

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

Biologisches Verhalten und Tumorcharakteristika von
Lokalrezidiven beim Mammakarzinom an der
Universitätsfrauenklinik Tübingen von 2000 bis 2010

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Werner, geb. Schlegel, Sophie

2021

Dekan

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatterin

Professorin Dr. E.-M. Grischke

2. Berichterstatter

Privatdozentin Dr. A. Staebler

Tag der Disputation

04.08.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Rezidivkrankung nach einer Mammakarzinomerkrankung	1
1.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines lokoregionalen Rezidivs	2
1.3 Diagnostik des lokoregionalen Rezidivs.....	6
1.4 Therapie des lokoregionalen Rezidivs	7
1.4.1 Lokale operative Therapie und lokoregionale Bestrahlung	7
1.4.2 Systemische Therapie	9
1.5 Prognostische Faktoren in der Rezidivsituation	10
1.6 Fragestellung	13
2 Patientinnen und Methoden.....	14
2.1 Zusammenstellung der Kollektive	14
2.2 Zusammensetzung der erfassten Daten	18
2.2.1 Tumorlokalisierung	18
2.2.2 Alter und Menopausenstatus	18
2.2.3 Histologie	18
2.2.4 TNM Klassifikation	18
2.2.5 Grading	21
2.2.6 Hormonrezeptoren	22
2.2.7 Her2neu-Rezeptor	22
2.2.8 Disseminierte Tumorzellen	22
2.2.9 Lokale Therapiemöglichkeiten	23
2.2.10 Systemische Therapiemöglichkeiten	23
2.3 Statistische Methoden.....	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Deskriptive Gegenüberstellung des Studien- und des Vergleichskollektivs.....	26

3.1.1 Histopathologische Tumorbeschreibung.....	27
3.1.2 Tumorbiologie	28
3.1.3 Tumorthherapie.....	29
3.2 Vergleich der Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt der Rezidiverkrankung	30
3.2.1 Histopathologische Tumorbeschreibung.....	30
3.2.2 Tumorbiologie	34
3.2.3 Disseminierte Tumorzellen	35
3.3 Uni- und multivariate Analyse zur Ermittlung der Risikofaktoren und Bewertung des Overall Survival.....	36
3.3.1 Analyse Einflussfaktoren für die Entwicklung eines ILR.....	37
3.3.2 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens nach ILR.....	39
3.4 Überlebenszeit des Studienkollektivs	40
3.4.1 Gesamtüberleben nach Diagnose des ILR	41
3.4.2 Krankheitsfreies Überleben nach ILR	45
3.4.3 Progress nach Diagnose des ILR - Auftreten eines Re-Rezidivs oder einer Fernmetastasierung	47
4 Diskussion.....	48
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	48
4.2 Diskussion der Einflussfaktoren für die Entwicklung eines ILR.....	50
4.2.1 Einflussfaktor: Tumorgröße, Lymphknoten und Grading.....	50
4.2.2 Einflussfaktor: Östrogen-, Progesteron- und Her2neu-Rezeptor ..	54
4.2.3 Einflussfaktor: Disseminierte Tumorzellen	55
4.2.4 Einflussfaktor: (neo)adjuvante Chemotherapie	56
4.3 Diskussion des Overall Survival nach ILR	59
5 Zusammenfassung.....	62
6 Literaturverzeichnis	64
7 Erklärung zum Eigenanteil.....	71
Danksagung	72
Curriculum vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufschlüsselung des Studienkollektivs	15
Abbildung 2 Gesamtüberleben nach ILR (n = 131) in Monaten.....	41
Abbildung 3 Gesamtüberleben der Früh- und Spätrezidive nach ILR-Diagnose in Monaten.....	42
Abbildung 4 Gesamtüberleben nach ILR in Abhängigkeit der Hormonrezeptoren	44
Abbildung 5 Gesamtüberleben nach ILR in Abhängigkeit des Her2neu-Status	44
Abbildung 6 Gesamtüberleben nach ILR in Abhängigkeit des Gradings (n = 131).....	45
Abbildung 7 Krankheitsfreie Zeit nach ILR in Monaten (n = 76)	46
Abbildung 8 Krankheitsfreies Überleben der Früh- und Spätrezidive nach ILR-Diagnose in Monaten (n = 76)	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Risikoscore nach Cheng et al.	4
Tabelle 2 TNM-Klassifikation nach UICC.....	19
Tabelle 3 Einteilung des Gradings	22
Tabelle 4 Anzahl der verstorbenen Patientinnen sowie die Altersverteilung im Studienkollektiv und im Vergleichskollektiv	26
Tabelle 5 TNM-Klassifikation und Tumorgrading des Studienkollektivs und des Vergleichskollektivs.....	27
Tabelle 6 Tumorbiologie des Studienkollektivs und des Vergleichskollektivs ...	28
Tabelle 7 Systemtherapie des Studienkollektivs und des Vergleichskollektivs .	30
Tabelle 8 Histologie zum Zeitpunkt der Primär- und Rezidivdiagnose.....	31
Tabelle 9 Änderung der Tumorhistologie	32
Tabelle 10 Tumorgröße und Nodalstatus zum Zeitpunkt der Primär- und Rezidivdiagnose	33
Tabelle 11 Malignitätsgrad zum Zeitpunkt der Primär- und Rezidivdiagnose....	33
Tabelle 12 Tumorbiologie zum Zeitpunkt der Erst- und Rezidivkrankung	34
Tabelle 13 Änderung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR)	35
Tabelle 14 Änderung des Her2neu-Status.....	35
Tabelle 15 Disseminierte Tumorzellen zum Zeitpunkt des ILR in Abhängigkeit des Nachweises zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.....	36
Tabelle 16 Multivariate Analyse von Patientinnen- und Tumorcharakteristik in Bezug auf die Entwicklung eines ILR anhand des vollen Modells	38
Tabelle 17 Multivariate Analyse von Patientinnen- und Tumorcharakteristik in Bezug auf die Entwicklung eines ILR am reduzierten Modell	39
Tabelle 18 Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Overall Survival ...	39
Tabelle 19 Univariate Analysen zum Gesamtüberleben nach Rezidiv bezüglich Tumorgröße und -biologie	43
Tabelle 20 Progress nach ILR	47

Abkürzungsverzeichnis

ALNE	Axilläre Lymphonodektomie
BEO	Brusterhaltende Operation
BET	Brusterhaltende Therapie
ER	Östrogenrezeptor
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HR	Hazard Ratio
IBTR	Ipsilateral breast tumor recurrence
IM	Intramammäres Rezidiv
IDC	Invasiv duktales Karzinom
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
ILR	Ipsilaterales lokoregionales Rezidiv
KMP	Knochenmarkpunktion
LAW	Lymphabflusswege
LK	Lymphknoten
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
NSM	Nipple.Sparing Mastektomie
oLLR	Other located local recurrence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PR	Progesteronrezeptor
RR	Relatives Risiko
SK	Studienkollektiv (Patientinnen mit ILR)
SNB	Sentinel-Node Biopsie
SSM	Skin-Sparing Mastektomie
THW	Thoraxwandrezidiv
VK	Vergleichskollektiv

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der Rezidivkrankung nach einer Mammakarzinomerkrankung

Das lokoregionale Tumorrezidiv des Mammakarzinoms ist definiert als erneutes Auftreten eines Mammakarzinoms. Als lokales Rezidiv gilt der erneute Krankheitsbefall der ipsilateralen Brust oder der Thoraxwand (THW). Ein Rezidiv im Bereich der axillären Lymphknoten wird als regionäres Rezidiv bezeichnet. Für den zellulären Ursprung eines Rezidivs werden verschiedene Theorien diskutiert.

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene Rezidivformen in Abhängigkeit der Lokalisation unterschieden, welche im Folgenden definiert werden. Das intramammäre Rezidiv (IM) ist eine Form der lokalen Rezidivkrankung und beschreibt das Wiederauftreten des Karzinoms im verbliebenen Drüsengewebe nach brusterhaltender Therapie (BET) oder unvollständiger Tumorsektion (R1). Ein Befall der Brustwand – Haut, subkutanes Gewebe, Muskelfaszie, Musculus pectoralis major, Musculi intercostales, Rippen – sowie der Faszie des Musculus serratus anterior nach einer ablativen operativen Therapie wird als Thoraxwandrezidiv bezeichnet.

Das als regionär bezeichnete Rezidiv der Lymphknoten (LK) ist definiert als erneuter oder aktuell erstmaliger Tumorbefall von ipsilateralen axillären Lymphknoten in Level I bis III. Ein Befall aller anderen Lymphknoten-Stationen wird als Fernmetastasen (M1) gewertet.

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens wird zusätzlich zwischen einem Frührezidiv, welches sich innerhalb der ersten 2 Jahre und dem Spätrezidiv, welches sich nach mehr als 2 Jahren nach der Primärtherapie entwickelt, unterschieden.

Die Inzidenz der ipsilateralen lokoregionalen Rezidive (ILR) liegt zwischen 7 % und 20 % und ist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose am höchsten [1]. Das Rezidiv kann als isolierter einzelner Knoten oder im Rahmen multipler Lokalisationen (ca. 16 % der Fälle) an der Brust, der Thoraxwand und der axillären Lymphknoten auftreten. Bei bis zu 10 % der Patientinnen liegt in der Rezidivsituation bereits eine Fernmetastasierung vor [1-3].

Das intramammäre Lokalrezidiv tritt nach brusterhaltender Operation (BEO) und adjuvanter Radiatio mit einer Häufigkeit von 10 % (2 - 20) innerhalb der ersten 5 Jahren auf. Wurde jedoch im Anschluss an eine BEO keine adjuvante Radiatio durchgeführt, steigt die Inzidenz auf bis zu 60%. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz für ein Thoraxwandrezidiv nach ablativer Operation der Primärerkrankung weniger als 5 % (2 - 20). Das axilläre Lymphknotenrezidiv tritt nach Sentinel-Node-Biopsie (SNB) in 0,25 % (0 - 2) sowie nach primärer axillärer Lymphonodektomie (ALNE) in 1 % (0,1 - 8) der Fälle auf [1-3].

1.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines lokoregionalen Rezidivs

Die Entwicklung eines lokoregionalen Rezidivs ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, die immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen sind. Es zeigen sich hier zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Die meist untersuchten und als Risikofaktoren bewerteten Charakteristika waren: der Nodalstatus, die Tumorgroße, das Grading, ein negativer Hormonrezeptornachweis, eine multizentrische Erkrankung sowie das Erkrankungsalter der Patientin. Ebenfalls untersucht und auffällig war die Anzahl der befallenen Lymphknoten bei Primärdiagnose sowie der Her2neu-Status. Die Faktoren wurden jedoch studienabhängig unterschiedlich gewichtet [4-10].

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) beschreibt als Risikofaktoren für ein lokoregionales Rezidiv ein junges Alter bei Primärdiagnose, mikroskopische karzinombefallene Resektionsränder, den Nodalstatus sowie die Anzahl der befallenen Lymphknoten und eine unterlassene, jedoch adjuvant empfohlene Strahlentherapie Oxford Level of Evidence 1a (Oxford LoE1a). Eine ausgedehnte invasive Komponente, die Tumorgöße, eine bestehende Gefäßinvasion und das Grading gelten ebenfalls als Risikofaktoren (Oxford LoE 1b). Auch die molekulare Tumorklassifikation, erhöhte Proliferationsmarker, die Lymphangiosis carcinomatosa sowie ein medialer Tumorsitz erhöhen das Risiko für die Entstehung eines lokoregionalen Tumorzidivs [11].

Kneubil et al. untersuchte 2013 in einer Studie 1.142 Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Therapie in Hinblick auf die Entwicklung eines ILR. Die multivariate Analyse zeigte, dass eine Tumorgöße von größer als 2 cm, ein Triple-negativer Tumor sowie ein Luminal B Tumor – ER/PR positiv, Her2neu negativ, ki67 hoch – mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines ILR assoziiert waren [12].

Bereits 2006 entwickelte Cheng et al. ein Vorhersagemodell für Lokalrezidive nach Mammakarzinom. Hierzu wurden in einer retrospektiven Studie 1.010 Mammakarzinompatientinnen nach modifizierter radikaler Mastektomie (MRM) untersucht um eine Vorhersage für ein niedriges, mittelmäßiges und hohes ILR-Risiko zu treffen. Folgende Faktoren wurden identifiziert: Nodalstatus, Östrogenrezeptorstatus, Lymphangiosis carcinomatosa sowie das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung. Die Idee der Arbeitsgruppe war, dieses Punktesystem als Entscheidungshilfe für die Indikation einer adjuvanten Radiatio zu nutzen [13]. 2012 versuchte die Arbeitsgruppe mit einer weiteren Veröffentlichung dieses Vorhersagemodell, in Form einer retrospektiven Auswertung von 1.545 Patientinnen nach 5 Jahren zu validieren. Anhand des entwickelten Modells wurden die Patientinnen einer low risk, einer intermediate risk und einer high risk Gruppe zugeordnet. Die Untersuchung bestätigte die

Korrektheit von Cheng's Modell [13, 14]. Das Punktesystem von Cheng et al. ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Risikoscore nach Cheng et al. [13,14]

Risikogruppen		
Low risk	0 – 1 Punkte	
Intermediate risk	2 – 3 Punkte	
High risk	≥ 4 Punkte	
Faktoren und Punkteschlüssel (insgesamt max. 6 Punkte)		
Kriterium	positiver Nachweis	negativer Nachweis
Alter bei Diagnose ≤ 40 Jahre	1	0
Östrogenrezeptor negativ	1	0
Gefäß-/Lymphgefäßinvasion	1	0
Anzahl der befallenen Lymphknoten	0 befallene Lymphknoten	0 Punkte
	1 – 3 befallene Lymphknoten	1 Punkt
	4 – 9 befallene Lymphknoten	2 Punkte
	≥ 9 befallene Lymphknoten	3 Punkte

Van Nes et al. veröffentlichte 2010 eine Analyse zum Prognoseindex für die Vorhersage eines ILR. In die Untersuchung eingeschlossen wurden 6.716 Patientinnen, welche leitliniengerecht therapiert wurden. In der Gruppe der Patientinnen mit brusterhaltender operativer Therapie konnten folgende prognoserelevante Faktoren identifiziert werden: Alter der Patientin, pathologische Tumorgöße, Resektionsränder sowie Bestrahlung. In der Gruppe der Patientinnen nach Mastektomie war anstelle der Bestrahlung der pathologische Nodalstatus wichtig [15].

Ein erhöhtes ILR-Risiko wurde 2011 von Lowery et al. in einer Literaturanalyse von insgesamt 15 Studien (12.592 Patientinnen) für Triple-negative Tumore sowie für Her2neu-positive Tumore aufgezeigt. Alle Patientinnen erhielten eine operative Therapie (BEO vs. Mastektomie) sowie eine adjuvante Radiatio nach brusterhaltender Operation und eine adjuvante Radiatio in 44 % der Fälle nach Mastektomie. Des Weiteren erhielten Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-

positiven Tumor eine adjuvante endokrine Therapie gemäß den geltenden Leitlinien. Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 48 %, eine Therapie mit Trastuzumab erhielten weniger als 6 % der Her2neu-positiven Tumorpatientinnen. Unabhängig vom operativen Vorgehen hatten Hormonrezeptor-positive Tumore das geringste Risiko für eine Rezidivkrankung. Nach erfolgter brusterhaltender Operation wurde bei Patientinnen mit einem positivem Her2neu-Rezeptorstatus ein höheres ILR-Risiko als für Patientinnen mit einem Triple-negativem Mammakarzinom dokumentiert. Dies galt nicht nach erfolgter ablativer Operation [16].

Einige Studien befassten sich mit dem spezifische Rezidivrisiko für invasiv lobuläre Karziome (ILC). Wang et al. untersuchte 2019 anhand von insgesamt 196.688 Patientinnen den Unterschied des Überlebens von invasiv lobulären T1 -/T2- Karzinomen und dem entsprechenden invasiv duktalem Mammakarzinom nach BEO. Es zeigten sich vergleichsweise ähnliche Raten für das 5- und 10- Jahres-Gesamtüberleben ($p = 0,12$) der beiden Gruppen. In einer Subgruppen-Analyse konnte für high-grade ILC gegenüber high-grade IDC ein schlechteres krankheitsfreies Überleben (HR 1,23; $p = 0,009$) sowie eine höhere Rezidivrate (HR 1,59; $p = 0,01$) dargestellt werden [17]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Korhonen et al. im Jahre 2013 [18]. In einer anderen Untersuchung von Adachi et al. bestätigte sich in der multivariaten Analyse, dass ein ILC vom luminalen Typ (HR positiv, Her2neu-Status negativ) im Vergleich zum invasiven duktalem Karzinom (IDC) vom luminalen Typ (HR positiv, Her2neu-Status negativ) ein bedeutender Risikofaktor in Bezug auf die Rezidiventwicklung ist [19]. Auch andere Studien zeigten, dass eine lobuläre Karzinomkomponente mit einer höheren Rezidivrate einhergeht [20, 21].

Bucholz et al. zeigte 2002 in einer Studie, dass es bei Patientinnen mit Mastektomie nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie zu einem signifikant höheren Anteil an lokoregionalen Rezidivkrankungen kam als bei erfolgter adjuvanter Chemotherapie. Untersucht wurden in dieser Gruppe 150 Patientinnen, nach neoadjuvanter Chemotherapie, sowie

1.031 Patientinnen, nach adjuvanter Chemotherapie. Weiter ergab die Analyse, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten, unabhängig vom Zeitpunkt der Chemotherapie, den gleichen Einfluss auf die Entwicklung eines lokoregionalen Rezidivs hat. Insgesamt konnte in der Studie gezeigt werden, dass die Rate eines lokoregionalen Rezidivs nach Mastektomie bei Mammakarzinom für die Gruppe mit initialer Chemotherapie unabhängig von der Tumorgöße höher war, als für die Gruppe, die primär therapiert wurde [22]. Andere Studien wiesen ein höheres Rezidivrisiko und eine verringerte rezidivfreie Zeit nach neoadjuvanter Chemotherapie in der Primärsituation vor allem für Hormonrezeptor-negative, Triple-negative und Her2neu-positive Karzinome nach. Eine fehlende pathologische Komplettremission zeigte sich ebenfalls bedeutsam für die Prognose bezüglich eines erhöhten Rezidivrisikos [23-25].

Es gibt mittlerweile auch Hinweise dafür, dass das Vorliegen von disseminierten Tumorzellen zum Zeitpunkt der Diagnose ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionales Rezidiv darstellt [26-28].

1.3 Diagnostik des lokoregionalen Rezidivs

Der Stellenwert für eine frühzeitige Rezidivdiagnose ergibt sich aus der prognostischen Bedeutung einer Rezidiverkrankung für die betroffenen Frauen. Die meisten Rezidive werden durch die monatliche Selbstuntersuchung der Patientinnen oder im Rahmen der empfohlenen und leitliniengerechten Nachsorgeuntersuchung beim Facharzt entdeckt [29].

Ergibt sich auf Grundlage der körperlichen sowie apparativen Untersuchungen im Rahmen der empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen ein konkreter Verdacht auf eine Rezidiverkrankung, sollte eine histologische Untersuchung des Brustdrüsengewebes oder der Lymphknoten erfolgen [11, 30]. Hier ist vor allem die erneute Beurteilung der Rezeptorkonstellation zur späteren Therapieplanung wichtig.

1.4 Therapie des lokoregionalen Rezidivs

Für die Therapie des Mammakarzinoms gibt es bei einer Ersterkrankung inzwischen Leitlinien oder Empfehlungen [11, 31]. Sowohl für die lokale Therapie als auch die Systemtherapie bei einem Lokalrezidiv existieren aufgrund der geringen Studienlage zum Zeitpunkt der Untersuchung keine leitlinienähnlichen Empfehlungen.

In der Therapie des ILR gilt generell ein kurativer Therapieansatz. Im Mittelpunkt der kurativen Therapie steht die lokale Kontrolle durch komplette Resektion des Tumorgewebes (mit oder ohne anschließende Radiotherapie). Eine Systemtherapie sollte nach sorgfältiger Abwägung der individuellen Patientenrisiken erfolgen. Aufgrund der mangelnden Datenlage fehlen ausreichend evidenz-basierte Leitlinien oder Therapieempfehlungen (siehe auch Kapitel 1.4.2 Systemtherapie) [11].

1.4.1 Lokale operative Therapie und lokoregionale Bestrahlung

Zu den lokalen therapeutischen Maßnahmen gehören zum einem die operative Tumorentfernung und gegebenenfalls die Bestrahlung des Tumorgebiets.

Die operative Intervention dient zumeist der kompletten Entfernung des Tumorgewebes mit dem Ziel eine R0-Situation zu erreichen. In der palliativen Situation kann eine Operation durch die Verkleinerung der Tumormassen zur Linderung der Symptome durchgeführt werden. Zu den operativen Möglichkeiten gehören neben einer wiederholten BEO (Re-BEO) auch ablative Verfahren – MRM, Skin-Sparing-Mastektomie, Nippel-Sparing-Mastektomie – sowie die sogenannte Wide Exzision. In wenigen Fällen kann eine Resektion tiefer liegender Thoraxwandanteile notwendig werden [11, 32]. Bei der Wahl des Verfahrens ist zu beachten, dass im Falle einer Re-BEO das Risiko für ein Zweit-Rezidiv im Vergleich zur sekundären Mastektomie erhöht ist, da meist eine schlechtere lokale Tumorkontrolle erreicht wird [1, 33, 34]. Unklar ist dagegen, welche Auswirkung eine Re-BEO im Vergleich zur sekundären

Mastektomie auf das Gesamtüberleben hat. Eine operative Intervention im Bereich der axillären Lymphknoten muss individuell abgewogen werden. Hierbei ist der aktuelle klinische Nodalstatus zu berücksichtigen, sowie die Frage, ob bereits im Rahmen der Erstdiagnose eine Sentinellymphknotenexstirpation oder axilläre Lymphknotendissektion erfolgt ist [11].

Die adjuvante Bestrahlung bei einem intramammären Rezidiv wird von der AGO empfohlen, wenn sie im Rahmen der primären adjuvanten Therapie noch nicht erfolgt ist (Oxford Level of Evidence 3b, AGO „++“). Eine Zweitbestrahlung nach Re-BEO (im Sinne einer Brachytherapie) wird von der AGO nur mit „+/-“ bewertet. Gleiches gilt für eine Bestrahlung der THW und axillären Lymphknoten nach Mastektomie. Die Entscheidung für einer Zweitbestrahlung sollte individuell festgelegt und durch den Strahlentherapeuten mitbeurteilt werden [11, 35]. Eine postoperative Bestrahlung des Thoraxwandrezidivs und der Lymphknoten ist in einer kurativen Situation zu erwägen, wenn dies primär nicht erfolgt ist (Oxford Level of Evidence 2b, AGO „+“). Die Indikation für eine regionale Bestrahlung im Rahmen der lokalen Therapie eines Lymphknotenrezidivs der Axilla wird je nach Operabilität, erreichtem Resektionsstatus und ggf. erfolgter Bestrahlung im Rahmen der Primärtherapie abgewogen. Im Falle einer R0-Resektion des axillären Rezidivs wird die regionale Bestrahlung von der AGO mit „+“ bewertet. Wenn dieser Bereich bereits vorbestrahlt ist, verändert sich die Empfehlung zu „+/-“. Bei inoperablem oder unvollständig reseziertem Lymphknotenrezidiv der Axilla kann eine Radiatio im Rahmen der lokalen Tumorkontrolle oder palliativen Symptomminderung nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung indiziert werden.

Bei inoperablen Tumoren ist die palliative Radiotherapie das aktuell empfohlene Verfahren [36]. Sie kann, zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, mit einer Chemotherapie kombiniert werden [34, 37].

1.4.2 Systemische Therapie

Die Systemtherapie wird vorrangig eingesetzt, um im Anschluss an die operative Therapie oder vorweg das Risiko eines Fortschreitens bzw. eines erneuten Rezidivs zu minimieren. Eine weitere Indikation ist die Unterstützung der lokalen Tumorkontrolle bei inoperablem oder weit fortgeschrittenem Rezidivtumor. Das Therapieregime bzw. die Therapieempfehlung wird immer individuell anhand des Tumorstadiums, der Tumorbilogie und der klinischen Patientensituation festgelegt. Zu den systemisch wirkenden Therapien gehören neben der Chemotherapie auch die endokrine Therapie, die zielgerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern sowie die antiresorptive Therapie. Sie können sowohl präoperativ im Sinne einer neoadjuvanten d.h. vorangestellten Systemtherapie, oder als „adjuvantes“ Verfahren allerdings unter Berücksichtigung, dass es sich hier nicht um eine Primärtherapie handelt, eingesetzt werden.

Trotz der mangelnden Datenlage ist die endokrine Therapie bereits gut etabliert. In der Rezidivsituation sind die Indikationsstellung und der Nutzen einer Chemotherapie oder einer Immuntherapie weniger eindeutig. Das Risiko einer Fernmetastasierung, sowie die Frage, ob diese in einer Rezidivsituation durch eine Chemotherapie zu verhindern ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit, muss gegenüber den Risiken und Nebenwirkungen einer Chemotherapie abgewogen werden [11].

Hanrahan et al. zeigte in einer Studie von 2005 Anhaltspunkte für einen Benefit, im Sinne einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie. Hierbei konnte eine Verbesserung der Prognose nach Erhalt einer anthrazyklin- oder taxanhaltigen Chemotherapie allerdings im Vergleich zu einem historischen Kollektiv konstatiert werden [38].

1.5 Prognostische Faktoren in der Rezidivsituation

Patientinnen mit einem ILR bilden eine prognostisch heterogene Gruppe, weshalb Aussagen bezüglich der Prognose nur schwer zu treffen sind. Für die Rezidivkrankung gelten nahezu die gleichen prognostischen Parameter wie in der Primärsituation. In Abhängigkeit des rezidivfreien Intervalls ist das ILR selbst der stärkste prognostische Faktor für das Gesamtüberleben sowie für das Auftreten von Fernmetastasen nach einem Mammakarzinom [39]. Das Gesamtüberleben variiert erheblich in Abhängigkeit der Lokalisation des Rezidivs, der Tumorbilogie und der erfolgten Therapie.

Macmillan et al. untersuchte die prognostische Bedeutung unterschiedlicher Faktoren zum Zeitpunkt der Primärerkrankung. Es zeigte sich eine ungünstigere Prognose bei Nachweis eines regionären Lymphknotenbefalls oder bei einem Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie. Im Vergleich dazu zeigten intramammäre Rezidivtumore mit negativem Lymphknotenstatus insbesondere bei positivem Rezeptorstatus eine deutlich bessere Prognose [40, 41]. Im Jahre 1997 veröffentlicht Willner et al. eine retrospektive Analyse von 145 Patientinnen mit ILR nach Mastektomie. Die multivariate Analyse der erhobenen Daten zeigte, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten den stärksten prognostischen Einfluss auf das Überleben nach ILR hat. Weitere unabhängige Einflussfaktoren für das Überleben waren das Alter bei ILR-Diagnose, die Zeit bis zur ILR-Diagnose, die lokale Tumorkontrolle, sowie die Tumorgroße und der Nodalstatus bei Primärdiagnose. Auch Panet-Raymond ermittelte in einer multivariaten Analyse von 269 Patientinnen mit ILR das Frührezidiv – innerhalb 48 Monate –, die high-grade-Karzinome sowie der negative Nachweis des Östrogenrezeptors als Faktoren, welche das Überleben nach ILR-Diagnose vermindern [42, 43].

Conrad et al. zeigte in einer Untersuchung von 1993 anhand von 128 Patientinnen, dass die Prognose bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach ILR besser sind für Tumore

kleiner als 2,0 cm und weniger als vier karzinombefallene axilläre Lymphknoten [44].

In mehreren Studien konnte der Einfluss des Hormonrezeptorstatus und des Her2neu -Status auf das Überleben nach ILR-Erkrankung dokumentiert werden. Aufgezeigt wurde innerhalb der Studien auch ein Wandel der Rezeptorkonstellationen von der Primärdiagnose zur Rezidiv-Diagnose. Für Patientinnen mit Änderung der Hormonrezeptorkonstellation von einem positiven zu einem negativen Nachweis konnte ein signifikant schlechteres Überleben dargestellt werden [45-48]. Hingegen war ein positiver Nachweis des Östrogen- und Progesteronrezeptor des Rezidivtumors mit einem signifikant günstigeren Einfluss auf das Überleben assoziiert [12, 49]. Eine weitere Studie konnte darlegen, dass in der Rezidivsituation gehäuft Triple-negative Tumore vorlagen. Eine geringere Expression der Hormonrezeptoren sowie eine Switch zu Gunsten Triple-negativer Tumore sind unabhängige Indikatoren für ein schlechtes klinisches Outcome [10, 12, 43, 50-54].

Im Jahr 2016 untersuchte Kasagawa et al. 35 Patientinnen, um Prognosefaktoren nach einem ILR zu bewerten. In der univariaten Analyse zeigte sich eine signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens durch das initiale Tumorstadium, einen Triple-negativen Rezeptorstatus, das krankheitsfreie Intervall und die progressionsfreie Zeit. Für den alleinigen Hormonrezeptorstatus und den alleinigen Her2neu-Status konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden [55].

Shen et al. untersuchte 120 Patientinnen mit ILR nach brusterhaltender Therapie. In der Analyse erwies sich der initiale Lymphknotenstatus als stärkster Faktor für die Entwicklung eines systemischen Wiederauftretens der Erkrankung nach ILR. Als weitere Einflussfaktoren wurden die Tumorgöße bei ILR mit größer als 1,0 cm, das Vorliegen einer Gefäßinvasion, ein Tumorbefall der Kutis sowie die ILR-Diagnose innerhalb von 2 Jahren nach Erstdiagnose identifiziert [56]. Dass Frührezidive einen signifikanten Einfluss auf die

Entwicklung einer Fernmetastasierung und somit ein schlechteres 5-Jahresüberleben haben zeigten auch Van der Sangen et al. [57, 58]. Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen für das Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Überleben [43, 49].

Die bisherige Meinung, dass invasiv lobuläre Mammakarzinome im Gegensatz zu invasiv duktalem Mammakarzinomen eine bessere Prognose besitzen wird derzeit kontrovers diskutiert. Aktuelle Studien zeigen entgegen der bisherigen Meinung, dass bei invasiv lobulären Mammakarzinomen die langfristige Prognose in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nicht so günstig ist, wie bisher angenommen [59, 60]. In einer Untersuchung von 2017 anhand von insgesamt 796.335 Patientinnen mit invasiv lobulärem oder invasiv duktalem Mammakarzinom konnte die Arbeitsgruppe von Chen et al. zunächst einen frühen Überlebensvorteil für das invasiv lobuläre Karzinom darstellen. Nach 5 Jahren zeigte sich jedoch ein insgesamt schlechteres Gesamtüberleben dieser Gruppe. Hingegen konnte für das krankheitsfreie Überleben weiterhin der Vorteil von invasiv duktalem Karzinomen gegenüber invasiv lobulären Karzinomen dargestellt werden [61]. Adachi et al. zeigten in einer Analyse aus dem Jahr 2016 in welcher 1.766 Patientinnen betrachtet wurden, eine schlechtere Prognose für das invasiv lobuläre Mammakarzinom. Die Arbeitsgruppe folgerte aus diesen Ergebnissen, dass für die invasiv lobulären Karzinome andere Behandlungsansätze angewendet werden sollten als für die invasiv duktalem Karzinome. Hieraus lässt sich folgern, dass das ILC in Bezug auf die Rezidivsituation eine besondere Tumorentität darstellt [19].

1.6 Fragestellung

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Risiko- und Prognosefaktoren nach einer Mammakarzinomerkrankung wurden in dieser Untersuchung die Charakteristika von individuellen Patientinnen und deren Tumoren an einem definierten Tübinger Kollektiv erfasst.

Die folgende Parameter gelten als anerkannte Risikofaktoren: die histologische Typisierung, der Nodalstatus, die TumorgroÙe, das Grading, die Rezeptorkonstellation, disseminierten Tumorzellen, eine multizentrische Erkrankung, das Erkrankungsalter, die Anzahl der befallenen Lymphknoten, die Gefäß-/Lymphgefäßinvasion, erhöhte Proliferationsmarker sowie die erfolgte operative, lokale und systemische Therapie.

Das Ziel dieser Arbeit war, zu überprüfen, ob sich die Einflussfaktoren, im Besonderen auf die Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs, auf das Tübinger Kollektiv übertragen lassen.

Ein weiterer Ansatz war, die Gültigkeit der in der Literaturrecherche identifizierten Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und das Overall Survival anhand des Tübinger Kollektivs zu überprüfen.

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Zusammenstellung der Kollektive

An der Universitätsfrauenklinik Tübingen werden seit 1983 alle Patientinnen mit einer onkologischen Ersterkrankung im klinischen Krebsregister erfasst. Zur Erhebung der Daten wird seit 1990 das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) benutzt. Einmal im Jahr erfolgt ein Abgleich der Krebsregisterdaten mit den Meldeamtsdaten bei den regionalen Rechenzentren in Baden-Württemberg, sodass für Diagnosen ab 1990 aktuelle Informationen zum Vitalstatus vorliegen.

Für den Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2010 sind in Tübingen 6326 Patientinnen mit Erstdiagnose Mammakarzinom therapiert und dokumentiert. Innerhalb dieses Kollektivs erfolgte die Analyse hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs. Bei 274 der Patientinnen (4,3%) wurde eine Rezidiverkrankung diagnostiziert. In die Auswertung wurden Patientinnen mit einem ILR, bei denen Angaben zur Ersterkrankung, zum lokoregionalen Rezidiv und zur Nachuntersuchung vorlagen, aufgenommen.

Als Ausschlusskriterien galten (siehe Abbildung 1):

- eine bekannte Fernmetastasierung (n = 80)
- ein bekanntes kontralaterales Mammakarzinom (Zweitkarzinom) vor der lokoregionalen Rezidiverkrankung (n = 27)
- eine operativ nicht erreichte R0-Resektion (R1-Resektion) (n= 6)
- reine in-situ Karzinome (n = 23)
- fehlende Follow-up Daten (n = 7)

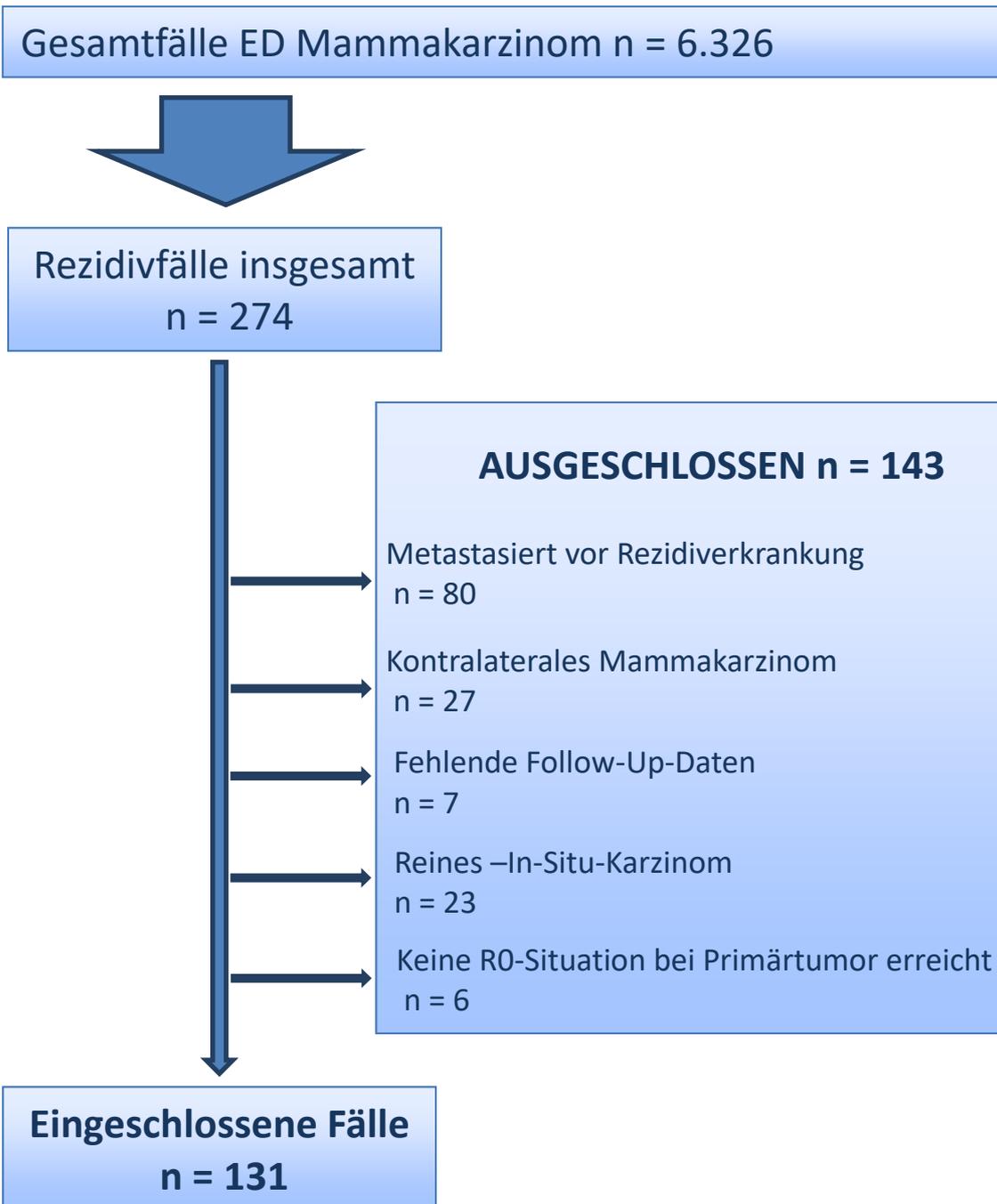


Abbildung 1 Aufschlüsselung des Studienkollektivs

Für die Beurteilung der Daten wurde ein Vergleichskollektiv mit Patientinnen erstellt, bei denen im Follow-Up kein Progress im Sinne eines ILR, einer Fernmetastasierung oder ein ipsi-/kontralaterales Zweitkarzinom erfasst wurde. Dieses Kollektiv enthält 125 Patientinnen, die im Rahmen der Preface-Studie „Evaluation of predictive Factors for the Effectivity of Aromatase Inhibitor

Therapy“ an der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen von 2008 bis 2014 behandelt wurden [62].

Die Kriterien zur Aufnahme in die o.g. Studie sind:

- Patientinnen > 18 Jahre
- Histologisch nachgewiesenes Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom
- Kein Nachweis von Fernmetastasen
- Lebenserwartung von mindestens 12 Monaten
- Postmenopausale Patientinnen, definiert als
 - Alter > 55 Jahre
 - Alter ≤ 55 Jahre, aber keine spontane Regelblutung seit > 12 Monaten
 - Alter ≤ 55 Jahre und postmenopausale Gonadotropinwerte

Zur Komplettierung der Daten beider Kollektive wurden, neben dem GTDS, Entlassberichte anderer medizinischer Einrichtungen (Strahlenklinik, betreuende Fachärzte, ambulante Kontrollen) sowie Dokumentationen der Tübinger Tumorkonferenzen genutzt.

Für Patientinnen mit Erstdiagnose vor 2005 liegen nur wenig Verlaufsdaten von extern erfolgten Weiterbehandlungen und Nachsorgeuntersuchungen vor. Seit 2004 erfolgte die Erfassung des Hormonrezeptorstatus. Informationen zum Her2neu-Status sowie Angaben zur Diagnostik und Biopsie, Tumorgröße und Resektionsabstand werden seit 2009 im klinischen Krebsregister dokumentiert.

Die unten aufgeführten Charakteristika sind für das Studienkollektiv sowie das Vergleichskollektiv erhoben worden. Im Studienkollektiv wurden die Parameter sowohl für die Primärerkrankung als auch für die Rezidiverkrankung erfasst. Im Abschnitt 2.2 wird auf die folgenden einzelnen Parameter eingegangen.

- | | |
|---------------------|----------------------|
| - Alter | - Menopausenstatus |
| - Tumorlokalisation | - Histologie |
| - Grading | - TNM-Klassifikation |

- Her2neu-Status
- Operative Therapie
- Systemtherapie
- Hormonrezeptorstatus
- Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark
- Lokoregionale Bestrahlung

Als Endpunkte für diese klinische Datenerfassung wurden das Auftreten eines erneuten Rezidivtumors, ein kontralaterales Mammakarzinom, eine Fernmetastasierung, Auftreten einer anderen Krebserkrankung sowie der Todesfall definiert.

Alle Patientinnen beider Kollektiven wurden leitliniengerecht therapiert entsprechend der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geltenden Empfehlungen.

Zu Beginn sowie nach Abschluss der Datenerfassung erfolgte eine Literaturrecherche. Über die Jahre zeigte sich eine Zunahme der Studien, welche sich mit der Entwicklung eines ILR bzw. einem Progress der Mammakarzinomerkrankung sowie der Prognose nach erneutem Krankheitsauftreten beschäftigen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden jedoch nur Studien zitiert, welche sich mit den hier betrachteten Faktoren befassten. Es wird daher nicht die komplette Bandbreite der aktuellen Studienlage dargestellt.

2.2 Zusammensetzung der erfassten Daten

2.2.1 Tumorlokalisierung

Die Angabe bezüglich der Tumorlokalisierung beinhaltet mehrere Informationen zugleich. Als erstes wurde die befallene Mamma über die Angabe „rechte Mamma“ bzw. „linke Mamma“ erfasst. Im Weiteren erfolgte die Angabe des betroffenen Quadranten bzw. der Quadranten bei multizentrischen Karzinomen unter Angabe des ICD 10 Codes [63]. Zusätzlich wurden in der Rezidivsituation die Datenerfassung unter Angabe von dem befallenen Gewebe – intramammär, Thoraxwandanteile oder Lymphknoten – erweitert. Die genaue Unterscheidung der Rezidivlokalisationen ist in Kapitel 1.1 aufgeführt.

2.2.2 Alter und Menopausenstatus

Anhand der Geburtsdaten sowie der Diagnosedaten der Erst- und Rezidivkrankung wurde das Alter bei der jeweiligen Diagnosestellung ermittelt. Die Einteilung in prä-, peri- und postmenopausal erfolgt anhand anamnestischer Angaben im Rahmen des stationären Aufnahmegesprächs. Es erfolgte keine laborchemische Analyse der individuellen hormonellen Patientensituation.

2.2.3 Histologie

In dieser Studie wurden die Karzinome im Wesentlichen in folgende drei Gruppen unterteilt: duktal (neue Klassifikation: no special type - NST), lobulär und andere (medullär, tubulär, papillär und inflammatorisch) sowie deren Kombination mit oder ohne intraduktale Karzinomkomponente. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die bisherige Nomenklatur verwendet, da diese in den pathologischen Beurteilungen als Diagnose genannt wurde.

2.2.4 TNM Klassifikation

Die TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ist eine internationale Tumorklassifikation, welche die tumorspezifische Ausdehnung klinisch oder nach histopathologischem Befund beschreibt [64].

Das T-Stadium beschreibt die Ausdehnung des Karzinoms in Zentimeter. Der Lymphknotenbefall sowie dessen Lokalisation (axillär, infra- und supraclavikulär sowie im Gebiet der A. thoracica interna) wird durch das N-Stadium beschrieben. Eine nicht vorliegende beziehungsweise vorliegende Fernmetastasierung wird im M- Stadium beschrieben.

Diese Studie erfasste zudem, wie viele Lymphknoten insgesamt entfernt wurden und wie viele davon kanzerös befallen waren, um so den Anteil befallener Lymphknoten angeben zu können. Die Tumorkategorien sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 TNM-Klassifikation nach UICC [63]

T-Kategorie (TumorgroÙe)		
T	X/0	Primärtumor nicht beurteilbar/kein Primärtumor
T	is	Carcinoma in Situ
T	1	Invasives Karzinom bis 2cm
	1a	> 1 – 5 mm
	1b	6 – 10mm
	1c	11 – 20mm
T	2	Invasives Karzinom > 2cm bis 5cm
T	3	Invasives Karzinom > 5cm
T	4	Haut oder Knochenbeteiligung (nicht M. pectoralis major)
	4a	Thoraxwand (Rippen, Intercostalmuskulatur, M. serratus anterior)
	4b	Haut (Oedem, Peau d`orange, Ulzera, Hautmetastase der Brust)
	4c	4a + 4b
	4d	Inflammatorisches Karzinom

Klinische N-Kategorie (regionäre Lymphknoten)		
N	X	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N	0	Keine Lymphknotenmetastase
N	1	Bewegliche ipsilaterale Lymphknotenmetastase (Level I – III)
N	2	Ipsilaterale miteinander oder an andere Strukturen fixierte Lymphknoten oder ausschließlich A. mammaria interna Lymphknotenmetastase
	2a	Ipsilaterale fixierte axilläre Lymphknoten
	2b	Ipsilaterale A. mammaria interna Lymphknoten ohne axilläre Lymphknotenmetastase
N	3	Ipsilaterale infra-/supraclavikuläre Lymphknoten/ axilläre und A. mammaria interna Lymphknoten
	3a	Ipsilaterale infraclavikuläre Lymphknoten mit oder ohne axilläre Lymphknotenmetastase
	3b	Ipsilaterale axilläre und A. mammaria interna Lymphknotenmetastase
	3c	Ipsilaterale supraclavikuläre Lymphknoten mit oder ohne axilläre Lymphknotenmetastase
pathologische N-Kategorie (regionäre Lymphknoten)		
pN	X	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
pN	0	Keine Lymphknotenmetastase
	0i	+ isolierte Tumorzellen (Cluster < 200 Zellen oder Zellcluster < 200 µm)
pN	1mi	Mikrometastase > 0,2mm, aber < 2mm
	1	1 Metastase in 1-3 ipsilateralen, axillären, intramammären oder klinisch okkulten mammaria interna Lymphknoten
	1a	1-3 axilläre Lymphknoten mit Metastasen > 2mm
	1b	Metastasen in klinisch okkulten mammaria interna Lymphknoten
	1c	pN1a und pN1b
pN	2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder klinisch erkennbare mammaria interna Lymphknoten
	2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten (davon 1 > 2mm)
	2b	Metastasen in klinisch erkennbaren mammaria interna Lymphknoten <u>ohne</u> axilläre Lymphknoten

pN 3	Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten <u>oder</u> in infra-/supraclavikulären Lymphknoten <u>oder</u> in axillären Lymphknoten <u>und</u> klinisch erkennbaren mammaria interna Lymphknoten <u>oder</u> in ≥ 3 axillären Lymphknoten <u>und</u> in klinisch okkulten mammaria interna Lymphknoten
3a	Ipsilaterale infraclavikuläre Lymphknoten oder ≥ 10 axillären Lymphknotenmetastasen (davon 1 > 2 mm)
3b	Ipsilaterale axilläre <u>und</u> mammaria interna Lymphknotenmetastasen <u>oder</u> Metastasen in klinisch okkulten mammaria interna Lymphknoten <u>und</u> ≥ 3 ipsilateralen axillären Lymphknoten
3c	Ipsilaterale supraclavikuläre Lymphknotenmetastase
M-Kategorie (Fernmetastasierung)	
M X	Fernmetastasen nicht beurteilbar
0	Keine Fernmetastasen
1	Nachgewiesene Fernmetastase, auch kontralaterale Lymphknoten

2.2.5 Grading

Das Grading dient der pathologischen Beurteilung des Differenzierungsgrades (Grad 1 - 3), welcher anhand des zellulären Bildes des Karzinoms die Abweichung gegenüber dem an dieser Lokalisation eigentlich vorliegenden normalen Gewebebild beschreibt. In die Beurteilung gehen folgende Kriterien ein: Tubulusbildung (Ausbildung von Tumordrüsen), Mitoserate (Teilungsrate der Zellen) und Kernpolymorphie (veränderte Zellkerne). Grad 1 (low grade) bedeutet eine hohe Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Gewebe aus welchem sich der Tumor entwickelte und gilt als gut differenziert. Grad 2 (intermediate grade) bedeutet eine abnehmende mäßige Übereinstimmung, welche bei Grad 3 (high grade) nicht mehr nachweisbar ist und somit als schlecht differenziert gilt [65]. Die Einteilung der Differenzierung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Einteilung des Gradings

Grading (Differenzierungsgrad)	
G X	Differenzierung nicht beurteilbar
G 1	Gut differenzierter Tumor
G 2	Mäßig differenzierter Tumor
G 3	Schlecht differenzierter Tumor

2.2.6 Hormonrezeptoren

Die Hormonrezeptoren sind Steroidrezeptoren, die durch Bindung von Östrogen und Progesteron aktiviert werden und zu einer vermehrten Bildung von Wachstumsfaktoren führen. Die Bestimmung der Hormonrezeptoren erfolgt durch eine immunologische Anfärbung des Brustgewebes, welcher über den immunreaktiven Remmler-Score [66] dargestellt wird.

2.2.7 Her2neu-Rezeptor

Der Her2neu-Rezeptor ist ein epidermaler Wachstumsfaktor, welcher die Zelle zur vermehrten Proliferation bei gleichzeitiger Hemmung der Apoptose anregt. Die Bestimmung einer Rezeptor - Überexpression erfolgt ebenfalls über eine immunhistochemische Färbung des Tumorgewebes und wird über den Remmler-Score eingeteilt [66].

2.2.8 Disseminierte Tumorzellen

Die immunzytochemische Untersuchung des Knochenmark-Aspirats dient dem binären und quantitativen Nachweis von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark. Nach Gewinnung des Knochenmarks (Spinae iliaca anterior superior) erfolgt die standardisierte Aufarbeitung des Aspirats (ca. 5 - 10 ml). Im Anschluss erfolgte die immunzytochemische Anfärbung der Zellen unter Zuhilfenahme der Anti-Cytokeratin-Antikörper A45-B/B3. Nach Anfärbung des Präparats wurden die Tumorzellen mikroskopisch ausgezählt und morphologisch bewertet.

2.2.9 Lokale Therapiemöglichkeiten

Die operativen Therapiemöglichkeiten wurden in dieser Studie in brusterhaltende und ablative Verfahren eingeteilt. Zu den ablativen Verfahren gehören neben der MRM auch die davon abgewandelten Sonderformen, die sogenannte Skin-Sparing- und Nipple-Sparing-Mastektomie mit nachfolgender Rekonstruktion. Bei einer BEO wird nur der Tumorknoten unter Einhaltung tumorfreier Resektionsränder entfernt und die Restbrust direkt remoduliert. Innerhalb der operativen Maßnahmen im Bereich der axillären Lymphknoten wird zwischen einer radikalen Lymphonodektomie oder der Entfernung des sogenannten Wächterlymphknotens mittels Sentinel-Verfahren unterschieden.

Neben der operativen Therapie gehört auch die Bestrahlung mit Kobalt 60 zu den lokalen Therapieverfahren. Indikation für eine adjuvante Bestrahlung ist die brusterhaltende Operation, eine R1-Resektion oder eine hohe Anzahl befallener axillärer Lymphknoten sowie ab einer pathologischen Tumorgroße \geq pT3.

2.2.10 Systemische Therapiemöglichkeiten

Für eine Systemtherapie stehen folgende Optionen zur Auswahl, die je nach Konstellation der Tumoreigenschaften eingesetzt werden können:

- leitliniengerechte neoadjuvante sowie adjuvante Chemotherapie mit platin- oder taxanhaltigen Chemotherapeutika, Anthrazyklinen und Alkylantien.
- adjuvante endokrine Therapie mit Östrogen- / Progesteronrezeptormodulatoren oder Aromataseinhibitoren bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren
- adjuvante zielgerichtete Therapie mit einem monoklonalen Antikörper bei einer Her2neu-Überexpression des Tumors.
- adjuvante Therapie mit neueren Immunmodulatoren
- Bevacizumab (Avastin®), Pertuzumab (Perjeta®) sowie die Therapie mit Kinase-Inhibitoren Lapatinib (Tyverb®), Neratinib (Nerlynx®) standen zum Zeitpunkt dieser Studie behandelten Patientinnen noch nicht zur Verfügung.

2.3. Statistische Methoden

Zur Erfassung der Daten wurde eine Exceltabelle benutzt und anschließend in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Premium übertragen. Die Auswertung der Daten erfolgte durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Zur Ermittlung der Häufigkeitsverteilungen von Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften wurden Kontingenztafeln genutzt. Für die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeiten bezüglich unterschiedlicher Merkmale erfolgte die Schätzung nach Kaplan-Meier. Da dieses Kollektiv Patientinnen mit Erstdiagnose zwischen 2000 und 2010 enthält, wurde das OP-Datum als Ausgangszeitpunkt festgelegt. Aufgrund des dadurch resultierenden individuellen Beobachtungszeitraums, wurde für den Vergleich der Überlebensdaten der Log-Rank-Test herangezogen.

Zur Durchführung der uni- und multivariaten Analyse wurden der Mantel-Haenszel-Chiquadrat-Test, sowie der Log-Rank-Test und eine Cox-Regeression verwendet. Die multivariate Analyse der Daten erfolgte mittels Logistischer Regression [67-70].

Zur Analyse der Einflussfaktoren auf das OS nach Rezidivkrankung wurde der Log-Rank-Test und eine univariate Cox-Regression angewandt. Auf eine multivariate Analyse wurde auf Grund fehlender signifikanter Einflussfaktoren verzichtet.

3 Ergebnisse

Für den Zeitraum 01.01.2000 bis 31.12.2010 wurden 6.326 Patientinnen mit der Erstdiagnose Mammakarzinom im Gießener Tumordokumentationssystem dokumentiert. Innerhalb dieses Kollektivs sind 274 Patientinnen mit ILR erfasst. Nach Berücksichtigung der oben aufgezählten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 131 Patientinnen (47,8% aller Rezidivpatientinnen) in das Studienkollektiv eingeschlossen und in die Auswertung aufgenommen (siehe Kapitel 2.1, Abbildung 1).

Die beiden Kollektive wurden rein deskriptiv verglichen. Dadurch konnten selten auftretende Einzelfaktoren mit in die Analyse eingeschlossen werden. Aufgrund der heterogenen Kollektive und geringer Fallzahlen innerhalb der Untergruppen wurde auf eine statistische Analyse, zur Vermeidung falsch positiver Ergebnisse, verzichtet. Für die Allgemeinbetrachtung der Überlebensdaten nach Rezidivkrankung war das Kollektiv groß genug um eine statistische Analyse zu erlauben.

Das ILR wurde weiter in Abhängigkeit der Lokalisation in lokale, regionale sowie lokoregionale Rezidive unterteilt:

- I. Lokale Rezidive (n = 109)
 - Intramammäres Rezidiv (n = 60)
 - Rezidiv der Thoraxwand (n = 48)
 - Kombination intramammäres Rezidiv mit Befall der Thoraxwand (n = 1)
- II. regionale Lymphknotenrezidive (n = 15)
- III. lokoregionale Rezidive (n = 7)

Anhand des zeitlichen Zusammenhangs wurden die Rezidivtumore in Frührezidive (n = 56; 42,8%), d.h. die Diagnose der Rezidivkrankung fand innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose statt und Spätrezidive

(n = 75; 57,2%), deren Diagnose nach mehr als 2 Jahren gestellt wurde, unterteilt.

Bei der Betrachtung der Histologie zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wie auch zum Zeitpunkt der Rezidivkrankung (IDC: 97 Fälle bei ED vs. 95 Fälle bei ILR; ILC: 14 Fälle bei ED vs. 11 Fälle bei ILR; andere Karzinome: 20 Fälle bei ED vs. 18 Fälle bei ILR). Interessant ist, dass in 7 Fällen das Rezidiv als reines In-situ-karzinom auftritt.

3.1 Deskriptive Gegenüberstellung des Studien- und des Vergleichskollektivs

Im folgenden Kapitel werden die Erkrankungsdaten von Patientinnen mit einer Rezidivkrankung (Studienkollektiv, n = 131) und von Patientinnen ohne eine Rezidivkrankung (Vergleichskollektiv, n = 125) ausgewertet und miteinander verglichen. Die Aufstellung der beiden Kollektive erfolgt wie in Kapitel 2.1 beschrieben.

In Tabelle 4 ist neben dem Vitalstatus auch die Altersverteilung in beiden Kollektiven dargestellt. Im Vergleichskollektiv waren deutlich weniger jüngere Patientinnen als im Kollektiv der Patientinnen mit einer Rezidivkrankung. Patientinnen unter 40 Jahren fanden sich ausschließlich im Studienkollektiv.

Tabelle 4 Anzahl der verstorbenen Patientinnen sowie die Altersverteilung im Studienkollektiv und im Vergleichskollektiv

	Studienkollektiv bei ED		Vergleichskollektiv	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl	Häufigkeit in %
Vitalstatus				
verstorben	42	32,1	3	2,4
leben	89	67,9	122	97,6
Alter				
<= 40 Jahre	31	23,7	0	0
41 – 59 Jahre	57	43,5	6	4,8
>= 60 Jahre	43	32,8	119	95,2

3.1.1 Histopathologische Tumorbeschreibung

Die Verteilung der TNM-Klassifikation und des Gradings ist für beide Kollektive in Tabelle 5 dargestellt. Bezüglich der **Tumorgröße** zeigte sich kein relevanter Unterschied. In beiden Kollektiven waren sehr große Tumore mit weniger als 10 % selten vertreten. Bei Betrachtung des **Nodalstatus** zeigte sich im Studienkollektiv ein höherer Anteil von nodal-positiven Karzinomen gegenüber dem Vergleichskollektiv (50,4 % vs. 35,2 %). Bei genauerer Betrachtung fällt zudem auf, dass sich die Anzahl befallener Lymphknoten zwischen den beiden Kollektiven unterscheidet. Im Studienkollektiv lag der Anteil von Fällen mit mehr als 3 karzinombefallenen Lymphknoten bei 26,7 % deutlich über dem Anteil des Vergleichskollektivs mit 6,4 %. Des Weiteren war bei Betrachtung des **Gradings** im Studienkollektiv auch ein höherer Anteil von high-risk Tumoren als im Vergleichskollektiv zu sehen (35,1 % vs. 12,0 %). Ein Unterschied der beiden Kollektive bezüglich der Fokalität des Tumors konnte nicht erkannt werden.

Tabelle 5 TNM-Klassifikation und Tumorgrading des Studienkollektivs und des Vergleichskollektivs

	Studienkollektiv bei ED		Vergleichskollektiv	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl	Häufigkeit in %
Tumorgröße				
pTmic, pT1, pT2	116	88,5	117	93,6
pT3 und pT4	12	9,2	8	6,4
Keine Angaben	3	2,3	keine	Keine
Nodalstatus				
pN0	64	48,8	81	64,8
pN1, pN2, pN3	66	50,4	44	35,2
keine Angaben	1	0,8	0	0
pN+				
< 3 befallene LK	93	71,0	116	92,8
> 3 befallene LK	35	26,7	8	6,4
keine Angaben	3	2,3	1	0,8

Grading				
G1 und G2	81	61,8	110	88,0
G3	46	35,1	15	12,0
keine Angaben	4	3,1	0	0
Fokalität				
unifokal	88	67,2	96	76,8
multifokal	43	32,8	27	21,6
keine Angaben	Keine	Keine	2	1,6

3.1.2 Tumorbiologie

Die Verteilung der **Hormonrezeptoren** und des **Her2neu-Rezeptors** sind in Tabelle 6 dargestellt. Es zeigte sich ein deutlich höherer Anteil von Hormonrezeptor-negativen Tumoren im Studienkollektiv (n = 39; 30,5 %) als im Vergleichskollektiv (n = 2; 1,6 %). Im Umkehrschluss sind im Vergleichskollektiv mehr Hormonrezeptor-positive Tumore erfasst. Her2neu-positive Tumore waren insgesamt selten vertreten, allerdings zeigte sich auch hier, mit 19,1 % ein höherer Anteil bei den Patientinnen im Studienkollektiv als im Vergleichskollektiv mit 8,8 %.

Tabelle 6 Tumorbiologie des Studienkollektivs und des Vergleichskollektivs

	Studienkollektiv bei ED		Vergleichskollektiv	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl	Häufigkeit in %
Hormonrezeptor				
Positiv	87	68,0	121	96,8
Negativ	39	30,5	2	1,6
keine Angaben	2	1,6	2	1,6
Her2neu-Status				
Positiv	25	19,1	11	8,8
Negativ	98	74,8	113	90,4
keine Angaben	8	6,1	1	0,8

3.1.3 Tumorthherapie

Bei Betrachtung der **lokalen operativen Therapien** zeigte sich, dass im Studienkollektiv (62,6 %, n = 82) wie auch im Vergleichskollektiv (73,6 %, n = 92) der Hauptteil der Patientinnen brusterhaltend operiert wurden.

Dementsprechend gilt das Gleiche für eine **adjuvante lokoregionale Radiatio**. 30,5 % der Patientinnen mit Rezidiv wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht adjuvant bestrahlt. Im Vergleichskollektiv war dies nur bei 10,4 % der Patientinnen der Fall.

Eine **Chemotherapie** wurde in beiden Kollektiven neoadjuvant sowie adjuvant durchgeführt und ist in Tabelle 7 aufgezeigt. Im Studienkollektiv erhielten etwa doppelt so viele Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie wie im Vergleichskollektiv (15,3 % vs. 7,2 %). Bei der Betrachtung einer adjuvanten Chemotherapie zeigte sich ebenfalls ein höherer Anteil im Studienkollektiv (57,3 % vs. 36,0 %).

Die anhand der Rezeptorkonstellation erfolgte endokrine Therapie zeigte im Vergleichskollektiv mit 94,4 % der Fälle einen deutlich höheren Anteil der erfolgten **endokrinen Therapie** als im Studienkollektiv mit 57,3 %. Eine **adjuvante Therapie mit monoklonalen Antikörpern** wurde insgesamt sehr selten durchgeführt. Insgesamt 13 Patientinnen erhielten diese Therapie, davon 5 Patientinnen (3,8 %) im Studienkollektiv und 8 Patientinnen (6,4 %) im Vergleichskollektiv. Die oben genannten Therapien der beiden Kollektive sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Systemtherapie des Studienkollektivs und des Vergleichskollektivs

	Studienkollektiv bei ED		Vergleichskollektiv	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl	Häufigkeit in %
Neoadjuvante Chemotherapie				
Ja	20	15,3	9	7,2
Nein	111	84,7	115	92,0
keine Angaben	0	0	1	0,8
Adjuvante Chemotherapie				
Ja	75	57,3	45	36,0
Nein	56	42,7	80	64,0
Adjuvante endokrine Therapie				
Ja	73	55,7	118	94,4
Nein	58	44,3	7	5,6
Adjuvante Therapie mit monoklonalen Antikörpern				
Ja	5	3,8	8	6,4
Nein	126	96,2	117	93,6

3.2 Vergleich der Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt der Rezidivkrankung

3.2.1 Histopathologische Tumorbeschreibung

Für die Rezidivsituation liegen die histopathologischen Tumoreigenschaften nicht im gleichen Umfang wie für die Primärsituation vor. Je nach gefordertem Charakteristikum liegt die Rate in der Rezidivsituation in der vorliegenden Untersuchung bei bis zu 40 %. Dies begründet sich vorwiegend durch die nicht erfolgte Operation in der Rezidivsituation wegen Ablehnung der OP oder einem inoperablen Rezidivtumor, sowie durch einzelne nicht erhobene Parameter zum Zeitpunkt der ILR-Diagnose. Die Aufteilung der **histologischen Subtypen** ist in Tabelle 8 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie in der Rezidivsituation war das invasiv duktales Karzinom das am häufigsten vertretene. Interessanterweise zeigte sich, dass in 5,3 % der Fälle das ILR nicht

als invasives Karzinom sondern als In-situ-Karzinom in Erscheinung trat.

Tabelle 8 Histologie zum Zeitpunkt der Primär- und Rezidivdiagnose

Histologie	Ersterkrankung		Rezidivkrankung	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl	Häufigkeit in %
IDC (+ In-Situ Karzinom)	97	74,1	95	72,5
ILC (+ In-Situ Karzinom)	14	10,7	11	8,4
Duktolobulär (+ In-Situ Karzinom)	10	7,6	6	4,6
reines In-Situ Karzinom	0	0	7	5,3
andere* Karzinome	10	7,6	12	9,2

*andere Karzinome wie medulläre, papilläre, tubuläre Karzinome

Die **Änderungen der Tumorhistologie** bei Auftreten des ILR sind in Tabelle 9 beschrieben. Bei 61% der Patientinnen mit einem primär duktalem Mammakarzinom (IDC) änderte sich der histologische Tumortyp bei Auftreten des ILR nicht. Erfolgte jedoch eine Änderung des histologischen Subtyps, traten hier überwiegend (27,5% der Fälle) Karzinome vom medullären, papillären oder tubulären Typ sowie deren Mischformen auf.

Von den Patientinnen mit einem ILC bei Erstdiagnose änderte sich bei 4 Patientinnen der histologische Tumortyp.

Karzinome mit medullärer, papillärer oder tubulärer Differenzierung in der Primärsituationen wiesen in 51% der Fälle zum Zeitpunkt der Rezidivkrankung eine duktales Differenzierung auf.

Tabelle 9 Änderung der Tumorhistologie

Primärtumor	ILR					
	Unbekannt (n = 5)	IDC (n = 66)	ILC (n = 10)	Dukto-lobulär (n = 4)	In-Situ (n = 7)	Andere Karzinome* (n = 39)
IDC (n = 62)	4 (6,5%)	38 (61,3%)	0	0	3 (4,8%)	17 (27,4%)
ILC (n = 13)	0	1 (7,7%)	9 (69,0%)	0	0	3 (23,1%)
Duktolobulär (n = 7)	0	2 (28,6%)	0	2 (28,6%)	0	3 (42,9%)
andere Karzinome* (n = 49)	1 (2,0%)	25 (51,4%)	1 (2,0%)	2 (4,0%)	4 (8,0%)	16 (32,6%)

*andere Karzinome wie medulläre, papilläre, tubuläre Karzinome sowie deren Kombination mit duktalem und lobulären Karzinomen

Die Einteilung in die TNM-Klassifikation sowie deren Häufigkeitsverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Rezidivdiagnose ist in Tabelle 10 dargestellt. Es zeigte sich für die Primär- sowie Rezidivsituation eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der **Tumorgröße**. In beiden Situationen wurde der Hauptteil der Tumore als T1 klassifiziert (53,4 % bei Erstdiagnose, 37,4 % bei Rezidivdiagnose). Selten traten sehr große Tumore auf. Ein T3-Tumor trat zu beiden Diagnosezeitpunkten mit einer Häufigkeit von kleiner 5 % auf. Ein Tumor, welcher als T4 klassifiziert wurde, trat bei Erstdiagnose in 6,1 % der Fälle auf, zum Zeitpunkt des ILR traf dies auf 4,6 % der Karzinome zu.

Weiter zeigte sich auch bezüglich des **Lymphknotenstatus** eine ähnliche Häufigkeitsverteilung in beiden Situationen. Ein negativer Lymphknotenstatus wurde zu beiden Zeitpunkten bei knapp der Hälfte der Patientinnen erfasst. (48,9 % bei Erstdiagnose, 47,3 % bei Rezidivdiagnose). Hochnodal-positive Tumore waren insgesamt sehr selten (c/pN3: 6 % bei Erstdiagnose, 3 % bei Rezidivdiagnose).

Tabelle 10 Tumorgröße und Nodalstatus zum Zeitpunkt der Primär- und Rezidivdiagnose

	Ersterkrankung		Rezidiverkrankung	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl	Häufigkeit in %
Tumorgröße				
keine Angabe	3	2,3	50	38,2
pTis	3	2,3	6	4,6
pT1	70	53,4	49	37,4
pT2	43	32,8	15	11,4
pT3	4	3,1	5	3,8
pT4	8	6,2	6	4,6
Nodalstatus				
keine Angabe	1	0,7	52	39,7
cN0/pN0	64	48,9	62	47,3
cN1/pN1	43	32,8	11	8,4
cN2/pN2	15	11,5	2	2,1
cN3/pN3	8	6,2	4	3,1

Bei Betrachtung des **Gradings**, welches in Tabelle 11 dargestellt ist, war die Verteilung in der Primärsituation und zum Zeitpunkt des ILR vergleichbar mit der TNM-Klassifikation. Es zeigten sich zwei Häufigkeitsgipfel. Die häufigste Gruppe stellten die intermediate-grade Tumore dar (58,8% der Primärkarzinome und 42,8% der ILR), gefolgt von den high-grade Tumoren (35,2% der Primärkarzinome und 31,3% der ILR). Karzinome mit geringem Differenzierungsgrad traten zu beiden Diagnosezeitpunkten in 3% der Fälle auf.

Tabelle 11 Malignitätsgrad zum Zeitpunkt der Primär- und Rezidivdiagnose

Grading	Ersterkrankung		Rezidiverkrankung	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl (n)	Häufigkeit in %
keine Angabe	4	3,0	31	23,6
G1 - Low grade	4	3,0	3	2,3
G2 - Intermediate grade	77	58,8	56	42,8
G3 - High grade	46	35,2	41	31,3

3.2.2 Tumorbiologie

Die **Hormonrezeptorkonstellation** ergab sich wie folgt. In der Primärsituation waren 61,9% der Tumore positiv für den Östrogenrezeptor und 55,8% positiv für den Progesteronrezeptor. Eine ähnliche Konstellation zeigte sich in der Rezidivsituation, 48,9% der ILR waren Östrogenrezeptor positiv und 37,4% Progesteronrezeptor positiv. Der **Her2neu-Status** war bei Primär- sowie Rezidivdiagnose überwiegend negativ (75,0% bei Erstdiagnose; 72,5% bei Rezidivdiagnose). 19% der Fälle waren zum Zeitpunkt der Erst- sowie Rezidivdiagnose positiv für den Her2neu-Rezeptor.

Die Konstellation der Rezeptoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Rezidivdiagnose sowie deren Veränderung bei Auftreten des ILR sind in Tabellen 12 bis 14 dargestellt.

Tabelle 12 Tumorbiologie zum Zeitpunkt der Erst- und Rezidivdiagnose

	Ersterkrankung		Rezidivdiagnose	
	Anzahl	Häufigkeit in %	Anzahl	Häufigkeit in %
Östrogenrezeptor				
keine Angabe	2	1,5	10	7,6
Positiv	81	61,9	64	48,9
Negativ	48	36,6	57	43,5
Progesteronrezeptor				
keine Angabe	2	1,5	10	7,6
Positiv	73	55,8	49	37,4
Negativ	56	42,7	72	55,0
Her2neu-Status				
keine Angabe	8	6,0	11	8,5
Positiv	25	19,0	25	19,0
Negativ	98	75,0	95	72,5

Eine **therapierelevante Änderung der Hormonrezeptorkonstellation** wurde in insgesamt 21 Fällen (16,0%) dokumentiert. In 15 Fällen änderte sich der Nachweis von Positiv (ER+/PR+; ER+/PR-; ER-/PR+) zu Negativ (ER-/PR-). Von den Hormonrezeptor-negativen Fällen erfolgte in 7 Fällen ein Wechsel zu einem positiven Nachweis und damit zu einer Veränderung des Therapieregimes.

Tabelle 13 Änderung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR)

Hormonrezeptor- konstellation bei Primärtumor	Hormonrezeptorkonstellation des ILR				
	Negativer HR	Positiver HR (n = 70)			Keine Angabe
	ER-/PR- (n = 51)	ER+/PR- (n = 21)	ER-/PR+ (n = 6)	ER+/PR+ (n = 43)	- (n = 10)
keine Angabe					
- (n = 2)	1	0	0	1	0
Negativer HR					
ER-/PR- (n = 39)	28	2	3	2	4
Positive HR (n = 90)					
ER+/PR- (n = 17)	2	6	1	8	0
ER-/PR+ (n = 9)	6	0	1	1	1
ER+/PR+ (n = 64)	14	13	1	31	5

Eine **Änderung des Her2neu-Rezeptorstatus** trat sehr selten (insgesamt 12 Fälle dokumentiert) auf und ist in Tabelle 14 dargestellt. Die überwiegende Anzahl der Her2neu-negativen Primärtumore zeigten auch zum Zeitpunkt der Rezidivkrankung keinen positiven Nachweis für diesen Rezeptor (88 % der Tumore). Auch die primär Her2neu positiven Karzinome änderten zum Großteil ihren Rezeptorstatus nicht (64 % der Tumore).

Tabelle 14 Änderung des Her2neu-Status

Her2neu bei Primärtumor	Her2neu bei ILR		
	negativ (n = 95)	positiv (n = 25)	keine Angabe (n = 11)
keine Angabe (n = 8))	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)
negativ (n = 98)	86 (88%)	6 (6%)	6 (6%)
Positiv (n = 25)	6 (24%)	16 (64%)	3 (12%)

3.2.3 Disseminierte Tumorzellen

Im Rahmen der operativen Therapie bei Ersterkrankung wurde bei 82 Patientinnen eine **Knochenmarksbiopsie** am Beckenkamm entnommen. Bei 40% der untersuchten Patientinnen zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein positiver Nachweis von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark. Zum Zeitpunkt der Rezidivkrankung wurde nur bei insgesamt 52 der 131 Patientinnen (39,7%) das Knochenmark untersucht. Bei etwa einem Drittel dieser Patientinnen (n = 18; 13,7%) konnten disseminierte Tumorzellen nachgewiesen werden. Bei 6 der ILR-Patientinnen mit positivem Nachweis für disseminierte Tumorzellen wurden zum Zeitpunkt der Ersterkrankung keine Tumorzellen in der Knochenmarksbiopsie nachgewiesen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 aufgegliedert.

Tabelle 15 Disseminierte Tumorzellen zum Zeitpunkt des ILR in Abhängigkeit des Nachweises zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

Disseminierte Tumorzellen bei Primärdiagnose	Disseminierte Tumorzellen bei ILR		
	positiv (n = 18)	negativ (n = 34)	keine KMP (n = 79)
keine KMP (n = 49)	7 (14,3%)	11 (22,4%)	31 (63,2%)
positiv (n = 33)	5 (15,2%)	11 (33,3%)	17 (51,5%)
negativ (n = 49)	6 (12,3%)	12 (24,5%)	31 (63,2%)

3.3 Uni- und multivariate Analyse zur Ermittlung der Risikofaktoren und Bewertung des Overall Survival

Im folgenden Kapitel wurde anhand der uni- und multivariaten Analyse der Effekt unterschiedlicher Einflussfaktoren auf eine Zielvariable untersucht.

Im ersten Schritt wurden Patientinnen- und Tumorcharakteristika des Studien- und Vergleichskollektivs erfasst. Alle Patientinnen wurden zum Zeitpunkt der Diagnose (Erst- sowie Rezidivdiagnose) leitliniengerecht therapiert und R0-reseziert. Als Zielvariable wurde die Entwicklung eines ILR definiert. Mit Hilfe

des Mantel-Haenszel-Chiquadrat-Tests wurden zuerst univariat signifikante Einflussfaktoren ermittelt, welche dann in einer weiteren Analyse der logistischen Regression unterzogen wurden. Die in der multivariaten Analyse als signifikant erkannte Faktoren für die Entwicklung eines ILR, wurden in einem letzten Schritt anhand eines reduzierten Modells zusätzlich auf die Größe ihres Einflusses untersucht.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Analyse der Einflussfaktoren auf das Overall Survival (OS) nach Rezidivkrankung. Hierzu wurde der Log-Rank-Test und eine univariate Cox-Regression verwendet. Auf eine multivariate Analyse wurde auf Grund fehlender signifikanter Einflussfaktoren verzichtet.

3.3.1 Analyse Einflussfaktoren für die Entwicklung eines ILR

In der Tabelle 15 dargestellten, multivariaten Analyse für die Entwicklung eines ILR wurden Charakteristika des Studien- und Vergleichskollektiv einbezogen. Der Regressionsanalyse wurden die Tumor- und Patientendaten beider Kollektive zugeführt (Vergleichskollektiv n = 125; Studienkollektiv n = 128) um auffällige Faktoren zu identifizieren und sie anschließend der Auswertung mittels Quotenverhältnis zu unterziehen.

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung eines ILR von folgenden Faktoren: Alter <50 Jahre (OR 14,7; p-Wert 0,001), negativer Hormonrezeptorstatus (OR 9,4; p-Wert 0,009) sowie mehr als 3 karzinombefallene Lymphknoten (OR 8,3; p-Wert 0,001). Für Tumore > pT3 zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ILR (OR 1,2), es konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden (p-Wert 0,817). Die Faktoren sind in Tabelle 16 aufgelistet.

Bei Betrachtung der weiteren Tumorcharakteristika fällt in dieser Studie auf, dass weder für das Grading (OR 0,9; p-Wert 0,842) noch für einen negativen Her2neu Status eine signifikant günstigere Beeinflussung besteht (OR 0,8; p-Wert 0,658).

Nach Auswertung der neoadjuvanten und adjuvanten Therapieregime bestand eine signifikant minimal günstige Beeinflussung nur für die adjuvante Radiatio (OR 0,2; p- Wert 0,002). Ist eine Chemotherapie neoadjuvant oder adjuvant erfolgt, ergab die Analyse ein erhöhtes Risiko für die ILR-Entstehung. Eine signifikante Beeinflussung durch die erfolgte Therapie konnte allerdings nicht bewiesen werden (neoadjuvant OR 1,6; p-Wert 0,549 und adjuvant: OR 1,7; p-wert 0,220).

Tabelle 16 Multivariate Analyse von Patientinnen- und Tumorcharakteristik in Bezug auf die Entwicklung eines ILR anhand des vollen Modells

Einflussfaktor	p-Wert	Odds Ratio (OR)	Untere Grenze OR	Obere Grenze OR
Alter (<50 Jahre)	0,001	14,7	4,9	44,1
Unifokal vs. Multifokal	0,842	0,9	0,4	2,2
Grading (G1 und G2 vs. G3)	0,914	0,9	0,3	2,6
Negativer Her2neu	0,658	0,8	0,3	2,3
Negativer Hormonrezeptorstatus	0,009	9,4	1,7	51,0
Tumorgröße \geq pT3	0,817	1,2	0,2	7,0
LK-Befall \geq 3 pos. LK	0,001	8,3	2,4	28,2
Erfolgte neoadj. Chemotherapie	0,549	1,6	0,4	6,7
Erfolgte adjuvante Chemotherapie	0,220	1,7	0,7	3,9
Erfolgte adjuvante Radiatio	0,002	0,2	0,1	0,5

Zur **Gewichtung** der verschiedenen signifikanten **Einflussfaktoren** erfolgt die erneute Analyse im reduzierten Modell. In diese Analyse wurden nur Fälle eingeschlossen, welche die in der ersten Analyse ermittelten Einflussfaktoren erfüllten. Die Ergebnisse sind Tabelle 17 veranschaulicht. Es zeigt sich, dass ein Erkrankungsalter von über 50 Jahren (OR 18,5), ein negativer Hormonrezeptorstatus (OR 13,0) und der Nachweis von mehr als drei karzinombefallenen Lymphknoten (OR 7,2) den größten Einfluss auf die Entwicklung eines ILR haben. Hingegen konnte dargestellt werden, dass eine erfolgte adjuvante Radiatio (OR 0,3) zu vernachlässigen ist.

Tabelle 17 Multivariate Analyse von Patientinnen- und Tumorcharakteristik in Bezug auf die Entwicklung eines ILR am reduzierten Modell

Einflussfaktor	p-Wert	Odds Ratio (OR)	Untere Grenze OR	Obere Grenze OR
Alter (<50Jahre)	0,001	18,5	6,6	52,2
Negativer Hormonrezeptorstatus	0,002	13,0	2,6	65,1
LK-Befall ≥ 3 pos. LK	0,001	7,2	2,6	20,1
Erfolgte adjuvante Radiatio	0,010	0,3	0,1	0,8

3.3.2 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens nach ILR

Bei der univariaten Analyse des Gesamtüberlebens wurde untersucht, welche Patientinnen- bzw. Tumorcharakteristika einen Einfluss auf das Overall Survival nach Rezidivkrankung haben. Dabei wurde der p-Wert anhand des Log-Rank-Test und das Hazard Ratio aus der Cox-Analyse ermittelt. Es zeigten sich keine signifikanten Einflussfaktoren auf das OS nach ILR. Jedoch ergab die Cox-Analyse Hinweise auf Faktoren, welche einen HR von > 1 haben, was einem erhöhten Risiko für ein geringeres Gesamtüberleben entspricht. Die Ergebnisse sind differenziert in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18 Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Overall Survival

Einflussfaktor	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	Untere Grenze HR	Obere Grenze HR
Alter (≤ 50 Jahre)	0,045	0,7	0,4	1,0
Grading (G1 und G2 vs. G3)	0,482	0,8	0,5	1,4
Negativer Her2neu-Status	0,890	1,0	0,6	1,7
Negativer Hormonrezeptorstatus	0,218	1,3	0,8	2,0
Veränderter Hormonrezeptorstatus HR positiv bei ED \rightarrow HR negativ bei ILR	0,309	1,3	0,8	2,3
Positiver Nodalstatus	0,542	1,1	0,7	1,8
LK-Befall ≥ 3 pos. LK	0,961	1,0	0,6	1,8
Tumorgröße $\geq pT2$	0,775	1,1	0,5	2,6

Primäre Systemtherapie	0,371	1,4	0,7	3,0
Erfolgte postoperative Chemotherapie	0,1514	0,7	0,5	1,1
Erfolgte postoperative Radiatio	0,600	0,9	0,6	1,4

Ein negativer Einfluss für das Gesamtüberleben wurde für folgende Faktoren gezeigt: eine erfolgte primäre Systemtherapie (HR 1,4), ein negativer Hormonrezeptorstatus (HR 1,3) sowie eine Konversion des Hormonrezeptorstatus von einem positiven zu einem negativen Wert (HR 1,3).

Eine Tendenz für eine schlechtere Prognose nach ILR war für einen positiven Nodalstatus (HR 1,1; p-Wert 0,961) sowie eine Tumorgroße von > 2 cm (HR 1,1; p-Wert 0,775) erkennbar.

Einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberlebens haben, wie in Tabelle 17 aufgezeigt: jüngere Patientinnen (<50 Jahre; HR 0,7) und Patientinnen mit einem low-grade Rezidiv (HR 0,8).

Für einen negativen Her2neu-Status des ILR und die Anzahl der befallenen Lymphknoten (mehr als 3 karzinombefallene Lymphknoten) konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Eine erfolgte postoperative Radiatio (OR 0,9) oder postoperativ erfolgte Chemotherapie (OR 0,7) ergab ebenfalls eine tendenziell günstige Beeinflussung des Überlebens nach ILR.

3.4 Überlebenszeit des Studienkollektivs

Im folgenden Kapitel wird anhand der Methode nach Kaplan-Meier eine Überlebensschätzung innerhalb des Studienkollektivs vorgenommen. In diese Analyse wurde die Gesamtzahl der Patientinnen mit Rezidivkrankung einbezogen (n = 131).

3.4.1 Gesamtüberleben nach Diagnose des ILR

Das Gesamtüberleben nach ILR wurde definiert als Zeit zwischen der ILR-Diagnose und dem Datum des Todes bzw. dem Datum der letzten Statusmeldung der Patientinnen, die nicht verstorben sind. Die Todes- und Statusmeldungen stammen aus Abgleichsmeldungen des klinischen Krebsregisters mit den Einwohnermeldeämtern. Das Gesamtüberleben konnte für alle 131 Patientinnen berechnet werden und ist in Abbildung 2 dargestellt. Im Median überlebten die Patientinnen nach Rezidivdiagnose 115 Monate.

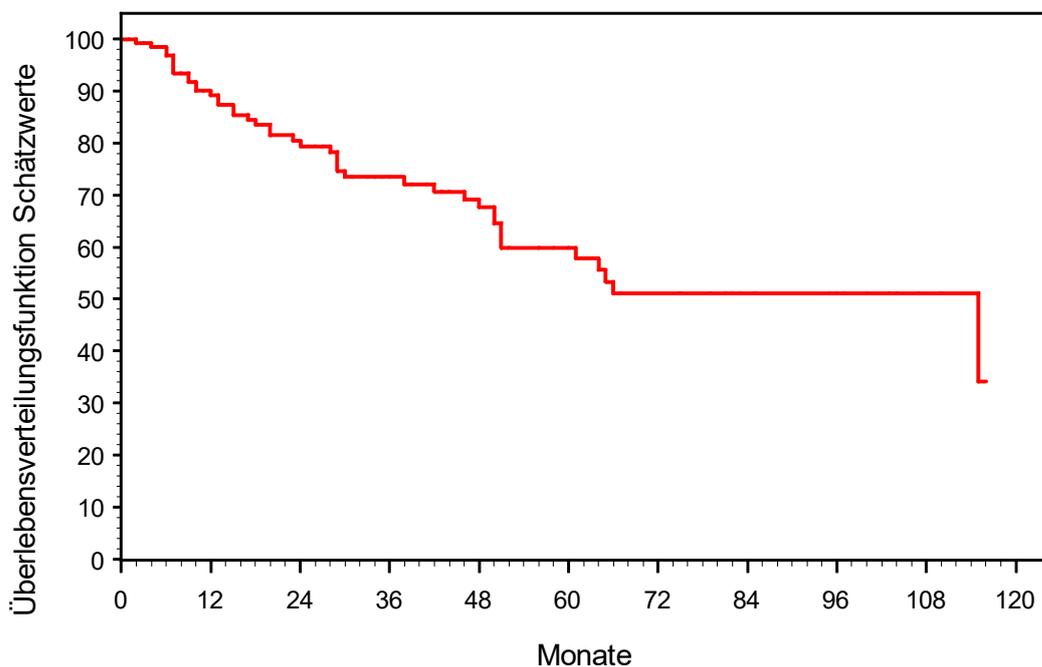


Abbildung 2 Gesamtüberleben nach ILR (n = 131) in Monaten

Das Gesamtüberleben für Früh- und Spätrezidive ist in Abbildung 3 dargestellt. Es zeigt sich auch hier ein Vorteil der Gruppe von Patientinnen mit Spätrezidiven. Bereits nach 12 Monaten erkennt man einen deutlichen Unterschied der Überlebenskurven. Nach diesem Zeitraum zeigt sich ein Gesamtüberleben von etwa 60% der Patientinnen mit Frührezidiv. Bei den Patientinnen mit Spätrezidiv lag das Gesamtüberleben bei knapp über 90% innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnose des ILR.

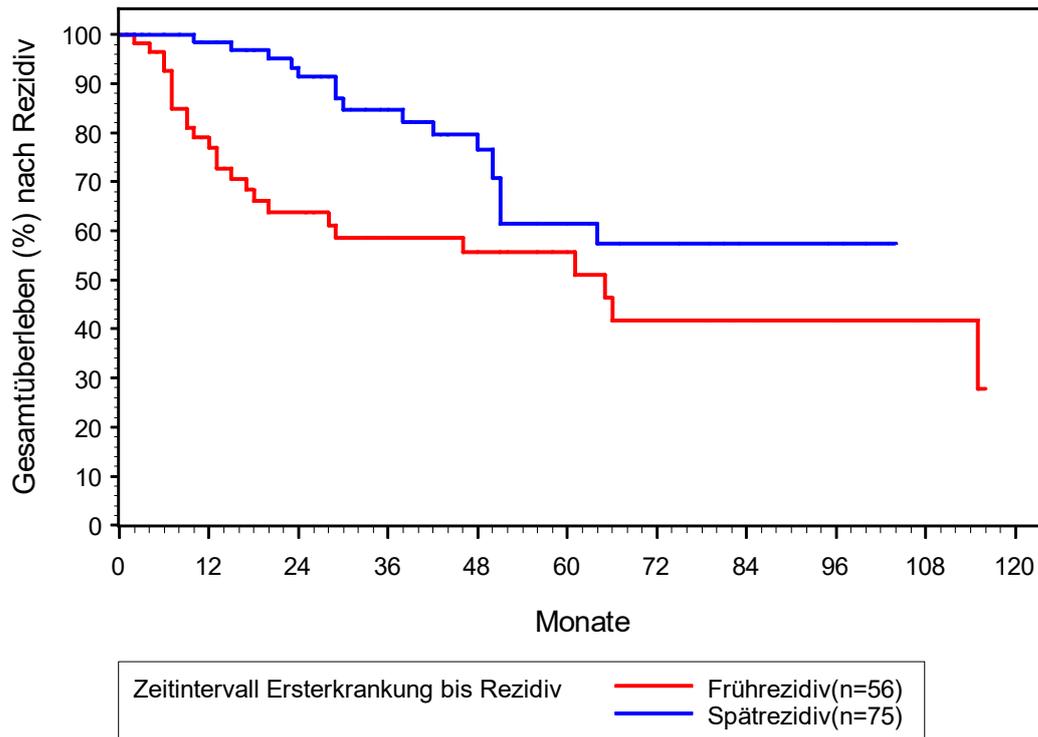


Abbildung 3 Gesamtüberleben der Früh- und Spätrezidive nach ILR-Diagnose in Monaten

Bei der Betrachtung des gesamten Studienkollektivs zeigte sich im 5-Jahres Gesamtüberleben kein Unterschied bezüglich der Tumorgöße (< pT2 und > pT2) und des Tumorgradings.

Aus den vorliegenden Daten lässt sich ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Her2neu-Status ableiten. Bei Auswertung des Hormonrezeptorprofils zeichnete sich für Hormonrezeptor-negative Patientinnen ein tendenziell schlechteres Gesamtüberleben als für Hormonrezeptor-positive Patientinnen ab, welches in Tabelle 19 dargestellt ist.

Tabelle 19 Univariate Analysen zum Gesamtüberleben nach Rezidiv bezüglich Tumorgroße und -biologie

Faktor	5-Jahres-Überlebensrate in % (Kaplan-Meier-Schätzer mit 95% KI)	Anzahl Todesfälle	p-Wert (Log-Rank)
Tumorgroße			
<rpT2 (n = 57)	66 (46-80)	13	0,041
rpT3, rpT4 (n = 26)	67 (42-83)	7	
unbekannt (n = 48)	47 (29-63)	22	
Grading			
G1 und G2 (n = 59)	64 (46-77)	17	0,156
G3 (n = 31)	65 (44-79)	13	
unbekannt (n = 31)	43 (20-65)	12	
Hormonrezeptorstatus			
negativ (n = 51)	59 (40-74)	17	0,196
positiv (n = 70)	63 (47-75)	21	
unbekannt (n = 10)	58 (23-82)	4	
Her2neu-Status			
negativ (n = 95)	53	32	0,003
positiv (n = 25)	90	3	
unbekannt (n = 11)	37	7	

In Abbildung 4 und Abbildung 5 ist das Gesamtüberleben nach ILR in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstaus und des Her2neu-Status aufgezeigt. Es zeigt sich in beiden Fällen eine geringe Sterblichkeit und somit eine günstige Beeinflussung des Gesamtüberlebens bei positivem Rezeptornachweis. Diese günstige Beeinflussung des Gesamtüberlebens zeigt sich innerhalb der ersten 24 Monate nach ILR-Diagnose. Nach diesem Zeitpunkt ist auf Grund der kleinen Fallzahl keine Aussage zu treffen.

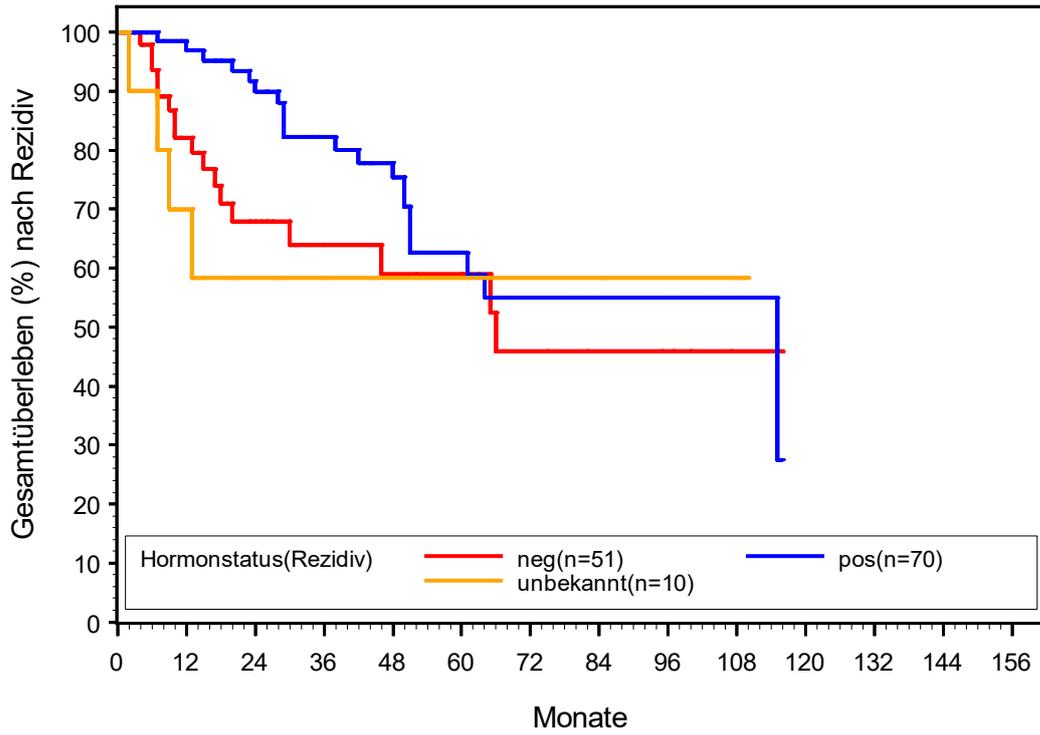


Abbildung 4 Gesamtüberleben nach ILR in Abhängigkeit der Hormonrezeptoren

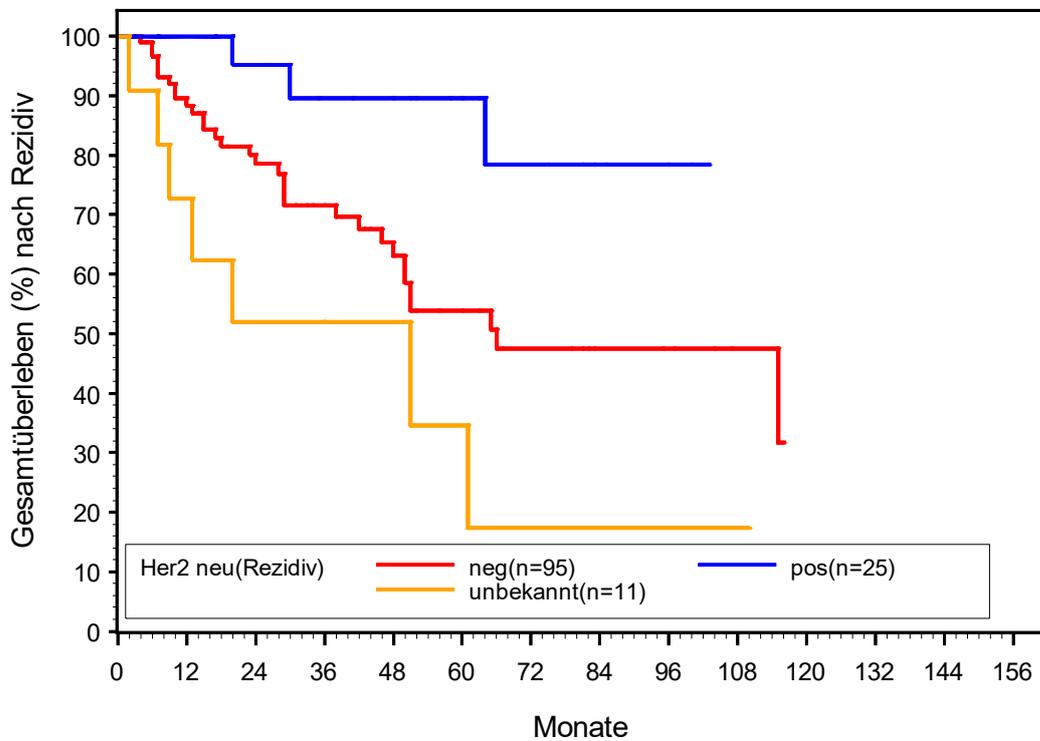


Abbildung 5 Gesamtüberleben nach ILR in Abhängigkeit des Her2neu-Status

Das Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit des Tumorgradings ist in Abbildung 6 dargestellt. Bei der Beurteilung des Malignitätsgrades konnte gezeigt werden, dass Tumore mit G3-Klassifizierung, v.a. bei Betrachtung der ersten 24 Monate nach Rezidivdiagnose eine geringere Überlebensrate im Vergleich zu G1- und G2-Tumore haben.

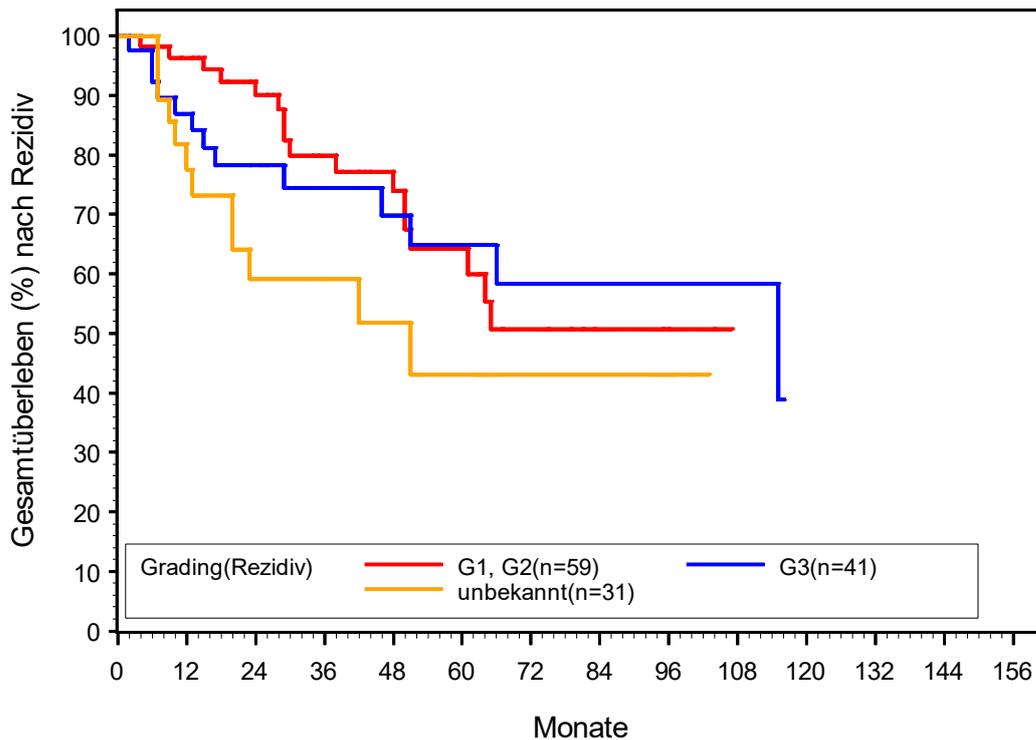


Abbildung 6 Gesamtüberleben nach ILR in Abhängigkeit des Gradings (n = 131)

3.4.2 Krankheitsfreies Überleben nach ILR

Das krankheitsfreie Überleben nach Rezidiv wurde definiert als Zeitraum nach ILR-Diagnose bis zum Zeitpunkt eines erfassten Progresses. In dieser Arbeit wurde ein Progress als Auftreten eines erneuten Rezidivs oder Auftreten einer Fernmetastasierung definiert. Die krankheitsfreie Zeit konnte für 76 Patientinnen berechnet werden und ist in Abbildung 7 dargestellt.

Es zeigt sich, dass etwa 22 % der Patientinnen 12 Monate nach ILR-Erkrankung einen erneuten Progress ihrer Erkrankung hatten. Nach 24 Monaten waren noch etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen ohne klinischen Nachweis eines Progresses.

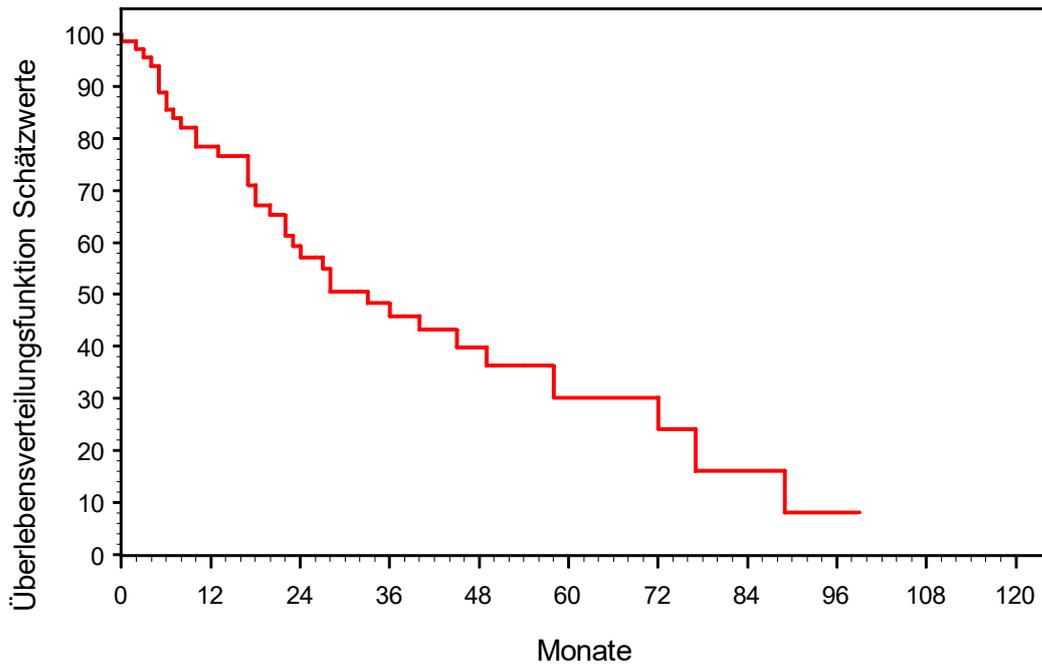


Abbildung 7 Krankheitsfreie Zeit nach ILR in Monaten (n = 76)

Äquivalent zum Gesamtüberleben nach ILR zeigte die Auswertung des DFS nach ILR Unterschiede für Früh- und Spätrezidive (siehe Abbildung 8). Es zeigt sich ein Überlebensvorteil der Patientinnen mit einem Spätrezidiv. Bei Patientinnen mit einem Frührezidiv ist bei 40 % bereits nach 12 Monaten ein Progress der Erkrankung erfasst. Bei den Patientinnen mit einem Spätrezidiv betrifft dies zu diesem Zeitpunkt weniger als 20 %. Erst nach über 2 Jahren sind auch bei den Spätrezidiven 40 % der Patientinnen mit einem Progress erfasst.

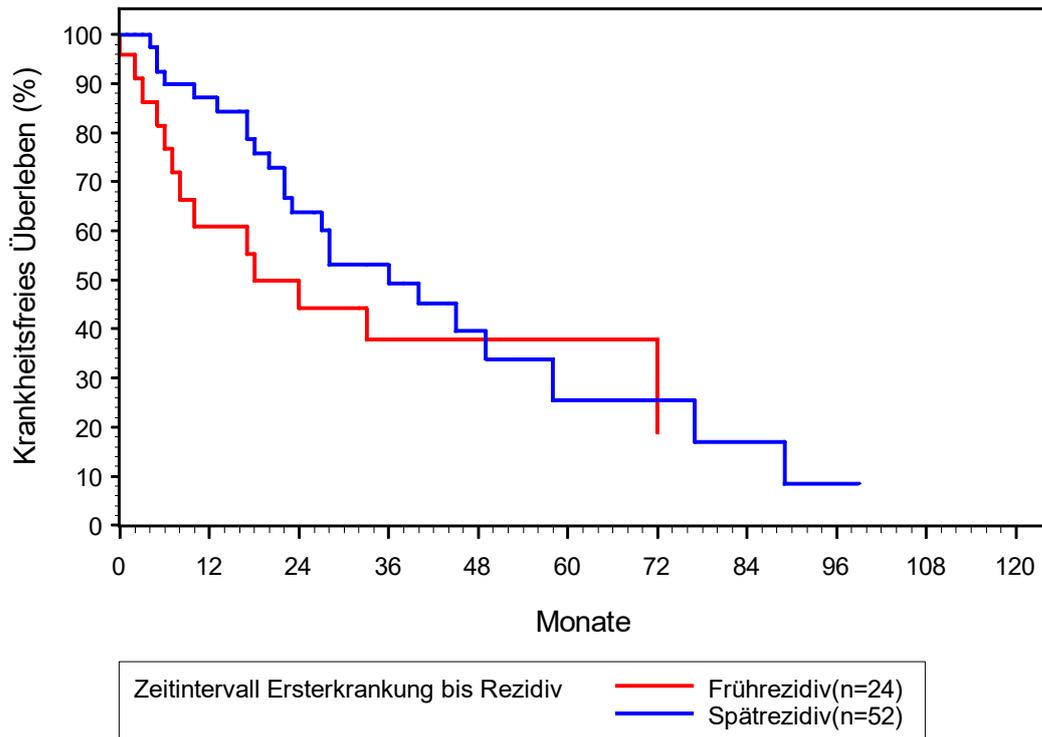


Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben der Früh- und Spätrezidive nach ILR-Diagnose in Monaten (n = 76)

3.4.3 Progress nach Diagnose des ILR - Auftreten eines Re-Rezidivs oder einer Fernmetastasierung

Anhand der ausgewerteten Daten der 131 Patientinnen zeigte sich eine Re-Rezidivrate von knapp 20 %. Eine Fernmetastasierung wurde bei knapp 30 % der Patientinnen mit ILR erfasst. Des Weiteren zeigt sich deutlich, dass ein Progress der Erkrankung größtenteils innerhalb der ersten zwei Jahre auftritt. Nach 5 bis 10 Jahren ist die Rate an Re-Rezidiven oder einer Fernmetastasierung deutlich geringer, wie in Tabelle 20 veranschaulicht.

Tabelle 20 Progress nach ILR

Progress nach ILR	Zeitabstand zur ILR-Diagnose		
	< 2 Jahre	2 – 5 Jahre	5 - 10 Jahre
Metastasen (n = 38)	23 (60,5 %)	11 (29,0 %)	4 (10,5 %)
Re-Rezidiv (n = 26)	16 (61,5 %)	8 (31,0 %)	2 (7,5 %)

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels einer retrospektiven Datenauswertung untersucht, welche unterschiedlichen Faktoren die Entwicklung und den Progress eines ILR beeinflussen. In die vorliegende Untersuchung wurden, nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, 131 von 274 Patientinnen mit Mammakarzinom eingeschlossen, die an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen leitliniengerecht therapiert wurden und ein ILR entwickelt haben. Die Rezidivrate der Universitäts – Frauenklinik Tübingen betrug in dieser Studie 4,27% und ist damit vergleichbar mit denen in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten. Dieses Kollektiv wurde einer deskriptiven Auswertung unterzogen, sowie einem Vergleichskollektiv gegenübergestellt. Ziel der uni- und multivarianten Analyse ist es unterschiedliche Charakteristika der Kollektive zu detektieren und nach Gewichtung zu bewerten. Des Weiteren wurde das Gesamtüberleben nach einer lokalen Rezidivkrankung bei Brustkrebspatientinnen untersucht.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand der Datenauswertung zeigten sich bereits in der deskriptiven Auswertung wegweisende Unterschiede zwischen dem Studien- und dem Vergleichskollektiv. Das Erkrankungsalter lag im Studienkollektiv (SK) deutlich unter dem des Vergleichskollektivs (VK). In unserem Studienkollektiv zeigte sich ein höherer Anteil von G3-Tumoren (35,1% im SK vs. 12,0% im VK), ein höherer Nodalbefall von ≥ 3 positiven Lymphknoten (26,7% im SK vs. 6,4% im VK) sowie ein größerer Anteil von Hormonrezeptor-negativen Tumoren (30,5% im SK vs. 1,6% im VK). Ein positiver Her2neu-Status trat im SK deutlich häufiger auf als im VK (19,1% vs. 8,8%).

Die weitere statistische Analyse der in dieser Arbeit vorliegenden Daten bestätigte ein 14,7-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ILR für

Patientinnen, die jünger als 50 Jahre sind. Weitere signifikante Einflussfaktoren für die Entwicklung eines ILR bestanden nach multivariater Datenanalyse für folgende Faktoren: ein negativer Hormonrezeptorstatus (OR 9,4), ein negativer Her2neu-Status (OR 0,8), eine Tumorgöße über 5,0 cm (OR 1,2), ein positiver Nachweis von mehr als 3 karzinombefallenen Lymphknoten (OR 8,3) sowie eine erfolgte Chemotherapie (neoadjuvante Chemotherapie OR 1,6; adjuvante Chemotherapie OR 1,7). Weder für das Grading (OR 0,9; p-Wert 0,842) noch für einen negativen Her2neu-Status konnte in dieser Untersuchung eine signifikant günstigere Beeinflussung bestätigt werden (OR 0,8; p-Wert 0,658). Bei der histologischen Subtypisierung konnten keine signifikanten Ergebnisse dargestellt werden.

Die auffälligeren Faktoren wurden im reduzierten Modell einer genaueren Analyse unterzogen. Hier zeigte sich folgende Gewichtung der untersuchten Parameter. Der stärkste Einfluss zeigte sich für das Alter (OR 18,5) und den negativen Hormonrezeptorstatus (OR 13,0). An dritter Stelle stand hier mit einer OR von 7,2 der Lymphknotenbefall mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten.

Die univariate Analyse des Gesamtüberlebens nach ILR ergab einen negativen Einfluss durch eine erfolgte primäre Systemtherapie und einen negativen Hormonrezeptorstatus bzw. die Änderung des Hormonrezeptorstatus zu einem negativen Nachweis. Ein tendenziell schlechteres Überleben konnte auch in Abhängigkeit des Nodalstatus und der Tumorgöße gezeigt werden. Prognoseverbessernde Faktoren waren: ein junges Alter mit < 50 Jahren, low-grade Rezidive, eine durchgeführte adjuvante Chemotherapie sowie eine erfolgte adjuvante Radiatio.

4.2 Diskussion der Einflussfaktoren für die Entwicklung eines ILR

Das Ziel der Studie war es verschiedene Patientinnen- und Tumorcharakteristika zu identifizieren, welche die Entwicklung eines ILR günstig beeinflussen. Die vorliegende multivariate Analyse präsentiert einen signifikant negativen Einfluss durch folgende Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Alter, negativer Hormonrezeptorstatus, axillärer Lymphknotenbefall mit mehr als 3 infiltrierten Lymphknoten sowie eine erfolgte adjuvante Radiatio.

4.2.1 Einflussfaktor: Tumorgröße, Lymphknoten und Grading

Die Tumorgröße gilt schon lange als anerkannter Risikofaktor für die Ausbreitung der Erkrankung. Bereits 1989 wurde die Tumorgröße von Andry et al. sowie auch 1993 von O'Rourke et al. als prognosereduzierend bzw. als Vorhersageparameter für die rezidivfreie Zeit bewertet [5, 8]. In der Studie von Wallgren et al. wurde in einem großen Kollektiv von 5.352 Patientinnen nach Faktoren gesucht, welche mit einem erhöhten ILR-Risiko assoziiert sind. Auch hier zeigte sich die Tumorgröße als ein wichtiger prognosebestimmender Faktor [71]. 2013 wurden in einer Arbeit von Kneubil et al. [12] 1.142 Fälle nach brusterhaltender Therapie untersucht. Neben weiteren Einflussfaktoren wie der Rezeptorkonstellation zeigte diese Untersuchung auch, dass eine Tumorgröße $> 2\text{ cm}$ ($\geq \text{pT2}$) mit einem erhöhten ILR-Risiko verbunden ist.

Da in beiden Kollektiven, welche unserer Untersuchung zu Grunde lagen, nur ein kleiner Anteil von T3- und T4- Tumoren vertreten war, konnten wir keine statistische Signifikanz bezüglich des T-Stadiums als Einflussfaktor aufzeigen. Insgesamt waren in beiden Kollektiven Patientinnen mit sehr großen Tumoren nur wenig vertreten. Im Studienkollektiv war der Anteil von T3 oder T4-Tumoren mit 9,2% geringgradig höher als im Vergleichskollektiv. Die Zahl der als T3 und T4 klassifizierten Tumore lag im Vergleichskollektiv bei 6,4%. Eine tendenzielle Beeinflussung der Prognose durch die Tumorgröße zeigte sich in unserer multivariaten Analyse. Hier hatten Tumore $\geq \text{pT3}$ ein 1,2-fach erhöhtes Risiko gegenüber Tumoren $< \text{pT2}$. Eine Publikation von Lafourcade et al. von 2018

untersuchte in einer prospektiv angelegten Studie 4.926 Frauen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms zwischen Juni 1990 und Juni 2008. Bei insgesamt 1.334 Fällen wurde eine Rezidivkrankung während des Follow-Up-Zeitraumes (median 7,2 Jahre) diagnostiziert. Anhand der Daten konnten in einer Cox-Analyse gezeigt werden, dass unter anderem große Tumore ein höheres Rezidivrisiko haben [72]. Interessant ist zudem, dass anhand unserer Daten eindeutig ein ILR-Risiko auch für kleine Tumore gezeigt werden konnte. In unserem Studienkollektiv waren 88,5 % der Tumore kleiner als 5 cm (pT1 und pT2). Dies lässt darauf schließen, dass es weitere prädiktive Faktoren geben muss.

Tonello et al. [73] veröffentlichte 2019 eine retrospektive Studie, in welcher der Zusammenhang zwischen der Anzahl karzinombefallener Lymphknoten und dem Rezidivrisiko der Erkrankung untersucht wurde. Die Studie basiert auf 628 Fällen von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom, welche anhand der TNM-Klassifikation eingruppiert wurden. Anhand der Daten konnte ein kürzeres krankheitsfreies Überleben, sowie ein kürzeres Gesamtüberleben für hochnodal-positive Tumore (pN2 und pN3), gegenüber Tumoren mit pN1-Klassifikation, belegt werden [73]. Auch in unserer Untersuchung konnten wir einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines ILR darstellen. Patientinnen mit mehr als 3 karzinombefallenen Lymphknoten hatten ein 8,3fach erhöhtes Risiko gegenüber von Patientinnen mit einem geringeren Lymphknotenbefall (p-Wert 0,001). Cheng et al. konnte bei der Erstellung seines Risikoscores und dessen retrospektiver Bewertung nicht nur die Bedeutung des Lymphknotenbefalls zeigen, sondern unterteilte die prognostische Bedeutung zusätzlich nach Anzahl der befallenen Lymphknoten [14].

Die aktuelle Veröffentlichung von Giulino et al. im Rahmen der ACOSOG Z0011-Studien [74] beleuchtet das Gesamtüberleben (OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach einem 10 Jahres-Intervall bei positivem Sentinellymphknoten. Die groß angelegte Studie schloss insgesamt 856

Patientinnen ein, welche im Zeitraum von Mai 1999 bis Dezember 2004 in unterschiedlichen medizinischen Zentren untersucht und behandelt wurden. Als primäre Einschlusskriterien galten das klinische Tumorstadium T1 oder T2 palpatorisch unauffällige axilläre Lymphknoten sowie ein nachgewiesener Befall von 1-2 Sentinellymphknoten. Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen. Die erste Gruppe erhielt eine brusterhaltende Operation mit Sentinellymphknotenexstirpation. In der zweiten Gruppe wurde bei positivem Sentinellymphknoten eine erweiterte axilläre Lymphknotenentfernung durchgeführt. Alle Patientinnen erhielten eine adjuvante Radiotherapie der Brust sowie eine adjuvante Systemtherapie (Chemotherapie, endokrine Therapie oder Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie). In der ersten Auswertung der Studie nach einem medianen Follow-Up von 6,2 Jahren konnte die Arbeitsgruppe keinen Benefit bezüglich des Gesamt- sowie des krankheitsfreien Überlebens für Patientinnen durch eine erweiterte axilläre Lymphonodektomie bei karzinombefallenen Sentinellymphknoten belegen [75]. Die Arbeitsgruppe beschloss aufgrund des hohen Anteils an Hormonrezeptor-positiven Tumoren, welche möglicherweise erst später eine Rezidivkrankung entwickeln, eine erneute Reevaluation der Überlebensdaten nach 10 Jahren durchzuführen. Die Datenanalyse unterstützt auch nach einem 10-Jahres-Intervall keine routinierte erweiterte axilläre Lymphonodektomie für Patientinnen mit 1-2 karzinombefallenen Sentinellymphknoten bei Hormonrezeptor-positiven cT1- und cT2-Tumoren (Palpationsbefund).

Neben der Tumorgröße und des Nodalstatus war eine der frühesten Methoden zur Beurteilung des Tumors und der Prognose eines Mammakarzinoms die histologische Einstufung anhand des Differenzierungsgrades. Bis heute gehört diese Einteilung zu einem wichtigen Schritt in der Diagnostik und Therapieplanung beim Mammakarzinom. Im Jahre 2003 stellte Wallgren et al. eine Gruppe von 1.275 Patientinnen mit einem nodal-negativen Karzinom einer zweiten Gruppe von 4.070 nodal-positiven Karzinomfällen gegenüber [71]. Die erste Gruppe erhielt entweder keine adjuvante Chemotherapie oder einen perioperativen Chemotherapiezyklus. In der anderen Gruppe erhielten alle

Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie ggf. in Kombination mit Tamoxifen®. Interessant war, dass die Analyse gezeigt hat, dass bei positivem Lymphknotenbefall andere Faktoren an Bedeutung für die Prognose gewinnen. In der nodal-positiven Gruppe zeigte sich ein erhöhtes Risiko in Abhängigkeit der Anzahl von karzinombefallenen Lymphknoten und des Gradings. Dies war eine der ersten großen Studien, welche das Grading sowie die Anzahl der befallenen Lymphknoten als unabhängige Risikofaktoren identifizieren konnte. Auch durch andere Autoren wurde das Grading als richtungsweisender Prognosefaktor erkannt und bestätigt. In einer, bereits oben erwähnten, Studie von Lafourcade et al. wurden unterschiedliche prognostische Faktoren nach einer Mammakarzinomkrankung hinsichtlich des ILR-Risikos und des Überlebens untersucht [72]. Die E3N-Studie (Etude Epidémiologique auprès de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) war eine prospektiv angelegte Kohortenstudie. Die 2018 publizierten Ergebnisse zeigten, dass neben einem negativem Hormonrezeptorstatus auch Fälle mit höherem Grading und axillärem Lymphknotenbefall ein erhöhtes Rezidivrisiko haben. In unserem Studienkollektiv waren G3-Tumore mit einem Anteil von 35,1 % deutlich häufiger vertreten als im Vergleichskollektiv, hier waren es 12 %. Es zeigte sich ein tendenziell geringeres Risiko für ein ILR bei G1- und G2-Tumoren im Vergleich zu G3-Tumoren (OR 0,9). Den Unterschied zwischen G1-/G2-Tumoren gegenüber G3-Tumoren bezüglich des ILR-Risikos konnten wir in der multivariaten Analyse unserer Daten jedoch nicht als signifikanten belegen ($p = 0,914$). Wu et al. untersuchten 2019 den Zusammenhang von klinisch-pathologischen Faktoren eines invasiv lobulären Karzinoms und dem 21-Genexpressionstest zur Ermittlung eines individuellen Risikoscores. Die Analyse zeigte, dass das Grading ein unabhängiger Prädiktor für eine high-risk Klassifizierung innerhalb des Risikoscores durch den 21-Genexpressionstest war [76]. Auch Huang et al. vermuteten, dass das Grading sowie der Progesteronrezeptorstatus das Ergebnis des 21-Genexpressionstests zur Ermittlung des Recurrence-Scores bei Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom vorhersagen kann [77]. Als Grundlage für ihre Analyse nahmen sie ein Kollektiv von Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-

positivem Mammakarzinom aus der Surveillance Epidemiology End-Results Datenbank von 2010 bis 2013. Durch eine multivariate logistische Regression sollten Faktoren identifiziert werden, welche mit einem Hochrisiko- Recurrence-Score assoziiert sind. In die Untersuchung wurden 42.530 Patientinnen eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten, dass der Recurrence-Score Progesteronrezeptor-positive low grade Karzinomen unabhängig von Alter, Tumorgröße und Nodalstatus nur in 4% in die Hochrisiko-Kategorie eingruppierte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass, vor in Betracht ziehen des 21-Genexpressionstests, die histopathologischen Faktoren wie das Grading und der Progesteronrezeptorstatus berücksichtigt werden sollten.

4.2.2 Einflussfaktor: Östrogen-, Progesteron- und Her2neu-Rezeptor

Als anerkannter Einflussfaktor für die Entwicklung einer Rezidivkrankung gilt die Rezeptorkonstellation (Östrogen-, Progesteron- und Her2neu-Rezeptor). Lowery et al. [16] untersuchten 2011 den Einfluss der Rezeptorkonstellation auf die Entwicklung einer Rezidivkrankung. Ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Rezidivkrankung in Abhängigkeit der Rezeptorkonstellation konnte durch die Analyse gezeigt werden. Die Arbeitsgruppe führte auf, dass Hormonrezeptor-positive Karzinome unabhängig von der erfolgten operativen Therapie (brusterhaltend vs. ablativ) die niedrigste Rezidivrate aufweisen. Bei brusterhaltender Operation im Rahmen der Primärerkrankung zeigten Her2neu-positive Tumore eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu Triple-negativen Karzinomen (RR 1,44) [16]. 2015 publizierten Kümmel et al. eine Untersuchung zur Identifikation von Risikofaktoren für lokal-, lokoregionäre- und systemische Rezidivkrankung beim frühen Mammakarzinom [78]. In die multivariate Analyse wurden 3054 Patientinnen eingeschlossen. Ein positiver Nodalstatus sowie ein Triple-negatives Mammakarzinom wurden für alle drei Rezidivkategorien als Risikofaktoren identifiziert. Bei alleiniger Betrachtung der Lokalrezidive zeigten sich in der multivariaten Analyse weitere Faktoren, welche deren Entwicklung begünstigen. Hierzu zählt die Tumorgröße sowie der Immunphänotyp Luminal B (Hormonrezeptor positiv, hohe Proliferationsrate) und ein negativer Her2neu-Status.

Ein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung eines ILR nach Mammakarzinom konnte in unserer Studie auch für Hormonrezeptor-negative Tumore dargestellt werden (p-Wert 0,009). Patientinnen mit einem negativen Hormonrezeptornachweis weisen in unserem Kollektiv ein 9,4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ILR als Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus auf.

Eine Gegenüberstellung von Her2neu-positiven und Triple-negativen Tumoren wie in der Untersuchung von Lowery et al. war in unserem Datenkollektiv statistisch nicht möglich. Jedoch zeigte unsere Analyse ebenfalls, dass Her2neu-negative Tumore mit einem OR von 0,8 ein tendenziell geringeres ILR-Risiko aufweisen als Her2neu-positive Tumore (p-Wert 0,658). Im Umkehrschluss haben Her2neu-positive Karzinome ein erhöhtes Risiko für eine Rezidivkrankung, welche in unserer Analyse nicht als signifikant belegt werden konnte. In einer aktuellen Publikation von Wang et al. zeigte sich in der univariaten Datenanalyse von 583 Patientinnen ein signifikant erhöhtes ILR-Risiko für Her2neu-positive (HR 5,034) und Triple-negative (HR 5,188) Karzinome ($p < 0,05$) im Vergleich zu Hormonrezeptor-positiven Karzinomen (Luminal A) [17].

4.2.3 Einflussfaktor: Disseminierte Tumorzellen

Disseminierte Tumorzellen (DTCs) sowie zirkulierende Tumorzellen (CTCs) sind Gegenstand aktueller Diskussionen und Forschungen. 2014 untersuchten Stefanovic et al. die prognostische Bedeutung der DTCs in Abhängigkeit des Immunphänotyps auf das krankheitsfreie- sowie Gesamtüberleben [79]. In einem Kollektiv von 504 Patientinnen konnte ein signifikanter Vorteil von DTCs-negativen Patientinnen mit Luminal A und Luminal B Karzinomen gezeigt werden. In der multivariaten Analyse bestätigte sich der DTCs-Status als unabhängiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,0001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass sich durch die Kombination des Immunphänotyps und der DTCs die Möglichkeit bietet, Patientinnen zu

identifizieren, welche von einer zusätzlichen adjuvanten Therapie profitieren. Hartkopf et al. untersuchten 2015 ebenfalls die Bedeutung der DTCs [26]. Die Analyse der Arbeitsgruppe zeigte in der multivariaten Analyse ein signifikant erhöhtes ILR-Risiko (HR 1,65) für Patientinnen mit positivem Nachweis von DTCs im Knochenmarkaspirat ($p < 0,009$). Die dargestellten Ergebnisse, welche die DTCs als prognostischen Faktor bewerten, spiegeln sich auch in unserer Analyse wider. In unserem Patientinnenkollektiv zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis disseminierter Tumorzellen und einer Rezidivkrankung. Bei 40% der Patientinnen mit ILR waren bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen. Von diesen Patientinnen erhielt etwa die Hälfte (48,5%) eine erneute Knochenmarkspunktion im Rahmen der ILR-Diagnose. Interessanterweise waren bei 33,3% dieser Patientinnen keine disseminierten Tumorzellen zum Zeitpunkt der Rezidivkrankung mehr nachweisbar.

4.2.4 Einflussfaktor: (neo)adjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie sollte anhand der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen und durchgeführt werden. Eine adjuvante Chemotherapie sollte indiziert werden bei rezeptornegativen Tumoren, positivem Her2neu-Status, Lymphknotenbefall, G3-Tumore oder junger Patientin (< 35 Jahre) [1]. Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte nach S3-Leitlinie in Betracht gezogen werden, bei Patientinnen mit Triple-negativem oder nodal-positivem Karzinom, Her2neu-positive Karzinome sowie G3-Tumore. Nach Aussage der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCCTG) dient die adjuvante Chemotherapie dem Ziel das Rezidiv- und Sterberisiko nach einem Mammakarzinom zu senken [80]. In der groß angelegten TAILORx-Studie mit 10.273 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass der individuelle Nutzen einer Chemotherapie für die Patientinnen nicht alleine durch klinisch-pathologische Tumoreigenschaften vorhergesagt werden kann [81, 82]. So zeigte die Untersuchung, in Hinblick auf das DFS, eine große Zahl an über- (73%) sowie untertherapierten (43%) Patientinnen. Die Autoren der TAILORx-Studie kamen zu dem Schluss, dass es weitere prädiktive Eigenschaften

diesbezüglich geben muss. Auch die Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) untersuchte das Metastasierungsrisiko bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientinnen in zwei großen Studien (ABCSCG 6 und 8) [83, 84]. Gnant et al. publizierten 2014 eine Subgruppenanalyse von 1.478 Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom-Patientinnen, welche im Rahmen der ABCSCG-8 Studie randomisiert wurden. Die Patientinnen erhielten alle eine adjuvante endokrine Therapie, aber keine adjuvante Chemotherapie. Für diese Patientinnen wurden die klinisch-pathologischen Subgruppen (Luminal A, luminal B, Her2neu-positiv, Base-like) ermittelt sowie über einen 50-Gen-Test (AM 50) ein individuelles Rezidiv-Risiko (POR) generiert. Die Ergebnisse zeigten für Luminal A Tumore einen deutlich niedrigeren POR im Vergleich zu Luminal B Tumoren ($p = 0,0001$). Signifikante und klinisch relevante Unterschiede der Beurteilung bezüglich eines Rezidivrisikos traten auch im Bereich aller anderen Untergruppen auf. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Chemotherapie in der POR-Niedrigrisikogruppe für postmenopausale Hormonrezeptor-positive Patientinnen aufgrund des 10 Jahres-Metastasierungsrisikos von 3,5% nicht den erhofften Effekt bringen würde [83].

Die Notwendigkeit in der Weiterentwicklung der Einteilung in Risiko-Subgruppen zeigt sich auch in der immer häufigeren Nutzung verschiedener Genexpressionstests. Die Autoren der TAILORx-Studie sowie die ABCSCG [83-85] haben jeweils einen Genexpressionstest entwickelt. Die Tests, der OnkotypeDX-Test® bzw. der EndoPredict-Test®, sollen den individuellen Benefit für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Karzinom durch eine Chemotherapie ermitteln. Zur Erstellung eines Risk-Scores werden die pathologischen Tumoreigenschaften, wie Rezeptorstatus und Nodalstatus, mit den molekulargenetischen Ergebnissen der Genexpressions-Untersuchung kombiniert. Der OnkotypeDX-Test ist ein prädiktiver Test, welcher 21 Gene auf ihre Aktivität untersucht. Die Ergebnisse werden über einen Recurrence-Score (0-100) angegeben und machen so eine Aussage über den potentiellen Nutzen einer Chemotherapie sowie über die Wahrscheinlichkeit einer

Rezidivkrankung. Im Rahmen des EndoPredict-Tests werden 11 Gene untersucht und in Korrelation zur Tumorgroße und der Anzahl der befallenen Lymphknoten gestellt. Der Test erlaubt eine Aussage zum langfristigen Verlauf, indem er eine Rezidivwahrscheinlichkeit innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung angibt [86].

Betrachtet man die erfolgte Systemtherapie innerhalb unseres Datenkollektivs, so untermauern die Aussagen der TAILORx-Studie sowie der ABCSG unsere Ergebnisse. Unsere Daten von 2000-2010 zeigten ein erhöhtes ILR-Risiko nach erfolgter Chemotherapie. Bei einer erfolgten neoadjuvanten Chemotherapie war das Risiko um den Faktor 1,6 erhöht, bei erfolgter adjuvanter Chemotherapie lag der Faktor bei 1,7. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant (p-Wert 0,220). Diese Daten lassen aus heutiger Sicht schon damals erahnen, dass es weitere uns noch nicht bekannte Faktoren gibt, welche die Prognose bei einem Mammakarzinom beeinflussen.

2018 veröffentlichte die EBCTCG eine Studie, die den langfristigen Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie untersucht. Die Analyse der Daten von 4.756 Patientinnen, zeigte eine häufigere ILR-Rate in der Gruppe der neoadjuvant erfolgten Chemotherapie (NACT-Gruppe). Nach 15 Jahren lag die Rezidivrate in der NACT-Gruppe bei 21,4% und in der Gruppe mit adjuvant erfolgter Chemotherapie bei 15,9%. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,0001$). Bezüglich des Fernmetastasierungsrisikos konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied dargestellt werden [80]. Bereits 2002 beschrieben Buchholz et al., dass unabhängig von der Tumorgroße und des Nodalstatus, Patientinnen mit erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie gegenüber Patientin mit primär operativer Therapie ein erhöhtes Rezidivrisiko hatten ($p < 0,03$). Nach Untersuchung von 150 Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie und 1.031 Patientinnen nach adjuvanter Chemotherapie lag die 5 Jahres-Rezidivrate in der neoadjuvanten Gruppe bei 27% und in der adjuvanten Gruppe bei 15%. Zusätzlich zeigte sich wie bereits erwähnt auch hier, ein deutlicher Unterschied des Risikos für ein ILR bei

Nachweis von mehr als vier karzinombefallenen Lymphknoten. In der neoadjuvanten Gruppe stieg damit das ILR-Risiko auf 53% und in der adjuvanten Gruppe auf 23% ($p < 0,001$). Für Patientinnen mit einer Tumorgroße $\leq 2\text{cm}$ und 1-3 befallenen Lymphknoten war das Risiko beider Gruppen annähernd gleich [22].

4.3 Diskussion des Overall Survival nach ILR

Die bisher in der Literatur beschriebenen Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben nach ILR konnten in dieser Datenanalyse teilweise als auffällig jedoch nicht signifikant bestätigt werden. Beachtet werden muss jedoch, dass die untersuchten Parameter und deren Einfluss auf die Entwicklung eines ILR auch in der bisher veröffentlichten Literatur unterschiedlich bewertet werden.

Tsuji et al. belegte 2014 den Überlebensvorteil Hormonrezeptor-positiver Rezidive gegenüber Hormonrezeptor-negativer Rezidive (ER $p > 0,001$; PR $p < 0,021$) [50]. Auch Anderson et al. konnte 2009 eine höhere Mortalität der Hormonrezeptor-negativen Rezidivpatientinnen (HR 4,49) gegenüber Hormonrezeptor-positiven Patientinnen (HR 2,32) darstellen. Der Überlebensvorteil verschlechtert sich bei Patientinnen mit einem THW- oder regionalen Rezidiv (HR 19,84) im Vergleich zu IM-Rezidiv (HR 6,43) [49]. 2016 veröffentlichten Shiino et al. eine Untersuchung, deren Gegenstand die prognostische Wertigkeit bei fehlender Übereinstimmung des Rezeptorstatus bei Erstdiagnose und Rezidivdiagnose war [54]. Die retrospektive Diskordanzrate lag für den Östrogenrezeptor bei 18%, den Progesteronrezeptor bei 27% und für den Her2neu-Rezeptor bei 7%. Insgesamt waren bei 21% der 153 Patientinnen eine Veränderung basierend auf der Rezeptorkonstellation (ER, PR, Her2neu) erfasst worden. Die Analyse der Daten ergab ein signifikant schlechteres klinisches Outcome bei einem Switch der Hormonrezeptoren von positiv zu negativ im Vergleich zu einem gleichen Hormonrezeptorstatus oder einem Switch von einem negativen zu

einem positiven Nachweis ($p = 0,001$). Auch eine Veränderung von einem positiven Hormonrezeptorstatus zu einem Triple-negativen Nachweis zeigte ein signifikant schlechteres Outcome ($p < 0,001$). In der durchgeführten COX-Analyse wurde der Verlust der Hormonrezeptor-Expression und Konversion zu einem Triple-negativen Befund bei ILR als unabhängiger Indikator für ein schlechteres Outcome gewertet. Die hier vorliegende Untersuchung zeigte ein schlechteres Gesamtüberleben für Hormonrezeptor-negative Karzinome bzw. für Karzinome mit einem Switch von einem primär Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom zu einem Hormonrezeptor-negativen Rezidivtumor. Entgegen der meisten veröffentlichten Studien konnte in unseren Auswertungen für den Her2neu-Rezeptor keine prognosebestimmende Wirkung nachgewiesen werden. Auch Kasagawa et.al. veröffentlichte 2016, dass für die alleinige Betrachtung des Her2neu-Rezeptors kein signifikanter Einfluss auf die Prognose nach ILR belegt werden konnte [55].

Im Gegensatz zu Wapnir et al. zeigte sich in dieser Untersuchung, dass eine erfolgte primäre Systemtherapie zu einer negativen Beeinflussung des Gesamtüberlebens nach ILR führt. Wapnir et al. untersuchte im Rahmen der CALOR-Studie die Wirksamkeit der Chemotherapie im Anschluss an die lokale Tumorkontrolle. Anhand der Analyse von 162 Patientinnen konnte eine Verbesserung im Sinne des krankheitsfreien Überlebens durch eine erfolgte Chemotherapie speziell für Östrogenrezeptor-negative Rezidivtumore (HR 0,29), jedoch nicht für Östrogenrezeptor-positive Rezidivtumore (HR 1,07) dargestellt werden. Diese Aussage lässt sich auch auf das spezifische Mammakarzinom-freie Überleben dieser beiden Gruppen übertragen (HR 0,29 und HR 0,94) [87]. Ein Ansatz, der diesen Unterschied erklärt, wäre, dass Patientinnen im Rahmen der Studie dann eine Systemtherapie erhielten, wenn es sich um ein Rezidiv mit hoher Progresswahrscheinlichkeit (G3, Triple-negativ, Her2neu-positiv) handelte. Auch Andry et al. konnten in einer Studie darlegen, dass diese Parameter das Risiko für eine Fernmetastasierung nach ILR sowie das Gesamtüberleben voraussagen [8]. Gleiches zeigte auch eine Studie von Haffy et al. 1991. In einer univariaten Analyse von 50 Patientinnen

mit ILR konnte ein schlechteres Überleben für Östrogenrezeptor-negative Rezidivtumore dargestellt werden. Die multivariate Analyse ergab jedoch keine Signifikanz hierfür. Er beschrieb zudem eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei Frührezidiven innerhalb von 4 Jahren nach Diagnosestellung [88]. Auch im vorliegenden Studienkollektiv konnten wir einen Überlebensvorteil der Spätrezidive darstellen. 2015 untersuchten Witteveen et al. 37.278 Patientinnen auf die Entwicklung einer Rezidivkrankung, um in einem zweiten Schritt mittels Kaplan-Meier und Cox-Regression prognoserelevante Faktoren zu identifizieren. Die Analyse zeigte, dass ein längeres DFI (disease-free-interval) ein gewichtiger und signifikanter Prognosefaktor für das Überleben nach ILR ist (HR 0,65) [89]. Auch Nakano et al. zeigten in einer Subgruppenanalyse, dass bei Her2neu-positiven Tumoren das DFI als unabhängiger Prognosefaktor angesehen werden kann [90].

In dem von uns untersuchten Patientinnenkollektiv dieser Studie entwickelten 30,1 % (n = 23) innerhalb der ersten 2 Jahre und 19,7 % (n = 15) nach 2 Jahren eine Fernmetastasierung. Bei einem erneuten lokoregionalen Wiederauftreten der Erkrankung lagen die Raten bei 21 % (n = 16) und 13,1 % (n = 10). Botteri et al. ermittelten in seiner Studie eine kumulative Inzidenz für eine Fernmetastasierung von 21,7 % nach intramammärem ILR und 50,9 % nach regionalem ILR. Des Weiteren wurde eine abnehmende Metastasierungswahrscheinlichkeit für spätauftretende Rezidive (p = 0,003) detektiert. Anhand dieser Daten schloss er darauf, dass ein ILR ein signifikanter Prognosefaktor für das systemische Wiederauftreten der Mammakarzinom-Erkrankung ist, vor allem bei Östrogenrezeptor-negativen Rezidivtumoren [10].

5 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist mit einer Inzidenz von 121 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung der Frau. In 5-10% der Fälle tritt innerhalb der ersten Jahre ein ipsilaterales lokoregionäres Rezidiv (ILR) auf. Die Gruppe der Patientinnen mit einem ILR ist eine heterogene Gruppe, für die es bezüglich der lokoregionären Therapie aber auch der Systemtherapie keine Studienergebnisse mit ausreichendem Evidenzgrad gibt. Ziel dieser Arbeit ist es eine Entscheidungshilfe für die individuelle Therapieplanung für Patientinnen mit ILR aufzustellen.

Im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 21.12.2010 wurden an der Universitätsfrauenklinik Tübingen 6.326 Patientinnen mit der Erstdiagnose Mammakarzinom dokumentiert. Im Rahmen der Dissertation wurden innerhalb dieses Kollektivs alle Patientinnen mit einer lokoregionären Rezidiverkrankung erfaßt. Dabei wiesen 274 (4,3 %) Patientinnen im Verlauf ein ILR und wurden in die Studie einbezogen. Als Ausschlusskriterien galten: eine bekannte Fernmetastasierung (n = 80), ein kontralaterales Mamakarzinom (n = 27), eine reine in-situ-Erkrankung (n = 23), eine primär nicht erreichte R0-Resektion (n = 6) sowie fehlende Follow-Up-Daten (n = 7). Für die weitere statistische Auswertung ergab sich somit ein Studienkollektiv von 131 Patientinnen mit ILR. Bei der Analyse des Kollektivs zeigten sich bei Betrachtung der Tumorcharakteristika in der primären Erkrankungssituation die im Folgenden aufgeführten Charakteristika:

- Die häufigste Tumorbiologie war mit 77 % das invasiv duktales Karzinom.
- 71 % der Patientinnen wiesen primär einen geringen Nodalbefall mit 0-3 befallenen Lymphknoten auf.
- 61,8 % der Patientinnen hatten primär ein G1-/G2-Karzinom und 74,8 % Karzinome waren negativ für den Her2neu-Rezeptor.

Die univariate Analyse zeigte im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach einem ILR keinen Unterschied bezüglich der Tumorgröße. Ein signifikanter

Zusammenhang ergab sich für den Her2neu-Status. Hier konnte gezeigt werden, dass ein positiver Her2neu-Status signifikant mit einer Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens korrelierte ($p = 0,003$). Im Gegensatz dazu lässt sich dies bei der Betrachtung des Hormonrezeptorprofils und des Gradings nicht erkennen. Hier zeigte sich ein Überlebensvorteil der G1- und G2-Tumore gegenüber den G3-Tumoren innerhalb der ersten 50 Monate. Nach diesem Zeitraum ist kein signifikanter Unterschied der Sterblichkeit mehr nachweisbar. Ein besseres Gesamtüberleben Hormonrezeptor-positiver Tumore war ebenfalls nur innerhalb der etwa ersten 50 Monate nachweisbar.

Für die Entwicklung einer zweiten Rezidivkrankung zeigte sich ein niedrigeres Risiko für Patientinnen mit einem Tumor niedrigen Malignitätsgrades. Ebenso sieht man bei der Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens einen Vorteil wenn eine zielgerichtete endokrine Therapie erfolgte. Bei Patientinnen die nicht endokrin therapiert wurden traten erneute Rezidive früher und häufiger auf. Bei R0-resezierten Tumoren brachte eine zusätzliche Chemotherapie keine Verbesserung der Prognose.

Gegenstand aktueller Diskussionen ist die Bedeutung disseminierter Tumorzellen. Im vorliegenden Kollektiv der Patientinnen mit Rezidiv waren bereits bei 40% disseminierte Tumorzellen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar. Der Nachweis von DTC's konnte in verschiedenen Untersuchungen als prognostischer Faktor sowohl für das krankheitsfreie- als auch das Gesamtüberleben gezeigt werden

6 Literaturverzeichnis

1. Kreienberger, R., et al., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2008, München Germany: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH.
2. Janni, P.D.m.W., *Mammakarzinom Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2007: Tumorzentrum München
3. Fisher, B., et al., *Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. N Engl J Med, 1989. **320**(13): p. 822-8.
4. Wallgren, A., et al., *Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII*. J Clin Oncol, 2003. **21**(7): p. 1205-13.
5. O'Rourke, S., et al., *Local recurrence after simple mastectomy*. Br J Surg, 1994. **81**(3): p. 386-9.
6. Buchanan, C.L., et al., *Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(4): p. 469-74.
7. Bonnier, P., et al., *Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features*. Int J Cancer, 1995. **62**(2): p. 138-44.
8. Andry, G., et al., *Locoregional recurrences after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance*. Eur J Surg Oncol, 1989. **15**(6): p. 476-85.
9. Huang, E.H., et al., *Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2005. **62**(2): p. 351-357.
10. Botteri, E., et al., *Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery*. Annals of Oncology, 2010. **21**(4): p. 723-728.
11. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie. 13.10.2011]; Available from: <http://www.ago-online.de>.
12. Kneubil, M.C., et al., *Breast cancer subtype approximations and locoregional recurrence after immediate breast reconstruction*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(3): p. 260-5.
13. Cheng, S.H., et al., *Prognostic index score and clinical prediction model of local regional recurrence after mastectomy in breast cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(5): p. 1401-9.
14. Cheng, S.H., et al., *Validating a prognostic scoring system for postmastectomy locoregional recurrence in breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **85**(4): p. 953-8.
15. van Nes, J.G., et al., *Tailored follow-up for early breast cancer patients: a prognostic index that predicts locoregional recurrence*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(7): p. 617-24.
16. Lowery, A.J., et al., *Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype*. Breast Cancer Res Treat,

- 2011.
17. Wang, K., et al., *Long-Term Survival Differences Between T1-2 Invasive Lobular Breast Cancer and Corresponding Ductal Carcinoma After Breast-Conserving Surgery: A Propensity-Scored Matched Longitudinal Cohort Study*. Clin Breast Cancer, 2019. **19**(1): p. e101-e115.
 18. Korhonen, T., et al., *The impact of lobular and ductal breast cancer histology on the metastatic behavior and long term survival of breast cancer patients*. Breast, 2013. **22**(6): p. 1119-24.
 19. Adachi, Y., et al., *Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 248.
 20. Rudloff, U., et al., *Concurrent lobular neoplasia increases the risk of ipsilateral breast cancer recurrence in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy*. Cancer, 2009. **115**(6): p. 1203-14.
 21. Metzger-Filho, O., et al., *Mixed Invasive Ductal and Lobular Carcinoma of the Breast: Prognosis and the Importance of Histologic Grade*. Oncologist, 2018.
 22. Buchholz, T.A., et al., *Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(4): p. 880-8.
 23. Ling, D.C., et al., *Is Multifocal Regression a Risk Factor for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in the Modern Era After Neoadjuvant Chemotherapy and Breast Conservation Therapy?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019.
 24. Jwa, E., et al., *Locoregional Recurrence by Tumor Biology in Breast Cancer Patients after Preoperative Chemotherapy and Breast Conservation Treatment*. Cancer Res Treat, 2016. **48**(4): p. 1363-1372.
 25. Precht, L.M., et al., *Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival*. Breast J, 2010. **16**(4): p. 362-8.
 26. Hartkopf, A., et al., *Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und disseminierten Tumorzellen im Knochenmark haben ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionales Rezidiv*. Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 2015. **12**(02): p. A50.
 27. Janni, W., et al., *Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse--a European pooled analysis*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(9): p. 2967-76.
 28. Bidard, F.C., et al., *Disseminated tumor cells of breast cancer patients: a strong prognostic factor for distant and local relapse*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(11): p. 3306-11.
 29. Palli, D., et al., *Intensive vs Clinical Follow-up After Treatment of Primary Breast Cancer: 10-Year Update of a Randomized Trial*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 1999. **281**(17): p. 1586.
 30. Veronesi, U., et al., *Local Recurrences and Distant Metastases After Conservative Breast Cancer Treatments: Partly Independent Events*. Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87**(1): p. 19-27.

31. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 07.01.2011]; Available from: <http://awmf.org>.
32. Schmoor, C., et al., *Role of Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Results of Four Prospective Studies*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(8): p. 1696-1708.
33. Gerber, B., M. Freund, and T. Reimer, *Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(6): p. 85-91.
34. Borner, M., et al., *First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation*. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Journal of Clinical Oncology, 1994. **12**(10): p. 2071-7.
35. Deutsch, M., *Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2002. **53**(3): p. 687-691.
36. Schwaibold, F., et al., *The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 1991. **21**(2): p. 299-310.
37. Haylock, B.J., et al., *Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2000. **46**(2): p. 355-362.
38. Hanrahan, E.O., B.T. Hennessy, and V. Valero, *Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials*. Expert Opin Pharmacother, 2005. **6**(9): p. 1477-91.
39. Tanis, E., et al., *Locoregional recurrence after breast-conserving therapy remains an independent prognostic factor even after an event free interval of 10 years in early stage breast cancer*. Eur J Cancer, 2012. **48**(12): p. 1751-6.
40. Macmillan, R.D., A.D. Purushotham, and W.D. George, *Local recurrence after breast-conserving surgery for breast cancer*. Br J Surg, 1996. **83**(2): p. 149-55.
41. Kurzeder, C. and R. Kreienberg, *Mammakarzinom: das lokoregionäre Rezidiv*. Der Gynäkologe, 2009. **42**(9): p. 694-698.
42. Willner, J., I.C. Kiricuta, and O. Kolbl, *Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(4): p. 853-63.
43. Panet-Raymond, V., et al., *Clinicopathologic factors of the recurrent tumor predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence*. Cancer, 2011. **117**(10): p. 2035-43.
44. Cajucom, C.C., et al., *Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast-conserving surgery without radiation therapy*. Cancer, 1993. **71**(5): p. 1774-9.
45. Thompson, A.M., et al., *Prospective comparison of switches in biomarker*

- status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS)*. Breast Cancer Res, 2010. **12**(6): p. R92.
46. Arapantoni-Dadioti, P., et al., *Discordant expression of hormone receptors and HER2 in breast cancer. A retrospective comparison of primary tumors with paired metachronous recurrences or metastases*. J buon, 2012. **17**(2): p. 277-83.
 47. Ibrahim, T., et al., *Hormonal receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki67 discordance between primary breast cancer and paired metastases: clinical impact*. Oncology, 2013. **84**(3): p. 150-7.
 48. van de Ven, S., et al., *Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. Cancer Treat Rev, 2011. **37**(6): p. 422-30.
 49. Anderson, S.J., et al., *Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(15): p. 2466-73.
 50. Tsuji, W., et al., *Prognostic factors for survival after first recurrence in breast cancer: a retrospective analysis of 252 recurrent cases at a single institution*. Breast Cancer, 2014. **21**(1): p. 86-95.
 51. Soomro, R., M.A. Beg, and S.S. ur Rahman, *Discordance of biomarker status in recurrent breast cancer*. J Pak Med Assoc, 2014. **64**(2): p. 163-5.
 52. Ilgun, S., et al., *Receptor discordance rate and its effects on survival in primary and recurrent breast cancer patients*. J buon, 2016. **21**(6): p. 1425-1432.
 53. Yeung, C., et al., *Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours-a review*. Cancer Metastasis Rev, 2016. **35**(3): p. 427-37.
 54. Shiino, S., et al., *Prognostic Impact of Discordance in Hormone Receptor Status Between Primary and Recurrent Sites in Patients With Recurrent Breast Cancer*. Clin Breast Cancer, 2016. **16**(4): p. e133-40.
 55. Kasagawa, T., et al., *[Predictors of Overall Survival after Locoregional Breast Cancer Recurrence]*. Gan To Kagaku Ryoho, 2016. **43**(12): p. 1550-1552.
 56. Shen, J., et al., *Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence*. Cancer, 2005. **104**(3): p. 479-90.
 57. Haffty, B.G., et al., *Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**(1): p. 52-7.
 58. van der Sangen, M.J.C., et al., *The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2006. **32**(1): p. 34-38.
 59. Flores-Diaz, D., et al., *Impact of invasive lobular carcinoma on long-term outcomes in Mexican breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat,

2019. **176**(1): p. 243-249.
60. Jacobs, C., et al., *Issues Affecting the Loco-regional and Systemic Management of Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast*. Breast J, 2016. **22**(1): p. 45-53.
 61. Chen, Z., et al., *Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0182397.
 62. Fasching, P.A., et al., *Die Evaluate PreFace-Studie (TraFo-001): Pharmakogenetische und pharmakoökonomische Untersuchung der Therapie der postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen, die mit Letrozol behandelt werden*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2009. **69**(09): p. A020.
 63. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Infomation (DIMDI). 11.8.2015]; Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-c50-c50.htm#C50>.
 64. Union for international Cancer Control's (UICC). Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm>.
 65. C. Wittenkind, A.T., *Prinzipien der Onkologie*. Kompendium Internistische Onkologie STandards in Diagnostik und Therapie. 2006: Springer Verlag.
 66. Thomas, L., *Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, ed. Auflage. 2005, Frankfurt: TH - Books.
 67. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, *[Survival analysis: log rank test]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132 Suppl 1**: p. e39-41.
 68. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, *[Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132 Suppl 1**: p. e36-8.
 69. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, *Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression*. Dtsch med Wochenschr, 2007. **132**(S 01): p. e42-e44.
 70. Medistat - medizinische Statistik. 17.03.2016]; Available from: <https://www.medistat.de>.
 71. Wallgren, A., et al., *Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. **21**(7): p. 1205-1213.
 72. Lafourcade, A., et al., *Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort*. BMC cancer, 2018. **18**(1): p. 171-171.
 73. Tonello, F., et al., *Impact of Number of Positive Lymph Nodes and Lymph Node Ratio on Survival of Women with Node-Positive Breast Cancer*. Eur J Breast Health, 2019. **15**(2): p. 76-84.
 74. Giuliano, A.E., et al., *Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2017. **318**(10): p. 918-926.
 75. Giuliano, A.E., et al., *ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node*

- dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(18_suppl): p. CRA506-CRA506.
76. Wu, S.-G., et al., *Progesterone receptor status and tumor grade predict the 21-gene recurrence score of invasive lobular breast cancer.* Biomarkers in medicine, 2019. **13**(12): p. 1005-1012.
 77. Huang, J.L., et al., *Tumor grade and progesterone receptor status predict 21-gene recurrence score in early stage invasive breast carcinoma.* Breast cancer research and treatment, 2018. **172**(3): p. 671-677.
 78. Kümmel, A., et al., *Prognosefaktoren für Lokal-, lokoregionäre- und systemische Rezidive beim frühen Mammakarzinom.* Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 2015. **12**(04): p. 209-217.
 79. Stefanovic, S., et al., *Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark von Patientinnen mit operablem primärem Mammakarzinom: Prognose und Tumorphänotyp.* Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 2014. **11**(02): p. A131.
 80. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., *Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials.* The Lancet. Oncology, 2018. **19**(1): p. 27-39.
 81. Sparano, J.A., et al., *Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial.* JAMA oncology, 2019: p. e194794.
 82. Sparano, J.A., et al., *Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer.* The New England journal of medicine, 2018. **379**(2): p. 111-121.
 83. Gnant, M., et al., *Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2014. **25**(2): p. 339-345.
 84. Schmid, M., et al., *Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast cancer patients with hormone receptor-positive disease: Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. **21**(6): p. 984-990.
 85. Filipits, M., et al., *A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2011. **17**(18): p. 6012-6020.
 86. Sinn, P., et al., *Multigene Assays for Classification, Prognosis, and Prediction in Breast Cancer: a Critical Review on the Background and Clinical Utility.* Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2013. **73**(9): p. 932-940.

87. Wapnir, I.L., et al., *Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial*. J Clin Oncol, 2018: p. Jco2017765719.
88. Haffty, B.G., et al., *Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 1991. **21**(2): p. 293-298.
89. Witteveen, A., et al., *Survival after locoregional recurrence or second primary breast cancer: impact of the disease-free interval*. PloS one, 2015. **10**(4): p. e0120832-e0120832.
90. Nakano, M., et al., *Survival time according to the year of recurrence and subtype in recurrent breast cancer*. Breast (Edinburgh, Scotland), 2015. **24**(5): p. 588-593.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Sophie Werner: Erfassung der Daten des Studienkollektivs sowie der Follow-Up Daten erfolgte unter wissenschaftlicher Leitung von Prof. Dr. T. Fehm im Rahmen einer Auswertung für die Hiermaier-Stiftung. Unter der Leitung von Frau Prof. Dr. E.-M. Grischke erfolgte die Definition und Datenerfassung des Vergleichskollektivs. Mit Unterstützung der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. biol. Hum. M.A.C. C. Meisner erfolgte die statistische Auswertung. Die Betreuung der gesamten Auswertung und Bewertung der statistischen Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. I. Gruber.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren Quellen als von mir angegeben verwendet zu haben.

Reutlingen, den 01.05.2020

Danksagung

Herzlichen Dank für die Aufnahme und Unterstützung während meiner Doktorarbeit gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Tanja Fehm und den Mitarbeitern ihrer Arbeitsgruppe "Tumorprogression - Tumorzell dissemination", die mir während meiner Anfangszeit als Doktorandin der Universitätsfrauenklinik Tübingen mit ihrem Wissen zur Seite standen. Danken möchte ich ebenfalls Frau Prof. Eva-Maria Grischke die sich nach Ausscheiden von Frau Prof. Dr. Tanja Fehm meiner Doktorarbeit annahm und mir bis zum Ende beratend zur Seite stand.

Zu außerordentlichem Dank bin ich insbesondere meiner Betreuerin Frau PD Dr. Ines Gruber verpflichtet. Ich möchte ihr für ihr Engagement und ihrem stets offenem Ohr für Fragen und Problemen danken.

Auch bei Herrn Dr. biol. hum. M.A Christoph Meisner (Epidemiologe) und Frau Alpermann des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen möchte ich mich herzlich für ihre Hilfe und Unterstützung im Umgang mit den statistischen Auswertungen und Überlebensanalysen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld und ihr Interesse an meiner Arbeit. Danken möchte ich meinen Eltern Eduard Schlegel und Ute Weick-Schlegel, die mich jahrelang auf meinem Lebensweg unterstützt haben. Besonders wertvoll war für mich auch die ehrliche und offene Kritik meiner gesamten Familie. Ein herzlicher Dank geht an meinen Ehemann Mario Werner, der mich stets motiviert und aufgebaut hat, wenn es mal eine schwere Phase gegeben hat. Zum Schluss möchte ich mich noch bei zwei ganz besonderen Menschen bedanken: meinen Töchtern Mia Felizitas und Elea Sofie.