

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. L. Kiesel-**

**Die bilaterale Reduktionsmastektomie in der Therapie des
Mammakarzinoms: 14 Jahre follow-up**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae**

der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**vorgelegt von Uta Schepers, geb. Mahlmann
aus Werne**

2008

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

- 1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. P. Wülfing**
- 2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. V. Bullmann**

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Kiesel-

Referent: Priv.-Doz. Dr. P. Wülfing
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. V. Bullmann

ZUSAMMENFASSUNG

Die bilaterale Reduktionsmastektomie in der Therapie des Mammakarzinoms: 14 Jahre follow-up

Schepers, Uta

Einleitung: Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Analyse des onkologischen follow-ups und der kosmetischen Ergebnisse von Brustkrebspatientinnen, die mittels bilateraler Reduktionsmastektomie nach *F.K. Beller* therapiert worden sind.

Material und Methoden: Es wurden die Daten von 130 Brustkrebspatientinnen, die zwischen 1984-1988 an der Universitätsfrauenklinik Münster durch bilaterale Reduktionsmastektomie und postoperative Radiotherapie therapiert wurden, erhoben und bezüglich onkologischer und kosmetischer Resultate ausgewertet. Für den Vergleich des Gesamtüberlebens wurden 218 Patientinnen, die im gleichen Zeitraum einer radikalen Mastektomie in anderen Einrichtungen unterzogen wurden, ausgewählt. Das mediane Follow-up betrug 14,6 bzw. 14,1 Jahre.

Ergebnisse: Das 15-Jahres-Gesamtüberleben war im Vergleich der beiden Kollektive bei Patientinnen nach radikaler Mastektomie signifikant niedriger ($p < 0,001$). Gute und günstigere Gesamtüberlebensraten zeigten sich bei den reduktionsmastektomierten Patientinnen der UICC-Stadien I und II, während bei den höheren Stadien die radikale Mastektomie überlegen war. 9,9% der Patientinnen wiesen okkulte kontralaterale Läsionen auf. 6,9% entwickelten im Verlauf ein kontralaterales Karzinom. 81,4% der Patientinnen zeigten gute kosmetische Ergebnisse. Die Zahl operativer Folgeeingriffe war erhöht.

Schlussfolgerungen: Die bilaterale Reduktionsmastektomie scheint in der Therapie kleiner Mammakarzinome nicht nur sicher zu sein, sondern hat hier auch besonders günstige kosmetische und onkologische Resultate ermöglicht, die einen Einsatz bei niedrigen Tumorstadien Mitte der 80er Jahre angemessen erscheinen lassen. Dieses Operationsverfahren kann retrospektiv als Meilenstein auf dem Weg zur brusterhaltenden Therapie beim Mammakarzinom angesehen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2008

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung	1
1.1 Die Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	1
1.2 Histopathologie.....	3
1.3 Diagnostik.....	9
1.3.1 radiologische Diagnostik	9
1.3.2 klinische Diagnostik	11
1.3.3 Stanz- und Punktionstechniken	12
1.4 Therapie.....	14
1.4.1. Die operative Therapie: Brusterhaltung versus radikale Operation	14
1.4.2 Radiotherapie.....	29
1.4.3 Adjuvante Hormon- und Chemotherapie	32
1.5 Ziel der Arbeit	40
2) Material und Methoden	41
2.1 Patienten	41
2.2 Technik der Reduktionsmastektomie	42
2.3 Radiatio.....	43
2.4 Adjuvante Therapie	43
2.7 Follow-up	43
2.8 Kontrollkollektiv	44
2.8 Datenanalyse.....	45
3) Ergebnisse	45
3.1 Pathologie	45
3.2 Histopathologie der ipsilateralen Brust	47
3.3 Histopathologie der kontralateralen Brust.....	48
3.4 Postoperative Komplikationen	49
3.5 Kosmetische Ergebnisse.....	50
3.6 Weitere operative Eingriffe der Brust nach der Reduktionsmastektomie	51
3.7 Onkologisches Follow-up.....	52
3.8 Vergleich der Behandlungsmethoden.....	53
4) Diskussion	55
5) Literaturverzeichnis.....	64
Lebenslauf	79

1) Einleitung

1.1 Die Epidemiologie des Mammakarzinoms

Mit über 1 Million Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom weltweit der häufigste maligne Tumor der Frau. Bezüglich Inzidenz und Mortalität bestehen im internationalen Vergleich weltweit erhebliche Unterschiede zugunsten der so genannten „less developed countries“. So betragen die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten der so genannten Entwicklungsländer z.B. 23,8 bzw. 10,3 gegenüber 82,5 bzw. 22,6 auf 100 000 Personen in Nordeuropa [51].

Gemäß den Schätzungen der Dachdokumentation Krebs des Robert Koch Institutes ist in Deutschland jährlich von 47 500 Brustkrebsneuerkrankungen auszugehen. Damit hat das Mammakarzinom einen Anteil von 24% an allen Krebsneuerkrankungen bei Frauen. Schätzungsweise jede 10. Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs.

Mit fortschreitendem Alter ist von einem zunehmenden Erkrankungsrisiko auszugehen. Insbesondere zwischen 30 und 50 Jahren fällt ein Altersanstieg der Inzidenzraten auf. Etwa 40% der Frauen erkranken vor dem 60. Lebensjahr. Im Vergleich zu anderen Malignomen ist das mittlere Erkrankungsalter von 60 Jahren als früh zu beurteilen.

Im Jahr 2004 verstarben 17 590 Frauen in Deutschland an Brustkrebs. Dies entspricht einem Anteil von ca. 17% an den durch Krebs verursachten Todesfällen bei Frauen. Somit ist das Mammakarzinom die bei Frauen am häufigsten zum Tode führende Krebsart.

Im Vergleich zu anderen EU-Ländern nimmt Deutschland eine mittlere Position bezüglich der Inzidenz und Mortalität ein. 1998 erkrankten beispielsweise in Dänemark ca. 115, in Großbritannien und Deutschland etwa 95 und in Spanien 67 von 100 000 Frauen an Brustkrebs.

Die Zahl der *in-situ*-Karzinome hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Dieser Anstieg dürfte auf zunehmende Früherkennungsmaßnahmen wie Mammographie-Screening-Untersuchungen zurückzuführen sein. Unklar bleibt derzeit welchen Stellenwert die Früherkennung und auch veränderte Therapiemaßnahmen im Rahmen der gesunkenen altersstandardisierten Brustkrebsmortalität in Deutschland spielen.

Während 1985 40 von 100 000 Frauen verstarben, waren es 2004 37 von 100.000 [38, 95].

Verschiedene Risikofaktoren endogener sowie exogener Natur begünstigen das Auftreten eines Mammakarzinoms.

Tabelle 1: Etablierte Risikofaktoren [5]

Risikofaktor	Relatives Risiko
Familiäre Belastung (Verwandtschaft 1. Grades)	1,4-13,6
Alter (=50 Jahre vs. <50 Jahre)	6,5
Gutartige Brusterkrankung: atypische Hyperplasie	4,0-4,4
Alter bei erster Lebendgeburt (>30 Jahre vs. <20 Jahre)	1,3-2,2
Alter bei Menopause (=55 Jahre vs. < 55 Jahre)	1,5-2,0
Familiäre Belastung (Verwandtschaft 2. Grades)	1,5-1,8
Gutartige Brusterkrankung: Biopsie (mit jedem histologischen Befund)	1,5-1,8
Alter bei Menarche (<12 Jahre vs. =14 Jahre)	1,2-1,5
Hormonersatztherapie	1,0-1,5

Bis zu 10% der Mammakarzinome in den westlichen Ländern lassen sich auf eine genetische Prädisposition zurückführen. Dabei folgt die erhöhte Empfänglichkeit für diese Erkrankung einem autosominal-dominanten Erbgang mit begrenzter Penetranz. Die Zahl der das Mammakarzinom begünstigenden Gene ist noch nicht bekannt. Eine besondere Rolle kommt den Genen BRCA 1 und BRCA 2 auf den langen Armen der Chromosomen 17 und 13 zu. Eine Studie der Deutschen Krebshilfe hat herausgefunden, dass die Wahrscheinlichkeit einer familiären BRCA-Mutation insbesondere in solchen Familien erhöht ist, in denen von drei oder mehr von Brustkrebs betroffenen Frauen, mindestens zwei prämenopausal erkrankt sind bzw. mindestens 2 weibliche Familienmitglieder sowohl an Brust- als auch Ovarialkrebs leiden. Für Trägerinnen eines mutierten BRCA1-Gens beträgt das Brustkrebs Erkrankungsrisiko bis zum Alter von 50 Jahren 45%, bis zum Alter von 75 Jahren sogar 60-85%. Eine geringere Rolle im Rahmen erblich bedingter Mammakarzinome spielen Mutationen des p53-Gens, des ATM-Gens und des PTEN-Gens [53].

1.2 Histopathologie

Die derzeit gültige histologische Einteilung des Mammakarzinoms folgt den Vorgaben der aktuellen WHO- Klassifikation [109]:

Tabelle 2: WHO-Klassifikation invasiver Mammakarzinome

Invasives duktales Karzinom, not otherwise specified (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> -gemischter Typ -pleomorphes Karzinom -Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen -Karzinom mit chorionkarzinomartigen Markmalen -Karzinom mit melanotischen Merkmalen 	
Invasives lobuläres Karzinom		
Tubuläres Karzinom		
Invasives kibriformes Karzinom		
Medulläres Karzinom und andere Muzin-reiche Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> -muzinöses Karzinom -Zystadenokarzinom -Siegelringzell-Karzinom 	
Neuroendokrine Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> -solides neuroendokrines Karzinom -atypischer Carcinoidtumor -kleinzelliges Karzinom -großzelliges neuroendokrines Karzinom 	
Invasives mikropap. Karzinom		
Apokrines Karzinom		
Metaplastische Karzinome	- rein epitheliales meta- plastisches Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> - Plattenepithelkarzinom - Adenokarzinom mit Spindelzell- Metaplasie - Adenosquamöses Karzinom - Mukoepidermoides Karzinom
	-Gemischtes epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom	
Lipidreiches Karzinom		
Sekretorisches Karzinom		
Onkozytäres Karzinom		
Adenoid-zystisches Karzinom		
Azinuszell-Karzinom		
Glykogenreiches Klarzellkarzinom		
Sebazeöses Karzinom		
Inflammatorisches Karzinom		

Dabei bezieht sich die Klassifikation auf den histologischen Phänotyp des Tumors und lässt pathogenetische Beziehungen außen vor. Neben der Beurteilung des histologischen Subtyps sind für die Therapieentscheidung auch der operativ erreichte Sicherheitsabstand, das histologische Grading (G1-3), die TNM-Kategorie (s. Kapitel „operative Therapien“), eine mögliche Multifokalität oder Multizentrität, das Vorliegen und die Ausdehnung einer assoziierten intraduktalen Tumorkomponente, peritumorale Gefäßinvasion, Hormonrezeptorstatus und der eventuelle Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa durch den Pathologen zu erfassen. Multizentrität ist nach *Faverly et al.* bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen zwei getrennten Herden anzunehmen [33]. Es ist dann davon auszugehen, dass die Läsionen im Gegensatz zur Multifokalität, welche durch mehrere Karzinomherde in einem Quadranten definiert ist, in verschiedenen Quadranten zu finden sind. Bei der Lymphangiosis carcinomatosa sind kapillare Gefäße durch Tumorkomplexe befallen. Aufgrund des spezifisch erhöhten Rezidivrisikos bei einer Lymphangiosis carcinomatosa sollte zwischen dem minimalen und ausgedehnten peritumoralen Befall unterschieden werden [56].

Nicht-invasive Karzinome

Das gemeinsame Merkmal der *in-situ*-Karzinome ist die fehlende Stromainvasion bei intakter Basalmembran. Je nach Region machen die *in-situ*-Karzinome 5-30% der Mammakarzinome aus. Das *duktale Carcinoma in situ* (DCIS) macht einem Anteil von 90-95% der *in-situ*-Morphologien aus [16].

Die WHO definiert das DCIS als neoplastische intraduktale Läsion mit erhöhter epithelialer Proliferation, subtiler bis starker zellulärer Atypie und fakultativer Tendenz zur Progression in ein invasives Karzinom [109, 33]. Es ist als präkanzeröse Läsion anerkannt und stellt unbehandelt ein 30-50%iges Risiko für ein nachfolgendes invasives Karzinom dar [35]. In 70-95% der Fälle weisen die intraduktalen Karzinome in der Mammographie Mikrokalzifikationen auf. Das DCIS ist histopathologisch und prognostisch eine heterogene Erkrankung, deren Klassifikation derzeit noch zur Diskussion steht. Eine der am häufigsten angewandten Klassifikationen zur Abschätzung des Rezidivrisikos des DCIS ist die Van-Nuys-Klassifikation, welche das

Kerngrading und das Vorliegen von Nekrosen berücksichtigt. Der 1996 entwickelte Van Nuys-Prognostische Index berücksichtigt außerdem die Größe und die Distanz zum Resektionsrand. Zu seiner Berechnung werden Score-Punkte, je nach Ausprägung oben genannter Parameter, vergeben und die Gesamtpunktzahl als Korrelat des Rezidivrisikos zur Therapieentscheidung herangezogen [90, 88]. In Bezug auf das Wachstumsmuster hat eine bereits oben genannte Studie von *Faverly et al.* gezeigt, dass das DCIS in über 90% der Fälle unizentrisch auftritt, dabei allerdings in ca. 50% der Fälle ein multifokales (selten wird 1cm Abstand zwischen den Herden überschritten), diskontinuierliches Wachstumsmuster zeigt. Der Ausschluss einer Mikroinvasion kann bei mehreren Herden erschwert sein. Insbesondere größere Läsionen bergen die Gefahr einer Mikroinvasion, wogegen ein Durchbruch der Basalmembran bei Läsionen <2,5cm nur in seltenen Fällen auftritt. Synchrone oder metachrone bilaterale Karzinome treten in 10-15% der Fälle auf, wobei es sich meistens ebenfalls um *in-situ*-Läsionen handelt [56, 98].

Ein DCIS spielt außerdem beim Morbus Paget eine große Rolle, da es dieser intraepidermalen Manifestation eines duktales Mammakarzinoms im Bereich der Mamille meistens zugrunde liegt.

In der aktuellen WHO-Klassifikation wurde der Begriff des *lobulären Carcinoma in situ* (LCIS) durch den umfassenderen Ausdruck *lobuläre Neoplasie* (LN) erweitert. Er beinhaltet das gesamte Spektrum atypischer Epithelveränderungen seitens der terminalen duktaulo-lobulären Einheiten. Das LCIS und die atypische lobuläre Hyperplasie werden unter diesem neuen Oberbegriff zusammengefasst. So erübrigt sich die schwierige Abgrenzung zwischen beiden Pathomorphologien wie bei *Rosen et al.* Beschrieben [83]. Des Weiteren versucht man der lobulären Neoplasie in ihrer Bedeutung als Indikatorläsion, im Gegensatz zur Präkanzerose mit deutlich schlechterer Prognose, gerecht zu werden [10]. Im Hinblick auf unterschiedliche Therapieansätze unterscheidet man die klassische Form, eine pleomorphe, Siegelringzell- und nekrotische Variante. Kenntnisse über die histologische Entwicklung und Inzidenz der LN beruhen derzeit allerdings noch auf den gewonnenen Daten zum LCIS.

Das lobuläre Carcinoma *in situ* ist definiert als Karzinom, das die intralobulären Duktuli einbezieht, diese durch locker aggregierte Zellen ausfüllt und erweitert ohne das Stroma zu involvieren [33]. Die besondere Problematik des LCIS bzw. der LN besteht in einer

gehäuften Multizentrität (bei 46-85%) und dem bilateralen Auftreten (30-67%). Das relative Risiko für eine Karzinomentwicklung ist durch ein LCIS gegenüber vergleichbaren Altersgruppen über 20 Jahre 5,4-12fach erhöht [56].

Invasive Karzinome

Das invasiv-duktales Karzinom ist mit 65-80% der häufigste Tumortyp unter den invasiven Karzinomen. In der Häufigkeit folgen das invasiv-lobuläre Karzinom mit 6-15%, das medulläre Karzinom mit ca. 3%, das tubuläre mit 1-15%, das muzinöse mit 1-2% und das papilläre Karzinom mit einer Häufigkeit von 1-7%. Weitere Karzinomformen treten nur mit einer Häufigkeit von weniger als 1% auf. Die Schwankungsbreite der Häufigkeitsangaben ergibt sich aus der Interpretationsvielfalt der früheren WHO-Klassifikation [56]. Der Malignitätsgrad aller histologischen Typen wird heute nach einer von *Elston und Ellis* modifizierten Form des Gradings nach *Bloom und Richardson* festgelegt. Dabei werden die Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoseraten semiquantitativ beurteilt [31]. Das Grading steht in enger Beziehung zum Lymphknotenstatus, dem Rezeptorstatus, der Frequenz von Rezidiven und Mortalität.

Im Folgenden werden die beiden häufigsten Tumorsubtypen genauer dargestellt.

Invasiv-duktales Karzinom:

Das invasiv-duktales Karzinom (IDC) wird als „*non otherwise specified*“ (NOS) bezeichnet, da es im Gegensatz zu den anderen Kategorien keine speziellen histologischen Merkmale aufweist. Es ist durch unregelmäßige, unterschiedlich breite, kohäsiv wachsende Tumorkomplexe mit unterschiedlicher glandulärer Differenzierung gekennzeichnet. Die Tumore haben einen unterschiedlichen Stromaanteil [16]. Unter therapeutischen Gesichtspunkten wird zwischen dem IDC mit vorwiegend intraduktaler Komponente und dem IDC mit extensiver intraduktaler Komponente (EIC) unterschieden. Bei Ersterem hat die intraduktale Komponente einen Anteil von mindestens 80% an der Tumorschnittfläche, bei einem invasiven Tumoranteil von 20%. Beim zweiten Subtyp beträgt der intraduktale Anteil mindestens 25% und überschreitet außerdem die Grenzen des invasiven Tumoranteils. Für das EIC konnte ein erhöhtes

Lokalrezidivrisiko nach Tumorektomie und primärer Radiotherapie festgestellt werden [56].

Das inflammatorische Karzinom stellt keinen eigenen histologischen Subtyp dar, sondern ist in der Regel ein gering differenziertes invasiv-duktales Karzinom mit auffälliger Lymphangiosis carcinomatosa.

Invasiv-lobuläres Karzinom:

Das invasiv-lobuläre Karzinom zeigt histologisch ein dissoziiertes Tumorwachstum mit einzeln liegenden Tumorzellen. Diese ordnen sich typischerweise in einer Reihe oder zirkulär um die Ausführungsgänge an [16]. Kennzeichnend sind außerdem seine Kleinzelligkeit, sein diffus infiltrierendes Wachstum und eine begleitende Desmoplasie. Verschiedene Varianten (solide, alveolär, siegelringzellig, tubulo-lobulär, pleomorph oder gemischt) haben unterschiedlichen Einfluss auf die Prognose. Das diffuse Wachstumsverhalten und das Fehlen von Kalzifikationen können dabei die Diagnosestellung durch eine Mammographie erschweren [110]. In einer Studie von H. Mersin *et al.* hat sich gezeigt, dass Patientinnen mit einem invasiv-lobulärem Karzinom im Durchschnitt nahezu 10 Jahre älter sind, als solche mit einem invasiv-duktalem Karzinom. Außerdem konnte im Vergleich beim invasiv-lobulären Karzinom ein niedrigerer Malignitätsgrad und eine niedrigere Wahrscheinlichkeit bezüglich des Befalls von Lymphgefäßen gezeigt werden [62]. Eine Bilateralität wird in verschiedenen Studien mit einer Häufigkeit von 6-19% angegeben [28, 86, 96]. Multizentrität tritt in 4,5-31% der Fälle auf [96, 86, 85, 57, 27]. Im Vergleich mit dem invasiv-duktalem Karzinom metastasiert das lobulär-invasive Karzinom weniger häufig in Lunge und Pleura, aber gehäuft in den Knochen, Gastrointestinaltrakt und die gynäkologischen Organe [86, 17].

Die Hormonrezeptorbestimmung beim invasiven Mammakarzinom ist ebenfalls fester Bestandteil der pathologischen Untersuchung aufgrund ihres prädiktiven und prognostischen Wertes. Zu seiner Bestimmung wird in den meisten Fällen eine immunhistochemische Untersuchung anhand von Paraffinmaterial durchgeführt. Die Auswertung erfolgt anhand der jeweils für den Östrogen (ER)- bzw.

Progesteronrezeptor (PR) positiven Zellkerne. Nach dem St. Gallen-Konsens von 2001 gilt ein Mammakarzinom als hormonrezeptorpositiv, wenn mehr als 10% der Zellkerne positiv für den ER und/oder PR sind und als hormonrezeptornegativ, wenn keine Kernanfärbbarkeit nachzuweisen ist. Im Spektrum von 1-10% positiver Kerne kann ein gewisser „Rest-Erfolg“ einer Hormontherapie erwartet werden [40]. Nach *Remmele und Stegner* kann außerdem durch Multiplikation des Prozentsatz positiver Kerne mit deren Färbeintensität der so genannte „Immunreaktive Score“ errechnet werden [79]. Je nach Befund ergeben sich Scorewerte von 0 bis 12.

In dem Diagnosezeitraum von 1984-1988, den unsere Arbeit umfasst, wurden die Hormonrezeptoren noch überwiegend in der Einheit fmol pro mg Zytosolprotein des Tumorgewebes bestimmt. Der *cut-off*-Wert lag im Zentrallabor des Universitätsklinikums Münster bei 15 fmol/mg, so dass Karzinome mit Werten >15fmol/mg als „hormonrezeptorpositiv“ und solche mit Werten ≤15fmol/mg als „hormonrezeptornegativ“ definiert wurden.

Genau wie die Hormonrezeptoren ist auch der Her-2/neu-Status einer der heute anerkannten prädiktiven Faktoren beim primären Mammakarzinom mit Einfluss auf die Therapieplanung. Obwohl der Her-2/neu-Status in den Jahren 1984-1988 noch nicht bekannt war, soll seine Bedeutung aufgrund der aktuellen Relevanz hier dargestellt werden. Bei etwa 25% aller invasiven Mammakarzinome ist eine Überexpression des Her-2/neu-Rezeptors nachweisbar [84]. Diese ist in den meisten Fällen auf eine Amplifikation des erbB2-Onkogens zurückzuführen. Die Überexpression des Onkoproteins ist mit einer Hormonrezeptornegativität, einer schlechten Differenzierung (G3) und einer hohen Proliferationsrate des Tumorgewebes assoziiert [91]. Umstritten ist derzeit noch die Aussagekraft bezüglich der Chemosensitivität bzw. -resistenz und Prognose.

Zur Diagnostik wird derzeit der HercepTest® zur immunhistochemischen Proteinbestimmung (Grad 0-3+) empfohlen, dem bei einer nur schwach positiven Reaktion (2+) im Antikörpertest eine FISH-Analyse angeschlossen werden sollte. Bei einer 3+ Färbereaktion ist nach heutigem Kenntnisstand von einer Überexpression des Her-2/neu-Rezeptors auszugehen. Ein differenziertes und standardisiertes diagnostisches Vorgehen sind die Grundlagen für das weitere diagnostische Vorgehen [9].

1.3 Diagnostik

1.3.1 radiologische Diagnostik

Mammographie

Die Mammographie sollte von beiden Mammæ in zwei Ebenen (oblique und kraniokaudal) in Rasterfolientechnik durchgeführt werden. Eine dritte Ebene mediolateral ist nur präoperativ zur exakten Bestimmung der Lokalisation sinnvoll. Bei unklaren Befunden kann die Vergrößerungsmammographie mit einem 0,1-Fokus sinnvoll sein [91]. Für die Beurteilbarkeit einer Mammographie ist die Zeit kurz nach der Menstruation besonders günstig. Die Aussagekraft der Mammographie ist bei älteren Patientinnen mit fettreichen und ptotischen Brüsten besser als bei jüngeren Patientinnen mit einem dichten Drüsenkörper. Bei malignen Prozessen liegt die Treffsicherheit der Mammographie insgesamt bei 85-97%.

Zu den mammographischen Karzinomzeichen zählen:

- sternförmige Verschattungen mit so genannten „Krebsfüßen“
- Gruppen von etwa 10 polymorphen Verkalkungen und
- diffuse Mammaverdichtungen oder die selteneren Rundschatten [75]

Im Rahmen der Qualitätsanforderungen durch die Krankenkassen muss u.a. die Befunddokumentation verbindlichen Kriterien folgen und eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen gemäß der amerikanischen BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Klassifikation beinhalten [2, 4].

Mammasonographie

Die Mammasonographie dient insbesondere der Differentialdiagnostik mammographisch und klinisch auffälliger oder unklarer Befunde. Zysten, Fibroadenome und Karzinome können dank des Einsatzes höherer Frequenzen (7,5-10 MHz) zunehmend besser unterschieden werden. Neuere Studien haben außerdem gezeigt, dass Patientinnen mit dichten Mammæ von der Sonographie bei der Detektion von mammographisch und klinisch okkulten Karzinomen profitieren können [20, 54]. Allerdings kann Mikrokalk unter 200µm nicht sicher erkannt werden und auch die Morphologie von Verkalkungen ist nur unzureichend beurteilbar. Karzinome mit einem Durchmesser von weniger als 5mm und Präkanzerosen können sonographisch ebenfalls

meistens nicht entdeckt werden. Eine Hilfestellung kann die Dopplersonographie zur Darstellung einer vermehrten Vaskularisation bei der Detektion kleiner Karzinome darstellen [75, 91].

Magnetresonanztomographie:

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma mit Kontrastmittel ist eine hochsensitive Untersuchung (Sensitivität > 90%). Sie wird in Deutschland in Gradiententechnik (2D oder 3D) mit Subtraktion durchgeführt. Das Kontrastmittel reichert sich in Bereichen erhöhter Gefäßpermeabilität und Vaskularisation an, wie sie bei Malignomen im Rahmen der Neoangiogenese zu finden sind. Diese Veränderungen sind aber nicht spezifisch und daher muss die MRT zur Diagnosestellung zusammen mit anderen Untersuchungsergebnissen besonders aus der Mammographie beurteilt werden. Die MRT ist aufgrund ihrer mäßigen Spezifität von ca. 60% und dem hohen Kostenaufwand als Screeningmethode nicht geeignet und sollte nur nach Ausschöpfung aller anderen diagnostischen Mittel angewandt werden. Eine strenge Indikation besteht u.a. für den Ausschluss von multiplen Karzinomherden, die Abklärung suspekter Befunde bei Patientinnen mit Prothese und die Primärtumorsuche beim CUP-Syndrom mit axillären Metastasen. Die Untersuchung sollte zwischen dem 7. und 17. Zyklustag erfolgen, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Im Rahmen minimal-invasiver Eingriffe (MRT-Stanzbiopsie, MRT-Vakuumbiopsie) zur Gewinnung histologischen Materials findet die MRT zunehmend ihren Einsatz [87, 91].

Sekretzytologie:

Die Sekretionszytologie ist häufig unergiebig und wird nur bei pathologischer Sekretion aus der Mamille angewandt. Eine Mamillensekretion gilt als pathologisch, wenn diese einseitig und spontan oder beidseits bei fehlender hormoneller Ursache auftritt. Können im Abstrich Tumorzellen nachgewiesen werden, liegt ein eindeutig pathologischer Befund vor.

Galaktographie:

Die Galaktographie ermöglicht die Darstellung intraduktaler Prozesse mittels eines Kontrastmittels. Sie sollte bei jeder pathologischen Sekretion, die durch Mammographie oder klinische Untersuchung nicht abgeklärt werden kann, durchgeführt werden.

1.3.2 klinische Diagnostik

Die physikalische Untersuchung durch den Arzt ist neben den bildgebenden Verfahren ein wichtiger Bestandteil der Früherkennung von Mammakarzinomen. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte die Brust zunächst inspektorisch beurteilt werden, wobei die Arme sowohl in die Hüften gestemmt, als auch über den Kopf der Patientin gehalten werden sollten. Der Untersucher muss auf Retraktionen und Inversionen der Mamille, Größendifferenzen, Konturunregelmäßigkeiten, Schwellungen sowie Rötungen, Ulcerationen, Ödeme und Knötchenbildungen der Haut achten. Im Anschluss an die Inspektion wird die gesamte Brustdrüse zwischen Klavikula, mittlerer Axillarlinie und medialem Sternalrand abgetastet und die axillären, supra- und infraklavikulären Lymphabflussgebiete palpirt. Die Brustdrüsenabtastung sollte quadrantenweise mit den mittleren 3 Fingern in rotierenden Bewegungen von der Peripherie Richtung Mamillen-Areolar-Komplex erfolgen. Dies sollte an der liegenden und stehenden Patientin durchgeführt werden. Durch ein Ausstreichen der Milchgänge Richtung Mamille wird ggf. eine Sekretion provoziert. Die Untersuchung sollte dann bei prämenopausalen Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen unter Hormonersatztherapie optimalerweise nach der Menstruation durchgeführt werden. Wurde in der zweiten Zyklushälfte ein auffälliger Befund erhoben, sollte dieser nach der nächsten Menstruation/Blutung noch einmal kontrolliert werden. Tastbefunde werden abgesehen von ihrer Lokalisation bezüglich Größe, Konsistenz, Tiefenausdehnung, Umgebung und Verschieblichkeit beschrieben. Ab dem 30. Lebensjahr sollte die physikalische Untersuchung in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Sie unterstützt die Mammographie besonders dahingehend, als dass sie falsch-negative Befunde der Mammographie zu vermindern hilft und

Hautveränderungen erfasst, die mammographisch nicht dargestellt werden können [75, 87].

1.3.3 Stanz- und Punktionstechniken

Die interventionellen Techniken dienen der minimal-invasiven Abklärung unklarer oder nicht tastbarer Befunde, sowie der Diagnosesicherung von Malignomen vor einer weiterführenden Therapie. Dies entspricht gemäß dem Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) des American College of Radiology zur Dignitätseinschätzung den BIRADS 4 und 5 [4]. Die geschlossenen Biopsien können in Lokalanästhesie durchgeführt werden und reduzieren so die Anzahl größerer operativer Eingriffe. Bei nicht-palpablen Befunden kann die Materialgewinnung auch stereotaktisch, sonographisch oder magnetresonanztomographisch unterstützt werden. Für die Stereotaxie werden zwei mammographische Stereoaufnahmen der Zielregion angefertigt, welche meist um einen Winkel von 15 Grad aus der Zentralachse gekippt sind. Das Gerät errechnet aus den Koordinaten des Zielpunktes und eines geräteinternen Referenzpunktes die einzustellende Einstichtiefe und Halterung der Nadel. Kleine Läsionen lassen sich am genauesten lokalisieren. Für die Materialgewinnung werden heute die Feinnadelpunktion, Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und das neuere Makrostanzverfahren angewandt. Gemäß den Europäischen Leitlinien, den Empfehlungen der European Society for Mastology (EUSOMA) und der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft müssen über 70% der suspekten, nicht tastbaren und nur apparativ entdeckten Läsionen vor der offenen Biopsie bereits durch ein mikroinvasives Verfahren abgeklärt worden sein [87]. Das histologische Ergebnis muss mit der Bildgebung in Einklang zu bringen sein und erfordert bei Diskrepanzen eine Re-Biopsie oder offene Biopsie.

Die Feinnadelpunktion hat eine variable Treffsicherheit zwischen 53-100%. Über eine dünne Nadel von 19,5-23 Gauch werden Zellen aspiriert. Es kommt mit einer gewissen Häufigkeit zu nicht beurteilbaren Zytologien und die Zahl falsch-negativer Befunde variiert sehr stark. Eine histologische Untersuchung z.B. zur Differenzierung zwischen invasivem und nicht-invasivem malignem Tumor oder eine Rezeptorbestimmung ist mit diesem Verfahren nicht möglich. Die S3-Leitlinien der Konzentrierten Aktion empfehlen

daher die Feinnadelpunktion nicht als Standardverfahren einzusetzen, sondern nur in Sonderfällen wie z. B. dem Verdacht auf ein Fibroadenom in denen eine „spezifische“ Zytologie zu erwarten ist. Somit wird die Feinnadelpunktion zunehmend durch die Stanz- und Vakuumbiopsie abgelöst [68, 87].

Mittels der (Hochgeschwindigkeits-)Stanzbiopsie („Jet-Biopsie“), welche sich seit Beginn der 80er Jahre etabliert hat, lassen sich beim Einsatz von 14G-Nadeln pro Stanzvorgang 15-22mg Gewebe gewinnen. In einer Studie am Brustdrüsenparenchymmodell konnten mittels einer 12 Gauch-Nadel sogar Proben bis zu 41,3 mg biopsiert werden [93]. Um eine sichere Diagnose stellen zu können, sollten bei soliden Läsionen 3-5 Proben und bei Läsionen mit Mikrokalzifikationen sogar 5-10 Proben entnommen werden. Die Materialgewinnung erfolgt durch ein Biopsienadel die mittels mechanischer Federspannung harpunenartig in das Gewebe geschossen wird. Es kann eine Direktpunktion durchgeführt oder eine Koaxialnadel eingesetzt werden. Bei letztgenannter Technik ist zur Probengewinnung nur eine Punktion nötig. An dem entnommenen Gewebe lassen sich Histologie und tumorbiologische Faktoren untersuchen. Die Stanzbiopsie erreicht eine Sensitivität von bis zu 85-98% und eine Spezifität von bis zu 99%. Sie gilt daher als zuverlässiges und kostengünstiges Verfahren [21, 63, 70, 91, 68].

Die Vakuum(saug)biopsie ist das konkurrierende Verfahren zur Stanzbiopsie. Sie ist seit 1995 im Einsatz und erlaubt mittels Unterdruck eine kontinuierliche Abtragung des Gewebes. Die Vakuumbiopsie kann unter stereotaktischer Kontrolle sowohl im Stehen als auch Sitzen oder Liegen durchgeführt werden [92]. Über 11 Gauch-Nadeln werden bis zu 24 Proben über einen perkutanen Einstich entnommen, die jeweils etwa ein Gewicht von ca. 95 mg besitzen [93]. Dabei wird die Vakuumstanznadel in das betroffene Areal vorgeschoben und über ein seitliches Fenster Gewebe in die Nadelöffnung gesaugt, welches durch ein Hochgeschwindigkeitsrotationsmesser abgeschnitten wird und in der Hohladel nach außen transportiert werden kann. Durch Rotation der Nadel um 360 Grad können mehrere Gewebezyylinder entnommen werden, wodurch insgesamt ein ca. 15mm durchmessendes Gewebeareal entfernt werden kann. Im Anschluss an die Gewebeentnahme kann ein röntgendichter Clip an die Stelle des Herdbefundes abgesetzt werden. Dieser ist im Falle einer anschließenden Operation oder im Rahmen der Verlaufskontrolle zur exakten Lokalisation von Nutzen. Mit einer

Sensitivität von 95-100% ist die Vakuumbiopsie der Stanzbiopsie überlegen. Zu den Nachteilen des Verfahrens zählen neben den hohen Kosten die Erfordernis einer etwas größeren, dafür aber solitären Inzision der Haut von 5-10mm im Gegensatz zu 2-3 mm bei der Stanzbiopsie [68].

Im Rahmen der perkutanen Biopsie sind stets plastisch-chirurgische Aspekte zu beachten. Deshalb sollte der Einstichkanal so gewählt werden, dass er bei einer sich evtl. anschließenden Operation bei typischer Schnittführung exzidiert wird [87].

Kann durch die oben beschriebenen diagnostischen Mittel, inklusive der minimal-invasiven Chirurgie, ein suspekter Befund nicht abgesichert werden, so ist eine offene Biopsie erforderlich. Grundsätzlich ist die Zahl der offenen Biopsien gering zu halten. Das Verhältnis zwischen benignen zu malignen Befunden unter den offenen Biopsien sollte 1:1 betragen und ein Verhältnis von 1:2 ist anzustreben [87].

1.4 Therapie

1.4.1. Die operative Therapie: Brusterhaltung versus radikale Operation

Die Wahl des operativen Verfahrens entscheidet sich nicht nur je nach dem klinischen und histopathologischen Befund, sondern berücksichtigt auch den individuellen Wunsch jeder Patientin. Heute bieten sich folgende operativen Therapiekonzepte an:

- die brusterhaltende Therapie (BET) bzw. Tumorexzision mit Axilladisektion und anschließender Radiatio oder
- die modifiziert radikale Mastektomie (ME)

Dabei können zusätzlich plastisch-chirurgische Korrekturen einzeitig oder in einem zweiten Eingriff vorgenommen werden. Neben den wichtigsten heute gültigen Therapiekonzepten sollen im Rahmen dieser Arbeit auch die operativen Therapieverfahren, die in den Jahren 1984-1988 Anwendung fanden, an dieser Stelle

dargestellt werden. Dazu zählen insbesondere die radikale subkutane ME und die Reduktionsmastektomie (RME), welche Gegenstand dieser Arbeit ist. Auch die Tylektomie und die Quadrantenresektion als brusterhaltende Operationen sowie der damalige Standard des radikalen operativen Vorgehens in Form der radikalen ME sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Im Gegensatz zu den 80er Jahren als die axilläre Lymphonodektomie (LNE) fester Bestandteil der operativen Therapie des Mammakarzinoms war, gewinnt heute die Sentinellymphknotenbiopsie als innovative und schonende Maßnahme zunehmend an Bedeutung.

Da der Lymphknotenstatus für die Erstellung einer Prognose den wichtigsten Faktor liefert, sollen vorab beide Methoden kurz erläutert werden:

1.4.1.1 Die axilläre Lymphonodektomie

In der Zeit von **1984-1988** wurden häufig nur Level I und teils Level II entfernt. Die Apex der Axilla sowie die supra- und infraklavikulären Lymphknoten wurden ausgetastet und bei Bedarf mit Hilfe eines Zwirnhandschuhs stumpf entfernt. Bei radikalen Lymphonodektomien entfernte man abgesehen von den drei Lymphknotenlevels und der Brustmuskeln zusätzlich Lymphknoten oberhalb der V. axillaris, bis zu den Thorakoacromialgefäßen inklusive des Bindegewebsüberzugs der Axillarvene en bloc. Es wurden zumeist 8-15 Lymphknoten entfernt.

Tabelle 3: Anatomische und chirurgische Einteilung der axillären Lymphknoten [15]

Lymphknotenentagen, chirurgisch	Lymphknotenentagen, anatomisch
Level 1: lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor	Lnn. axillares laterales, pectorales, subscapulares und centrales
Level 2 : hinter dem M. pectoralis minor	Lnn.subpectoriales
Level 3 : medial des M. pectoralis minor	Lnn. axillares apicales

Heute gilt die Entfernung der Level I und II als Standardverfahren. Level III kann bei Befall von Level II reseziert oder bestrahlt werden. Ansonsten weiß man heute, dass die Resektion des Levels III nicht die Prognose verbessert, aber die Komplikation eines

Lymphödems des Armes birgt. Aus diesem Grund endet die Präparation in der Regel am Unterrand der V. axillaris und schont deren Adventitia. Das Level II wird durch stumpfe Präparation und Isolierung des M. pectoralis minor erreicht, der sich danach anheben lässt. Durch Lateralisierung des M. pectoralis minor und zeitgleichem Anheben des großen Brustmuskels wird das Level III erreichbar. Es sollten mindestens 10-12 Lymphknoten (meistens sind es 15-20) exstirpiert werden.

Unter den strengen Anwendungskriterien der Deutschen Gesellschaft für Senologie wird heute die Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt. Dabei wird der radioaktiv markierte und gefärbte „Wächter-Lymphknoten“ (= Sentinellymphknoten; es können auch mehrere sein) in einem minimal-invasiven Eingriff entfernt. Es konnte eine hohe Übereinstimmung von über 95% zwischen dem Sentinellymphknotenstatus und nachgeordneten Lymphknoten nachgewiesen werden. Auf diesem Weg kann nodal-negativen Patientinnen (ca. 50% der Mammakarzinom-Patientinnen) die axilläre LNE bei negativem Sentinel erspart werden. Bisher publizierte Daten zeigten eine niedrigere peri- und postoperative Morbidität und ein geringeres axilläres Rezidivrisiko bei ausschließlicher Sentinellymphknotenbiopsie im Vergleich zur axillären LNE [11, 15, 30].

1.4.1.2 Ablative Therapiekonzepte 1984-1988 und heute

Radikale Mastektomie nach Rotter-Halsted

Die radikale ME entspricht in Deutschland dem Verfahren nach *Halsted* und war das Standardverfahren zur operativen Therapie des primären Mammakarzinoms in den Jahren **1984-1988**. Die Schnittführung verläuft von kaudal nach kranial und sollte auf den Oberrand des Akromions zulaufen, um zu gewährleisten, dass spätere Narben durch einen Träger des Büstenhalters verdeckt werden. Dies entspricht einer Empfehlung nach *Haagensen* [43]. Außerdem verursacht ein Narbenverlauf Richtung Axilla unter Umständen schmerzhaft Kontrakturen. Die Schnittführung wird nach lateral durch den M. latissimus dorsi begrenzt, der als Leitstruktur bei der Präparation bis zur Axilla fungiert. Anschließend kann das Präparat vom M. coracobrachialis abgesetzt werden. Die mediale Präparation beginnt kaudal, wo der Schnitt die Rektusfaszie überkreuzt und zur Mittellinie des Sternums hochzieht. Entlang des M. pectoralis major werden dessen

Verbindungen zur Haut gelöst bis die V. cephalica erreicht wird. Dann kann der Muskel 1-2 cm von seinem Ansatz abgesetzt werden, sowie vom M. deltoideus und unter Zug auch von der Klavikula. Die Resektion wird vom ersten Zwischenrippenraum aus über das Sternum, die Rippen, die Rektusfaszie und Mm. recti obliquii bis zum kostalen Ansatz des M. pectoralis minor fortgesetzt. Es ist eine sorgfältige Blutstillung erforderlich. Nach der Resektion sind die tiefe Pectoralisfaszie und die Axilla darstellbar. Der M. pectoralis minor wird 2-3 cm vom Processus coracoideus abgetrennt, nach kaudal gezogen und von seinen versorgenden Gefäßen abgesetzt. Anschließend wird er ab der 3. Rippe bis zum Treffpunkt mit dem M. serratus anterior abpräpariert. Brustdrüsenkörper, Brustmuskulatur und Brustmuskelstiel können nach lateral verschoben werden und es besteht genügend Platz für eine radikale LNE. Anschließend kann das Präparat en bloc abgesetzt werden und die Wunde subkutan und intrakutan vernäht werden [11].

Heute ergibt sich die Indikation zur radikalen ME nach Rotter-Halsted sehr selten und dann meist erst intraoperativ, wenn deutlich wird, dass eine modifiziert radikale Operation nicht ausreicht. Dieses Vorgehen kann sich bei einem Befall der Faszie, des großen Brustmuskels oder der subpectoralen Lymphknoten anbieten. Häufiger wird im Fall eines solchen ausgedehnten Befalls ein individuelles operatives Vorgehen gewählt, das sich nur grob an beschriebenen Operationstechniken orientiert. Oft ist eine Teilresektion der Brustmuskulatur ausreichend [15, 30].

Eingeschränkte (modifizierte) Radikaloperation

Obwohl der Begriff häufig mit der Operation nach *Patey* in Zusammenhang gebracht wurde, die eine Brustresektion, modifiziert radikale LNE und die Entfernung des kleinen Brustmuskels umfasst, verstanden die meisten Operateure in den Jahren **1984-1988** darunter lediglich eine ME mit reduzierter LNE, was der Technik nach *Auchincloss* entspricht. 2/3 der Operateure verwendeten dieses Verfahren bei Tumoren des Stadiums T1, N0. Die Inzision erfolgt hierbei entlang einer Apfelsinenschnittfigur nach *Stewart*. Der obere Schnitt wird unter Zug der Brust nach kaudal gesetzt und eine Präparation des Gewebes bis auf die Muskelfaszie ermöglicht. Von medial her erfolgt der untere Schnitt, so dass die Brust nach lateral gezogen und unter Mitnahme der

Faszie des M. pectoralis major entfernt werden kann. Dabei muss auf die komplette Entfernung des axillären Ausläufers des Drüsengewebes geachtet werden. Die axilläre LNE erfolgt über denselben Zugang. Nach sorgfältiger Entfernung des subkutanen Fettgewebes an den Hautkanten, kann die Wunde vernäht werden [11].

Die modifizierte Radikaloperation wird **heute** immer noch nach dem Modell von *Patey* durchgeführt und in der Regel auch mit der Modifikation von *Auchincloss* angewandt. Sie gilt als Standardoperation, wenn Kontraindikationen für eine BET bestehen. Auch heute wird meist der „Apfelsinenschalen-Schnitt“ nach *Stewart* zur Inzision benutzt. Gelegentlich wird eine lateral ansteigende bis diagonale Verlaufsrichtung des Schnittes gewählt, insbesondere bei Tumoren des oberen äußeren Quadranten. Bei Tumoren in Hautnähe sollte das Hautareal über dem Tumor im Sinne einer Hautspindel mitreseziert werden. Die Operation ermöglicht bei Erhalt des Hautweichgewebes und der Brustmuskeln einen (ggf. einzeitigen) Brustaufbau [15, 30].

1.4.1.3 Brusterhaltende Therapiekonzepte 1984-1988 und heute

Mitte der 80er Jahre entwickelte sich die Therapie des Mammakarzinom im Stadium T1 langsam hin zu BET, während unklar war, ob man den Brusterhalt auch bei anderen Tumorstadien möglich wäre, und ab einem Stadium $\geq T2$ daher meist nach den anerkannten radikal chirurgischen Methoden vorgegangen wurde.

Heute ist bei 70% der Mammakarzinom-Patientinnen die Indikation für eine BET gegeben. Dabei tragen die aktuellen/derzeitigen Früherkennungsmaßnahmen dazu bei, dass die Zahl diagnostizierter kleinerer Karzinome, welche der BET zugeführt werden können, zunimmt. Es wird nach dem Grundsatz operiert: „So viel wie nötig, so wenig wie möglich“! Dabei muss die lokale Tumorkontrolle durch ausreichende Sicherheitsabstände gewährleistet bleiben..

Indikationen für eine BET sind:

- günstiges Verhältnis zwischen Tumorgröße und Brustvolumen; es sollten nicht mehr als 25% des Brustvolumens entfernt werden
- möglichst keine direkte Beziehung zwischen Mamille und Karzinom (allerdings auch zentrale Segmentresektion möglich)

- Möglichkeit einer R0-Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1mm zur invasiven und 5-10mm zur nicht-invasiven Tumorkomponente

Kontraindikationen für einen Brusterhalt:

- inkomplette Tumorentfernung auch nach Nachresektion
- Multizentrität
- Inflammatorisches Karzinom
- Ausgedehnte peritumorale Lymphangiosis carcinomatosa
- Patientenanamnese, die keine adjuvante Radiotherapie zulässt /Ablehnung einer Radiatio

Tylektomie und Segmentresektion

Karzinome des UICC-Stadiums I und II wurden in den **80er** Jahren operativ durch Tylektomie versorgt. Eine mangelnde Abgrenzung des Tumors und palpable axilläre Lymphknoten galten als Kontraindikationen für diesen Eingriff.

Bei der Tylektomie wird je nach Lokalisation des Karzinoms ein Areola-Randschnitt oder Inframammärschnitt durchgeführt. Der kosmetisch schlechtere Bogenschnitt findet nur bei ungünstigem Tumorsitz Verwendung. Radiäre Schnittführungen sollten aufgrund des ungünstigeren kosmetischen Ergebnisses nicht angewandt werden.

Bei kleinen Brüsten bis zu 150g Gewicht wurde der *Bardenheuer*-Schnitt (Inframammärschnitt) empfohlen, da sich nach Umdrehen des Brustgewebes unter Sicht präparieren lässt. Die Läsion wird mit einem makroskopischen Sicherheitsabstand von 1-2 cm im Gesunden aus der Brust entfernt. Dies veranlasste *Beller* und *Wilken* den Begriff „Segmentresektion“ synonym zu verwenden, da auch bei diesem Verfahren das tumorenhaltende Segment in sano entfernt wird. Die LNE der Axilla erfordert bei diesem operativen Vorgehen einen separaten Schnitt [11, 14].

Die **heutige** Segmentresektion entspricht der Tylektomie bzw. Segmentresektion der Jahre 1984-1988 und fordert einen tumorfreien Resektionsrand (R0). Dagegen meint die Tylektomie heute eine Tumorresektion, die keine Rücksicht auf die Resektionsränder nimmt und wegen der hohen Rezidivrate nicht mehr empfohlen wird.

Quadrantenresektion bzw. Wedge-Resektion:

Die Quadrantenresektion wurde in der Zeit von **1984-1988** bei Mammakarzinomen bis zu 4cm Durchmesser angewandt. Sie ermöglichte bei großen und ptotischen Mammæ mit einem Karzinom oberhalb der Masse des Brustdrüsenkörpers kosmetisch das beste Ergebnis. Der Sicherheitsabstand wird im Vergleich zur Tylektomie größer gehalten. Nach *Veronesi* wird je nach betroffenem Quadranten ein radiärer Schnitt Richtung Areola bei 12 Uhr oder 6 Uhr empfohlen, welcher auch die axilläre LNE über den gleichen Zugang ermöglicht. Eine kosmetisch günstigere Alternative ist der Inframammärschnitt, wie er bei der Tylektomie angewandt wird. Karzinome in den unteren Quadranten erlauben auch eine Schnitfführung in der Submammärfalte, die ein Aufklappen der Brust und eine Resektion unter Sicht möglich macht. Der Heilungsprozess wird nicht davon beeinflusst, ob der Tumor dreieckig, längs oder quer entfernt wird. Allerdings bereiten insgesamt die großen Defekte des Drüsenkörpers insbesondere bei kleinen Brüsten Probleme [11, 14].

Die **derzeitig angewandte** Quadrantektomie findet ihr Korrelat in der Wedge-Dissektion der 80iger Jahre. Auch heute wird die Resektion des betroffenen Quadranten und der darüber befindlichen Haut durchgeführt. Allerdings konnte die kosmetische Problematik dieser operativen Technik nicht behoben werden.

Komplette bzw. radikale subkutane Mastektomie

1974 wurde die radikale subkutane ME mit LNE von *Beller* und *Schnepper* als Therapiekonzept beim primären Mammakarzinom erstmals angewendet [14]. Zunächst diente sie nur der Therapie kleinerer Karzinome, wurde aber ab 1978 auch bei größeren Läsionen bis zum Stadium T2, N0 oder N1 angewandt. Nach *F.K. Beller* bietet sich die subkutane ME besonders bei einer Brustgröße unter 250g an, wenn der bei einer Tylektomie entstehende Gewebsdefekt durch z.B. eine Verschiebeplastik etc. nicht gedeckt werden kann [11].

Bei der radikalen subkutanen ME werden etwa 90-95% des Brustdrüsengewebes entfernt, was also ein größeres Ausmaß resezierten Gewebes als bei der einfachen subkutanen ME (ca. 80-90% Volumenreduktion) bedeutet. Zu Beginn der Operation wird ein inframammärer Schnitt gesetzt, der lateral bis auf das Niveau des Warzenhofes

nach oben fortgeführt wird. Die Haut wird scharf vom Drüsen- und Fettgewebe gelöst. Anschließend wird der Drüsenkörper zusammen mit der Faszia des M. pectoralis major reseziert. Im Unterschied zur einfachen subkutanen ME werden bei der radikalen subkutanen ME zusätzlich noch die folgenden operativen Maßnahmen durchgeführt. Der Areolaboden wird abpräpariert und zusammen mit einem keilförmigen Exzidat der Mamille im Schnellschnitt untersucht. Sollte es im Schnellschnitt oder bei der endgültigen Aufarbeitung des Gewebes Hinweise auf ein Karzinom geben, werden Warzenhof und Mamille ebenfalls entfernt. Über den oberen Anteil des lateralen Schnittes kann im Anschluss die axilläre LNE durchgeführt werden. Um Narben zu vermeiden ist es wichtig Haut und Warzenhof faltenfrei dem M. pectoralis anzulegen, um eine gute Hautlappendurchblutung zu ermöglichen. Bei Brüsten über 300g Gewicht empfiehlt sich die Reduktion deepithelialisierter, d.h. von der Epidermis befreiter, Haut nach *Kraske*, *Lexer* oder *Bohmert*. Noch größere Drüsen volumina erfordern eine Minderung des Hautsackes. Eine Augmentation sollte wegen der Belastung der Haut durch die scharfe Präparation und die sich anschließende Radiatio frühestens 6 Monate post-OP durchgeführt werden. Allerdings können subpectorale Expanderprothesen zu guten kosmetischen Ergebnissen führen.

Aufgrund des kosmetischen Ergebnis und der Multizentrität von Mammakarzinomen wurde schon im Rahmen der ersten Eingriffe 1974 die beidseitige subkutane ME von *F.K. Beller* empfohlen [11, 13, 14]. So konnte insbesondere der Symmetrie unter Erhalt der Mamille als optischen Fixpunkt am besten Rechnung getragen werden, bei gleichzeitig guten Resultaten aus onkologischer Sicht.

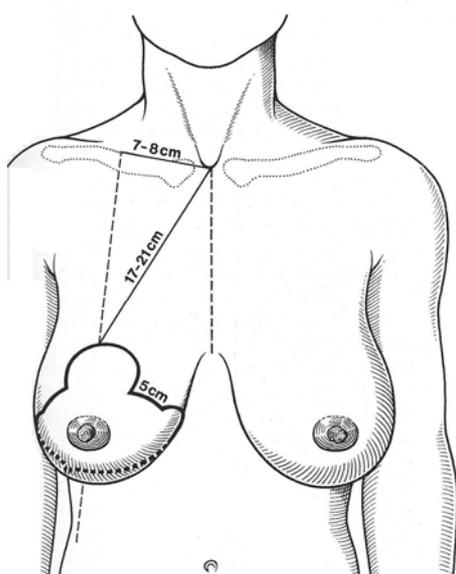
Bei der subkutanen ME wird **heute** der Brustdrüsenkörper entsprechend der radikalen subkutanen ME der 80er Jahre uni- oder bilateral bis auf 5-10% reseziert. Dazu kann ein inframammärer, periareolärer oder axillärer Zugang gewählt werden. Mamille und Haut bleiben erhalten. Allerdings wird die subkutane ME (anders als in den 80er Jahren unter *Beller*) bei invasiven Karzinomen nur noch in Ausnahmesituationen angewandt. Daher wird bei dieser OP heute auf eine LNE und Resektion der Faszia meist verzichtet. Auch die Indikation zur subkutane ME bei einem LCIS ist heute nicht mehr gegeben, da dieses i.d.R. nicht operiert werden muss. Zu den Indikationen gehören heute z.B. die schwere proliferative Mastopathie mit Atypien und generalisierter Papillomatose, eine

eindeutige familiäre Mammakarzinom-Belastung, das Riesenfibroadenom und ein nicht –malignes Cystosarkoma phylloides. Für ein gutes symmetrisches Resultat werden zur Rekonstruktion auch heute noch prä- und subpectorale Inlays verwandt [15].

Eingeschränkte subkutane Mastektomie bzw. Reduktionsmastektomie

1981 führte *F.K. Beller* die eingeschränkte subkutane ME mit axillärer LNE und Eigenaufbau ein, die er auch als so genannte „Reduktionsmastektomie“ bezeichnete. Bei dieser Operation werden bilateral 70-80% des Drüsenkörpers entfernt, insbesondere auch das Drüsengewebe unter dem Warzenhof. Die Anzeichnung und Planung erfolgte gemäß der Reduktionsplastik nach *Beller und Wagner*.

Abbildung 1: Einzeichnung für eine Reduktionsplastik [11]



Zunächst wird auf der Hälfte der Strecke zwischen Akromion und Jugulum eine Linie bis zur Brustwarze der Patientin gezogen. Anschließend wird vom Jugulum ausgehend eine 17-19cm lange Linie angezeichnet, welche an erstgenannter Linie endet. Der Treffpunkt beider Linien markiert den neuen oberen Warzenhofrand (nach der Verfahrensweise anderer Chirurgen wird mit der Schnittstelle der neue Mittelpunkt der Mamille markiert und dann eine 21cm lange Strecke vom Jugulum ausgehend gewählt).

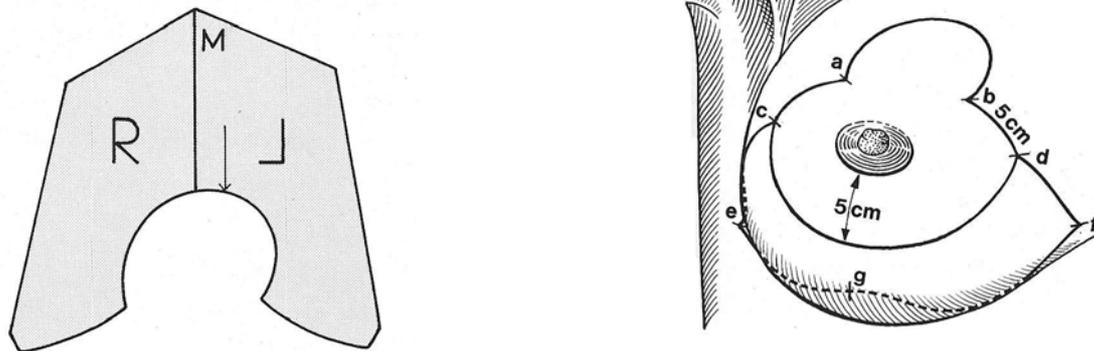


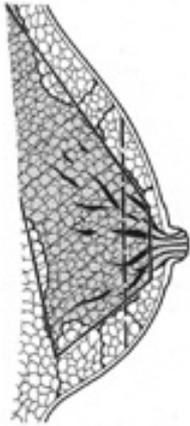
Abbildung 2: a) Schablone nach Beller und Wagner, b) Anzeichnung an der Brust mittels der Schablone [11]

Die weitere Anzeichnung erfolgt mit Hilfe der Schablone nach *Beller und Wagner*, die aufgrund ihrer asymmetrischen Rundung eine Modifikation der Schablone nach *Strömbeck* ist. Diese Asymmetrie wird der intraoperativen Warzendrehung gerecht und kann bei der Reduktionsplastik wahlweise nach links oder rechts gelegt werden, abhängig davon, ob der laterale oder mediale *Biesenberger*-Schnitt angewandt werden soll. Im Rahmen der RME wird der laterale *Biesenberger*-Schnitt gewählt, welcher die axilläre LNE über denselben Schnitt erlaubt. Einige Abstände müssen möglichst stets gleich angesetzt werden. So sollte der Durchmesser des neuen Warzenhofes 5cm betragen; ebenso sollten die Linien *bd* sowie *ac* und eine Linie senkrecht unterhalb des Warzenhofes 5 cm messen. Die Anzeichnung zwischen dem Ende der Schablone und dem medialen und lateralen Ende der Submamärfalte erfolgt aus der freien Hand und bedarf einiger Erfahrung (Linien *ce* und *df*). Die Linienführung ist abhängig von der Größe der Brust. Die Inframamärlinie *ef* weicht ca. 2cm nach oben konvex von der Grundlinie ab und zwar dort, wo die verlängerte Longitudinallinie, welche auf der halben Strecke zwischen Akromion und Jugulum steht, die Submamärfalte kreuzt. Im Gegensatz zur Reduktionsplastik wird nicht nur bis zur Linie *cd* deepithelialisiert, sondern die gesamte Anzeichnung. Dementsprechend wird auch die Linie *ef* für einen Schnitt gewählt. Anschließend wird das Brustgewebe teils scharf und teils stumpf von

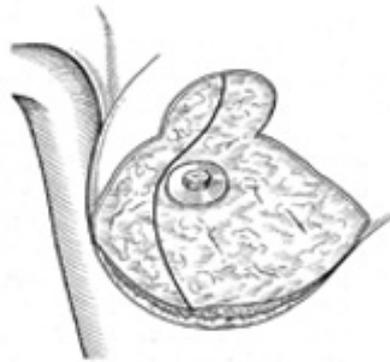
der Faszie des Pektoralismuskels nach oben geschoben, die Pektoralisfaszie entfernt und der laterale *Biesenberger*-Schnitt angelegt. Dadurch lassen sich die beiden Hälften aufklappen und das Karzinom kann unter Sicht entfernt werden. Die LNE der Levels I und II wird vom oberen Rand des Schnittes aus durchgeführt. Anhand von Schnellschnitten des paratumoralen Gewebes wird eine Resektion des Karzinoms im Gesunden gesichert. Die Mamille und der Warzenhofgrund werden ebenfalls auf karzinomatöse Zellen hin untersucht, um einen Befall auszuschließen. Im Anschluss kann der Drüsenkörper in Schichten entfernt werden, wobei die Ausläufer im Fettgewebe erhalten bleiben. Auf diese Weise bleibt genügend Fettgewebe für einen Eigenaufbau erhalten, der ein späteres Brustvolumen von 100-200g ermöglicht. Die Punkte *a* und *b*, sowie *c*, *d*, und *e* werden konnektiert, der Warzenhof anschließend in sein neues Bett eingedreht und die Fettlappen unterhalb des oberen Schnitttrandes zum Eigenaufbau der Brust eingestülpt. Die Hautränder müssen zuvor gut entfettet worden sein, um sich beim Vernähen gut aneinander zu legen. Die Operation ist erschwert, wenn die Brust hauptsächlich aus Drüsengewebe besteht. In diesem Fall wurde zumeist eine radikale subkutane ME durchgeführt.

Bei dem beschriebenen OP-Verfahren der RME kann zeitgleich ein zweites Operationsteam die kontralaterale Seite reduktionsmastektomieren [11, 14]. Vorgehen der Operation siehe auch Abbildung 3.

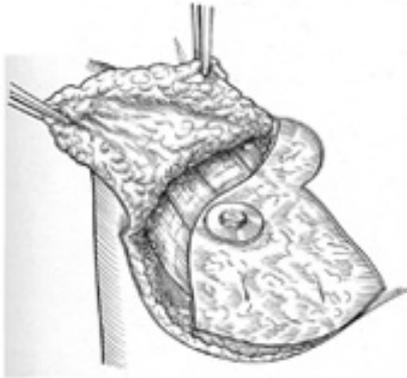
Abbildung 3: Operationstechnik der Reduktionsmastektomie nach Beller [11]



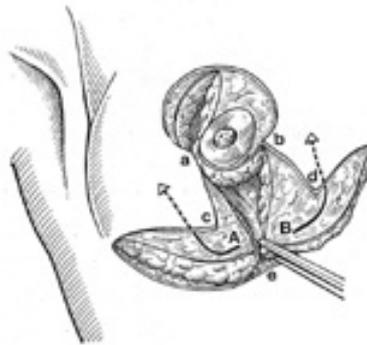
a) Schematische Darstellung



b) Deepithelialisierung, lateraler Biesenberger-Schnitt eingezeichnet



c) Aufklappen der Drüse nach erfolgtem Biesenberger-Schnitt



d) Drehung des Warzenhofes und Einklappen der Areale A und B



e) Einbringen der Haltenähte



f) Nahtsituation

Bei älteren Patientinnen mit einem hohen Operationsrisiko müssen Nutzen und Umfang eines Eingriffs gegenüber dem Risiko und der Lebenserwartung abgewogen werden und im Einzelfall eine eingeschränkte Operation oder der Verzicht auf eine Operation diskutiert werden.

1.4.1.4 Plastische Chirurgie heute

Die plastische Chirurgie ermöglicht heute vielfältige Möglichkeiten der Brustrekonstruktion nach Operation eines Mammakarzinoms sowohl im Rahmen der Erstoperation (Primärrekonstruktion) als auch in einem zweiten Eingriff (Sekundärrekonstruktion). Nach einer BET können primär lokale Haut-, Drüsen- und Drüsen-Haut-Lappenplastiken (z.B. subkutaner Drüsengewebsrotationslappen, Skate-Lappen zur Rekonstruktion der Mamille) oder gestielte Haut-Fettgewebs-Lappenplastiken, auch Perforatorlappen genannt, verwendet werden. Letztere haben in den vergangenen Jahren zunehmend die Haut-Muskel-Lappen wie den M.-Latissims-Dorsi-Lappen und den Transversus-Rektus-Abdominis-Muskel-Lappen (TRAM) abgelöst. Sie ermöglichen einen Brustaufbau, der die muskuläre Integrität der Bauchwand und des Gesäßes unter Mitnahme versorgender Gefäße erhält. Eben diese werden mikrochirurgisch an das Gefäßsystem der Brustwand neu angeschlossen. Es haben sich die SIEA-Lappenplastik (superficial inferior epigastric artery), der Deep-Inferior-Epigastric-Perforator-Lappen (DIEP), sowie der Superior und Inferior-Gluteal-Artery-Perforator-Lappen bewährt. Bei einer großen Brust bieten sich ebenfalls Reduktionsplastiken an. Unbefriedigende Ergebnisse können auch sekundär mittels Lappenplastiken oder eine Restmastektomie mit Wiederaufbau versorgt werden. Nach einer ME können sowohl primär als auch sekundär ein Implantat, Expander oder oben bereits genannte autologe Lappen-Plastiken zum Einsatz kommen. Bei Bedarf kann die kontralaterale Seite angeglichen werden [97].

1.4.1.5 Staging und TNM-Klassifikation

Mittels präoperativer Diagnostik ist es möglich eine klinische Bestimmung des TNM-Status nach den UICC-Richtlinien durchzuführen. Intra- bzw. postoperativ wird diese klinische Statusbestimmung durch den histopathologischen Befund verifiziert, korrigiert und endgültig in Form einer pTNM-Kategorie festgelegt. Zur Bestimmung des

klinischen Metastasierung (cM)-Status sind bildgebende Untersuchungen (*Staging*-Untersuchungen) erforderlich. Zu diesem Zwecke werden Röntgen-Thoraxaufnahmen, Ultraschalluntersuchungen der Leber und eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Unsichere Befunde können auch durch eine Computertomographie (CT) oder ein Kernspintomogramm (MRT) weiter abgeklärt werden. Von einem pM-Status lässt sich nur sprechen, wenn metastatisches Material histologisch gesichert wurde.

Tabelle 4: aktuelle TNM-Klassifikation [106]

Tis	In situ		
T1	≤ 2cm		
T1 mic	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1-0,5 cm		
T1b	> 0,5-1 cm		
T1c	> 1-2 cm		
T 2	> 2-5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	Brustwand/ Haut		
T4a	Brustwand		
T4b	Hautödem/Ulceration, Satellitenknötchen der Haut		
T4c	4a und 4b		
T4d	Entzündliches Karzinom		
N1	Beweglich axillär	pN1 mi	Mikrometastasen, 0,2 mm ≤ 2mm
		pN1a	1-3 axilläre
		pN1b	A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
		pN1c	pN1 und pN1b
N2a	Fixiert axillär	pN2a	4-9 axilläre
N2b	A. mammaria interna, klinisch erkennbar	pN2b	A. mammaria interna, klinisch erkennbar, keine axillären
N3a	Infraklavikulär	pN3a	> 10 axilläre oder infraklavikulär
N3b	Axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar	pN3b	a) Axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar, oder b) > 3 axilläre und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
N3c	Supraklavikulär	pN3c	Supraklavikulär
M1	Fernmetastasen	pM1	Fernmetastasen

Tabelle 5: TNM-Klassifikation von 1979 [105]

T1a ohne Fixierung an Faszie/Muskel T1b mit Fixierung an Faszie/Muskel	≤ 2 cm		
		Die Tumorgroße im pT1-Stadium wird unterteilt in:	<ul style="list-style-type: none"> a) ≤ 0,5 cm b) >0,5-1 cm c) >1 cm-2cm
T2a ohne Fixierung an Faszie/Muskel T2b mit Fixierung an Faszie/Muskel	> 2cm- 5cm		
T3a ohne Fixierung an Faszie/Muskel T3b mit Fixierung an Faszie/Muskel	> 5cm		
T4	Infiltration in Brustwand/Haut <ul style="list-style-type: none"> a) Brustwand b) Hautödem/Infiltration oder Ulcerationen c) Beides 		
N1	Beweglich axillär <ul style="list-style-type: none"> a) nicht als befallen betrachtet b) als befallen betrachtet 	pN1a	Mikrometastasen 0,2cm oder weniger in einem oder mehreren Lymphknoten
		pN1b	Makrometastasen in einem oder mehreren Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> a) Metastasen >0,2cm und < 2cm in einem bis 3 Knoten b) Metastasen >0,2cm und < 2cm in 4 oder mehr Knoten c) Metastase mit Ausdehnung über die

			Kapsel eines Knotens und < 2cm d) Knoten ≥ 2 cm
N2	Fixiert axillär	pN2	Axillär und fixiert untereinander oder an benachbarten Strukturen
N3	Supraklavikulär/Armödem	pN3	Homolateral supra- oder infraklavikulär oder an A. mammaria interna
M1	Fernmetastasen	pM1	Fernmetastasen

Tabelle 6: UICC-Stadiengruppierung [106]

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIa	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIa	T0, T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIb	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIc	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

1.4.2 Radiotherapie

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Strahlentherapie die Rate an Lokalrezidiven mindert [59, 107]. Ein weiteres Ziel der Strahlentherapie ist, die Überlebensrate durch Vermeidung sekundärer Metastasen aus lokoregionären Rezidiven zu erhöhen. In einer Auswertung von 36 Studien der Early Breast Cancer and Trialist's, Collaborative Group (EBCTCG) von 1995 durch *van de Steene et al.* konnte eine statistisch signifikante Erhöhung der Überlebensrate durch adjuvante Radiotherapie festgestellt werden [99]. Auch eine Analyse von *Vinh-Hung et al.* konnte eine Steigerung der Überlebensquote bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall beschreiben,

unabhängig von der vorangegangenen Operation. Nach BET bei nodal-negativen Patientinnen konnte ebenfalls ein verbessertes Überleben nachgewiesen werden [104]. Die Indikation zur Strahlentherapie stellt eine der Säulen der Therapie des Mammakarzinoms dar: Operation, Bestrahlung und systemische Therapie sind nicht als Alternativen zu verstehen, sondern haben einen unterschiedlichen Stellenwert und werden somit meist komplementär eingesetzt [22, 108]. Es ist zu differenzieren zwischen der Bestrahlung der Thoraxwand, Restbrust und der Lymphabflussgebiete.

1.4.2.1 Radiotherapie in den Jahren 1984-1988

In den Jahren 1984 bis 1988 wurde die Radiotherapie bei BET als ergänzende Maßnahme zum operativen Vorgehen anerkannt. Sie wurde als Hochvolttherapie mit Telekobaltgeräten oder mit ultraharten Röntgenstrahlen durch Elektronenbeschleuniger durchgeführt, nachdem die Wundheilung abgeschlossen war. Narbenareale, die bis zum geplanten Beginn der Radiatio noch nicht komplett verheilt waren, sind zunächst durch Bleibenden o.ä. geschützt worden. Nach einer radikalen ME kann eine Strahlentherapie das Auftreten von Lymphödemem begünstigen und wurde daher im Bereich der Axilla nur dann angewendet, wenn (1) die Lymphknoten nicht vollständig exzidiert wurden, (2) mehr als 2-3 Lymphknoten maligne Befunde ergeben haben oder (3) Lymphknoten größer als 2-3cm festgestellt werden konnten. Die Thoraxwand wurde – im Gegensatz zu diversen Indikationsstellungen heute- ebenfalls nicht bestrahlt, da in der Regel eine systemische Therapie angeschlossen und die Radiatio dann als unnötig erachtet wurde. Die Anwendung der Strahlentherapie nach einer Operation nach *Patey* wurde damals diskutiert. Nach einer subkutanen ME wurde eine Bestrahlung der Thoraxwand und der parasternalen, axillären, supra- und infraklavikulären Lymphabflussgebiete angeschlossen. Bei der Tylektomie und Quadrantektomie wurden die Lymphabflussgebiete mit 50 Gy (= Gray = 1J/kg=Energiedosis) und die befallene Brust mit maximal 60 Gy bestrahlt. Nach diesem Standard wurde auch bei den Patientinnen des im Rahmen dieser Dissertationsarbeit untersuchten Kollektives nach RME vorgegangen.

Eine andere Option stellte in den 80er Jahren die „neoadjuvante“ Radiatio dar: Inoperable Tumore konnten häufig durch eine Hochvolttherapie in einen operablen Zustand gebracht werden. Dazu empfahl man eine Bestrahlung des Tumors, der

Thoraxwand und der axillären, para- und retrosternalen sowie infra- und supraclavikulären Lymphknoten mit 60Gy Gesamtdosis. Resttumore wurden mit 20 Gy nachbestrahlt. Gute Ergebnisse wurden auch nach einer interstitiellen Therapie mit Iridium-192 und reduzierter perkutaner Radiatio beschrieben [3, 11].

1.4.2.2 Radiotherapie heute

Nach einer BET ist die Strahlentherapie der betroffenen Mamma und der Thoraxwand bei Tumoren aller T- und N-Kategorien indiziert. Eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbettes senkt das Lokalrezidivrisiko zusätzlich und ist bei Patientinnen < 60 Jahre indiziert [8]. Nach einer ME soll durch die Bestrahlung insbesondere die Rate an Thoraxwandrezidiven gesenkt werden. Die Indikation zur Strahlentherapie nach ME besteht bei pT3 und pT4-Tumoren, einer nicht ausreichenden Resektion (R1-R2) im Gesunden und axillärem Befall von ≥ 4 Lymphknoten [87]. Die Indikationen für eine Bestrahlung der regionalen Lymphknoten werden im Wesentlichen bei BET und ME gleich gestellt. Eine Bestrahlung der supra- und infraclavikulären Lymphknoten wird heute nur bei axillärem Befall von ≥ 4 Lymphknoten als notwendig erachtet. Die Therapie der parasternalen Lymphknoten wird derzeit unterschiedlich beurteilt. Bisher konnte noch kein Nutzen einer parasternalen Bestrahlung bezüglich der Überlebensrate oder einer Fernmetastasierung bei nodal-negativen Patientinnen nachgewiesen werden. Einige Zentren beziehen das ipsilaterale Lymphabflussgebiet trotzdem in das Zielvolumen mit ein, wenn ein zentrales oder medial sitzendes Karzinom vorliegt. Der parasternale Lymphknotenbefall ist wesentlich seltener als der axilläre. Nur wenn er im Computer- (CT) oder Kernspintomogramm (MRT) nachgewiesen werden kann, besteht eine eindeutige Indikation zur Strahlentherapie [60].

Wurden die axillären Lymphknoten der Levels I und II komplett entfernt, wird das axilläre Lymphabflussgebiet i.d.R. nicht bestrahlt, da axilläre Rezidive selten sind und eine Strahlentherapie das Risiko einer Lymphabflussstörung erhöht. Eine relative Indikation besteht bei ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung, kapselüberschreitendem Wachstum, Lymphangiosis carcinomatosa, Beteiligung der Blutgefäße, R2-Resektion bzw. nicht durchgeführter axillärer LNE (bei Ablehnung durch Patientin bzw. Nichtdurchführbarkeit).

In erster Linie kommen Linearbeschleuniger mit Photonen niedriger Energie von 4-6 MV zum Einsatz, während Kobalt-60-Anlagen an Bedeutung verlieren. Die betroffene Mamma bzw. die Thoraxwand werden in der Regel über tangential Gegenfelder (den medial- bzw. lateral-tangentialen Feldern der Jahre 1984-1988 entsprechend) mit Keilfilter bis zum Erreichen einer 50 Gy Gesamtdosis bestrahlt. Es erfolgt eine Fraktionierung in tägliche 2 Gy Dosen. Das Tumorbett kann mit 10-15 Gy Boostdosis mittels Elektronen zusätzlich bestrahlt werden, so dass im Einzelfall eine Gesamtdosis von ca. 66 Gy gegeben wird. Alternativ kann ein interstitielles Implantat zur Dosiserhöhung eingesetzt werden. Ist aufgrund einer intramammären Rekonstruktion das Tumorbett nicht mehr eindeutig zu lokalisieren, kann auch die gesamte Brust höher dosiert bestrahlt werden. Das Lymphabflussgebiet wird über ein dorsales Zusatzfeld oder ventrales Supraklavikularfeld mit 45-50 Gy therapiert. Das Parasternalfeld erhält bei Bedarf eine Photonendosis von 15-30 Gy zur Schonung der thorakalen Organe [60]. Als Folgeerscheinungen oder Komplikationen der Strahlentherapie sind Schäden der Haut wie z.B. die Radiodermatitis, Indurationen, Hyperpigmentationen oder Verlust des subkutanen Fettgewebes, Entzündungen der Tracheal- und Ösophagusschleimhaut, Muskelfibrosen, Lungenfibrose, Mammafibrose u.a. bekannt.

Die Strahlentherapie dient weiterhin der Behandlung von isolierten Fernmetastasen (ZNS inklusive Aderhaut, ossären, hepatischen und pulmonalen Metastasen) sowie von lokoregionären Metastasen.

1.4.3 Adjuvante Hormon- und Chemotherapie

Mit Hilfe der adjuvanten Systemtherapie sollen potentielle Tumorreste und okkulte Mikrometastasen kurativ behandelt werden. Für diesen kurativen und prophylaktischen Therapieansatz ist zunächst der Ausschluss von Makrometastasen durch die zuvor genannten Staging-Untersuchungen erforderlich. Zur Indikationsstellung einer systemischen Therapie ist das individuelle Metastasierungsrisiko der Patientin zu kalkulieren. Dazu werden die etablierten Prognosefaktoren herangezogen. Nach den Empfehlungen der Konsensus-Konferenz von St. Gallen 2007 zählen hierzu die

Tumorgröße, der Nodalstatus, das histologische Grading, eine Lymph-oder Gefäßinvasion, Alter über 35 Jahre und der Hormonrezeptor- sowie HER-2/neu-Status. Basierend auf den Ergebnissen einer Studie von *van de Vijver et al.* (2002) wurde auf der St.-Gallen-Konferenz 2003 zusätzlich die Bestimmung des genetischen Tumorprofils als prognostischer Marker als geeignet für die Routineanwendung eingestuft [100]. Unter Berücksichtigung einiger Prognosefaktoren und dem Menopausenstatus, als etablierten prädiktiven Parameter, wurden 3 Kategorien von Risikopatientinnen in St. Gallen 2007 unterschieden:

Tabelle 7: Risikogruppen von Mammakarzinom-Patientinnen nach der St.-Gallen-Konferenz 2007 [41]

Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
<p>pN0 + Tumorgröße ≤ 2cm +, G1 + ≥35 Jahre alt + Her2/neu neg + keine Hämangiosis carcinomatosa +(fragl.) ER/PR positiv</p>	<p>pN0 <u>sowie mind. eines</u> der folgenden Kriterien Tumorgröße > 2cm G2/G3 > 35 Jahre alt Her2/neu positiv ER/PR negativ Hämangiosis carcinomatosa</p> <p>Oder</p> <p>1-3 pos. Lymphknoten und HER-2 neg. und (fragl.) hormonempfindlich</p>	<p>1-3 positive Lymphknoten Und HER-/neu positiv oder ER/PR negativ</p> <p>Oder</p> <p>≥ 4 pos. Lymphknoten</p>

ER + : Oestrogenrezeptor positiv

PR+ : Progesteronrezeptor positiv

Gemäß der Risikoeinteilung wurden folgende Empfehlungen zur systemischen Therapie 2007 neu formuliert:

Tabelle 8: Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2007 [41]

Risikogruppe	Hormonrezeptorpositiv		Hormonrezeptornegativ
	<i>sicher</i>	<i>fraglich</i>	
Niedriges Risiko	Endokrine Therapie oder keine Therapie	Endokrine Therapie oder keine Therapie	entfällt
Mittleres Risiko	endokrine Therapie oder CHT gefolgt von endokriner Therapie, ggf. Trastuzumab	CHT ggf. im Anschluss endokrine Therapie, ggf. Trastuzumab	CHT, ggf. Trastuzumab
Hohes Risiko	CHT gefolgt von endokriner Therapie, ggf. Trastuzumab	CHT gefolgt von endokriner Therapie, ggf. Trastuzumab	CHT, ggf. Trastuzumab

CHT: Chemotherapie

Als fraglich hormonsensibel gelten hierbei Tumore mit unbekanntem Rezeptorstatus oder mit geringer Rezeptorausprägung (zwischen 1-10% der Zellen bzw. generell auch bei PRneg.).

1.4.3.1 Chemotherapie

Als Standardchemotherapien haben sich Anthrazyklin-haltige Dreifachkombinationen (FEC, CEF, FAC) in den letzten Jahren bewährt.

Tabelle 9: Derzeitig gültige adjuvante Chemotherapieschemata beim Mammakarzinom [44, 50]

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/qm KOF)	Zyklen	Abstand	Häufige Nebenwirkungen (dritten und vierten Grades)
FEC	5-FU Epirubicin Cyclophosphamid	500 100 500	6	3 Wo.	Febrile Neutrop. (ca. 3%), Stomatitis (ca. 4%), Kardiotoxizität (<2%)
FAC	5-FU Adriamycin Cyclophosphamid	500 50-60 500	6	3 Wo.	Febrile Neutrop. (ca. 2%), Stomatitis (2%), Kardiotoxizität (ca. 1%)
TAC	Docetaxel a) Adriamycin Cyclophosphamid	75 50 500	6	3 Wo.	Febrile Neutrop. (24%), Stomatitis (7%), Kardiotoxizität (ca. 2%)
FEC- DOC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid Danach Docetaxel	500 100 500 100	3	3 Wo.	Wie FEC
AC /T bzw. EC/T	Doxorubicin oder Epirubicin Cyclophosphamid <i>Danach:</i> Paclitaxel	60 oder 90 600 175	4 4	3 Wo. 3 Wo.	Wie AC, zusätzlich bei Pacl. Allerg. Reaktionen (ca. 6%) und Neuropathie II-IV° (ca. 15%)
EC/AC	Epirubicin (oder Doxorubicin) Cyclophosphamid	90 (60) 600	4	3 Wo.	Febrile Neutropenie 1-2%, Stomatitis ca. 4%, Kardiotoxizität <2%
TC	Docetaxel Cyclophosphamid	75 600	4	3 Wo.	Febrile Neutropenie 5%

CMF	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	500-600 40 600 1+8	6	4 Wo.	Febrile Neutropenie 1-2% Stomatitis ca. 4% Kardiotoxizität <1%
EC bzw. E→CMF	Epirubicin (Mono 100) Cyclophosphamid <i>Danach:</i> Cyclophosphamid Methotrexat 5-FU	90 600 500-600 <i>Tag</i> 40 1+8 600	4 3	3 Wo. 4 Wo.	Vergleichbar zu reinem EC oder CMF, aber evtl. verstärkt durch kumulative Dosis und längere Therapiedauer
A → CMF	Doxorubicin <i>Danach:</i> Cyclophosphamid Methotrexat 5-FU	75 600 40 600	4 8	3 Wo. 3 Wo.	Vergleichbar zu reinem A oder CMF, aber evtl. verstärkt durch kumulative Dosis und längere Therapiedauer

Anthrazyklinhaltige Chemotherapeutika sind gegenüber der klassischen Therapie nach dem CMF Modell deutlich im Vorteil [29, 59].

In einzelnen Studien konnte die Überlegenheit anthrazyklinhaltiger Schemata gegenüber CMF nur in Dreierkombinationen z.B. FAC/FEC gezeigt werden [58, 64]. Derzeit gibt es noch keine Daten, welche die Ergebnisse nach AC/EC und FEC vergleichen. Die amerikanische Studiengruppe NSABP führt derzeit eine entsprechende Studie (B-36) durch. Auch die *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)* empfehlen basierend auf der bisherigen Datenlage die Durchführung von FEC/FAC-Schemata als Standardtherapie. Dabei ist die Indikationsstellung vom Nodalstatus unabhängig [87]. Allerdings empfehlen sich für nodal-positive Patientinnen heute nach Ausschluss von Kontraindikationen Taxan-haltige Schemata. Die PACS-01-Studie verglich eine reine FEC-Chemotherapie mit einem Schema bestehend aus 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel in der Therapie nodalpositiver Mammakarzinome. Dabei zeigte der taxanhaltige Therapiearm einen signifikanten Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens nach 5 Jahren und auch bezüglich des Gesamtüberlebens insbesondere bei Frauen über 50 Jahre [82]. Auch andere Studien zeigen eine Überlegenheit taxanhaltiger Therapien, wobei die signifikante Zunahme der Toxizität dem

Therapieerfolg gegenüberzustellen ist [65]. Neben o.g. sequentiellen Therapieschema (3x FEC , 3x Docetaxel) mit einem Taxan, sind auch Kombinationstherapien z.B. 6x TAC möglich.

Eine CMF-Therapie ist auch heute noch bei kardialen Risiken, die eine anthrazyklinhaltige Therapie verbieten, oder alten Patientinnen indiziert. Andere Möglichkeiten für ältere und kardial vorbelastete Frauen sind TC- oder AC/EC-Schemata.

Der optimale Beginn für die Chemotherapie liegt innerhalb der vierten bis sechsten postoperativen Woche.

In dem Zeitraum von **1984-1988** galt ein positiver LK-Status als Indikation zur systemischen Chemotherapie. Bei dem untersuchten Kollektiv wurde bei Indikationsstellung meist unmittelbar postoperativ mit dem ersten von drei Zyklen eines CFVM- (Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Vinblastin, Methotrexat) Schemas begonnen.

1.4.3.2 Hormontherapie

Eine adjuvante endokrine Therapie ist bei allen Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom, abgesehen von solchen der Niedrigrisikogruppe nach St. Gallen, indiziert. Aber auch bei niedriger Risikoeinstufung kann im Einzelfall eine hormonelle Therapie sinnvoll sein. Sie kann parallel zur Radiotherapie durchgeführt werden, sollte aber erst nach Abschluss einer Chemotherapie beginnen, da bei einigen Chemotherapieschemata nach synchroner Gabe der Nutzen der adjuvanten Therapie um die Hälfte reduziert wird [87].

Bis vor einigen Jahren war das Antiöstrogen Tamoxifen Mittel der ersten Wahl bei der endokrinen Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms. Heute gibt es bei der Therapie prae- und postmenopausaler Patientinnen deutliche Unterschiede.

Nach Empfehlung der AGO sollte bei praemenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen bei Notwendigkeit einer Chemotherapie eine fünfjährige Therapie mit Tamoxifen (20mg/die) angeschlossen werden. Kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden

empfiehlt sich die Ovarablation in Kombination mit Tamoxifen. Dabei ist die Ovarablation mittel GnRH-Analoga bzw. Ovariectomie der Radiomenolyse vorzuziehen. Das GnRH-Analogon sollte für mindestens zwei Jahre verabreicht werden [1].

Für die Dreifachtherapie (Chemotherapie + Ovarablation + Tamoxifen) gibt es derzeit noch keine evidenzbasierten Daten. Die IBCSG-Studie VIII hat eine Gleichwertigkeit von Chemotherapie und GnRH-Analoga gezeigt und nur bei Frauen unter 40 Jahren konnte ein Nutzen von der Sequenz CMF gefolgt GnRH-Analogon gezeigt werden. Andere Studien zeigen keinen Vorteil für das Gesamtüberleben nach Dreifachtherapie [24, 111]. Daher ist nur bei jungen Patientinnen, die nach Abschluss einer Chemotherapie noch prämenopausal sind, der Nutzen einer Ovarablation zu erwägen.

Im Gegensatz dazu empfiehlt sich bei postmenopausalen Patientinnen eine Therapie mit einem Aromatasehemmer. Drei verschiedene Applikationsschemata unterliegen den derzeitigen Studien: die primär adjuvante Therapie (upfront) d.h. primär Gabe eines Aromatasehemmers anstelle von Tamoxifen, die Sequenztherapie (switch) mit Umstellung von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer nach 2-3 Jahren und die erweiterte adjuvante Therapie mit Gabe eines Aromatasehemmers nach fünf Jahren Tamoxifen. Die fünfjährige Therapie mit Tamoxifen ist nur noch in Ausnahmefällen indiziert. Ob derzeit der primär adjuvanten oder Sequenztherapie der Vorzug zu geben ist, lässt sich basierend auf der derzeitigen Studienlage nicht sagen. Auf dem St. Gallen Kongreß 2007 wurde allerdings mehrheitlich die Sequenztherapie befürwortet.

Zugelassen sind Anastrozol und Exemestan, sowie Letrozol für die Upfront-Therapie.

Aromatasehemmer sind bei prämenopausalen Patientinnen nicht im Einsatz, weil sie nur eine unzureichende Östrogensuppression erreichen [41, 44].

1.4.3.3 Andere medikamentöse Therapieformen

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]) ist seit Mai 2006 bei HER-2/neu-Überexpression des Mammakarzinoms in der adjuvanten Therapie zugelassen. Im Rahmen der HERA-Studie, einer von diversen Zulassungsstudien, wurde der Effekt von Trastuzumab nach Gabe einer beliebigen Chemotherapie überprüft. Die Studiendaten nach einer medianen Beobachtungszeit von 23,5 Monaten zeigen eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens nach sequentieller Trastuzumab-Therapie. Derzeit sollte das Präparat für ein Jahr wöchentlich (Loading dose 4mg/kg Körpergewicht, dann Erhaltungsdosis 2mg/k, Körpergewicht) bzw. dreiwöchentlich (Loading dose 8mg/kg Körpergewicht) mit dreifacher Erhaltungsdosis gegeben werden. Gemäß der HERA-Studie bietet sich eine einjährige Therapie nach Standardchemotherapie an. Eine andere Möglichkeit entsprechend US-amerikanischer Studien ist die sequentielle AC/EC-Taxan-Therapie mit Beginn der Trastuzumab-Gabe parallel zur Taxanapplikation. Aufgrund der potentiellen Kardiotoxizität des Präparates ist die kardiale Funktion engmaschig zu überwachen [44].

Ebenfalls zugelassen für die Therapie HER-2/neu-positiver Mammakarzinome mit vermehrter Expression der Oberflächenrezeptoren ErbB-1/ErbB-2 ist der oral duale Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib (Tykerb[®]). Die kleine Molekülgröße ermöglicht der Substanz die Passage der Blut-Hirn-Schranke. So können insbesondere Patientinnen mit Hirnmetastasen bei fortgeschrittenem und metastasierten Mammakarzinom profitieren. Neueste Studien belegen einen Benefit bei einer Kombinationstherapie mit dem Zytostatikum Capecitabin nach Therapieversagen von Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab [37].

Bevacizumab (Avastin[®]) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor die Gefäßneubildung eines Tumors verhindert. Bevacizumab wurde in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen.

Der adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten wird derzeit noch in Studien erprobt. Im Rahmen einer klinischen Studie konnten ein geringeres Auftreten ossärer Metastasen und eine bessere Überlebensrate erreicht werden [77]. Daher wird die Zulassung von Clodronat in der adjuvanten Situation bei einer Dosierung von 2x800mg/die für 2 Jahre angestrebt.

Die Gabe von Tamoxifen sowie die chirurgische Ovarablation waren in den 80er Jahren umstrittene Therapieverfahren, die noch nicht standardisiert eingesetzt wurden.

1.5 Ziel der Arbeit

Das Konzept zur operativen Primärtherapie des Mammakarzinoms unterlag im Laufe der Zeit immer wieder einschneidenden Veränderungen. Während heute 70% der Mammakarzinome durch eine BET primär operativ versorgt werden können, galten in den 70er Jahren noch die radikale ME und modifiziert radikale ME nach *Patey-Auchincloss* als Standardoperationen. Die Überlebenschancen erwiesen sich bei T1-Tumoren nach BET bzw. radikaler operativer Therapie im Laufe der Zeit als äquivalent. Vor dem Hintergrund erster Bemühungen um einen Brusterthalt durch Tylektomie und Quadrantenresektion entwickelte *F.K. Beller* 1974 das Verfahren der radikalen subkutanen ME mit LNE und adjuvanter Strahlentherapie als Primärtherapie des Mammakarzinoms. An der Universitätsfrauenklinik Münster operierte er alle Patientinnen der Stadien T1 und T2 unabhängig vom Lymphknotenstatus nach diesem Verfahren. Die Operation erfolgte zum Teil zur Erhaltung der Symmetrie bilateral. Auf Wunsch der Patientin konnte auch ein Wiederaufbau mittels Prothese in einem zweiten Eingriff angeschlossen werden. Für das Tumorstadium T2 wurde eine 10-Jahres-Überlebensrate von 85% erreicht. Allerdings blieb das kosmetische Ergebnis insbesondere aufgrund von Kapselfibrosen der Implantate oft weit hinter den Erwartungen zurück.

Aus diesem Grund entwickelte *F.K. Beller* 1981 als neues „krebsgerechtes“ Operationsverfahren die „bilaterale RME mit LNE und Eigenaufbau“, dem ebenfalls eine adjuvante Strahlentherapie folgte. Die mit dieser Operation erzielte Symmetrie durch bilaterale Brustdrüsenreduktion, der Erhalt von Drüsengewebe (20-30%), welches

über die Cooper'schen Ligamente Anschluss an den Fettkörper und die Haut findet, und der Erhalt tumorfreier Hautareale sowie des Mamillen-Areolar-Komplexes ermöglichen deutlich bessere kosmetische Ergebnisse. In den 80er Jahren wurde die RME an der Universitätsfrauenklinik Münster zur operativen Standardtherapie von Mammakarzinomen aller Stadien.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, den Benefit der RME für die Patientinnen zu eruieren. Anhand eines Kollektivs von 130 Mammakarzinom-Patientinnen, welche in den Jahren 1984-88 nach diesem Verfahren operiert wurden, sollen nicht nur Fragen nach dem Langzeit- und erkrankungsfreien Überleben geklärt, sondern auch kosmetische Resultate und postoperative Komplikationen evaluiert werden. Außerdem wird die Detektion okkultter ipsi- und kontralateraler Läsionen dargestellt und diskutiert. *Beller* wollte mit seinem Schritt zur BET tumorbiologischen und psychoonkologischen Aspekten gerecht werden. Statt fortgeschrittenen Tumorstadien mit wachsender Radikalität zu begegnen, forderte er eine „krebsgerechte statt stadiengerechte“ operative Therapie. Er argumentierte vor dem Hintergrund, dass 1) mit der Größe des Tumors auch das Risiko des Lymphknotenbefalls zunimmt und reziprok das Überleben gemindert ist und 2) der Verlust der Brust für die Frau mit einem Verlust von Feminität und Lebensqualität einhergeht. Außerdem erwartete *Beller* eine Reduktion kontralateraler Zweitkarzinome nach der RME aufgrund der Bilateralität seines operativen Ansatzes. Sein Standpunkt war allerdings in einer Zeit, zu der weder psychoonkologische Aspekte noch Studien zur BET etabliert waren, heftig umstritten und sorgte international für Diskussionsstoff.

2) Material und Methoden

2.1 Patienten

Mit Hilfe von Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurden Patientinnen aus den Jahren 1984-1988 ermittelt, bei denen nach Diagnosestellung eines Mammakarzinoms eine eingeschränkt subkutane ME kurz „Reduktionsmastektomie“ bestehend aus einer großzügigen Tumorektomie, reduzierenden Mammoplastik und

einer axillären LNE nach *F.K. Beller* durchgeführt wurde. Die Operation erfolgte aus kosmetischen Gründen (Symmetrie) bilateral. Im Anschluss wurde eine Radiotherapie der ipsilateralen Brust durchgeführt. Die Patientenberichte wurden auf ihre Vollständigkeit bezüglich histopathologischer und klinischer Daten hin überprüft. Besonderer Wert wurde auf Angaben über das Tumorstaging, den Hormonrezeptorstatus, okkulte prämaligne Läsionen, das Gewicht des exzidierten Gewebes, operative Komplikationen und kosmetische Ergebnisse gelegt. Es konnte ein Kollektiv von 130 Patientinnen mit Diagnosedatum zwischen Oktober 1984 und Mai 1988 ermittelt werden, deren Operationsberichte, Histologieberichte des Gerhardt-Domagk-Institutes für Pathologie, Strahlentherapieberichte und Nachsorgeberichte ausreichende Daten lieferten. Unvollständige follow-ups wurden durch telefonische Nachfrage bei den betreuenden Hausärzten, Gynäkologen und den Patientinnen komplettiert. Außerdem wurden Einwohnermeldeämter, Gesundheitsämter und die Daten des Onkologischen Schwerpunkts Münster, sowie des Epidemiologischen Krebsregisters Münster zur Komplettierung der Krankheitsverläufe herangezogen. Es wurden nur Patientinnen in das Kollektiv aufgenommen, die in der Anamnese kein ipsi- oder kontralaterales Mammakarzinom oder ein anderes Malignom hatten. Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Operationszeitpunkt lag bei 50,1 Jahren bei einem Altersspektrum von 31-68 Jahren. Bei 126 Patientinnen war der Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose bekannt. Davon waren 50 (39,7%) prämenopausal, acht (6,3%) perimenopausal und 68 (54,0%) postmenopausal. In allen Fällen haben weder die klinische Untersuchung noch die Mammographie der kontralateralen Brust präoperativ einen suspekten Befund ergeben.

2.2 Technik der Reduktionsmastektomie

Das operative Vorgehen bei der RME nach *Beller* ist in der Einleitung (Kapitel 1.4.1.3) bereits beschrieben und illustriert worden. Alle 130 Patientinnen wurden durch erfahrene Operateure der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster versorgt, wobei mit zwei Operationsteams dem synchronen bilateralen Vorgehen Rechnung getragen wurde.

2.3 Radiatio

Die Strahlentherapie wurde bei den meisten Patientinnen ca. vier Wochen nach der Operation angeschlossen.

In der so genannten Vier-Felder-Technik, welche ein Sternaufeld, Supraklavikularfeld, ein medial-tangentiales Thoraxwandfeld und ein Axilla-Gegenfeld umfasst, wurden die Lymphabflußgebiete und die betroffene Brust in zwei Serien am Telekobaltgerät bestrahlt. Darüber hinaus wurde in einigen Fällen ein zusätzliches lateral-tangentiales Feld in die erste und/oder zweite Serie mit aufgenommen. Insgesamt wurden 50 Gy Gesamtdosis fraktioniert appliziert. Die Strahlentherapie erstreckte sich über ca. 5 Wochen. Bei 44 (33,8%) der Patientinnen wurde das Tumorbett zusätzlich mit einer Boost-Dosis von 10 Gy am Telekobaltgerät oder Linearbeschleuniger auf 60 Gy Gesamtdosis aufgesättigt.

2.4 Adjuvante Therapie

51 Patientinnen des Kollektivs erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit drei Zyklen CFVM. Bei diesem Schema werden Endoxan (600-1000mg/qm Körperoberfläche (KOF)), 5-Fluorouracil (500-750 mg/qm KOF), Vinblastin (1-2mg/qm KOF) und Methotrexat (2 x 300 mg/qm KOF) in Kombination appliziert. Die Therapie erfolgte parallel zur Radiotherapie über einen Zeitraum von ca. 4 Monaten. Sechs hormonrezeptorpositive, postmenopausale Patientinnen wurden mit einer Tagesdosis von 30mg Tamoxifen über fünf Jahre behandelt. Eine Patientin erhielt zur hormonellen Ablation ein GnRH-Analogon.

2.7 Follow-up

Im Rahmen einer postoperativen Vorstellung wurden bei den Patientinnen das kosmetische Ergebnis beurteilt und Komplikationen wie Nahtdehiszenzen, Wundinfektionen, Abszesse, Fett- und Hautnekrosen, Keloidbildungen und Nachblutungen erfaßt. Eine zweite Evaluation wurde nach Abschluss der Strahlentherapie durch den Strahlentherapeuten durchgeführt.

Zur Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses wurden die Symmetrie und Form der Brüste, die Optik der Narben, Aussehen und Lokalisation des Brustwarzen-Areola-Komplexes und das Auftreten von „dog-ears“ herangezogen. Auf der Basis dieser kosmetischen Parameter wurden retrospektiv die Kategorien „gutes, akzeptables und schlechtes“ Ergebnis im Rahmen dieser Arbeit erstellt. Die onkologische Nachsorge erfolgte an der Unifrauenklinik Münster oder bei niedergelassenen Haus- und Frauenärzten. Die Nachsorge wurde dabei – ähnlich den heutigen Empfehlungen – initial engmaschig und nach einigen Jahren in zunehmend größeren Intervallen durchgeführt. Die ersten drei Jahre nach der Primärtherapie des Mammakarzinoms wurden die Patientinnen in der Regel alle drei Monate vorstellig. In den darauf folgenden zwei Jahren wurden die Nachsorgeuntersuchungen in halbjährlichen Intervallen und ab dem sechsten postoperativen Jahr nur noch in jährlichen Abständen durchgeführt. Eine mammographische Untersuchung der betroffenen Brust erfolgte im Jahr 1-3 in sechsmonatigen Abständen, danach nur noch jährlich. Bei Bedarf wurde die Nachsorge durch weitere Untersuchungsmethoden ergänzt. Das mediane follow-up betrug 14,6 Jahre.

2.8 Kontrollkollektiv

Um einen Vergleich zwischen den Ergebnissen nach bilateraler RME und radikaler ME zu ermöglichen, wurde mit Hilfe des Onkologischen Schwerpunkts Münster ein Kontrollkollektiv erstellt. Es konnten 218 geeignete Mammakarzinompatientinnen ermittelt werden, bei denen in den Jahren 1984-1988 in der Region Münster (außerhalb der Universitätsfrauenklinik) eine radikale ME bei invasivem Mammakarzinom durchgeführt wurde. Das Durchschnittsalter der Patientinnen war 61,8 Jahre (25-87 Jahre). Die Verteilung der TNM-Stadien wird in Tabelle 10 dargestellt. Das histologische Grading konnte retrospektiv von 95 Patientinnen (43,6%) erhoben werden. Sechs Patientinnen (6,3%) hatten einen gut differenzierten (G1) Tumor, 53 (55,8%) einen mittelgradig differenzierten (G2) Tumor und 36 (37,9%) einen schlecht differenzierten (G3) Tumor. Das mediane follow-up für das Kontrollkollektiv betrug 14,1 Jahre. Aufgrund der verfügbaren Daten konnten keine Informationen über

Lokalrezidive, regionale oder distante Metastasen und Zweitkarzinome gewonnen werden. Die vergleichende Auswertung des onkologischen Verlaufs nach radikaler ME bzw. RME beschränkt sich daher auf das Gesamtüberleben.

2.8 Datenanalyse

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 10.0. Nominale und ordinale Variablen wurden mit Hilfe von Vierfeldertafeln im Chi-Quadrat-Test auf Korrelationen hin überprüft. Bei numerischen Variablen wurde zu diesem Zweck der Kruskal-Wallis Test angewandt. Mittels der Kaplan-Meier-Kurven wurde die geschätzte Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens (*Disease-free-survival*) in Monaten dargestellt. Das Intervall des *Disease-free-survival* errechnet sich aus der zeitlichen Differenz zwischen dem Beginn der Primärtherapie und dem Eintritt des ersten Ereignisses in Form von distanten Metastasen, einem Lokalrezidiv, Zweitkarzinom der kontralateralen Brust oder dem tumorspezifischen Tod. Patientinnen mit distanten Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms (n=2) wurden von der Berechnung des *Disease-free-survival* ausgenommen. Das Gesamtüberleben wurde bis zum Ereignis „Tod“ errechnet. Die beiden Operationstechniken wurden bezogen auf das Gesamtüberleben mittels des *log-rank* Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

3) Ergebnisse

3.1 Pathologie

Die Lokalisation der Mammakarzinome (linke bzw. rechte Mamma) war beim Kollektiv der reduktionsmastektomierten Patientinnen nahezu gleich verteilt (Verhältnis links zu rechts: 1,05:1). Der mittlere Tumordurchmesser lag bei 2,76 cm (0,2-11 cm). In Tabelle

10 ist die Verteilung des Tumorstaging für das Kollektiv reduktionsmastektomierter Patientinnen und für des Kontrollkollektiv gegenübergestellt. Das Staging erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation nach UICC-Vorgaben.

Tabelle 10: Verteilung der TNM Stadien in den 2 unterschiedlichen Kohorten von Brustkrebspatientinnen therapiert durch (1) bilaterale Reduktionsmastektomie oder (2) radikale Mastektomie.

TNM Stadium	Bilaterale Reduktionsmastektomie (n=130)	Radikale Mastektomie (n=218)
Tumorstadium		
pT1	48 (36.9%)	78 (35.8%)
pT2	56 (43.1%)	100 (45.9%)
pT3	15 (11.5%)	16 (7.3%)
pT4	11 (8.5%)	24 (11.0%)
Lymphknotenstatus		
pN0	86 (66.2%)	130 (59.6%)
pN1	14 (10.8%)	56 (25.7%)
pN2	30 (23.1%)	27 (12.4%)
pN3	-	5 (2.3%)
Metastasen		
M0	128 (98.5%)	198 (90.8%)
M1	2 (1.5%)	20 (9.2%)

Das Grading gemäß *Hultborn* und *Törnberg* konnte für 107 Patientinnen erhoben werden, wobei fünf (4,7%) Patientinnen einen G1-Tumor, 32 (29,9%) einen G2-Tumor und 70 (65,4%) einen G3-Tumor aufwiesen [47]. Eine Gegenüberstellung mit den Daten des Vergleichkollektivs zeigt die folgende Tabelle (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung des Gradings im (1) Kollektiv reduktionsmastektomierter Patientinnen (Daten von 107 Patientinnen) und dem (2) Kontrollkollektiv therapiert durch radikale Mastektomie (Daten von 95 Patientinnen)

Grading	Bilaterale Reduktionsmastektomie Patientenzahl (%)	Radikale Mastektomie Patientenzahl (%)
G1	5 (4,7%)	6 (6,3%)
G2	32 (29,9%)	53 (55,8%)
G3	70 (65,4%)	36 (37,9%)

Der histologische Tumortyp gemäß der Klassifikation nach *Azzopardi* konnte in 126 Fällen ermittelt werden [7]. Davon litten 51 (45,2%) der Patientinnen an einem invasiv-duktalem Karzinom und 31 (24,6%) der Frauen an einem invasiv-lobulären Karzinom. Weniger häufig waren das tubuläre Karzinom (18 Patientinnen, entsprechend 14,3%) und das medulläre Karzinom auf (15 Patientinnen, entsprechend 11,9%). Die restlichen 4% (5 Patientinnen) entfielen auf andere histologische Typen. Eine Lymphangiosis carcinomatosa wurde bei 29 der 130 Patientinnen (22,3%) diagnostiziert. Der Hormonrezeptorstatus wurde bei 81 Patientinnen ermittelt. 41 (50,6%) Patientinnen waren ER-positiv, 46 (56,8%) Patientinnen PR-positiv. Bei 87 der 139 Patientinnen enthielt der histologische Bericht Angaben über das Gewicht des entfernten Brustgewebes, wobei durchschnittlich 322g Gewebe auf der Tumorseite und 355g Gewebe von der kontralateralen Brust entfernt worden sind. Es ließ sich keine Korrelation zwischen dem resezierten Brustgewebe und der Tumorgröße feststellen ($p=0,572$).

3.2 Histopathologie der ipsilateralen Brust

Bei 21 der 130 Patientinnen (16,1%) wurde im Rahmen der histopathologischen Untersuchung der ipsilateralen Brust ein *in-situ*-Karzinom festgestellt. Von diesen erwiesen sich acht als intraduktale Karzinome (DCIS) und 13 als lobuläre Carcinoma *in situ* (LCIS). Dies entspricht einem Anteil von 6,1% bzw. 10% des gesamten Kollektivs. Bei 72 (55,4%) der Patientinnen konnte eine mäßige oder schwere Dysplasie des

Brustdrüsengewebes festgestellt werden. Des Weiteren zeigten 12 (9,2%) der Patientinnen eine Adenose, 17 (13,1%) eine epitheliale Hyperplasie und vier (3,1%) eine apokrine Metaplasie. Von fibrozystischen Veränderungen waren 90 der 130 Patientinnen (69,2%) betroffen (Tab. 12).

3.3 Histopathologie der kontralateralen Brust

Die histologische Aufarbeitung des kontralateralen Brustgewebes der 130 Patientinnen ergab bei drei Patientinnen (2,3%) ein okkultes invasives Karzinom. Bei zehn Patientinnen (7,6%) wurde ein *in-situ*-Karzinom gefunden. Diese zehn *in-situ*-Karzinome entsprachen acht (6,1%) lobuläre Carcinoma *in situ* (LCIS) und zwei (1,5%) intraduktale Karzinome (DCIS). Auch auf der kontralateralen Seite ließen sich entsprechend der betroffenen Seite weitere Gewebsveränderungen feststellen. 67 Patientinnen (51,5%) zeigten eine mäßige oder schwere Dysplasie. Eine Adenose lag bei elf Patientinnen (8,5%) vor. Weitere 20 (15,4%) hatten eine epitheliale Hyperplasie, zwei (1,6%) eine apokrine Metaplasie und 65 (50%) fibrozystische Läsionen (Tab. 12).

Tabelle 12: Anzahl benigner, prämaligener und maligner Veränderungen der ipsi- und kontralateralen Brust zum Zeitpunkt der operativen Primärtherapie in Form der bilateralen Reduktionsmastektomie (Anzahl der Patienten: 130)

Histologische Läsion	Ipsilaterale Brust Kontralaterale Brust	
	Patientenzahl (%)	Patientenzahl (%)
<i>Invasives Karzinom</i>	130 (100)	3 (2.3)
Carcinoma <i>in situ</i>	21 (16.1)	10 (7.6)
- DCIS	8 (6.1)	2 (1.5)
- LCIS	13 (10)	8 (6.1)
Schwere Dysplasie	72 (55.4)	67 (51.5)
Adenose	12 (9.2)	11 (8.5)
Epitheliale Hyperplasie	17 (13.1)	20 (15.4)
Apokrine Metaplasie	4 (3.1)	2 (1.6)
Fibrozystische Veränderungen	90 (69.2)	65 (50)

3.4 Postoperative Komplikationen

Bei 37 Patientinnen, also einem Anteil von 28,5 % des gesamten Kollektivs, kam es zu unmittelbaren oder verzögerten postoperativen Komplikationen. Insgesamt wurden 61 Komplikationen registriert, da einige Patientinnen mehrfach betroffen waren. Den größten Anteil machten Haut- bzw. Fettnekrosen mit 22,3% (29 der 130 Frauen) aus. Diese und andere Komplikationen sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 93: Inzidenz und Verteilung postoperativer Komplikationen (insges. 61 Ereignisse)

Komplikation	Patientenzahl (%)
Nekrose	29 (22.3)
-Fettnekrose	- 16 (12.3)
-Hautnekrose	- 6 (4.6)
-Fett- und Hautnekrose	- 1 (0.8)
-Nekrose unbekannter Lokalisation	- 6 (4.6)
Nahtdehiszenz	19 (14.6)
Wundinfektion/Abszess	6 (4.6)
Serom	4 (3.1)
Keloid	1 (0.8)
Fistel	1 (0.8)
Nachblutung	1 (0.8)

Keine der dargestellten Komplikationen führte zu einem verzögerten Beginn der Strahlentherapie. Die Bestrahlung selbst führte in einigen Fällen zu Teleangiektasien und Hyperpigmentierungen der Haut insbesondere im Narbengebiet.

Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Gewicht des entfernten Drüsengewebes und postoperativen Komplikationen festgestellt werden (ipsilaterale Brust $p < 0,001$; kontralaterale Brust $p = 0,031$). Dabei zeigte sich eine erhöhte Komplikationsrate bei größeren Brustumfängen. Insbesondere das Auftreten von Nekrosen war abhängig von dem Gewicht des entfernten Brustgewebes (ipsi- und kontralateral jeweils $p < 0,001$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 10: Darstellung der postoperativen Komplikationsraten abhängig vom Gewicht des entfernten Brustgewebes nach Reduktionsmastektomie (Tumorseite: $p < 0,001$; kontralaterale Brust: $p = 0,031$); Daten von 87 Patientinnen

Entferntes Gewicht an Brustgewebe	Ipsilaterale Brust	Kontralaterale Brust
	Anzahl der Ereignisse (%)	Anzahl Ereignisse (%)
≤ 200 g	3/28 (10.7)	1/24 (4.2)
201-400 g	9/44 (20.5)	10/38 (26.3)
401-600 g	6/8 (75.0)	6/16 (37.5)
> 600 g	4/7 (57.1)	4/9 (44.4)

3.5 Kosmetische Ergebnisse

Die postoperativen kosmetischen Ergebnisse konnten von 129 Patientinnen erhoben werden, wobei zwischen den folgenden Kategorien unterschieden wurde:

- 1) gutes Ergebnis, bei Patientinnen mit einer sehr guten oder guten Optik der Brust bezüglich der Narbenverhältnisse, Symmetrie und Form
- 2) akzeptables Ergebnis: Optik zufriedenstellend; eventuelle Deformitäten bedürfen keines weiteren kosmetisch korrigierenden Eingriffs
- 3) schlechtes Ergebnis: Deformitäten einer/beider Mammae oder schlechte Narbenbildung erfordern eine Korrektur-OP

Die Auswertung nach den oben genannten Kriterien ergab bei 105 Patientinnen (81,4%) ein gutes Ergebnis, bei 19 Patientinnen (14,7%) ein akzeptables und bei fünf Patientinnen (3,9%) ein schlechtes kosmetisches Ergebnis. Bei Patientinnen mit einer ausgedehnten Reduktion des Brustgewebes kamen akzeptable oder schlechte Ergebnisse signifikant häufiger vor: Fünf von sieben Patientinnen (71,4%) mit einer Gewichtsreduktion von mehr als 600g hatten ein akzeptables oder schlechtes Ergebnis. Diese Korrelation zeigte sowohl für die ipsi- als auch die kontralaterale Brust statistische Signifikanz (Tumorseite: $p = 0,003$; kontralaterale Brust: $p = 0,015$).

3.6 Weitere operative Eingriffe der Brust nach der Reduktionsmastektomie

Vollständige Daten über sekundäre operative Eingriffe konnten für 126 Patientinnen erhoben werden. Dabei wurden solche Operationen evaluiert, die aufgrund suspekter klinischer und radiologischer Befunde durchgeführt wurden und somit eine Aussage bezüglich der lokoregionären Kontrolle erlauben. Tabelle 15 zeigt eine Übersicht.

Tabelle 115: Übersicht der Anzahl ipsi- und kontralateraler Brustoperationen sowie ipsilateraler axillärer Eingriffe nach der Reduktionsmastektomie (Angaben inklusive der Primäroperation) von 126 diesbezüglich evaluierbaren Patientinnen

Operationsanzahl	Ipsilaterale Brust	Ipsilaterale Axilla	Kontralaterale Brust
	Patientenzahl (%)		
2	35 (27.8)	17 (13.5)	22 (17.5)
3	8 (6.3)	3 (2.4)	2 (1.6)
4	3 (2.4)	-	-
5	3 (2.4)	-	-
6	1 (0.8)	-	-
8	1 (0.8)	-	-

Es zeigte sich, dass 51 Patientinnen (40,5%) sich einem oder mehreren operativen Eingriffen nach Primäroperation der ipsilateralen Brust unterziehen mussten. Auf der Gegenseite war dies bei 24 Patientinnen (19,1%) der Fall. Axilläre Revisionen der ipsilateralen Brust aus onkologischen Gesichtspunkten waren bei 20 Patientinnen (15,9%) erforderlich. Die Notwendigkeit und Anzahl nachfolgender ipsilateraler Operationen zeigten eine signifikante Abhängigkeit von der im Rahmen der RME entfernten Gewebemenge ($p=0,026$): Patientinnen mit durchschnittlich 300g entferntem Gewebe bedurften keines weiteren operativen Eingriffs der ipsilateralen Brust im Gegensatz zu denen mit im Schnitt 360g Gewebsverlust, die sich noch mindestens einmal chirurgisch versorgen lassen mussten. Ähnliche Verhältnisse ließen sich für die kontralaterale Brust feststellen, bei der Gewebsverluste von durchschnittlich 342g solchen von 431g in gleicher Weise gegenübergestellt werden konnten ($p=0,001$).

3.7 Onkologisches Follow-up

Alle 130 Patientinnen des Kollektivs komplettierten die onkologische Therapie. Bis März 2003 (Erhebungszeitpunkt für diese Promotionsarbeit) konnte ein medianes Follow-up von 175 Monaten erhoben werden. Bei 32 Patientinnen (24,6%) trat im Verlauf ein Lokalrezidiv auf, in neun Fällen sogar mehrfach. Das mediane Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Lokalrezidiv betrug 55 Monate, bei einer 5-Jahres-Rezidivrate von 15,4%. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen geringer Gewichtsreduktion der Brust und erhöhten Lokalrezidivraten festgestellt werden ($p=0,045$). Distant Metastasen wurden bei 66 Patientinnen diagnostiziert, also einem Anteil von 50,8% am untersuchten Kollektiv. 53 Patientinnen (40,8%) verstarben in Folge einer Metastasierung. Bei neun Patientinnen (6,9%) entwickelte sich kontralateral ein zweites primäres Mammakarzinom. Die Fünfjahresrate für das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) betrug 70,9% und lag für das krankheitsfreie Überleben (*disease-free survival*, DFS) bei 52,3%. Nach 10 Jahren betrug die krankheitsfreie Überlebensrate 44,6% und die Gesamtüberlebensrate 58,3%. Die Fünfzehnjahres-Gesamtüberlebensrate betrug 49,6%. Das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) ergab 95 ± 35 Monate (95% Konfidenzintervall: 27-163 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 175 ± 27 Monaten (95% Konfidenzintervall: 121-229 Monate). Um die Signifikanz konventioneller prognostischer Marker zu evaluieren, welche für die Routinebestimmung gemäß *NIH (National Institute of Health)*-Konsensus (2000) und *EORTC Receptor and Biomarker Group* (1995) empfohlen wurden, haben wir univariate Überlebensanalysen durchgeführt. Zu den erwähnten Prognosefaktoren zählen Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Hormonrezeptorstatus, histologischer Tumortyp und Grading. Mit Hilfe dieser statistischen Analysen konnten die prognostische Bedeutung der Tumorgröße ($p=0,023$), des Lymphknotenbefalls ($p=0,005$) und des ER-Status ($p=0,009$) bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Auch für das histologische Grading konnte nahezu eine statistisch signifikante prognostische Bedeutung für das Kollektiv aufgezeigt werden ($p=0,053$). Allerdings besaßen weder der histologische Tumorsubtyp noch der PR-Status einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben des untersuchten Patientinnenkollektivs (Tumorsubtyp: $p=0,339$; PR-Status: $p=0,758$).

3.8 Vergleich der Behandlungsmethoden

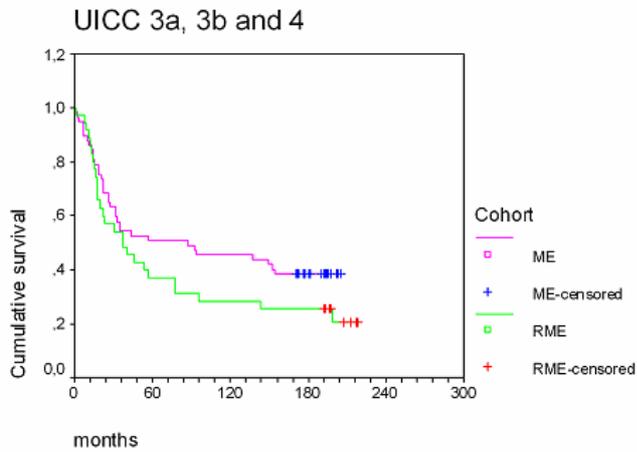
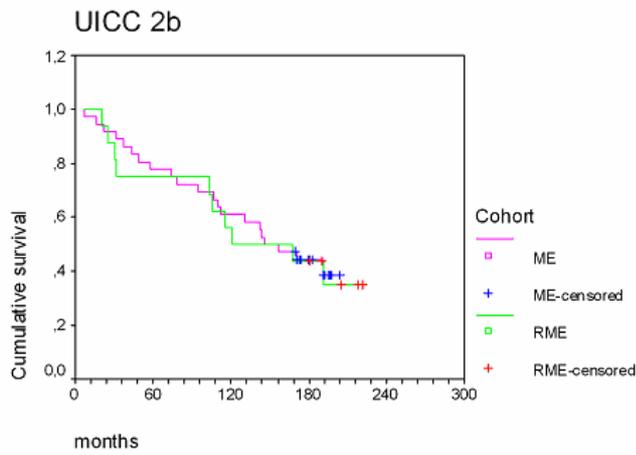
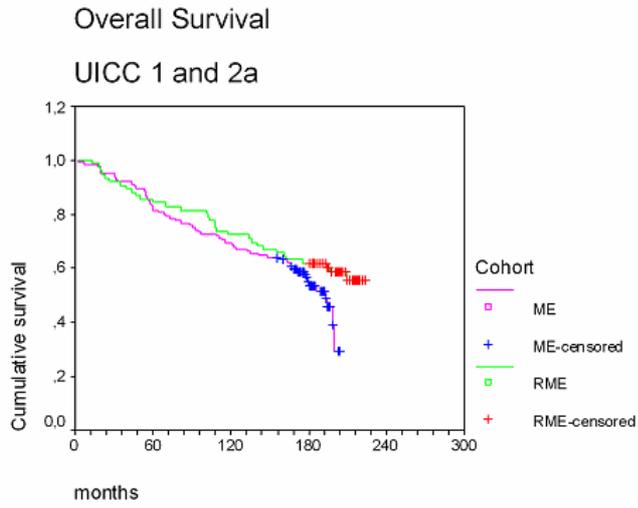
In der Kontrollgruppe ergab das mediane Überleben 178 ± 14 Monate (95% Konfidenzintervall 151-205 Monate; mittlere Gesamtüberlebenszeit: 137 Monate). Die 5-, 10- und 15-Jahres-Gesamtüberlebensraten sind für beide Kollektive in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 12: Gesamtüberlebensraten im Bezug zum operativen Therapieverfahren: bilaterale Reduktionsmastektomie (n=130) versus radikale Mastektomie (n=218)

Gesamtüberleben	Bilaterale Reduktionsmastektomie	Radikale Mastektomie	P-Wert
5 Jahre	70.9%	73.9%	0.548
10 Jahre	58.3%	61.9%	0.502
15 Jahre	49.6%	30.7%	<0.001

Dabei hat sich gezeigt, dass die 15-Jahres-Überlebensrate des Vergleichskollektivs, welches mittels radikaler ME behandelt wurde, mit 30,7% signifikant geringer ist, als bei dem reduktionsmastektomierten Kollektiv mit 49,6% ($p < 0,001$). Um potentielle Verteilungsunterschiede der Tumorstadien zwischen den beiden Kollektiven zu berücksichtigen, wurden die Wahrscheinlichkeiten des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der UICC-Stadien verglichen. Die Ergebnisse sind in Grafik 1a-c dargestellt.

Grafik 1a-c: Overall Survival



Die beiden operativen Therapieverfahren stellen keinen signifikanten Indikator für das Überleben der Patientinnen dar. Trotzdem zeigt die Analyse einen Trend für ein besseres Langzeitüberleben für die reduktionsmastektomierten Patientinnen bei den Stadien UICC I und IIa und ein vergleichsweise schlechteres Überleben dieser Patientinnen für die UICC-Stadien IIIa bis IV. Für das UICC-Stadium IIb lässt sich kein Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens zwischen den beiden Kollektiven feststellen.

4) Diskussion

1986 sorgte die erste internationale Veröffentlichung über die Inzidenz okkulten kontralateraler Karzinome bei Brustkrebspatientinnen, die mittels bilateraler RME therapiert worden waren, für Diskussionsstoff [12]. *Beller et al.* griffen mit dieser innovativen Operationstechnik nicht nur Gedanken über ein brusterhaltendes operatives Vorgehen auf, sondern beschäftigten sich insbesondere mit der These, dass bei einem Mammakarzinom die Therapie der kontralateralen Brust die Inzidenz kontralateraler Karzinome vermindern. Die Studie von *Beller et al.* stellte ein Kollektiv von 155 Brustkrebspatientinnen vor, bei denen im Rahmen der bilateralen RME 19 (12,3%) okkulte Karzinome und 42 (27,1%) okkulte prä-maligne Läsionen entdeckt worden waren. Die Ergebnisse veranlassten die Autoren zu dem Schluss, dass diese prophylaktisch bilateral durchgeführte Operationsmethode, die Inzidenz kontralateraler Karzinome um 1-2% senken könne. Außerdem wurden die guten kosmetischen Ergebnisse der RME im Vergleich zu den üblichen radikaleren Operationsverfahren herausgestellt. Bestätigung in diesem Punkt sahen die Autoren in der hohen Akzeptanz der RME seitens der Patientinnen, denen nach Möglichkeit präoperativ das kosmetische Ergebnis einer bereits operierten Patientin vorgestellt wurde. Die Veröffentlichung stieß auf einige Kritik, die z.B. postoperative Einschränkungen bezüglich der Sensibilität und Funktion der Brust betraf. Außerdem befürchtete man eine Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses nach der adjuvanten Strahlentherapie und eine Verschlechterung des onkologischen „outcomes“ [12]. Trotzdem ist die Kombination von BET und plastischer Chirurgie, heute „onkoplastische Chirurgie“ genannt, von

zunehmendem Interesse bei der BET großer Mammakarzinome, bei denen neben tumorfreien Resektionsrändern auch ein gutes kosmetisches Ergebnis gewährleistet werden soll.

Die vorliegende Promotionsarbeit hatte das Ziel, die Berechtigung der RME nach *Beller* als progressiven operativen Ansatz der 80er Jahre zu prüfen. Dazu wurden retrospektiv die Daten bezüglich der kosmetischen Ergebnisse, der Inzidenz okkult kontralateraler Läsionen und des onkologischen Follow-up von 130 Mammakarzinom-Patientinnen nach bilateraler RME, ausgewertet. Eine derartige Analyse des Langzeit-follow-ups von reduktionsmastektomierten Patientinnen mit invasivem Brustkrebs ist unseres Wissens bisher nicht durchgeführt worden.

Die Bilateralität der RME ermöglicht eine gute histologische Exploration der kontralateralen Brust. In dem untersuchten Kollektiv konnte bei 9,9% der Patientinnen ein kontralaterales okkultes Karzinom entdeckt werden. Davon waren 2,3% invasive Karzinome und 7,6% *in-situ*-Läsionen. Außerdem wurde in >50% der Fälle eine benigne proliferative Veränderung oder prämaligene Läsion diagnostiziert. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten neuerer Studien, die eine histopathologische Beurteilung der kontralateralen Brust im Rahmen von prophylaktischen Mastektomien oder Mammoplastiken vorgenommen haben. Die Inzidenz von primär bilateralem Brustkrebs liegt zwischen 1,3-4,7% und *in-situ*-Läsionen wurden mit einer Häufigkeit zwischen 2,25 und 9,2% entdeckt [73, 52, 36, 48, 25, 72, 74, 81, 71, 80].

In diesem Kollektiv traten gehäuft (28,5%) postoperative Komplikationen auf, auch wenn diese Ereignisse zu keiner signifikanten Verzögerung der weiteren Therapie führten. Die relativ hohe Rate an Komplikationen lässt sich durch die Erfassung auch „kleinerer“ Komplikationen wie z.B. kleiner Fettgewebsnekrosen oder verzögerter Wundheilungsverläufe in unserer Datenbank erklären. Aus anderen Studien sind ähnliche Komplikationsraten nach onkoplastischer Chirurgie des Mammakarzinoms bekannt [25]. *Petit et al.* berichten von einer 21%igen Komplikationsrate innerhalb eines onkoplastisch operierten Kollektivs von 85 Patientinnen [74]. In dieser Arbeit konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen der Inzidenz postoperativer Komplikationen und dem Umfang der Gewichtreduktion des Brustgewebes festgestellt werden. Insbesondere das Auftreten von Nekrosen konnte mit der Reduktion größerer Brustvolumina in Verbindung gesetzt werden. Diese Beziehung kann durch die

schlechtere Durchblutung des zurückbleibenden Gewebes nach umfangreichen Resektionen erklärt werden.

Trotzdem scheint die Technik der RME insgesamt zufrieden stellende kosmetische Ergebnisse ergeben zu haben, da nur in 3,9% der Fälle über ein schlechtes kosmetisches Resultat berichtet wurde. Gute kosmetische Ergebnisse ließen sich bei 81,4% der Patientinnen feststellen. Andere Studien über diverse onkoplastische Techniken berichten über ähnliche Erfahrungen mit einem Anteil guter kosmetischer Ergebnisse zwischen 74-82% [25, 74, 6, 39, 67]. Es ließ sich interessanterweise feststellen, dass sowohl die Inzidenzrate postoperativer Komplikationen, wie auch die Zahl schlechter kosmetischer Ergebnisse mit der Reduktion großer Gewebsvolumina korrelierten. Dieser Zusammenhang entspricht den Ergebnissen der bereits erwähnten Studie von *Petit et al.* [74]. Auch eine Studie von *Cochrane et al.* konnte belegen, dass nach brusterhaltender Therapie eine größere Patientenzufriedenheit erreicht wird, wenn geschätzt weniger als 10% der Brust entfernt werden [26]. Für das hier untersuchte Kollektiv könnte diese Korrelation auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die bilaterale RME entsprechend ihrem Namen einer Reduktion des Brustvolumens und nicht einer ausführlichen Rekonstruktion diene. Eine andere mögliche Erklärung mag darin liegen, dass die stark gewichtreduzierte Brust nicht mehr in einem passenden Verhältnis zu der gesamtkörperlichen Morphologie der Patientin stand und das Ergebnis daher weniger zufrieden stellend beurteilt wurde. *Clough et al.* konnten dies als häufige Ursache für eine schlechte kosmetische Beurteilung bei einem Kollektiv brusterhaltend und primär-rekonstruktiv operierter Patientinnen feststellen [25]. Die gleiche Studie ergab - ebenso wie in unserem untersuchten Kollektiv - keine Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses durch die adjuvante Radiotherapie.

Im Hinblick auf die prophylaktische kontralaterale RME wurde in den 80er Jahren kritisiert, dass postoperative narbige Veränderungen die radiologische Nachsorge erschweren würden. Andere Autoren waren der Ansicht, dass durch die Kenntnis der Morphologie und der zeitlichen Entwicklung postoperativer Veränderungen nach Reduktionsplastiken eine Differenzierung zu malignen Veränderungen möglich sei [19]. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die kritischen Stimmen. Zwar ermöglichte die kontralaterale Operation eine histopathologische Exploration der anderen Brust und an erfahrene Radiologen sollte die Erwartung gestellt werden können, postoperative

Vernarbungen von prämaligen oder malignen Läsionen unterscheiden zu können; dennoch fällt in unserem Kollektiv eine hohe Rate operativer Abklärungen suspekter klinischer oder radiologischer Befunde auf. Besonders nach großen Volumenreduktionen, welche naturgemäß mit größeren Veränderungen der Gewebestruktur verbunden sind, war ein erhöhter Bedarf an Folgeoperationen aus onkologischen Gesichtspunkten notwendig. Diese Tatsache unterstützt die These, dass die postoperativen Veränderungen nach bilateraler RME die radiologische Beurteilung im Verlauf erschweren. Dies begünstigt einen Anstieg (überflüssiger) ipsi- und kontralateraler offener Biopsien ohne entsprechendes pathologisches Korrelat. Abgesehen von OP- und Narkoserisiken und einer erneuten Narbenbildung in der reoperierten Brust ist auch der psychologische Aspekt der durch einen solchen Verdacht verursachten Ängste der Patientinnen nicht zu vernachlässigen.

Die Nachteile der postoperativen radiologischen Kontrolle der kontralateralen Brust könnten akzeptiert werden, wenn die Reduktion des kontralateralen Drüsengewebes eine signifikante Minderung des Karzinomrisikos mit sich bringen würde. Obwohl die histologische Aufarbeitung der kontralateralen Brust der Detektion okkulten Karzinome dient, können die Ergebnisse dieser Arbeit nicht die Hypothese unterstützen, dass die bilaterale RME einen präventiven Effekt auf die Inzidenz kontralateraler Zweitkarzinome besitzt. Im Beobachtungszeitraum entwickelten 6,9% der Patientinnen ein kontralaterales Karzinom. Diese Inzidenzrate übersteigt damit sogar geringfügig das in der Literatur beschriebene Langzeitrisiko für ein kontralaterales Karzinom bei Patientinnen, die sich keiner prophylaktischen Operation unterzogen, von 6% [76] bis 6,5% [78]. Eine andere Studie von *Ricci et al.* dagegen konnte einen signifikanten Benefit bezüglich des Zweitkarzinomrisikos durch eine bilaterale Reduktionsplastik zeigen. Die Studie vergleicht das Auftreten von synchronen kontralateralen Karzinomen und Zweitkarzinomen nach einseitiger bzw. bilateraler Reduktionsplastik. Die Ergebnisse zeigen ein deutlich reduziertes Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom nach bilateraler Reduktionsmastektomie von 1,8% gegenüber dem einseitig operierten Kontrollkollektiv von 6,7% [80].

Das lebenslange Risiko für ein kontralaterales Karzinom wird für Patientinnen die initial mit einer unilateralen radikalen ME versorgt wurden mit 8,1% veranschlagt [52].

Diese Arbeit befasst sich mit den onkologischen Resultaten der bisher größten untersuchten Kohorte von Patientinnen, die standardmäßig mit der bilateralen RME behandelt wurden. Dabei wird das lange mediane Follow-up von 14,6 Jahren dem Anspruch gerecht, kleine Mammakarzinome einer langen Nachbeobachtungszeit zu unterziehen, um eine optimale Evaluation eines neuen Therapieansatzes zu erzielen [102]. Allerdings erweist sich der direkte Vergleich der onkologischen Langzeitergebnisse mit anderen publizierten Daten als schwierig, da es keine weiteren Studien über das Langzeit-follow-up reduktionsmastektomierter Patientinnen gibt. Tatsächlich hatten sich zum Zeitpunkt unserer Arbeit nur zwei weitere Studien mit dem onkologischen Verlauf nach onkoplastischer Chirurgie befasst. Die bereits erwähnte prospektive Studie von *Clough et al.* untersucht die kosmetischen und onkologischen Resultate eines Kollektivs von 101 Brustkrebspatientinnen, bei denen eine großzügige Tumorektomie mit bilateraler Mammoplastik durchgeführt wurde. Das krankheitsfreie Überleben (82,8%) und das Gesamtüberleben (95,7%) dieses Kollektivs nach fünf Jahren war deutlich besser verglichen mit den Ergebnissen unserer Arbeit [25]. Auch *Cothier-Savey et al.* berichten in einer retrospektiven Analyse über ein weit besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben von 86% bei Patientinnen, die mit einer Reduktionsplastik behandelt wurden. Diese Diskrepanzen lassen sich womöglich durch den unterschiedlichen Aufbau der Kollektive erklären. Da die bilaterale RME in der Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Münster in den 80er Jahren als operative Standardtherapie aller Stadien des Mammakarzinoms eingesetzt wurde, finden sich in unserem Kollektiv signifikant häufiger pT3 und pT4 Tumore als bei *Clough et al.* berichtet wird (20% versus 8,9%). Außerdem umfasst das Kollektiv der Studie von *Clough et al.* in 6% auch Patientinnen ohne ein invasives Karzinom (pT0). Eine weitere mögliche Erklärung könnten die Unterschiede der adjuvanten Therapien dieser beiden Kollektive darstellen. Während die reduktionsmastektomierten Patientinnen unseres Kollektivs in den frühen 80er Jahren therapiert wurden, begann die Therapie des Kollektivs von *Clough et al.* mit einem medianen Follow-up von 46 Monaten v.a. in den späten 90er Jahren. In den letzten 25 Jahren konnte das Überleben von Brustkrebspatientinnen deutlich verbessert werden und die Therapiekonzepte sind einem starken Wandel unterworfen gewesen [49]. So wurde nur ein Drittel unserer Patientinnen nach der RME mit einer systemischen adjuvanten Therapie weiter

behandelt, während heute nahezu alle Brustkrebspatientinnen ein adjuvante Therapie erhalten. Nur Patientinnen mit einem niedrigen Risiko (negative Lymphknoten, ER und/oder PR positiv, pT ≤ 2cm, G1 und Alter ≥ 35 Jahre, HER-2/neu neg., ohne Hämangiosis carcinomatosa) bedürfen heute keiner adjuvanten Therapie [41]. Somit ist aufgrund der Weiterentwicklung onkologischer Vorgehensweisen von unterschiedlichen Systemtherapien bei den verschiedenen Studien auszugehen. Als Hauptproblem bei dem Versuch, die Ergebnisse unserer Arbeit in den Kontext der onkologischen Literatur zu setzen, liegt jedoch darin, dass die meisten Studien, die den Vergleich zwischen BET und ME ziehen, nur Patientinnen mit kleinen Mammakarzinomen eingeschlossen haben, während *Beller et al.* auch pT4 Tumoren mit einer bilateralen RME versorgten [76, 102, 34, 101, 45]. Auch *Caruso et al.* nahmen in einer neueren Studie über die onkologischen Lanzeitergebnisse nach Areola-erhaltender subkutaner ME bis auf eine Ausnahme nur Patientinnen der Tumorstadien I und II auf [23]. Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur wäre insofern nicht korrekt. Denn die RME, welche mit ihrer großzügigen Drüsenresektion im Hinblick auf das reduzierte Volumen zwischen BET und ME liegt, wurde in unsrer Studie in nahezu einem Drittel der Fälle (27%) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs der UICC-Stadien III und IV durchgeführt. Unabhängig von der operativen Methode lassen sich die gewonnenen Ergebnisse, trotz eines höheren Anteils fortgeschrittener Brustkrebserkrankungen, näherungsweise mit den Daten des *National Health System* Großbritanniens (*NHS Trent Cancer Registry*; 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: 64,3%) und den Daten des Tumorregister München vergleichen [66]. Letztere geben Gesamtüberlebensraten nach fünf, zehn und 15 Jahren mit 76,4%, 59,4% bzw. 46,7% an, allerdings bei einem Anteil von Karzinomen der UICC-Stadien III und IV von nur 19,4% [32].

Um den Vergleich des Überlebens nach bilateraler RME mit dem nach ME zu ermöglichen, haben wir mit Hilfe der Daten des Onkologischen Schwerpunkts Münster ein Kontrollkollektiv erarbeitet, bei dessen Patientinnen ebenfalls im Zeitraum zwischen 1984-1988 die Diagnose Brustkrebs gestellt wurde. Beide Kohorten zeigten ein ähnliches medianes Gesamtüberleben. Allerdings war die 15-Jahres-Überlebensrate der radikal operierten Patientinnen signifikant niedriger, als die Rate bei den reduktionsmastektomierten Patientinnen. Besonders interessante Ergebnisse lieferte der Vergleich des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit von den UICC-Stadien. Während bei

den UICC-Stadien I und IIa die Patientinnen nach RME eine bessere Überlebensrate hatten, war die ME in dieser Hinsicht bei den UICC-Stadien IIIa-IV überlegen. Für das UICC-Stadium IIb konnten keine unterschiedlichen Langzeitüberlebensraten für die beiden verschiedenen operativen Therapieverfahren festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Anwendung der bilateralen RME bei Patientinnen mit den Tumorstadien I oder II besonders geeignet bzw. sogar radikaleren OP-Verfahren überlegen war. Bekräftigt wird dieses Ergebnis durch den Vergleich des Gradings innerhalb der beiden Kohorten. Trotz eines deutlich größeren Anteils prognostisch ungünstigerer G3-Tumoren (65,4%) in dem Kollektiv reduktionsmastektomierter Patientinnen im Gegensatz zum Kontrollkollektiv (37,9%) konnten für die bilaterale RME diese guten onkologischen Resultate bei den UICC-Stadien I und II nachgewiesen werden. Für den Krankheitsverlauf eher ungünstig erwies sich dagegen ihre Anwendung bei den UICC-Stadien III und IV.

In der aktuellen Literatur werden beim Vergleich von radikaler ME und BET mit postoperativer Radiatio als Therapie des kleineren Mammakarzinoms stets vergleichbare Überlebensraten für beide Methoden beschrieben [34, 76, 102]. Dies deutet darauf hin, dass die Prognose des Mammakarzinoms nicht von dem Ausmaß der lokalen Therapie abhängt, sondern vielmehr von der Präsenz oder Abwesenheit okkulten Metastasen [72, 102]. Auch *Beller et al.* schrieben 1981, dass bereits im Stadium T1 in mehr als 25% der Karzinomfälle eine Disseminierung der Erkrankung stattgefunden hat und damit das Schicksal der Patientinnen nicht durch die lokale Behandlung entschieden wird [13]. In Hinblick auf die Lokalrezidivraten wird allerdings in zwei aktuellen Studien über schlechtere Ergebnisse bei den brusterhaltend operierten Patientinnen gegenüber den radikal operierten Patientinnen berichtet [76, 102]. *Veronesi et al.* zeigten in ihrer Milan Studie, dass die Lokalrezidivrate von der Menge des peritumoral resezierten Gewebes abhängig ist [103]. Somit wäre zu erwarten, dass die Rezidivrate der reduktionsmastektomierten Patientinnen zwischen den Raten mastektomierter bzw. brusterhaltend operierter Patientinnen liegt. Wie bei der Diskussion anderer onkologischer Resultate ist auch ein direkter Vergleich zwischen der Lokalrezidivrate unseres Kollektivs und den Angaben der aktuellen Literatur problematisch, da die brusterhaltenden Therapien heute auf der Diagnose kleiner Mammakarzinome (Stadium I und II) beruhen. Die kumulative Lokalrezidivrate wird

von *Veronesi et al.* nach 20 Jahren Follow-up von brusterhaltend therapierten T1-Tumoren mit 8,8% angegeben [72, 102]. *Komoike et al.* konnten nach 10 Jahren Follow-up von resezierten Mammatumoren ≤ 3 cm Durchmesser eine kumulative Lokalrezidivrate von 8,5% feststellen [55]. Und auch *Mc Closkey et al.* beschreiben eine Lokalrezidivrate von 7% nach 8 Jahren Follow-up von T1-2/N0-Tumoren [61]. Weitaus höhere kumulative Lokalrezidivraten von 14,3-22% konnten von anderen Autoren nach 18,4-20 Jahren Follow-up von Tumoren der Stadien I und II beobachtet werden [19, 34, 39, 76]. Die höhere Rate an Lokalrezidiven von 24,6%, die für unser Kollektiv reduktionsmastektomierter Patientinnen festgestellt wurde, kann durch den Einschluss von Patientinnen der Tumorstadien III und IV erklärt werden, die letztlich nahezu ein Drittel des Gesamtkollektivs ausmachen. Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen sich gut in Relation zu den Ergebnissen zweier Studien über subkutane ME bei kleinen Mammakarzinomen setzen, in denen über 5-Jahres-Lokalrezidivraten von 9,1% und 17% nach 30 Monaten Follow-up berichtet wird [46, 69]. Dies steht im Widerspruch zu der Annahme, dass weitere Resektionsränder die Lokalrezidivrate senken würden [89]. Die Ergebnisse dieser Arbeit demonstrieren, dass die bilaterale RME in Bezug auf die Lokalrezidivrate und das Gesamtüberleben eine relativ sichere Operationsmethode in der Therapie des Mammakarzinoms war.

Die guten Ergebnisse des untersuchten Kollektivs lassen sich womöglich nicht nur durch das operative Verfahren erklären, das auch bei lokal fortgeschrittenem Tumorleiden eine gewisse Erhaltung der Brust ermöglicht, sondern auch durch die verbesserten Bedingungen für die Strahlentherapie. Um eine homogene Bestrahlung der Brust zu erreichen, ist eine konstante Positionierung der Brust notwendig. Dies wird durch Schlaffheit und Weichheit der Brust von Patientinnen mit Makromastie erschwert und resultiert in einer inhomogenen Strahlendosierung [18, 42, 112]. Schon in früheren Studien wurde der Benefit einer Reduktionsplastik in Kombination mit brusterhaltendem Vorgehen zur Verbesserung der Strahlentherapie erkannt und es wurden gute funktionale und kosmetische Ergebnisse erzielt [94]. Diese Beobachtungen können womöglich die höhere Lokalrezidivrate bei den Patientinnen dieses Kollektivs mit einer kleinen Volumenreduktion erklären.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass die in der 80er Jahren von *Beller et al.* entwickelte bilaterale RME als operative Therapie des Mammakarzinoms eine gute onkologische Nachsorge sowie zufrieden stellende kosmetische Ergebnisse ermöglicht hat. Im Hinblick auf onkologische Resultate, kosmetisches Ergebnis und Komplikationsrate scheint die bilaterale RME am ehesten für Patientinnen mit Brustkrebs der UICC-Stadien I und II geeignet zu sein. Obwohl durch die histopathologische Aufbereitung der kontralateralen Brust bei der Primäroperation eine Detektion okkultter Karzinome ermöglicht wurde, war die Inzidenz nachfolgend auftretender kontralateraler Karzinome während des Follow-ups im Vergleich zur Literatur nicht verringert. Einen Nachteil der Operation stellt die erschwerte radiologische Differenzierung von postoperativem Narbengewebe und prämaligen bzw. malignen Veränderungen der Brust dar, die in unserem Kollektiv zu einer relativ hohen Rate sekundärer Operationen geführt hat. Trotz der genannten Einschränkungen kann diese operative Technik retrospektiv als Meilenstein auf dem Weg zur Etablierung der BET als operative Standardmethode beim Mammakarzinom gewertet werden.

5) Literaturverzeichnis

[1] AGO Kommission Mamma (2007) Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. Guidelines of the AGO Breast Commission. www.ago-online.org (10.02.2008)

[2] Aktuelle Maßnahmen in der vertragsärztlichen Versorgung zur Verbesserung der Früherkennung und Diagnose von Brustkrebs (2002) Dtsch Ärztebl 99: A 884/B-736/C-689

[3] Aldermann JS (1976) Combination teletherapy and iridium implantation in the treatment of locally advanced breast cancer. Cancer 38: 1936

[4] American College of Radiology (ACR) (1998) Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 3rd ed. Reston (VA)

[5] Armstrong K, Eisen A, Weber B (2000) Assessing the risk of breast cancer. N Engl J Med 342:564-571

[6] Asplund O, Svane G (1983) Adjustment of the contralateral breast following breast reconstruction. Scan J Plast Reconstr Surg 17:225-232.

[7] Azzopardi GJ. Problems in breast pathology. In: The Series Major Problems in Pathology, Vol. 11; *in*: J.L.Bennington (ed.). Saunders, London-Philadelphia-Toronto 1979

[8] Barlekink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert R, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 245: 1378-1387

- [9] Bartlett J, Mallon E, Cooke T (2003) The clinical evaluation of HER-2 status: which test to use? *J Pathol* 199: 411-417
- [10] Bässler R (1997) Mamma. In: Remmele W (ed) *Pathologie*, Band 4. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. S. 133-368
- [11] Beller FK (1985) *Atlas der Mammachirurgie*, Schattauer, Stuttgart New York, 1. Aufl. S.113-118, 225-262
- [12] Beller FK, Nienhaus H, Niedner W, Holzgreve W.(1986) Bilateral breast cancer: the frequency of undiagnosed cancer. *Am J Obstet Gynecol* 155: 247-255
- [13] Beller FK, Schnepfer F (1981) Konservative Primäroperationen des Mammakarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 106 (11): 329-334
- [14] Beller FK, Wilken H (1987) Brusterhaltene Operationen beim Mammakarzinom. *Zentralbl Gynakol* 109 (1): 22-31
- [15] Bender HG, Diedrich K, Künzel W (2003) *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe: Band 12: Spezielle gynäkologische Onkologie Teil 2*, Herausgeber H.G. Bender, Urban und Fischer München Jena, 4. Aufl. S. 123/157-162
- [16] Böcker W, Denk H, Heitz U (2001): *Pathologie*, Urban und Fischer Verlag München/ Jena, 2. Aufl. S. 918-922
- [17] Borst MJ, Ingold JA (1993) Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 114: 637-642
- [18] Bouvet M, Singletary SE, Ames FC, et al. (1996) Combined breast-conserving surgery and bilateral reduction mammoplasty facilitates postoperative radiotherapy and improves cosmesis in patients with early-stage breast cancer and large pendulous breast. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly* 7:236-238.

- [19] Brown FE, Sargent SK, Cohen SR, Morain WD (1987) Mammographic Changes Following Reduction Mammoplasty. *Plastic and reconstructive surgery* 80: 691-698
- [20] Buchberger W, De Koekoek-Doll P, Springer P et al. (1999) Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR* 173: 921-927
- [21] Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retzl G, Dünser M (2002) Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen. *Radiologe* 42: 25-32
- [22] Buchholz TA, Tucker SL, Masula L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, Frey D, Strome EA, McNeese MD, Perkins G, Katz A, Singletary SE, Hunt KK, Buzdar AU, Hortobagyi GM (2001) Predictors of local regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 20: 17-23
- [23] Caruso F, Ferrara M, Castiglione G, Trombetta G, De Meo L, Catanuto G, Carillio G (2006) Nipple sparing subcutaneous mastectomy: Sixty-six months follow-up. *Eur J Surg Onc* 32: 937-940
- [24] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN et al. (2003) Adjuvant chemotherapy followed by Goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:1833-1846
- [25] Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC (2003) Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of Surgery* 237:26-34
- [26] Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD (2003) Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg* 90:1505-9

- [27] Di Constanzo D, Rosen PP, Gareen I et al. (1990) Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of classical and variant tumors. *Am J Pathol* 14: 12-23
- [28] du Toit RS, Locker AP, Ellis IO et al. (1991) An evaluation of the differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol* 17: 251-257
- [29] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352: 930-942
- [30] Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister RGH, de Waal JC, Föger Th, Funke I, Gabka C, Höß C, Lebeau A, Plattner B, Raab G, Untch M (2003) Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. In: *Manual Mammakarzinome*. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München, 9. Aufl. S.82-88
- [31] Elston CW, Ellis IO (1991) 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: 403-410
- [32] Engel J, Schmidt M, Schubert-Fritschle x, Tretter W, Hölzel D (2000). Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München – Schwerpunkt: Gynäkologische Tumoren. Zuckerschwerdt, München Bern Wien New York
- [33] Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R (1994) Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 11: 193-198
- [34] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total

mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241

[35] Frykberg ER, Bland KI (1994) Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 74: 350-361

[36] Gershenwald JE, Hunt KK, Kroll SS, Ross MI, Baldwin BJ, Feig BW, Ames FC, Schusterman MA, Singletary SE (1998) Synchronous elective contralateral mastectomy and immediate bilateral breast reconstruction in women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 5:529-538

[37] Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 335(26):2733-2743

[38] Gierpsen K, Heitmann C, Jahnsen K, Lange C: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25: Brustkrebs (02.06.2005), http://www.rki.de/cln_048/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,properly=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf (15.10.2006)

[39] Goffman TE, Schneider H, Hay K, Elkins DE, Schnarrs RA, Carman C (2005) Cosmesis with bilateral mammoreduction for conservative breast cancer treatment. *Breast Journal* 11:195-8

[40] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ (2001) Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827

[41] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al (2007) Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18: 1133-1144

[42] Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J (1991) Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 21:347-354

[43] Haagensen CD (1986) My personal technique for the Halsted radical mastectomy. In: Haagensen CD (ed): *Disease of the Breast*. Saunders, Philadelphia , 3. Aufl. S. 872-902

[44] Harbeck N, Anthuber C, Ataseven A, Bauerfeind I, Beinert T, Eiermann W, Kahlert S, Lutz L, Michl G, Oberlechner E, Petrides P, Pihusch R, Rack B, Salat C, Sattler D, Sommer H, Walther J, Wolf C (2007) *Adjuvante Symstemtherapie, Manual Mammakarzinome, 11. Auflage Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München* S 139-163

[45] Heimann R, Powers C, Halpem HJ, Michel AG, Ewing CA, Wyman B, Recant W, Weichselbaum RR (1996) Breast preservation in Stage I and II carcinoma of the breast: the university of Chicago experience. *Cancer* 78:1722-1730

[46] Horiguchi J, Iino JHY, Takei H, Koibuchi Y, Iijima K, Ikeda F, Ochiai R, Uchida K, Yoshida M, Yokoe T, Morishita Y (2001) A comparative study of subcutaneous mastectomy with radical mastectomy. *Anticancer Res.* 21: 2963-7.

[47] Hultborn KA, Törnberg B. *Mammary Carcinoma. The biologic character of mammary carcinoma studied in 517 cases by a new form of malignancy grading. Acta Radiol Suppl Vol 196, Stockholm 1960*

[48] Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS, Gazder PA, Hawkins HH, Lower EE, Seeskin C, Yassin RS, Hasselgren PO (2000) Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between 2 breasts. *Surgery* 128:702-707

[49] Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M (2002) Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 52:23-47

[50] Kahlert St, Anthuber C, Eiermann W, Funke I, Harbeck N, Heinemann V, Janni W, Overlechner E, Petrides P, Pihusch R, Rauthe G, Sauer H, Schwoerer M, Sommer H, Rack B, Salat C, Untch M, Wolf C (2005) Adjuvante Systemtherapie aus dem Manual Mammakarzinome. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München 10. Aufl. S.129-152

[51] Kalalinic A, Bartel C, Institut für Krebs epidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck: Epidemiologie Mammakarzinom (März 2006), <http://www.krebsregister-sh.de/aktuelles/Epidemiologie%20Mammakarzinom%202006.pdf> (14.02.2008)

[52] Karrison GK, Ferguson DJ, Meier P (1999) Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. Journal of the National Cancer Institute 91:80-85

[53] Kiechle M, Böttcher B, Ditsch N, Kuschel B, Plattner B, Schwarz-Boeger U, Untch M, Vodermaier A (2003) Hereditäres Mammakarzinom, Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München und W. Zuchschwerdt Verlag München, 9. Aufl. S.72-81

[54] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (1998) Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 207: 191-199

[55] Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, Kusama M, Sano M, Shin E, Suemasu K, Sonoo H, Taguchi T, Nishi T, Nishimura R, Haga S, Mise K, Kinoshita T, Murakami S, Yoshimoto M, Tsukuma H, Inaji H (2006) Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer 106: 35-41

[56] Lebau A, Nathrath W, Permanetter W (2003) Pathomorphologie des Mammakarzinoms, Manual Mammakarzinome, , Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München, 9. Aufl. S. 41-59

[57] Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. (1982) Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 91: 234-240

[58] Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI et al. (1998) Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 16: 2651-2658

[59] Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Berg J, Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9):717-722

[60] Lindner H, Panzer M, v. Rottkay P, Schaffer P, Sommer H, Würschmidt F, Wuttge-Hannig A (2003) Radioonkologische Behandlung. Manual Mammakarzinome. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München, 9. Aufl. S.96-103

[61] Mc Closkey SA, Botnick LE, Rose CM, Malcolm AW, Ozohan ML, Mena R, Llamas L, Tao ML (2006) Long-term outcomes after breast conservation therapy for early stage breast cancer in a community setting. *Breast J* 12: 138-44

[62] Mersin H, Yildirim E, Gülben K, Berberoglu U (2003) Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *EJSO* 29: 390-395

[63] Meyer JE, Smith DN, Di Pico PJ et al. (1997) Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional vacuum-assisted device. *Radiology* 204: 575-576

- [64] Mouridsen H, Andersen J, Andersson M et al. (1999) Adjuvant Anthracycline in Breast Cancer. Improves Outcome in Premenopausal Patients Following Substitution of Methotrexate in the CMF Combination with Epirubicin. Proc ASCO 18: 254
- [65] Nabholz J-M, Pienkowski T, Mackey J et al. (2002) Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: Interim analysis of the BCIRG 001 study. Proc ASCO 21: 36a (abstr. 141)
- [66] National Health System U.K. NHS Trent Cancer Registry (UK), (letztes Update: 12.03.2004) <http://www.trentcancer.nhs.uk/infostats/report/breast/index.html> (15.10.2004)
- [67] Newman LA, Kuerer HM, McNeese MD, Hunt KK, Gurtner GC, Vlastos GS, Robb G, Singletary SE (2002) Reduction mammoplasty improves breast conservation therapy in patients with macromastia. Am J Surg 181: 215-20
- [68] Obenauer S, Fischer U, Baum F, Grabbe E (2002) Indikationen zur perkutanen stereotaktischen Vakuumbiopsie der Mamma. Radiologe 42: 11-19
- [69] Palmer BV, Mannur KR, Ross WB (1992) Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction as treatment for early breast cancer. Br J Surg 79: 1309-11.
- [70] Parker SH, Burbank F, Jackman RJ et al. (1994) Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. Radiology 193:359-364
- [71] Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagens A, Andersen JS, Chu DZ (2000) Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. The American Journal of Surgery 180: 439-445

[72] Petit JY, Garusi C, Greuse M, Rietjens M, Youssef O, Luini A, DeLorenzi F (2002) One hundred and eleven cases of breast conservation treatment with simultaneous reconstruction at the European Institute of Oncology (Milan). *Tumori* 88:41-47

[73] Petit JY, Rietjens M, Contesso G, Bertin F, Gilles R. (1997) Contralateral mastoplasty for breast reconstruction: A good opportunity for glandular exploration and occult carcinomas diagnosis. *Ann Surg Oncol* 4:511-515

[74] Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Greuze M, Perry C (1998) Integration of plastic surgery in the course of breast-conserving surgery for cancer to improve cosmetic results and radicality of tumor excision. *Recent Results in Cancer Research* 152:202-211

[75] Pfliederer A, Breckwoldt M, Martius G. (2001) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 4. Aufl. S.32/33 und 221-223

[76] Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, Menard C, Lippman ME, Lichter AS, Altemus RM (2003) Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 98: 697-702

[77] Powels T, Paterson S, Kanis J et al. (2002) Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol*: 20: 3219-3224

[78] Raabe NK, Sauer T, Erichsen A, Nesland JM, Fossaa SD (1999) Breast cancer in the contralateral breast: incidence and histopathology after unilateral treatment of the first cancer. *Oncol Rep* 6:1001-1007

[79] Remmele W, Stegner HE (1987) Redommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 8: 138-140

[80] Ricci MD, Munhoz AM, Pinotti M, Geribela AH, Teixeira LC, Aldrighi C, Ferreira MC, Filassi JR, Pinotti JA (2006) The influence of reduction mammoplasty techniques in synchronous breast cancer diagnosis and metachronous breast cancer prevention. *Ann Plast Surg* 57: 125-32

[81] Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Bertin F, Gilles R (1997) The role of the reduction mammoplasty in oncology. *Eur J Plast Surg* 20: 246

[82] Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. (2004) Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs. 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 88: 27

[83] Rosen PP, Kosloff C, Liebermann PH, Adair F, Braun DW (1978) Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 2: 225-251

[84] Ross JS, Fletcher JA (1999) HER-2/neu (c-erbB-2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 112: 53-67

[85] Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P et al. (1997) Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma. *Br J Surg* 84: 106-109

[86] Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B et al. (1996) Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-120

[87] Schulz K.-D., Albert U.-S. und die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (2003),

http://www.senologie.org/download/pdf/s3_leitlinie_brustkrebs_frueherkennung.pdf
(10.02.2008)

[88] Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN (1996) A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast, *Cancer* 77: 2267-2274

[89] Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, Gamagami P, Colburn WJ (1999) The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 340: 1455-61.

[90] Silverstein MJ, Poller DN, Waiman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ (1995) Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345: 1154-1157

[91] Sittek H, de Waal JC, Eiermann W, Engel J, Gauwerky J, Hellemann HP, Heywang-Köbrunner S, Kessler M, Mahl G, Perlet C, Sommer H, Strigl R, Untch M. (2003) Screening und Diagnostik. In: *Manual Mammakarzinome*. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München, 9. Aufl. S.28-40

[92] Sittek H, Perlet C, Schneder P, Untch M, Kolopenko T, Reiser M (2002) Stereotaktische Vakuumbiopsie in liegender und sitzender Position. *Radiologe* 42: 19-24

[93] Sittek H, Schneider P, Perlet C, Baudrexel Ch, Reiser M (2002) Minimal-invasive Interventionen an der Mamma: Vergleich unterschiedlicher Biopsiesysteme am Brustdrüsenparenchymmodell. *Radiologe* 42: 6-10

[94] Smith ML, Evans GRD, Gürlek A, Bouvet M, Singletary SE, Ames FC, Janjan N, McNeese MD (1998) Reduction mammoplasty: Its role in breast conservation surgery for early-stage breast cancer. *Annals of Plastic Surgery* 41:234-239

- [95] Stat. Bundesamt: Pressemitteilung Nr. 090: Brustkrebs ist gefährlichste Krebsart für Frauen (02.03.2006),
http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2006/03/PD06_090_232,templateId=renderPrint.psml (15.10.2006)
- [96] Tavassoli FA (2001) Infiltrating carcinoma: Common and familiar special types. In: Tavassoli FA (ed) Pathology of the Breast. Stamford, CT: Appleton & Lange, 2. Aufl. S. 401-80
- [97] Uhl B.(2004) OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe, Alles für den OP und die Station, Thieme, Stuttgart New York, 1. Aufl. S. 43-104
- [98] Untch M, de Waal JC, Dimpfl Th, Eiermann W, Engel J, Gabka C, Höß C, Janni W, Stahlert S, von Koch F, Lebeau A, Nathrath W, Oberlechner E, Permanetter W, Schramm A, Würschmidt F (2003) Klinik der In-situ-Karzinome, Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München , 9. Aufl. S.60-66
- [99] van de Steene J, Soete G, Storme G (2000) Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. Radiother Oncol 55: 263-272
- [100] van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med: 347: 1999-2009
- [101] Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, van der Schueren E, Helle PA, van Zijl K, Bartelink H (2000) Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 92:1143-1150

[102] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conservative surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232

[103] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R (1981) Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 305:6-11

[104] Vingh-Hung V, Burzykovsky T, van de Steene J, Storme G, Soete G (2002) Post-surgery radiation in early breast cancer: survival analysis of registry data. *Radiother Oncol* 64: 281-290

[105] Wedekind C, Meyer HJ, Bootz F (1979) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. UICC International Union Against Cancer. Springer Verlag, 3. Aufl. S. 50-52

[106] Wedekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. UICC International Union Against Cancer. Springer Verlag, 6. Aufl. S. 129-130

[107] Weichselbaum RR, Marck A, Hellman S (1976) The role of postoperative irradiation in carcinoma of the breast. *Cancer* 37: 2682

[108] Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML (2000) Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18: 1220-1229

[109] WHO (2003) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology und Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Iarc Tress, Lyon, S. 9-112

[110] Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP (1998) A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg* 186: 416-422

[111] Yarnold JR, Bliss JM, Earl H et al (2004) Ovarian ablation (OA) in premenopausal women with early breast cancer prescribed 5 years Tamoxifen (T) or T plus chemotherapy (CT)- results from the UK NCRI Adjuvant Breast Cancer (ABC) international trial of 2,144 patients. *Proc ASCO* 23: 535

[112] Zierhut D, Flentje M, Frank C, Oetzel D, Wannemacher M (1994) Conservative treatment of breast cancer: modified irradiation technique for women with large breasts. *Radiother Oncol* 31:256-261

