Brusterhaltung versus Mastektomie beim kleinen Mammakarzinom

Ergebnisse der GBSG (German Breast Cancer Study Group)

R.		Sauer
V.		Strnad
A.		Schauer
H.		Rauschecker
M.		Schumacher

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Univ. **Erlangen-Nürnberg** (Direktor: Prof. Dr. R. Sauer)

Prof. Dr. R. Sauer, Klinik u. Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsstraße 21-23, D-520 Erlangen

Die German Breast Cancer Study Group (GBSG) be-gann im Jahre 1983 eine prospektive multizentrische Studie zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms im pathohistologischen Tumorstadium pT1 pNO MO. Daran nahmen 69 Institutionen, Universitäts- und Kommunal-krankenhäuser teil.

Gegenstand des Protokolls waren Patientinnen mit einem nicht vorbehandelten Mammakarzinom cT1 cNO MO. Bei ihnen wurden eine Tumorektomie mit breiten Sicherheitssaum und eine Dissektion der Achsellymph-knoten durchgeführt, wobei zumindest 8 Achsellymph-knoten vom Pathologen aufgefunden werden sollten. Das Einschlusskriterium war schließlich ein histopa-thologisches Stadium pT1 pNO MO.

Patientengut und Methode

Zwischen November 1983 und Dezember 1989 rekrutierten wir 1112 Patientinnen. 76 von ihnen erfüllten die Eingangskriterien nicht. Von den übrigen 1036 Patientinnen wurden 733 (71%) brusterhaltend operiert und anschließend bestrahlt, 303 (29%) wurden mast-ektomiert. 37 % der Patientinnen waren prämenopausal (19% in der Mastektomiegruppe und 45% in der konservativen Gruppe), 63 % postmenopausal (81 % in der Mastektomiegruppe und 55 % in der konservativen Gruppe), und bei 7 Patientinnen war uns der Menopau-senstatus unbekannt.

Das Tumor-Grading nach Bloom und Richardson, modifiziert durch Schauer und Weiss, analysierte den

Differenzierungsgrad, den Pleomorphismus und den Mitoseindex. 129 Fälle mit einem Malignitätsgrad II wurden in einen Malignitätsgrad IJa und IIB unterteilt. 349 Patientinnen hatten einen Grad I-Tumor, 123 Patientinnen einen Grad III-Tumor. Darüber hinaus bestimmten wir bei 425 Patientinnen die durch Onko-gen-Überexpression gebildeten Transmembranproteine EGFR (c-erbB1), p-185 (c-erbB2) und p-148 (c-erbB3) sowie das c-myc-Onkogen immunhistochemisch. Zwischen 2 und 5 Wochen nach der Operation wurde die Radiotherapie begonnen. Wir führten die Homogen-bestrahlung der Brust bis zu einer Gesamtherddosis von 50 Gy in 5 Wochen und in 25 Einzelfraktionen durch. Dabei wurde die Dosis auf einen Referenzpunkt kalkuliert, welcher in der Brustmitte zumindest 2 cm unter der Hautoberfläche lag. Die Dosisinhomogenität überstieg $\pm 10\%$ nicht. Die Dosisaufsättigung des Tumorbetts

erfolgte grundsätzlich mit Elektronen und einer Dosis von 12 Gy. Die parasternalen und supra-klavikulären Lymphabflußgebiete wurden bei medialem und zentralem Tumorsitz ebenfalls mit 50 Gy bestrahlt. Die Strahlenbehandlung der Achselhöhle war grundsätzlich ausgeschlossen.

Ergebnisse

Eine statistisch signifikante Korrelation konnte zwischen folgenden Faktoren gefunden werden: Alter, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus, Tumor-Grading und p-185. In der multivariaten Analyse zeigten sich aller-

dings nur die Tumorgröße und das Tumor-Grading als prognostisch unabhängige Faktoren.

85% der Patientinnen in der Mastektomiegruppe (203/303) und 89% in der konservativ behandelten Gruppe (353/733) blieben rezidiv- und metastasenfrei. Nach einer medianen Beobachtungszeit von über 5 Jahren war die Inzidenz an lokoregionären Rezidiven und Metastasen in beiden Gruppen gleich. Wir beobachteten lediglich 4,4 % Lokalrezidive, 1 % regionale Rezidive und 4,6 % Fernmetastasen. In der Mastektomiegruppe war die Rezidivrate von der Tumorgröße abhängig.

Unter den Transmembranproteinen war der negative Einfluß von EGFR und c-erbB2 auf das krankheitsfreie Überleben signifikant. Diese Befunde stellen erstmals die prognostische Signifikanz des c-erbB1- und c-erbB2-Onkogens auch bei lymphknotennegativen Patientinnen heraus. Demgegenüber hatten in unserem Patientengut c-erbB3 und c-myc keine prognostische Bedeutung.

Diskussion

Das Patientengut der GBSG I-Studie stellt eine einzigartige prospektiv behandelte Patientenpopulation im Tumorstadium pT1 pNO MO dar, mit der die prognostische Bedeutung der Therapiemodalitäten Mastektomie versus Tumorektomie plus Bestrahlung untersucht werden konnten. Trotz der großen Zahl an kooperierenden Institutionen wurde eine hohe Behandlungsqualität bei Operation, pathologischer Diagnostik und Radiotherapie erreicht. Darüber wurde an anderer Stelle berichtet (Seegenschmiedt et al. 1993). Signifikante Korrelationen wurden zwischen Hormonrezeptorstatus und Tumor-Grading⁺ zwischen Patientenalter und Tumor-Grading und zwischen Tumorgröße und Tumor-Grading gefunden. Diese Ergebnisse zeigen die zentrale Bedeutung des Tumor-Grading unter allen prognostischen Faktoren. Vergleichbare Schlußfolgerungen zogen Le Doussal et al. [4] und Sigurdsson et al. [5]. Nach einem medianen Follow-up von mehr als 5 Jahren war die Inzidenz an lokalen Rezidiven, regionären Rezidiven und Fernmetastasen ähnlich wie bei anderen Autoren [1–3,7]. Vergleichbar mit anderen Veröffentlichungen [6] zeigte sich auch in unserem Patientengut, daß die Patientinnen mit nicht eindeutig tumorfreien Resektionsrändern durch eine deutlich erhöhte Rezidivhäufigkeit gefährdet sind. Andererseits hat die Resektionsbreite auch in unserem Patientengut keinen Einfluß auf die Rezidivrate gehabt.

Die Behandlungsmodalität hatte somit in unserem Patientengut keinen eindeutigen Effekt auf das krankheitsfreie und das gesamte Überleben. Ersteres war mit 85 % nach 5 Jahren identisch. In der multivariaten Analyse stellten sich als unabhängige, konventionell bestimmte prognostische Faktoren allein die Tumorgröße und das Tumor-Grading heraus.

Unsere Befunde stellen erstmals die prognostische Signifikanz der c-erbB1- und c-erbB2-Onkogen-Überexpression auch bei lymphknotennegativen Patientinnen heraus. Während bisher die c-erbB-Onkogen-Expression nur bei lymphknotenpositiven Patientinnen als prognostischer Parameter bekannt ist, wurde er in der Subgruppe der Mammakarzinompatientinnen mit nicht befallenen Achselhöhlenlymphknoten kontrovers diskutiert. Unsere Befunde bedürfen der Bestätigung durch andere Arbeitsgruppen. Sie scheinen eine Möglichkeit zu sein, den

ungünstigen Einfluß des jugendlichen Alters einer-seits zu erklären und zum anderen diejenigen Patientinnen herauszufinden, die ein hohes Risiko für Fernmetastasen haben.

Literatur

Amalric RF, Santamaria F, Robert R et al: Radiation therapy or without primary limited surgery for operable breast cancer. A 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 49 (1982), 30–34. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N.

Wickerham L, Fisher E.

Deutsch M, CaPlan R, Püsch Y, Glass A, Shibata H, Lerner H, Terz J, Sidorovich L: Eight-year results of a randomised trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Eng. J. Med.* 320 (1989), 822–828.

Harris JR, Botnick L, Bloomer WD, Chaffey JT, Hellman S: Primary radiation therapy for early breast cancer: The experience at the Joint Center for Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7 (1981), 1549–1552.

Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Hacene K, Friedman S, Brunet M: Nuclear characteristics as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treatm.* 14 (1989), 207–216.

Sirgudsson H, Baldetorp B, Borg A, Dalberg M, Fernö M, Killander D, Olsson H: Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *New Engl. J. Med.* 322 (1990), 1045–1053.

Solin LJ, Fowble BL, Schlutz DL, Goodman RL: The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21 (1991), 279–287.

Veronesi U, Banfi A, Veccio M et al.: Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long term results. *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 22 (1986), 1085–1089.

94

Sauer/Strnad/Schauer/Rauschecker/Schumacher/GBSB-Studiengruppe

Brusterhaltung versus Mastektomie beim kleinen Mammakarzinom – Ergebnisse der GBSG (German Breast Cancer Study Group)