

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

**Chirurgische Therapie des
Mammakarzinoms**

Fitzal F

Interdisziplinäre Onkologie 2012;

4 (1), 13-19

Homepage:

www.kup.at/acoasso

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Chirurgische Therapie des Mammakarzinoms

F. Fitzal

■ Einleitung

Die brusterhaltende Therapie (BET) beim Mammakarzinom gilt heute als Standard für die Mehrheit der betroffenen Patientinnen. Durch fortlaufende chirurgische Weiterentwicklung, interdisziplinären Therapieansatz und lokaltherapeutische Qualitätskontrollmaßnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Studien konnte die Rate an BET auf bis zu 73 % gesteigert werden [1]. Damit dieser hohe Standard erreicht und gehalten werden kann, bedarf es der engen koordinierten Zusammenarbeit mehrerer Abteilungen und Fachrichtungen. Im Falle der BET sind vor allem Pathologie, Radiologie, Onkologie und Strahlentherapie als essenzielle Partner zu nennen. Regelmäßige gemeinsame Besprechungen schaffen einen permanenten Informationsaustausch und den wichtigen, persönlichen fachlichen Kontakt. Die Errungenschaft der BET ist also nicht nur eine Errungenschaft der Chirurgie, sondern vielmehr der immer wichtiger werdenden interdisziplinären Zusammenarbeit.

■ Begriffsbestimmung

Quadrantektomie

Dieser von Veronesi eingeführte Begriff [2] umfasst die Resektion eines gesamten Quadranten, der darüber liegenden Hautspindel und der Fascia pectoralis. Hierbei wird eine spitz-ovaläre radiäre Schnittführung gewählt und die Axilladisektion im Falle einer lateralen Quadrantektomie von der gleichen Inzision aus durchgeführt. Die Resektionsränder sollen makroskopisch 2 cm im Gesunden liegen.

Lumpektomie

Die Lumpektomie ist nicht nur von der chirurgischen, sondern auch von der pathophysiologischen These her unterschiedlich zur Quadrantektomie [3]. Die Lumpektomie beschreibt die Exzision eines Tumors innerhalb eines anatomischen Bezirkes in der Brustdrüse, wobei die Resektionsränder makroskopisch näher beim Tumor liegen (1 cm) und daher das kosmetische Ergebnis verbessert wird. Die ausgiebige Hautexzision wird nicht durchgeführt. Weiters wird der Schnitt semizirkulär angelegt. Eine *En-bloc*-Resektion mit den Lymphknoten wird praktisch nie durchgeführt und zielt damit noch mehr auf eine lokal begrenzte Resektion. Im Gegensatz zur Halstedt-These wird bei dieser Technik das Mammakarzinom als Systemerkrankung gesehen.

Mastektomie

Heutzutage wird die modifizierte radikale Mastektomie oder die Ablatio simplex durchgeführt. Bei beiden Operationen

wird der Brustmuskel belassen, aber die Fascia pectoralis mit der Brustdrüse gemeinsam entfernt. Die Haut soll mit einem schmalen subkutanen Fettkörper partiell je nach Mitbeteiligung stehen gelassen werden. Kommt es zur Sofortrekonstruktion, kann eine etwas andere Resektionstechnik angewendet und Teile des Hautmantels bestehen lassen werden.

■ Brusterhaltende Therapie

Geschichtliche Entwicklung

Retrospektive Daten

Aufgrund der primären Vorstellung, dass das Mammakarzinom eine lokale Erkrankung sei, wurden Operationstechniken wie diese von Halstedt oder Patey propagiert. Nachdem die Daten aber darauf hinwiesen, dass das Mammakarzinom eine systemische Erkrankung zu sein scheint, wurde der Möglichkeit einer BET immer offensichtlicher [4].

Nachdem in Wien schon in den 1920er-Jahren die erste BET durchgeführt wurde (mündliche Überlieferung Prof. Staffen), berichtete Geoffrey Keynes (1887–1982) vom St. Bartholomew's Hospital in London [5] ebenfalls über die Idee der BET mit anschließender Radiatio und verwendete diese routinemäßig ab 1927.

Erfolgversprechende Gesamtüberlebensraten nach BET beim Mammakarzinom konnten 1951 [4] und 1954 [6] berichtet werden. In den frühen 1960er-Jahren konnten mehrere Arbeitsgruppen von einer großen Serie mit Patientinnen nach BET berichten und verglichen die Überlebensdaten mit einem historischen Krankengut von Patientinnen nach Mastektomie [7–11]. Zusammengefasst zeigten deren Resultate keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben zwischen Patientinnen nach Mastektomie oder BET, wobei für das onkologische Resultat sowohl das Lymphknotenstadium als auch das Alter ausschlaggebend waren. Diese Ergebnisse wurden an einem eigens zum Thema BET ausgelegten Kongress in Straßburg 1972 vorgestellt [12]. Prospektive Studien sollten die ermutigenden Ergebnisse nun bestätigen.

Prospektive Daten

1966 wurde die erste prospektive Studie von Sir Hedley Atkins präsentiert [13], in der das Gesamtüberleben zwischen Patientinnen nach Mastektomie und Strahlentherapie mit Patientinnen nach BET und Strahlentherapie verglichen wurde. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen > 50 Jahre mit Mammakarzinom im Stadium I und II. Die 10-Jahres-Daten wurden 1972 publiziert und zeigten bei insgesamt 370 Patientinnen keinen signifikanten Überlebensvorteil für Mastektomie im klinischen Stadium I. Die Lokalrezidivrate nach Mastektomie konnte allerdings in dieser Studie durch die BET mit Strahlentherapie nicht erreicht werden. Patientinnen im klinischen Stadium II hatten durch eine BET nicht nach 5 Jahren, jedoch nach 10 Jahren ein schlechteres Überleben.

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Florian Fitzal, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: florian.fitzal@meduniwien.ac.at

Eine der ersten, großen, prospektiv-randomisierten Studien wurde unter Veronesi initiiert. Die Studie begann 1973 und die Patientinnen wurden entweder einer radikalen Mastektomie nach Halstedt ($n = 349$) oder einer Quadrantektomie mit axillärer Dissektion und nachfolgender Strahlentherapie (50 Gy plus 10 Gy Boost; $n = 352$) unterzogen. Veronesi et al. konnten die Ergebnisse erstmals 1977 publizieren, wobei es nach 30 Monaten bei beiden Gruppen keine Unterschiede in der Lokalrezidivrate gab. Die 20-Jahres-Nachbeobachtungsdaten der italienischen Studie wurden 2002 publiziert [14] und demonstrieren, dass die Lokalrezidivrate in der Gruppe mit brusterhaltender Operation allerdings doch nach 5 Jahren signifikant höher war. Es wäre jedoch auch denkbar, dass es sich bei diesen Rezidiven möglicherweise auch um ein zweites primäres Mammakarzinom handeln könnte, da der signifikante Unterschied erst nach 5 Jahren auftrat und die Rate an kontralateralen Karzinomen gleich hoch war wie jene der Rezidive nach 5 Jahren. Diese Hypothese wird von rezenten Arbeiten unterstützt [15, 16], wobei wir heute wissen, dass Lokalrezidive auch nach 5 Jahren auftreten können. Weiters ist bekannt, dass Veronesi Patientinnen mit R1-Resektionen inkludierte und alleine dadurch die Lokalrezidivrate erhöhte.

Die Daten der Milan-I-Studie konnten von der NSABP-B06-Studie [17] bestätigt werden, welche 1976 begonnen wurde. 589 mastektomierte Patientinnen wurden 628 Patientinnen mit BET und anschließender Strahlentherapie gegenübergestellt. Fisher et al. publizierten die 20-Jahres-Daten und konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich Rezidiv (lokal und systemisch) und Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen entdecken. Fisher hatte keine R1-Resektionen in der Auswertung. Andere Studien bestätigten die Ergebnisse, die Ära der BET hat begonnen. Dies führt uns gleich zur ersten wichtigen Fragestellung:

- Ist eine R0-Resektion notwendig? Von den prospektiv-randomisierten Studien zeigten 3 (Milan I, EORTC und NCI) einen signifikanten Unterschied in der Lokalrezidivrate zugunsten der Mastektomie. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei der EORTC- und der NCI-Studie in bis zu 30 % eine R1-Resektion durchgeführt wurde. Die Milan-I-Studie erwähnt ihre Politik diesbezüglich nicht, dürfte aber mit der Quadrantektomie eine geringere Rate an R0-Resektionen aufgewiesen haben [3]. Alle anderen Studien zeigten keinen Unterschied in der Lokalrezidivrate. Dies zeigt die Wichtigkeit einer R0-Resektion für eine optimale lokale Kontrolle. Die Reduktion der Lokalrezidivrate ist auch wichtig, da gezeigt werden konnte, dass es möglicherweise doch eine Beziehung zwischen Lokalrezidiv und Gesamtüberleben geben könnte [18–20] (Evidenzgrad 1a). Insbesondere bei Patientinnen mit spätem Rezidiv dürfte das Überleben signifikant verschlechtert sein gegenüber jenen Patientinnen ohne Rezidiv [16] (Evidenzgrad 3).
- Als zweite wesentliche Fragestellung wurde in der Milan-II-Studie evaluiert, ob die Art der BET, nämlich Quadrantektomie oder Lumpektomie, einen signifikant klinisch-onkologischen Einfluss besitzt. Veronesi et al. randomisierten hierfür Patientinnen mit einem Mammakarzinom < 2 cm in eine Gruppe mit Quadrantektomie und anschließender Radiotherapie mittels 60 Gy (50 + 10 Boost im Tumorbett) sowie Lumpektomie und anschließender Radiotherapie

mittels 60 Gy (45 + 15 Boost im Tumorbett). In dieser klinischen Studie war eine R0-Resektion nach dem Protokoll nicht unbedingt erforderlich, was zu einer R1-Rate von 19 % führte, 16 % in der Lumpektomie-Gruppe und 3 % in der Quadrantektomie-Gruppe. Veronesi zeigte ein signifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben in der Quadrantektomie-Gruppe (7 vs. 19 %). In seiner Studie ist dies mit Sicherheit auf den unterschiedlichen R0-Status und auf die unterschiedliche Radiatio zurückzuführen. Bei Vergleich der R0-resezierten Patientinnen verschwindet der signifikante Unterschied, wodurch die Gesamtdaten der Milan-II-Studie für das lokalrezidivfreie Überleben nur bedingt verwertbar sind. Das fernrezidivfreie und Gesamtüberleben war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Eine Publikation aus 2005 unterstützt diese Hypothese [21]. Aus diesen Daten ergibt sich, dass bei einer R0-Resektion und anschließender Bestrahlung das Ausmaß der Resektion keine Rolle spielen dürfte. Auf den Resektionsrand wird im Kapitel über chirurgische Therapie genauer eingegangen.

- Die dritte entscheidende Fragestellung für die derzeit gültigen Leitlinien für eine BET betraf die Strahlentherapie. Zwei der frühen prospektiv-randomisierten Studien beschäftigten sich mit der Problematik, ob eine Strahlentherapie nach BET eine signifikante Verbesserung darstellen würde. Hierbei konnten Veronesi et al. in der Milan-III-Studie [22] und Fisher et al. in der NSABP-B06-Studie [23] zeigen, dass die Strahlentherapie in ihrem Gesamtpatientinnengut das lokalrezidivfreie Überleben signifikant verbesserte (Evidenzgrad 1b). Fisher et al. zeigten einen signifikanten Unterschied in der kumulativen Lokalrezidiv-Inzidenz nach 20 Jahren von Patientinnen nach R0-Lumpektomie und Radiatio (14,3 %) verglichen mit Patientinnen nach R0-Lumpektomie ohne Radiatio (39,2 %). Dieser Benefit war nicht vom Lymphknotenstatus abhängig. Interessant zu bemerken war die Verschiebung der Lokalrezidivrate bei Patientinnen mit oder ohne adjuvante Radiatio bezogen auf das zeitliche Auftreten. Während bei Patientinnen ohne Radiatio 73 % aller Lokalrezidive innerhalb der ersten 5 Jahre auftraten, lag dieser Prozentsatz bei Patientinnen mit Radiatio bei 39 %. Dies unterstreicht die Bedeutung der Radiatio für das Frührezidiv. Veronesi et al. konnten einen ähnlichen Vorteil für die adjuvante Radiatio zeigen, welche eine Lokalrezidivrate von 0,3 % nach 39 Monaten verglichen mit 8 % ohne Radiatio zeigte. Beide Studien konnten für die Strahlentherapie keinen Vorteil bezüglich des fernrezidivfreien Überlebens beziehungsweise des Gesamtüberlebens zeigen. Eine Metaanalyse der „Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group“ (EBCTCG) zeigte allerdings, dass die Radiatio für die mammakarzinomspezifische Überlebensrate einen signifikanten Vorteil bringen dürfte (Evidenzgrad 1a), dies resultierte aber in einer signifikant schlechteren Überlebensrate bezogen auf andere Erkrankungen bei Patientinnen nach Radiatio [19]. Eine rezentere Studie der „Austrian Breast and Colorectal Study Group“ (ABCSCG) zeigt, dass bei kleinen Tumoren (pT1a) auch ohne adjuvante Radiatio die BET ausgezeichnete Ergebnisse bringt, mit einem lokalrezidivfreien Überleben nach einem mittleren Follow-up von 41 Monaten von 95,5 %, einem rezidivfreien Überleben von 94,8 % und einem Gesamtüberleben von 94,5 %.

Allerdings muss erwähnt werden, dass die Radiatio bei diesen Patientinnen das lokalrezidivfreie und rezidivfreie Überleben signifikant verbessert hat (99,4 % und 97,3 %) [24]. 88 % aller Rezidive sind im Tumorbett lokalisiert. Eine nur partielle Brustbestrahlung von Patientinnen mit kleinen Tumoren wäre möglicherweise in Zukunft eine Option zur Verbesserung der Lebensqualität der Frauen ohne onkologische Einbußen. Randomisierte Studien müssen diese These allerdings erst prüfen.

Ausschlusskriterien und allgemeine Richtlinien

Folgende Ausschlusskriterien gelten für eine BET als derzeitiger Standard:

1. Keine R0-Resektion möglich (trotz Nachresektionen), z. B. bei ausgedehntem DCIS/EIC (Evidenzgrad 1b)
2. Tumor-Brust-Relation bzw. -Lokalisation bedingt bei R0-Resektion ein inadäquates kosmetisches Ergebnis, wie bei Multizentrität (Evidenzgrad 4)
3. Radiatio nicht möglich oder abgelehnt (Evidenzgrad 1a)
4. Patientinnenwunsch
5. Inflammatorisches Mammakarzinom (Evidenzgrad 3)
6. „No change“ oder progressive Erkrankung bei Tumoren > 3 cm nach neoadjuvanter Chemotherapie (Evidenzgrad 4)
7. R0-Resektion

Ein wichtiges Ziel der onkologischen Chirurgie ist die Durchführung einer R0-Resektion (Evidenzgrad 1b). Der Resektionsrand ist neben dem Lymphknotenstatus und dem Alter der stärkste unabhängige prognostische Faktor für das Auftreten eines Rezidivs [21, 25] (Evidenzgrad 2b). Sollte eine R0-Resektion bei einer BET nicht möglich sein, ist die Mastektomie indiziert (Evidenzgrad 1b). Ausnahmen können aber immer wieder im Einzelfall bestehen. Die Definition der R0-Resektion ist zwischen Arbeitsgruppen und Ländern unterschiedlich. Taghian et al. konnten in einer Umfrage feststellen, dass bei resektionsfreien Rändern von 1–5 mm von einer R0-Resektion gesprochen wird, wobei sich tendenziell amerikanische Chirurgen mit einem kleineren Abstand begnügten [26]. Smitt et al. [27] zeigten, dass sich ein positiver bzw. knapper Resektionsrand zum Tumor (1–2 mm) negativ auf das Rezidivrisiko auswirkt (Evidenzgrad 3). Ähnliche Daten zeigte Freedman et al., wobei das Rezidivrisiko erst nach 5 Jahren signifikant anstieg und insbesondere bei jungen Patientinnen und jenen mit extensiven intraduktalen Komponenten zu finden war [28]. Bei Beachtung multimodaler Nachbehandlung (Radiatio plus adjuvante Therapie) ist nach unserer Erfahrung ein Mindestabstand von 1 mm prinzipiell für eine ausgezeichnete 5-Jahres-Rezidivrate (2,1 %) ausreichend (Evidenzgrad 3), selbst wenn 5–10 mm von den meisten Guidelines angegeben werden. Bei zusätzlichen Faktoren wie duktalem *Carcinoma in situ* (DCIS), extensivem Resektionsrandbefall und jungem Alter sollte aber ein Resektionsrand von > 2 mm eingehalten werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass gerade sehr junge Patientinnen (< 40 Jahre) auch bei negativen Resektionsrändern (zwischen 1 und 2 mm) ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko haben (Evidenzgrad 3).

Tumor-Brust-Relation

Die Tumor-Brust-Relation ist ein entscheidender Faktor für die Planung der BET. Bei zu erwartendem, ungünstigem kos-

metischem Ergebnis einer BET sollte mit der Patientin die Möglichkeit einer Mastektomie erörtert werden (Evidenzgrad 4). Hierbei ist das subjektiv gewünschte Erscheinungsbild der Patientinnen von entscheidender Bedeutung. Aufwendige rekonstruktive Verfahren mit lokalen Parenchymschwenklappen oder lokalen Muskellappen zur Deckung von Defekten sind nicht bei allen Patientinnen für ihre persönliche Zufriedenheit notwendig, jedoch sollte immer das beste kosmetische Ergebnis erzielt werden. Hierfür werden von onkologischen Chirurgen mehr und mehr Techniken aus der plastischen Chirurgie angewendet. Neben lokalen Parenchymschwenklappen sind die Techniken verschiedenster Mamma-reduktionsplastiken von großer Bedeutung. Das schrittweise Zusammenführen dieser Techniken wird unter Spezialisten als onkoplastische Chirurgie bezeichnet. Die Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses wurde bis jetzt fast ausschließlich auf subjektive Notenvergabe beschränkt. Unsere Abteilung hat diesbezüglich einen Brust-Symmetrie-Index (BSI) erstellt (<http://www.breastanalyzing.com>), welcher durch einfache digitale Dokumentation und computergestützte Auswertung errechnet werden kann. Die Verwendung eines solchen Index würde die multizentrische vergleichende Beurteilung kosmetischer Ergebnisse standardisiert ermöglichen. Viele Autoren nennen Multifokalität und/oder Multizentrität als Ausschlussgrund. Onkologisch gibt es derzeit keine gesicherten Daten, um diese Meinung zu unterstützen [29].

Tumorgroße

Große Tumoren an sich stellen keine Kontraindikation für eine BET dar. Bei den prospektiven Studien wurden Mammakarzinome unterschiedlicher Größe (bis zu 5 cm) eingeschlossen. Da diese Studien keinen Überlebensvorteil für die Mastektomie zeigen konnten, scheinen auch größere Tumoren bis 5 cm brusterhaltend operiert werden zu können (Evidenzgrad 1b). Khanna et al. [30] haben gezeigt, dass T3/T4-Karzinome nach BET mit einer Rezidivrate von 8 % und einem Gesamtüberleben von 76 % behaftet sind. In unserem eigenen Krankengut konnten wir eine Lokalrezidivrate von 7 % und ein Gesamtüberleben von 88 % nach 70-monatiger Nachbeobachtungszeit bei T3/T4-Patientinnen mit BET und anschließender Strahlentherapie ermitteln [31]. Ein Vergleich mit T3/T4-Patientinnen nach Ablatio zeigte keinen signifikanten Unterschied in unserer retrospektiven Analyse und deutet auf die Möglichkeit der BET bei diesen Patientinnen hin (Evidenzgrad 3). Da allerdings heutzutage das Tumor-Downstaging durch neoadjuvante Therapie bei T3/T4-Karzinomen eine große Bedeutung in der Therapie des Mammakarzinoms gewonnen hat, sind Operationen von invasiven Karzinomen > 3 cm selten notwendig und gehören zur Domäne der neoadjuvanten Therapie.

Radiatio

Wie schon eingangs erwähnt, konnte eine Reihe von prospektiven Studien zeigen, dass eine Radiatio nach BET das lokalrezidivfreie Überleben, aber auch das krankheitsspezifische Überleben signifikant verbessern kann [17, 19, 22] (Evidenzgrad 1a). Daraus ergibt sich eine klare Kontraindikation für Patientinnen, bei denen eine Strahlentherapie medizinisch oder logistisch nicht möglich ist bzw. wenn diese von den Patientinnen abgelehnt wird. Die Daten der ABCSG, welche in der Einleitung dieses Kapitels erwähnt wurden, deuten

allerdings darauf hin, dass es eine Patientinnengruppe gibt, welche durchaus auch ohne adjuvante Radiatio ausgezeichnete Langzeitergebnisse aufweisen kann. Diese Patientinnen könnte man – insbesondere bei grenzwertiger Zumutbarkeit (Logistik, hohes Alter) – eventuell von einer adjuvanten Radiatio nach ausgiebiger Aufklärung ausnehmen (Evidenzgrad 1b).

Patientenwunsch

Frauen haben unterschiedliche Bedürfnisse bezüglich ihrer Brustform. Diesen Wünschen muss man auf unterschiedliche Art und Weise Rechnung tragen. Daher sind die Patientinnen von Anfang an in die Entscheidung mit einzubinden, ob eine BET oder eine Mastektomie durchgeführt werden soll. Auf die onkologischen Risiken der BET beziehungsweise mögliche Nebenwirkungen einer Radiatio ist genauestens einzugehen. Die Aufklärung über eine mögliche Sofortrekonstruktion beziehungsweise ausgleichende Reduktionsplastiken sollte in das Gespräch mit einfließen.

Chirurgische Therapie BET

Periphere Tumoren

Wichtige Punkte sollten beachtet werden, welche für die onkologisch besten und kosmetisch günstigsten Ergebnisse von Vorteil sind.

1. Eine präoperative Biopsie erhöht das Lokalrezidivrisiko trotz bekannter Tumorzellaussaat im Stichkanal nicht (Evidenzgrad 3) [32], erleichtert aber die operative Planung und reduziert eventuell die Operationszeit. Die psychologischen Aspekte der frühzeitigen klaren Information für die Patientin dürfen ebenfalls nicht vergessen werden (Evidenzgrad 4).
2. Nicht-palpable Tumoren sollten drahtmarkiert werden, um zielgerecht und gewebesparend operieren zu können und somit nicht unnötig viel Brustgewebe entfernen zu müssen (Evidenzgrad 3).
3. Semizirkuläre Inzisionen sind zu bevorzugen. Der Krümmungsradius sollte konzentrisch dem der Areola gewählt werden, um die Hautspannung maximal zu reduzieren. Eine getrennte Inzision für die Axilladisektion ist zu bevorzugen (Evidenzgrad 4).
4. Der intraoperative Gefrierschnitt ermöglicht die Resektion von einem insgesamt kleineren Ausmaß und verbessert dadurch die Kosmetik. Die Anwendung des intraoperativen Gefrierschnitts ermöglicht es, die Zahl zweiter Operationen wegen positiver Schnittländer sehr niedrig zu halten (Evidenzgrad 3) (in unserer Abteilung liegt die Anzahl an 2-zeitigen Operationen derzeit bei 6 % [33]).
5. Zum Halten der Haut sollten scharfe Rechenhaken oder Einzinker Verwendung finden, das Hantieren mit chirurgischen Pinzetten sollte eher vermieden werden (Evidenzgrad 4).
6. Das Präparieren sollte vornehmlich scharf mit Schere oder Skalpell erfolgen, um thermische Schäden am Präparat zu vermeiden. Dies erleichtert die pathologische Beurteilung insbesondere der Resektionsränder. Mit neueren Geräten ist es allerdings möglich, die thermischen Schäden gering zu halten. Aus diesem Grund werden elektrische Instrumente bei der Präparation in Zukunft im Vordergrund stehen (Evidenzgrad 4).
7. Bei einer Lumpektomie sollte das restliche, nicht entfernte Mammaparenchym von der Pektoralisfaszie abgehoben und mobilisiert werden, um die entstandene Wundhöhle

mittels Parenchymnähten zu verschließen, damit die Haut nicht auf dem Pektoralismuskel zu liegen kommt. Dies verhindert Einziehungen der Haut und optimiert das postoperative kosmetische Ergebnis (Evidenzgrad 4).

8. Die Resektionsstellen sollten mit 6 Clips markiert werden, um die Durchführung einer nachfolgenden Brachytherapie zu erleichtern und eine adäquate Nachresektion bei eventuellem positivem Resektionsrand zu gewährleisten (Evidenzgrad 4).
9. Der Hautverschluss sollte mit resorbierbarem Nahtmaterial der Stärke 4/0 in Einzelknopftechnik zunächst subkutan (Cutis durchstechen), danach intrakutan mittels resorbierbarem Nahtmaterial der Stärke 5/0 (Evidenzgrad 4) erfolgen.

Zentrale Tumoren

In den meisten Zentren gelten zentrale, also retromammilläre, Mammakarzinome als Kontraindikation für eine BET, da die Kosmetik nicht bewahrt werden kann. Durch neue Methoden und die Verwendung von typischen plastischen Operationsmethoden hat sich die onkoplastische Chirurgie entwickelt, deren Ziel es ist, die kosmetischen Ergebnisse der BET zu verbessern. Methoden wie Reduktionsplastiken, lokale Schwenklappenplastiken, einfache Pexien, aber auch Mini-Latissimus-dorsi-Lappen konnten dieses Ziel erreichen [34] (Evidenzgrad 3). Diese Techniken können insbesondere bei zentralen Tumoren angewendet werden. Das onkologische Ergebnis dürfte bei zentralen Karzinomen nicht schlechter sein verglichen mit nicht-zentralen Karzinomen (Evidenzgrad 3). In jedem Fall verbessert eine onkoplastische Operation die Symmetrie [34].

■ Mastektomie

In allen Fällen, in denen eine BET nicht indiziert ist, ist die Mastektomie durchzuführen. Ziel ist ebenfalls das Erlangen einer R0-Resektion, da diese als einzige das rezidivfreie und Gesamtüberleben verbessern kann (Evidenzgrad 1b). Prospektive Studien konnten zeigen, dass die Mitnahme des Pektoralismuskels keinen Überlebensvorteil mit sich bringt und daher nicht notwendig ist [35–38] (Evidenzgrad 1b). Sollte jedoch durch eine Mastektomie ebenfalls keine R0-Resektion erzielt werden können, ist eine primäre neoadjuvante Therapie indiziert, z. B. beim inflammatorischen Karzinom oder bei Infiltration der Rippen (Evidenzgrad 3–4).

Begriffsbestimmung

Ablatio simplex

Die Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis.

Modifiziert radikale Mastektomie

Die Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis mit Level-I- und -II-Dissektion der Axilla.

Subkutane Mastektomie („skin-sparing mastectomy“)

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis unter Belassung eines Hautmantels.

Nippel- oder Areola-sparende Mastektomie

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis unter Belassung eines Hautmantels inklusive des Nippel-Areola-Komplexes bzw. nur der Areola unter Mitnahme des Nippels.

■ Spezifische Überlegungen

Das Problem Lokalrezidiv

Neben der gleichen Gesamtüberlebensrate zwischen BET und Mastektomie bei Stadium I und II bleibt die klinische Relevanz der Lokalrezidive nach BET weiterhin ungeklärt. Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv sind Alter, Lymphknotenstatus bzw. Lymphgefäßinvasion, extensive intraduktale Komponenten, Rezeptornegativität und keine adjuvante Therapie [21, 25, 39]. Verglichen mit späten Lokalrezidiven (nach 5 Jahren) dürften frühe (innerhalb der ersten 5 Jahre) zu einem schlechteren Gesamtüberleben führen, welche vor allem bei Patientinnen mit den zuvor erwähnten, schlechteren prognostischen Faktoren vorkommen [16]. Hierbei wird auch diskutiert, ob die späten Rezidive echte Rezidive im Sinne eines Wiederauftretens des Primums sind, oder ob es sich nicht doch um ein zweites Mammakarzinom handelt [16]. Aufgrund des gleichen Gesamtüberlebens in den prospektiven Studien von Patientinnen nach Mastektomie verglichen mit BET wird auch bei einem hohen Rezidivrisiko derzeit keine primäre Ablatio empfohlen [40]. Die Information über das Rezidivrisiko und die weiteren Therapieoptionen muss der Patientin allerdings unbedingt vermittelt werden.

Moderne adjuvante Therapieoptionen können das Rezidivrisiko weiter reduzieren. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass Tamoxifen das Rezidivrisiko signifikant verringern kann. Da die meisten prospektiven Vergleichsstudien zwischen Mastektomie und BET noch vor der Einführung von Tamoxifen durchgeführt wurden, ist dessen Einfluss in diesen Studien nicht untersucht worden. In einer Metaanalyse der ABCSG mit insgesamt 4259 Patientinnen aus 6 verschiedenen randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben zwischen Patientinnen mit Ablatio und BET nicht unterschiedlich ist. Tamoxifen wurde in diesen Studien als eine adjuvante Therapieoption verwendet. In einer retrospektiven Analyse des MD Anderson Cancer Center in Texas konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Lokalrezidivrate nach BET im Laufe der Zeit reduziert werden konnte, was unter anderem nicht nur auf eine verbesserte operative Technik, sondern auch auf bessere adjuvante Therapien hinweist. Da die Lokalrezidivraten nun bei optimaler operativer BET und adjuvanter Therapie mit denen der ablativen Verfahren vergleichbar sind, gilt die BET als Standard für die Mehrzahl unserer Patientinnen.

Sollte bei einer Patientin ein Lokalrezidiv auftreten, gilt die Mastektomie immer noch als Standardverfahren. In gewissen Situationen könnte eine weitere BET allerdings möglich sein (Evidenzgrad 3). Zu dieser Fragestellung gibt es keine prospektiv-randomisierten Studien. Komoike et al. berichteten über 197 Patientinnen mit einem operablen ipsilateralen Lokalrezidiv. Die Autoren verglichen zwischen Mastektomie und BET ohne Radiatio. Das Zweitrezidiv-Risiko war bei den Patientinnen mit BET signifikant höher (19 % vs. 4 %), jedoch konnte kein Unterschied im gesamtrezidivfreien Überleben gesehen werden. Patientinnen mit ungünstigen prognostischen Faktoren wie Lymphgefäßeinbruch, Tumor > 2 cm, jungem Alter und extensiver intraduktaler Komponente (EIC) scheinen wie beim Primärtumor ebenfalls ein erhöhtes Risiko

für ein weiteres Lokalrezidiv zu besitzen. Die weitere lokale Therapie des Rezidivs sollte daher auch von diesen Faktoren abhängen.

Ein weiterer, noch unklarer Aspekt der Rezidivbehandlung ist eine weitere Strahlentherapie bei Patientinnen, welche nach ihrer ersten BET schon eine Strahlentherapie hatten. Autoren konnten bei einer kleinen Fallzahl zeigen, dass eine weitere Strahlentherapie für die Brust nach BET bezüglich der Akuttoxizität durchaus möglich wäre, Langzeitergebnisse liegen nicht vor [41, 42].

Junges Alter

Multivariate Analysen prospektiver Studien haben ergeben, dass das Alter und der Lymphknotenstatus bei R0-Resektion und postoperativer Strahlentherapie sowie adjuvanter Chemo- oder Hormontherapie als einzige signifikante Faktoren für das Risiko eines Rezidivs nach BET zu nennen sind [43] (Evidenzgrad 1a). Jedoch ist bewiesen, dass das Überleben dieser Patientinnen durch eine Ablatio nicht verbessert wird [14] (Evidenzgrad 3).

Die Datenlage zum Thema „junges Alter“ ist nicht sehr groß. Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass verschiedene Studien unterschiedliche Grenzen bezüglich des „jungen Alters“ gesetzt haben. So spricht das „Oxford Overview“ von „jungem Alter“ bei < 50-Jährigen, andere setzten ihre Grenze bei 40 oder 35. Insbesondere bei letzteren ist die Datenlage aufgrund der geringen Fallzahl sehr eingeschränkt.

Veronesi et al. haben in ihrer prospektiven Studie [14] ein 2–3-fach erhöhtes Lokalrezidivrisiko für Patientinnen < 45 Jahre ermittelt. Die EORTC-Studie konnte zeigen, dass die Ablatio bei Patientinnen < 50 zu keiner verringerten Lokalrezidivrate führt. In der NSABP-B06-Studie hatten nur die Patientinnen < 35 Jahre ein signifikant höheres Lokalrezidivrisiko nach BET. Auch andere Studien konnten das erhöhte Lokalrezidivrisiko im jungen Alter bestätigen. Prospektive Studien konnten ebenfalls zeigen, dass „sehr junges Alter“ (zumeist < 35) einen signifikanten Risikofaktor für das Gesamtüberleben darstellt [43].

Extensive intraduktale Komponenten (EIC)

Sollte die Größe der intraduktalen Komponente 25 % der Größe der invasiven Komponente ausmachen, spricht man von einer EIC [44]. Patientinnen, deren Tumoren EIC enthalten, haben vor allem bei jungem Alter und knappem Resektionsrand (≤ 2 mm) eine Bedeutung bezüglich Rezidivrisiko [21, 25, 39, 45]. Es ist jedoch fraglich, ob die derzeitige Definition einer EIC überhaupt sinnvoll ist, da die Größe der EIC von der Größe des invasiven Anteils abhängt. Dies zieht eine große tumorbiologische Variabilität der unterschiedlichen EIC nach sich. Eine Mastektomie wegen EIC alleine ist nicht immer zwingend indiziert (Evidenzgrad 4). Vielmehr werden noch zusätzliche Faktoren, wie die Brust-Tumor-Relation und die oben genannten Risikofaktoren, für ein Lokalrezidiv in die Entscheidung mit einbezogen.

Neoadjuvante Therapie und Chirurgie

Beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom ist die neoadjuvante Therapie derzeit international angenommener Stan-

dard zur Erhöhung der BET-Rate. Die Überlebensrate wird allerdings verglichen mit der adjuvanten Therapie kaum beeinflusst. Besonders aus diesem Grund ist es wichtig zu überprüfen, ob die neoadjuvante Therapie keine potenziell negativen onkologischen Effekte besitzen könnte [46–49].

Prospektive, aber auch retrospektive Studien deuten darauf hin, dass das lokalrezidivfreie Überleben nach neoadjuvanter Therapie und danach durchgeführter BET schlechter sein soll [50]. Van der Hage et al. [51] haben in dieser Patientinnengruppe sogar von einem 2,2-fach erhöhten Sterberisiko, berichtet. Eine Metaanalyse unterstützt diese These [52].

Statt eines konzentrischen Schrumpfens kommt es bei manchen Karzinomen zu einem Aufsplittern der Zellen (Evidenzgrad 4). Die Ursache für eine schlechtere Rezidivrate nach neoadjuvanter Therapie und darauffolgender BET könnten daher zurückgelassene Krebszellen sein, welche gegenüber der systemischen und der Strahlentherapie resistent sind (Tumorstammzellen?). Singletary et al. demonstrierten, dass ein Hautödem, persistierende Tumorgöße > 4 cm nach neoadjuvanter Therapie und eine Lymphangioinvasion als Risikofaktoren für persistierende aufgesplittete Krebszellen nach neoadjuvanter Therapie in der Brust gelten [53].

Wenn man aber die 9 Studien der Metaanalyse von Mauri et al. genauer analysiert [52], zeigt sich, dass die für das schlechte Ergebnis verantwortlichen Studien R1-Resektionen beinhalteten und sogar Patientinnen inkludierten, welche nach neoadjuvanter Therapie gar nicht operiert und zur Gruppe der BET gezählt wurden. Nach Exkludierung dieser Patientinnen verschwand die Signifikanz der Metaanalyse zugunsten der BET [54].

Fisher et al. demonstrierten, dass die lokalrezidivfreie Rate nach neoadjuvanter Therapie und BET der nach BET und nachfolgender adjuvanten Therapie gleicht (10 % vs. 7 %, mediane Nachbeobachtung 9,5 Jahre) [55]. Patientinnen, welche primär mastektomiert hätten werden sollen und dann brusterhaltend therapiert wurden, hatten allerdings eine schlechtere Lokalrezidivrate, verglichen mit Patientinnen, welche primär Kandidaten für eine BET waren (15,9 % vs. 9,9 %; $p = 0,04$). Diese Daten korrelieren mit denen von van der Hage et al. [51]. Allerdings muss angenommen werden, dass die Tumorbilogie bei den primär zu mastektomierenden Patientinnen schlechter war und sich daraus das schlechtere onkologische Ergebnis ableiten könnte [56]. Die Mailänder konnten in einer retrospektiven Studie nach 41 Monaten medianer Nachbeobachtung eine Rezidivrate von 6 % nach BET und neoadjuvanter Therapie feststellen [57].

Es scheint daher sinnvoll, nicht allen Patientinnen ein neoadjuvantes Schema zu verschreiben, sondern besonders auf die Tumorbilogie und das mögliche Ansprechen einzugehen. Faktoren, welche das Lokalrezidiv negativ beeinflussen, sind der persistierende positive Lymphknotenstatus, Lymphgefäßinvasion, multifokales Tumorwachstum und ein Resttumor > 2 cm nach neoadjuvanter Therapie [58]. Drei dieser Faktoren waren mit einem 18%igen Lokalrezidivrisiko nach 5 Jahren verbunden. Die initiale Tumorgöße korrelierte nicht mit der Lokalrezidivrate. Rezente Studien deuten darauf hin,

dass Tumoren mit hoher Rezeptorpositivität und lobulärer Histologie eher nicht auf eine systemische Chemotherapie ansprechen (Evidenz 3).

Psychologische Aspekte

Der ursprüngliche Gedanke der BET zielte darauf ab, die Kosmetik und damit die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern. Nachdem bewiesen wurde, dass das onkologische Ergebnis durch eine BET nicht verschlechtert wurde, musste nun auch das primäre Konzept der verbesserten Kosmetik nachgewiesen werden.

Die Evaluierung basierte hauptsächlich auf subjektiven Meinungen, objektive Bewertungsinstrumente wurden nur von Pezner et al. beschrieben [59], welche allerdings kaum eingesetzt wurden. Hierbei konnten Pezner et al. nachweisen, dass Patientinnen zu 90 % mit ihrer BET zufrieden waren. Das kosmetische Ergebnis, gemessen mit dieser objektiven Methode, korrelierte hierbei mit der subjektiven Zufriedenheit der Patientinnen [60]. Al-Ghazar et al. zeigten in mehreren Studien, dass die BET sowohl die Lebensqualität als auch psychosoziale Faktoren verbessert, verglichen mit der Mastektomie [61–63]. Weiters konnten Faktoren, wie Ausmaß des Resektionsvolumens, Anzahl der Operationen, Infektionen, Brustgröße und Strahlentherapie, nicht aber Tumorgöße oder Chemotherapie mit dem kosmetischen Resultat korreliert werden.

Literatur:

- Jakesz R, Samonigg H, Gnant M, et al.; Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. *Ann Surg* 2003; 237: 556–64.
- Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1085–9.
- Veronesi U, Volterrani F, Luini A, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 671–3.
- Park WW, Lees JC. The absolute curability of cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 93: 129–52.
- Keynes G. Breast cancer: a case for conservation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1392.
- McKinnon N. Control of cancer mortality. *Lancet* 1954; 266: 251–4.
- Rissanen PM. A comparison of conservative and radical surgery combined with radiotherapy in the treatment of stage I carcinoma of the breast. *Br J Radiol* 1969; 42: 423–6.
- Mustakallio S. Conservative treatment of breast carcinoma – review of 25 years follow up. *Clin Radiol* 1972; 23: 110–6.
- Delouche G, Bachelot F, Premont M, et al. Conservation treatment of early breast cancer: long term results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 29–34.
- Kurtz JM, Amalric R, Delouche G, et al. The second ten years: long-term risks of breast conservation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1327–32.
- Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 25–38.
- Thomsen K. [Possibilities and limits of breast conserving therapy of carcinoma]. *Arch Gynakol* 1975; 219: 99–105.
- Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, et al. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J* 1972; 2: 423–9.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–32.
- Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95: 2059–67.
- Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer* 2005; 12: 104–11.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41.
- Della Rovere GQ, Benson JR. Ipsilateral local recurrence of breast cancer: determinant or indicator of poor prognosis? *Lancet Oncol* 2002; 3: 183–7.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003647.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

- (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
21. Noh WC, Paik NS, Kim MS, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: A comparison of quadrantectomy versus lumpectomy at a single institution. *World J Surg* 2005; 29: 1001–6.
22. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587–91.
23. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567–75.
24. Gnant M, Poetter R, Kwasny W, et al. Breast conservation without radiotherapy in low risk breast cancer patients – results of 2 prospective clinical trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group involving 1518 postmenopausal patients with endocrine responsive cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Suppl 1).
25. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, et al. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer* 2005; 5: 425–38.
26. Taghian A, Mohiuddin M, Jagi S, et al. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* 2005; 241: 629–39.
27. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259–67.
28. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1005–15.
29. Lim W, Park EH, Choi SL, et al. Breast conserving surgery for multifocal breast cancer. *Ann Surg* 2009; 249: 87–90.
30. Khanna MM, Mark RJ, Silverstein MJ, et al. Breast conservation management of breast tumors 4 cm or larger. *Arch Surg* 1992; 127: 1038–41.
31. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L, et al. Breast-conserving surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 45–52.
32. Fitzal F, Sporn EP, Draxler W, et al. Pre-operative core needle biopsy does not increase local recurrence rate in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 9–15.
33. Riedl O, Fitzal F, Mader N, et al. Intra-operative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 264–70.
34. Fitzal F, Mittlboeck M, Trischler H, et al. Breast-conserving therapy for centrally located breast cancer. *Ann Surg* 2008; 247: 470–6.
35. Robinson GN, van Heerden JA, Payne WS, et al. The primary surgical treatment of carcinoma of the breast: a changing trend toward modified radical mastectomy. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 433–42.
36. Baker RR, Montague AC, Childs JN. A comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer. *Ann Surg* 1979; 189: 553–9.
37. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63: 239–43.
38. Maddox WA, Carpenter JT Jr, Laws HL, et al. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198: 207–12.
39. Jakesz R, Gebhard B, Gnant M, et al. [Indications and contraindications for breast preservation in patients with breast cancer]. *Chirurg* 1999; 70: 394–9.
40. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al.; Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569–83.
41. Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 687–91.
42. Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy – a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002; 225: 713–8.
43. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621–7.
44. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer: results, controversies, and unsolved problems. *Semin Oncol* 1986; 13: 434–49.
45. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994; 18: 70–5.
46. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995; 222: 612–8.
47. Mamounas EP. Overview of National Surgical Adjuvant Breast Project neoadjuvant chemotherapy studies. *Semin Oncol* 1998; 25 (Suppl 3): 31–5.
48. Mamounas EP, Fisher B. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 389–99.
49. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96–102.
50. Rouzier R, Extra JM, Carton M, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3828–35.
51. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224–37.
52. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188–94.
53. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2849–52.
54. Miesog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1189–200.
55. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672–85.
56. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008; 26: 791–7.
57. Gentilini O, Intra M, Gandini S, et al. Ipsilateral breast tumor reappearance in patients treated with conservative surgery after primary chemotherapy. The role of surgical margins on outcome. *J Surg Oncol* 2006; 94: 375–9.
58. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303–12.
59. Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, et al. Breast retraction assessment: an objective evaluation of cosmetic results of patients treated conservatively for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 575–8.
60. Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, et al. Breast retraction assessment. Multiple variable analysis of factors responsible for cosmetic retraction in patients treated conservatively for stage I or II breast carcinoma. *Acta Radiol Oncol* 1985; 24: 327–30.
61. Al-Ghazal SK, Blamey RW, Stewart J, et al. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with breast conservation. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 566–70.
62. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 571–3.
63. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Patient evaluation of cosmetic outcome after conserving surgery for treatment of primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 344–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)