

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Editorial

D. Kandioler

News aus dem Vorstand der ACO-ASSO

D. Kandioler

THEMENSCHWERPUNKT MAMMAKARZINOM

**Gasteditorial: Von der abteilungsbezogenen zur
organbezogenen Medizin: Brustzentren als Vorbild?**

F. Fitzal

Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

C. de Vries, R. Bartsch

Chirurgische Therapie des Mammakarzinoms

F. Fitzal

RUBRIKEN

29. Jahrestagung
ACO-ASSO 2012
4.–6. Oktober

NET
**Neuroendokrine
Tumoren**

KONGRESSPRÄSIDENT
Univ.-Prof. Dr. Christian Scheuba

KONGRESSESEKRETÄR
Univ.-Prof. Dr. Bruno Niederle

TAGUNGSORT



www.kup.at/acoasso



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

Zur First-Line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs*



Freie Bahn für die Wirksamkeit

Myocet®
(liposomal doxorubicin)



Die volle Anthrazyklin-Wirksamkeit nutzen

* Myocet® in Kombination mit Cyclophosphamid ist für die First-Line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen angezeigt

Myocet® 50 mg Pulver und Beimischungen für ein Konzentrat zur Herstellung einer liposomalen Infusionsdispersion. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Liposomenverkapselter Doxorubicin-Citrat-Komplex, entsprechend 50 mg Doxorubicinhydrochlorid. Sonst. Bestandt.: Myocet-Doxorubicin-HCl: Lactose; Myocet-Liposomen: Phosphatidylcholin, Cholesterol, Citronensäure, Natriumhydroxid, Wasser f. Injekt.zwecke; Myocet-Puffer: Natriumcarbonat, Wasser f. Injekt.zwecke; das rekonstituierte Arzneimittel enthält ca. 108 mg Natrium in einer 50 mg Doxorubicin-HCl-Dosis. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit Cyclophosphamid für die First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff, die Beimischungen od. einen d. sonst. Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Antineoplastische Mittel, Anthracycline und verwandte Substanzen, ATC-Code: L01DB01. **Zulassungsinhaber:** Cephalon Europe, 5 Rue Charles Martigny, 94700 Maisons Alfort, Frankreich. **Ansprechpartner/Kontakt:** Cephalon GmbH, Landsberger Str. 94, 80339 München, Deutschland. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: April 2011.

TEVA

ratiopharm

Cephalon

Inhalt

Editorial	
D. Kandioler	5
News aus dem Vorstand der ACCO-ASSO	
D. Kandioler	7
THEMENSCHWERPUNKT MAMMAKARZINOM	
Gasteditorial	
Von der abteilungsbezogenen zur organbezogenen Medizin: Brustzentren als Vorbild?	
F. Fitzal	8
ACO-ASSO-Manual	
Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms	
C. de Vries, R. Bartsch	9
Chirurgische Therapie des Mammakarzinoms	
F. Fitzal	13
RUBRIKEN	
Vorstellung	
Arbeitsgruppe Mammakarzinom der ACO-ASSO	
F. Fitzal	20
Buchbesprechung	
Oncoplastic Breast Surgery. A Guide to Clinical Practice	
A. Haid	22
Kongressbericht	
Mammakarzinom – State of the Art: Kongressbericht zur Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaften für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) und Senologie (ÖGS), St. Wolfgang, 5.–8. Oktober 2011	
M. Knauer	23
Aktuelles	
Preise und Auszeichnungen der ACO-ASSO	25
D. Kandioler	
Prädiktion der axillären Metastasierung durch Nachweis lymphatischer Karzinose im Sentinel-Lymphknoten bei Patientinnen mit Mammakarzinom	27
R. Exner, Z. Horvath, M. Rudas, D. Kerjaschki, F. Fitzal, M. Mittlboeck, R. Jakesz, M. Gnant, P. Dubsky	
„Heat Shock Protein-90“- (HSP-90-) Inhibition in Tumorzellen mit Amplifikation des MET-Onkogens	28
T. Bachleitner-Hofmann	
Stellenausschreibungen	30
Pharma-News	31
Impressum	21
Ausschreibungen Preise	24, 26

29. Jahrestagung ACO ASSO 2012

4. - 6. Oktober

NET

Neuroendokrine Tumore

Klassifikation

Diagnostik

Chirurgische Therapie

Adjuvante Therapie

Nachsorge

KONGRESSPRÄSIDENT
Univ.-Prof. Dr. Christian Scheuba

KONGRESSSEKRETÄR
Univ.-Prof. Dr. Bruno Niederle

TAGUNGsort
Kongresshaus „Michael Pacher“
Michael Pacher Straße 183
A-5360 Sankt Wolfgang

www.aco-asso.at/jahrestagung2012

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



FACHAUSSTELLUNG
Medizinische Ausstellungs- und
Werbegesellschaft
Iris Bobal
e-mail: maw@media.co.at

ORGANISATION
Wiener Medizinische Akademie
Mag. Birgit Kamolz
e-mail: aco-asso2012@medacad.org

Abstractdeadline: 1. Juni 2012

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Sie halten die erste Ausgabe der Zeitschrift *Interdisziplinäre Onkologie* in Händen, die ich Ihnen mit neuem Layout als eigenständiges Magazin der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) präsentieren möchte.

An dieser Stelle bedanke ich mich auch ganz herzlich bei **Herrn Prof. Dr. Peck-Radosavljevic**, Herausgeber des *Journals für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, das uns bislang eine Plattform bot, für seine Gastfreundschaft. Wir werden weiterhin eine inhaltliche Verbindung bei gastroenterologisch und hepatologisch relevanten Themen halten.

Bedanken möchte ich mich auch für die Unterstützung des Verlages Krause und Pachernegg, der uns diesen Auftritt ermöglicht.

Ihnen als Lesern möchten wir die aktuellsten Themen der Krebstherapie gut, umfassend und praxisorientiert näherbringen. Daher werden Sie weiterhin regelmäßig in diesem Journal Beiträge aus dem 2011 neu aufgelegten Manual der Chirurgischen Krebstherapie bzw. aktuelle Updates der Beiträge finden.

Über Initiativen, Projekte, Preise und Fortbildungsveranstaltungen der ACO-ASSO werden wir turnusmäßig berichten.

Die *Interdisziplinäre Onkologie* erscheint 4x jährlich als Themenheft und wird jeweils eine bestimmte Tumorart als Schwerpunkt haben. Dazu laden wir jeweils einen kompetenten Gasteditor ein, der im Rahmen des Themenhefts vorgestellt wird. Das Heft dient durchaus auch als Forum, um persönliche Standpunkte zu aktuellen Themen in der Krebstherapie mit Ihnen zu diskutieren.

Die erste Ausgabe ist dem Mammarkarzinom gewidmet, als Gasteditor darf ich Ihnen **Prof. Florian Fitzal** präsentieren.

Es bleibt mir noch, Ihnen eine ansprechende Lektüre zu wünschen!

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler, MBA



Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

VORSTAND:

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. Thomas
Grünberger

Past President:

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-
Velano

President Elect:

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser

Generalsekretär:

OA Dr. Reza Asari

Kassier:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Jörg Tschmelitsch

Schriftführer:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Klaus Emmanuel

Weitere Vorstandsmitglieder:

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant
Dr. Michael Knauer, PhD, FEBS
Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Michael
Schlag
Univ.-Prof. Dr. Sebastian
Schoppmann
Ass.-Prof. Dr. Paul Sungler
PD Dr. Matthias Zitt

Schriftleitung u. PR-Medien- referent:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler
Univ.-Klinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
E-Mail:
daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

HOME PAGE:

<http://www.aco-asso.at>

FRÜHJAHRSTAGUNG 2012

Der Österreichischen Gesellschaft für
Hämatologie & Onkologie

und der Arbeitsgemeinschaft
hämato-onkologischer
Pflegepersonen in Österreich



12.–14. April 2012
Congress Graz

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. Werner Linkesch
Klinische Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz

Tagungssekretäre:

OA Univ.-Prof. Dr. Albert Wölfler, Ass. Dr. Armin Zebisch
Klinische Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz

Tagungssekretariat:

Claudia Kügerl
Klinische Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz
Tel.: (+43/316) 385-14086, Fax: (+43/316) 385-14087
E-Mail: claudia.kuegerl@klinikum-graz.at

Pflegetagung:

Oberpfleger Bernhard Glawogger MSc.
Tel.: (+43/316) 385 14910, E-Mail: bernhard.glawogger@klinikum-graz.at

Tagungsort:

Congress Graz
Sparkassenplatz 1, A-8010 Graz

Tagungsbüro/Hotelreservierung:

Mondial Congress & Events
Operngasse 20b, A-1040 Wien
Tel.: (+43/1) 588 04-0, Fax: (+43/1) 588 04-185, E-Mail: oegho2012@mondial-congress.com

Fachausstellung:

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
Freyung 6, A-1010 Wien
Tel.: (+43/1) 536 63-42 oder 32, Fax: (+43/1) 535 60 16, E-Mail: maw@media.co.at



News aus dem Vorstand der **acoasso**

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

D. Kandioler

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

■ Neuwahl des ACO-ASSO-Vorstands 2011

Anlässlich der ACO-ASSO-Generalversammlung am 6. Oktober 2011 im Rahmen der 28. Jahrestagung der ACO-ASSO wurde der Vorstand neu gewählt:

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser (Graz) ist neuer President Elect von 2011–2013 und wird die ACO-ASSO-Präsidentschaft 2013 übernehmen. Ihm folgt als Generalsekretär **OA Dr. Reza Asari** (Wien) nach.



Herr **Prim. Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner, MAS**, früherer Präsident bzw. Past President, scheidet auf eigenen Wunsch aus dem Vorstand aus. In seiner langjährigen Vorstandszugehörigkeit und besonders in den Jahren seiner Präsidentschaft hat er maßgeblich zum Gedeihen und zur Weiterentwicklung unserer Gesellschaft beigetragen. Wir danken Herrn Professor Öfner sehr herzlich für sein Engagement!



Als neues Vorstandsmitglied zieht **PD Dr. Matthias Zitt** (Innsbruck) ein. **PD Dr. Paul Sungler**, bisheriger Schriftführer und mittlerweile als Medical Director am Welcare Hospital im Dubai tätig, übergibt seine Position an **Univ.-Prof. Dr. Klaus Emmanuel** (Linz). Als unverzichtbare Stütze bei der Organisation der Jahrestagungen bleibt Herr Doz. Sungler dem Vorstand weiterhin als „kooptiertes Mitglied“ erhalten.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler, MBA
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: daniela.kandioler@meduniwien.ac.at*

Smartphone: Immer informiert
über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten
Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/aco-asso/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff
auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und
alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein
zusätzliches Programm heruntergeladen werden!





Von der abteilungsbezogenen zur organbezogenen Medizin: Brustzentren als Vorbild?

Die Therapie des Mammakarzinoms hat in den vergangenen Jahrzehnten durch den Einsatz pharmazeutisch unterstützter Studien sowie staatlich geförderter Forschungszuschüsse einen enormen Aufschwung erfahren. Hat sich das in der Statistik niedergeschlagen? Tatsächlich haben wir ca. 5000 Neuerkrankungen pro Jahr in Österreich und eine absolute Mortalität von rund 1600 pro Jahr; beides ist seit dem Jahr 2000 konstant. Natürlich ist diese Zahl im Vergleich zum Bevölkerungswachstum zu sehen. Damit ergibt sich eine minimale Reduktion der Mortalität von 21 auf 17 pro 100.000 Einwohner, wobei die Inzidenz seit dem Jahr 1993 bei 71/100.000 Einwohnern gleich geblieben ist.

Viele neue Medikamente werden besonders im metastasierten Bereich angewendet, kaum eines findet den Weg in den adjuvanten oder sogar neoadjuvanten Bereich. Dies verringert deren möglichen Effekt auf die Gesamtmortalität drastisch. Zu wenige Gelder stehen für klinisch relevante Grundlagenforschung zur Verfügung, damit können sich keine neuen möglichen Therapieformen etablieren. Tatsächlich haben wir neben dem Medikament Trastuzumab wohl kaum eine andere Substanz gleicher Effektivität herausgebracht. Die Gesundheitsausgaben in Österreich liegen mit US\$ 3700 pro Kopf über dem OECD-Schnitt (US\$ 2900). Gemessen am BIP liegt Österreich bei 10 % verglichen mit dem OECD-Schnitt von 9 %. Daher sollten wir im Vergleich zu anderen OECD-Ländern in der Mortalität besser abschneiden. Tatsächlich lagen wir im Jahr 2007 in der Mortalität mit 22 über dem OECD-Schnitt von 20/100.000 Einwohner. Zwei Fragen ergeben sich daraus für mich: Werden Milliarden von Dollar oder Euro in der Krebsbehandlung möglicherweise ineffizient eingesetzt? Reicht Geld alleine, um das Überleben zu verbessern?

Im letzteren Sinne stehen wir als Kliniker an vorderster Front. Wir sind es, die Patientinnen therapieren, wir sind es, die den medizinischen Weg einer Patientin bereiten, und wir sind es, die klinische Studien durchführen. Sollten wir dann nicht auch bei uns einen möglichen Ansatzpunkt zur Mortalitätsreduktion suchen? In diesem Zusammenhang könnte man sich die Frage stellen, ob wir richtig organisiert sind, um unserer Ressourcen/Gelder effizient aufzuteilen und damit der Forschung den richtigen Weg zu zeigen? Sind wir richtig organisiert, um voneinander so zu lernen, dass sich Synergien ergeben und die richtigen klinischen Fragen gestellt werden? Sind wir richtig organisiert, um aus den Studien für unsere Patientinnen die richtigen Schlussfolgerungen ziehen zu können?

Brustgesundheitszentren, Studiengruppen und universitäre Krankenhäuser sind seit vielen Jahren interdisziplinär zusammengesetzt. Therapien, Studien und andere Fragestellungen werden nicht mehr zwingend von einer Abteilung geleitet, sondern zunehmend von mehreren fächerübergreifenden Disziplinen angegangen. Tumor-Boards haben sich seit der Entwicklung von SOPs und Zertifizierungen etabliert, sodass die Entscheidung über medizinische Leistungen oder zukünftige Studienprojekte nicht mehr von einer Abteilung alleine getragen wird. Solche Modelle konnten zeigen, dass sie die Therapie und das Ergebnis verbessern [1]. Die flächendeckende Umsetzung solcher Modelle wird aber noch geraume Zeit in Anspruch nehmen. Und möglicherweise wird erst die Weiterentwicklung dieses Konzepts, nämlich die organbasierte Medizin, eine echte qualitative Verbesserung mit sich bringen. Das könnte bedeuten, dass es keine chirurgischen, radioonkologischen oder radiologischen Abteilungen geben wird, sondern dass Brustzentren, Viszeralzentren, Crohn-Zentren oder Reflux-Zentren in Zukunft die tragenden Säulen der Organisationsstruktur sein werden. Wir sind schon jetzt auf diesem Weg, wobei der öffentliche Sektor den privaten und geistlichen Krankenhäusern ein wenig hinterher hinkt. Insbesondere für kleinere Spitäler könnten sich hier Chancen für eine sinnvolle Zukunft ergeben, kostengünstig aber hochspezifisch zu arbeiten. Spezialisierungen sind sowohl für die Ausbildung, die arbeitenden Personen, aber auch letztendlich für die Patienten von Vorteil. Wo denken Sie wird die Qualität besser sein: In einem Spital, in dem 50–100 Pankreaskarzinome im Jahr operiert werden oder einem mit 3?

Die Brustzentren zeigen den Weg auf und das Gesundheitssystem in Österreich sollte folgen. In diesem Szenario drängt sich auch die Frage auf, welchen Namen die behandelnden Ärzte bekommen werden. Facharzt für Brusterkrankung? Facharzt für Darmerkrankung? Welche medizinischen Leistungen werden sie erbringen? Wird ein Arzt sowohl radiologische Diagnosen, chirurgische als auch Strahlentherapien durchführen? Die Zukunft wird es zeigen – es wäre schön, wenn Österreich im öffentlichen Sektor hier eine Vorreiterrolle übernehmen könnte.

Literatur:

1. Peltoniemi P, Peltola M, Hakulinen T, et al. The effect of hospital volume on the outcome of breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1684–90.

Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal

Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Gasteditor des Themenhefts „Mammakarzinom“

Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

C. de Vries¹, R. Bartsch²

■ Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Oft liegt bereits in frühen Erkrankungsstadien eine systemische Beteiligung in Form von Mikrometastasen vor, ein zuverlässiger Nachweis solcher minimaler Absiedlungen ist derzeit jedoch nicht möglich. Letztlich hat die adjuvante Therapie das Ziel, Mikrometastasen zu eradizieren und dadurch ein systemisches Rezidiv zu verhindern. Eine Metaanalyse aller weltweit in Studien behandelten Frauen zeigte, dass die postoperative systemische Chemo- und/oder Hormontherapie das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben signifikant verbessert [1].

Seit den frühen 1980er-Jahren wird die systemische Behandlung als initialer Therapieansatz („primär“, „präoperativ“, „neoadjuvant“) bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen, exulzerierten oder inflammatorischen Mammakarzinomen angewendet und ist mittlerweile als Goldstandard etabliert (Evidenzgrad 1b). Inzwischen wird auch beim operablen Mammakarzinom immer häufiger eine präoperative Therapie durchgeführt, sofern das Ziel eine Reduktion der Tumorgroße darstellt, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. Dabei konnte das amerikanische „National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project“ (NSABP) die prinzipielle Gleichwertigkeit eines adjuvanten und neoadjuvanten Ansatzes etablieren [2].

Kandidaten für eine präoperative Therapie

Entsprechend den derzeitigen Empfehlungen werden die folgenden Patienten als Kandidaten für eine neoadjuvante Therapie angesehen: Patienten, bei denen eine primäre brusterhaltende Therapie nicht möglich erscheint, oder deren kosmetische Resultate einer Brusterhaltung wahrscheinlich nicht befriedigen werden, sowie Patientinnen, deren Tumoren typische prädiktive Marker aufweisen, die auf ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie schließen lassen (niedrige oder fehlende Hormonrezeptorexpression, hohes Grading, hohe Proliferationsrate, nicht-lobuläre Histologie) (Evidenzgrad 4) [3, 4], wobei die letztere Gruppe bei primärer möglicher Brusterhaltung optimal in Studien behandelt werden sollte.

Ziel der neoadjuvanten Therapie

Durch die Verabreichung einer präoperativen Therapie soll eine Reduktion des Tumolvolumens gewährleistet werden, wodurch bei einem primär inoperablen Karzinom eine sekundäre Operabilität erzielt werden kann. Bei operablen Tumoren ist es möglich, die Rate an brusterhaltenden Operationen zu erhöhen [5] und das kosmetische Ergebnis für die Patientin zu verbessern (Evidenzgrad 1a).

Ein großes Ziel der neoadjuvanten Therapie stellt jedoch das Erreichen einer pathologisch kompletten Remission (pCR) dar, da sich gezeigt hat, dass eine pCR das Gesamtüberleben der Patientinnen verbessert. Die am häufigsten verwendete Definition einer pCR lautet: Abwesenheit von invasivem Tumor in Brust und Axilla im Operationspräparat [6].

Die Effektivität der präoperativen systemischen Therapie ist durch die Beobachtung des Primärtumors unmittelbar verfolgbar.

Das Risiko einer Tumorprogression unter neoadjuvanter Behandlung liegt < 3 %, jedoch sollte solch ein Ereignis nicht als verpasste Gelegenheit für eine kurative Resektion angesehen werden, sondern vielmehr als Marker für einen aggressiven und potenziell therapierefraktären Tumor.

Initiales Staging und Verlaufskontrollen

Einem neoadjuvanten Therapieansatz muss stets eine Biopsie zur Diagnosesicherung vorausgehen, anhand derer der histologische Subtyp (invasiv, duktal oder lobulär), das Grading, der Hormonrezeptorstatus, der Her2-Status sowie die Ki-67-Expression (und gegebenenfalls der p53-Status) ermittelt werden. Diese Variablen können als prädiktive Marker Verwendung finden, auch können sie bei der Wahl der zu applizierenden Medikamente helfen.

Zunehmend erfolgt die Einteilung des Mammakarzinoms nach molekularbiologischen Kriterien mittels Genexpressionsanalysen in unterschiedliche Subtypen. In der klinischen Praxis wird dabei jedoch im Allgemeinen auf eine Näherung mittels Immunhistochemie (IHC) und In-situ-Fluoreszenz-Hybridisierung (FISH) zurückgegriffen [7]. Die Auswahl der Therapie (sowohl prä- als auch postoperativ) wird von diesen biologischen Subtypen stark beeinflusst, da etwa hochgradig hormonabhängige im Gegensatz zu 3-fach negativen Tumoren keine optimalen Kandidaten für eine neoadjuvante Chemotherapie darstellen (Evidenzgrad 3).

Zum Staging vor neoadjuvanter Therapie gehören Mammographie und Sonographie beider Brüste und der axillären Lymphknoten. Falls die Tumorausdehnung mittels Mammographie nicht exakt ermittelbar ist, sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT) beider Mammæ durchgeführt werden. Die Methode, die sich bei der einzelnen Patientin als die aussagekräftigste herausgestellt hat, soll für weitere Staginguntersuchungen im Therapieverlauf herangezogen werden. Im Rahmen des Stagings werden weiters ein Thoraxröntgen in 2 Ebenen und eine Oberbauchsonographie empfohlen. Auch wenn umstritten, erfolgt häufig ein Ganzkörperknochenscan zum Ausschluss ossärer Sekundaria. Dies kann zahlreiche Röntgen- oder MRT-Kontrollen aufgrund unklarer Scan-Befunde nach sich ziehen. Heute wird die präoperative Diagnostik zumeist mit Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens durchgeführt, auch wenn prospektive

Aus der ¹Internen Abteilung, KH Dornbirn, und der ²Klinischen Abteilung für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Catharina de Vries, Interne Abteilung, KH Dornbirn, A-6850 Dornbirn, Lustenauerstraße 4; E-Mail: interne@dornbirn.at

Daten letztlich fehlen, die eine solche Vorgehensweise unterstützen.

Nach jedem 2.–3. Therapiezyklus sollte mittels der initial aussagekräftigsten Methode (MG plus Sonographie, MRT-Mammographie) ein Restaging erfolgen, einerseits um das Ansprechen zu evaluieren, andererseits um bei einer eventuellen Tumormprogression möglichst rasch das weitere Vorgehen definieren zu können.

Bei Patientinnen mit gutem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie kann zumeist eine brusterhaltende Operation durchgeführt werden, wobei eine vorangehende Multizentrität eine Kontraindikation für eine brusterhaltende Operation sein sollte. Die postoperative Therapie ist vom Her2- und Hormonrezeptorstatus abhängig und besteht entweder aus einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab und/oder aus einer endokrinen Therapie. Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter zytostatischer Behandlung mit so genannten nicht-kreuzresistenten Medikamenten ist umstritten und wird derzeit nicht von prospektiv randomisierten Daten unterstützt (siehe dazu unten). Bei brusterhaltender Operation werden die Patientinnen noch einer Bestrahlung der Brust sowie gegebenenfalls der Axilla unterzogen.

■ Entwicklung der neoadjuvanten systemischen Therapie

Ein grundlegendes Protokoll, die Studie B-18 der NSABP, verglich prospektiv randomisiert eine präoperative mit einer postoperativen systemischen Therapie [2, 5]. Wichtig war anfänglich die Fragestellung, ob die neoadjuvante Therapie durch Verzögerung der Operation für die Patientinnen keinen Nachteil mit sich bringen würde. Die Hälfte der 1523 Brustkrebspatientinnen mit primär operablen Tumoren erhielt 4 Zyklen Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) präoperativ, die andere Hälfte wurde postoperativ behandelt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Gruppe in Bezug auf rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die Rate an brusterhaltenden Operationen war jedoch in der präoperativen Gruppe größer (68 vs. 60 %). Darüber hinaus fand sich bei Patientinnen, die durch die präoperative Chemotherapie eine pCR erreicht hatten, ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber jenen Patientinnen, die nach neoadjuvanter Therapie keine pathologische Remission erreicht hatten ($p < 0,001$).

Aufgrund dieses Ergebnisses entwickelte sich das Erreichen einer pCR zu einem der wichtigsten Ziele einer neoadjuvanten Therapie und viele der folgenden Studien setzten sich mit der Frage auseinander, wie die pCR-Rate gesteigert werden könnte.

Substanzwahl

Zur präoperativen Chemotherapie wurden anfänglich überwiegend anthrazyklinbasierte Kombinationsschemata eingesetzt. Diese zeigten klinische Ansprechraten von 50–80 % bei einer pCR-Rate von bis zu 13 %. Durch die Kombination von Anthrazyklinen mit Taxanen konnte die Ansprechraten auf

> 80 % bei einer pCR-Rate von > 15 % gesteigert werden [3, 8, 9]. Auch die Rate an brusterhaltenden Operationen konnte durch diese Kombinationstherapien von 48 % auf 67 % verbessert werden [8–10].

Alternativ erscheint auch eine sequenzielle Verabreichung von Anthrazyklinen und Taxanen sinnvoll [3, 11]. In der bislang größten neoadjuvanten Studie, NSABP B-27, wurde der letztere Ansatz gewählt. 2411 Patienten wurden in eine von 3 Gruppen randomisiert: 4 Zyklen AC präoperativ; AC × 4 gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel neoadjuvant; AC × 4, danach Operation, gefolgt von Docetaxel × 4 als adjuvante Therapie. In dieser Studie wurde durch die zusätzliche neoadjuvante Verabreichung von Docetaxel die Rate an Lokalrezidiven als Ort des ersten Rezidivs signifikant reduziert ($p = 0,0034$). Auch war die pCR-Rate in der Gruppe, die auch ein Taxan neoadjuvant erhalten hatte, doppelt so hoch im Vergleich zu den Patientinnen, die präoperativ lediglich mit AC behandelt wurden. Neuerlich war das Erreichen einer pCR ein unabhängiger signifikanter Prädiktor für ein verbessertes Gesamtüberleben (HR = 0,33; 95 %-CI: 0,23–0,47; $p < 0,0001$) [11]. Unterschiedliche Regimes – sequenzielle oder konkomitante Verabreichung von Anthrazyklinen und Taxanen – sowie unterschiedliche Einschlusskriterien erlauben derzeit keine Einschätzung, welche die optimale neoadjuvante Behandlungsstrategie darstellt. Nach allgemeiner Einschätzung sollte eine neoadjuvante Therapie zumindest 6 Behandlungszyklen mit Anthrazyklinen und Taxanen in Sequenz oder Kombination enthalten (Evidenzgrad 4).

Die additive präoperative Gabe von Trastuzumab bei Her2-Überexpression zur Standardchemotherapie zeigte in einer Studie von Buzdar et al. [12] einen signifikanten Unterschied zugunsten der Trastuzumab-Gruppe (pCR 65,2 vs. 26 %), sodass die Studie nach 42 der geplanten 164 Patientinnen entsprechend dem Studiendesign abgebrochen werden musste. Die begleitende Gabe eines Anthrazyklins mit Trastuzumab ist aufgrund der potenziellen Kardiotoxizität jedoch als problematisch anzusehen und sollte außerhalb klinischer Studien nur bei Patienten mit geringem Risiko für kardiale Nebenwirkungen unter enger Beobachtung angewendet werden. Insgesamt scheint die gemeinsame Gabe von Epirubicin mit Trastuzumab im neoadjuvanten Setting kardial relativ gut verträglich, wie in der „GeparQuattro-Studie“ der „German Breast Group“ (GBG) sowie im „MD Anderson Trial“ bewiesen werden konnte [13].

Eine endokrine präoperative Therapie sollte nur Patientinnen angeboten werden, die keine brusterhaltende Operation erhalten können, keine Kandidaten für eine zytotoxische neoadjuvante oder adjuvante Therapie sind und bei denen die prädiktiven Faktoren für einen Einsatz einer endokrinen Therapie sprechen (Östrogen- und Progesteronrezeptor hochgradig positiv, Her2-negativ, niedriges Grading, invasiv lobuläres Karzinom, niedrige Ki67-Expression). Diese neoadjuvante Therapie sollte mit einem Aromatasehemmer der 3. Generation durchgeführt werden [3] (Evidenzgrad 1b).

Zyklusanzahl

Eine präoperative endokrine Therapie sollte über 6 Monate verabreicht werden [14] (Evidenzgrad 4).

Im Gegensatz dazu ist die Anzahl der präoperativ zu verabreichenden Zyklen gut untersucht. Steger et al. [10] demonstrieren im Rahmen der Studie 14 der „Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group“ (ABCSG), dass 6 vs. 3 Zyklen einer neoadjuvanten Therapie bestehend aus Epirubicin und Docetaxel sowohl die pCR-Rate (27 vs. 11 %) als auch die Brusterhaltungsrate (104 vs. 93 %) erhöhen können. In anderen Protokollen wurde ein halbes Jahr lang eine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht. So konnten in NSABP-28 durch präoperative Verabreichung eines Taxans mit entsprechender Verdoppelung der Zykluszahl ($4 \times AC$ vs. $4 \times AC$ gefolgt von Docetaxel) die pCR-Raten signifikant gesteigert werden [11]. Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, dass eine neoadjuvante Therapie 6–8 Zyklen beinhalten sollte (Evidenzgrad 1a) – ein direkter Vergleich zwischen 6 und 8 Zyklen ist gegenwärtig nicht möglich.

■ Histologischer Subtyp: Lobuläre und duktale Karzinome

Fraglos ist das Erreichen einer pCR wichtig, denn wenn die neoadjuvante Therapie den Tumor zu zerstören vermag, erscheint dies prognostisch günstig. Andererseits gehen hohe pCR-Raten nicht immer mit besseren Krankheitsverläufen einher. So finden sich bei „basal-like“ oder 3-fach negativen Tumoren signifikant höhere pCR-Raten als bei nicht-3-fach negativen Tumoren, die Rückfallraten sind aber bei 3-fach negativen Tumoren in der Gesamtpopulation signifikant höher und die Überlebenszeiten signifikant kürzer [15].

Die Prognose hormonrezeptorpositiver Tumoren wiederum ist signifikant günstiger als die Prognose hormonrezeptornegativer Tumoren, obgleich die pCR-Raten bei rezeptornegativen Tumoren um etwa das 4-Fache höher liegen [16]. Gleiches scheint auch für invasiv lobuläre im Vergleich zu invasiv duktalem Karzinomen zu gelten. Die pCR-Raten sind nach Chemotherapie bei ersteren Tumoren zwar signifikant niedriger, dennoch scheinen die Ergebnisse in Bezug auf rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu invasiv duktalem Karzinomen günstiger (Evidenzgrad 4) [17]. Dies soll nochmals darauf hinweisen, dass in die Entscheidung zur Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nicht nur Tumorgöße und primäre bzw. sekundäre brusterhaltende Therapie, sondern auch die im adjuvanten Setting üblichen tumorbiologischen Faktoren einfließen sollten. Daten der Medizinischen Universität Wien (MUW) zeigen, dass aber auch lobuläre Karzinome von einer neoadjuvanten Therapie profitieren können, sollten die Patientinnen primär mastektomiert werden müssen, da auch hier die Brusterhaltungsrate erhöht werden konnte (nicht publizierte Daten der MUW, persönliche Kommunikation F. Fitzal und O. Riedl).

■ Erhöhte Rate an Lokalrezidiven?

Eine Metaanalyse von 9 randomisierten Studien zeigte, dass eine neoadjuvante im Vergleich zu einer postoperativen Chemotherapie mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert sein könnte [18]. Dabei ist auffällig, dass dieses Ergebnis durch 3 Studien hervorgerufen wird, in denen signifikant mehr Patienten im neoadjuvanten Arm lediglich bestrahlt und nicht operativ behandelt wur-

den. Diesbezüglich waren die Tests auf Interaktion signifikant, was auf die Heterogenität zwischen den einzelnen Protokollen verweist.

Wenn diese Studien nicht berücksichtigt wurden, zeigte sich keine signifikante Risikoerhöhung mehr [19] (Evidenzgrad 1a). Auch beinhalten die eingeschlossenen Studien keine taxanhaltigen Regimes, sodass gefragt werden muss, ob das Ergebnis dieser Metaanalyse auch für die Taxan-Ära bei optimaler Lokaltherapie gültig ist (im Kapitel über die operative Therapie wird dieser Aspekt weiter beleuchtet). Es kann daher nur angenommen werden, dass bei suboptimaler Lokaltherapie nach neoadjuvanter Therapie das Lokalrezidivrisiko signifikant erhöht ist (Evidenzgrad 1a).

■ Vorgehen bei unzureichendem Ansprechen auf neoadjuvante Therapie

Unklar bleibt die Situation, wie bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie verfahren werden sollte. Prinzipiell bestehen 2 Möglichkeiten: sofortige Operation oder der Wechsel auf ein nicht-kreuzresistentes Regime. Eine österreichische Arbeitsgruppe konnte in einer 1-armigen prospektiven Beobachtungsstudie aufzeigen, dass ein Wechsel von Epirubicin/Docetaxel auf CMF bei fehlendem initialem Response wirksam sein kann [20].

Die Ergebnisse der randomisierten GeparTrio-Studie gehen jedoch in eine andere Richtung: Bei Patienten, die auf TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) kein Ansprechen gezeigt hatten, führte ein Therapiewechsel auf Capecitabin/Vinorelbin nicht zu einer gesteigerten CR-Rate im Vergleich zu einer Fortsetzung der Behandlung mit dem initialen Regime [21]. Anhand dieser Daten muss also festgehalten werden, dass ein Therapiewechsel bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie nur in Einzelfällen zulässig erscheint. Falls ein solches Vorgehen gewählt wird, sollte CMF verwendet werden (Evidenzgrad 3).

■ Adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Behandlung?

Ungeklärt ist auch die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer zytostatischer Behandlung. Aus dem palliativen Setting wurde das Konzept der sequenziellen Verabreichung von nicht-kreuzresistenten Regimes übernommen. Die potenzielle Bedeutung der Nicht-Kreuzresistenz wird durch eine Studie des M. D. Anderson Cancer Center unterstrichen: Patienten, die auf neoadjuvantes VACP (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) nur mäßig angesprochen hatten, wurden postoperativ zu einer Fortsetzung von VACP oder zu einem Wechsel auf VbMF (Vinblastin, Methotrexat, 5-Fluorouracil [FU]) randomisiert. Dabei konnte für letztere Gruppe ein Vorteil in Bezug auf das erkrankungsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nachgewiesen werden [22].

Problematisch erscheint in diesem Protokoll die Verwendung von veralteten Chemotherapie-Regimes, sodass eine uneingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf moderne Schemata angezweifelt werden muss.

In diese Richtung weisen auch Daten einer österreichischen Analyse: Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie eine postoperative Chemotherapie erhalten hatten, wiesen keinen Benefit durch diese verlängerte adjuvante Behandlung auf [23]. Dies wird auch durch die im letzten Abschnitt zitierte GeparTrio-Studie weiter unterstrichen [21]. Bei mäßigem Ansprechen auf eine moderne, taxanhaltige neoadjuvante Therapie kann also die generelle Durchführung einer adjuvanten nicht-kreuzresistenten Chemotherapie nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 4).

■ Empfehlungen

Eine neoadjuvante systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen angesehen (Evidenzgrad 1b).

Die neoadjuvante Chemotherapie stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, bei denen eine Indikation für eine Mastektomie vorliegt, die aber eine brusterhaltende Operation wünschen (Evidenzgrad 1b).

Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten (Evidenzgrad 2b).

Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn dadurch eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann (Evidenzgrad 3). Eine MR sollte vor jeder OP durchgeführt werden, primäre multizentrische Karzinome sollten auch nach einer neoadjuvanten Therapie ablationiert werden (es stellt sich die Frage, ob diese nicht von der neoadjuvanten Therapie ausgeschlossen werden sollen).

Eine primäre Hormontherapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor dar, bei denen eine primäre Operation kontraindiziert ist oder falls eine primäre Operation abgelehnt wird (Evidenzgrad 4).

Lobuläre Mammakarzinome sind mit einem schlechten Ansprechen auf präoperative Therapie vergesellschaftet, dies führt jedoch zu keiner Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Darum sollten Patientinnen mit lobulären Karzinomen nur bei klarer Indikationsstellung (Notwendigkeit der primären Mastektomie) präoperativ behandelt werden. Prospektiv randomisierte Studien sind jedoch ausständig (Evidenzgrad 2b).

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie kann ein Wechsel des Therapieregimes nicht generell empfohlen werden und die Mastektomie ist die chirurgische Therapie der ersten Wahl (Evidenzgrad 1b).

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie mit einem modernen Regime kann eine adjuvante Chemotherapie nicht generell empfohlen werden (Evidenzgrad 4).

■ Zusammenfassung

Die neoadjuvante Behandlung des Mammakarzinoms ist eine therapeutische Standardoption. Während sie bei primär in-

operablen oder inflammatorischen Tumoren seit Längerem etabliert ist, kann sie heute prinzipiell bei allen Patientinnen angedacht werden, die auch als Kandidatinnen für eine postoperative Behandlung angesehen werden. Neoadjuvante Therapieprotokolle sollten ein Anthrazyklin sowie ein Taxan enthalten, wobei sowohl sequenzielle als auch konkomitante Schemata möglich sind. Die Dauer der Therapie sollte 4–6 Monate betragen. Bei Her2-positiven Tumoren sollte zur Steigerung der pCR-Rate Trastuzumab zusätzlich zu einer konventionellen Chemotherapie verabreicht werden.

Literatur:

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
2. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on locoregional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483–93.
3. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 1927–34.
4. Wenzel C, Bartsch R, Hussian D, et al. Invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epidoxorubicin and docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104: 109–14.
5. 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* 2001; 90: 96–102.
6. Knauer M, Devries A, Wenzel E, et al. Standardization of pathologic complete response rates in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 395–6.
7. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–6.
8. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3 (Suppl 2): S69–S74.
9. Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, et al. Combined analysis of two phase II trials in patients with primary and advanced breast cancer with epidoxorubicin and docetaxel + granulocyte colony stimulating factor. *Anti-cancer Drugs* 2002; 13: 67–74.
10. Steger GG, Galid A, Gnant M, et al.; ABCSG-14. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2012–8.
11. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 1999; 24: 2019–27.
12. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676–85.
13. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228–33.
14. Domont J, Namer M, Khayat D, et al. Is there an optimal duration of neoadjuvant letrozole therapy? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Suppl): S75.
15. Mersin H, Yildirim E, Berberoglu U, et al. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *Breast* 2008; 17: 341–6.
16. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: What progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 2005; 23: 1760–75.
17. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 41–8.
18. 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.
19. Miesog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1189–200.
20. Wenzel C, Locker GJ, Bartsch R, et al. Preoperative second-line chemotherapy induces objective responses in primary breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 48–52.
21. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, et al.; German Breast Group. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the Gepar-TRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16: 56–63.
22. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2007; 22: 2294–302.
23. Knauer M, Haid A, Schneider Y, et al. Adjuvant extension of chemotherapy after neoadjuvant therapy may not improve outcome in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 798–804.

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 Axilladissektion 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“ (ABCSG) 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].

Tumorgröße

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 Aufsplintern 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 aufgesplinterter 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 beinhalten 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 adjuvanter 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 Tumorstadium 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, Belkacemi 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, Jagsi R, 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, Zurrida 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 retraction assessment 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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite:

Letrozol ratiopharm 2,5 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol. **Sonstige Bestandteile:** Jede Filmtablette enthält 60,42 mg Lactose und 0,02 mg Tartrazin-Aluminiumlack (E 102). **Anwendungsgebiete:** Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormon-Rezeptor-positivem Mammakarzinom im Frühstadium. Erweiterte adjuvante Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms im Frühstadium bei postmenopausalen Frauen, die zuvor über 5 Jahre eine adjuvante Standardtherapie mit Tamoxifen erhalten haben. First-line-Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem fortgeschrittenen Mammakarzinom. Fortgeschrittenes Mammakarzinom bei Frauen mit natürlichem oder künstlich induziertem postmenopausalen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung, die früher mit Anti-Östrogenen behandelt wurden. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Prämenopausaler Hormonstatus; Schwangerschaft; Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel – Hormon-antagonisten und verwandte Mittel – Enzym-Inhibitoren. ATC-Code: L02BG04. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Stärke (Mais), Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Filmüberzug: Opadry II 85F32723 Gelb, bestehend aus: Eisenoxid, gelb (E 172), Macrogol 3350, Titandioxid (E 171), Talkum, Indigotin 1-Aluminiumlack (E 132), Poly-(Vinylalkohol), Tartrazin-Aluminiumlack (E 102). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen. Packungsgrößen: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 und 100 Filmtabletten; Klinikpackung zu 50 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 06/2011. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Arbeitsgruppe Mammakarzinom der ACO-ASSO

Die chirurgische Therapie des Mammakarzinoms hat in Österreich eine lange Tradition. Schon 1954, lange vor Veronesi und Fisher, konnte Demmer seine Überlegungen zur brusterhaltenden Chirurgie publizieren [1]. Erst darauf tauchen in der Geschichte Namen wie Keynes (1887–1982, London) auf, der über brusterhaltende Operationen mit anschließender Strahlentherapie berichtete [2], welche er aber schon seit 1927 durchführte. Lange vor den prospektiven Studien von Veronesi und Fisher stellten auch andere europäische Arbeitsgruppen ihre retrospektiven Ergebnisse mit > 1000 Frauen 1972 bei einem Symposium in Strassburg vor [3]. Damit steht fest, dass der europäische Raum, ja sogar Österreich, und hier besonders die Chirurgie, einen wesentlichen Beitrag zur Therapie des Mammakarzinoms geleistet hat.

■ Derzeitiger Leiter

Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal

■ Geschichte

Um die Tradition fortzuführen und das umfassende Wissen weiterzugeben, sind Gesellschaften und Arbeitsgruppen ein wichtiges Werkzeug. Die Arbeitsgemeinschaft chirurgischer Onkologen (ACO-ASSO) wurde am 28.01.1983 in Wien von **Univ.-Prof. Dr. Wolf Fasching, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Steindorfer** und **Dr. Diether Manfreda** gegründet. Im gleichen Jahr wurde Diether Manfreda zum ersten Arbeitsgruppenleiter für das Mammakarzinom ernannt. Damit soll die chirurgische Tradition in Bezug auf das Mammakarzinom weiter hochgehalten werden. Seit dieser Zeit hatte die ACO-ASSO regelmäßige Sitzungen, alle namhaften Mammakarzinomspezialisten waren und sind Mitglieder dieser Gesellschaft.

■ Mitglieder

Insgesamt sind in der Arbeitsgruppe Mammakarzinom 230 der 556 ACO-ASSO-Mitglieder eingetragen. Darunter sind 80 % Chirurgen, 5 % Onkologen und 5 % Pathologen. Der Rest teilt sich auf Strahlentherapeuten, Radiologen und anderen Fachdisziplinen auf.

■ Jahrestagungen

Insgesamt gab es schon einige ACO-ASSO-Jahrestagungen mit dem Schwerpunkt Mammakarzinom. Dem Autor erinnert sich die Gemeinsame Tagung mit der Österreichischen Gesellschaft für Senologie im Jahr 2002 unter **Gnant/Dadak** und natürlich die Gemeinschaftstagung 2010 unter **Fitzal/Helbich**. Zwei Höhepunkte der vergangenen Tagung waren für mich das interdisziplinäre Panel zum Thema „Lokale Therapie beim Mammakarzinom“, dessen Ergebnisse zur Publikation in der Fachzeitschrift *Breast Care* eingereicht wurden, und die karitative Tombola, bei der € 7000 für den Sterntalerhof gesammelt werden konnten.

■ Service

Für Mitglieder der Arbeitsgruppe bieten wir derzeit regelmäßige Literaturrecherchen, welche den Mitgliedern per E-Mail zugesendet werden. Auf der Homepage werden den Mitgliedern wissenschaftliche und klinische Informationen zur Verfügung gestellt und ein kleiner Kongresskalender soll allen helfen, sich für die kommenden Kongresse vorzubereiten.

■ Veranstaltungen

Wir veranstalten regelmäßige Operationskurse in Wien zum Thema Onkoplastik. Der nächste große Kurs findet gemeinsam mit der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie an der Medizinischen Universität in Wien am 20. März 2012 einen Tag vor dem EBCC (ebenfalls in Wien) statt. Am selben Tag wird es von unserer Arbeitsgruppe und der Österreichischen Gesellschaft für Senologie angeführt ein DACH- (Deutschland, Österreich, Schweiz-) Panel zum Thema Axilladisektion geben.

■ Meine Ziele für die Arbeitsgruppe

Als Ziel der Arbeitsgruppe sehe ich die Zusammenführung aller Disziplinen, welche sich mit dem Thema Mammakarzinom beschäftigen. Die Arbeitsgruppe innerhalb der ACO-ASSO soll den Kollegen als Plattform für einen interdisziplinären Gedankenaustausch dienen.

Literatur:

1. Demmer F. [Radical and sub-radical surgery in breast cancer]. *Krebsarzt* 1954; 9: 65–82.

2. Keynes G. Breast cancer: a case for conservation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1392.

3. Thomsen K. [Possibilities and limits of breast conserving therapy of carcinoma]. *Arch Gynakol* 1975; 219: 99–105.

Korrespondenzadresse:

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

Vorstellung der Arbeitsgruppenleiter der ACO-ASSO

■ Ao. Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal, FEBS (Oncology), Leiter der AG Mammakarzinom



Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal

Ausbildung

1998 Promotion an der Universität Wien zum Doktor der gesamten Heilkunde. 2006 Facharzt Diplom für Allgemeinchirurgie, Habilitation für das Fach Chirurgie und a.o. Univ.-Prof. für Chirurgie (Medizinische Universität Wien [MUW]). 2009 European Board for Surgical Qualification: Fellow European Board of Surgery.

Klinische Position

Seit 2008 Arbeitsgruppenleiter für der AG Mammakarzinom der ACO-ASSO. Seit 2009 Oberarzt und Univ.-Prof. für Chirurgie, Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien.

Wissenschaft

- Impact Factor: 200
- Publikationen: 60
- Principal Investigator: 3 laufende prospektive Studien (ABCSG 28, iTOP, SCRAP), Leiter des ABCSG-33-Registers

Preise (Auszug)

Young Investigator Award der Society of Wound Repair Regeneration (2002), Young Investigator Award der European Shock Society (2005), Forschungsförderungspreis für Senologie der ÖGS (2005 und 2009), Researcher of the Month der Medizinischen Universität Wien (2007), Wissenschaftspreis der Stadt Wien (2011).

Mitgliedschaften (Auszug)

- Österreichische Gesellschaft für Chirurgie (ÖGC) (2002)
- Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) (2005)
- Österreichische Gesellschaft für Senologie (ÖGS) (2005)
- Europäische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ESSO) (2006)
- Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) (2009)

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler
Univ.-Klinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/acoasso

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Demczuk Faidrucker Ges.m.b.H.
A-3002 Purkersdorf
Wintergasse 52

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.

in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Buchbesprechung

■ **Oncoplastic Breast Surgery. A Guide to Clinical Practice**

F. Fitzal, P. Schrenk (eds.), Springer-Verlag, Wien-New York, 2010, kartoniert, 200 S., ISBN 978-3-211-99316-3, EUR [A] 256,75

Onkoplastische Operationstechniken an der Brustdrüse verstehen sich als eine Zusammenführung ästhetischer und onkologischer Operationsprinzipien: „eine Unterstützung der in sano Resektion eines bösartigen Tumors mit sofortigem Volumenersatz und Wiederherstellung einer natürlichen Brustgröße und -form“ (W. Audritsch).

Nach allgemeinem Konsens sollten diese Operationstechniken bei notwendiger Resektion von > 25 % des Brustvolumens zur Anwendung kommen.

Das 2010 erschienene und auch digital erhältliche Werk wurde unter Federführung von Florian Fitzal und Peter Schrenk, 2 renommierten und anerkannten Chirurgen, und weiteren 28 Experten auf den Gebieten der Chirurgischen Onkologie, Gynäkologie und Plastischen Chirurgie aus dem In- und Ausland verfasst. In 29 Kapiteln und anhand von > 400 qualifizierten Photos und anschaulichen Illustrationen von B. Ammerer wird das gesamte Gebiet der aktuellen und zeitgemäßen chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms kompetent dargestellt.

Beginnend mit einer übersichtlichen Darstellung der Anatomie der Brustdrüse erfolgt die Beschreibung der Standardprinzipien der Behandlung des Mammakarzinoms und die Definition onkoplastischen Operierens. Von relativ einfachen chirurgisch-onkoplastischen Techniken über anspruchsvolle rekonstruktive Maßnahmen nach partieller und totaler Mastektomie bis zum Lipofilling und der Nipple-Areola-Wiederherstellung werden Schritt für Schritt in einer klaren, einheitlichen und konsequenten Gliederung jedes Abschnittes das Konzept, die Indikationen und Kontraindikationen, die präoperative Planung mit Anzeichnung der Schnittführungen, die schrittweise Durchführung mit abschließenden Tipps und Tricks und möglichen postoperativen Komplikationen abgehandelt. Die jeden Abschnitt abschließende Liste der jeweili-

gen hochwertigen Literatur mag zum vertiefenden Studium zusätzlich beitragen.

Wertvolles zur Arbeit im klinischen Alltag von Radiologen trägt auch das Kapitel über radiologische Befunde nach onkoplastischen Eingriffen bei und vermag sicherlich mancher Patientin einen Rezidivverdacht und biopsische Abklärungen ersparen.

Mit onkoplastisch-chirurgischen Verfahren lassen sich Tumoren nachweislich mit breiterem Sicherheitsabstand und folglich niedrigerer Lokalrezidivrate entfernen. Die dafür wichtige, von den Autoren empfohlene und offensichtlich machbare intraoperative Gefrierschnittuntersuchung wird leider nicht von allen Pathologen mitgetragen.

Das ursprüngliche Ziel onkoplastischer Chirurgie ist die möglichst hohe Rate an brusterhaltenden und wiederherstellenden Operationen mit einem sehr guten und für die Betroffenen zufriedenstellenden Ergebnis. Zur nicht selten unterschiedlichen subjektiven Beurteilung des operativen Resultats von Patientin und Chirurg erhält der Leser und selbstkritische Operateur auch Hinweise auf vorhandene, in der Praxis bereits erprobte Computerprogramme zur objektiven Bewertung, wie das „Breast Analysing Tool“ (BAT) und das „BCCT.core“ (Breast Cancer Conservative Treatment Cosmetic Results).

Hervorzuheben und zu würdigen sind die im Buch zum Ausdruck kommende, praktizierte und unverzichtbare interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Aufgrund der frühzeitigen Diagnose vieler Mammakarzinome sind brusterhaltende Operationen in einem hohen Maße möglich, unter Anwendung onkoplastischer Verfahren bei bis zu 90 % aller Patientinnen. Um diesem Ziel näher zu kommen, leistet dieses sehr verständlich geschriebene und anschaulich bebilderte Werk große Dienste. Zusammen mit den von den Autoren angebotenen Kursen und Hospitationen stellt es wirklich einen „Guide“ zur eigenständigen praktischen Durchführung dar. Ein Buch, das in keiner Bibliothek eines in der Senologie Tätigen (Chirurgen, Gynäkologen, Plastischen Chirurgen, Radiologen, Pathologen, Strahlentherapeuten) fehlen sollte.

Anton Haid, Feldkirch

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 29:

Zoladex Depot 3,6 mg - Implantat. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Zoladex Depot 3,6 mg - Implantat enthält: 3,8 mg Goserelinazetat entsprechend 3,6 mg Goserelin. **Sonstige Bestandteile:** Milchsäure/Glykolsäure Copolymer. **Anwendungsgebiete:** – Hormonabhängiges Prostatakarzinom. – Fortgeschrittenes Mammakarzinom bei Frauen vor der Menopause. – Adjuvante Therapie des frühen, für eine Hormonbehandlung geeigneten Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen, in Kombination mit Chemotherapie und Tamoxifen. Ergebnisse von klinischen Studien belegen übereinstimmend, dass die Kombination von Zoladex mit Tamoxifen eine höhere Wirksamkeit besitzt als Zoladex allein. – Präoperative Therapie uteriner Myome. Der Einsatz von Zoladex im Rahmen der Behandlung von Uterusmyomen dient vornehmlich einer Verkleinerung des Myoms, hervorgerufen durch den Hormonentzug, wodurch die Operationsvoraussetzungen günstig beeinflusst werden. – Präoperative Behandlung vor Endometriumresektion. – Endometriose: Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. Goserelin darf dabei nur bei Frauen über 18 Jahren und nicht länger als 6 Monate angewendet werden. – Assistierte Reproduktion: Hypophysäre Down-Regulation zur Vorbereitung für die kontrollierte ovarielle Stimulation (Superovulation). **Gegenanzeigen:** – Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Präparates. – Schwangerschaft und Stillzeit. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** Mai 2011. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**

Mammakarzinom – State of the Art: Kongressbericht zur Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaften für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) und Senologie (ÖGS)

St. Wolfgang, 5.–8. Oktober 2011

M. Knauer

Die gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaften für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) und Senologie (ÖGS) fand von 5.–8. Oktober im idyllischen St. Wolfgang am Wolfgangsee statt. Das Thema „Mammakarzinom – State of the Art“ wurde von den Veranstaltern bewusst gewählt, um nicht nur die neuesten Entwicklungen rund um die Themen Lokaltherapie, systemische Therapien und Pathologie des Mammakarzinoms darzustellen, sondern auch den aktuellen Stand des Wissens kompakt und informativ zu präsentieren. Highlights aus wissenschaftlicher Sicht waren ein Round Table zur Pathologie, eine Podiumsdiskussion zum höchst aktuellen Thema Brustkrebsscreening mit Gesundheitsminister **Alois Stöger** und ein interdisziplinäres Konsensuspanel zum Thema „Kritische Fragen zur lokalen Therapie“. Die Veranstalter konnten 321 Teilnehmer zu diesem 2,5-tägigen Kongress mit sehr dichtem Programm und ansprechendem Rahmenprogramm begrüßen. Neben Mitgliedern der Fachgesellschaften und anderen Interessierten haben auch 23 Ärzte in Ausbildung, 23 Breast Care Nurses und 8 Studierende den Weg nach St. Wolfgang gefunden.

Eröffnet wurde der Kongress mit 2 Sitzungen zum Thema Lokaltherapie des Mammakarzinoms. Die Schwierigkeiten der Resektionsrandanalysen durch die Pathologie wurden ebenso dargestellt wie neue Möglichkeiten der onkoplastischen Chirurgie mit Indikationsstellung und technischen Neuerungen. Die Frage, ob die intraoperative Strahlentherapie bereits Standard ist, wurde ebenso diskutiert wie Kontroversen zur „Sentinel Node Biopsy“. Besonders interessant war zum Abschluss eine kontroverse Debatte im Oxford-Stil zwischen **Prof. Jakesz** und **Doz. Haid** zur Frage, ob die Axilladisektion bei positivem Sentinel-Lymphknoten noch Standard sei. Da neue Studienergebnisse zu den verschiedenen Bereichen der Lokaltherapie weltweit sehr kontrovers diskutiert werden und sich daraus für viele Ärzte oft Schwierigkeiten im klinischen Alltag ergeben, haben die Veranstalter am Abschlusstag des Kongresses ein interdisziplinäres Expertenpanel zu Kontroversen der Lokaltherapie abgehalten. Das ausgewogene Panel mit 22 Mitgliedern bestand aus Chirurgen, Gynäkologen, internistischen Onkologen, Radioonkologen, plastischen Chirurgen, Pathologen und Radiologen. Die Moderation der Abstimmung zu den Fragen, bei der auch das Publikum mittels Televoting teilnehmen konnte, erfolgte in bewährter Weise durch **Prof. Gnant**. 22 Fragen aus den Themenblöcken Chirurgie der Brust, Chirurgie und Pathologie der Axilla, rekonstruktive Chirurgie, Strahlentherapie und Radiologie wurden abgestimmt und die Empfehlungen des Konsensuspanels werden in Kürze in *Breast Care* publi-

ziert. Unterstützt wurde das Panel dankenswerterweise durch folgende Fachgesellschaften: Österreichische Gesellschaften für Radiologie, Pathologie, Radioonkologie, Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Chirurgie, Senologie und Chirurgische Onkologie.

Die Themen neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapie sind in 3 abwechslungsreichen und gut besuchten Sitzungen ebenso gut beim Publikum angekommen, wie die zunehmend relevanten Themen Knochengesundheit und Lebensstil. In dieser Sitzung wurde unter anderem über den Einfluss von Sport, Ernährung und Diabetes auf Brusterkrankungen berichtet. Der Round Table zum Thema Pathologie mit dem Schwerpunkt Vortrag Proliferation von **Prof. van Diest** aus Utrecht gab einen guten Einblick in die Zusammenhänge zwischen Proliferation und Prognose des Mammakarzinoms. In der darauffolgenden Sitzung wurde das Thema Brustgesundheitszentren im deutschsprachigen Raum mit Vorträgen aus Zürich, Tübingen und Wien erörtert.

Den wissenschaftlichen Abschluss bildete das sehr aktuelle Thema Brustkrebsscreening. In einer gut besuchten Sitzung wurden die Screening-Pilotprojekte aus den Bundesländern Wien, Tirol, Salzburg und dem Burgenland mit ihren unterschiedlichen Ansätzen und Herausforderungen vorgestellt und anschließend mit Daten aus Deutschland und den Niederlanden verglichen. Im Anschluss gab Gesundheitsminister **Alois Stöger** eine Keynote Lecture zum Thema „Brustkrebs im Spannungsfeld der Politik“ mit anschließender Round-Table-Diskussion, an der neben österreichischen Experten auch der Ärztekammerpräsident **MR Dr. Dörner** teilnahm. Die wichtigste Botschaft aus dieser Veranstaltung war, dass das österreichweite populationsbasierte Brustkrebsscreening im Jahr 2013 umgesetzt wird. Im Unterschied zu vielen europäischen Mammographie-Screeningprogrammen soll bei dichter Brust automatisch eine ergänzende Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

Aber nicht nur die wissenschaftlichen Vorträge, sondern auch das Rahmenprogramm wurde von den Kongresspräsidenten sehr schön gestaltet. Am Kongressabend im Michael-Pacher-Haus gab Dr. Bernhard Ludwig sein Kabarett „Anleitung zum lustvoll Leben“ zum Besten und bei einer bemerkenswerten Tombola mit unglaublich vielen und schönen Preisen, die von **Prof. Fitzal** und seiner Frau organisiert wurde, zeigten sich die Teilnehmer von ihrer spendablen Seite zugunsten des Kinderhospizes Sterntalerhof.

Das Georg-Stumpf-Stipendium für Krebsforschung, welches jährlich von der ACO-ASSO ausgeschrieben wird, ging dieses Jahr an **Dr. Ruth Exner** von der Univ.-Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien für das Projekt „Sentinels with lymphatic carcinosis predict nodal metastasis (SELTO)“. Als Neuerung dieses Jahr am ACO-ASSO-Kongress konnte Herrn **PD Dr. Dietmar Tamandl** der Titel „ACO-ASSO Fellow of the Year 2011“ für herausragende onkologische Leistungen im Rahmen der chirurgischen Ausbildung verliehen werden. Wir gratulieren den beiden Preisträgern recht herzlich zu ihren Leistungen.

Zum Schluss soll auch noch allen Personen gedankt werden, die den Erfolg dieses gemeinsamen Kongresses unserer 2 Fachgesellschaften möglich gemacht haben: den Kongresspräsidenten der ACO-ASSO, Prof. Florian Fitzal, und der ÖGS, **Prof. Thomas Helbich**, sowie dem Präsidenten der ACO-ASSO, **Prof. Thomas Grünberger**. Besonderer Dank gilt den Organisatoren der Fachgesellschaften, Frau Mag. Gruber, Frau Knob und Herrn Linzbauer mit ihren Helfern sowie der Familie Sailer und Team für die lokale Organisation sowie Frau Mag. Patricia Fitzal für die Organisation der Tombola. Eine Fortbildungsveranstaltung dieser Größe und Qualität wäre nicht möglich gewesen ohne die großzügige Unter-

stützung der vielen Sponsoren und Aussteller, wofür ich mich im Namen der beiden Fachgesellschaften sehr herzlich bedanken möchte. Zuletzt gilt der Dank der Veranstalter besonders allen Vortragenden, Diskutanten, internationalen Gästen und Teilnehmern, die diesen Jahreskongress zu einer erfolgreichen und lebhaften Veranstaltung gemacht haben.

Hier noch eine Vorschau auf die Jahrestagungen 2012:

- ACO-ASSO: NET – Neuroendokrine Tumoren. 4.–6. Oktober 2012, Michael-Pacher-Kongresshaus, St. Wolfgang, Kongresspräsident: Prof. Christian Scheuba
- Senologie: 30 Jahre Senologie. 27.–28. September 2012, Aula der Wissenschaften, Wien, Kongresspräsident Prof. Thomas Helbich

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Michael Knauer, PhD, FEBS
 Brustgesundheitszentrum Linz
 Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern
 A-4010 Linz, Seilerstätte 4
 E-Mail: michael.knauer@bhs.at

ACO-ASSO-Preis 2012 der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Die Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) schreibt hiermit für das Jahr 2012 den ACO-ASSO-Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen chirurgischen Onkologie aus. Der Preis ist mit € 3000,- dotiert.

Die Vergabe erfolgt nach folgenden Richtlinien:

- Der Erstautor der eingereichten Arbeit muss Mitglied der ACO-ASSO sein.
- Als Alterslimit gilt das 40. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Einreichung.
- Die Einreichung von Gemeinschaftsarbeiten ist möglich, Erst- und/oder Seniorautor sollen jedoch chirurgische Onkologen sein.
- Die eingereichte Arbeit muss im Jahr 2011 in einem peer-reviewed Journal publiziert worden sein und darf nur für den ACO-ASSO-Preis der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie eingereicht werden. Arbeiten, die auch für Preise und Auszeich-

nungen anderer Gesellschaften eingereicht wurden oder werden, sind ausgeschlossen.

- Manuskripte oder Sonderdrucke müssen bis zum 31.03.2012 in 3-facher Ausführung beim Generalsekretär der ACO-ASSO eingereicht werden:

OA Dr. Reza Asari
 Universitätsklinik für Chirurgie
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: reza.asari@meduniwien.ac.at

- Die Begutachtung der eingereichten Arbeiten erfolgt durch eine vom Präsidenten der ACO-ASSO eingesetzte Jury, deren Zusammensetzung anonym bleibt.
- Die eingereichten Arbeiten werden den Juroren anonymisiert übergeben, die Bewertung erfolgt unabhängig voneinander.
- Jeder Juror bewertet die Arbeiten entsprechend einer Reihung der 3 besten Publikationen.
- Sind mehrere Arbeiten in der Bewertung ebenbürtig, kann der Preis durch den Vorstand der ACO-ASSO geteilt werden.
- Die Überreichung des Preises erfolgt im Rahmen des Österreichischen Chirurgenkongresses im Juni 2012.

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser
 President Elect der ACO-ASSO

Univ.-Prof. Dr. Thomas Grünberger
 Präsident der ACO-ASSO

Preise und Auszeichnungen der **acoasso**

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

D. Kandioler

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

■ Georg-Stumpf-Stipendium der ACO-ASSO 2011

Titel des ausgezeichneten Projekts

„Sentinels with Lymphatic Carcinosis Predict Nodal Metastasis (SELTO)“

Dotation

€ 10.000,-

Preisträgerin 2011

Dr. Ruth Exner, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Wir gratulieren sehr herzlich!



Die Verleihung erfolgte am 07.10.2011 im Rahmen der Preisverleihungssitzung der 28. Jahrestagung der ACO-ASSO gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Senologie durch den ACO-ASSO-Präsidenten, Herrn Univ.-Prof. Dr. Thomas Grünberger

■ ACO-ASSO-Preis 2011



Die Verleihung erfolgte im Rahmen des 52. Österreichischen Chirurgenkongresses am 23.06.2011 in Wien durch die PR-Medienreferentin der ACO-ASSO, Frau Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler.

Sponsorgegenstand

Beste eingereichte wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen chirurgischen Onkologie.

Titel des ausgezeichneten Forschungsarbeit

„Antitumor Activity of SNX-2112, a Synthetic Heat Shock Protein-90 Inhibitor, in MET-Amplified Tumor Cells with or Without Resistance to Selective MET Inhibition“

Dotation

€ 3000,-

Preisträger 2011

Univ.-Prof. Dr. Thomas Bachleitner-Hofmann, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Wir gratulieren herzlich!

■ ACO-ASSO Fellow of the Year 2011

Sponsorgegenstand

Bestes eingereichtes Curriculum eines ACO-ASSO-Mitglieds am Ende seiner Ausbildung (5. oder 6. Jahr) zum bzw. als fertiger Facharzt für Chirurgie mit Spezialisierung auf onkologische Chirurgie bis zum vollendeten 35. Lebensjahr

Dotation

Kurzaufenthalt an einem europäischen onkologischen Zentrum der eigenen Wahl

Preisträger 2011

Ass.-Prof. PD Dr. Dietmar Tamandl, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Wir gratulieren herzlich!



Die Verleihung erfolgte im Rahmen der 28. Jahrestagung der ACO-ASSO gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Senologie am 7. Oktober 2011 in St. Wolfgang durch den Kongresspräsidenten, Herrn Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal.

■ Posterpreise im Rahmen der ACO-ASSO-Jahrestagung 2011 in Sankt Wolfgang

Sponsorgegenstand

Die drei besten als Poster eingereichten Abstracts.

Dotation

Gutscheine der Fa. Apple zu 1× € 1000,- und 2× € 500,-. Die Preise wurden von der Fa. Philips zur Verfügung gestellt.

Preisträger 2011

1. **Univ.-Lektor Ass.-Prof. Dr. Katja Pinker-Domenig**, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien

Wir gratulieren herzlich!

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler, MBA
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

Georg-Stumpf-Stipendium für Krebsforschung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)

Einreichfrist: 30. Juni 2012

Die Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie vergibt im Jahr 2012 wieder das Georg-Stumpf-Stipendium für Krebsforschung. Das Stipendium ist mit € 10.000,- dotiert und wird im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft überreicht. Gefördert werden hochqualifizierte Nachwuchskräfte, die sich bereits durch eine mehrjährige selbständige Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der chirurgischen Onkologie ausgewiesen haben. Die Mitgliedschaft in der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie ist Voraussetzung.

Förderungsansuchen sind bis 30. Juni 2012 schriftlich an das Sekretariat der ACO-ASSO zu richten:

ACO-ASSO-Sekretariat
A-9020 Klagenfurt
St.-Weiter-Straße 34/3

Laufzeit

Das Stipendium wird für ein Projekt einmalig vergeben. Es wird erwartet, dass der Bewerber das Forschungsvorhaben im Rahmen der Schlussveranstaltung der jeweiligen Jahrestagung mit wenigen Folien vorstellt, erste Ergebnisse nach einem Jahr präsentiert und nach Abschluss einen schriftlichen Bericht über das Projekt verfasst, der im offiziellen Organ der Gesellschaft publiziert wird.

Formalitäten

Anträge sind bis spätestens 30. Juni 2012 an die Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie zu richten. Dem formlosen Antrag sind in 3-facher Ausfertigung folgende Unterlagen in vorgegebener Reihenfolge beizulegen:

1. Lebenslauf
2. Beschreibung der bisherigen wissenschaftlichen Tätigkeit einschließlich der Ausbildung
3. Liste der bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen
4. Detaillierter Projektplan mit Kostenaufstellung
5. Schriftliche Bestätigung des Abteilungsvorstands, aus dem hervorgeht, dass die für eine erfolgreiche Durchführung des Forschungsvorhabens erforderlichen Arbeitsmöglichkeiten bestehen
6. Angabe von 2 Referenzen (keine Befürwortungen, nur Namen von Wissenschaftlern, die zur Ausbildung und wissenschaftlichen Tätigkeit des Antragstellers Stellung nehmen können)
7. Angaben zur Dauer des Forschungsvorhabens und zum Zeitraum, für den das Stipendium erbeten wird
8. Erklärung, ob Zuwendungen von dritter Seite zur Verfügung stehen oder beantragt worden sind

Die offizielle Verleihung des Georg-Stumpf-Stipendiums für Krebsforschung 2012 findet im Rahmen der 29. Jahrestagung der ACO-ASSO vom 4.–6. Oktober 2012 in St. Wolfgang statt.

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser
President Elect der ACO-ASSO

Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Tschmelitsch
Kassier

Prädiktion der axillären Metastasierung durch Nachweis lymphatischer Karzinose im Sentinel-Lymphknoten bei Patientinnen mit Mammakarzinom

(SEntinels with Lymphatic carcinosis predicT nOdal metastases [SELTO])

R. Exner¹, Z. Horvath², M. Rudas², D. Kerjaschki², F. Fitzal¹, M. Mittlboeck³, R. Jakesz¹, M. Gnant¹, P. Dubsy¹

¹Univ.-Klinik für Chirurgie, ²Klinisches Institut für Pathologie, ³Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Der axilläre Lymphknotenstatus ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Derzeit wird bei positivem Sentinel-Lymphknoten (LK) eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt, welche mit einer höheren Morbidität einhergeht.

Eine aktuelle retrospektive Analyse von 59 Patientinnen mit invasiv duktalem Mammakarzinom zeigte, dass bei Nachweis von Tumorzellemboli im Lymphgefäß des Sentinel-Lymphknotens bei Patientinnen mit invasiv-duktalem Mammakarzinom auch in 100 % ein Befall der restlichen axillären Lymphknoten vorliegt [1]. Bei Absenz von lymphatischer Karzinose hatten die Patientinnen keine Post-Sentinel-Lymphknotenmetastasen.

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass der durch 15-Lipoxygenase-1 (ALOX15-) Katalyse im Tumor entstandene Arachidonsäuremetabolit 12S-HETE Lücken der lymphatischen Endothelzellschicht verursacht. Die Expression der Lipoxygenase in der Sentinel-Lymphknotenmetastase korrelierte invers mit metastasenfreiem Überleben [1].

Eine andere österreichische Studie, publiziert im Juni 2011 in *Annals of Surgical Oncology*, zeigte, dass die zentripetale Tiefe der Tumordinvasion (S-Klassifikation) im Sentinel und mikroanatomische Lokalisation der Sentinel-LK-Metastase weitere LK-Metastasen und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Mammakarzinom bestimmt [2]. Mithilfe dieser bei Melanompatienten etablierten Methode konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit Mammakarzinom und positivem Sentinel mit einer maximalen Invasionstiefe von 0,3 mm (Stage I nach der S-Klassifikation) oder subkapsulären Lokalisation der Metastase im Sentinel nur eine geringe Wahrscheinlichkeit weiterer Nicht-SN-Metastasen (7,8 und 6,1 %) und einer guten Prognose für das Gesamtüberleben haben [2].

Die Präsenz oder Absenz der lymphatischen Karzinose im Sentinel-Lymphknoten ist ein Biomarker, um Post-Sentinel-Lymphknotenmetastasen vorherzusagen.

■ Patienten und Methoden

In dieser prospektiven, nicht-interventionellen Biomarker-Validierungsstudie werden bei Patientinnen ohne neoadjuvante Therapie mit invasiv-duktalem Mammakarzinom, klinisch negativer Axilla und positivem Sentinel-Lymphknoten dieser und die anderen Lymphknoten der Axilla in Hinblick

auf lymphatische Karzinose des Sentinel-Lymphknotens genauer untersucht. Die S-Klassifikation im Sentinel-Lymphknoten und die mikroanatomische Lokalisation der Sentinel-Lymphknotenmetastase wird bestimmt, außerdem die peritumorale Lymphangiainvasion und mit dem Befall der Sentinel-Lymphknoten und der intrametastatischen lymphatischen Karzinose korreliert. Dieser Biomarker wird mit der Risikoevaluation durch MSKCC-Nomogramme verglichen. Eine immunohistochemische Analyse von VEGF-R3, Podoplanin und LOX-15 wird sowohl am primären Tumor als auch am Sentinel und den axillären Lymphknoten durchgeführt.

Es sollen 117 Patientinnen in die Studie eingebracht werden, die geplante Projektdauer beträgt 18 Monate.

■ Zusammenfassung und klinische Relevanz

Diese prospektive Biomarker-Validierungsstudie ist der erste Versuch, einen prädiktiven Biomarker mit bewiesenem biologischem Mechanismus zur Vorhersage der lymphatischen Metastasierung in einem prospektiven klinischen Setting zu evaluieren und zu beweisen, dass Nicht-Sentinel-Lymphknotenmetastasen durch lymphatische Karzinose im Sentinel vorhergesagt werden können.

Eine derzeit so emotional geführte Diskussion wie eben die Frage der axillären Dissektion bei positivem Sentinel könnte durch diesen Biomarker komplett entladen werden. Dadurch soll eine Gruppe von Patientinnen identifiziert werden, welcher eine Dissektion der Axilla sicher erspart und so zusätzliche Morbidität vermieden werden kann.

Literatur:

1. Kerjaschki D, Bago-Horvath Z, Rudas M, et al. Lipoxygenase mediates invasion of intrametastatic lymphatic vessels and propagates lymph node metastasis of human mammary carcinoma xenografts in mouse. *J Clin Invest* 2011; 121: 2000–12.

2. Fink AM, Wondratsch H, Lass H, et al. Validation of the s classification of sentinel lymph node and microanatomic location of sentinel lymph node metastases to predict additional lymph node involvement and overall survival in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1691–7.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ruth Exner
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: ruth.exner@meduniwien.ac.at

„Heat Shock Protein-90“- (HSP-90-) Inhibition in Tumorzellen mit Amplifikation des MET-Onkogens

T. Bachleitner-Hofmann

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Der Begriff „targeted therapy“, das gezielte Ausschalten bestimmter Rezeptoren und deren nachgeschalteter Signaltransduktionswege, hat die experimentelle Onkologie im vergangenen Jahrzehnt maßgeblich geprägt. Beispielhaft für diese Therapiestrategie sind diverse „small-molecule inhibitors“ (z. B. Imatinib, Gefitinib), hochselektive Tyrosinkinasehemmer, welche bei Tumoren, die durch Dysregulation bestimmter Tyrosinkinasen reguliert sind, sowohl präklinisch als auch klinisch äußerst vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben. So konnten beim nicht-kleinzelligen EGF-Rezeptor-mutierten Bronchuskarzinom beispielhafte Ansprechraten erzielt werden. Allerdings zeigte sich bald, dass die hochselektive Hemmung bestimmter Tyrosinkinasen vor Resistenzen nicht gefeit ist: Tumorzellen regulieren andere Signaltransduktionswege kompensatorisch hoch, um der selektiven Tyrosinkinasehemmung zu entgehen. Ein Beispiel hierfür ist die sekundäre Amplifikation des MET-Onkogens beim nicht-kleinzelligen EGF-Rezeptor-mutierten Bronchialkarzinom unter Behandlung mit Gefitinib: Das MET-Onkogen kodiert wie der EGF-Rezeptor eine membranständige Tyrosinkinase, welche nachgeschaltete Signaltransduktionswege, wie etwa Ras/Raf/MEK/MAPK sowie PI3K/AKT, analog zum EGF-Rezeptor aktivieren kann und so auch im Falle einer kompletten Hemmung des EGF-Rezeptors durch Gefitinib das Wachstum der Tumorzellen weiterhin stimuliert. Dies stellt einen raffinierten Resistenzmechanismus dar, welcher nur durch kombinierte Hemmung des EGF-Rezeptors sowie der MET-Tyrosinkinase überwunden werden kann [1].

Das MET-Onkogen spielt auch bei anderen Tumorentitäten eine wichtige Rolle, so sind etwa 15 % aller Magenkarzinome durch eine Amplifikation des MET-Onkogens charakterisiert und im Rahmen von In-vitro-Versuchen hochsensitiv gegenüber PHA-665752, einem hochselektiven MET-Kinasehemmer. Analog zur Situation beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom können jedoch auch MET-amplifizierte Magenkarzinomzelllinien gegenüber PHA-665752 resistent werden, etwa im Beisein von extrinsischem EGF, welches über den EGF-Rezeptor trotz weiterhin bestehender kompletter Hemmung der MET-Tyrosinkinase das Wachstum der Tumorzellen über dieselben nachgeschalteten Signaltransduktionswege (Ras/Raf/MEK/MAPK; PI3K/AKT) stimuliert [2].

Im Rahmen der durch den ACO-ASSO-Preis 2011 prämierten Arbeit konnten wir zeigen, dass ein weiterer Signaltransduktionsweg, mediert durch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-3 (FGF-3), ebenfalls einen möglichen Resistenzmechanismus gegenüber dem MET-Kinasehemmer PHA-665752 bei MET-amplifizierten Magenkarzinomzelllinien darstellt: So wurde über einen Zeitraum von 6 Monaten eine PHA-665752-resistente Zelllinie kreiert und diese im Anschluss auf den zugrunde liegenden Resistenzmechanismus untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die resistenten Zellen die Fähigkeit zur autokrinen FGF-3-Produktion er-

worben hatten, die analog zu MET zu einer Aktivierung der Signaltransduktionswege Ras/Raf/MEK/MAPK sowie PI3K/AKT führt und somit die Zellen unabhängig von der Stimulation durch die MET-Tyrosinkinase macht [3].

Als nächsten Schritt untersuchten wir mögliche Mechanismen, diese Resistenz umzukehren und konnten zeigen, dass die kombinierte Hemmung von MET und FGF-3 (durch selektive FGF-3-Inhibitoren) den Resistenzmechanismus sowohl in vitro als auch in vivo im Tierexperiment überwinden kann. Nachdem damit aber grundsätzlich weiterhin eine Stimulation der Tumorzellen über andere Rezeptoren (wie etwa den EGF-Rezeptor) möglich ist, suchten wir nach einer Substanz mit breiterem Wirkspektrum, welche gleichzeitig mehrere Signaltransduktionswege ausschalten und somit Resistenzen entgegenwirken bzw. diese überwinden kann.

Die Expression zahlreicher Tyrosinkinasen, u. a. des EGF-Rezeptors sowie von MET (aber auch von HER-2) sowie nachgeschalteter Signaltransduktionsmoleküle (z. B. AKT) sind durch „Heat Shock Protein-90“ (HSP-90) reguliert. Inhibitoren von HSP-90 führen zu einer verminderten Expression der genannten Moleküle sowie deren gleichzeitiger Deaktivierung, wodurch es zu einer simultanen Hemmung mehrerer redundanter Signaltransduktionswege kommt. Wir vermuteten daher, dass (1) MET-amplifizierte Tumorzellen einer Hemmung durch HSP-90 zugänglich sein sollten und dass (2) FGF-3-exprimierende MET-amplifizierte Tumorzellen, welche gegenüber selektiver Hemmung von MET sekundär resistent sind, gegenüber einer Hemmung von HSP-90 weiterhin sensibel sein sollten.

Im Rahmen zahlreicher In-vitro- sowie In-vivo-Experimente konnten wir beide Hypothesen bestätigen, nämlich, dass (1) MET-amplifizierte Tumorzellen extrem sensitiv gegenüber dem synthetischen HSP-90-Inhibitor SNX-2112 sind sowie dass (2) Zellen mit sekundärer, durch FGF-3 mediierte Resistenz gegenüber MET-Kinasehemmern nach wie vor gegenüber SNX-2112 empfindlich sind. Von besonderer Bedeutung war, dass die Gabe von SNX-2112 in den In-vivo-Experimenten lediglich mit einer geringen Toxizität assoziiert war, die sich in der Regel als Gewichtsabnahme der Versuchstiere manifestierte.

Zusammenfassend konnten wir in der Arbeit zeigen, dass die Hemmung von HSP-90 eine effiziente Therapiestrategie von Tumoren mit Amplifikation des MET-Onkogens darstellt. Auch weisen unsere Daten darauf hin, dass insbesondere bei Vorliegen einer sekundären, Wachstumsfaktor-mediierten MET-Tyrosinkinase-Inhibitorresistenz die Hemmung von HSP-90 einen vielversprechenden Therapieansatz bietet. Insgesamt illustriert die Arbeit, dass eine kombinierte Blockade mehrerer Signaltransduktionswege durch HSP-90-Inhibition auch in onkogenabhängigen Tumorzellen ihren Stellenwert hat und gegebenenfalls sogar im Vergleich zu einer hochselektiven Kinasehemmung Vorteile haben kann.

Literatur:

- Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–43.
- Bachleitner-Hofmann T, Sun MY, Chen CT, et al. HER kinase activation confers resis-

tance to MET tyrosine kinase inhibition in MET oncogene-addicted gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3499–508.

- Bachleitner-Hofmann T, Sun MY, Chen CT, et al. Antitumor activity of SNX-2112, a synthetic heat shock protein-90 inhibitor, in MET-amplified tumor cells with or without resistance to selective MET inhibition. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 122–33.

Korrespondenzadresse:

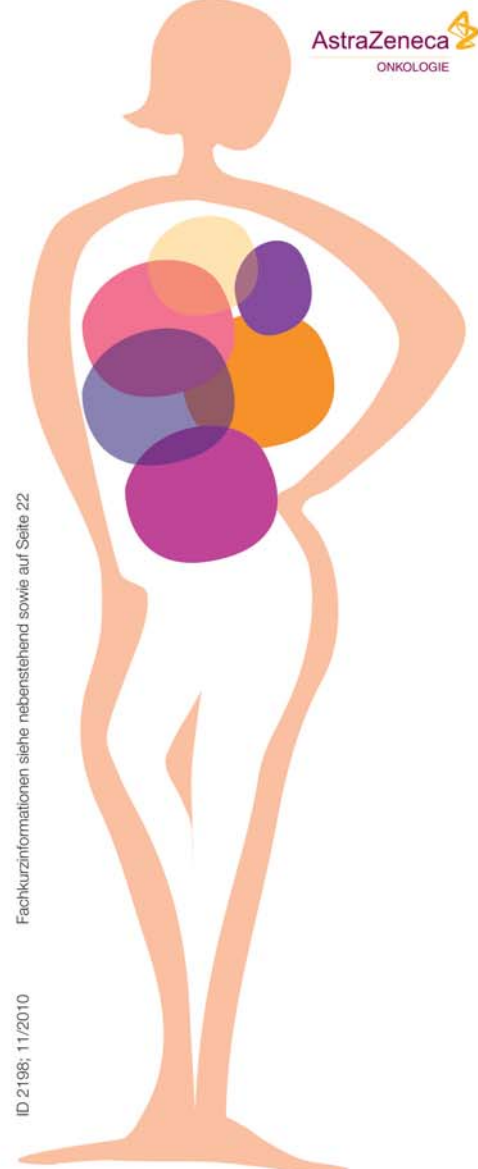
Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Bachleitner-Hofmann
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: thomas.bachleitner-hofmann@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformationen zu nebenstehendem Inserat:

Nolvadex 20 mg-Filtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-östrogen. **ATC-Code:** L02BA01. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Tamoxifen als Tamoxifen Citrat. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 234 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Lactose, Maisstärke, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 300, Titandioxid (E-171). **Anwendungsgebiete:** Nolvadex wird angewendet bei Frauen ab 18 Jahren. Zur palliativen oder adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in sonstige Bestandteile genannten, – schwere Thrombozytopenie, Leukopenie oder Hyperkalzämie, – Schwangerschaft und Stillzeit. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien; E-Mail: info.at@astrazeneca.com **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** Januar 2012. **Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**

Arimidex 1 mg Filtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzyminhibitoren. **ATC-Code:** L02B G03. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filtablette enthält 1 mg Anastrozol. **Sonstige Bestandteile:** Jede Filtablette enthält 93 mg Lactose-Monohydrat, Lactose-Monohydrat, Povidon (K 29-32), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Macrogol 300, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** Arimidex ist angezeigt für die: – Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, – Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, – Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Arimidex ist kontraindiziert bei: – schwangeren oder stillenden Frauen, – Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Anastrozol oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien; Tel.-Nr.: +43-1-71131-0, Fax-Nr.: +43-1-71131-221, e-mail: info.at@astrazeneca.com **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** November 2011. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**

Faslodex 250 mg Injektionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiöstrogene. **ATC-Code:** L02BA03. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze enthält 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Ethanol (96 Prozent), Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Natives Rizinusöl. **Anwendungsgebiete:** Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. Schwere Einschränkung der Leberfunktion. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca UK Limited, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** 07/2011. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**



Für das Leben jeder Frau

Das endokrine Produktportfolio
bei Mammakarzinom

Nolvadex® 

Arimidex®
Anastrozol

Zoladex®
SafeSystem™

FASLODEX®
fulvestrant

Facharzt für Chirurgie

Der Konvent der Elisabethinen Klagenfurt und der Orden der Barmherzigen Brüder Österreich sind Eigentümer der a. ö. Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt GmbH, welche in enger Zusammenarbeit mit dem KH der Barmherzigen Brüder in St. Veit an der Glan (17 km nördlich von Klagenfurt) nach christlichen Werthaltungen geführt wird.

Das a. ö. Krankenhaus der Elisabethinen in Klagenfurt am Wörthersee verfügt neben der Radiologie über bettenführende Bereiche in den Schwerpunkten Orthopädie, Allgemeinchirurgie, Innere Medizin eine interdisziplinäre Intensivstation, sowie ein Department für Akutgeriatrie.

Für unsere chirurgische Abteilung unter Leitung von Herrn Prim. Dr. Wolfgang Smetanig suchen wir ab sofort einen Facharzt für Chirurgie.

Das Leistungsspektrum der Abteilung Chirurgie umfasst minimalinvasive Chirurgie, Chirurgie des Magen-Darm-Traktes, Schilddrüsenchirurgie, Varizenchirurgie, proktologische Chirurgie, Endoskopie (diagnostisch und interventionell) sowie tageschirurgische Eingriffe.

Wir bieten Ihnen für die Position ein marktkonformes Brutto-Monatsgehalt von mindestens € 4200,- Euro je nach Höhe der anrechenbaren Vordienstzeiten zuzüglich Überstundenentlohnung sowie anteilige Sonderklassegebühren.

Nähere Informationen finden Sie in der Jobbörse auf unserer Homepage: www.ekh.at.

Für telefonische Auskünfte kontaktieren Sie bitte Herrn Prim. Dr. Wolfgang Smetanig unter der Telefonnummer +43/463/5830-761.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt GmbH
Personalabteilung
A-9020 Klagenfurt
Völkermarkter Straße 15–19
E-mail: ekh@ekh.at
www.ekh.at



Assistenzarzt zur Ausbildung zum Facharzt für Chirurgie (Vollzeit)

Das Leistungsspektrum der Abteilung umfasst die gesamte Viszeral- und Teile der Thoraxchirurgie. Es besteht die Möglichkeit zur Ausbildung zum Viszeralchirurgen.

Hauptaufgaben:

- Operative und ambulante Tätigkeiten
- Erlernen der in der Ausbildungsordnung definierten Ausbildungsziele

Anforderungen:

- Abgeschlossenes medizinisches Hochschulstudium
- Engagierte und leistungsbereite Persönlichkeit
- Bereitschaft zum wissenschaftlichen Arbeiten und der Wunsch zur Habilitation werden vorausgesetzt
- Wissenschaftliche Vorarbeiten wären wünschenswert

Entlohnung laut Kollektivvertrag mindestens € 3201,50 brutto per Monat exkl. Zulagen.

Wenn Ihnen Qualität und Werte in Ihrem Beruf wichtig sind, bitten wir um Ihre Bewerbung an das Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz BetriebsgesmbH

A-4010 Linz
Seilerstätte 4
z. H. Mag. Eveline Aufreiter
E-Mail: eveline.aufreiter@bhs.at
www.bhs-linz.at



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Nur ratiopharm bietet alle 3 Aromatasehemmer für die adjuvante und palliative Therapie des Mammakarzinoms

Etwa 2/3 aller Brustkrebserkrankungen sind hormonabhängig. Aromataseinhibitoren haben daher in der Behandlung des hormonsensitiven Mammakarzinoms einen wichtigen Stellenwert.

ratiopharm bietet als einziges Unternehmen alle 3 Aromatasehemmer für die adjuvante und palliative Therapie des Mammakarzinoms. Anastrozol ratiopharm® entspricht dem Referenzprodukt Arimidex, Letrozol ratiopharm® dem Originalpräparat Femara und Exemestan ratiopharm® dem Erstpräparat Aromasin. Alle Indikationen wurden analog zu den Erstanbietern genehmigt.

Die Aromataseinhibitoren von ratiopharm sind zu 30 Stück in der Grünen Box frei verschreibbar sowie auch als OP 90 für die Langzeitbewilligung aus der No-Box verfügbar (Exemestan ratiopharm® seit März 2012). Anastrozol, Exemestan und Letrozol ratiopharm® sind zudem besonders preis-

attraktiv und bieten gegenüber den Erstanbietern einen deutlichen Kostenvorteil.

Gemäß unserem Motto „ratiopharm bietet Mehrwert“ unterstützen wir Brustkrebspatientinnen aber nicht nur mit entsprechenden Medikamenten, sondern wir berücksichtigen auch andere positive Faktoren für den Therapieverlauf. Daher bieten wir Patientinnen zur Unterstützung ihres Genesungsprozesses ein Entspannungssset zum Wohlfühlen, ein vielseitig verwendbares Kopftuch sowie eine auf die speziel-

len Bedürfnisse der Brustkrebspatientinnen abgestimmte Ernährungsbrotschüre. Weitere Informationen dazu erhalten Sie unter der unten angeführten E-Mail-Adresse.

Weitere Informationen:



ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Michaela Leithner, MA
A-1140 Wien, Albert-Schweitzer-Gasse 3
E-Mail: mleithner@ratiopharm.at

12019MADML

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite:

Anastrozol-ratiopharm 1 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol. Sonstiger Bestandteil: Jede Filmtablette enthält 93 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Die Wirksamkeit wurde bei Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen nicht belegt, es sei denn, die Patientinnen hatten vorher eine positive klinische Reaktion auf Tamoxifen gezeigt. Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, frühem invasivem Mammakarzinom. Adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms bei Hormonrezeptor-positiven postmenopausalen Frauen, die 2 bis 3 Jahre lang Tamoxifen adjuvant erhielten. **Gegenanzeigen:** Anastrozol ist kontraindiziert bei prämenopausalen Frauen, schwangeren oder stillenden Frauen, Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min), Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Lebererkrankung, Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Anastrozol oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Östrogenhaltige Therapien sollten nicht gleichzeitig mit Anastrozol verabreicht werden, da sie die pharmakologische Wirkung von Anastrozol aufheben. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Enzyminhibitor, ATC-Code: L02BG03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon (K 31) (E 1201), Magnesiumstearat (E 572). Filmüberzug: Macrogol 400, Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Faltschachteln mit Blisterpackungen aus PVC/PE/PVDC/Aluminium mit 10, 28, 30, 50, 90, 98 oder 100 Filmtabletten. Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 30 Stück und 3x30 Stück (Bündelpackung). **Inhaber der Zulassung:** in Deutschland: ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, D-89079 Ulm; in Österreich: ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer Gasse 3, A-1140 Wien, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** in Deutschland: Verschreibungspflichtig. in Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 07/2011. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Exemestan ratiopharm 25 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 25 mg Exemestan. Sonstiger Bestandteil: 90,40 mg Mannitol. **Anwendungsgebiete:** Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung bei Frauen in der Postmenopause mit Östrogenrezeptor-positivem invasivem Mammakarzinom im Anfangsstadium nach einer initialen adjuvanten Tamoxifen Behandlung über 2-3 Jahre. Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen in natürlicher oder induzierter Postmenopause mit einer Progression nach Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit einem negativen Östrogenrezeptorstatus ist die Wirksamkeit nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Exemestan ist kontraindiziert bei Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei Frauen in der Prämenopause, bei schwangeren oder stillenden Frauen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Enzym-Inhibitoren ATC-Code: L02BG06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose E5, Polysorbat 80, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose 6cp, Macrogol (400), Titandioxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Exemestan ratiopharm 25 mg Filmtabletten sind in weißen, opaken PVC/PVdC-/Aluminiumblisten abgepackt. Packungsgrößen: 10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 und 120 Filmtabletten in Blisterpackungen. Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 30 Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 3, A-1140 Wien, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 04/2011. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Nur Teva-ratiopharm bietet alle drei Aromatasehemmer ...

... für die
*adjuvante
& palliative*
Therapie des
Mammakarzinoms.

rtp

Teva-ratiopharm zeigt **Mehrwert. Gesundheit ist mehr wert.**

**Anastrozol-ratiopharm®
1 mg Filmtabletten**

Wirkstoff: Anastrozol

30 Filmtabletten

auch als **OP 90**

Seit 1. August in
der **Green Box**

**Letrozol ratiopharm® 2,5 mg
Filmtabletten**

Wirkstoff: Letrozol

Seit 1. Dezember in
der **Green Box**

**Exemestan ratiopharm®
25 mg Filmtabletten**

Wirkstoff: Exemestan

30 Filmtabletten

Seit 1. Dezember in
der **Green Box**

auch als **OP 90**

ratiopharm

ratiopharm

TEVA

ratiopharm

Cephalon