858.CD011987.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011987.pub2).
- [48] J. Dunst, C. Petersen und N. Maass. "Adjuvante Strahlentherapie beim Mammakarzinom". *Der Gynäkologe*, 52(12):896–901, 2019. DOI: [10.1007/s00129-019-04532-y](https://doi.org/10.1007/s00129-019-04532-y).
- [49] R. Souchon, W. Budach und J. Dunst. "Strahlentherapie". *Der Gynäkologe*, 45(6):448–452, 2012. DOI: [10.1007/s00129-011-2918-0](https://doi.org/10.1007/s00129-011-2918-0).
- [50] S. Darby et al. "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials". *Lancet (London, England)*, 378(9804):1707–1716, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
- [51] P. McGale et al. "Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials". *Lancet (London, England)*, 383(9935):2127–2135, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- [52] A. Recht et al. "Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update". *Annals of surgical oncology*, 24(1):38–51, 2017. DOI: [10.1245/s10434-016-5558-8](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5558-8).
- [53] C. W. Swanick und B. D. Smith. "Indications for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a review of the evidence and recommendations for clinical practice". *Chinese Clinical Oncology*, 5(3):38, 2016. DOI: [10.21037/cco.2016.03.15](https://doi.org/10.21037/cco.2016.03.15).
- [54] M. L. Sautter-Bihl und F. Sedlmayer. "Radiotherapy of the Lymphatic Pathways in Early Breast Cancer". *Breast care (Basel, Switzerland)*, 10(4):254–258, 2015. DOI: [10.1159/000438662](https://doi.org/10.1159/000438662).
- [55] F. Cardoso et al. "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of oncology*, 30(8):1194–1220, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz173](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173).

- [56] W. Harms et al. "DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences". *Strahlentherapie und Onkologie*, 192(4):199–208, 2016. DOI: [10.1007/s00066-015-0939-7](https://doi.org/10.1007/s00066-015-0939-7).
- [57] S. Maluta und M. W. Kolff. "Role of Hyperthermia in Breast Cancer Locoregional Recurrence: A Review". *Breast care (Basel, Switzerland)*, 10(6):408–412, 2015. DOI: [10.1159/000440792](https://doi.org/10.1159/000440792).
- [58] R. Souchon et al. "DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC)". *Strahlentherapie und Onkologie*, 185(7):417–424, 2009. DOI: [10.1007/s00066-009-2044-2](https://doi.org/10.1007/s00066-009-2044-2).
- [59] P. Feyer et al. "DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis". *Strahlentherapie und Onkologie*, 186(2):63–69, 2010. DOI: [10.1007/s00066-010-2100-y](https://doi.org/10.1007/s00066-010-2100-y).
- [60] D. De Ruyscher et al. "Radiotherapy toxicity". *Nature reviews. Disease primers*, 5(1):13, 2019. DOI: [10.1038/s41572-019-0064-5](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5).
- [61] P. Harris et al. "Research Electronic Data Capture (REDCap)—A metadata driven methodology and workflow process for providing translational research informatic support". *Biomed Inform*, 42(2):377–381, 2009. DOI: [10.1016/j.jbi.2008.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010).
- [62] M. Schemper und T. Smith. "A note on quantifying follow-up in studies of failure time". *Controlled clinical trials*, 17(4):343–346, 1996. DOI: [10.1016/0197-2456\(96\)00075-x](https://doi.org/10.1016/0197-2456(96)00075-x).
- [63] J. Huang et al. "Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review". *Journal of Clinical Oncology*, 21(3):555–563, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.04.171](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.171).
- [64] Z. Chen et al. "The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature". *Radiotherapy and oncology*, 78(1):3–16, 2008. DOI: [10.1016/j.radonc.2007.11.016](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.016).
- [65] J. R. Bellon et al. "Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial". *Journal of Clinical Oncology*, 23(9):1934–1940, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.032](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.032).