



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Identifikation von Risikofaktoren für Lokalrezidive bei Mamma-
karzinompatientinnen nach Intraoperativer Radiotherapie (IORT)**

Autor: Philipp-Christian Teich
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das Mamakarzinom stellt den häufigsten Tumor bei Frauen dar. Unter allen Tumoren der Frauen hat es den größten Einfluss auf die krebisbedingte Mortalität. Seit Jahrzehnten stieg die jährliche Anzahl der an Brustkrebs erkrankten Frauen. Zu einem sprunghaften Anstieg kam es 2005 nach Einführung eines flächendeckenden Mammographie-Screenings für Frauen im Alter von 50-69 Jahren. Seit 2009 ist die Inzidenz von Brustkrebs rückläufig.

Durch die im Laufe der Jahre verbesserte Diagnostik und Therapiemöglichkeit ist die Brustkrebssterblichkeit rückläufig. Einen wichtigen Stellenwert unter den Therapieoptionen nimmt die Strahlentherapie ein. Durch sie können die Rezidivraten gesenkt und das Gesamtüberleben verbessert werden. Neben der konventionellen Mammahomogenbestrahlung haben sich neue Bestrahlungsregime und -techniken entwickelt, unter anderem die Teilbrustbestrahlung (APBI). Zu dieser gehört die intraoperative Radiotherapie (IORT). In Mannheim wird sie seit 2002 eingesetzt. Zwischen Februar 2002 und August erhielten 398 Patientinnen eine IORT, 285 erhielten zusätzlich eine externe Bestrahlung der Brust (EBRT). Das durchschnittliche Alter betrug 63,8 Jahre mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,2 Monaten. Ein Tx, 1, 2, 3 oder 4 Stadium fand sich in 8, 295, 94, 0 und 1 der Fälle. 296 Patientinnen waren nodal-negativ, bei 62 Patientinnen waren 1-3 Lymphknoten befallen (N1). 16 Patientinnen hatten ein N2-Stadium, 4 ein N3. Bei 22 Patientinnen konnte der Nodalstatus nicht bestimmt werden (Nx). 39 Patientinnen verstarben, 8 hatten ein Lokalrezidiv (Rezidiv <2 cm vom ehemaligen Tumorbett), 7 ein Rezidiv (>2 cm vom ehemaligen Tumorbett) und 8 Patientinnen ein kontralaterales Zweitkarzinom.

Für die Standardtherapie mit brusterhaltender Operation und Mammahomogenbestrahlung sind Risikofaktoren identifiziert, die das Auftreten eines Rezidivs begünstigen. Um zu verifizieren, ob diese oder andere Faktoren auch für die IORT gelten, wurden die Patientinnen der Fallgruppen (Lokalrezidive, Rezidive und Zweitkarzinome) und Kontrollpatientinnen (kein lokoregionäres/distantes Rezidiv) in einer univariaten Analyse auf folgende Faktoren untersucht: Alter, TNM-Status, Grading, Histologischer Typ, (Lymph-)Gefäßinvasion, Hormonrezeptoren, Luminal A/B/Triple-negativ-Gruppierung, uPA/PAI, Nachresektionen, EIC, Resektionsrandstatus und -abstand, adjuvante Therapie sowie Lokalisation des Primärtumor und des Rezidivs.

Von den untersuchten Faktoren fand sich vor allem für das Alter, die Luminal A/B/Triple-negativ-Einteilung, Resektionsstatus, Anzahl der Nachresektate, Nodalstatus, (Lymph-)Gefäßinvasion, adjuvante Bisphosphonattherapie und die Primärlokalisierung des Tumors Unterschiede.

Jüngeres Alter (<52 Jahre) scheint, ähnlich wie in der Literatur beschrieben, lokoregionäre Rezidive zu begünstigen. Die Konstellation der Hormonrezeptoren und des Proliferationsmarkers Ki67 beeinflusste in dem der Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv das Risiko für ein Rezidiv. Triple-negative Tumore waren häufiger (21,4%) bei den Patientinnen mit lokoregionären Rezidiven zu finden und zeigten ein Rezidivrisiko >15%. Luminal A fand sich in der Kontrollgruppe häufiger (78,5%) und zeigte das geringste Risiko (<5%) für ein Rezidiv.

Bezüglich des Resektionsrandes konnte kein Minimalabstand gefunden werden, ab dem das Risiko für ein Rezidiv oder Zweitkarzinom besonders hoch ist. Wichtiger war der durch den Pathologen definierte Resektionsstatus (positiv vs. knapp vs. negativ). Ähnlich wie in der Literatur beschrieben, fanden sich bei den Patientinnen mit Rezidiv-Ereignis öfter ein geringer Resektionsrand (61,5% der Fälle <1mm).

Die Anzahl der Nachresektate war bei den Lokalrezidiven und Rezidiven signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Der Vergleich der errechneten Volumina der Nachresektate zeigte diesen Unterschied ebenfalls als Trend.

Besondere Bedeutung zeigte sich im Lymphknotenstatus in Verbindung mit Lymphgefäßinvasion. In allen Fallgruppen fand sich eine relativ erhöhte Rate an Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten mit hoher Korrelation zur Lymphgefäßinvasion ($r=0,83$). Die Lymphgefäßinvasion alleine war in allen Fallgruppen erhöht mit einem Maximum bei den Zweitkarzinom-Patientinnen.

Bezüglich adjuvanter Therapien fand sich nur ein Unterschied für die Therapie mit Bisphosphonaten. Patientinnen mit einem lokoregionären Rezidiv wurden signifikant häufiger mit Bisphosphonaten therapiert. In der Literatur ist der Einfluss verschiedener Bisphosphonate bis jetzt nicht eindeutig geklärt und konnte auch hier auf Grund der geringen Fallzahl nicht weiter analysiert werden.

Die Beobachtung, dass Primärtumore der inneren Quadranten mit erhöhten Rezidivraten einhergehen, konnte in der Gruppe der lokoregionären Rezidive bestätigt werden.

Anhand der Faktoren wurde das Risiko für ein Ereignis (lokoregionäres Rezidiv oder Zweitkarzinom) berechnet und klassifiziert (<5%, 5-10%, 10-15%, >15%). Hochrisiko-Patientinnen stellten demnach Patientinnen dar, die ein pN+-Stadium und eine gleichzeitige Lymphangiainvasion zeigten. Auch Triple-negative Tumore zeigten ein Risiko >15%. Lymphangiainvasion alleine (bei pN0 Stadium) zeigte ein 10-15% Risiko. Ein intermediäres Risiko (5-10%) zeigte sich für ein erhöhtes Grading. Keinen Einfluss auf das Risiko hatte Histologie (lobulär vs. duktal) sowie ein alleiniger Befall von 1-3 Lymphknoten.

Die 5-Jahres-Ereignisrate (lokoregionäres Rezidiv oder Zweitkarzinom) lag bei 11,5%, die Rezidivrate bei 3,7%. Damit lag die Ereignisrate gering (1,1%) unter den von der European Breast Cancer Trialists Collaboration Group (EBCTCG) für ein brusterhaltendes Vorgehen mit Radiotherapie (BCT). Auch die Rezidivrate liegt auf einem ähnlichen Niveau wie in der Literatur beschrieben.

Das Gesamtüberleben (5-Jahres-Überlebensrate) war in der Gruppe der lokoregionären Rezidive im Vergleich zu den Kontrollen (86,3%) nicht-signifikant erniedrigt (79,0%). Lokalrezidive alleine zeigten dabei die schlechtesten Ergebnisse (5-Jahres-Überlebensrate 72,3%). Die Überlebensraten sind damit vergleichbar mit dem 5-Jahres-Überleben von Patientinnen nach modifizierter radikaler Mastektomie oder brusterhaltender Operation mit Bestrahlung anderer Studien.

Damit zeigt die vorliegende Arbeit, dass mit der Lymphgefäßinvasion, der Hormonrezeptorkonstellation und dem Resektionsrandstatus die gleichen Risikofaktoren Gültigkeit besitzen, wie nach MRM oder BCS mit Mammahomogenbestrahlung. Die Faktoren Tumorgöße und Grading konnten nicht bestätigt werden. Für weitere Risikofaktoren wie adjuvante Bisphosphonattherapie, alleiniger Lymphknotenbefall und Lokalisation des Primärtumors bleibt der genaue Einfluss unklar und sollte weiter evaluiert werden. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit eine Risikostratifizierung für ein Ereignis (Rezidiv/Zweitkarzinom/Lokalrezidiv) nach IORT erarbeitet.

Die lokale Tumorkontrolle durch IORT zeigt gute Ergebnisse, eine weitere Evaluation sollte insbesondere im Hinblick auf Spätrezidive und Gesamtüberleben erfolgen um die 10- und 15-Jahresmortalität besser erfassen zu können.