

Aus der Radiologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf

Abteilung für Strahlentherapie

(Direktor: Prof. Dr. W. Alberti)

## **Die Bedeutung des Supraklavikularrezidivs**

**Analyse von 130 Patientinnen mit einem Mammakarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Kirsten Wiedling

aus Hamburg

Hamburg 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der  
Universität Hamburg am: 20.10.1999

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. J. Bahnsen

Korreferent: Prof. Dr. W. Alberti

Herrn Prof. Dr. med. Jens Bahnsen danke ich für seine Geduld, für die Überlassung des Themas zu dieser Dissertation und für die Zeit, die er zur Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit immer wieder aufgebracht hat.

Außerdem danke ich meinem Mann und meinen Kindern, Pelle und Kalle, für ihre liebevolle Unterstützung und ihre unglaubliche Geduld.

## Tabellarischer Lebenslauf

Name, Vorname: Wiedling, Kirsten

Geburtstag: 25.12.1967

Geburtsort: Hamburg

Konfession: evangelisch

Familienstand: verheiratet seit 08.08.91

Kinder: Pelle Florian 19.08.91  
Kalle Fabian 19.09.93

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbesuche: Grundschule: 1974-1978  
Gymnasium: 1978-1987  
Abitur: 11.06.87

Studium: Beginn des Studiums der Humanmedizin  
an der Universität Hamburg im WS 87/88  
Physikum: 24.08.89  
1. Staatsexamen: 30.08.90  
2. Staatsexamen: 19.03.96  
3. Staatsexamen: 24.06.97

Tätigkeit: Z. Zt. Ärztin im Praktikum in der  
Gynäkologischen Praxis Dr. Broeske / Dr. Treu

Berufsziel: Ärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe

<b>Inhaltsverzeichnis :</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Patientengut und Methoden</b>	<b>2</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1.1 Intervall zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und Auftreten eines SCR	
3.1.2 Intervall zwischen SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs	
3.1.3 Intervall zwischen SCR und Auftreten einer Fernmetastasierung	
3.1.4 Überlebenszeit nach dem Primärtumor	
3.1.5 Überlebenszeit nach dem SCR	
<b>3.2 Parameter, die Einfluß auf die Länge des Intervalls zwischen Primärtumor und Auftreten des SCR haben</b>	<b>22</b>
3.2.1 Primäre Tumorgroße	
3.2.2 Primärer axillärer Lymphknotenstatus	
3.2.3 Primäres Grading	
3.2.4 Primärer Östrogenrezeptorstatus	
3.2.5 Weitere Parameter	
3.2.6 Zusammenfassung	

	<b>Seite</b>
<b>3.3 Parameter, die Einfluß auf die Überlebenszeit nach dem SCR haben</b>	<b>29</b>
3.3.1 Primärer Rezeptorstatus	
3.3.2 Primäre Tumorgroße	
3.3.3 Behandlung des SCR	
3.3.4 Weitere Parameter	
3.3.5 Zusammenfassung	
<b>3.4 Vergleich zweier Gruppen mit früher (&lt; zwei Jahre) und mit später (&gt; zwei Jahre) supraklavikulärer Metastasierung</b>	<b>37</b>
3.4.1 Primäres Grading	
3.4.2 Primäre Tumorgroße	
3.4.3 Primärer axillärer Lymphknotenstatus	
3.4.4 Primärer Östrogenrezeptorstatus	
3.4.5 Adjuvante Therapie des Primärtumors	
3.4.6 Intervall zwischen SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs	
3.4.7 Intervall zwischen SCR und Auftreten einer Fernmetastasierung	
3.4.8 Überlebenszeit nach dem SCR	
3.4.9 Weitere Parameter	
3.4.10 Zusammenfassung	
<b>4. Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>

## 1. Einleitung

Das Mammakarzinom steht mit 25% (Sack et al., 1996) an der Spitze der gynäkologischen Krebserkrankungen in Deutschland.

Die Mortalität liegt trotz Fortschritten in der Früherkennung und Therapie des Mammakarzinoms nach 10 Jahren bei 48% (Schmidt-Matthiesen, 1993). In den vergangenen Jahrzehnten ist die Radikalität der Therapie kleiner Mammakarzinome von der Ablatio nach Halstedt über die einfache Ablatio bis hin zur brusterhaltenden Therapie für bestimmte Stadien zurückgegangen. Viele Autoren sind der Ansicht, daß das Schicksal der Patientinnen nicht durch das lokale Geschehen, sondern durch die Fernmetastasierung bestimmt wird. Mit Blick auf die distante Metastasierung wurde der lokoregionären Sanierung eine geringe Bedeutung beigemessen. Dennoch stellt das lokoregionäre Rezidiv, insbesondere das Supraklavikularrezidiv (SCR), weiterhin ein therapeutisches Problem dar.

11,9 % (Jackson, 1966) der Patientinnen mit Mammakarzinomen entwickeln ein Supraklavikularrezidiv. Patientinnen mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen haben eine ungünstige Prognose. Obwohl es sich beim SCR um eine lokoregionäre Metastasierung handelt, wird es nach der TNM-Klassifikation als M1 eingeordnet. Globale Aussagen über eine supraklavikuläre Metastasierung gibt es schon lange.

So wurde im Krankengut der Wiener Universitätsklinik (Hirn-Stadler, 1990) für alle Patientinnen eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten nach dem Auftreten eines SCR angegeben. Die Patientinnen mit einem Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und dem SCR überlebten nur elf Monate gegenüber 26 Monaten bei einem Intervall von mehr als 24 Monaten. Weitere Parameter, die sich bei diesen beiden Gruppen unterscheiden, wurden bis jetzt noch nicht veröffentlicht.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 130 Patientinnen, die zwischen 1976 und 1995 in der Abteilung für Gynäkologische Radiologie der Universitäts-Frauenklinik Eppendorf wegen eines SCR bestrahlt wurden, analysiert.

Insbesondere wurden die Faktoren, die die Länge des Intervalls zwischen Primärtumor und SCR beeinflussen, untersucht. Ferner wurde die Bedeutung des Intervalls zwischen der Primärtherapie und dem Auftreten des SCR für den weiteren Verlauf nachgewiesen.

## **2. Patientengut und Methoden**

Die 130 Patientinnen, die in diese retrospektive Studie aufgenommen wurden, waren in der Zeit von Januar 1976 bis Februar 1995 in der Abteilung für Gynäkologische Radiologie (Abteilungsleiter Prof. Dr. Frischbier) der Universitäts-Frauenklinik Hamburg (Direktor Prof. Dr. Maass) wegen eines supraklavikulären Lymphknotenrezidivs eines Mamma-Karzinoms in Behandlung.

Als Quelle für die erhobenen Daten diente das Archiv der Strahlentherapie in der Abteilung für Gynäkologische Radiologie. Die Daten stammen aus den Bestrahlungsprotokollen der Strahlentherapie, den Stationsakten, den Tumorkarten der Poliklinik, den Akten der Chemotherapie und zum Teil aus den Akten auswärtiger Krankenhäuser, in denen der Primärtumor von einigen Patientinnen behandelt wurde. Für jede Patientin wurden mehrere Datenbögen angefertigt. Es wurden Daten unter anderem über den Primärtumor, dessen Größe, den Lymphknotenstatus, die Histologie, die Fernmetastasierung, die Behandlungsmethoden und gegebenenfalls das Sterbedatum aufgenommen. Für jedes Rezidiv wurde unter anderem dessen Größe, Histologie und die Behandlungsmethoden vermerkt.

Die Daten wurden mit Hilfe des Datenbankprogrammes dBase IV verwaltet, und die Auswertung erfolgte mit SPSS/PC +. Bei der Darstellung der Überlebens- und Rezidivdaten handelt es sich um Kaplan-Meyer-Kurven, das heißt, es wurde eine Schätzung der Überlebensrate bzw. der rezidivfreien Rate anhand der noch im Risiko stehenden Restpopulation berechnet. Die statistische Prüfung von Unterschieden erfolgte mit dem Chi-Square-Test und der Cox-Regression.



Das gewichtete Mittel wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{Gewichtetes Mittel (\%)} = \frac{\sum_{i=1}^n m_i x_i}{\sum_{i=1}^n m_i} \times 100$$

$n$  = Anzahl der Stichproben

$m_i$  = Fallzahl der Stichprobe  $i$

$x_i$  = Mittelwert der Stichprobe  $i$

Von den 130 Patientinnen waren 107 Patientinnen (82%) zum Zeitpunkt der Datenerhebung schon verstorben. Das Sterbedatum und die Adressen wurden mithilfe der Einwohnermeldeämter ermittelt.

Es zeigten 62 Patientinnen (48%) ein isoliertes Supraklavikularrezidiv als erstes und einziges Zeichen für einen Progreß ihrer Brustkrebskrankung. Bei sechs Patientinnen (5%) wurde ein Supraklavikularrezidiv gleichzeitig mit dem Primärtumor diagnostiziert, 32 (24%) entwickelten es gleichzeitig mit anderen Metastasen und bei 30 Patientinnen (23%) trat es erst nach anderen Rezidiven auf.

Bei einer Patientin wurden bei der Diagnose des Primärtumors Fernmetastasen gefunden. Es handelte sich um retrosternale Lymphknotenmetastasen.

Die jüngste Patientin war bei Diagnose des Primärtumors 26 Jahre alt, die älteste 80 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre.

Beim Auftreten des Supraklavikularrezidivs war die jüngste Patientin 27 und die älteste 81 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 53 Jahre. Die Beobachtungszeit der Patientinnen lag zwischen 0,8 und 15,2 Jahren (durchschnittlich 5,5 Jahre).

## Lokalisation des Primärtumors

126 Patientinnen entwickelten einen unilateralen Primärtumor und vier Patientinnen (3%) entwickelten eine bilaterale Manifestation des Primärtumors.

Lokalisation	Patientenzahl / %	Patientenzahl
oben außen	59	73
oben innen	11	13
unten innen	10	12
unten außen	8	10
mehr als ein Quadrant	3	4
retromamillär	3	4
Prolongement axillär	2	3
gesamte Mamma durchsetzt	2	3
okkultes Ca	2	2
Lokalisation unbekannt	-	6

Tabelle 2.1 Lokalisation des Primärtumors

## Größe des Primärtumors

Die Abbildung 2.1 zeigt die Verteilung der Tumorgöße des Primärtumors. Der größte Anteil der Patientinnen (70) hatte eine Primärtumorgröße zwischen zwei und fünf Zentimetern.

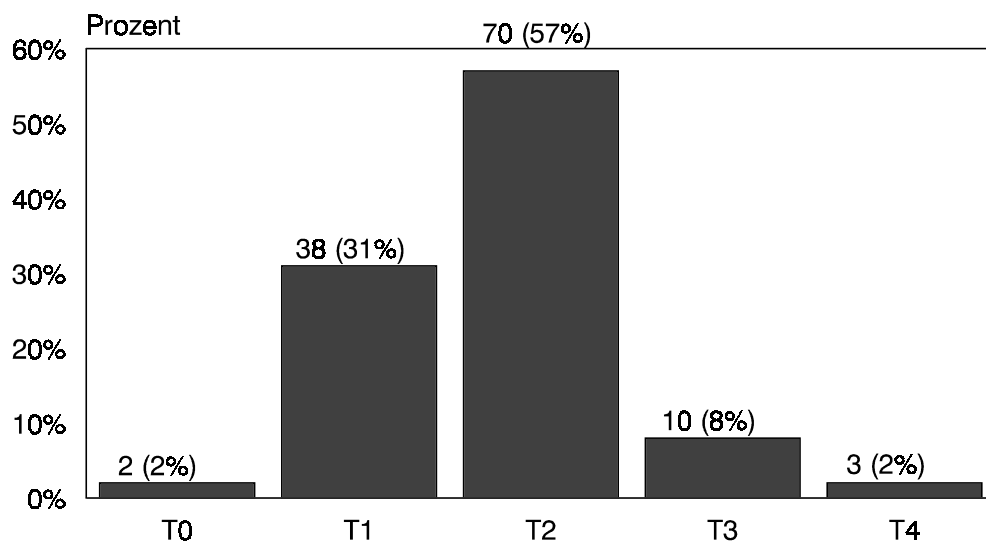


Abb. 2.1 Tumorgöße des Primärtumors (bei 7 Patientinnen nicht bekannt)

## Primärer Menopausestatus

Bei der Diagnose des Primärtumors waren 61 Patientinnen (47%) prämenopausal, 66 (51%) postmenopausal und drei (2%) perimenopausal.

## Primärer Rezeptorstatus

In der Abbildung 2.2 ist der primäre Rezeptorstatus der Patientinnen dargestellt.

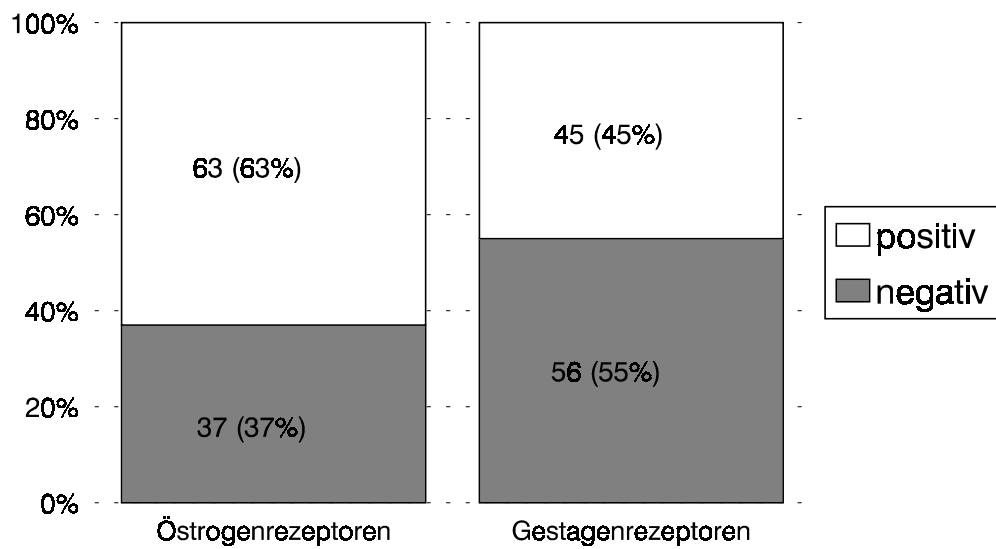


Abb. 2.2 Verteilung der Östrogen- und Gestagenrezeptoren im Primärtumor  
(Der Rezeptorstatus war bei 30 bzw. 29 Patientinnen nicht bekannt.)

## Histologie des Primärtumors

Die häufigste histologische Diagnose war bei 108 Patientinnen (83%) das infiltrativ wachsende duktale Karzinom.

<b>Histologischer Subtyp</b>	<b>Pat.-Anzahl</b>	<b>Pat.-Anzahl / %</b>
infiltrativ duktal	108	83
infiltratives Komedo Ca	4	3
infiltrativ lobulär	8	6
medullär	2	2
muzinös	2	2
papillär	1	1
M. Paget	1	1
inflammatorisches Ca	4	3
okkultes Ca	2	2
unbekannt	7	-

Tabelle 2.2 Histologie des Primärtumors  
(Es war mehr als eine Angabe möglich.)

<b>Zusätzliche histologische Befunde</b>	<b>Pat.-Anzahl</b>	<b>Pat.-Anzahl / %</b>
DCIS	22	17
CLIS	2	2
Lymphangiosis carcinomatosa	27	21
Einbrüche in Blutgefäße	2	2
Hautinfiltration	2	2
Pectoralisinfiltration	5	4
Mamilleninfiltration	2	2
Tumorsatellitenknoten	5	4
exulceriertes Ca	2	2

Tabelle 2.3 Zusätzliche histologische Befunde des Primärtumors

Der Lymphknotenbefall war bei 35 Patientinnen (28%) negativ, bei 91 (72%) positiv und bei vier Patientinnen nicht bekannt. Bei 23 Patientinnen (18%) waren mehr als neun Lymphknoten befallen.

<b>Histologischer Lymphknoten-Befund</b>	<b>Pat.- Anzahl</b>	<b>%</b>	<b>Zusammen- fassung</b>	<b>Pat.- Anzahl</b>	<b>%</b>
kein Lymphknotenbefall	36	32	kein Befall	36	32
Mikrometastasen	5	5	geringer Befall	19	17
partiell durchsetzte LK	17	15			
vollständig durchsetzte LK	34	31	massiver Befall	56	51
LK-Konglomerat	9	8			
Kapseldurchbruch/ Fettinfiltration	39	36			
Einbrüche in Blut- und/ oder Lymphgefäße	7	6			
unbekannt	19	-	unbekannt	19	-

Tabelle 2.4 Primärer axillärer Lymphknotenbefall  
(Es war mehr als eine Angabe möglich.)

<b>Anzahl der LK</b>	<b>0</b>	<b>1-3</b>	<b>4-6</b>	<b>7-9</b>	<b>&gt;9</b>	<b>mehrere</b>	<b>unbekannt</b>
<b>Pat.-Anzahl</b>	35	34	17	11	23	6	4
<b>%</b>	28	27	13	9	18	5	-

Tabelle 2.5 Anzahl der primär axillär befallenen Lymphknoten

## Grading des Primärtumors

Die Abbildung 2.3 zeigt die Verteilung des Gradings in den Primärtumoren. Bei 47 Patientinnen wurde ein Grading III diagnostiziert.

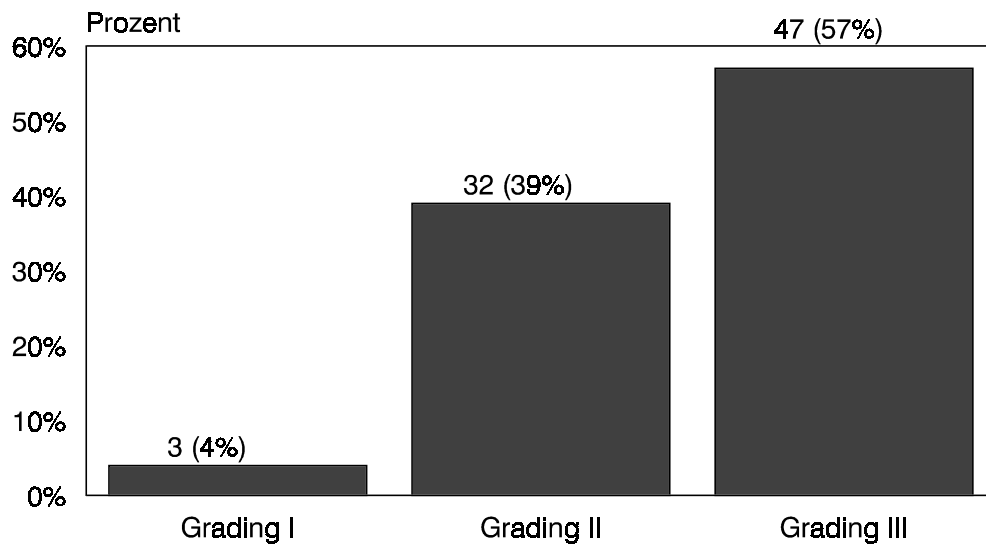


Abb. 2.3 Grading des Primärtumors (Bei 48 Patientinnen ist das Grading nicht bekannt.)

## **Behandlung des Primärtumors**

Bei 124 Patientinnen (95%) wurde eine nicht genauer definierte Axilladisektion durchgeführt, vier Patientinnen wurden an der Axilla nicht operiert und bei zwei Patientinnen wurden klinisch suspekter Lymphknoten entnommen.

Bei 72 Patientinnen (55%) wurde eine Ablatio ohne nähere Angaben durchgeführt, bei elf (8%) eine Ablatio nach Patey, bei 28 (22%) eine Halstedt-Operation, bei drei Patientinnen eine Quadrantenektomie, bei zehn Patientinnen (8%) eine Wide Excision und zwei Patientinnen wurden nicht operiert.

Eine primäre supraclaviculäre Lymphknotenextirpation wurde bei vier Patientinnen vorgenommen.

Primär wurden 26 Patientinnen (20%) bestrahlt. Bei den Patientinnen wurde zum Teil mehr als ein Feld bestrahlt. Bei vierzehn Patientinnen wurde die Mamma bestrahlt, bei sechs Patientinnen die Axilla, bei elf Patientinnen die Brustwand, bei elf Patientinnen die Sternalgegend, bei sieben Patientinnen die supra- und infraclaviculären Lymphknoten und bei drei Patientinnen ein En-Bloc-Feld.

Drei von 23 Patientinnen, die primär mehr als neun positive axilläre Lymphknoten aufwiesen, wurden supraclaviculär bestrahlt. Davon entwickelte eine Patientin als erste Rezidivmanifestation Fernmetastasen, eine ein Axillarezidiv und eine innerhalb von zwei Jahren kein weiteres Rezidiv; sie hatte einen primären Supraclaviculärbefall.



<b>Rezidivmanifestation</b>	<b>Pat.-Anzahl</b>
isoliertes SCR	12
SCR und Thoraxwandrezidiv	2
SCR und Axillarezidiv	2
SCR und Fernmetastasen	1
intramammäres Rez. und Axillarezidiv	1
isoliertes Thoraxwandrezidiv	1
Thoraxwandrezidiv und Fernmetastasen	1

Tabelle 2.6 Erste Rezidivmanifestation bei Patientinnen, die primär mehr als neun positive axilläre Lymphknoten aufwiesen und daraufhin nicht bestrahlt wurden

74 von den 130 Patientinnen (57%) erhielten primär eine adjuvante Chemotherapie, die zwischen drei und vierzehn Monaten dauerte (durchschnittlich acht Monate).

Dreizehn Patientinnen (10%) erhielten eine endokrine Therapie, die acht bis 56 Monate dauerte (durchschnittlich 25 Monate), und fünf Patientinnen (4%) erhielten eine Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie, die zwischen fünf und 21 Monaten dauerte.

### **Behandlung des Supraklavikularrezidivs**

Bei Auftreten des Supraklavikularrezidivs wurde bei 88 Patientinnen (68%) eine Operation in der Supraklavikularregion und anschließend eine Bestrahlung derselben durchgeführt, bei 23 Patientinnen (18%) wurde nur eine Bestrahlung vorgenommen, elf Patientinnen (8%) wurden nur operiert und zwei Patientinnen wurden weder operiert noch bestrahlt; sie bekamen eine Chemotherapie.

Sechs Patientinnen (5%) hatten schon primär einen Supraklavikularbefall.

Die Patientinnen, die bestrahlt wurden, wurden mit opponierenden Stehfeldern bestrahlt. Die Dosis wird jeweils als maximale Herddosis angegeben.

Für die Bestrahlung des sogenannten supra- und infra-klavikulären Feldes wurde ein ventrales Stehfeld in Rückenlage appliziert. Dieses Stehfeld hatte typischerweise eine kranio-kaudale Ausdehnung von 6-7 cm und medio-lateral von 12-14 cm. Das Feld wurde um ca. 10° gedreht, um so mit der langen Achse parallel zum Lymphgefäßbündel zu sein. Das sogenannte supra- und infra-klavikuläre Feld kreuzte die Klavikula. Genaugenommen erfaßte es neben den eigentlichen supra- und infra-klavikulären Lymphknoten auch die infra-klavikulären Lymphknoten und den sogenannten Level III der Axilla. Die typische Armhaltung war rechtwinklig vom Rumpf abgespreizt. Die mediale Grenze des Feldes war in der Regel der Ansatz des Musculus sternocleidomastoideus. Durch die genannte Feldlage befand sich der Armplexus stets teilweise im Bestrahlungsfeld. Die Dosierung erfolgte stets auf das Dosismaximum, welches für Telekobalt in 5 mm Tiefe liegt. Die angenommene Tiefe des Armplexus beträgt 4-5 cm.

Die Dosis betrug bei zwei Patientinnen weniger als 40 Gy, bei neun Patientinnen zwischen 41 und 50 Gy, bei 102 Patientinnen zwischen 51 und 60 Gy und eine Patientin erhielt 63 Gy. Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen 58 Gy.

110 (85%) aller supra- und infra-klavikulär bestrahlten Patientinnen erhielten Kobalt-Gamma-Strahlen, vier Patientinnen erhielten Elektronen-Bestrahlung (zwischen 8 MeV und 10 MeV). Die Feldgröße betrug durchschnittlich 93 cm<sup>2</sup>.

<b>Größe / cm<sup>2</sup></b>	<b>0-60</b>	<b>61-90</b>	<b>91-120</b>	<b>121-150</b>	<b>151-180</b>	<b>181-400</b>
<b>Anzahl / %</b>	13	29	43	12	2	1
<b>Pat.-Anzahl</b>	16	36	53	15	2	1

Tabelle 2.7 Größe des supra- und infra-klavikulären Bestrahlungsfeldes in cm<sup>2</sup> (n = 123)

Es wurden 99 Patientinnen in der Supraklavikularregion operiert. Bei 80 Patientinnen wurde eine Lymphknotenextirpation vorgenommen, bei 14 eine Lymphknotenbiopsie, bei drei Patientinnen eine Daniel'sche Biopsie (Biopsie der vor dem M. scalenus anterior liegenden, nicht tastbaren Lymphknoten) und bei zwei Patientinnen eine Neck-Dissection. Bei drei Patientinnen ist die Art der Operation unbekannt und bei weiteren zwei Patientinnen wurde zur histologischen Sicherung eine Feinnadelaspiration durchgeführt.

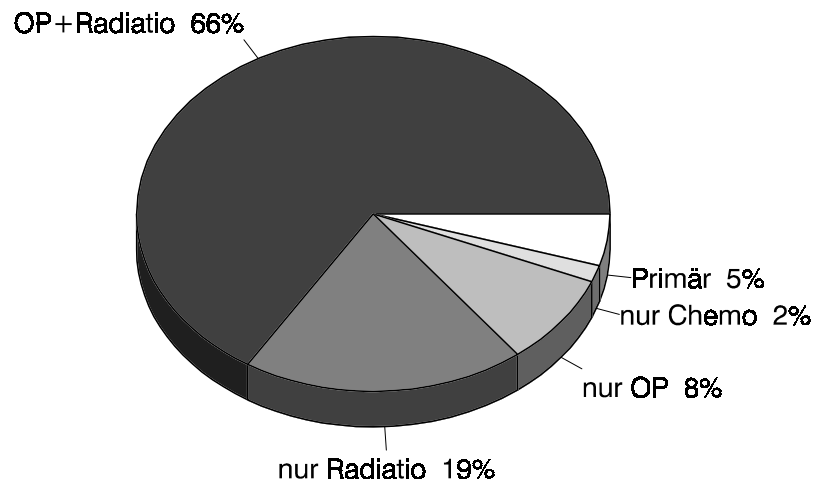


Abb. 2.4 Therapiestatus nach der Behandlung des SCR

Nach der Therapie des supraklavikulären Lymphknotenrezidivs erreichten 31 Patientinnen (24%) eine vollständige Remission, 56 (43%) einen Rückgang der Tumorgroße, bei 19 Patientinnen (15%) kam es zu einer Progredienz des Tumors, vier Patientinnen verstarben trotz Therapie innerhalb von drei Monaten, und eine Patientin erlebte die angestrebte Schmerzlinderung. (Bei 19 Patientinnen ist der Effekt der Therapie unbekannt.)

	<b>Pat.-Anzahl</b>	<b>Pat.-Anzahl / %</b>
<b>kein weiteres Rezidiv</b>	32	25
<b>2. Rez.: isoliertes SCR</b>	15	11
<b>2. Rez.: FM +/- anderes Rez.</b>	66	51
<b>sonstige Verläufe</b>	17	13

Tabelle 2.8 Art des Rezidivs nach dem ersten SCR

Nach dem ersten SCR haben 37 Patientinnen ein zweites SCR entwickelt. Bei zehn Patientinnen trat das zweite SCR innerhalb des Bestrahlungsfeldes auf, und bei zwei Patientinnen trat es außerhalb des Feldes auf. Bei fünf Patientinnen ist die genaue Lokalisation in Bezug auf das Bestrahlungsfeld nicht bekannt. Zwölf Patientinnen wurden bei ihrem ersten SCR nicht bestrahlt. Acht Patientinnen entwickelten ein kontralaterales SCR. Zwei von ihnen erreichten nach der Therapie des ersten SCR eine vollständige Remission, drei eine Teilremission, zwei eine Progredienz ihres Befundes und bei einer Patientin ist der Effekt nicht bekannt.

## Fernmetastasen

Bei 95 Patientinnen (73%) traten Fernmetastasen auf. Eine Patientin zeigte schon bei der Diagnosestellung des Primärtumors eine retrosternale Metastasierung. Bei acht Patientinnen trat schon vor der Diagnose des SCR eine Fernmetastasierung auf, bei 28 Patientinnen gleichzeitig mit dem SCR, und bei 58 Patientinnen traten die Fernmetastasen nach dem SCR auf.

<b>Art der Fernmetastasierung</b>	<b>Pat.-Anzahl</b>	<b>Pat.-Anzahl / %</b>
<b>keine / nicht bekannt</b>	35	27
<b>ossäre Metastasen</b>	24	18
<b>Lymphknoten-Metastasen</b>	25	19
<b>viszerale Metastasen</b>	18	14
<b>Hautmetastasen</b>	1	1
<b>gemischte Metastasierung</b>	27	21

Tabelle 2.9 Art der Fernmetastasierung („Gemischte Metastasierung“ bedeutet verschiedene Lokalisationen der Fernmetastasen.)

## **Nebenwirkungen der supraklavikulären Bestrahlung**

Von den 35 Patientinnen, die einen Fragebogen über Nebenwirkungen der supraklavikulären Bestrahlung zugeschickt bekamen, beantworteten ihn 30 Patientinnen. Es wurde nach einer Fibrose im Bestrahlungsgebiet gefragt, nach einer Armschwellung (Ödem), nach Sensibilitätsstörungen und nach Paresen. Für jeden dieser Punkte wurde nach dem Grad der Einschränkung im täglichen Leben und nach Schmerzen gefragt.

Die Schwierigkeiten in der Beurteilung der Angaben der Patientinnen bestanden darin, daß viele Patientinnen gleichzeitig auch operiert worden sind, und es bei einigen auch durch das weitere Wachstum des Tumors zu motorischen und sensiblen Ausfällen und einem Armödem gekommen sein könnte. Der genaue Zeitpunkt des Auftretens der Plexusläsion, der Aufschluß über die Ursache geben könnte, ließ sich in den meisten Fällen nicht eruieren.

15 der Patientinnen (50%) berichteten über keine Nebenwirkungen, 5 (17%) berichteten über leichte Nebenwirkungen, 3 (10%) über mittelschwere und 6 (20%) über schwere Nebenwirkungen. Eine Patientin berichtete über eine Parese und ein Ödem des Armes und starke Schmerzen. Von den 15 Patientinnen, die über Nebenwirkungen berichteten, entwickelten die meisten (11) eine Fibrose im Bestrahlungsfeld oder eine motorische Störung (7), drei eine Sensibilitätsstörung, und drei Patientinnen eine Schwellung des Armes, wobei die Patientinnen z. T. über mehr als eine Nebenwirkung berichteten.

Bei den 15 Patientinnen, die Nebenwirkungen zeigten, wurde bei 11 Patientinnen eine supraklavikuläre Lymphknotenextirpation durchgeführt, bei zwei Patientinnen eine Lymphknotenbiopsie bzw. eine Feinnadelaspiration, und bei zwei Patientinnen wurde eine Axilladissektion und eine Thoraxwandrevision bzw. eine Ablatio wegen eines zusätzlichen Befalls der Axilla und der Thoraxwand bzw. der Mamma vorgenommen. Allerdings ist auch bei 13 der 15 Patientinnen, die über keine Nebenwirkungen berichteten, eine supraklavikuläre Lymphknotenextirpation

vorgenommen worden. Also scheint die gleichzeitige Operation keinen Einfluß auf die Nebenwirkungen zu haben.

NW	Fibrose		Schwellung		Sensibilität		Motorik	
	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl
keine	64	19	87	26	90	27	77	23
leichte	13	4	7	2	7	2		
mittelschwere	10	3	3	1	3	1	20	6
starke	13	4	3	1			3	1

Tabelle 2.10 Nebenwirkungen der supraklavikulären Bestrahlung bei 30 Patientinnen (NW = Nebenwirkungen der Bestrahlung)

Gesamt-NW	Gesamt-NW / %	Gesamt-NW Pat.-Anzahl	Fibrose	Schwellung	Sensibilität	Motorik
keine	50	15	keine	keine	keine	keine
leichte	17	5	leichte		leichte	
mittelschwere	10	3	mittelschwere	leichte	mittelschwere	leichte
starke	20	6	starke	mittelschwere	starke	mittelschwere
sehr starke	3	1		starke		starke

Tabelle 2.11 Gewichtung der einzelnen Bereiche für die Gesamtnebenwirkungen

Zwei Patientinnen konnten 1997 klinisch nachuntersucht werden. Eine Patientin wurde 1990 supraklavikulär bestrahlt und berichtete über keine akuten Nebenwirkungen, aber aktuell wurde eine Fibrose Grad III (nach der LENT SOMA-Klassifikation) festgestellt. Die zweite Patientin wurde 1991 supraklavikulär bestrahlt und berichtete ebenfalls über keine akuten Nebenwirkungen. Es wurde klinisch eine Fibrose Grad II festgestellt. Beide Patientinnen zeigten kein Ödem, keine neurologischen und keine senso-motorischen Ausfälle.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1.1 Intervall zwischen Diagnosestellung des Primärtumor und Auftreten eines SCR

Die Abbildung 3.1 zeigt das Intervall zwischen der Diagnosestellung des Primärtumors und dem Auftreten des SCR für 130 Patientinnen. Das mediane Intervall zwischen Mastektomie und dem Auftreten des SCR betrug 39 Monate, das kürzeste Intervall betrug einen Monat und das längste 13,8 Jahre. Nach zwei Jahren trat bei 60 Patientinnen (46%) ein SCR auf, und nach fünf Jahren trat bei 105 Patientinnen (81%) ein SCR auf. Bei den 62 Patientinnen, die ein supraklavikuläres Rezidiv als erstes und einziges Zeichen für einen Progreß ihrer Erkrankung zeigten, betrug das mediane Intervall 35 Monate.

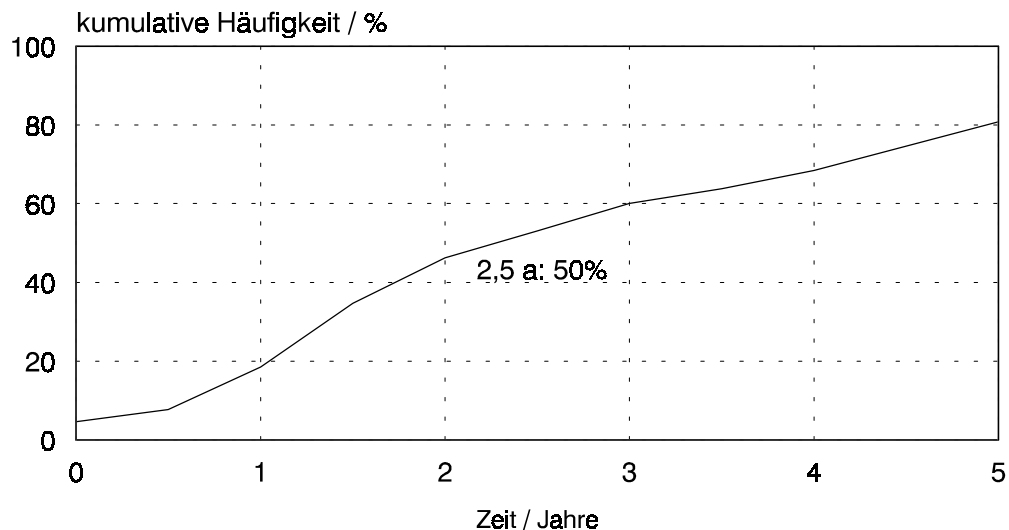
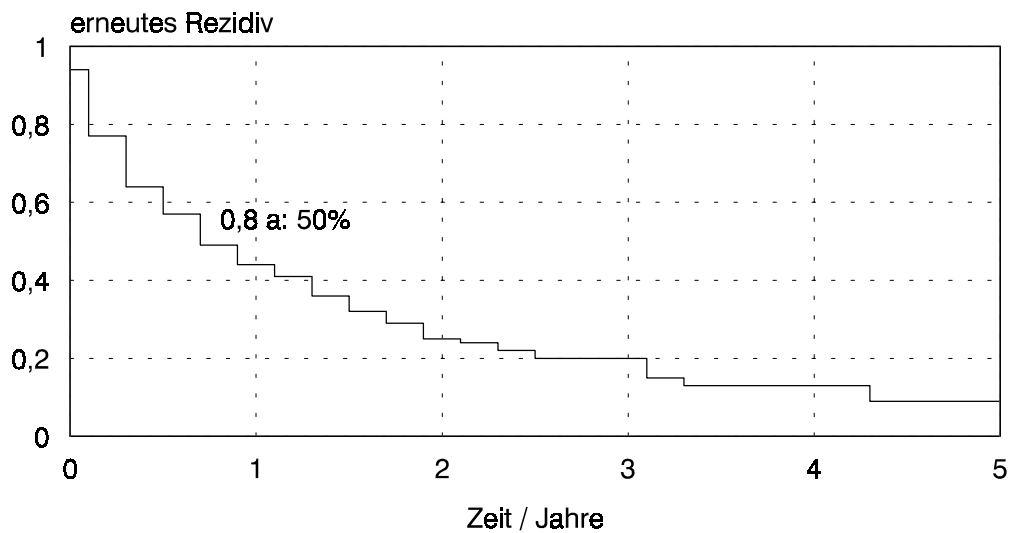


Abb. 3.1 Intervall zwischen Diagnosestellung des Primärtumor und SCR (Sechs Patientinnen hatten schon bei der Diagnosestellung des Primärtumors einen supraklavikulären Lymphknotenbefall.)



### 3.1.2 Intervall zwischen SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs

In der Abbildung 3.2 ist das Intervall zwischen dem Auftreten eines SCR und dem Auftreten eines erneuten Rezidivs dargestellt. Nach einem Jahr entwickelten über die Hälfte der Patientinnen ein erneutes Rezidiv. Das mediane Intervall betrug dreizehn Monate. Das kürzeste Intervall betrug einen Monat und das längste 106 Monate.

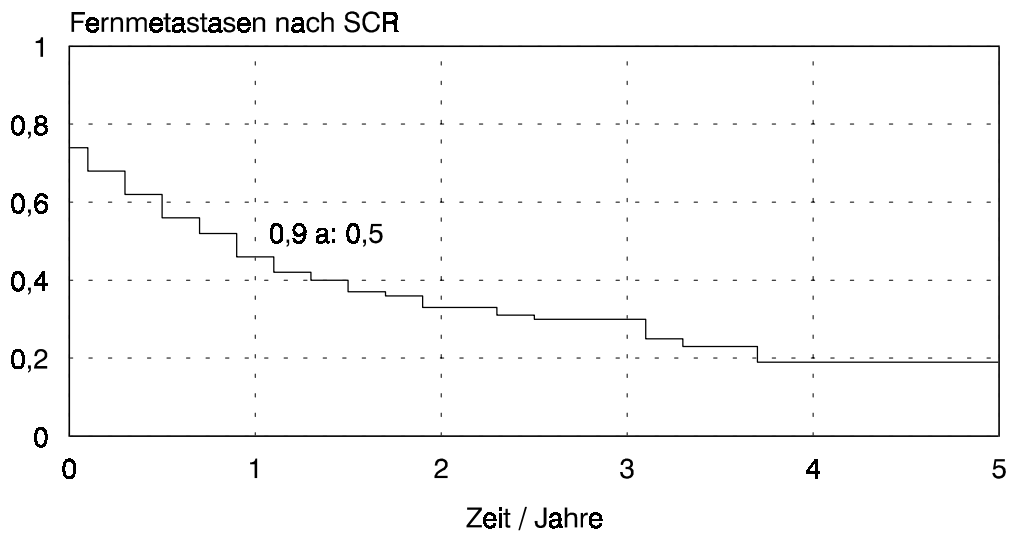


Intervall / Jahre	0	1	2	3	4	5
Pat., die in die Berechnung des Intervalls eingingen	127	56	28	13	4	2

Abb. 3.2 Intervall zwischen Auftreten eines SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs

### 3.1.3 Intervall zwischen SCR und Auftreten einer Fernmetastasierung

In der Abbildung 3.3 ist das Intervall zwischen dem Auftreten eines SCR und dem Auftreten einer Fernmetastasierung dargestellt. Nach dem Auftreten eines SCR entwickelte die Hälfte der Patientinnen innerhalb eines halben Jahres eine Fernmetastasierung. Das mediane Intervall beträgt 13 Monate.



Intervall / Jahre	0	1	2	3	4	5
Pat., die in die Berechnung des Intervalls eingingen	116	54	32	18	6	4

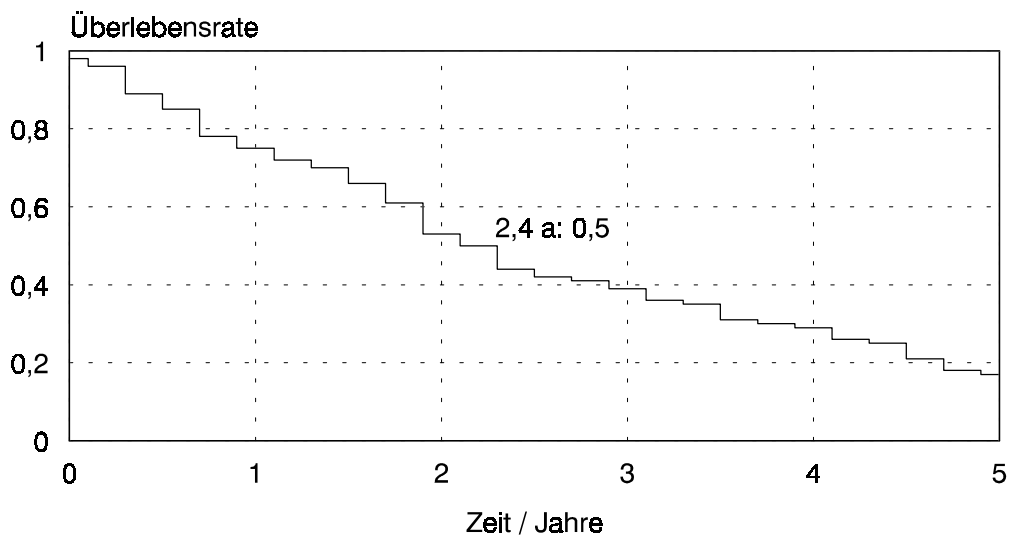
Abb. 3.3 Intervall zwischen Auftreten eines SCR und Auftreten von Fernmetastasen (Acht der Patientinnen zeigten schon vor Auftreten des SCR eine Fernmetastasierung, 26 entwickelten gleichzeitig mit dem SCR Fernmetastasen und 36 Patientinnen entwickelten innerhalb der Kontrollzeit keine Fernmetastasen.)

### 3.1.4 Überlebenszeit nach dem Primärtumor

Nach Auftreten des Primärtumors betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen, die im Laufe ihrer Brustkrebskrankung ein SCR entwickelten, 60%. Die mediane Überlebenszeit betrug 6,1 Jahre.

### 3.1.5 Überlebenszeit nach dem SCR

In der Abbildung 3.4 ist die Überlebenszeit nach dem Auftreten eines SCR dargestellt. Nach zwei Jahren war fast die Hälfte der Patientinnen verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 2,4 Jahre.



Intervall / Jahre	0	1	2	3	4	5
Pat., die in die Berechnung des Intervalls eingingen	128	97	69	40	24	14

Abb. 3.4 Überlebenszeit nach dem SCR

## **3.2 Parameter, die Einfluß auf die Länge des Intervalls zwischen Primärtumor und Auftreten des SCR haben**

- 3.2.1 Primäre Tumorgroße
- 3.2.2 Primärer axillärer Lymphknotenstatus
- 3.2.3 Primäres Grading
- 3.2.4 Primärer Östrogenrezeptorstatus
- 3.2.5 Weitere Parameter
- 3.2.6 Zusammenfassung

### 3.2.1 Primäre Tumorgröße

In der Abbildung 3.5 ist das Intervall zwischen der Diagnosestellung des Primärtumors und dem Auftreten des SCR für vier Patientinnengruppen mit unterschiedlicher Größe des Primärtumors (T-Stadium) dargestellt. Je größer der Primärtumor war, desto schneller trat die supraklavikuläre Metastasierung auf.

Auch bei dem Vergleich der medianen Intervalle wurden Unterschiede deutlich: Die Patientinnen mit einem T1-Tumor hatten ein medianes Intervall von 52 Monate, die Patientinnen mit einem T2-Tumor 34 Monate, die Patientinnen mit einem T3-Tumor 28 Monate und die Patientinnen mit einem T4-Tumor vierzehn Monate. In einer multivariaten Analyse auf der Basis des Cox-Proportional-Hazard-Modells ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ansteigender Tumorgröße und kurzem Intervall ( $p = 0,017$ ).

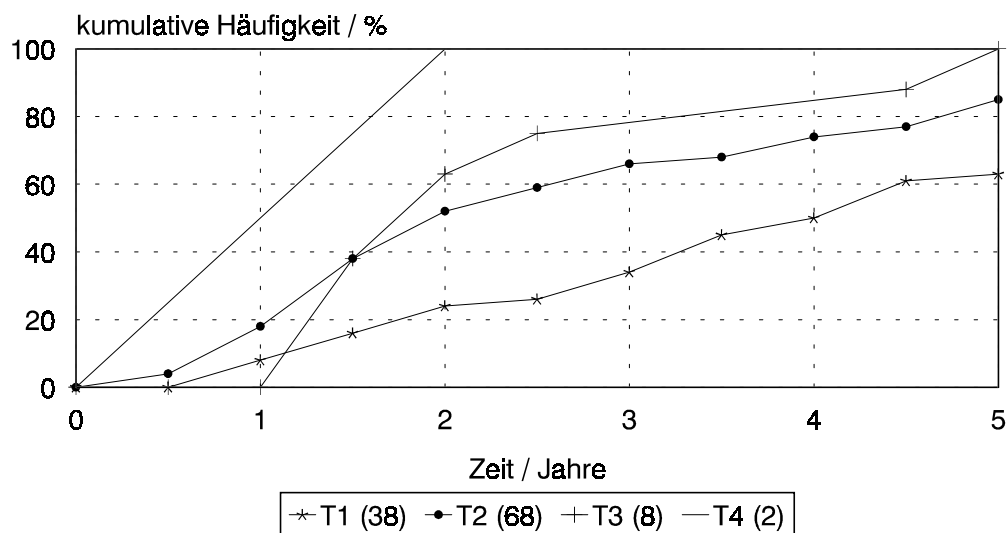


Abb.3.5 Vergleich der kumulativen Häufigkeit des SCR bei verschiedenen Primärtumorgrößen (Bei 14 Patientinnen war die primäre Tumorgröße nicht bekannt.)

### 3.2.2 Primärer axillärer Lymphknotenstatus

In den Abbildungen 3.6 und 3.7 wird die kumulative Häufigkeit eines SCR nach Diagnose eines SCR für Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall und mit unterschiedlicher Anzahl befallener Lymphknoten verglichen. Die Patientinnen, die primär einen negativen Lymphknotenstatus zeigten, hatten ein medianes Intervall von 47 Monaten, und die Patientinnen, die primär nodal positiv waren, hatten ein medianes Intervall von 34 Monaten. Für Patientinnen, die primär mehr als neun befallene axilläre Lymphknoten aufwiesen, betrug das mediane Intervall 25 Monate.

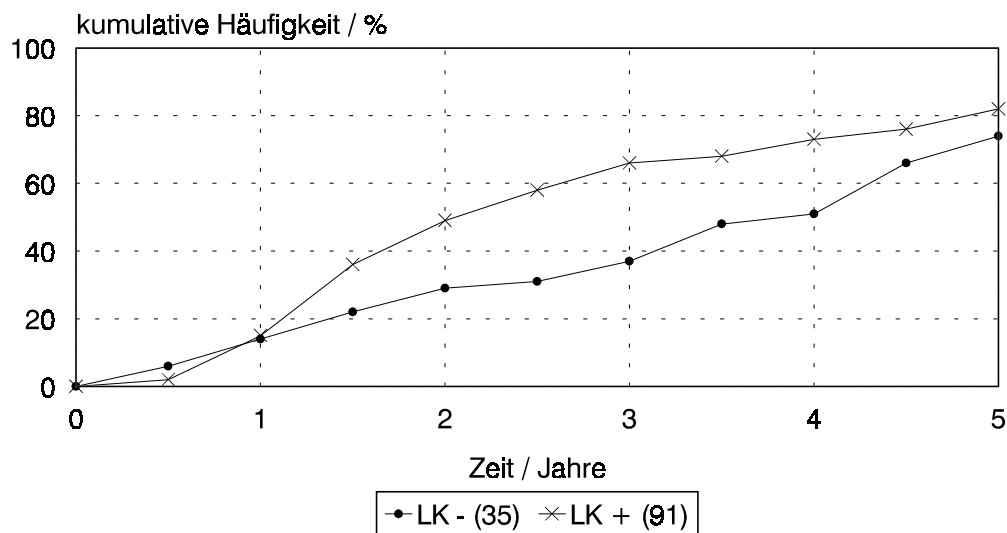


Abb. 3.6 Vergleich der kumulativen Häufigkeit des SCR nach der Diagnose des Primärtumors bei primär positivem und negativem axillären Lymphknotenbefall (Bei drei Patientinnen war der Lymphknotenstatus unbekannt.)

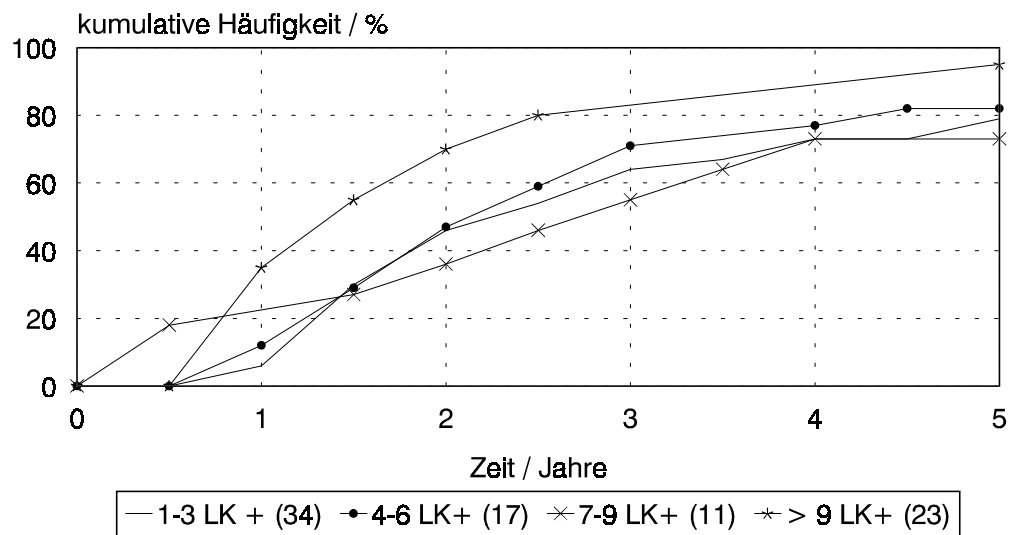


Abb. 3.7 Vergleich der kumulativen Häufigkeit eines SCR nach der Diagnose des Primärtumors bei Patientinnen mit verschiedener Anzahl von primär befallenen axillären Lymphknoten (Bei zehn Patientinnen war die Anzahl der befallenen Lymphknoten nicht bekannt.)

### 3.2.3 Primäres Grading

Die Abbildung 3.8 stellt die kumulative Häufigkeit eines SCR nach Diagnose des Primärtumors für Patientinnen mit verschiedenem Grading dar.

Das mediane Intervall ist für Patientinnen mit einem Grading II und III um mehr als ein Jahr verschieden (43 Monate und 28 Monate). Die drei Patientinnen, die ein Grading I aufwiesen, hatten nach 16, 41 und 42 Monaten ein SCR entwickelt.

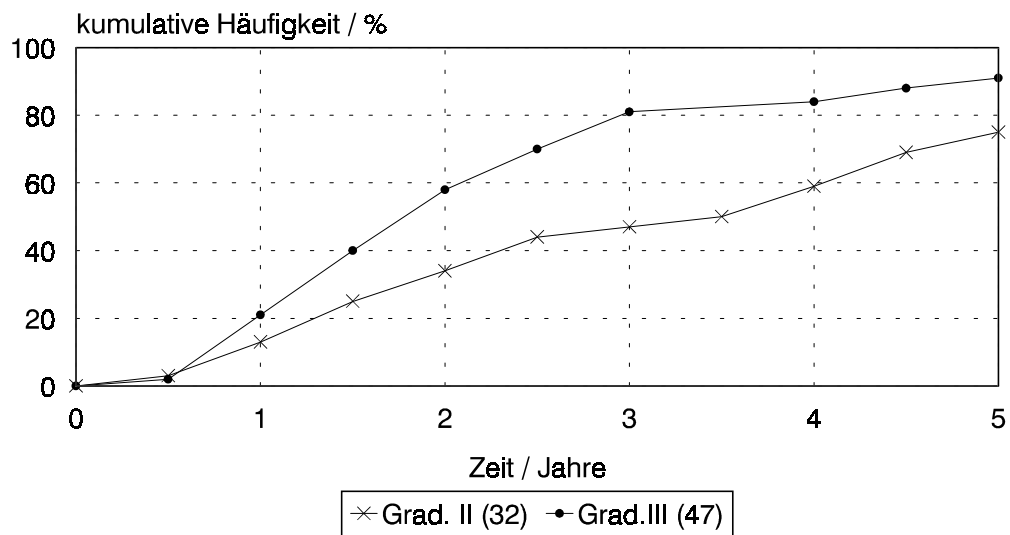


Abb. 3.8 Vergleich der kumulativen Häufigkeit des SCR bei verschiedenem Grading des Primärtumors (Das Grading war für 78 Patientinnen unbekannt.)



### 3.2.4 Primärer Östrogenrezeptorstatus

Die Abbildung 3.9 zeigt die kumulative Häufigkeit eines SCR nach der Diagnose des Primärtumors in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorbestand des Primärtumors. Bei den Patientinnen, die primär einen negativen Östrogenrezeptorbestand hatten, war das mediane Intervall um sechs Monate kürzer als bei denen mit positiven Östrogenrezeptoren (31 gegenüber 37 Monaten).

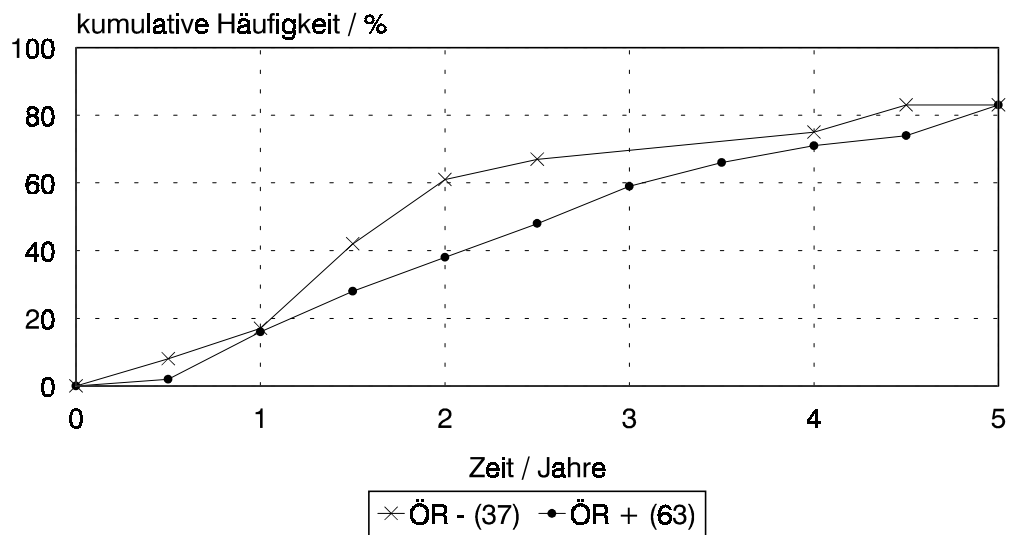


Abb. 3.9 Vergleich der kumulativen Häufigkeit des SCR bei Patientinnen mit östrogennegativen und mit östrogenpositiven Primärtumoren

### **3.2.5 Weitere Faktoren**

Bei den folgenden Parametern konnten keine statistischen Zusammenhänge mit dem Intervall zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten eines SCR gefunden werden. Deshalb wurde auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Bei dem Vergleich der kumulativen Häufigkeit für Patientinnen verschiedener Altersstufen ließen sich keine Auffälligkeiten feststellen.

Das mediane Intervall betrug bei den postmenopausalen Patientinnen 37 Monate und bei den prämenopausalen Patientinnen 41 Monate. Es bestand also kein deutlicher Unterschied.

Für den Gehalt von Gestagenrezeptoren des Primärtumors konnte kein Einfluß auf die kumulative Häufigkeit eines SCR festgestellt werden. Das mediane Intervall betrug für Patientinnen mit und ohne nachgewiesene Gestagenrezeptoren im Primärtumor 35 Monate.

Auch für die Behandlung des Primärtumors (Operationsart, adjuvante Therapie) konnte kein Einfluß auf das mediane Intervall festgestellt werden.

### **3.2.6 Zusammenfassung**

In der multivariaten Analyse auf der Basis des Cox-Proportional-Hazard-Modells zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen ansteigender Tumorgroße und kurzem Intervall ( $p = 0,017$ ). Der primäre axilläre Lymphknotenstatus, das Grading und der Östrogenrezeptorstatus hatten Einfluß auf das Intervall zwischen Diagnose Primärtumor und Auftreten eines SCR. Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Für das Alter der Patientinnen, den Menopausestatus und den Gestagenrezeptorstatus konnte kein Einfluß auf das genannte Intervall nachgewiesen werden. Auch ein Zusammenhang zwischen der Behandlung des Primärtumors und dem Intervall zwischen Primärtumor und SCR konnte nicht nachgewiesen werden.

### **3.3 Einfluß von Parametern des Primärtumors auf die Überlebenszeit nach dem SCR**

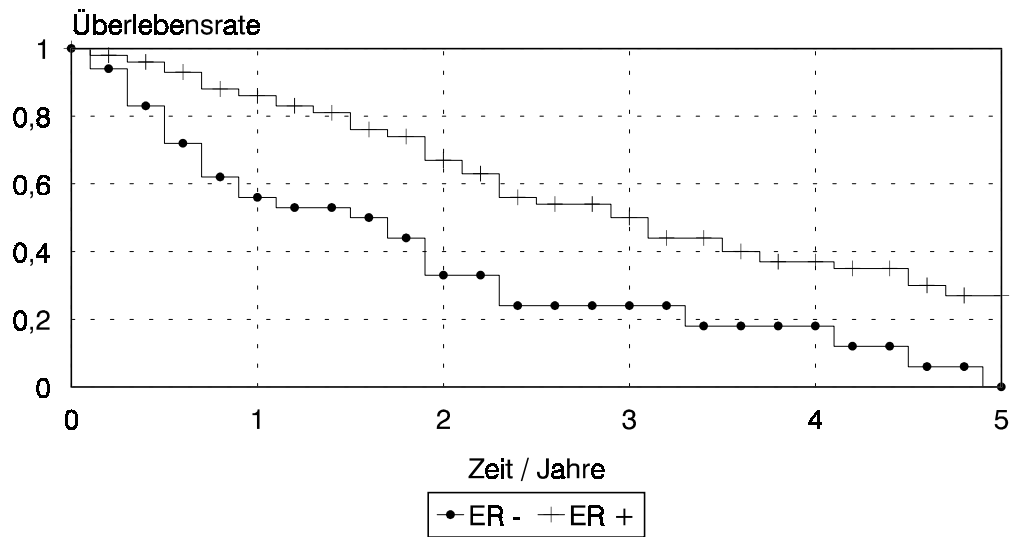
- 3.3.1 Primärer Rezeptorstatus
- 3.3.2 Primäre Tumorgroße
- 3.3.3 Behandlung des SCR
- 3.3.4 Weitere Parameter
- 3.3.5 Zusammenfassung

#### **3.3.1 Primärer Rezeptorstatus**

In den Abbildungen 3.10 und 3.11 ist der Einfluß vom Rezeptorstatus auf die Überlebenszeit nach Auftreten des SCR dargestellt. Die Patientinnen mit positiven Rezeptoren hatten die längeren medianen Überlebenszeiten. In einer multivariaten Analyse auf der Basis des Cox-Proportional-Hazard-Modells zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen positivem Östrogenrezeptorstatus und längerer Überlebenszeit ( $p = 0,003$ ).

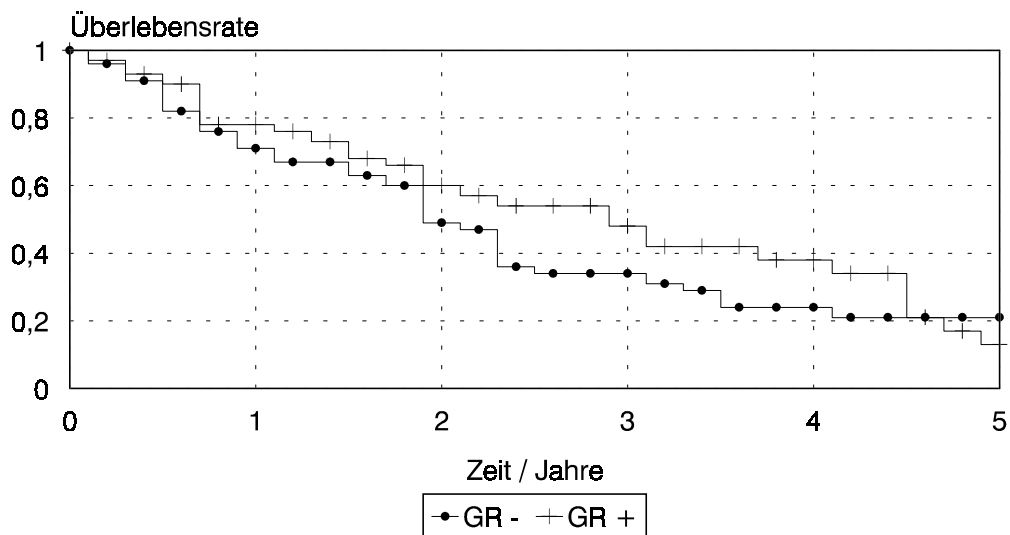
<b>Rezeptoren</b>	<b>ÖR -</b>	<b>ÖR +</b>	<b>GR -</b>	<b>GR +</b>
<b>Patienten-Anzahl</b>	37	63	56	45
<b>mediane ÜZ / a</b>	1,9	3,2	2,2	3,2

Tabelle 3.1 Mediane Überlebenszeiten nach einem SCR bei unterschiedlichem Rezeptorstatus



Intervall / Jahre		0	1	2	3	4	5
Patientinnen, die in die Berechnung des Intervalls eingingen	ER -	37	23	14	4	3	1
	ER +	63	53	41	28	16	11

Abb. 3.10 Vergleich der Überlebenszeiten nach Auftreten des SCR für Patientinnen mit östrogenrezeptornegativem und östrogenrezeptorpositivem Primärtumor

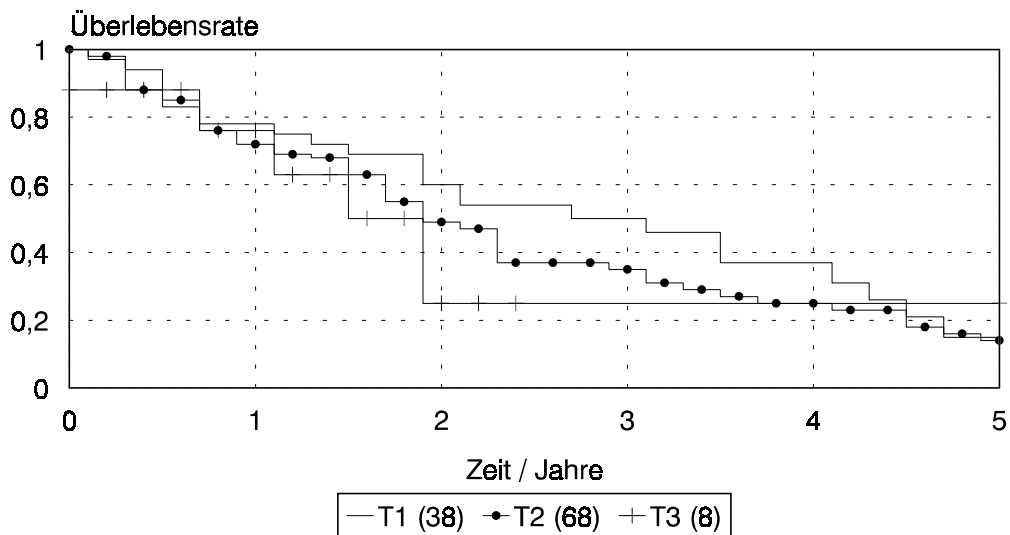


Intervall / Jahre		0	1	2	3	4	5
Patientinnen, die in die Berechnung des Intervalls eingingen	GR-	55	43	31	14	9	8
	GR+	45	33	24	18	10	4

Abb. 3.11 Vergleich der Überlebenszeiten nach Auftreten des SCR für Patientinnen mit gestagenrezeptornegativem und gestagenrezeptorpositivem Primärtumor

### 3.3.2 Primäre Tumorgröße

In der Abbildung 3.12 werden die Überlebenszeiten für verschiedene Größen des Primärtumors dargestellt. In der Abbildung ist zu erkennen, daß Patientinnen mit kleineren Primärtumoren eine günstigere Überlebenszeit hatten. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patientinnen mit T0-Stadium 4,1 Jahre, mit T1-Stadium 3,3 Jahre, mit T2-Stadium 2,2 Jahre, mit T3-Stadium 2 Jahre und mit T4 2,2 Jahre. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (Chi-Square).



Intervall / Jahre		0	1	2	3	4	5
Pat., die in die Berechnung des Intervalls eingingen	T1	38	29	23	14	7	3
	T2	68	53	35	20	12	7
	T3	8	6	4	2	2	2

Abb. 3.12 Vergleich der Überlebenszeiten nach dem SCR für verschiedene Größen des Primärtumors (Die Anzahl der Patientinnen mit T0 und T4-Stadium war sehr gering.)

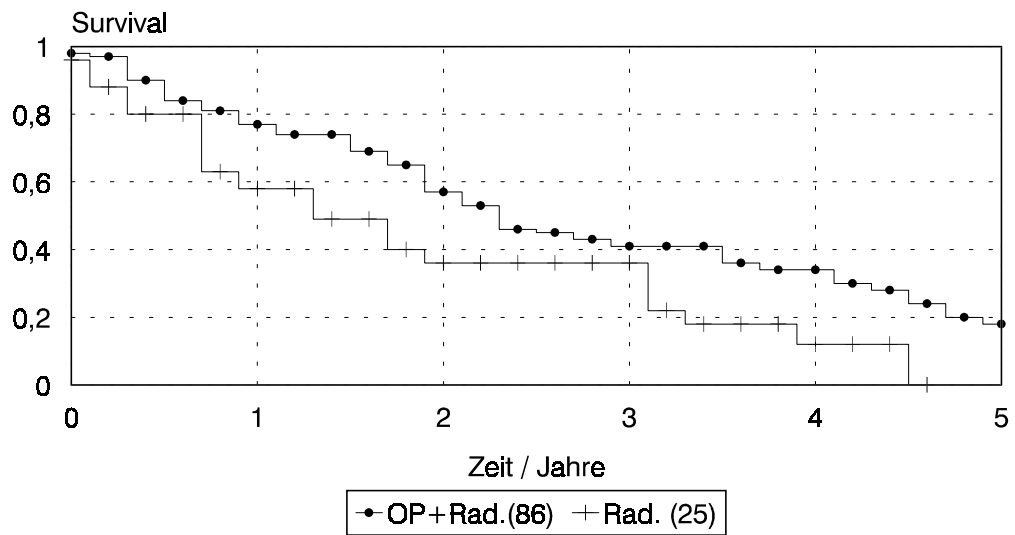
### 3.3.3 Behandlung des SCR

Der größte Teil der Patientinnen (86) wurde erst operiert und dann bestrahlt, 25 Patientinnen wurden nur bestrahlt, elf Patientinnen wurden nur operiert, zwei Patientinnen bekamen nur eine Chemotherapie und sechs Patientinnen hatten schon primär einen supraklavikulären Lymphknotenbefall und wurden deshalb in einer Gruppe zusammengefaßt.

Die mediane Überlebenszeit betrug bei der Kombination aus Operation und Bestrahlung 2,5 Jahre. Patientinnen, die nur bestrahlt wurden, hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit von 1,6 Jahren. Bei den elf Patientinnen, deren Supraklavikularrezidiv nur chirurgisch entfernt wurde, betrug die mediane Überlebenszeit 3,1 Jahre. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Die Patientinnen, die schon primär einen Befall der supraklavikulären Lymphknoten aufwiesen, hatten eine mediane Überlebenszeit von 2,5 Jahren.

Die Gruppe, die nur eine Chemotherapie erhielt, ist mit zwei Patientinnen zu klein, um sie auswerten zu können.



Intervall / Jahre		0	1	2	3	4	5
Pat., die in die Berechnung des Intervalls eingingen	OP + Rad.	86	70	52	27	18	11
	Rad.	25	15	9	8	3	0

Abb. 3.13 Vergleich der Überlebenszeiten nach dem SCR für Patientinnen mit verschiedenem Therapiestatus



### 3.3.4 Weitere Parameter

Bei den folgenden Parametern konnten keine statistischen Zusammenhänge mit der Überlebenszeit nach dem SCR festgestellt werden. Deshalb wurde auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Die Patientinnen zwischen 35 und 50 Jahren hatten eine mediane Überlebenszeit von 2,3 Jahren. Bei den Patientinnen zwischen 50 und 60 Jahren stieg die mediane Überlebenszeit auf drei Jahre an. Bei den Patientinnen über 60 Jahren sank sie wieder. Die Unterschiede der medianen Überlebenszeiten sind nicht signifikant.

Ein klarer Zusammenhang zwischen der Anzahl der primär befallenen axillären Lymphknoten und der Überlebenszeit ließ sich nicht erkennen. Es wurde deutlich, daß diejenigen Patientinnen, die primär mehr als neun positive Lymphknoten aufwiesen, eine schlechtere Prognose hatten (mediane Überlebenszeit 2,1 Jahre) als diejenigen, die nur zwischen vier und neun positive Lymphknoten aufwiesen (mediane Überlebenszeit 2,5 Jahre). Die Patientinnen, bei denen zwischen ein und drei Lymphknoten befallen waren, hatten mit 1,9 Jahren eine ähnlich schlechte mediane Überlebenszeit wie die, bei denen mehr als neun Lymphknoten befallen waren (2,1 Jahre). Die mediane Überlebenszeit der primär nodal negativen Patientinnen war mit 2,2 Jahren etwas kürzer als die mediane Überlebenszeit von 2,4 Jahren der Gesamtgruppe.

Es ließ sich feststellen, daß die drei Patientinnen mit einem Grading I eine lange mediane Überlebenszeit von 7,8 Jahren hatten, die mit einem Grading II eine von 2,1 Jahren und die mit einem Grading III eine längere von 2,6 Jahren. Die Kurven der Überlebenszeiten für Patientinnen mit Grading II und III unterscheiden sich kaum. Da die Grading-I-Gruppe nur aus drei Patientinnen bestand, läßt der Unterschied zu den beiden anderen Gruppen keine Rückschlüsse zu.

Die Patientinnen, die bei der Diagnose des Primärtumors prämenopausal waren, hatten ebenso wie die postmenopausalen Patientinnen nach dem SCR eine mediane Überlebenszeit von 2,4 Jahren.

Für die Größe des Bestrahlungsfeldes konnte kein Einfluß auf die Überlebenszeit nach dem SCR festgestellt werden.

### **3.3.5 Zusammenfassung**

In einer Multivarianzanalyse nach dem Cox-Proportional-Hazard-Modell konnte für den Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors ein signifikanter Einfluß auf die Überlebenszeit nach dem SCR festgestellt werden ( $p = 0,003$ ).

Nach dem Chi-Square-Test ist der Einfluß der Primärtumorgröße auf die Überlebenszeit signifikant.

Ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter, Einfluß auf die Überlebenszeit nach einem SCR konnte auch für den Gestagenrezeptorstatus und den Behandlungsstatus des SCR dargestellt werden.

Für das Alter, den primären Lymphknotenstatus, das Grading, den Menopausestatus und die Größe des Bestrahlungsfeldes konnte kein Einfluß auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden.

### **3.4 Vergleich zweier Gruppen mit früher (< zwei Jahren) und mit später (> zwei Jahren) supraklavikulärer Metastasierung**

In dem folgenden Kapitel werden zwei Gruppen von Patientinnen verglichen. Die Patientinnen der Gruppe A entwickelten innerhalb von zwei Jahren nach dem Primärtumor ein supraklavikuläres Rezidiv, und die Patientinnen der Gruppe B entwickelten erst nach einem längeren Zeitraum ein solches Rezidiv.

Gruppe A enthält 54 Patientinnen und Gruppe B besteht aus 70 Patientinnen.

Die sechs Patientinnen, die schon bei der Diagnose des Primärtumors einen supraklavikulären Lymphknotenbefall zeigten, wurden bei diesem Vergleich nicht berücksichtigt.

3.4.1 Primäres Grading

3.4.2 Primäre Tumorgröße

3.4.3 Primärer axillärer Lymphknotenstatus

3.4.4 Primärer Östrogenrezeptorstatus

3.4.5 Adjuvante Therapie des Primärtumors

3.4.6 Intervall zwischen SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs

3.4.7 Intervall zwischen SCR und Auftreten einer Fernmetastasierung

3.4.8 Überlebenszeit nach dem SCR

3.4.9 Weitere Parameter

3.4.10 Zusammenfassung

### 3.4.1 Primäres Grading

Die Abbildung 3.14 zeigt das Grading des Primärtumors für Früh- und Spätrezidive. Aus ihr ist ersichtlich, daß die Patientinnen mit einem Frührezidiv in einem Drittel der Fälle ein Grading II und in zwei Drittel der Fälle ein Grading III zeigten. Bei den Patientinnen mit einem Spätrezidiv hatten mehr als die Hälfte der Patientinnen ein Grading II und weniger als die Hälfte ein Grading III. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p = 0,035$ ).

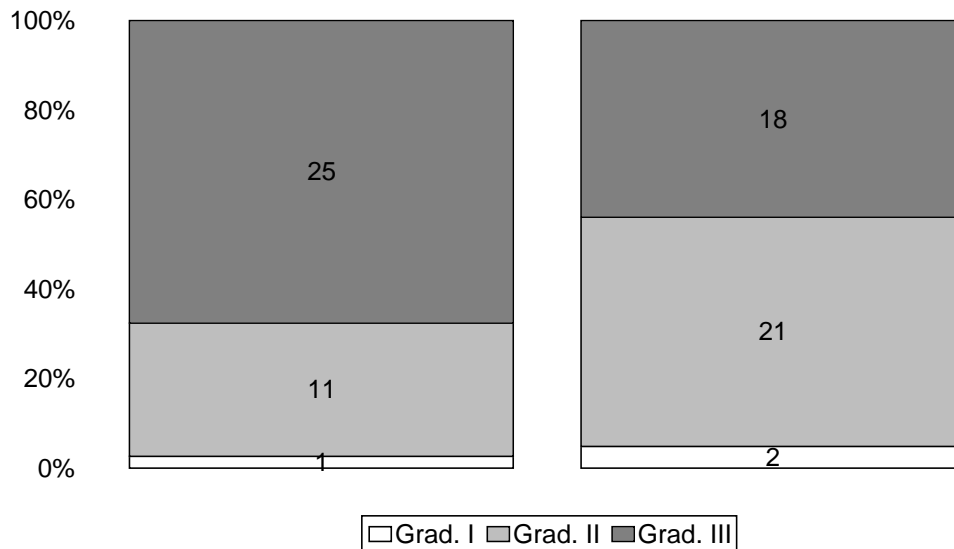


Abb. 3.14 Vergleich des Gradings des Primärtumors in Gruppe A und Gruppe B (Das Grading war in Gruppe A bei 17 und in Gruppe B bei 29 Patientinnen unbekannt.)

### 3.4.2 Primäre Tumorgroße

In der Abbildung 3.15 wird die Tumorgroße des Primärtumors für beide Gruppen dargestellt. Bei den Patientinnen mit einem Frührezidiv war der Primärtumor durchschnittlich größer als bei den Patientinnen mit einem Spätrezidiv. 17% der Patientinnen mit einem Frührezidiv hatten ein T1 Stadium, mit einem Spätrezidiv waren es über 44%. In der ersten Gruppe hatten zwei Drittel (67%) ein T2 Stadium, 10% ein T3 Stadium und immerhin noch zwei Patientinnen ein T4 Stadium. In der zweiten Gruppe hatte die Hälfte der Patientinnen (50%) ein T2 Stadium und nur fünf ein T3 Stadium und ein T4-Stadium kam überhaupt nicht vor. Im Chi-Square-Test sind diese Unterschiede signifikant ( $p = 0,011$ ).

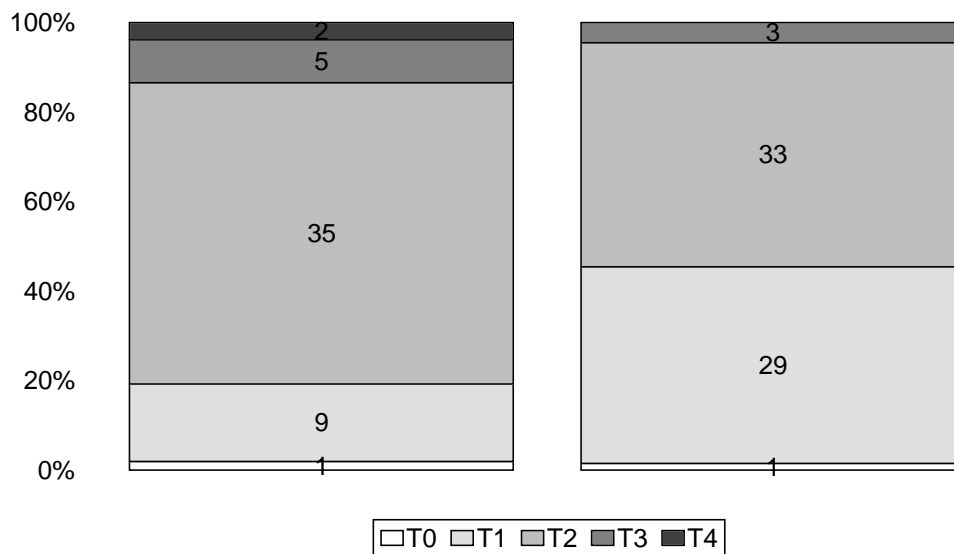


Abb. 3.15 Vergleich der Tumorgroße des Primärtumors für die Gruppen A und B (Die Tumorgroße war in Gruppe A bei zwei und in Gruppe B bei vier Patientinnen unbekannt.)

### 3.4.3 Primärer axillärer Lymphknotenstatus

Die Abbildungen 3.16 und 3.17 zeigen den Lymphknotenstatus und die Anzahl der befallenen Lymphknoten für Gruppe A und Gruppe B. In der Gruppe mit den Frührezidiven waren bei 19% der Patientinnen keine Lymphknoten befallen, in der Gruppe mit den Spätrezidiven waren 37% der Patientinnen nodal negativ. Bei den Patientinnen mit einem Frührezidiv war bei über einem Viertel (26%) mehr als neun Lymphknoten befallen, bei den Spätrezidiven waren es neun Prozent. In der ersten Gruppe waren weniger Patientinnen primär nodal negativ und es waren durchschnittlich mehr LK befallen, als in der Vergleichsgruppe (N- versus N+ :  $p = 0,015$ ; Anzahl der befallenen Lymphknoten :  $p = 0,028$ ).

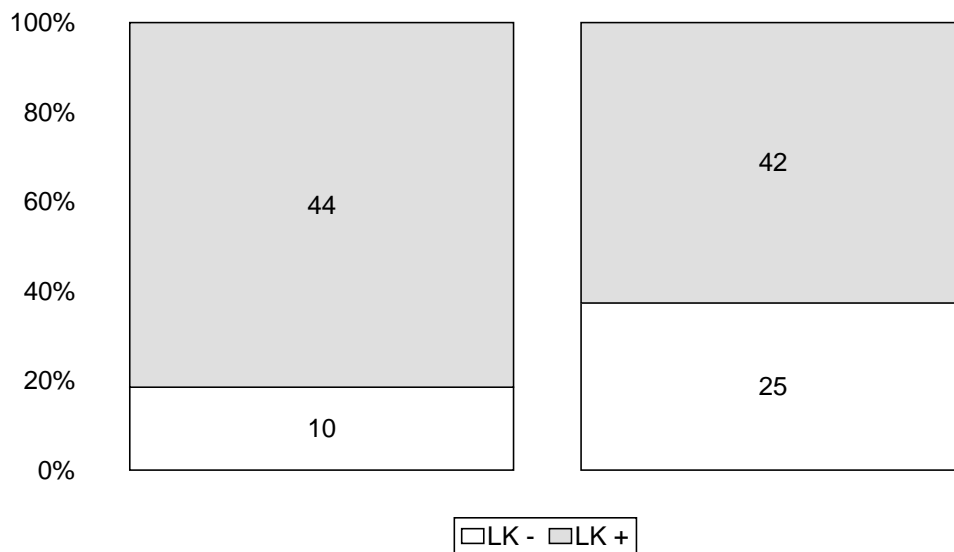


Abb. 3.16 Vergleich des primären axillären Lymphknotenstatus für Gruppe A und B (In Gruppe B war bei drei Patientinnen der Lymphknotenstatus unbekannt.)

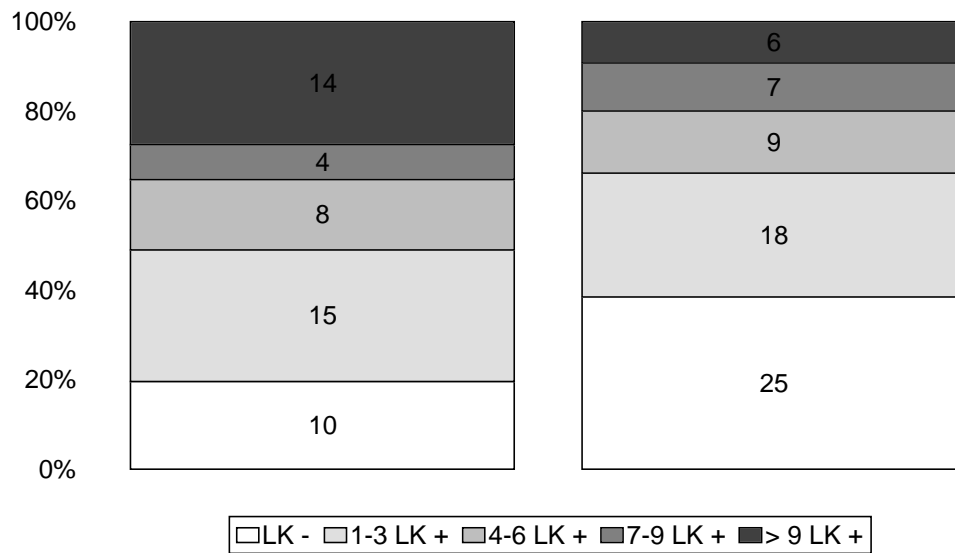


Abb. 3.17 Vergleich der Anzahl der primär befallenen axillären Lymphknoten für die Gruppen A und B (In Gruppe A war bei drei Patientinnen und in Gruppe B bei zwei Patientinnen die Anzahl der befallenen Lymphknoten unbekannt. In Gruppe B war bei drei Patientinnen der Lymphknotenstatus unbekannt.)

### 3.4.4 Primärer Östrogenrezeptorstatus

Die Abbildung 3.18 zeigt den Östrogenrezeptorstatus der Patientinnen mit Früh- und Spätrezidiven. Es besteht ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. Dieser Unterschied ist auch statistisch signifikant (Chi-Square,  $p = 0,025$ ).

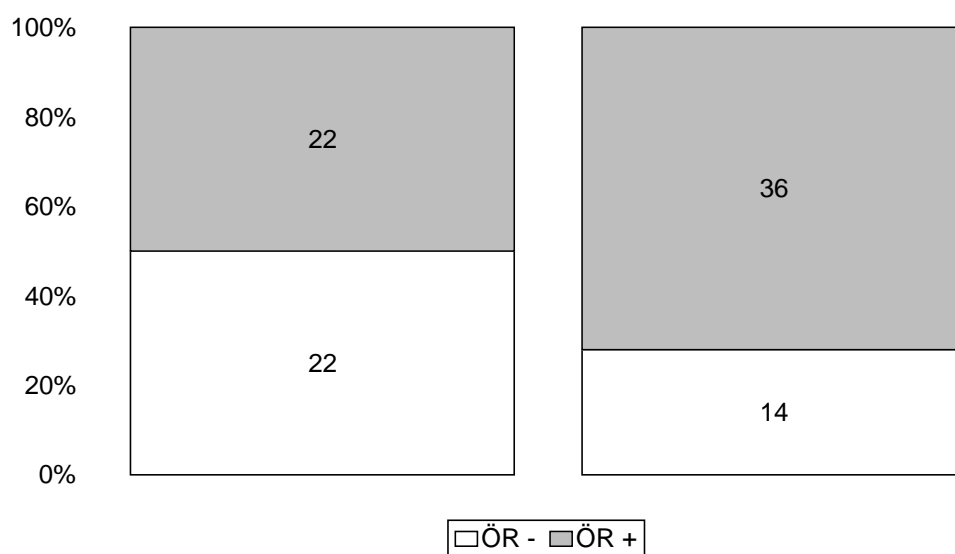


Abb. 3.18 Vergleich des primären Rezeptorstatus der Östrogenrezeptoren für Gruppe A und Gruppe B (In Gruppe A war bei 10 Patientinnen, in Gruppe B bei 20 Patientinnen der Rezeptorstatus unbekannt.)



### 3.4.5 Adjuvante Therapie des Primärtumors

In der Tabelle 3.2 ist der Anteil der Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhielten, und die Aufteilung in Chemotherapie, endokrine Therapie oder die Kombination aus beidem für die Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhalten haben, dargestellt.

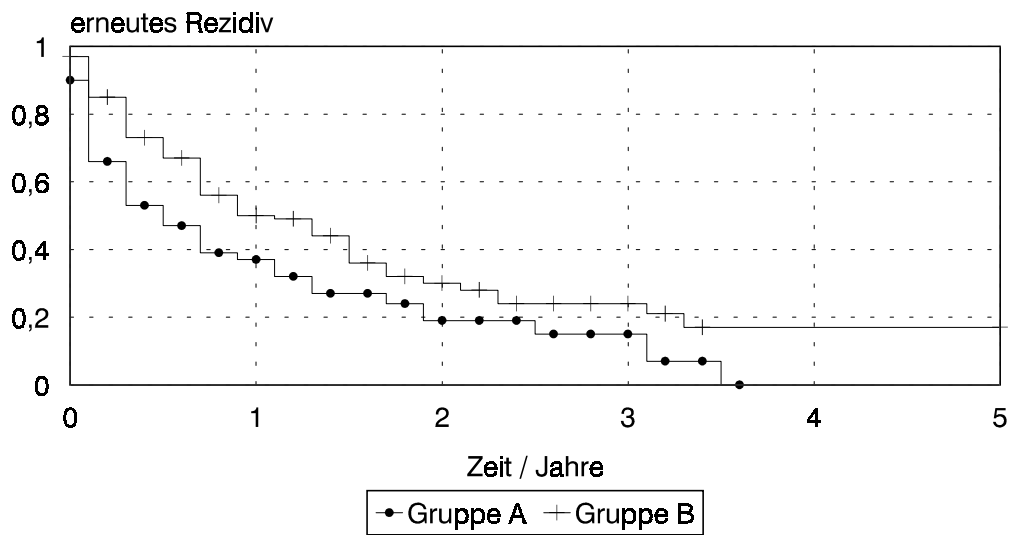
Die Patientinnen, die innerhalb von zwei Jahren ihr SCR entwickelten, bekamen häufiger eine adjuvante Therapie (80%) als die Patientinnen, die ihr SCR erst nach zwei Jahren entwickelten (58%) (Chi-Square,  $p = 0,019$ ).

	Gruppe A (n = 53)		Gruppe A Therapie + (n = 44)		Gruppe B (n = 70)		Gruppe B Therapie + (n = 42)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>keine Therapie</b>	9	17			28	40		
<b>Chemotherapie</b>	35	66	35	79	36	51	36	86
<b>endokrine Therapie</b>	6	11	6	14	4	6	4	10
<b>kombinierte Therapie</b>	3	6	3	7	2	3	2	4

Tabelle 3.2 Art der adjuvanten Therapie des Primärtumors in Gruppe A und B (Die Spalten „Gruppe A Therapie +“ und „Gruppe B Therapie +“ beziehen sich auf die Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhielten.)

### **3.4.6 Intervall zwischen SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs**

Die Kurven in Abbildung 3.19 zeigen deutlich, daß die Patientinnen mit einem Frührezidiv ein kürzeres rezidivfreies Intervall haben als die mit einem Spätrezidiv. Nach einem halben Jahr erlitten bereits 49% der Patientinnen mit einem Frührezidiv ein erneutes Rezidiv; bei den Patientinnen mit einem Spätrezidiv waren es 31%, nach anderthalb Jahren waren es in der ersten Gruppe 71% und in der zweiten Gruppe 61%. Das mediane Intervall zwischen SCR und dem Auftreten eines erneuten Rezidivs unterscheidet sich in beiden Gruppen um fünf Monate: Neun Monate für Gruppe A und vierzehn Monate für Gruppe B. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant (Chi-Square,  $p = 0,029$ ). In Gruppe A erlitten vierzehn Patientinnen (26%) kein erneutes Rezidiv nach dem SCR innerhalb des Beobachtungszeitraumes, in Gruppe B waren es zwanzig Patientinnen (29%).



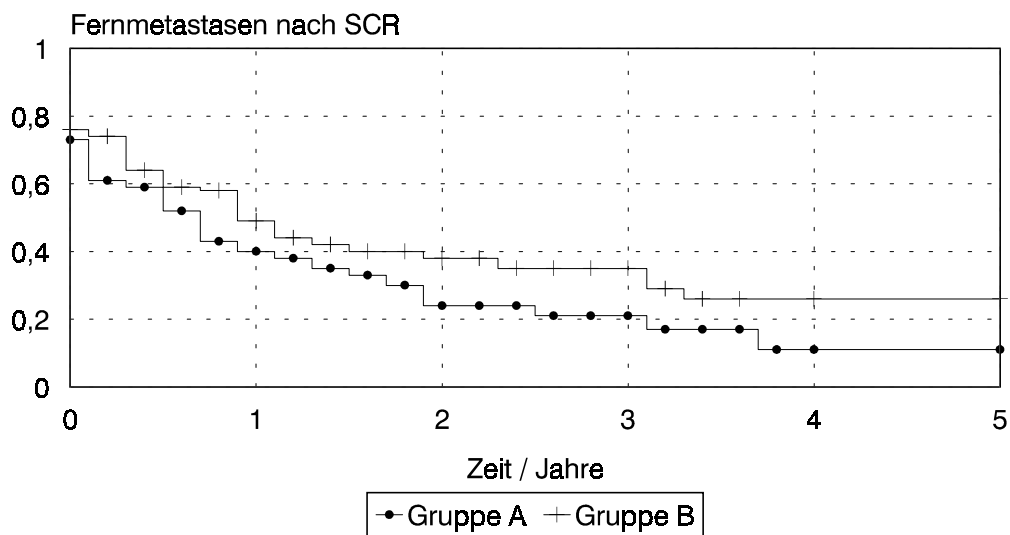
Intervall / Jahre		0	1	2	3	4	5
Patientinnen, die in die Berechnung des Intervalls eingingen	Gruppe A	54	16	10	4	0	0
	Gruppe B	70	38	17	8	3	2

Abb. 3.19 Vergleich der kumulativen Häufigkeit nach dem SCR ein erneutes Rezidiv zu entwickeln für die Patientinnen aus Gruppe A und Gruppe B

### **3.4.7 Intervall zwischen SCR und Auftreten einer Fernmetastasierung**

Die Abbildung 3.20 zeigt die unterschiedlichen Zeiten, nach denen in Gruppe A und Gruppe B eine Fernmetastasierung auftrat.

Der Unterschied wird im Vergleich der kumulativen Häufigkeiten von Fernmetastasen nach dem SCR deutlich: Nach zwei Jahren hatten 76% der Patientinnen mit einem Frührezidiv und 62% der Patientinnen mit einem Spätrezidiv Fernmetastasen entwickelt. Nach vier Jahren hatten knapp 90% der Gruppe A und drei Viertel (74%) der Patientinnen aus Gruppe B Fernmetastasen. Das mediane Intervall zwischen SCR und Fernmetastasen beträgt für die Patientinnen mit einem Frührezidiv zehn Monate und für die mit einem Spätrezidiv vierzehn Monate.

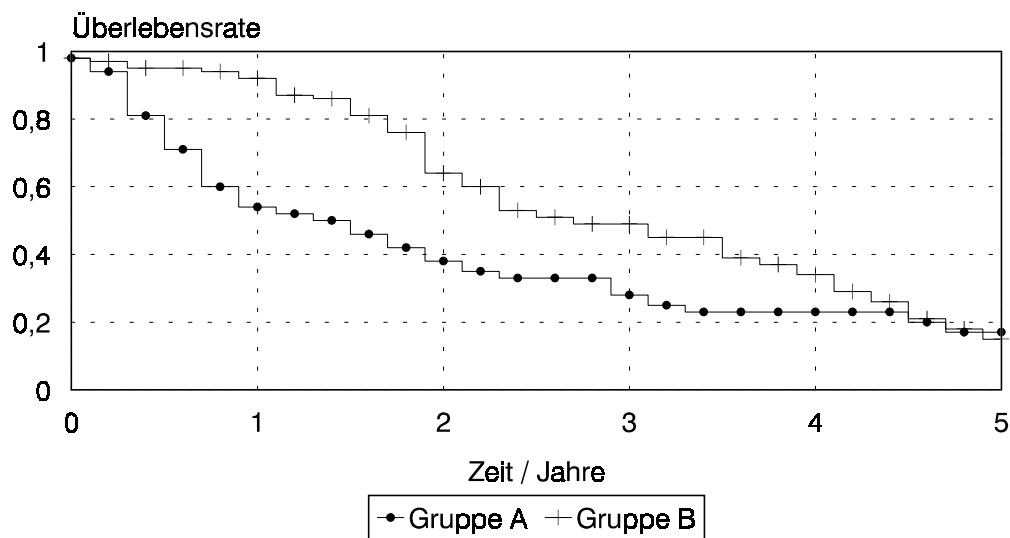


Intervall / Jahre		0	1	2	3	4	5
Patientinnen, die in die Berechnung des Intervalls eingingen	Gruppe A	53	17	12	6	2	2
	Gruppe B	63	37	20	12	4	2

Abb. 3.20 Vergleich der kumulativen Häufigkeit, nach dem SCR eine Fernmetastasierung zu entwickeln, für die Gruppen A und B (In Gruppe A zeigte eine und in Gruppe B 17 Patientinnen eine Fernmetastasierung, die vor oder gleichzeitig mit dem SCR auftrat.)

### 3.4.8 Überlebenszeit nach dem SCR

Der Vergleich der Kurven für Patientinnen mit Früh- und Spätrezidiven in Abbildung 3.21 macht deutlich, daß sich die Überlebenszeiten in beiden Gruppen unterscheiden. Nach dem Auftreten eines SCR betrug die Zwei-Jahres-Überlebensrate in Gruppe A 38% und in Gruppe B 64%. Die mittlere Überlebenszeit betrug für die Patientinnen mit einem Frührezidiv 1,6 Jahre und für die mit einem Spätrezidiv fast das Doppelte (drei Jahre). Dieses Ergebnis ist signifikant (Chi-Square,  $p = 0,0001$ ). Nach fünf Jahren glichen sich die Überlebensraten an.



Intervall / Jahre		0	1	2	3	4	5
Patientinnen, die in die Berechnung des Intervalls eingingen	Gruppe A	54	30	21	13	8	6
	Gruppe B	70	63	45	26	15	7

Abb. 3.21 Vergleich der Überlebenszeiten nach dem SCR für Gruppe A und Gruppe B

### 3.4.9 Weitere Parameter

Bei den folgenden Parametern konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit Früh- und Spätrezidiven festgestellt werden. Deshalb wurde auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Die Verteilung der befallenen Quadranten und der Menopausestatus war in beiden Gruppen ähnlich. Bei der Lymphknotenhistologie konnten keine aussagekräftigen Unterschiede festgestellt werden. Auch die Reihenfolge des Auftretens des SCR war in beiden Gruppen sehr ähnlich.

Die Art des Rezidivs nach dem Auftreten des SCR war in beiden Gruppen fast identisch.

Es kam in der Gruppe mit einem frühen SCR zu einem zweiten SCR innerhalb des Bestrahlungsfeldes bei sieben Patientinnen (13%) und in der Gruppe mit den Spätrezidiven bei drei Patientinnen (4%). Bei jeweils einer Patientin kam es zu einem SCR außerhalb des Bestrahlungsfeldes, bei jeweils zwei Patientinnen war die genaue Lokalisation des SCR nicht bekannt, bei jeweils fünf Patientinnen kam es zum Supraklavikularrezidiv, wobei die Supraklavikularregion nicht bestrahlt worden war. Ein kontralaterales SCR entwickelte sich in Gruppe A bei zwei Patientinnen und in Gruppe B bei sechs Patientinnen. In Gruppe B kam es bei zwei Patientinnen zu einer Mammaria interna-Metastasierung.

Die Inzidenz der Fernmetastasen war in beiden Gruppen mit 74% und 70% ähnlich.

### **3.4.10 Zusammenfassung**

Auffälligkeiten bei dem Vergleich der 54 Patientinnen mit einem Frührezidiv (Gruppe A) mit den 70 Patientinnen mit einem Spätrezidiv (Gruppe B) ergaben sich bei mehreren untersuchten Parametern. In Gruppe A war das Grading deutlich höher, der Primärtumor war größer, es waren mehr nodal positive und hochnodal positive Patientinnen dabei, es gab mehr östrogenrezeptornegative Patientinnen. Die Patientinnen aus Gruppe A wurden häufiger primär mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt, was sich aber aus den ungünstigeren Primärbefunden erklärte. Das Auftreten von Fernmetastasen war in beiden Gruppen gleich, aber die Zeit, nach der sie auftraten, war unterschiedlich: In der Gruppe mit den Frührezidiven traten sie früher auf. Die Zeit, nach der ein erneutes Rezidiv auftrat, war in Gruppe A kürzer, und auch die Überlebenszeit nach dem SCR war kürzer als in Gruppe B.



## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 130 Patientinnen mit einer supraklavikulären Metastasierung nach einem primären Mammakarzinom analysiert. Da die Patientenliste aus dem Archiv der Strahlentherapie der Universitäts-Frauenklinik Eppendorf stammt, können keine Angaben über die Inzidenz des supraklavikulären Rezidivs gemacht werden, da die zugrundeliegende Menge an Mammakarzinomen ohne SCR nicht bekannt ist. Im Schrifttum wird eine Inzidenz von elf Prozent (gewichtetes Mittel) angegeben.

Autor	Beobachtungszeit	Jahr	SCR / %	SCR / Anzahl	Gesamt-Anzahl
Deutsch et al.	01.70 – 12.79	1986	28,9	31	107
Fentiman et al.	01.56 – 12.81	1986	-	35	35
Hirn-Stadler	01.70 – 12.78	1990	-	39	39
Jackson	01.49 – 06.55	1966	11,9	174	1461
Kiricuta et al.	01.78 – 12.88	1993	7,4	59	795
eigene Ergebnisse	01.76 – 02.95	1997	-	130	130
Gesamt			11	264	2363

Tabelle 4.1 Inzidenz des SCR nach einem Mammakarzinom

### Histologie des Primärtumors

In der Auflistung der zusätzlichen histologischen Befunde des Primärtumors im vorliegendem Patientengut fällt auf, daß 27 Patientinnen (21%) eine Lymphangiosis carcinomatosa der Brust aufwiesen. Kiricuta et al. (1993) fanden bei 63% der Patientinnen eine Lymphangiosis und bei zehn Prozent waren zusätzlich die Blutgefäße infiltriert. Also wurde in dem vorliegenden Patientengut eher seltener eine Lymphangiosis carcinomatosa in den befallenen Lymphknoten festgestellt als bei Kiricuta et al.

35 Patientinnen (28%) waren primär nodal negativ, und bei 34 (27%) waren mehr als sechs Lymphknoten befallen. Bei Kiricuta et al. (1993) waren 28% primär nodal negativ, bei Pergolizzi et al. (1997) 18%, bei Fentiman et al. (1986) 26% und bei 35% der Patientinnen, die nodal positiv waren, waren mehr als vier Lymphknoten befallen. Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen waren seltener primär nodal negativ als Patientinnen aus anderen großen Patientengruppen mit einem Mammakarzinom. Fisher et al. (1993) berichteten, daß von 1140 Patientinnen mit einem Mammakarzinom unabhängig von Rezidiven 65% primär nodal negativ waren. Nodal positive Patientinnen entwickelten also häufiger ein supraklavikuläres Rezidiv. Ein negativer Nodalstatus schließt eine spätere supraklavikuläre Metastasierung nicht aus.

47 der Patientinnen (57%) wiesen primär ein Grading III auf und vier Prozent ein Grading I. Auch Kiricuta et al. (1993) und Fisher et al. (1980) und (1984) berichteten über eine ähnlich ungünstige Verteilung. In anderen Patientengruppen mit einem Mammakarzinom unabhängig von Rezidiven war das Grading deutlich günstiger. Tumoren mit ungünstigem Grading scheinen also eine größere Neigung zur Ausbildung supraklavikulärer Rezidive zu haben.

	Grading I (%)	Grading II (%)	Grading III (%)
Bloom et Richardson (1957)	26	45	29
Wolf (1966)	33	33	34
Tough et al. (1969)	11	51	38
Champion et al. (1972)	23	52	25
Fisher et al. (1980)	3	30	67
Fisher et al. (1984)	11	23	66
Elston (1884)	17	37	46
Kiricuta et al. (1993)	0	33	67
Friksen et al. (1995)	18	37	45
eigene Ergebnisse	4	39	57

Tab. 4.2 Grading des Primärtumors in verschiedenen Studien

Die erwähnten histologischen Risikofaktoren (Lymphangiosis carcinomatosa im Primärtumor, Nodalstatus, Grading) zeigten, daß Patientinnen, die nach einem Mammakarzinom ein SCR entwickelten, häufiger primär einen Tumor mit einer ungünstigen Histologie und einem aggressiven Tumorwachstum hatten, was auch von anderen Autoren bestätigt wurde (Kiricuta et al. 1993, Fentiman et al. 1986, Fisher et al. 1984).

### **Behandlung des Primärtumors**

Bedwinek et al. (1981) empfahlen, daß bei Patientinnen mit einem hohen Risiko, ein lokales Rezidiv und damit auch ein SCR zu entwickeln, eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt werden sollte. In seiner Untersuchung kam es bei Patientinnen, deren erstes Rezidiv kein SCR war, bei einem erneuten Rezidiv in 28% der Fälle zu einer supraklavikulären Metastasierung, wenn keine adjuvante Bestrahlung durchgeführt worden war und in sieben Prozent der Fälle, wenn diese Bestrahlung durchgeführt worden war. Auch Jackson (1966), Langlands et al. (1980), Boyd et al. (1954),

Fletcher et al. (1968), Fletcher (1972), Fletcher et Montague (1978), Fisher et al. (1970) und Treuniet et al. (1986) berichteten über eine verminderte Inzidenz von regionalen Rezidiven nach einer adjuvanten Bestrahlung. Fletcher (1972) berichtete über eine 90-prozentige Elimination von okkulten Metastasen in der Supraklavikular- und Axillarregion bei einer adjuvanten Bestrahlung mit einer Dosis von 45 Gy in fünf Wochen. Deswegen gab er die Empfehlung, bei Primärtumoren mit einem Sitz in den inneren Quadranten oder Primärtumoren in den äußeren Quadranten mit gleichzeitigem Befall der axillären Lymphknoten eine Bestrahlung der Lymphabflußgebiete durchzuführen. Fletcher et Montague (1978) erreichten mit einer Dosis von 35 Gy eine lokale Kontrolle bei 60-70% der Patientinnen, mit einer Dosis von 40 Gy eine lokale Kontrolle bei 80% und bei einer Dosis von 50 Gy eine lokale Kontrolle in 95% aller Fälle.

Diese Ergebnisse weisen alle darauf hin, daß es für eine lokale Tumorkontrolle und die Elimination okkulter Metastasen wichtig ist, ein Feld zu wählen, das groß genug ist und mit einer möglichst hohen Dosis zu bestrahlen. Die Höhe der Dosis stößt an ihre Grenzen, wenn man die möglichen Nebenwirkungen der supraklavikulären Bestrahlung, das Lymphödem und die Plexusläsion, beachtet.

Aus der vorliegenden Arbeit lassen sich keine Hinweise für eine Verbesserung der Prognose durch eine adjuvante Bestrahlung der Supraklavikularregion ableiten, weil ausschließlich Patientinnen mit einer supraklavikulären Metastasierung untersucht wurden.

### **Behandlung des SCR und Erfolg der Therapie**

Bei 62% der Patientinnen wurde eine supraklavikuläre Lymphknotenextirpation durchgeführt, bei 16% eine Biopsie und bei 19% keine Operation oder histologische Sicherung. In dem Krankengut von Hirn-Stadler (1990) wurde bei 46% der Patientinnen eine Lymphknotenextirpation, bei 26% eine Biopsie und bei 28% keine histologische Sicherung durchgeführt.

Das SCR wurde in 86% der Fälle mit einem Feld bestrahlt, das sowohl die supraklavikulären als auch die infraklavikulären Lymphknoten umfaßte, durchschnittlich mit 58 Gy im Dosismaximum. Bei Hirn-Stadler (1990) wurden alle Patientinnen supraklavikulär bestrahlt mit durchschnittlich 48 Gy Hochvolt oder 36 Gy Orthovolt. Bei dem Vergleich der Behandlung des SCR der Patientinnen von Hirn-Stadler (1990) und dem vorliegendem Patientengut wurde deutlich, daß bei den vorliegenden Patientinnen häufiger eine supraklavikuläre Lymphknotenextirpation durchgeführt wurde und die Bestrahlungsdosis um zehn bzw. zweiundzwanzig Gray höher lag. Die Patientinnen, die eine Kombination aus einer supraklavikulären Lymphknotenextirpation und einer supraklavikulären Bestrahlung erhielten, wiesen die günstigsten Überlebensraten auf. Dieses wurde von Bedwinek et al. (1981) bestätigt, die in ihrer Studie 157 Patientinnen mit einem Lokalrezidiv nach einem Mammakarzinom untersuchten. Die lokale Tumorkontrolle war für die Patientinnen mit einer Operation kombiniert mit einer postoperativen supraklavikulären Bestrahlung am besten. Die Gruppe der Patientinnen, die eine ausreichend hoch dosierte Bestrahlung des gesamten Rezidivbereiches erhielt, wies eine lokale Tumorkontrolle in 72% der Fälle auf, wohingegen die Patientinnen mit einer geringeren Dosis nur eine lokale Tumorkontrolle in 28% erreichten. Bedwinek et al. (1981) betrachteten als ausreichende Dosis 50 Gy, wenn das Rezidiv vollständig entfernt wurde, 55 Gy, wenn das Rezidiv kleiner als 1 cm war, 60 Gy, wenn das Rezidiv 1 bis 3 cm groß war und 65 Gy, wenn das Rezidiv größer als 3 cm war. Bei Chen et al. (1985) wurde mit einer Bestrahlung von 60 Gy mit einem Boost von 10 Gy eine 90-prozentige Kontrolle eines SCR erreicht. Halverson et al. (1992) betonten in ihrer Arbeit die Bedeutung einer ausreichenden Größe des Bestrahlungsfeldes. Pierquin et al. (1986) und Clarke et al. (1983) erreichten bei ihren Patientinnen eine lokale Kontrolle in 77% bzw. in 50% aller Fälle, gaben aber keine Details zu der Bestrahlung an.

In der vorliegenden Untersuchung verschwand bei 31 Patientinnen (24%) der Tastbefund vollständig, bei 56 (43%) kam es zu einem Rückgang des Tastbefundes, 19 (15%) erlebten eine Progredienz der supraklavikulären Metastase und vier Patientinnen verstarben innerhalb von drei Monaten. Im weiteren Verlauf blieben

32 Patientinnen tumorfrei, 37 Patientinnen erlitten ein zweites SCR, davon 15 ein isoliertes, und 66 Patientinnen entwickelten Fernmetastasen. Es kam also bei 67% der Patientinnen zu einer Tumorkontrolle mit einer durchschnittlichen Dosis von 58 Gy, während bei 37 Patientinnen ein zweites SCR auftrat.

In der Literatur wurde nur von Hirn-Stadler (1990) zwischen Zweitrezidiven innerhalb und außerhalb eines primären supraklavikulären Bestrahlungsfeldes unterschieden. In der vorliegenden Untersuchung entwickelten von den 37 Patientinnen, die ein zweites Rezidiv in der Supraklavikularregion erlitten, zehn Patientinnen das Zweitrezidiv innerhalb des Bestrahlungsfeldes und zwei Patientinnen außerhalb des Bestrahlungsfeldes (bei fünf Patientinnen ist der Bezug zum Bestrahlungsfeld unbekannt). Also trat nur eine geringe Anzahl von Rezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes auf. Es umfaßte sowohl die supra- als auch die infraklavikulären Lymphknoten. Trotz einer durchschnittlichen Dosis von 58 Gy kam es bei 10 Patientinnen zu einer Progression innerhalb des Bestrahlungsfeldes.

Bei Hirn-Stadler (1990) blieben 15 von 39 Patientinnen lokal tumorfrei, bei neun Patientinnen kam es zu einer Progression innerhalb des Bestrahlungsfeldes oder nur zu einer partiellen Rückbildung des Tumors, bei sechs Patientinnen kam es zu einem Progreß außerhalb des Feldes und bei neun Patientinnen kam es zu einem Progreß inner- und außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei Hirn-Stadler (1990) kam es also bei einem größeren Anteil der Patienten zu einer Metastasierung außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Die geringe Zahl von Rezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes im vorliegenden Krankengut der Abteilung für Gynäkologische Radiologie der Universitäts-Frauenklinik Eppendorf spricht für eine adäquate Wahl des Zielvolumens.

### **Nebenwirkungen der supraklavikulären Bestrahlung**

Die Fragebögen von 30 Patientinnen, die nach einer supraklavikulären Bestrahlung rezidivfrei überlebten, wurden ausgewertet. Die Hälfte der Patientinnen berichtete über keinerlei Nebenwirkungen, fünf berichteten über leichte Nebenwirkungen wie

z. B. eine schmerzlose Fibrose im Bestrahlungsfeld, drei über mittelschwere wie z. B. ein Ödem des Armes mit mäßiger Bewegungseinschränkung des Armes und sechs über schwere Nebenwirkungen wie z. B. eine Parese des Armes, so daß der Arm nicht über den Kopf gehoben werden und auch keine schweren Gegenstände getragen werden können. Eine Patientin erlitt eine sehr schwere Nebenwirkung mit einer mutmaßlich radiogen bedingten vollständigen Parese des Armes mit starken Schmerzen. Zwei von den 30 Patientinnen konnten im Rahmen der vom Untersuchungsausschuß des Hamburger Senats angeordneten Nachuntersuchung von einem unabhängigen Gutachter klinisch nachuntersucht werden. Sie zeigten eine Fibrose Grad II bzw. Grad III (nach der LENT SOMA-Klassifikation), was sich mit den Angaben in den Fragebögen deckte.

Zehn von dreißig Patientinnen entwickelten nach der Bestrahlung Nebenwirkungen, die die Lebensqualität deutlich einschränkten. Ob es sich aber ausschließlich um Nebenwirkungen der Bestrahlung, postoperative Schädigungen, eine weitere tumoröse Infiltration oder eine Kombination handelte, war im Einzelfall schwer zu entscheiden, da fast alle Patientinnen gleichzeitig auch supraklavikulär und zum Teil auch an der Axilla operiert worden sind. Es bleibt also trotz der Befragung der Patientinnen und der Nachuntersuchung schwierig, die möglichen Folgen einer supraklavikulären Bestrahlung auf die Lebensqualität dieser Patientinnen einzuschätzen.

Auch Westling et al. (1972) berichteten, daß die Differenzierung zwischen tumoröser Plexusinfiltration und strahleninduzierter Plexusläsion sehr schwierig ist. Einen gewissen Anhalt zur pathogenetischen Differenzierung gaben Olsen et al. (1993). Bei der strahleninduzierten Plexusläsion sind die Schmerzen relativ mild, während bei neoplastischer Infiltration die Schmerzen genau wie das Horner-Syndrom ein Hauptsymptom sind. Die Komplikationen traten bei Olsen et al. (1990) und (1993) nach kurzer Latenz (zwei bis fünf Monaten) auf. Andere Autoren berichteten allerdings über eine längere Latenz von zehn Monaten bis zu sechs Jahren (Bagley et al. 1978, Powell et al. 1990, Stoll et Andrew 1966, Thomas et Colby 1972).

Außerdem gaben Westling et al. (1972) in einer Tabelle von Stoll et Andrew (1966), Notter et al. (1970) und eigenen Patientinnen die Häufigkeiten von Plexusläsionen

nach einer bestimmten Bestrahlungsdosis an. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß der Anteil von Plexusläsionen geringer war, wenn die Bestrahlungsdosis geringer war. Sie selber berichteten bei Dosen von 40 bis 48 Gy über kein ipsilaterales supraklavikuläres oder axilläres Rezidiv und auch über keine Plexusläsion. Bei Stoll et Andrew (1966) kam es bei einer Dosis von 43 Gy bei 10% der Patientinnen zu einer Plexusläsion, bei Notter et al. (1970) bei einer Dosis von 50 Gy zu keiner Plexusläsion. Westling et al. (1971) konnten aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse keine definitiven Schlußfolgerungen ziehen, empfahlen aber, eine Dosis von 50 Gy über fünf Wochen zu applizieren. Es handelt sich bei den genannten Arbeiten um sehr alte Publikationen, und die Angaben sind nur beschränkt verwendbar, da Therapiegeräte und Dosimetrie noch nicht sehr weit entwickelt waren und die Daten z. B. mit konventioneller Hochvolttherapie (kV-Geräte) gewonnen wurden.

Aus neuerer Zeit berichteten Barr et Kissin (1987) über 2,4% Plexusläsionen nach einer postoperativen Bestrahlung der Brust, der Axilla, der Supraklavikularregion und der Mammaria-interna-Lymphknoten nach einer brusterhaltenden Operation mit einer Dosis von 51 Gy in der Supraklavikularregion in Fraktionen von 3,4 Gy. Sie empfahlen bei einer adjuvanten Bestrahlung eine Gesamthöchstosis von 50 Gy mit Fraktionen von höchstens 2,5 Gy. Markiewicz et al. (1996) beobachteten in Philadelphia vier Plexusläsionen bei 1053 postoperativ bestrahlten Patientinnen. Es wurde durchschnittlich eine Dosis von 45-46 Gy gegeben.

Pierce et al. (1992) vom „Boston Joint Center“ berichteten, daß 1,8% der Patientinnen, die supraklavikulär mit oder ohne axillärem Feld postoperativ bestrahlt worden sind, eine Plexusläsion entwickelten. Bei 80% bildete sich diese komplett zurück. Die durchschnittliche Dosis mit der das Supraklavikularfeld und auch das Supraklavikular/ Axilla-Feld bestrahlt wurde, betrug in einer Tiefe von 3 cm 46 Gy. Wenn die Axilla-Dosis kleiner als 50 Gy war, kam es bei 1,3% zu einer Plexusläsion. Bei einer Axilla-Dosis über 50 Gy kam es zu signifikant mehr Plexusläsionen (5,6%). Powell et al. (1990) vom Londoner Royal Marsden Hospital beschrieben bei 6% der Patientinnen Läsionen des Armplexus für eine Höchstdosis von 45 Gy in



15 Fraktionen und Läsionen bei 1% für eine Dosis von 54 Gy in 30 Fraktionen (postoperative Bestrahlung).

Auch bei optimaler Therapie in neuerer Zeit wurden also von führenden Strahleninstituten zwischen 0,5 und 6,0% Schädigungen des Armplexus in einer begrenzten Nachbeobachtungszeit beobachtet.

Olsen et al. (1993) stellten fest, daß bei großen Bestrahlungsfeldern häufiger Plexusläsionen auftraten. Außerdem stellten sie fest, daß Bestrahlungsfractionen von 2 Gy pro Tag vom Plexus toleriert wurden. Sie applizierten einer Gruppe von Patientinnen 50 Gy in 25 Fraktionen und einer anderen Gruppe 36,6 Gy in 12 Fraktionen. In der lokalen Kontrolle unterschieden sich die Gruppen nicht, aber die erste Gruppe mit einer geringeren Einzeldosis zeigte eine verminderte Anzahl von Plexusläsionen. McDermont (1992) berichtete über weniger Komplikationen bei 39-40 Gy in 13 Fraktionen (Einzeldosis 3 Gy) gegenüber 10 Fraktionen (Einzeldosis 4 Gy).

Die genannten Literaturangaben lassen es günstig erscheinen, die Feldgröße, die Gesamtdosis und die Einzelfraktion möglichst klein zu halten, um das Risiko einer Plexusläsion zu minimieren.

Andererseits beziehen sich die Daten von den genannten Autoren alle auf eine adjuvante Bestrahlung, zum Teil supraklavikulär, zum Teil auch axillär, so daß man die Dosen der Bestrahlung nicht direkt auf eine Bestrahlung eines SCR, wie im vorliegenden Patientengut, beziehen kann.

Die Schlußfolgerungen, die Feldgröße, die Gesamtdosis und die Fraktion möglichst gering zu halten, bleiben gültig. Es muß aber abgeklärt werden, welche Dosis eine möglichst hohe Heilungsrate oder lokale Kontrolle des Tumors bewirkt. Zwischen diesen beiden Werten muß die gerade noch verträgliche Dosis eruiert werden. Man darf aus Angst vor den Nebenwirkungen nicht die Chance auf eine Heilung oder lokale Kontrolle des Tumors versäumen.

### **Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten eines SCR**

Im vorliegenden Patientengut betrug das durchschnittliche Intervall zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und Auftreten eines SCR 39 Monate (zwischen einem Monat und 165 Monaten). Patientinnen mit einem isolierten SCR entwickelten dieses durchschnittlich 49 Monate nach der Diagnose des Primärtumors.

In den ersten zwei Jahren entwickelten 60 der Patientinnen (46%) ein SCR. Bei 105 Patientinnen (19%) trat es erst nach fünf Jahren auf. Bei Hirn-Stadler (1990) entwickelten die Patientinnen durchschnittlich 26 Monate nach Diagnose des Primärtumors ein SCR. Nach zwei Jahren entwickelten in beiden Patientengruppen 46% ein SCR, nach fünf Jahren waren es bei Hirn-Stadler (1990) 90%, und im vorliegenden Patientengut 81% der Patientinnen.

Das mediane Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten des SCR betrug bei Kiricuta et al. (1993) 33 Monate. In dem Patientengut von Jackson (1966) entwickelten die Patientinnen durchschnittlich nach 18 Monaten ein Rezidiv. Bei primärer supraklavikulärer Bestrahlung waren es 24 Monate, bei primärer axillärer Bestrahlung waren es 19 Monate.

Das mediane Intervall zwischen Auftreten des Primärtumors und Auftreten des SCR war bei Hirn-Stadler (1990), Kiricuta et al.(1993) und Jackson (1966) deutlich kürzer als im vorliegenden Patientengut.

### **Intervall zwischen Auftreten eines SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs**

Das Intervall zwischen SCR und Auftreten eines erneuten Rezidivs betrug durchschnittlich dreizehn Monate (zwischen einem Monat und 106 Monaten). Nach einem Jahr hatten 56% der Patientinnen ein Rezidiv entwickelt. Auch bei Fentiman et al. (1986) hatten nach einem Jahr über 50% der Patientinnen ein Rezidiv. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigten das kurze Intervall zwischen dem Auftreten eines SCR und dem Auftreten eines erneuten Rezidivs.

## **Intervall zwischen Auftreten eines SCR und dem Auftreten einer Fernmetastasierung**

Das durchschnittliche Intervall zwischen dem Auftreten eines SCR und der Diagnose von Fernmetastasen betrug dreizehn Monate. Die Patientinnen mit einem isolierten SCR entwickelten durchschnittlich nach 18 Monaten Fernmetastasen. Bei Hirn-Stadler (1990) betrug das durchschnittliche Intervall acht Monate. In dem Patientengut von Kiricuta et al. (1993) entwickelten 60% der Patientinnen innerhalb der ersten 18 Monaten Fernmetastasen. Bei Hirn-Stadler (1990) entwickelten 38 von 39 Patientinnen (97%) Fernmetastasen und bei dem vorliegenden Patientengut waren es 94 von 130 (72%). Nach einem Jahr entwickelten 68% der Patientinnen bei Hirn-Stadler (1990) bzw. 54% im vorliegenden Patientengut Fernmetastasen, nach zwei Jahren 87% bzw. 67% und nach drei Jahren waren es 95% bzw. 70%. Es wird deutlich, daß das Intervall zwischen SCR und Auftreten von Fernmetastasen im vorliegendem Kollektiv deutlich länger ist als in anderen Publikationen und daß der Anteil derjenigen Patientinnen, die Fernmetastasen entwickelten, geringer ist. Dies könnte an einer unterschiedlichen Stadienverteilung des Primärtumors liegen. Bei Kiricuta et al. (1993) waren die Primärtumoren im Durchschnitt etwas größer, die axillären Lymphknoten waren häufiger befallen, der Rezeptorstatus war häufiger negativ und das Grading war etwas höher. Bei Hirn-Stadler (1990) wurden keine Angaben über das histopathologische Stadium gemacht.

## **Überlebenszeit nach Auftreten eines SCR**

Bei dem Vergleich der Überlebenszeiten nach dem SCR fällt auf, daß diese in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich waren. Im vorliegenden Patientengut lebten noch 53% der Patientinnen 2 Jahre nach dem SCR, 17% nach 5 Jahren und die mediane Überlebenszeit betrug 29 Monate. Diese Daten wurden von vielen Autoren bestätigt (Avril et al. 1986, Bedwinek et al. 1981a, Ciatto 1995, Deutsch et al 1986, Haffty et al. 1990, Kiricuta et al. 1993 und Perez et al. 1994). Vier Autoren

beschrieben eine deutlich geringere Überlebenszeit. Während es sich bei Halstedt (1907) und Jackson (1966) um ältere Publikationen handelt, zeigten auch das Wiener Patientengut (Hirn-Stadler 1990) und eine Untersuchung von Hietanen et al. (1990) aus neuerer Zeit eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten bzw. eine 5-Jahresüberlebensrate von nur 5%. Zwei andere Autoren berichteten von einer höheren Überlebensrate als im vorliegenden Patientengut. In Übereinstimmung mit Daten der Literatur ergab sich eine hohe und frühe Sterberate nach SCR. Langzeitüberlebende waren selten.

Autor	Jahr	Patienten- zahl	2 Jahres- Überlebensrate/%	5-Jahres- Überlebensrate/%	mediane Über-
Avril et al.	1986				29
Bedwinek et al.	1981a	25			33
Buzdar et al.	1995			30	
Ciatto	1995			18	
Deutsch et al.	1986	31		16	
Fentiman et al.	1986	35	54	34	
Haffty et al. (LK-Rezidive)	1990			19	
Halstedt	1907			5	
Hietanen et al.	1990			5	
Hirn-Stadler	1990	39	39	6	18
Jackson	1966	174		25	19
Kiricuta et al.	1993	21	50	16	
Perez et al.	1994			20	
eigene Ergebnisse	1997	130	53	17	29

Tab. 4.3 Überlebenszeiten nach Auftreten eines SCR (Literaturübersicht)

### **Faktoren, die Einfluß auf die Länge des Intervalls zwischen Primärtumor und SCR haben**

Es konnten Beziehungen zwischen dem Primärtumorstadium und der Länge des Intervalls zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten des SCR gefunden werden. In einer multivarianten Analyse auf der Basis des Cox-Proportional-Hazards-Modells konnte nachgewiesen werden, daß größere Tumoren kürzere Intervalle aufwiesen ( $p = 0,017$ ). Auch ein höherer primärer axillärer Lymphknoten-Status, ein

höheres Grading und ein negativer Östrogen-Rezeptorstatus waren mit einem kürzerem Intervall korreliert, ohne daß sich eine statistische Signifikanz ergab.

Papaioannou et Urban (1964) fanden zwar bei größeren Primärtumoren eine steigende Inzidenz von SCR, aber über das Intervall in Abhängigkeit von der Primärtumorgröße wurde weder bei ihnen noch bei anderen Autoren Angaben gemacht. Verschiedene Autoren stellten fest, daß ein primär positiver axillärer Lymphknotenstatus häufiger zu einem SCR führte bzw. daß Patientinnen mit einem SCR häufiger primär nodal positiv waren als es dem Durchschnitt entspricht (Jackson 1966, Fentiman et al. 1986, Kaae et Johannsen 1974). Über den Einfluß des Nodalstatus auf das oben genannte Intervall ist in der Literatur nichts bekannt. Auch ein Einfluß des Gradings und des Rezeptorstatus auf das Intervall wird nicht erwähnt.

Für die unterschiedlichen Behandlungen des Primärtumors konnte im vorliegenden Patientengut kein wesentlicher Einfluß auf die weitere Prognose festgestellt werden. Fletcher und Montague (1978) jedoch gaben an, daß die Inzidenz von SCR bei Patientinnen mit primären axillären Lymphknotenmetastasen, die nicht postoperativ bestrahlt worden sind, 20-26% betrug, während die postoperativ axillär, supraklavikulär und sternal bestrahlten Patientinnen in 1,5% SCR entwickelten. Pierquin et al. (1986) gaben eine Inzidenz von SCR von 1% bei primär axillär bestrahlten Patientinnen an. Jackson (1966) berichtete, daß primär postoperativ supraklavikulär bestrahlte Patientinnen in 5% ein SCR entwickelten, während nicht bestrahlte Patientinnen in 14% aller Fälle ein SCR entwickelten. Damit konnte sehr früh die Wirksamkeit einer Strahlentherapie im Bereich der regionären Lymphknoten nachgewiesen werden.

In einer Literatursichtung von Debois (1997) bestätigten auch noch andere Autoren den Sachverhalt, daß durch eine postoperative Bestrahlung die Inzidenz von regionalen Rezidiven vermindert wurde (Boyd et al. 1954, Fischer et al. 1970, Fletcher et al. 1968, Jackson 1966, Langlands et al. 1980, Treurniet-Donker et al. 1986).

## **Faktoren, die Einfluß auf die Überlebenszeit nach einem SCR haben**

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Beziehung zwischen dem Primärtumorstadium und der Überlebenszeit nach dem Auftreten eines SCR festgestellt werden. In einer multivarianten Analyse auf der Basis des Cox-Proportional-Hazards-Modells konnte nachgewiesen werden, daß Patientinnen mit einem primär positiven Östrogenrezeptorstatus eine längere Überlebenszeit aufwiesen ( $p = 0,003$ ). Ein Zusammenhang zwischen dem primären Bestand an Östrogen-rezeptoren und der Überlebenszeit ist von anderen Autoren nicht beschrieben worden.

Nach Berechnungen mit dem Chi-Square-Test ist der Einfluß der Größe des Primärtumors auf die Überlebenszeit nach dem SCR signifikant. Hietanen et al. (1985) berichteten zwar, daß Patientinnen, die ein ungünstigeres Staging des Primärtumors aufwiesen, nach dem ersten Rezidiv eine kürzere Überlebenszeit hatten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der primären Tumorgroße und der Überlebenszeit nach einem SCR ist bisher jedoch nicht beschrieben worden. Auch ein Einfluß des primären Gestagenrezeptorstatus ist bisher nicht erwähnt worden. In der vorliegenden Arbeit zeigen Patientinnen mit einem primär negativen Gestagenrezeptorstatus eine kürzere Überlebenszeit (nicht signifikant).

Ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Einfluß auf die Überlebenszeit nach einem SCR konnte für den Behandlungsstatus des SCR dargestellt werden. Die Überlebenszeit nach dem SCR wurde für Patientinnen mit verschiedener Behandlung des SCR verglichen. Patientinnen mit einer Kombination aus Operation und Bestrahlung hatten eine mediane Überlebenszeit von 2,5 Jahren und Patientinnen, die nur bestrahlt worden sind, hatten eine deutlich kürzere von 1,6 Jahren. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (Chi-Square,  $p = 0,096$ ). Die mediane Überlebenszeit für die Patientinnen, die nur operiert worden sind, betrug 3,1 Jahre. Dies läßt sich wahrscheinlich auf die geringe Größe des SCR und die vollständige chirurgische Entfernung des Rezidivs zurückführen. Diese Vermutung läßt sich aufgrund der spärlichen Daten über die Größe des Rezidivs und die Vollständigkeit der Rezidiventfernung nicht überprüfen. Außerdem ist die Gruppe mit den nur

operierten Rezidiven mit elf Patientinnen relativ klein. Jackson (1966) und Kiricuta et al. (1993) fanden, daß die Therapie des SCR keinen Einfluß auf die Überlebenszeit hat. Auch bei einer Untersuchung von Bedwinek et al. (1981) stellte sich kein Unterschied im Überleben für bestrahlte und nicht bestrahlte Lokalrezidive dar. Bedwinek (1981) fand in Übereinstimmung mit Kiricuta et al. (1993), daß mit einer Therapie des SCR nur eine lokale Kontrolle des Rezidivs zu erreichen war. Im Gegensatz zu den genannten Autoren änderte sich in der vorliegenden Arbeit die Überlebenszeit durchaus durch die Art der Behandlung des SCR, denn nach einer Kombination aus Operation und Bestrahlung war die Überlebenszeit deutlich günstiger. Da bei 27% der Patientinnen keine Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum auftraten, kann man annehmen, daß sie an einer mangelnden lokalen Kontrolle verstarben, und es deshalb wichtig ist, das SCR mit einer angemessenen Therapie zu kontrollieren. Man muß also die mögliche Verschlechterung der Lebensqualität durch Plexusläsionen und andere Nebenwirkungen der Bestrahlung gegen eine hypothetische Verlängerung der Überlebenszeit und eine Verschlechterung der Lebensqualität durch ein lokal progredientes Rezidiv abwägen.

Fentiman et al. (1986) konnten einen Trend beobachten, nach dem Patientinnen kürzer nach einem SCR überlebten, wenn sie jünger und prämenopausal waren, der nicht signifikant war. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Das Intervall zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten des SCR ist ein Faktor, dem von vielen Autoren eine prognostische Relevanz zugesagt wurde. Hirn-Stadler (1990), Halversen et al. (1992) und Hietanen et al. (1990) beschrieben einen signifikanten Einfluß des rezidivfreien Intervalls auf die Überlebenszeit. Auch Fentiman et al. (1986), Deutsch et al. (1986), Jackson (1966) und Bedwinek et al. (1981a) konnten einen diesbezüglichen Trend beobachten, jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen. Auch in der vorliegenden Arbeit korrelierte ein kurzes rezidivfreies Intervall mit einer kurzen Überlebenszeit nach einem SCR ( $p = 0,0001$ ). Deswegen werden in dem folgenden Abschnitt zwei Gruppen mit Früh- und Spätrezidiven verglichen.

## **Vergleich zweier Gruppe mit früher und mit später supraklavikulärer Metastasierung**

Zu diesem Thema gibt es nur sehr spärliches Datenmaterial. In der vorliegenden Arbeit wurden daher umfangreiche Daten zum primärem Tumorstatus und zum Verlauf der Erkrankung nach dem Auftreten des SCR ausgewertet. Es wurden Patientinnen mit einer frühen supraklavikulären Metastasierung innerhalb von zwei Jahren mit Patientinnen mit einer später supraklavikulären Metastasierung nach mehr als zwei Jahren verglichen. In Gruppe A befanden sich 54 Patientinnen und in Gruppe B 70 Patientinnen.

Statistisch signifikante Unterschiede in beiden Gruppen konnten für das primäre Grading ( $p = 0,035$ ), die primäre Tumorgröße ( $p = 0,011$ ), den primären Lymphknotenstatus und den primären Östrogenrezeptorstatus nachgewiesen werden. Patientinnen, bei denen primär viele Lymphknoten infiltriert waren, entwickelten früher ein SCR als bei wenigen befallenen Lymphknoten. Eine Aussage über die Häufigkeit des SCR bei unterschiedlichem Nodalstatus war in der vorliegenden Untersuchung nicht möglich, da der Nodalstatus und die Inzidenz eines SCR nicht für alle Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik bekannt war. Beim Vergleich fiel auf, daß von den Patientinnen mit einem Frührezidiv 19% nodal negativ waren, während es bei den Patientinnen mit einem Spätrezidiv 37% waren. In der Gruppe mit den Frührezidiven waren bei den Patientinnen, die nodal positiv waren, häufiger mehr als neun Lymphknoten befallen als in Gruppe B (N- versus N+ :  $p = 0,015$ ; Anzahl der befallenen Lymphknoten:  $p = 0,028$ ). Das läßt sich entweder durch eine größere Aggressivität des Tumors bei Patientinnen, die früh ein SCR entwickelten, erklären oder durch eine spätere Diagnose des Mammakarzinoms, wodurch ein primär fortgeschritteneres Tumorleiden vorliegen könnte.

Der Östrogenrezeptorstatus unterschied sich deutlich in beiden Gruppen. In der Gruppe A waren 50% der Patientinnen rezeptornegativ, in Gruppe B waren es 28% (Chi-Square-Test,  $p = 0,025$ ). Ein positiver Östrogenrezeptorbefund führte also zu längeren Latenzzeiten bis zum Eintritt der supraklavikulären Metastasierung. Die oben genannten Tatsachen deuteten darauf hin, daß Patientinnen, die früh ein SCR



entwickelten, schon primär einen aggressiveren Tumor hatten. Das würde auch erklären, warum die Prognose nach einem frühen SCR deutlich schlechter ist als nach einem späten SCR.

Die Patientinnen mit einem Frührezidiv hatten ein kürzeres rezidivfreies Intervall nach dem Auftreten eines SCR als die Patientinnen mit einem Spätrezidiv. Nach dreieinhalb Jahren hatten alle Patientinnen mit einem Frührezidiv ein erneutes Rezidiv entwickelt. Bei den Patientinnen mit einem Spätrezidiv waren es 83%. Das mediane Intervall betrug in Gruppe A neun Monate und für Gruppe B vierzehn Monate. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Chi-Square,  $p = 0,029$ ). Auch Hirn-Stadler (1990) stellte einen Einfluß des Intervalls zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten eines SCR auf das Intervall, nach dem erneut Metastasen auftraten, fest. Ein frühes Auftreten eines supraklavikulären Rezidivs oder auch eines anderen Rezidivs zeugte von einer größeren Aggressivität des Tumors und erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines frühen erneuten Rezidivs. Bei der Art der Rezidive ergaben sich keine gravierenden Unterschiede.

Patientinnen mit einem kurzen Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten eines SCR entwickelten früher Fernmetastasen als Patientinnen mit einem längeren Intervall. Das wurde in einer Untersuchung von Hirn-Stadler (1990) bestätigt. Die Patientinnen mit kürzerem Intervall zwischen Diagnose des Primärtumor und Auftreten eines SCR entwickelten also sowohl früher Fernmetastasen als auch früher andere Rezidive als die Patientinnen mit einem längeren Intervall.

Auch die Überlebenszeiten der beiden Gruppen nach dem SCR unterschieden sich signifikant. Nach zwei Jahren lebten noch 38% der Patientinnen mit einem Frührezidiv und 64% der Patientinnen mit einem Spätrezidiv. Die mittlere Überlebenszeit betrug in Gruppe A 1,6 Jahre und in Gruppe B drei Jahre (Chi-Square,  $p = 0,0001$ ). Die Patientinnen mit frühem SCR hatten also eine schlechtere Prognose. Auch bei Hirn-Stadler (1990) konnte für die Patientinnen mit einem SCR innerhalb von zwei Jahren eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten festgestellt werden, während Patientinnen mit einem späteren SCR eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten aufwiesen. Bei Jackson (1966) waren es elf und 26 Monate. Wenn die

Überlebenszeiten bei Hirn-Stadler (1990) und Jackson (1966) auch kürzer waren als im vorliegendem Patientengut, stimmt doch die Differenz zwischen den beiden Gruppen überein. In einer anderen Untersuchung hatten Stadler und Kogelnik (1983) die Patientinnen in zwei Gruppen aufgeteilt: Rezidive innerhalb von zwei Jahren nach dem Primärtumor und spätere Rezidive. In dem Patientengut bestand ein deutlicher Unterschied in den Überlebenszeiten. Nach zwei Jahren lebten noch 53% der Gruppe mit dem kurzen Intervall und 82% der Gruppe mit dem langen Intervall. Auch Halversen et al. (1992) konnten den statistisch signifikanten Einfluß des rezidivfreien Intervalls auf die Überlebenszeit nach der Diagnose des Primärtumors nachweisen. Bei dem Auftreten eines SCR ist es wichtig, den weiteren Verlauf abschätzen zu können. Ein langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten eines SCR korreliert mit einer günstigen Prognose nach dem SCR.

## 5. Zusammenfassung

Es wurden 130 Patientinnen mit einem Mammakarzinom analysiert, die in der Abteilung für Gynäkologische Radiologie von 1976 bis 1995 wegen einer supraklavikulären Metastasierung behandelt wurden.

Das mediane Intervall zwischen der Operation des Primärtumors und dem Auftreten eines SCR betrug 39 Monate. Das mediane Intervall zwischen SCR und Auftreten einer Fernmetastasierung betrug dreizehn Monate. Zwei Jahre nach dem Auftreten des SCR lebten noch 53% der Patientinnen und nach fünf Jahren lebten noch 17%. Die mediane Überlebenszeit nach Auftreten eines SCR betrug im vorliegenden Patientengut 29 Monate.

Ein längeres Intervall zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und Auftreten eines SCR erlebten Patientinnen mit kleinem Primärtumor, niedrigem primären Lymphknotenstatus, niedrigem Grading und positivem Östrogenrezeptorstatus. Die Tumorgöße erwies sich in einer Multivarianzanalyse nach der Cox-Regression als signifikant ( $p = 0,017$ ). Dieser Zusammenhang wurde bis jetzt noch nicht beschrieben.

Bei positivem Rezeptorstatus und kleinem Primärtumor überlebten die Patientinnen nach SCR länger. Der Östrogenrezeptorstatus stellte sich in einer Berechnung nach dem Cox-Proportional-Hazard-Modell als signifikant heraus ( $p = 0,003$ ). Die Unterschiede der medianen Überlebenszeiten für Patientinnen mit verschiedenen großen Primärtumoren waren nach dem Chi-Square-Test signifikant. Eine statistische Signifikanz konnte von anderen Autoren bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden.

Patientinnen, die mit einer supraklavikulären Lymphknotenextirpation mit einer anschließenden supraklavikulären Bestrahlung behandelt wurden, hatten eine längere Überlebenszeit als Patientinnen, die nur mit einer Operation oder mit einer Bestrahlung behandelt wurden. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ( $p = 0,096$ ).

Die Länge des Intervalls zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten von supraklavikulären Lymphknotenmetastasen war kürzer bei höherem Grading, größerem Primärtumor, ausgedehntem axillären Lymphknotenbefall und negativem

Östrogenrezeptorstatus. Die mediane Überlebenszeit war in der Gruppe mit supraklavikulärer Metastasierung innerhalb von zwei Jahren mit 19 Monaten, 17 Monate kürzer als in der Gruppe mit späterer Metastasierung ( $p = 0,0001$ ).

## 6. Literaturverzeichnis:

Avril A., F. Bonicon, M. Durand, L. Mauriac, K. Novick, D. Maree, P. Mage, J. L. Renaud-Salis, A. Faucher, M. Trofani (1986) Signification pronostique des recidives locoregionales isolées dans les cancers du sein après mastectomie et curage axillaire. *Bull. Cancer* 73: 497-503.

Bagley F. H., J. W. Walsh, B. Cady, F. A. Salzman, R. A. Overfield, A G. Pazonos (1978) Carcinomatous versus radiation-induced brachial plexus neuropathy in breast cancer. *Cancer* 41: 2154-2157.

Barr L. C. et M. W. Kissin (1987) Radiation-induced brachial plexus neuropathy following breast conservation and radical radiotherapy. *Brit. J. Surg.* 74: 855-856.

Bedwinek J. M., B. Fineberg, J. Lee, M. Ocwieza (1981) Analysis of failures following local treatment of isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7 :581-585.

Bedwinek J. M., J. Lee, B. Fineberg, M. Ocwieza (1981a) Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer* 47: 2232-2235.

Bloom H. J. G. et W. W. Richardson (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer. *Brit. J. Cancer* 11: 357-377.

Boyd A. K., H. T. Enterline, J. G. Donald (1976) Carcinoma of the breast, a surgical follow-up. *Surg. Gynec. Obstet.* 99: 9-21.

Buzdar A. U., S. E. Singletary, D. J. Booser, D. K. Frye, B. Wasaff, G. N. Hortobagyi (1995) Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. *Surg. Clin. N. Amer.* 4: 715-733.

Champion H. R., I. W. J. Wallace, R. J. Prescott (1972) Histology in breast cancer prognosis Brit. J. Cancer 26: 129-138.

Chen K. K., E. D. Montague, M. J. Oswald (1985) Results of irradiation in the treatment of locoregional breast recurrence. Cancer 56: 1269-1273.

Ciatto S. (1995) Detection of breast cancer local recurrences. Ann. Oncol. 6. Suppl. 2:23-26.

Clarke D. H., M. G. Lee, D. Sarrazin, M. J. Lacombe, F. Fontaine, J. P. Travagli, F. May-Levin, G. Contesso, R. Arriagada (1983) Analysis of local-regional relapse in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy. Experience of the Institute Gustave-Roussy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9: 1807-1813.

Debois J. M. (1997) The significance of a supraclavicular node metastasis in patients with breast cancer. Strahlenther. Onkol. 173: 1-12.

Deutsch M., J. A. Parsons, B. B. Mittal (1986) Radiation therapy for local-regional recurrent breast carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phy. 12: 2061-2065.

Elston C. W. (1984) The assessment of histological differentiation in breast cancer. Aust. N. Z. J. Surg. 54: 11-15.

Fentiman I. S., M. L. Lavelle, D. Caplan, N. Miller, R. R. Millis, J. L. Hayward (1986) The significance of supraclavicular fossa node recurrence after radical mastectomy. Cancer 57: 908-910.

Fisher B., N. H. Slack, P. J. Cavanaugh, B. Gardner, R. G. Ravdin (1970) Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Results of the NSABP clinical trial. Ann. Surg. 172: 711-732.

Fisher B., C. K. Osborne, R. Margolese, W. Bloomer: Neoplasm of the breast. In: J. F. Holland et al. (1993) *Cancer Medicin*, Lea und Febinger, Philadelphia. 1706-1774.

Fisher E. R., C. Redmond, B. Fisher (1980) Histologic grading of breast cancer. *Path. Ann.* 15(1): 239-251.

Fisher E. R., R. Sass, B. Fisher (1984) Pathologic findings from the national surgical adjuvant project for breast cancer (protocol no 4). Discriminants for tenth year treatment failure. *Cancer* 53: 712-723.

Fletcher G. H., E. D. Montague, E. C. White (1968) Evaluation of irradiation of the peripheral lymphatics in conjunction with radical mastectomy for cancer of the breast. *Cancer* 21: 791-797.

Fletcher G. H., (1972) Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. *Cancer* 29: 545-551.

Fletcher G. H., E. D. Montague (1978) Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4: 481-492.

Frierson H. F., R. A. Wollberg, K. W. Berean et al. (1995) Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Amer. J. clin. Pathol.* 103: 195-198.

Haffty B. G., D. Fischer, J.J. Fischer (1990) Regional nodal irradiation in the conservative treatment of breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19: 859-865.

Halsted W. S., (1907) The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. *Ann. Surg.* 46: 1-5.

Halverson K. J., C. A. Perez, R. R. Kuske, D. M. Garcia, J. R. Simpson, B. Fineberg (1992) Survival following locoregional recurrence of breast cancer: Univariate and multivariate analysis. *Int. J. Radiat. Oncol: Biol. Phys.* 23: 285-291.

Halverson K. J., M. E. Taylor, C. A. Perez, D. M. Garcia, R. Myerson, G. Philpott, J. Levy, J. R. Simpson, G. Tucker, C. Rush (1993) Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26: 593-599.

Hietanen P., M. Miettinen, J. Mäkinen (1990) Survival after first recurrence in breast cancer. *Europ. J. Cancer clin. Oncol.* 22: 774-777.

Hirn-Stadler B., (1990) Das Supraklavikularrezidiv des Mammakarzinoms. *Strahlenther. Onkol.* 166:774-777

Jackson S. M. (1966) Carcinoma of the breast - the significance of supraclavicular lymph node metastases. *Clin. Radiol.* 17: 107-114

Kaae, S., H. Johansen (1974) Ablatio mammae und postoperative Strahlentherapie des Mammakarzinoms. *Strahlentherapie* 147: 375-380.

Kiricuta I. C., J. Willner, O. Kölbl, W. Bohndorf (1993) The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28: 387-393.

Langlands A. O., R. J. Prescott, T. Hamilton (1980) A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Brit. J. Surg.* 67: 170-174.



Markiewicz D. A., D. J. Schultz, J. A. Haas et al. (1996) The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmetic and complications after breast conserving therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35: 661-668.

McDermont R. S. (1971): Cobalt 60 beam therapy – Post-radiation effects in breast cancer patients. *J. Can. Ass. Radiol.* 22: 195-198.

Notter G., O. Hallberg, K. J. Vikterlöf (1970) Strahlenschäden am Plexus brachialis bei Patienten mit Mammakarzinom. *Strahlentherapie* 139: 538.

Olsen N. K., P. Pfeiffer, K. Mondrup, C. Rose (1990) Radiation-induced brachial plexus neuropathy in breast cancer patients *Acta Oncol.* 29: 885-890.

Olsen N. K., P. Pfeiffer, L. Johannsen, H. Henrik Schröder, C. Rose (1993) Neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26: 43-49.

Overgaard J., H. Bartelink (1995) Late effect consensus conference: RTOG/EORTC. *Radiother. Oncol.* 35: 1-82.

Papaioannou A. N., J. A. Urban (1964) Scalene node biopsy in locally advanced primary breast cancer of questionable operability. *Cancer* 17:1006-1011.

Perez C. A., M. L. Graham, M. E. Taylor, J. F. Levy, J. E. Mortimer, G. W. Philpott, N. A. Kucik (1994) Management of locally advanced carcinoma of the breast. I. Noninflammatory. *Cancer* 74, Suppl. 1: 453-465.

Pergolizzi S., N. Settineri, E. G. Russi, R. Maisano, A. Santacaterina, L. Raffaele, G. Marchetti, M. Mesiti (1997) Supraclavicular lymph node metastases (SLM) from breast cancer as only site of distant disease: Has Radiotherapy any role?. *Cancer Research* 17: 2303-2308.

Pierce S. M., A. Recht, T. I. Lingos, A. Abner, F. Vicini, B. Silver, A. Herzog, J. R. Harris (1992) Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23: 915-923.

Pierquin B., J. Mazeron, D. Glaubiger (1986) Conservative treatment of breast cancer in Europe: Report of the group Europeen du Curietherapie. *Radiother. Oncol.* 6: 187-198.

Powell S., J. Cooke, C. Parsons (1990) Radiation-induced brachial plexus injury: Follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother. Oncol.* 18: 213-220.

Sack H., N. Thesen (1996) Brustdrüse. In: Scherer E, H Sack. (Hrsg.) *Strahlentherapie*, Springer Berlin Heidelberg New York: 661-681.

Schmidt-Matthiesen H., G.Bastert (1993) *Onkologische Gynäkologie*, Schattauer Stuttgart-New York: 99-150.

Stadler B., H. D. Kogelnik (1983) Der klinische Verlauf von Patientinnen mit isolierten Brustwandrezidiven eines Mammakarzinoms. *Strahlentherapie* 159: 676-681.

Stoll B. A., J. T. Andrews (1966) Radiation-induced peripheral neuropathy. *Brit. med. J.* 1: 834.

Tough I. C. K., D. C. Carter, J. Fraser, J. Bruce (1969) Histological grading in breast cancer. *Brit. J. Cancer* 23: 294-301.

Thomas J. E., M. Y. Colby (1972) Radiation-induced or metastatic brachial plexopathy? A diagnostic dilemma. *J.A.M.A.* 222: 1392-1395.

Treurniet-Donker A. D., P. A. Helle, W. L. Van Putten (1986) Adjuvant postoperative radiotherapy in operable node-positive mammary cancer: A comparison of three treatment protocols. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 2067-2072.

Westling P., H. Svensson, P. Hele (1972) Cervical plexus lesions following post-operative radiation therapy of mammary carcinoma. *Acta Radiologica Ther. Phys. Biol.* 11: 209-216.

Wolff B. (1966) Histological grading in carcinoma of breast. *Brit. J. Cancer* 20: 36-40.