

Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Ärztlicher Leiter: Professor Dr. W. Simon

**Der prognostische Wert von klinischen Parametern und
Tumoreigenschaften für einen metastatischen Befall
von axillären Non-Sentinel-Lymphknoten beim
Mammakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Laura Katrin Scheurer

aus

Stuttgart

2013

Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Ärztlicher Leiter: Professor Dr. W. Simon

**Der prognostische Wert von klinischen Parametern und
Tumoreigenschaften für einen metastatischen Befall
von axillären Non-Sentinel-Lymphknoten beim
Mammakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Laura Katrin Scheurer

aus

Stuttgart

2013

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. W. Simon

2. Berichterstatter:

Frau Professor Dr. H. Brauch

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	I
2. Abkürzungsverzeichnis	V
3. Einleitung.....	1
3.1 Das Mammakarzinom.....	1
3.1.1 Epidemiologie	1
3.1.2 Ätiologie des Mammakarzinoms	2
3.1.3 Pathogenese des Mammakarzinoms.....	6
3.1.4 Metastasierungswege.....	7
3.1.5 Auswahl an relevanten Prognosefaktoren	8
3.2 Therapie des Mammakarzinoms	11
3.2.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms	11
3.2.2 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms.....	12
3.3 Das Sentinelverfahren	12
3.3.1 Die operative Therapie der Axilla.....	12
3.3.2 Historische Entwicklung	13
3.3.3 Indikation und heutiger Wissensstand des Sentinelverfahrens.....	15
3.4 Ausgangspunkt und Hintergrund der vorliegenden Studie	17
3.5 Fragestellung.....	18
4. Material und Methoden	20
4.1 Patientinnen (und Patienten).....	20
4.2 Datenerhebung	21
4.3 Pathomorphologische Daten der ausgewerteten Patienten	22
4.4 Studienbeschreibung.....	24
4.5 Das Sentinelverfahren	24

4.6 Die technische Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Technik .	27
4.6.1 Radioisotopentechnik	27
4.6.2 Lymphszintigraphie.....	28
4.6.3 Farbgesteuerte Lymphographie.....	29
4.7 Operationsmethode	30
4.8 Histopathologische Aufarbeitung des Sentinel-Lymphknotens ...	31
4.9 Statistische Verfahren	34
5. Ergebnisse.....	36
5.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	36
5.1.1 Tumorstadienverteilung	39
5.2 Beschreibung der Sentinel-Lymphknoten	42
5.2.1 Detektion des Sentinel-Lymphknotens	42
5.2.2 Anzahl der entfernte und histologisch untersuchten Sentinel-Lymphknoten	42
5.2.3 Histologische Untersuchung des Sentinel-Lymphknoten.....	43
5.3 Durchführung und Diagnose der Schnellschnittuntersuchung	44
5.4 Komplikationen der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung im Vergleich zur kompletten axillären Lymphonodektomie.....	45
5.5 Die untersuchten klinischen Parameter und Tumoreigenschaften ..	46
5.5.1 Alter der Patientinnen	46
5.5.2 Histologische Größe des Primärtumors	48
5.5.3 Menopausenstatus	49
5.5.4 Malignitätsgrad (Grading)	50
5.5.5 Hormonrezeptorstatus des Östrogenrezeptors (ER).....	51
5.5.6 Hormonrezeptorstatus des Progesteronrezeptors (PR).....	52

5.5.7	Her2/neu-Status.....	53
5.5.8	Fokalität des Tumors	55
5.5.9	Lymphangiosis carcinomatosa.....	56
5.5.10	Tumorhistologie	58
5.5.11	Tumorlokalisation in der Brust	60
5.5.12	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
6.	Diskussion	64
6.1	Die operative Therapie der Axilla.....	64
6.1.1	Sentinel-Lymphonodektomie bei sentinelnegativen Patientinnen .	64
6.1.2	Sentinel-Lymphonodektomie bei sentinelpositiven Patientinnen ..	65
6.1.3	Postoperative Komplikationen	67
6.2	Diskussion der berechneten Faktoren	69
6.2.1	Alter der Patientinnen	70
6.2.2	Histologische Größe des Primärtumors	71
6.2.3	Menopausenstatus	74
6.2.4	Malignitätsgrad (Grading)	75
6.2.5	Hormonrezeptorstatus des Östrogen- (ER) und Progesteron- rezeptors (PR) und Her2/neu-Status	76
6.2.6	Fokalität des Tumors	77
6.2.7	Lymphangiosis carcinomatosa.....	79
6.2.8	Tumorhistologie	81
6.2.9	Tumorlokalisation in der Brust	83
6.2.10	Schlussfolgerung und Ausblick.....	84
6.3	Zeitpunkt der Sentinelbiopsie	85
6.4	Die Axilladisektion aus onkologischer Sicht	86
7.	Zusammenfassung.....	88

8. Abbildungen und Tabellen	VI
8.1 Abbildungsverzeichnis	VI
8.2 Tabellenverzeichnis	VII
9. Anhang	IX
9.1 TNM- Stadien	IX
9.2 Grading	XII
10. Literaturverzeichnis	XIII
11. Danksagung.....	XXIX

2. Abkürzungsverzeichnis

ALNE	Axilläre Lymphonodektomie
ACOSOG	American College of Surgeon Oncology Group
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA 1/2	Breast Cancer Gene 1/2
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
EIDC	Extensive intraduktale Komponente
ER	Östrogenrezeptor
G	Grading/Malignitätsgrad
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
Her2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
H/E	Hämatoxylin/Eosin
IHC	Immunhistochemie
L	Lymphangiosis carcinomatosa
Lk	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
N	Nodalstatus
OSP	Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PR	Progesteronrezeptor
R0	Tumorfreier Resektionsrand
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie
Sn	Sentinel node, Sentinel-Lymphknoten
SS	Schnellschnittuntersuchung
T	Tumorstadium
Tc, ^{99m} Tc	Technetium, Technetium-99m
V	Hämangiosis carcinomatosa
WHO	World Health Organization

3. Einleitung

3.1 Das Mammakarzinom

In den letzten Jahrzehnten haben sich in der Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms wesentliche Veränderungen vollzogen. Schon in den 60er und 70er Jahren setzte sich die Erkenntnis durch, dass es sich beim Mammakarzinom möglicherweise um eine systemische Erkrankung handeln könnte. Diese Erkenntnis basierte auf experimentelle Untersuchungen und Ergebnisse klinischer Studien (Fisher 1980). Es ereignete sich ein Paradigmenwechsel von der möglichst radikalen lokalen Therapie zu weniger radikalen Operationen mit lokaler Bestrahlung und systemischer Therapie. Heutzutage gehören die brusterhaltende Therapie (BET), gefolgt von lokaler Bestrahlung, und die modifizierte radikale Mastektomie (MRM) zu den Standardverfahren (Veronesi et al. 2002). Ab den frühen 70er Jahren wuchs die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie und der antihormonellen Therapie bei nodal-positiven Patientinnen. Die neuen Therapiemöglichkeiten wurden in kontrollierten klinischen Studien in Bezug auf Verbesserung des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und der lokoregionalen Rezidivrate überprüft (Clarke et al. 2005). Zunehmende Bedeutung wurde den Prognosefaktoren geschenkt. Diese sagten teilweise die Entwicklung der Krankheit voraus und konnten Patientinnen mit einem hohen Risiko eines Rezidivs oder einer Metastasierung erkennen. Bei diesen Patientinnen sollte über den Standard hinaus therapiert werden (Untch et al. 1998).

3.1.1 Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern ist das Mammakarzinom die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. In Deutschland sind es rund 72.000 Neuerkrankungen jährlich, im Jahr 2012 werden sogar rund 75.000 Neuerkrankungen erwartet (Robert Koch-Institut 2012). Diese

Neuerkrankungsraten sind mit den Ergebnissen unserer Nachbarländer vergleichbar. Die Hälfte der Frauen erkrankt vor dem 65. Lebensjahr, etwa jede zehnte Frau ist dabei jünger als 45 Jahre. Der Krankheitseintritt ist somit wesentlich früher als bei den meisten anderen Krebserkrankungen. Im Jahr 2008 erkrankten etwa doppelt so viele Frauen wie noch in 1980 (Robert Koch-Institut 2012). Die starke Zunahme an Brustkrebsdiagnosen wird zum Teil auch dem Mammographie-Screening zugeschrieben, das 2005 eingeführt wurde. Seitdem wurden sehr viel mehr frühe Stadien (z.B. T1) entdeckt, was sich auch in der Anzahl der durchgeführten Sentinel-Lymphonodektomien bemerkbar macht. Trotz der steigenden Zahlen an Neuerkrankungen ist die Todesrate an Brustkrebs weitgehend konstant geblieben. Hierfür ist neben der früheren Diagnose durch das Mammographie-Screening wohl auch eine verbesserte Therapie verantwortlich. Neben dieser Verbesserung der Diagnostik und Therapie ist auch der Erhalt der Lebensqualität stark in den Mittelpunkt gerückt. Die Durchführung einer selektiven Entfernung der Sentinel-Lymphknoten anstelle einer kompletten axillären Lymphonodektomie spielt dabei eine sehr wichtige Rolle, da die relativ häufig auftretenden Komplikationen und Nebenwirkungen dieser axillären Lymphknotenentfernung eine erhebliche Einschränkung für die Patientinnen darstellen. Die Durchführung der brusterhaltenden Therapie ist ein weiterer wichtiger Faktor, um die Lebensqualität der Patientinnen bestmöglich zu erhalten.

3.1.2 Ätiologie des Mammakarzinoms

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine sehr komplexe Erkrankung. Es gibt eine Vielzahl an Risikofaktoren, die an der Ätiologie und der Entwicklung beteiligt sind. Man spricht deshalb von einer multifaktoriellen Genese, wobei die genauen Entwicklungsmechanismen noch nicht bekannt sind.

3.1.2.1 Risikofaktoren

Alter und Geschlecht:

Mit fortschreitendem Alter (ab 35-60 Jahren) steigt das Mammakarzinomrisiko bis um das Sechsfache. Wie eine große Feldstudie aus Norwegen zeigte, ist die Prognose eines Mammakarzinoms in der Altersgruppe zwischen 35 und 49 Jahren am günstigsten, während Frauen jünger als 35 bzw. älter als 75 eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen (Høst et al. 1986). In einer Studie an Patientinnen aus dem schwedischen Krebsregister konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben mit ansteigendem Alter ab 40 Jahren abnimmt (Adami et al. 1985). Das weibliche Geschlecht ist der schwerwiegendste Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms (Bilimoria et al. 1995).

Hormonelle Faktoren, Östrogenexposition

Die hormonellen Faktoren gehen alle mit einer verlängerten oder erhöhten Östrogenexposition einher, die unter anderem eine mögliche Erklärung für das erhöhte Mammakarzinomrisiko darstellen. Im Folgenden sind einige Gründe für diese verlängerte oder erhöhte Östrogenexposition aufgeführt.

- *Frühe Menarche und späte Menopause:* Das Alter bei Menarche und Menopause stellt einen wichtigen Einflussfaktor auf die Ätiologie des Mammakarzinoms dar. Sowohl das frühe Eintreten der Menarche sowie die späte Menopause sind mit einem höheren Risiko assoziiert (Colditz et al. 2000).
- *Postmenopausale Hormonersatztherapie:* Eine postmenopausale Hormonersatztherapie geht durch die verlängerte Östrogenexposition mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einher (Beral 1997). Dieses erhöhte Risiko besteht auch, wenn -wie heute üblich- Östrogene mit Gestagenen kombiniert werden.

- *Nulliparität, spätgebärende Frauen:* Sowohl Nullipara als auch spätgebärende Frauen über 30 Jahren haben ein erhöhtes Risiko gegenüber Frauen, die ihr erstes Kind mit 20 Jahren gebären.

Frühere benigne Brusterkrankungen

Das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms ist abhängig von der Art der benignen Vorerkrankung. Das Ductale Carcinoma in situ (DCIS) ist eine Präkanzerose. Nach unbehandeltem DCIS liegt das Risiko eines nachfolgenden invasiven Karzinoms bei 30-50 %. Die lobuläre Neoplasie dagegen ist zwar ein Risikomarker, jedoch keine obligate Präkanzerose (Lebeau 2006). Frauen mit einer atypischen Hyperplasie haben gegenüber Frauen ohne proliferative Veränderungen in der Brust ein vierfaches Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln. Andere Veränderungen wie Zysten, Fibroadenome, Papillome oder ähnliche haben nur ein sehr gering erhöhtes Risiko (ca. 1,5- bis dreifach erhöht). Dieses minimal erhöhte Risiko scheint klinisch nicht relevant zu sein (McPherson et al. 2000).

Adipositas

In einer Studie in Norwegen mit knapp 570 000 Frauen ließ sich bei adipösen, postmenopausalen Frauen eine erhöhte Mammakarzinominzidenz verzeichnen (Tretli et al. 1990). Dabei wurde der Faktor Adipositas überwiegend in der Weise interpretiert, dass im peripheren Fettgewebe, insbesondere in der Postmenopause, eine verstärkte Aromatisierung von androgenen Vorstufen in Östrogene stattfindet. Der daraus resultierende Östrogenüberschuss wird als einer der pathogenetischen Faktoren für das Mammakarzinom angenommen.

Familiäre Disposition

Das Risiko einer Frau an einem Mammakarzinom zu erkranken ist zweifach erhöht, wenn eine Verwandte ersten Grades vor dem 50. Lebensjahr betroffen ist. Dies kann die Mutter, die Schwester oder auch die Tochter betreffen. Dabei spielt das Alter bei Diagnose eine wichtige Rolle: Je jünger die nahen Verwandten am Diagnosedatum sind, desto größer ist das Risiko, selbst ein Mammakarzinom zu entwickeln. Sind mehrere Verwandte ersten Grades betroffen, steigt das Risiko auf das vier- bis sechsfache (McPherson et al. 1994).

Genetische Ursachen

Frauen mit Keimbahnmutationen in einem der prädisponierenden Gene BRCA 1 oder BRCA 2 haben ein lebenslanges Risiko von 50-80 % an einem Mammakarzinom, von 60 % an einem kontralateralen Mammakarzinom und 10-40 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Es handelt sich bei etwa 5 % aller Mammakarzinome um diese erbliche Disposition (Antoniou et al. 2003; Goldberg et al. 2006). Eine genetische Testung auf diese Keimbahnmutationen ist nur sinnvoll, wenn mehrere Familienangehörige erkrankt sind oder die Erkrankung sehr früh auftritt.

Alkohol

In dem Punkt, inwieweit Alkohol einen Einfluss auf die Entstehung des Mammakarzinoms hat, ist die Studienlage unklar. Auch wenn in manchen Studien ein Zusammenhang gezeigt wird, bleibt die Frage offen, ob es in diesen Studien eine Korrelation zum Lebensstil (wie zum Beispiel diätetische Ernährung) gibt. Starker Alkoholkonsum (≥ 3 alkoholische Getränke/Tag) ist mit einem 40-50 % erhöhten Mammakarzinomrisiko assoziiert. Unklar bleibt jedoch, ob auch eine geringe Alkoholmenge mit einem erhöhten Risiko einhergeht bzw. ob es einen Grenzbereich gibt, wobei gesichert scheint, dass der

Alkoholkonsum unter dieser Grenze keinen Einfluss auf die Mammakarzinomentstehung hat (Seitz et al. 2012).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der auch zum Lebensstil gezählt wird, ist die körperliche Aktivität. Es gibt einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, wobei dieser Zusammenhang in der Postmenopause weitaus ausgeprägter ist. Insgesamt kann bei regelmäßigem körperlichen Training von einem 15-20 % niedrigeren Mammakarzinomrisiko ausgegangen werden (Monninkhof et al. 2007).

3.1.3 Pathogenese des Mammakarzinoms

Histologie des Primärtumors

Das invasive duktales Karzinom ist die häufigste Form des Mammakarzinoms, sie macht 70 bis 80 % aller Mammakarzinome aus. Sie wird nach histologischen Aspekten in drei Malignitätsgrade eingeteilt (siehe unten). Es handelt sich um eine recht heterogene Karzinomgruppe, die ihren Ausgang vom Epithel der terminalen Abschnitte der Milchdrüsengänge nimmt und früh die Basalmembran durchbricht. In begrenztem Ausmaß können auch Anteile anderer Karzinomtypen (tubulär, medullär, papillär etc.) enthalten sein (Rosen 1991). Die lobuläre und duktulo-lobuläre Form hingegen ist sehr viel seltener (zusammen ca. 15 %), wobei vergleichsweise häufiger ein Karzinom in höherem Stadium, ein größeres Karzinom oder befallene Lymphknoten vorliegen. Hierbei nimmt das Karzinom von der basalen Zellreihe der Azini und den terminalen Gangsegmenten der Brust seinen Ausgang (Fisher et al. 1977). Typischerweise treten invasiv-lobuläre Karzinome in der Prämenopause (Stalsberg et al. 1993) auf und sind hormonrezeptor-positiv, somit hormonabhängige Tumoren. Das inflammatorische und muzinöse Mammakarzinom (ca. 2,4 %) geht häufiger mit negativen Hormonrezeptoren einher, wobei das inflammatorische Karzinom ein sehr viel aggressiveres Wachstumsverhalten zeigt (Li et al. 2005). Sehr viel seltener ist die tubuläre, die

medulläre und die papilläre Form des Mammakarzinoms, wobei noch andere seltenere Formen existieren.

3.1.4 Metastasierungswege

In den Frühstadien ist das Mammakarzinom meist eine lokal begrenzte Krankheit. Es kann aber nicht selten in die regionären Lymphknoten oder auch in weiter entfernte Organe metastasieren und wird so zur systemischen Erkrankung. Vor allem die lymphogene Metastasierung kann sehr früh erfolgen, je nach histomorphologischer und biologischer Charakteristik des Karzinoms. Werden regionäre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, ist es nicht unwahrscheinlich, dass auch eine hämatogene Metastasierung stattgefunden hat (Stauber et al. 2007). Im Vergleich zu früher ist die Anzahl an bereits bei Diagnose metastasierten Mammakarzinomen heute, wahrscheinlich aufgrund einer tendenziell früheren Diagnosestellung, etwas niedriger.

Lymphogene Metastasierung

Die häufigste Lokalisierung des Mammakarzinoms ist mit ca. 50 % der obere äußere Quadrant (Bastert 2003). Von dort metastasiert dieses Karzinom meistens in die axillären Lymphknoten, wobei in selteneren Fällen auch die supra- und subklavikulären, die intramammären und thorakalen Lymphknoten betroffen sind. Falls der Tumor in einem der inneren Quadranten sitzt, ist die bevorzugte Lymphknotenstation auch parasternal zu suchen. Am häufigsten sind jedoch Lymphknotenmetastasen der Level I und II zu finden. Level I stellt die untere Axilla dar, darin sind die Lymphknoten lateral des lateralen Randes des Musculus pectoralis minor enthalten. Level II, die mittlere Axilla, beinhaltet die Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor und interpektorale (Rotter-) Lymphknoten. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit eines Befalls distaler Lymphknotenstationen höher, wenn mehrere Lymphknoten metastatisch besetzt sind. Die Häufigkeit von sog. Skip-

Metastasen (Lymphknotenmetastasen ausschließlich im Level III, medial des medialen Rand des Musculus pectoralis minor) beträgt 3-4 %. Diese Tatsache macht zumindest eine palpatorische Exploration dieses Levels intraoperativ erforderlich (Rosen et al. 1983; Veronesi et al. 1987). Mit dem Sentinelverfahren kann der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Tumors dargestellt und selektiv entfernt werden (Cheng et al. 2010).

Hämatogene Metastasierung

Die hämatogene Ausbreitung von Tumorzellen kann während oder auch nach der lymphogenen Metastasierung erfolgen. Meistens (in etwa 45 %) ist das Skelettsystem betroffen. Hier vor allem die Wirbelsäule, das Becken, die Rippen, die langen Röhrenknochen und die Schädelkalotte. Andere viszerale Organmetastasen betreffen meist Lunge, Leber und Pleura. Sehr viel seltener sind Gehirn, Ovarien und Uterus betroffen. In ca. 13 % treten gleichzeitig ossäre und viszerale Metastasen auf (Costa et al. 1994). Das Staging bei Diagnose beinhaltet, abgeleitet von den häufigsten Lokalisierungen der Metastasen, eine Skelettszintigraphie, eine Sonographie des Oberbauchs und ein Röntgenbild des Thorax.

3.1.5 Auswahl an relevanten Prognosefaktoren

Lymphknotenstatus

Die Lymphknoten der Axilla stellen die erste und damit die wichtigste Station des Lymphabflusses aus der Brust dar. Von allen Prognoseparametern ist die Zahl der befallenen axillären Lymphknoten der aussagekräftigste Einzelfaktor beim Mammakarzinom. Somit ist er gegenwärtig der zuverlässigste morphologische Parameter für die Prognose. Eine potentielle Kurabilität ist vor allem bei Patientinnen ohne befallene axilläre Lymphknoten (nodal-negativ) gegeben. Allerdings versterben auch in diesem Kollektiv ca. 30 % aller Patientinnen infolge des Mammakarzinoms (Wong et al. 1992). Im Falle einer

Axillabeteiligung haben Frauen mit 1-3 befallenen Lymphknoten die beste Ausgangssituation unter den nodal-positiven Frauen, bezogen auf das Auftreten von Rezidiven und der 10-Jahres-Überlebensrate (Valagussa et al. 1978). Die Prognose ist schlechter, wenn höhere Lymphknotenstationen (Level II und III) befallen sind und verschlechtert sich zunehmend mit der steigenden Zahl befallener Lymphknoten. Die Häufigkeit von sog. Skip-Metastasen (Lymphknotenmetastasen ausschließlich im Level III) beträgt 3-4 % (Veronesi et al. 1987). Das Vorkommen der Skip-Metastasen weist darauf hin, dass einige Patientinnen fälschlicherweise als nodal-negativ eingestuft werden können, wenn das Level III nicht zumindest palpatorisch exploriert wird.

Malignitätsgrad (Grading)

Anhand der Kernpolymorphie, der Tubulusbildung und der Mitoserate wird nach Elston und Ellis in drei Differenzierungsgrade unterteilt. Im Anhang in Kapitel 9.2 ist in Tabelle 29 diese Einteilung bildlich dargestellt. Schon im Jahr 1991 beschrieben Elston et al. ein signifikant besseres Überleben bei Patientinnen mit dem Grading G1 als bei Grading G2 und 3 (Elston et al. 1991). Ob das Grading auch einen Einfluss auf den Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten hat, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

Hormonrezeptorstatus des Östrogen- und Progesteronrezeptors (ER und PR)

Hat das Gewebe des Tumors Hormonrezeptoren, ist dies ein wichtiger Hinweis für eine mögliche Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber einer hormonellen Therapie. Mammakarzinom-Patientinnen weisen in etwa zwei Drittel aller Fälle Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf (Clark et al. 1984). Diese sogenannten rezeptorpositiven Fälle wurden bisher im Hinblick auf die Prognose als günstiger eingeschätzt. Frauen mit positivem ER in einem frühen Stadium, die postoperativ keine systemische Chemotherapie erhalten, haben im Vergleich zu Frauen mit negativem ER-Status eine 5-10 %ig geringere

Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren ein Rezidiv zu entwickeln (Allred et al. 1998). Auch in zahlreichen anderen Publikationen wurde berichtet, dass ER/PR-negative Tumoren frühzeitiger rezidivieren. Die prognostische und vor allem prädiktive Relevanz ist allerdings umstritten, weil die anfängliche Korrelation mit dem Gesamtüberleben innerhalb der ersten fünf Jahre in anderen Studien nach längerer Beobachtungszeit nicht mehr eindeutig nachweisbar ist (Thorpe et al. 1987; Mason et al. 1983). Der Hormonrezeptorstatus wird immunhistochemisch untersucht, wobei der Prozentsatz der Zellen, an denen sich Rezeptoren nachweisen lassen, bestimmt wird.

Her2/neu-Status

Beim Her2/neu-Rezeptor handelt es sich um einen Wachstumsfaktor-Rezeptor, der sich neben der Oberfläche von Brustkrebszellen auch an der Oberfläche von anderen Körperzellen befindet. In etwa 20-30 % aller invasiven Mammakarzinome ist der Rezeptor stark überexprimiert. Dies äußert sich durch eine Hyperaktivierung des Rezeptors in einer vergleichsweise schlechteren Überlebensprognose (Olayoye 2001). Patientinnen, die eine Überexpression aufweisen, können von der Therapie mit einem humanisierten Antikörper (Trastuzumab, Herceptin®) profitieren. Trastuzumab blockiert den extrazellulären Teil des Her2-Rezeptors, wodurch die Proliferation des Her2-abhängigen Tumors verhindert wird (Hudis 2007). Auch der Status dieses Rezeptors wird immunhistochemisch untersucht, wobei nur eine besonders deutliche Überexpression die Indikation für eine Antikörper-Therapie darstellt. Weitere Bestimmungsmöglichkeiten stellen die Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung oder die Chromogen-In-situ-Hybridisierung am Paraffinmaterial dar.

Lymphangiosis carcinomatosa

Die Invasion von Tumorzellen in die umliegenden Lymphgefäße ist eine Voraussetzung für den metastatischen Befall von Lymphknoten, da diese nur über die Lymphgefäße erreicht werden. Jedem Lymphknotenbefall geht aus diesem Grund eine Lymphgefäßinvasion voraus, die im histologischen Präparat jedoch je nach Schnittlage nicht immer sichtbar ist. Ein Karzinomeinbruch in die Lymphgefäße weist auf eine schlechtere Prognose hin, dies ist vor allem bei Karzinomen in frühen Tumorstadien besonders ausgeprägt (Bilik et al. 1986). Auch der Tumoreinbruch in die umliegenden Kapillaren (Hämangiosis carcinomatosa) stellt einen prognostisch ungünstigen Parameter dar (Obermair et al. 1994).

3.2 Therapie des Mammakarzinoms

3.2.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Die Indikation zur Operation ist in der Regel der histologische Nachweis eines invasiven Mammakarzinoms in der Stanz- oder Vakuumbiopsie. Eine BET ist nur bei günstiger Relation zwischen Brustgröße und Ausdehnung der Läsion möglich. Sie wird in Form einer Segment- oder -wenn nötig- einer Quadrantenresektion mit Sicherheitsabstand zum Tumor durchgeführt. Laut den Leitlinien der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.) ist das Ziel der operativen Therapie die komplette Entfernung des Karzinoms mit einem tumorfreien Resektionsrand (entspricht R0) (Renton et al. 1996) und einem Sicherheitsabstand von 1 mm. Nach der Entfernung des Tumors ist eine Bestrahlung der restlichen Brust indiziert (Kreienberg et al. 2008). Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, muss sie durch eine Drahtmarkierung lokalisiert und anhand dieser Lokalisation exstirpiert werden. Bei einer ungünstigen Relation oder auf Wunsch der Patientin wird eine komplette Entfernung der Brust einschließlich des Mamillen-Areola-Komplexes durchgeführt. Als Standardverfahren der Radikaloperationen gilt heute die

modifiziert radikale Mastektomie (MRM), bei der die gesamte Brust einschließlich der oberflächlichen Schichten der Pektoralisfaszie entfernt wird. Die Pektoralismuskeln werden dabei verschont. Auch bei Multizentrität und bei Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms ist dieses Verfahren indiziert. Falls es dem Wunsch der Patientin entspricht, kann im Rahmen des Ersteingriffes oder in einem zweiten Eingriff eine plastische Rekonstruktion erfolgen.

3.2.2 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Die adjuvante Therapie richtet sich nach dem TNM-Stadium des Tumors und der Tumorhistologie. Nach einer brusterhaltenden Operation wird die Radiotherapie eingesetzt, sie soll die Anzahl der lokalen Rezidive senken. Eine Radiatio der Lymphwege erfolgt bei entsprechendem Lymphknotenbefall, eine Bestrahlung der Thoraxwand bei Pectoralis-Infiltration und ggf. bei T3- und T4-Tumoren (Kreienberg et al. 2008). Falls eine endokrine Therapie in Frage kommt, wird sie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen durchgeführt. Weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten sind GnRH-Analoga bei prämenopausalen Frauen, Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen und die Chemotherapie. Welche Therapie letztendlich angewendet wird, wird interdisziplinär und individuell entschieden.

3.3 Das Sentinelverfahren

3.3.1 Die operative Therapie der Axilla

Ein wichtiger Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms ist die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status). Diese erfolgt heute meist durch die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung (SLNE). Nach Markierung des ersten Lymphknotens im Lymphabflussgebiet wird dieser selektiv entfernt und auf Metastasen und isolierte Tumorzellen

untersucht. Bei Tumorfreiheit dieses Sentinel-Lymphknotens wird von einem pN0-Status ausgegangen, bei Befall wird eine axilläre Lymphknotenentfernung angeschlossen, um die befallenen Lymphknoten zu entfernen und gleichzeitig den genauen Nodalstatus zu bestimmen. Derzeitiger Standard bei der axillären Lymphonodektomie ist die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 10 axillären Lymphknoten der Level I und II (siehe Einteilung der Level, Kap. 4.7 in Abbildung 2). Die Durchführung einer alleinigen Sentinel-Lymphknotenentfernung dient der Identifikation der nodal-negativen Patientinnen. Hier ist keine weitere Therapie im Bereich des Lymphabflussgebietes, im Sinne eines axillären Stagings, nötig.

3.3.2 Historische Entwicklung

Die selektive Sentinel-Lymphonodektomie ist in ihren Grundzügen ein schon sehr altes Verfahren. Die erste wurde während einer Parotidektomie im Jahre 1951 von Gould durchgeführt (Gould et al. 1960). Erst später wurde dieses Verfahren auch auf andere Tumorentitäten übertragen. Cabanas führte es erstmals beim Peniskarzinom durch (Cabanas 1977), von ihm stammt auch die Bezeichnung ‚Sentinel node‘ (Sn). ‚Sentinel‘ ist die englische Bezeichnung für Wächter, weshalb der ‚Sentinel node‘ im deutschsprachigen Raum auch Wächter-Lymphknoten genannt wird. Er symbolisiert den einen oder mehrere Lymphknoten, die im Lymphabflussgebiet eines bösartigen Tumors an erster Stelle liegen. Später kam dieses Verfahren auch beim malignen Melanom zur Anwendung. Mortons Daten wurden auf der ‚World Health Organization’s Second Conference on Melanoma‘ präsentiert, was einen wichtigen Wendepunkt in der Akzeptanz dieses Verfahrens unter den Chirurgen darstellte (Morton et al. 1992).

Beim Mammakarzinom wurde das Konzept des Sentinelverfahrens 1994 von Guiliano et al. am ‚John Wayne Cancer Institute‘ in Santa Monica, California eingeführt. Sie markierten die Sentinel-Lymphknoten nur mit Blaufarbstoff (Lymphazurin®) und es war ihnen in 95 % der Fälle gelungen, den Nodalstatus

vorherzusagen (Giuliano et al. 1994). Etwa zur gleichen Zeit wurde die Lokalisierung des Sentinel-Lymphknotens mittels Gammakamera und Radioisotopen von Krag et al. an der Universität von Vermont entwickelt. Noch heute sind die damals entwickelten Leitlinien zur Radioisotopen-Injektion aktuell (Krag et al. 1993). Um die bestmögliche Identifizierungsrate zu erzielen, sollten heute beide Techniken zur Sentinelmarkierung in Kombination angewendet werden (Cheng et al. 2010).

Seit Anfang der 90er Jahre konnten sowohl beim Mammakarzinom als auch beim malignen Melanom, anhand von an repräsentativen Patientenkollektiven durchgeführten Untersuchungen, gezeigt werden, dass die Sentinel node Biopsie eine erfolgreiche und genaue Methode zur Bestimmung des regionären Lymphknotenstatus zu sein scheint (Ferwerda et al. 2000; Debarbieux et al. 2007; Heuts et al. 2007; Marrazzo et al. 2007). Aufgrund der Vermutung dieser Ergebnisse wurde bereits 1998 auf der Konsensuskonferenz in St. Gallen die ‚Sentinel Node‘ Biopsie als mögliches Stagingverfahren zur Behandlung des Mammakarzinoms aufgenommen (Goldhirsch et al. 1998). Zwischenzeitliche Untersuchungen dieses Verfahrens in prospektiven Studien und der internationalen Vergleich der Therapieergebnisse (Veronesi et al. 2003) gab auf der Konsensuskonferenz in Philadelphia im April 2001 den Anlass zur Einführung der ‚Sentinel node‘ Biopsie als Stagingverfahren in die klinische Routine (Schwartz et al. 2002). Nur wenn der Sentinel-Lymphknoten Metastasen enthält, würde die umfangreiche Ausräumung der axillären Lymphknoten durchgeführt. Seit der Konsensuskonferenz in St. Gallen im Jahr 2011 wird nicht mehr nur bei isolierten Tumorzellen geraten, von einer Axilladissektion abzusehen, sondern auch beim Vorliegen einer Mikrometastase (Metastase < 2 mm) in einem einzelnen Sentinel-Lymphknoten (Goldhirsch et al. 2011).

3.3.3 Indikation und heutiger Wissensstand des Sentinelverfahrens

Die früher allgemein durchgeführt komplette axilläre Lymphonodektomie wurde weitgehend durch die selektive Sentinel-Lymphknotenentfernung ersetzt. Typische Komplikationen der radikalen Lymphknotenentfernung in der Axilla waren Schulterdysfunktionen mit Bewegungseinschränkungen und Kraftminderung, Schmerzen durch die Verletzung von motorischen Nerven, Sensibilitätsstörungen und das Risiko Arm- und Brustlymphödeme zu entwickeln. Lucci et al. berichteten auch über häufiger auftretende allgemeine OP-Komplikationen in der ‚ACOSOG Z0011‘ Studie von Giuliano et al.: Wundinfektionen, Serombildung und Parästhesien traten bei der ALNE in 70 % auf im Gegensatz zur SLNE, bei der nur 25 % der Patientinnen betroffen waren (Lucci et al. 2007). Dass eine ALNE bei Patientinnen mit negativen Sentinel-Lymphknoten keinen Vorteil in Bezug auf Langzeitüberleben, krankheitsfreiem Überleben und lokaler Kontrolle hat, wird schon lange vermutet und wurde durch Krag et al. bestätigt (Krag et al. 2010). Daher wurde die Sentinel-Lymphknotenentfernung zu einem anerkannten Verfahren und mit der Zeit wurde die Indikation Schritt für Schritt erweitert. Die aktuelle Indikation ist in den Leitlinien der DGGG beschrieben. Geeignete Patientinnen sind demnach Frauen mit T1- oder T2-Tumoren (siehe Anhang Kap. 9.1, Tabelle 28) (Veronesi et al. 2003), wobei kein klinischer Verdacht auf eine fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung vorliegen sollte (Kuehn et al. 2005). Auch bei multizentrischen Karzinomen ermöglicht die Sentinelbiopsie eine zuverlässige Vorhersage des Nodalstatus (Gentilini et al. 2011). Dagegen wird sie bei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie bekommen, nicht empfohlen (Lyman et al. 2005). Ausgeschlossen von diesem Verfahren sind außerdem Patientinnen mit schon weit verbreiteten Metastasen, mit klinisch auffälligen Lymphknoten in der Axilla, mit inflammatorischem Karzinom oder Patientinnen, die allergisch gegenüber dem Farbstoff oder Tracer für die Markierung reagieren (Cheng et al. 2010). Zum Teil wird das Sentinelverfahren auch bei benignen Tumoren der Mamma angewendet, zum Beispiel wenn die Patientinnen ein Duktales Carcinoma in situ (DCIS) größer als 2,35 cm mit

Überexpression von Her2/neu (Son et al. 2011) oder ein DCIS mit extensiver intraduktaler Komponente (EIDC) haben und gleichzeitig eine Mastektomie durchgeführt wird. Oft wird hierbei in der endgültigen Histologie ein invasives Karzinom diagnostiziert. Da nach Mastektomie durch den radikalen Eingriff in der Brust ein Sentinelverfahren nur erschwert möglich ist, sollte dieses schon vorher durchgeführt werden. Nur bei einem DCIS herkömmlicher Art ist keine Indikation zur Sentinelbiopsie gegeben (Schwartz et al. 2002; Silverstein et al. 2005). Diskutiert wird auch die Indikation bei mikroinvasiven Karzinomen ($\leq 0,1$ cm), Cserni et al. konnten nur ein geringfügig häufigeres Auftreten von befallenen Sentinel-Lymphknoten im Vergleich zum DCIS aufzeigen (Cserni et al. 2007). Bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus ist die operative Ausräumung der axillären Lymphknoten indiziert. Grund dafür ist die Bedeutung des quantitativen Nodalstatus für die Therapieentscheidung der systemischen Therapie sowie die etwas bessere lokale Kontrolle der Axilladisektion gegenüber der Radiotherapie (Louis-Sylvestre et al. 2004). Ein Verzicht auf jegliche axilläre Intervention kann in Ausnahmesituationen erwogen werden, beispielsweise im hohen Alter (Al-Hilaly et al. 1997). Im Stadium M1, beim Vorhandensein von Fernmetastasen, ist kein axilläres Staging indiziert. Giuliano et al. haben durch ihre Langzeitstudie ‚American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011‘ die Frage aufgeworfen, ob die angeschlossene ALNE bei sentinelpositiven Patientinnen wirklich einen Vorteil bringt gegenüber der alleinigen SLNE. In ihrer Studie untersuchten sie Patientinnen, bei denen ein Tumorstadium T1 oder T2 vorlag, die keine palpablen Lymphknoten und gleichzeitig ein bis zwei Sentinel-Lymphknoten mit Metastasen besaßen. Es wurden hierbei keine Vorteile in Bezug auf Langzeitüberleben, krankheitsfreiem Überleben und lokaler Kontrolle festgestellt (Giuliano et al. 2011). Diese Ergebnisse führten zu kontroversen Diskussionen über die Sinnhaftigkeit der ALNE im Anschluss an eine SLNE bei befallenen Sentinel-Lymphknoten. Gesucht waren bestimmte Marker oder Tumoreigenschaften, die die Wahrscheinlichkeit eines Non-Sentinel-Befalls vorhersagen konnten. Es wurden verschiedene Nomogramme entwickelt, mit deren Hilfe man diese Wahrscheinlichkeit annähernd abschätzen kann. Die

wichtigsten Nomogramme sind das ‚Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram‘ und das ‚Stanford nomogram‘, wobei das ‚MSKCC nomogram‘ einen höheren positiven prädiktiven Wert von 90,9 % ergab. Dieses Nomogramm berücksichtigt acht Faktoren, die in die Berechnung der Wahrscheinlichkeit mit eingehen: die Durchführung eines Schnellschnitts, die Tumorgröße, die Histologie des Tumors (duktal/lobulär) verbunden mit dem zytologischen Grading, die Anzahl der befallenen Sentinel-Lymphknoten, die Methode der Sentinel-Lymphknoten-Markierung, die Anzahl der nicht befallenen Sentinel-Lymphknoten, die Lymphgefäßinvasion und die Multifokalität (Van Zee et al. 2003). Trotzdem haben diese Nomogramme noch ihre Schwächen und sind in der Mammakarzinomtherapie noch kein fester Bestandteil. Eine nicht unwichtige Rolle spielt dabei sicherlich auch das subjektive Empfinden der Patientinnen, alle Tumorreste im Körper sicher entfernt haben zu wollen.

3.4 Ausgangspunkt und Hintergrund der vorliegenden Studie

Die bislang praktizierte konventionelle Axilladisektion mit Ausräumung aller axillären Lymphknoten stellt gleichzeitig ein diagnostisches wie auch ein therapeutisches Verfahren dar. Während überprüft wird, ob Lymphknotenmetastasen vorliegen und wenn ja, um wie viele es sich handelt, werden diese gleichzeitig therapeutisch entfernt. In vielen Fällen, in denen kein Lymphknotenbefall vorliegt, handelt es sich in gewissem Sinne um eine (unvermeidbare) „Übertherapie“, die durch die Folgen des Eingriffs, insbesondere Taubheitsgefühle, Schwellung, Lymphödem und vermehrt lokalen Schmerzen, zu einer Begleitmorbidität führen. Um diese Begleitmorbidität in der Häufigkeit ihres Auftretens zu senken, wurde die Sentinel-Lymphonodektomie eingeführt. Seitdem wird die Indikation zu diesem Verfahren schrittweise erweitert. Nach den Veröffentlichung von Giuliano et al. geht es vor allem auch um sentinelpositive Patientinnen, die zum Teil auch von einer alleinigen Sentinel-Lymphonodektomie ausreichend profitieren würden.

3.5 Fragestellung

Die heutige Sicht auf das Sentinelverfahren und eine darauffolgende komplette axilläre Lymphonodektomie bei befallenen Sentinel-Lymphknoten ist als kritisch anzusehen. Häufig wird die Frage der Sinnhaftigkeit dieser axillären Lymphonodektomie aufgeworfen. Neben dem fraglichen Vorteil für das Langzeitüberleben sind die erheblichen Komplikationen und Nebenwirkungen nicht zu ignorieren. Vor allem das Lymphödem stellt eine häufige und eine die Patientin sehr belastende Komplikation dar. Falls der axillären Lymphonodektomie eine Bestrahlung folgt, steigt dieses Komplikationsrisiko enorm an (Erickson et al. 2001). Die Entwicklung der Nomogramme zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Non-Sentinel-Lymphknoten-Befalls ist ein erster Schritt in die Richtung eines Verzichts auf die komplette axilläre Lymphknotenentfernung, falls das Risiko eines Non-Sentinel-Befalls als gering eingestuft wird.

In dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv untersucht, das von April 1998 bis Juli 2008 am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart im Sinne eines Sentinelverfahrens operiert wurde. Die Fragestellung, ob verschiedene klinische Parameter und Tumoreigenschaften in Bezug zu setzen sind mit dem Non-Sentinel-Befall, stand hierbei im Vordergrund. Anders als bei den oben erwähnten Nomogrammen wurde jeder Parameter einzeln überprüft und auf signifikanten Zusammenhang mit dem Befall von axillären Non-Sentinel-Lymphknoten untersucht. Bei diesen klinischen Parametern und Tumoreigenschaften handelt es sich um die Folgenden:

- Alter der Patientin
- Histologische Größe des Primärtumors
- Menopausenstatus
- Malignitätsgrad (Grading)
- Hormonrezeptorstatus des Östrogenrezeptors (ER)
- Hormonrezeptorstatus des Progesteronrezeptors (PR)
- Her2/neu- Status

- Fokalität des Tumors
- Lymphangiosis carcinomatosa
- Tumorhistologie
- Tumorlokalisierung in der Brust

Hierbei entstand die Arbeit mit dem Titel:

„Der prognostische Wert von klinischen Parametern und Tumoreigenschaften für einen metastatischen Befall von axillären Non-Sentinel-Lymphknoten beim Mammakarzinom“

4. Material und Methoden

4.1 Patientinnen (und Patienten)

Das Patientenkollektiv ergab sich aus allen Patienten und Patientinnen, die von April 1998 bis Juli 2008 im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Abteilung Gynäkologie) eine Brustoperation im Sinne eines Sentinelverfahrens erhalten hatten. Die Patientinnen mit Mikro- oder Makrometastasen im Sentinel-Lymphknoten erhielten im Anschluss eine klassische axilläre Lymphonodektomie. So konnten die Zusammenhänge zwischen Tumoreigenschaften und klinischen Parametern bzw. Mikrometastasen und dem Non-Sentinel-Lymphknotenbefall ausgewertet werden. Die hier bearbeiteten Sentinelpatienten und -patientinnen sind Teil einer Datenbank des Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart (OSP), wobei die klinischen Daten der Datenbank des Robert-Bosch-Krankenhauses, den Krankenakten, den pathologisch-anatomischen Berichten und den Akten des OSP Stuttgart entnommen wurden. Es wurden die Daten von 762 Patientinnen und einem männlichen Patienten erhoben, weshalb im Folgenden nur noch die weibliche Form Patientinnen verwendet wird. Alle Patientinnen hatten die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms und waren zum Diagnosezeitpunkt im Durchschnitt 59,5 Jahre alt. Ausschlusskriterien wurden vorerst nicht festgelegt.

Am Robert-Bosch-Krankenhaus wurde das Sentinelverfahren (SLNE) 1997 eingeführt, so dass das Patientengut der Mehrheit der dort operierten Patientinnen mit Mammakarzinom darstellt. Alle Patientinnen wurden über das Sentinelverfahren als neue Methode aufgeklärt und es wurde ihnen ebenfalls eine komplette axilläre Lymphknotenentfernung mit ihren Nebenwirkungen als Alternative angeboten.

4.2 Datenerhebung

In einer Excel-Tabelle wurden die folgenden Daten gesammelt, um daraufhin ausgewertet zu werden. Fehlenden Angaben (z.B. fehlende oder unvollständige Patientenakten oder fehlende genaue Angaben in Pathologieberichten) wurden erkenntlich gemacht und in der Auswertung später berücksichtigt.

Folgende Daten wurden erhoben:

1. Persönliche Daten
 - Name; Geburtsdatum
2. Klinische Daten:
 - Lebensalter und Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
 - Zeitpunkt der Karzinomdiagnose
3. Histologischer Befund
 - Histologischer Typ
 - Tumorlokalisierung
 - Tumorgröße
 - Tumorstatus (pT) nach TNM-Klassifikation
 - Anzahl der entfernten und der befallenen Sentinel-Lymphknoten
 - Anzahl der entfernten und der befallenen axillären Lymphknoten
 - Größe der Lymphknotenmetastasen (falls angegeben)
 - Auftreten von Fernmetastasen (M)
 - Malignitätsgrad/ Grading (G)
 - Lymphangiosis carcinomatosa (L)
 - Hämangiosis carcinomatosa (V)
 - Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor)
 - Her2/neu-Überexpression
 - Fokalität des Tumors (unifokal/ multifokal/ multizentrisch)

4. Art der Therapie

- Art der operativen Therapie (BET, radikale Mastektomie, SLNE, ALNE)
- Durchführung einer Strahlentherapie und/oder Chemotherapie

Anmerkungen zur TumorgroÙe: Bei der histologischen TumorgroÙe wurde bei Bedarf auf die zweite Dezimale gerundet. Bei multifokalen und multizentrischen Karzinomen wurde der Durchmesser des größten Herdes als histologische TumorgroÙe gewertet, die restlichen Herde gingen nicht in die Größenbestimmung mit ein.

4.3 Pathomorphologische Daten der ausgewerteten Patienten

Zur Übersicht und zur Einschätzung des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 die wichtigsten pathomorphologischen Daten der ausgewerteten Patienten dargestellt.

Tabelle 1: Pathomorphologische Daten der ausgewerteten Patienten

Parameter		Anzahl n	Prozentsatz in %
Histologie	duktal	576	75,5
	lobulär	138	18,1
	muzinös	17	2,2
	duktulo-lobulär	16	2,1
	sonstige	12	1,6
	keine Angabe	4	0,5
Primärtumor (pT)	1mic	15	2,0
	1a	34	4,5
	1b	69	9,0
	1c	352	46,1
	2	282	37,0
	3	9	1,2
	4	2	0,3

Fernmetastasen (M)	0	755	99,0
	1	0	0
	Kontrolle im Verlauf	2	0,3
	keine Angabe	6	0,8
Grading (G)	1	109	14,3
	2	536	70,2
	3	117	15,3
	keine Angabe	1	0,1
Östrogenrezeptor (ER)	positiv	662	86,8
	negativ	98	12,8
	keine Angabe	3	0,4
Progesteronrezeptor (PR)	positiv	612	80,2
	negativ	148	19,4
	keine Angabe	3	0,4
Her2/neu-Status	positiv	96	12,6
	negativ	611	80,1
	keine Angabe	56	7,3
Menopausenstatus	prämenopausal	178	23,3
	postmenopausal	542	71,0
	perimenopausal	43	5,6
Fokalität	unifokal	678	88,9
	multifokal	69	9,0
	multizentrisch	12	1,6
	keine Angabe	4	0,5
Lymphangiosis carcinomatosa	L0	331	43,4
	L1	170	22,3
	keine Angabe	262	34,3
Tumorlokalisation	oben außen	346	45,3
	unten außen	81	10,6
	oben innen	114	14,9
	unten innen	46	6,0
	zentral	35	4,6
	Quadrantenübergang/ mehrere Quadranten	133	17,4
	keine Angabe	8	1,0

4.4 Studienbeschreibung

Das Ziel dieser retrospektiven Datenerhebung war es, den Einfluss von klinischen Parametern und Tumoreigenschaften auf das Auftreten von Non-Sentinel-Metastasen bei befallenem Sentinel-Lymphknoten in dem oben beschriebenen Patientengut zu untersuchen. Eine Liste aller Patientinnen, die am Robert-Bosch-Krankenhaus nach dem Sentinelverfahren operiert wurden, bekamen wir über den Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart. Von Bedeutung waren die Patienten, die einen befallenen Sentinel-Lymphknoten hatten. Hier wurde der metastatische Befall der Non-Sentinel-Lymphknoten beobachtet. Dieser Non-Sentinel-Befall wurde dann in Bezug auf die verschiedenen klinischen Parameter und Tumoreigenschaften untersucht. Dabei wurde berechnet, ob die verschiedenen Ausprägungen der untersuchten klinischen Parameter und Tumoreigenschaften einen signifikanten Zusammenhang zu Non-Sentinel-Metastasen zeigen.

4.5 Das Sentinelverfahren

Der Sentinel-Lymphknoten ist definitionsgemäß der erste Lymphknoten im lymphatischen Abflusssystem eines Tumors, er wird auch Wächter-Lymphknoten genannt (Heidenreich et al. 2001). Dieser Lymphknoten liegt meistens in der unteren Axilla (Level I) (Krag et al. 2007). Eine alternative Lage stellen die Lymphknoten der Arteria mammaria interna medial der Brust dar. Die Drainage des Tumors über diese medial der Brust liegenden Lymphknoten ist abhängig von der Lage des Primärtumors und betrifft 10 bis 27 % aller Mammakarzinome (Byrd et al. 2001). Im Falle einer lymphatischen Metastasierung erreichen die malignen Zellen mit der Lymphe den Sentinel-Lymphknoten als erstes. Es ist also der Lymphknoten, der am wahrscheinlichsten eine Metastase oder einzelne Tumorzellen enthalten kann. Über diesen Lymphknoten breiten sich die Karzinomzellen dann weiter im Lymphsystem aus. In vielen Fällen handelt es sich dabei um mehrere Sentinel-Lymphknoten. Im Folgenden wird allgemein von einem Sentinel-Lymphknoten

gesprochen, auch wenn es sich um mehrere handeln kann. Die Literatur spricht dem Sentinel-Lymphknoten einen enormen Vorhersagewert für den Lymphknotenstatus in der gesamten Axilla zu: Wenn dieser Sentinel-Lymphknoten nicht von Tumorzellen befallen ist, kann auf die Entfernung weiterer Lymphknoten in der Axilla verzichtet werden (Krag et al. 2010; Veronesi et al. 2010). Es wird davon ausgegangen, dass ein nicht befallener Sentinel-Lymphknoten ein adäquates Staging für die gesamte Axilla darstellt (Kuehn et al. 2005). Mit dem Ziel nach der Operation festzustellen, ob eine lymphatische Metastasierung vorliegt, wird dieser Sentinel-Lymphknoten histologisch auf Invasion von Karzinomzellen untersucht. In manchen Fällen kann diese histologische Untersuchung während der Operation als Schnellschnitt-Untersuchung erfolgen. Die Indikation zur Sentinelbiopsie ist in den DGGG-Leitlinien beschrieben. Geeignete Patientinnen sind demnach Frauen mit T1- und T2-Tumoren (Veronesi et al. 2003), wobei kein klinischer Verdacht auf eine fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung vorliegen sollte. Dies bedeutet, dass die Lymphknoten nicht zu palpieren oder sonographisch auffällig sein sollten (Kuehn et al. 2005). Auch bei multizentrischen Karzinomen ermöglicht die Sentinelbiopsie eine zuverlässige Vorhersage des Nodalstatus (Gentilini et al. 2011). Dagegen wird sie bei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie bekommen, nicht empfohlen (Lyman et al. 2005). Ausgeschlossen von diesem Verfahren sind außerdem Patientinnen mit schon weit verbreiteten Metastasen, mit klinisch auffälligen Lymphknoten in der Axilla, mit inflammatorischem Karzinom oder Patientinnen, die allergisch gegenüber dem Farbstoff oder Tracer für die Markierung reagieren (Cheng et al. 2010). Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurde zwischen 1998 und 2008 operiert. Während dieser Zeit änderte sich die Indikation zum Sentinelverfahren, sodass sie in den späteren Jahren sehr viel großzügiger gestellt wurde. Beispielsweise wurden in den Anfangsjahren der Untersuchung keine multizentrischen Tumore in dieses Verfahren eingeschlossen. Abbildung 1 zeigt ein Schema des Vorgehens beim Sentinelverfahren.

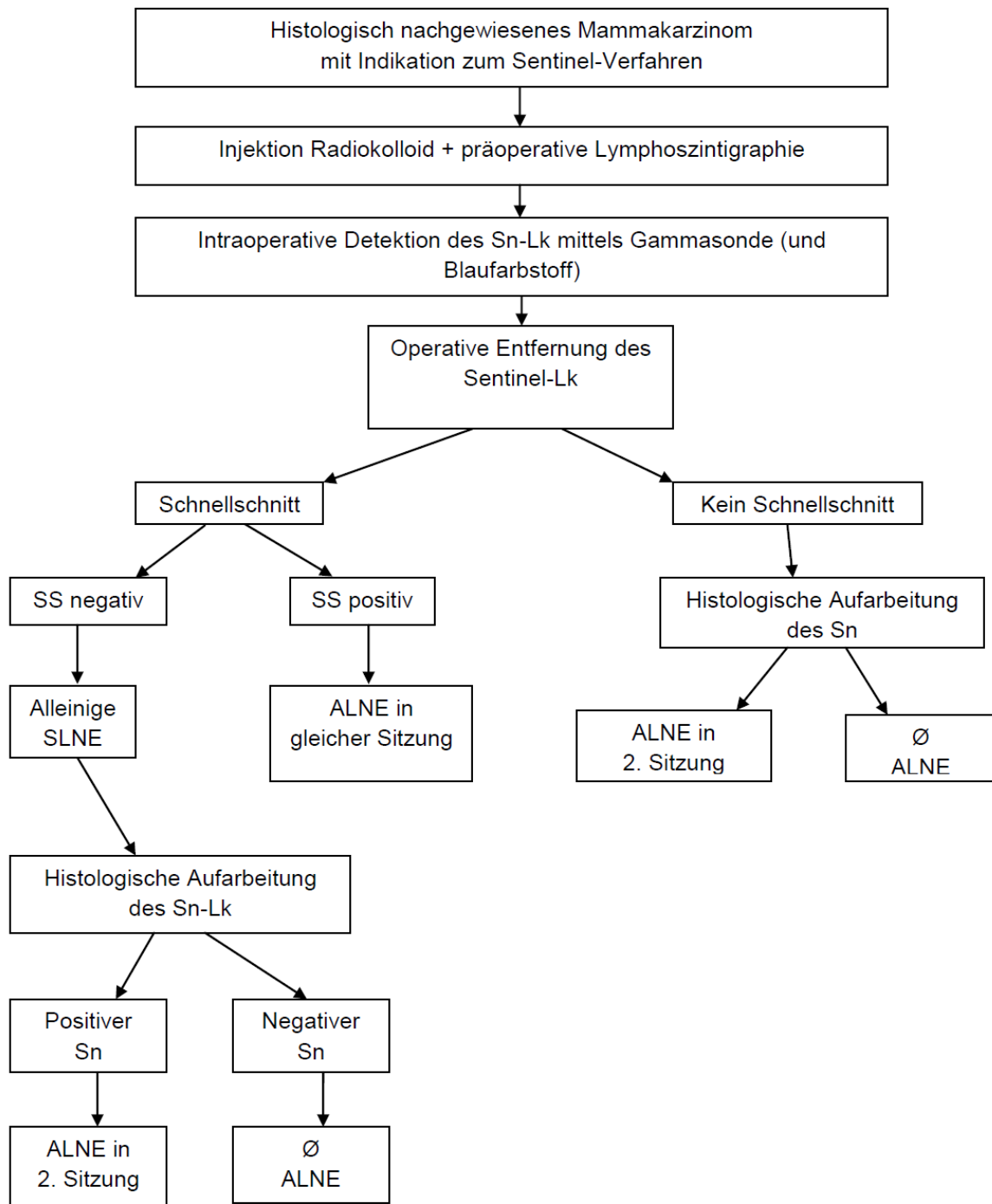


Abb. 1: Schematisches Vorgehen beim Sentinelverfahren

4.6 Die technische Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Technik

Der regionäre Lymphknotenstatus gemäß der TNM-Klassifikation hat beim Mammakarzinom eine große prognostische Bedeutung. Es gibt verschiedene Techniken, den Sentinel-Lymphknoten und das lymphatische Abflussgebiet zu markieren bzw. darzustellen. Die am häufigsten verwendeten Techniken sind die Radioisotopentechnik und die Lymphographie mit Blaufarbstoff. Beide Methoden sind sowohl einzeln als auch in Kombination anwendbar, wobei die kombinierte Anwendung die geringste Falsch-Negativ-Rate mit sich bringt (Cheng et al. 2010). Bei unseren Patientinnen wurde generell die Radioisotopentechnik angewandt. Es wurde anschließend eine Lymphszintigraphie angeschlossen. Falls sich intraoperativ kein Sentinel-Lymphknoten darstellen ließ, wurde zusätzlich noch die Lymphographie mit Blaufarbstoff angeschlossen. In unserem Patientenkollektiv war dies bei 42 Patientinnen nötig.

4.6.1 Radioisotopentechnik

Das Radiopharmakon, das zur Detektion des Sentinel-Lymphknotens verwendet wird, sollte zu einem möglichst großen Anteil schnell über das Lymphsystem abtransportiert werden. Dabei werden die Lymphbahnen dargestellt und die Substanz akkumuliert in den Lymphknoten (Vogt et al. 2010). Hierfür wird Technetium (Tc) verwendet. Man macht sich die Eigenschaft zunutze, dass Technetium-99m (^{99m}Tc) unter Emission von Gammastrahlung in den Grundzustand (Technetium-99) des Isotopes von Technetium übergeht. Gekoppelt an Humanalbumin kommt es sehr häufig als Radiopharmakon in Frage. In unserer Studie wurde vorzugsweise das Nanocoll® verwendet, das eine Partikelgröße von bis zu 80 nm hat. Es besitzt eine Halbwertszeit von etwa 6 Stunden. Die zu applizierende Aktivität muss unter Berücksichtigung des Operationszeitpunktes gewählt werden, damit während dieser ein ausreichendes Targetsignal erreicht wird. Am Vortag oder am Operationstag wurde 2 bis 20 Stunden präoperativ Nanocoll® im Bereich des Tumors injiziert

(peritumoral, periareolär oder subdermal). Die Protokolle unterscheiden sich vor allem in der Dosis des applizierten Radiopharmakons. Die zu applizierende Gesamtktivität liegt zwischen 100 und 200 MBq und das Volumen pro Injektion zwischen 0,2 und 1 ml (Vogt et al. 2010). Markiert wurden in dieser Weise ein oder mehrere Lymphknoten, die im Abflussgebiet des Tumors die erste Station darstellen. Diese Lymphknoten können sich an verschiedenen Stellen befinden, sind jedoch meist in der unteren Axilla (Level I) zu finden (Krag et al. 2007). Intraoperativ erfolgte die Lokalisierung des Sentinel-Lymphknotens mittels einer Gammasonde und der vorher durchgeführten Szintigraphie. Dafür wurden die Messungen mit der Gammakamera aus mehreren Richtungen und nach den einzelnen Präparationsschritten durchgeführt, um den Sentinel-Lymphknoten gut gegenüber dem umgebenden Gewebe abgrenzen zu können.

4.6.2 Lymphszintigraphie

Eine Lymphszintigraphie wurde bei unseren Patientinnen standardmäßig (bei 744 von 763 Patientinnen) mindestens 4 Stunden nach der Injektion des Radiopharmakons durchgeführt. Dabei erfolgte die Bilddokumentation in 2 Ebenen (anteriorposterior und lateral). Fallbezogen wurden die frühstatischen Aufnahmen als dynamische Sequenz (10 Sekunden/Bild) oder als aufeinanderfolgende Einzelaufnahmen (1 Minute/Bild) gemacht. Falls der Sentinel-Lymphknoten zwei Stunden nach der Injektion nicht auffindbar war, wurden am nächsten Tag Spätaufnahmen gemacht. Es gibt verschiedene Vorteile einer zusätzlichen Lymphszintigraphie: Die intraoperative Auffindung des Sentinel-Lymphknotens mit der Gammakamera ist erleichtert, da man eine räumlich Vorstellung der Lage des Lymphknotens bekommt. Ein weiterer Vorteil ist die bessere Beurteilbarkeit der Anzahl der Sentinel-Lymphknoten. Außerdem kann der mögliche Abfluss in Lymphknoten der Arteria mammaria interna, der kontralateralen Axilla oder der supraklavikulären Region beurteilt und ausgeschlossen werden (Lyman et al. 2005). Andererseits liegen über 99 Prozent der drainierenden Lymphknoten des Mammakarzinoms in der Axilla, die alternative Drainage in andere Gebiete würde das Vorgehen des

Sentinelverfahrens auch nicht verändern (Hutchinson et al. 2005). Auch McMasters et al. kommen zu dem Schluss, dass eine präoperative Lymphszintigraphie das Auffinden des Sentinel-Lymphknotens nicht erleichtert (McMasters et al. 2000). Eine deutsche Multicenter-Studie hat jedoch ergeben, dass die Entfernung weniger Sentinel-Lymphknoten mit einer höheren Falsch-Negativ-Rate einhergeht (Kuehn et al. 2004), sodass die Entscheidung zur Durchführung einer Lymphszintigraphie nach Erfahrung des Operateurs getroffen werden sollte.

4.6.3 Farbgesteuerte Lymphographie

Bei der farbgesteuerten Lymphographie wurden nach Einleitung der Allgemeinnarkose 1-6 ml Farbstofflösung (Patentblau V®) in das den Tumor umgebende Brustdrüsengewebe injiziert. Dieser Farbstoff breitete sich dann im umgebenden Lymphsystem aus. Nach der Entfernung des Tumors wurden die blaugefärbten Lymphbahnen in die Axilla verfolgt, die gefärbten Lymphknoten entfernt und einzeln in die Pathologie zur histologischen Aufarbeitung geschickt. Hierbei war meist ein zusätzlicher Bogenschnitt von etwa 2-3 cm Länge in der Axilla notwendig. Anschließend wurde mit der Gammakamera kontrolliert, ob eine Restaktivität in der Axilla vorhanden war, auch die speichernden Lymphknoten wurden in die Pathologie geschickt. Dokumentiert wurden die Menge der injizierten Lösung, der Farbstoff und das Zeitintervall zwischen Injektion und Beginn der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Diese Anwendung von Farbstofflösungen kann ergänzend erfolgen, wird jedoch aufgrund der aktuellen Datenlage nicht als eigenständige Standardmethode empfohlen.

4.7 Operationsmethode

Nach der Entfernung des Tumors in der Brust wurde der, nach oben genannten Methoden markierte, Sentinel-Lymphknoten aufgesucht. Meist war ein zusätzlicher Bogenschnitt in der Axilla nötig, um diesen zu entfernen. Wenn keine Schnellschnittuntersuchung des Sentinel-Lymphknotens erfolgte, war die Operation hierdurch beendet. Falls dieser befallen war, wurden in einer zweiten Operation alle axillären Lymphknoten der Level I und II entfernt (vgl. Abbildung 2). Falls ein Schnellschnitt durchgeführt wurde, konnten bei einem positiven Ergebnis die axillären Lymphknoten in der gleichen Sitzung entfernt werden. Ob die axillären Lymphknoten direkt in einer Sitzung oder in einer zweiten entfernt werden, scheint keinen Einfluss auf Langzeit-Komplikationen, wie zum Beispiel das Lymphödem, zu haben. Außerdem unterscheiden sich die Techniken auch nicht in der Anzahl der entfernten Lymphknoten, es gibt also keinen Vorteil eines einzeitigen Vorgehens bezüglich des Resultats (Olson et al. 2008). Lymphknoten, die aufgrund des Palpationsbefundes her suspekt erschienen, wurden entfernt, auch wenn es sich um keine Sentinel-Lymphknoten handelte. Eine einmalige präoperative Antibiotikaphylaxe (z.B. Cefazolin) wurde standardmäßig durchgeführt (Throckmorton et al. 2009).

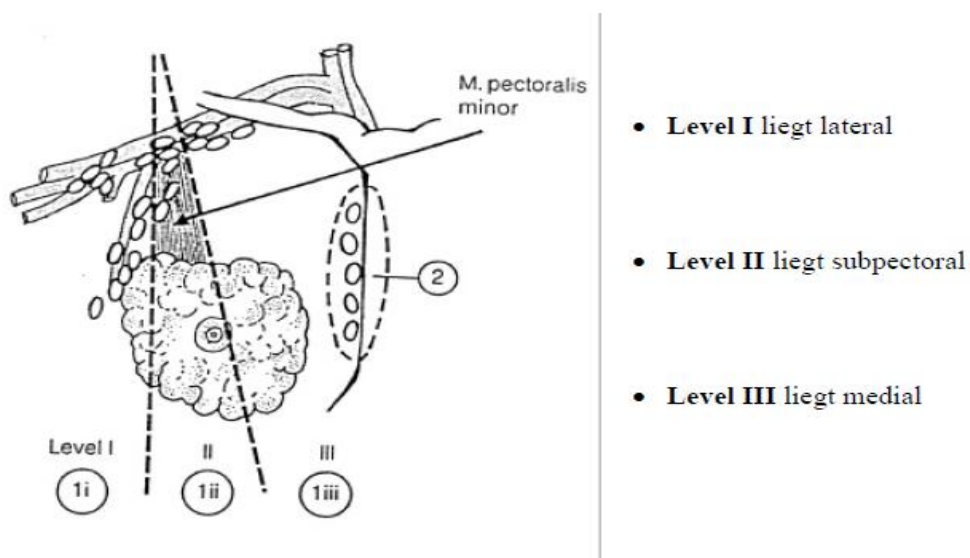


Abb. 2: Topographische Einteilung der regionären Lymphknoten (aus TNM-Atlas der UICC, 1993)

Zur Beurteilung der axillären Metastasen wird die Axillarregion in drei topographisch zum Musculus pectoralis minor gelegene Level eingeteilt (siehe Abbildung 2). Level I stellt die untere Axilla dar, darin sind die Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor enthalten. Level II, die mittlere Axilla, beinhaltet die Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des M. pectoralis minor und interpektorale (Rotter-) Lymphknoten. Die apikalen Lymphknoten und Lymphknoten medial des medialen Rand des M. pectoralis minor gehören zu Level III, der apikalen Axilla.

4.8 Histopathologische Aufarbeitung des Sentinel-Lymphknotens

Der Sentinel-Lymphknoten wurde noch im Operationssaal als solcher gekennzeichnet und in 4 %iger Formalinlösung in die Pathologie geschickt. Nachdem Anzahl und Größe der Lymphknoten bestimmt wurden, wurde dieser im größten Durchmesser geteilt und eine Hälfte in 4 %ig gepuffertem Formalin fixiert. Dieses Material wurde in Paraffin gebettet und mittels einer HE-Färbung analysiert. Je Block wurden drei Schnittstufen (Abstand 500 µm) angefertigt mit mindestens drei Schnitten pro Schnittstufe. Bei mikroskopischem Metastasenverdacht wurden zusätzlich Schnitte immunhistochemisch mit Zytokeratinantikörpern und molekularpathologisch untersucht, auch wenn die Paraffinschnitte unauffällig waren. Die Klassifikation des Lymphknotenbefalls basiert auf das ‚American Joint Committee on Cancer staging system‘ (Singletary et al. 2006). Im Pathologiebericht wurde bei Metastasenbefall unterschieden, ob es sich um isolierte Tumorzellen ($\leq 0,2$ mm), Mikrometastasen (≤ 2 mm, pN1mic) oder Makrometastasen (> 2 mm, pN1) handelt. Wurden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, konnte noch genauer unterschieden werden. Unter 200 einzelne Tumorzellen oder Tumorzellverbände mit einer Größe von unter 0,2 mm wurden als pN0(i+), ein positiver Befund bei molekularpathologischen Untersuchungen (PCR oder IHC) als pN0(mol+) klassifiziert. Beide Formen wurden aber als pN0 gewertet, wobei

bei einer Zellanzahl über 200 oder einem Zellverband über 0,2 mm von einer Mikrometastase ausgegangen wurde (pN1mic) und gleichzeitig von Lymphknotenbefall gesprochen wurde (Singletary et al. 2006). In Tabelle 2 ist die genaue Klassifikation der regionalen Lymphknoten dargestellt.

Falls vom Operateur ein intraoperativer Schnellschnitt des Sentinel-Lymphknotens angefordert wurde, wurde dieser als Nativpräparat in die Pathologie geschickt, eine Hälfte dort in einem sog. Kryostaten tiefgefroren und in Stufen mit einem Stufenabschnitt von ca. 1 mm geschnitten. Anschließend wurden die Gefrierschnitte mittels einer Hämatoxylin/Eosin-Färbung (H/E) angefärbt. Bei insgesamt zwei unauffälligen Stufen wurde von einer Tumorfreiheit ausgegangen und dies dem Operateur mitgeteilt. Da die morphologische Qualität von Gefrierschnitten deutlich schlechter ist als von Paraffinschnitten, wurde zur Qualitätssicherung das restliche gewonnene Material mittels Paraffinschnitten nachträglich untersucht. In unserem Patientenkollektiv wurden aufgrund der schlechteren Beurteilbarkeit nur 237 Schnellschnitte angefordert, bei insgesamt 763 durchgeführten Sentinelbiopsien.

Tabelle 2: Klassifikation der regionalen Lymphknoten (pN)

pNX	Lymphknoten kann nicht beurteilt werden
pN0	Histologisch keine Lymphknotenmetastase
pN0(i-)	Histologisch keine Lymphknotenmetastase, negative Immunhistochemie (IHC)
pN0(i+)	Maligne Zellen oder Zellverbände, nicht größer als 0,2 mm, durch IHC oder H&E entdeckt
pN0(mol-)	Histologisch keine Lymphknotenmetastase, negative molekularpathologische Untersuchung (PCR)
pN0(mol+)	Positive molekularpathologische Untersuchung (PCR), keine Metastase in der Histologie oder IHC
pN1	Mikrometastasen; oder Metastasen in 1-3 axillären Lk; und/oder in Lk der A. mammaria interna, durch Sentinelbiopsie entdeckt
pN1mi	Mikrometastase (>0.2mm oder mehr als 200 Zellen, <2.0mm)
pN1a	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten, mindestens 1 Metastase >2.0mm
pN1b	Metastasen in Lymphknoten der Arteria mammaria interna (Mikro- oder Makrometastasen), durch Sentinelbiopsie entdeckt (nicht klinisch)
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Metastasen in Lymphknoten der Arteria mammaria interna (Mikro- oder Makrometastasen), durch Sentinelbiopsie entdeckt (nicht klinisch)
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten; oder klinisch entdeckt (Bildgebung, klinische Untersuchung), Metastasen in Lymphknoten der Arteria mammaria interna ohne Metastasen in den axillären Lk
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären Lk (mindestens einer >2.0mm)
pN2b	Metastasen klinisch entdeckt, Metastasen in Lymphknoten der Arteria mammaria interna ohne Metastasen in den axillären Lk
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lk; oder in infraklavikulären Lk (Level III); oder in klinisch entdeckten Lk der A. mammaria interna mit einer oder mehreren axillären Lk-Metastasen (Level I oder II); oder in mehr als 3 axillären Lk und in Lk der A. mammaria interna durch Sentinelbiopsie entdeckt; oder in ipsilateralen supraklavikulären Lk
pN3a	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lk (mindestens einer >2.0mm); oder Lk-Metastasen in infraklavikulären Lk (Level III)
pN3b	klinisch entdeckte Lk-Metastase der ipsilateralen A. mammaria interna mit einer oder mehreren axillären Lk-Metastasen (Level I oder II); oder in mehr als 3 axillären Lk und in Lk der A. mammaria interna durch Sentinelbiopsie entdeckt
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lk

4.9 Statistische Verfahren

Die Fragestellung ist, ob es bei Patientinnen mit einem befallenen Sentinel-Lymphknoten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem der folgenden klinischen Parametern und Tumoreigenschaften und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten gibt:

- Alter der Patientin
- histologische Größe des Primärtumors
- Menopausenstatus
- Malignitätsgrad (Grading)
- Hormonrezeptorstatus des Östrogenrezeptors (ER)
- Hormonrezeptorstatus des Progesteronrezeptor (PR)
- Her2/neu- Status
- Fokalität des Tumors
- Lymphangiosis carcinomatosa
- Tumorhistologie
- Tumorlokalisierung in der Brust

Die Auswertung erfolgte aufgrund einer Datentabelle in Excel. Aus der Tabelle wurde ein nominales Merkmal erzeugt, das den Non-Sentinel-Befall wiedergibt. Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit den Daten von insgesamt n= 763 Patientinnen. Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Programms STATISTICA 10. Zusätzlich wurde SPSS für den exakten Fisher-Test bei Kontingenztafeln mit mehr als 2x2 Feldern verwendet.

Es lagen Daten von n= 159 Patientinnen mit einem oder mehreren befallenen Sentinel-Lymphknoten vor, bei denen eine ALNE angeschlossen wurde. Dabei wurden Kontingenztafeln für nominal bzw. ordinal skalierte Parameter erstellt und der exakte Fisher-Test durchgeführt. Für stetige Parameter wurden Effekte mittels logistischer Regressionsanalyse getestet. Aufgrund multiplen Testens mussten bei diesen Tests die einzelnen Niveaus nach Bonferroni adjustiert werden, um ein globales α -Niveau von 5 % einzuhalten. Es handelt sich um 11

Risikofaktoren, so dass das individuelle Testniveau bei $\alpha = 0,05/11 = 0,0045 = 0,45\%$ liegt.

Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Tests und Methoden genauer erklärt.

Exakter Fisher-Test Der Exakte-Fisher-Test ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel, der auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Ergebnisse liefert. Es wird eine Nullhypothese aufgestellt, die besagt, dass die untersuchten Merkmale stochastisch unabhängig sind. Diese Hypothese wird dann geprüft und entweder bestätigt oder verworfen. Dieser Test ist erst ab einer bestimmten Stichprobengröße zuverlässig.

Adjustierung nach Bonferroni: Die Adjustierung nach Bonferroni soll die Alphafehler-Kumulierung verhindern. Diese kommt zustande, wenn sehr viele Hypothesen auf einen Datensatz getestet werden. Je mehr Hypothesen man auf einen Datensatz testet, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit, dass eine davon als zutreffend angenommen wird, auch wenn diese Hypothese möglicherweise nicht zutreffend ist. Um diesen Fehler zu verhindern, muss das α -Niveau angepasst werden, indem das globale α -Niveau zu gleichen Teilen auf die Einzeltests verteilt wird. Die Tatsache, dass das Ergebnis einen sehr geringen α -Wert aufweisen muss, um als statistisch signifikant zu gelten, stellt einen Nachteil dieser konservativen Adjustierungsmethode dar.

5. Ergebnisse

5.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv umfasst alle Patientinnen mit primär invasivem Mammakarzinom, die zwischen April 1998 und Juli 2008 am Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart im Sinne eines Sentinelverfahrens an der Brust operiert wurden. Dieses Gesamtkollektiv umfasst 762 Patientinnen und einen männlichen Patienten. In diesem Gesamtkollektiv ist das Studienkollektiv enthalten, das befallene Sentinel-Lk hatte und somit normalerweise eine axilläre Lymphonodektomie angeschlossen wurde. Es handelt sich dabei um 165 Patientinnen, die eine oder mehrere Metastasen in einem oder mehreren Sentinel-Lymphknoten aufwiesen, bzw. um 117 Patientinnen mit genau einem befallenen Sentinel-Lymphknoten. Darunter hatten 44 aller nodal-positiven Patientinnen eine Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten. Es erfolgte jedoch nur bei 159 von den 165 Patientinnen eine ALNE bei befallendem Sentinel-Lymphknoten. Bei den sechs Patientinnen, bei denen keine weitere Operation angeschlossen wurde, handelte es sich bei drei Patientinnen um eine Mikrometastase im Sentinel-Lymphknoten. Es wurde individuell entschieden und auf die axilläre Ausräumung verzichtet. Bei zwei dieser Patientinnen standen andere Erkrankungen im Vordergrund, die akut behandelt werden mussten. In Abbildung 3 ist das Patientenkollektiv mit der Anzahl der Patientinnen bildlich dargestellt. Letztendlich verblieben für die Analyse 159 Fälle, die das oben beschriebene Studienkollektiv darstellen.

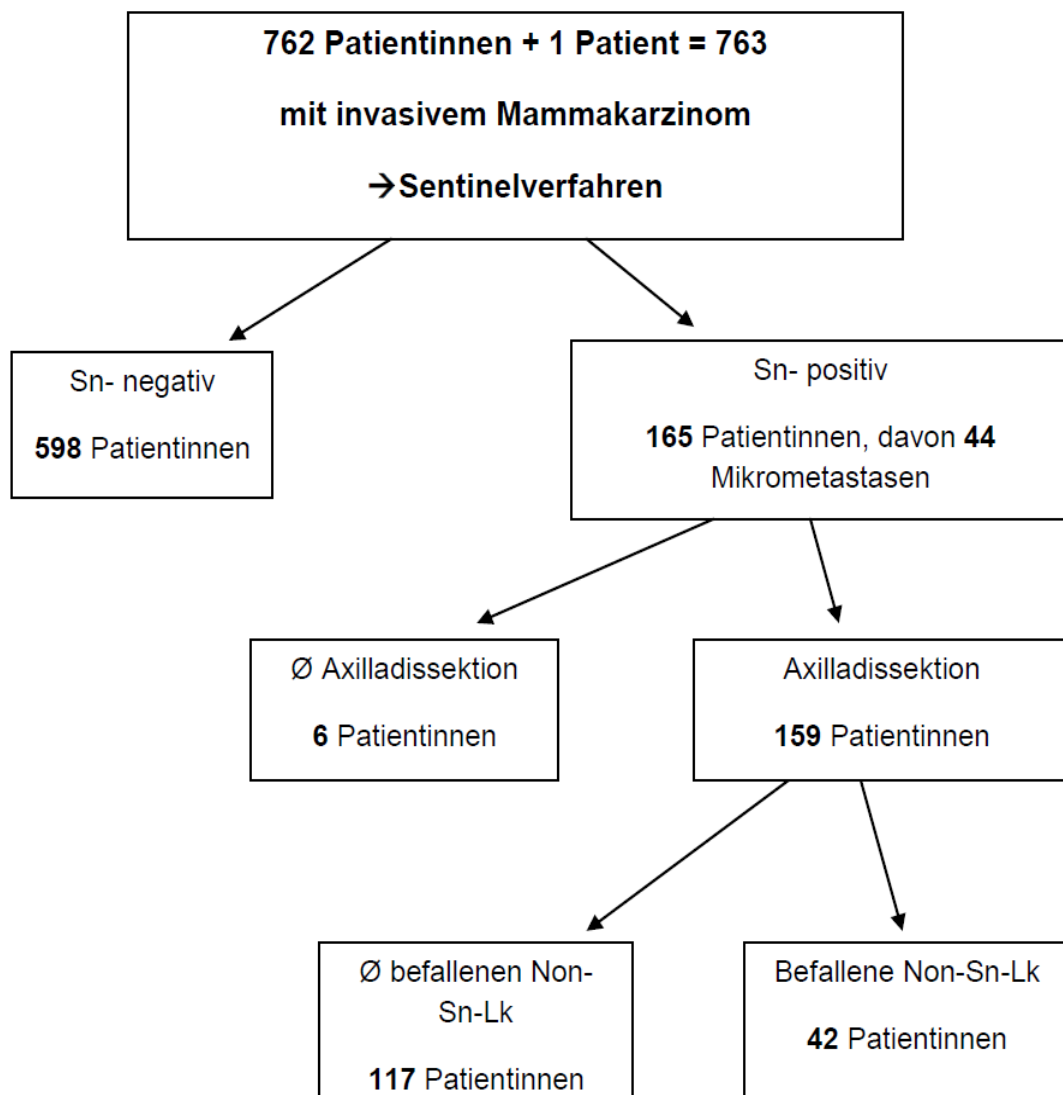


Abb. 3: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs

In Tabelle 3 werden das Jahr und die Anzahl der Ersteingriffe unseres Patientenkollektivs dargestellt, wobei ein Vergleich zwischen dem Gesamtkollektiv und dem Studienkollektiv mit befallenen Sentinel-Lymphknoten möglich ist. Das Jahr 2008 war nicht komplett in die Beobachtung eingeschlossen, wodurch sich die geringe Fallzahl von 4 Patientinnen erklären lässt. Tendenziell hat die Anzahl der durchgeführten Sentinel-Biopsien mit den Jahren zugenommen.

Tabelle 3: Anzahl der Ersteingriffe in den einzelnen Jahren der Beobachtung; Vergleich des Gesamt- und Studienkollektivs

Jahr des Ersteingriffs	Anzahl der Eingriffe im Gesamtkollektiv (n= 763)	%	Anzahl der Eingriffe im Studienkollektiv (n= 165)	%
1998	17	2,2	7	4,2
1999	47	6,2	7	4,2
2000	29	3,8	5	3,0
2001	28	3,7	2	1,2
2002	69	9,0	17	10,3
2003	79	10,4	13	7,9
2004	98	12,8	24	14,5
2005	108	14,2	22	13,3
2006	124	16,3	28	17,0
2007	160	21,0	39	23,6
2008	4	0,5	1	0,6
	763	100	165	100

In Tabelle 4 wird der Vergleich der Gesamtpopulation mit der Studienpopulation in einigen wichtig erscheinenden Parametern dargestellt. Zum Beispiel liegt das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung bei der Gesamtpopulation aller Sentinelpatientinnen bei 59,5 Jahren. In der Studienpopulation der Patientinnen mit einem oder mehreren befallene Sentinel-Lymphknoten liegt dieses bei 58,7 Jahren, bei den Patientinnen mit genau einem befallenen Sentinel-Lymphknoten bei 60,2 Jahren.

Tabelle 4: Vergleich des Gesamtkollektivs mit dem Studienkollektiv

	Gesamtpopulation, n= 763	Studienpopulation I, n= 165	Studienpopulation II, n= 117
Patientenanzahl	763	165	117
Durchschnittliches Alter (Jahre)	59,5	58,7	60,2
Durchschnittlich entfernte Sn-Lk	2	2,2	1,8
ER positiv	662	152	109
PR positiv	612	142	99
Her2/neu positiv	96	21	14
L1	170	78	52

5.1.1 Tumorstadienverteilung

Bei 98,6 % der Patientinnen handelt es sich um das Tumorstadium 1 oder 2, wobei insgesamt 470 Patientinnen das Tumorstadium 1 und 282 Patientinnen das Tumorstadium 2 aufweisen. Diese Stadien stellen auch die eigentliche Indikation für ein Sentinelverfahren dar. In Abbildung 4 sieht man die Aufteilung der Stadien mit einer Auftrennung des Stadiums T1 in T1mic und T1 (T1a bis T1c), um die Anzahl der mikroinvasiven Karzinome zu verdeutlichen. Bei den

Patientinnen, die bei einem Tumorstadium 3 oder 4 durch das Sentinelverfahren operiert wurden, handelt es sich um Ausnahmefälle. Es kann sich zum Beispiel um Fehleinschätzungen handeln, wenn die Tumorgöße präoperativ falsch bestimmt wurde. Oder diese Tumoren wurden beabsichtigt nur durch das Sentinelverfahren operiert. Prinzipiell wurde bei jedem Patienten individuell über die Therapie entschieden, wobei mehrere Disziplinen in diese Entscheidung einbezogen wurden.

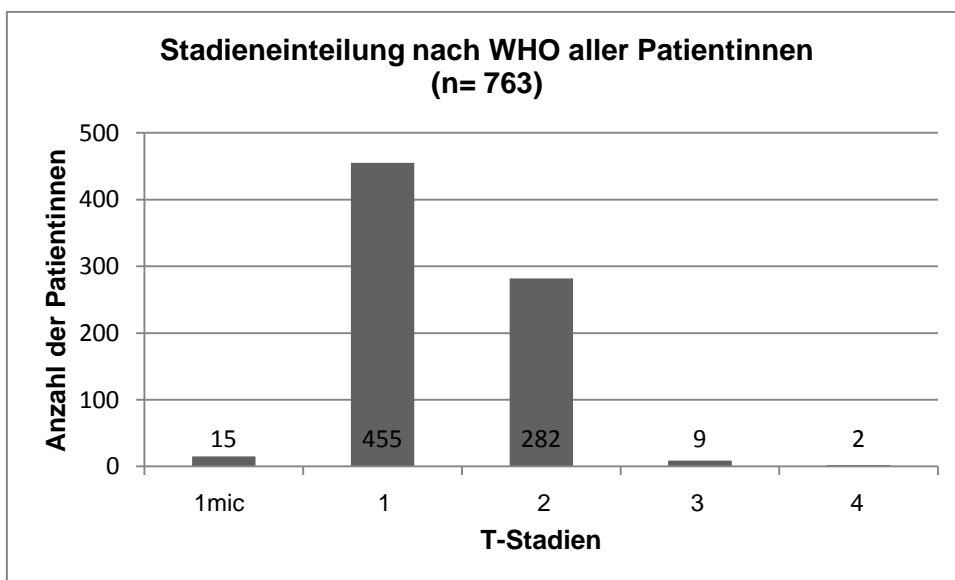


Abb. 4: Stadieneinteilung nach WHO aller Patientinnen, n= 763

Das Tumorstadium T 1 ist weiterhin unterteilt in T 1a (>0,1 cm und <0,5cm), T 1b (>0,5 cm und <1,0 cm) und T 1c (>1,0 cm und <2,0 cm). In Abbildung 5 ist zu sehen, dass 352 Patientinnen im Stadium T 1c diagnostiziert wurden. Insgesamt sind in unserem Kollektiv 634 Patientinnen im Stadium T 1c und T2, dies entspricht 83,1 %, mit einer Tumorgöße von >1,0 cm bis \leq 5,0 cm.

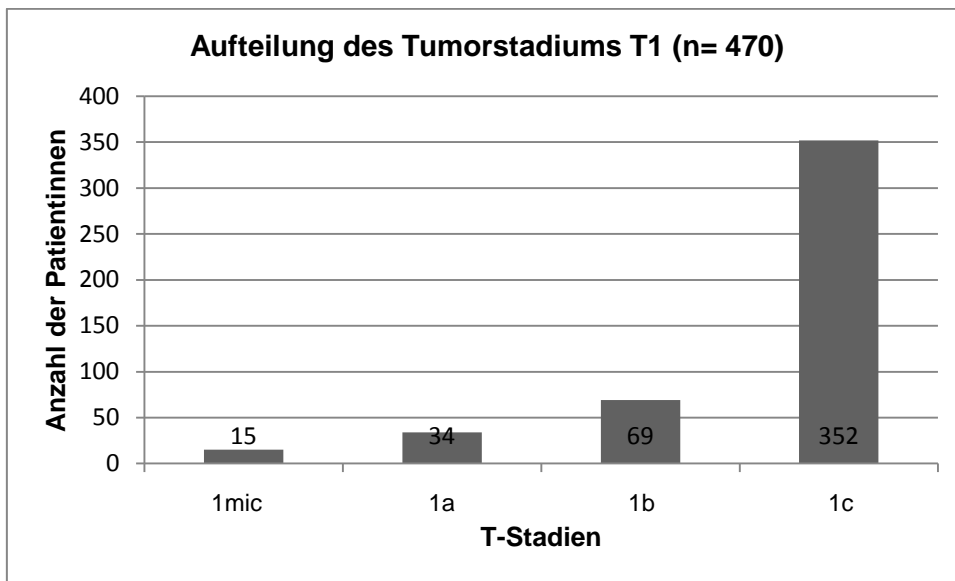


Abb. 5: Aufteilung des Tumorstadiums T 1, n= 470

Im Vergleich dazu ist in Abbildung 6 die Stadienverteilung im Studienkollektiv (n= 165) abgebildet, dies bedeutet die Verteilung im Kollektiv der sentinelpositiven Patientinnen. Hier handelt es sich in 97,0 % um ein T1- oder T2-Stadium. Wiederum handelt es sich in den anderen Fällen um Ausnahmen.

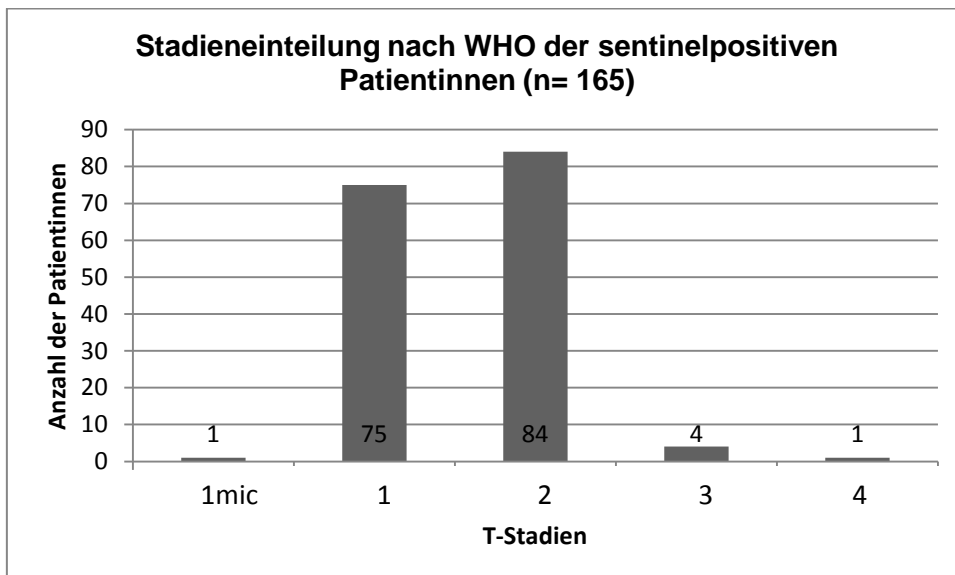


Abb. 6: Stadieneinteilung nach WHO der sentinelpositiven Patientinnen, n= 165

5.2 Beschreibung der Sentinel-Lymphknoten

5.2.1 Detektion des Sentinel-Lymphknotens

In der Regel wurde bei jeder Patientin präoperativ eine Lymphszintigraphie durchgeführt. In unserem Patientenkollektiv war dies bei 744 von 763 Patientinnen der Fall (97,5 %), wobei in 92,9 % der Fälle (709) auch eindeutig ein oder mehrere Sentinel-Lymphknoten bildlich dargestellt werden konnten. Falls intraoperativ auch mithilfe der Lymphszintigraphie kein Lymphknoten mit der Gammakamera detektiert wurde, wurde dieser mit Blaufarbstoff angefärbt und so aufgesucht. Dies war bei 42 Patientinnen der Fall, es wurden im Durchschnitt ein Sentinel-Lymphknoten und maximal drei Sentinel-Lymphknoten auf diese Weise detektiert.

5.2.2 Anzahl der entfernte und histologisch untersuchten Sentinel-Lymphknoten

Durchschnittlich wurden im Gesamtkollektiv zwei Sentinel-Lymphknoten entfernt, wobei die Spanne zwischen einem und acht Lymphknoten liegt. In Tabelle 5 und Abbildung 7 ist die Anzahl der entfernten Sentinel-Lymphknoten veranschaulicht. In über 50 % der Fälle handelt es sich um mehrere Lymphknoten, die im Lymphabflussgebiet des Tumors zur ersten Station gehören. Im Gegensatz dazu wurden im sentinelpositiven Kollektiv durchschnittlich 2,2 Sentinel-Lymphknoten entfernt, mit der gleichen Spanne zwischen einem und acht Lymphknoten.

Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl der entfernten und histologisch untersuchten Sentinel-Lk

	Anzahl	Prozent (%)
1 Sn	326	42,7
2 Sn	246	32,2
3 Sn	110	14,4
4 Sn	50	6,6
5 oder mehr Sn	31	4,1
	763	100

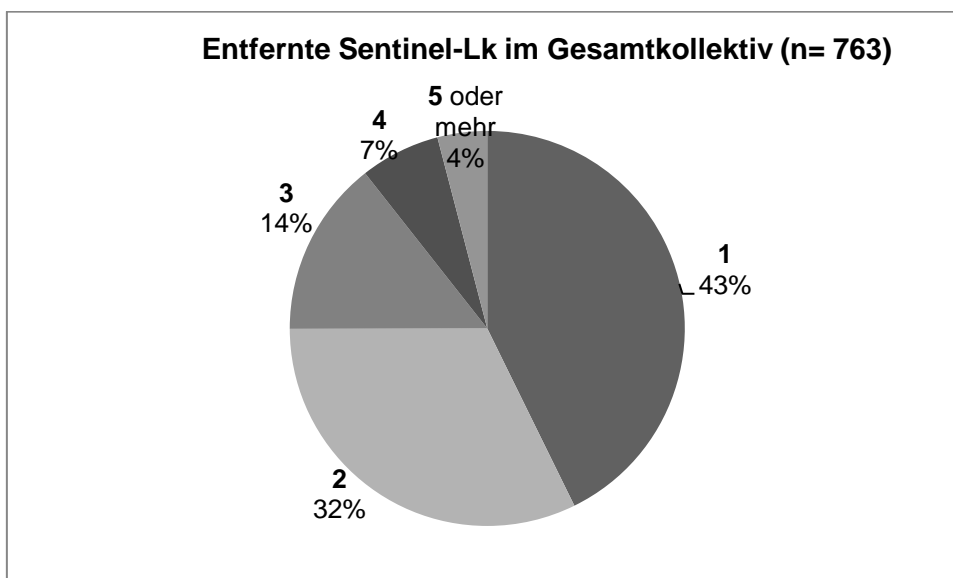


Abb. 7: Entfernte Sentinel-Lymphknoten im Gesamtkollektiv, n= 763

5.2.3 Histologische Untersuchung des Sentinel-Lymphknoten

Es wurden von 763 Patientinnen die Sentinel-Lymphknoten histologisch untersucht. Dabei wurde bei 598 Patientinnen (78,4 %) kein Tumorbefall und bei 165 Patientinnen (21,6 %) ein Tumorbefall gefunden. Im letzteren Fall wurden in 121 Fällen (73,3 %) Makrometastasen mit einer durchschnittlichen Größe von 0,89 cm, in 44 Fällen (26,7 %) Mikrometastasen von über 0,2 mm und unter 2,0 mm Größe detektiert. Isolierte Tumorzellen wurden in der Auswertung als sentinel-negativ gewertet.

5.3 Durchführung und Diagnose der Schnellschnittuntersuchung

Bei 237 von 763 Patientinnen (31,1 %) wurde während der Sentinelbiopsie eine Schnellschnittuntersuchung des Sentinel-Lymphknotens durchgeführt (vgl. Tabelle 6). Dabei wurde dieser intraoperativ von einem Pathologen untersucht und das Ergebnis dem Operateur mitgeteilt.

Tabelle 6: Übersicht über die Durchführung eines intraoperativen Schnellschnitts

	Anzahl	Prozent (%)
SS durchgeführt	237	31,1
Kein SS	526	68,9
	763	100

Von den 237 Schnellschnitten, die durchgeführt wurden, waren 188 negativ (79,3 %). Bei 37 Schnellschnitten wurde eine Makrometastase (15,6 %) und bei 12 Schnellschnitten eine Mikrometastase (5,1 %) gefunden (vgl. Abbildung 8). Bei positivem Ergebnis wurde in der gleichen Operation eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt.

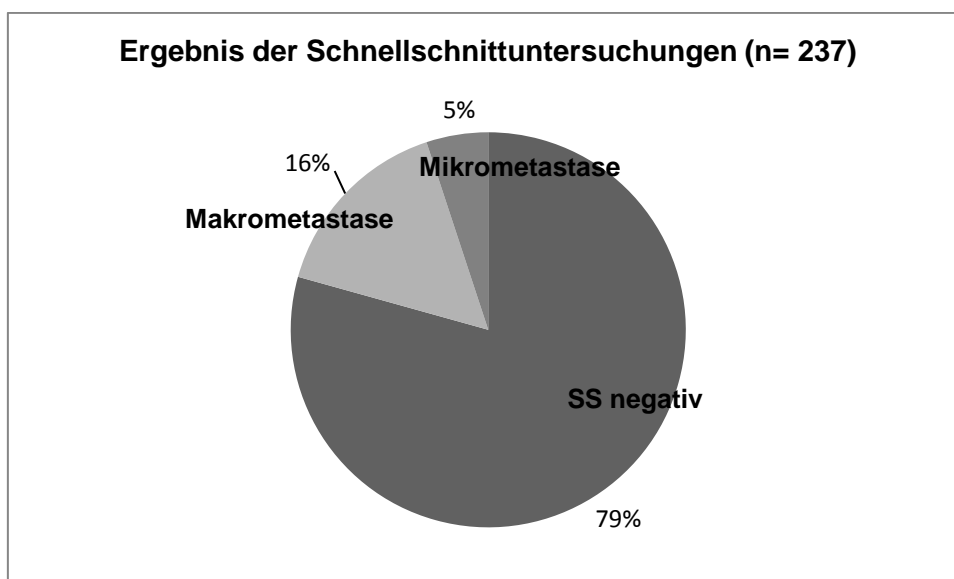


Abb. 8: Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung, n= 237

5.4 Komplikationen der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung im Vergleich zur kompletten axillären Lymphonodektomie

Insgesamt wurden bei 130 von 763 Patientinnen (17,0 %) Komplikationen beobachtet. Dabei handelt es sich lediglich um direkte Operationskomplikationen. Langzeitkomplikationen, vor allem das Lymphödem, wurden nicht dokumentiert und ausgewertet. Die häufigsten Komplikationen waren alltägliche Komplikationen wie Serome und Hämatome. Abbildung 9 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Operationskomplikationen.

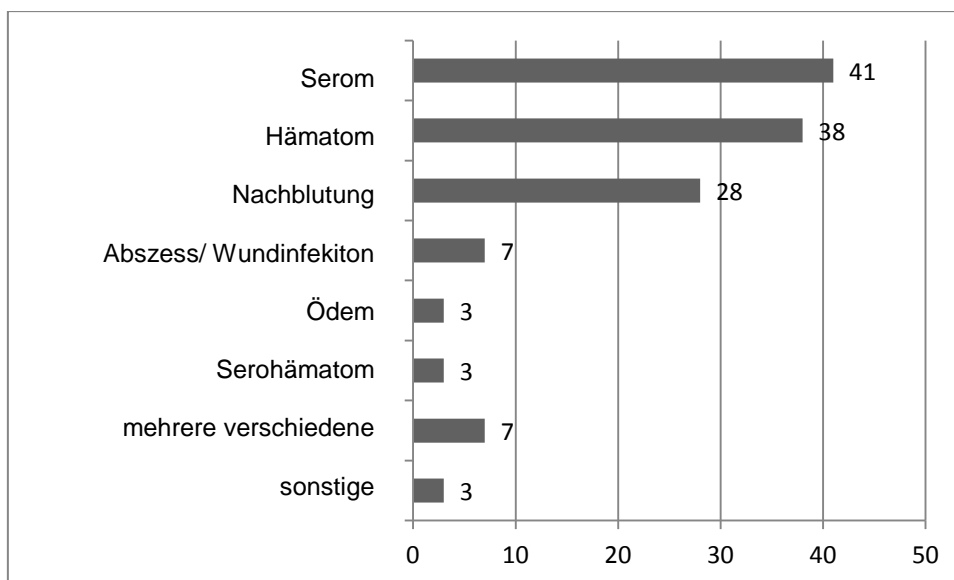


Abb. 9: Auftreten der verschiedenen Operationskomplikationen

Unter diesen 130 Patientinnen, bei denen Operationskomplikationen auftraten, wurde bei 48 Patientinnen zusätzlich eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt und bei 82 Patientinnen eine alleinige Sentinel-Lymphknoten-Entfernung. Zusammenfassend kam es bei 48 von 159 Patientinnen (30,2 %), bei denen eine ALNE durchgeführt wurde zu Komplikationen. Im Vergleich dazu traten nur bei 82 von 604 Patientinnen (13,6 %), bei denen eine selektive Sentinel-Lymphknoten-Entfernung durchgeführt wurde, Komplikationen auf.

5.5 Die untersuchten klinischen Parameter und Tumoreigenschaften

Es handelt sich nachfolgend um insgesamt 11 klinische Parameter und Tumoreigenschaften, die auf signifikante Zusammenhänge mit dem Befall von axillären Non-Sentinel-Lymphknoten untersucht wurden. Bei nominal bzw. ordinal skalierten Parametern wurde mithilfe einer Kontingenztafel ein exakter Fisher-Test durchgeführt. Für stetige Parameter wurden Effekte mittels logistischer Regression getestet.

5.5.1 Alter der Patientinnen

Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs ist in Abbildung 10 dargestellt. Das durchschnittliche Alter liegt bei 59,5 Jahren, der Median bei 60 Jahren. In Tabelle 7 kann zusätzlich die Altersverteilung im Studienkollektiv und im Kollektiv der Patientinnen mit positiven Non-Sentinel-Lymphknoten verglichen werden.

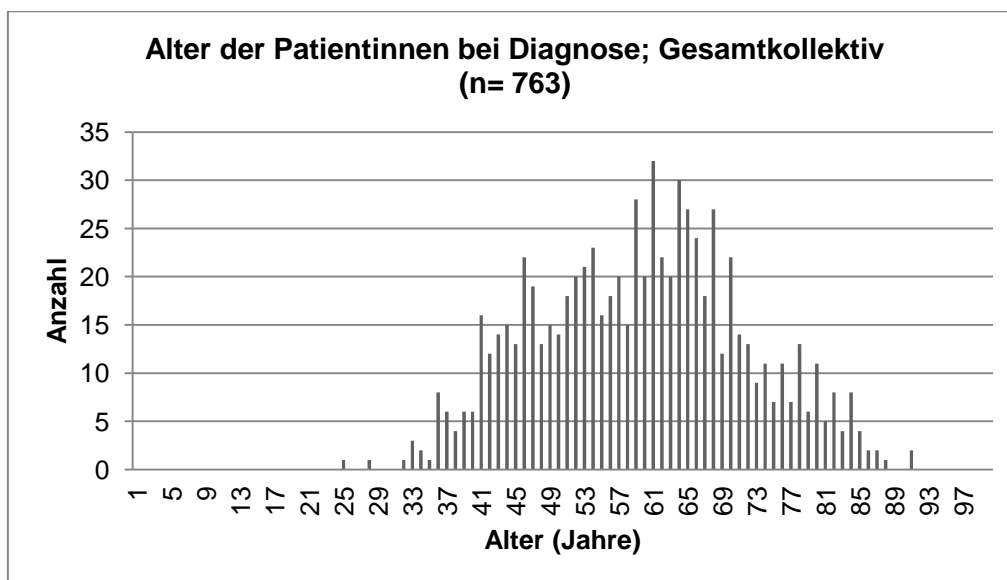


Abb. 10: Alter der Patientinnen bei Diagnose; Gesamtkollektiv, n= 763

In unserem Gesamtkollektiv erkrankten 495 von 764 Patientinnen (entspricht 64,9 %) vor dem 65. Lebensjahr. 96 Patientinnen waren dabei jünger als 45 Jahre alt (5,9 %). Die jüngste Patientin war bei Diagnose 25 Jahre alt, die älteste 91. 89,5 % der Patientinnen waren zwischen 40 und 79 Jahren, 55,7 % zwischen 50 und 69 Jahren, sodass das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 59,5 Jahren liegt. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten lag bei 58,7 Jahren und bei den Patientinnen mit befallenen Non-Sentinel-Lymphknoten bei 57 Jahren.

Tabelle 7: Altersverteilung aller Patientinnen im Vergleich

	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	
Pat. Insgesamt	2	31	145	193	232	113	45	2	763
Sn-Befall	0	4	46	34	46	25	10	0	165
Non-Sn-Befall	0	2	14	4	15	7	0	0	42

Für die Berechnungen des Parameters wurden die einzelnen Niveaus nach Bonferroni adjustiert, um das nominale multiple Niveau von $\alpha = 5\%$ einzuhalten. Da es sich um 11 Risikofaktoren handelt, war das individuelle Testniveau bei $\alpha_1 = 0,05/11 = 0,0045 = 0,45\%$. Mithilfe der logistischen Regression wurde das Alter auf einen signifikanten Zusammenhang zum Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten untersucht. Hierbei flossen die Daten von 159 Patientinnen in die Berechnung mit ein, bei denen einen befallener Sentinel-Lymphknoten detektiert und anschließend eine Axilladisektion durchgeführt wurde. Bei einem p-Wert von 46,5 % konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Es liegt demnach in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnose und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten vor.

5.5.2 Histologische Größe des Primärtumors

Im Gesamtkollektiv lag die durchschnittliche histologische Größe des Primärtumors bei 1,93 cm, wobei die Spanne zwischen 0,05 und 7,2 cm lag. Bei neun Patientinnen war keine genaue histologische Größe angegeben. Bei den Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten lag die durchschnittliche Größe bei 2,31 cm und bei den Patientinnen, die weiterhin auch befallene Non-Sentinel-Lymphknoten hatten, bei 2,47 cm. Es ist also eine leichte Tendenz zu erkennen, dass etwas größere Tumoren eher zu Lymphknotenmetastasen neigen. In Tabelle 8 ist eine Aufteilung der histologischen Größe in den verschiedenen Kollektiven dargestellt. Bei dieser Tabelle wurde die histologische Größe in gleichmäßige Größenunterteilungen aufgetrennt. In der späteren Berechnung auf Zusammenhänge spielen diese Unterteilungen keine Rolle, sie sollen lediglich einen Überblick der histologischen Größe darstellen.

Tabelle 8: Histologische Größe des Primärtumors aller Patientinnen im Vergleich

in cm	0,1- 1,0	1,1- 2,0	2,1- 3,0	3,1- 4,0	4,1- 5,0	5,1- 6,0	6,1- 7,0	7,1- 8,0	kA	
Pat. insges.	114	351	222	48	10	6	2	1	9	763
Sn- Befall	11	65	58	21	4	3	0	1	2	165
Non- Sn-Befall	1	16	17	4	1	2	0	0	1	42

Auch bei der histologischen Größe wurde nach Bonferroni adjustiert, sodass das Testniveau bei $0,0045 = 0,45\%$ lag. Anschließend wurde die logistische Regression durchgeführt, um auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der histologischen Tumorgröße und einem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten zu untersuchen. In diese Berechnung flossen die Daten von 157 Patientinnen mit ein, wobei jede histologische Größe einzeln betrachtet wurde (2 Größenangaben fehlen im Studienkollektiv). Bei einem p-Wert von 31,0 % konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

5.5.3 Menopausenstatus

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der Patientinnen bezogen auf ihren Menopausenstatus, wobei die Mehrzahl sowohl bei der Gesamtzahl der Patientinnen als auch bei den nodal-positiven Patientinnen postmenopausal ist. Im Gesamtkollektiv waren 71,0 % der Patientinnen postmenopausal, im Studienkollektiv der Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten 65,5 %. Mit 5,6 % der Patientinnen im Gesamtkollektiv, kam der Menopausenstatus „perimenopausal“ verhältnismäßig sehr selten vor.

Tabelle 9: Menopausenstatus aller Patientinnen im Vergleich

	postmenopausal	prämenopausal	perimenopausal	
Pat. insgesamt	542	178	43	763
Sn-Befall	108	47	10	165
Non-Sn-Befall	26	15	1	42

Um einen möglichen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Menopausenstatus und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten zu berechnen, wurde die in Tabelle 10 abgebildete Kontingenztafel erstellt. In dieser Auswertung waren Daten von 159 Patientinnen enthalten, wobei die Klassen „postmenopausal“, „prämenopausal“ und „perimenopausal“ mithilfe des zweiseitigen exakten Fisher-Tests auf signifikante Unabhängigkeit getestet wurden. Es konnte hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Menopausenstatus und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten festgestellt werden. Die Berechnungen ergaben einen p-Wert von 33,9 %.

Tabelle 10: Kontingenztafel zur Berechnung des Menopausenstatus

Anzahlen	Non-Sn- Befall	Kein	
Anteile %	Non-Sn- Befall		
postmenopausal	26	77	103
prämenopausal	15	31	46
perimenopausal	1	9	10
	42	117	159

5.5.4 Malignitätsgrad (Grading)

Die Auftrennung aller Patientinnen nach dem Malignitätsgrad ist in Tabelle 11 veranschaulicht. Auffällig ist, dass eine sehr große Anzahl einen mäßig differenzierten Tumor zeigte, dies entspricht einem Malignitätsgrad 2 (G2). Im Gesamtkollektiv entspricht dies 70,2 %. Bei den Patientinnen mit befallenen Non-Sentinel-Lymphknoten handelt es sich sogar um 88,1 %.

Tabelle 11: Malignitätsgrad aller Patientinnen im Vergleich

	G1	G2	G3	keine Angabe	
Pat. Insgesamt	109	536	117	1	763
Sn-Befall	12	127	26	0	165
Non-Sn-Befall	2	37	3	0	42

Nach der Aufstellung der folgenden Kontingenztafel (siehe Tabelle 12), konnte ein zweiseitiger exakter Fisher-Test durchgeführt werden. Dabei wurden die Daten von 159 Patientinnen berücksichtigt und zwischen den Klassen G1, G2 und G3 unterschieden. Bei einem p-Wert von 12,2 % konnte kein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten berechnet werden.

Tabelle 12: Kontingenztafel zur Berechnung des Gradings

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein Non-Sn-Befall	
Anteile %			
G1	2	9	11
G2	37	85	122
G3	3	23	26
	42	117	159

5.5.5 Hormonrezeptorstatus des Östrogenrezeptors (ER)

Der Östrogenrezeptor war in unserem Patientenkollektiv bei 662 von 763 Patientinnen positiv, dies entspricht 86,8 %. Bei drei Patientinnen fehlten die Daten zur Rezeptorbestimmung. Diese Patientinnen wurden ohnehin nicht ausgewertet, da sie keine befallenen Sentinel-Lymphknoten besaßen. Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über den Östrogenrezeptorstatus.

Tabelle 13: Hormonrezeptorstatus des ER aller Patientinnen im Vergleich

	positiv	negativ	keine Angabe	
Pat. Insgesamt	662	98	3	763
Sn-Befall	152	13	0	165
Non-Sn-Befall	40	2	0	42

Mithilfe der Kontingenztafel in Tabelle 14 wurde ein exakter Fisher-Test durchgeführt, wobei die Daten von 159 Patientinnen einfließen. Dieser Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang (p-Wert= 51,6 %) zwischen dem Hormonrezeptorstatus des Östrogenrezeptors und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten.

Tabelle 14: Kontingenztafel zur Berechnung des Östrogenrezeptorstatus

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein Non-Sn-Befall	
Anteile %			
ER positiv	40	106	146
ER negativ	2	11	13
	42	117	159

5.5.6 Hormonrezeptorstatus des Progesteronrezeptors (PR)

Der Progesteronrezeptor verhält sich oft ähnlich wie der Östrogenrezeptor, er war in unserem Kollektiv bei 612 von 763 Patientinnen positiv (80,2 %). Wie auch beim Östrogenrezeptor fehlen die Rezeptorbestimmungen von 3 Patientinnen, die aber die Berechnungen nicht beeinflussen. In Tabelle 15 ist die Verteilung des Progesteronrezeptors dargestellt.

Tabelle 15: Hormonrezeptorstatus des PR aller Patientinnen im Vergleich

	positiv	negativ	keine Angabe	
Pat. Insgesamt	612	148	3	763
Sn-Befall	142	23	0	165
Non-Sn-Befall	37	5	0	42

Wiederum wurde mithilfe einer Kontingenztafel (siehe Tabelle 16) ein exakter Fisher-Test durchgeführt. Es wurde bei 159 eingeschlossenen Patientinnen ein p-Wert von 79,9 % berechnet, wodurch auch beim Progesteronrezeptor kein signifikanter Zusammenhang zum Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 16: Kontingenztafel zur Berechnung des Progesteronrezeptorstatus

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein Non-Sn-Befall	
Anteile %			
PR positiv	37	99	136
PR negativ	5	18	23
	42	117	159

5.5.7 Her2/neu-Status

Wie in Tabelle 17 dargestellt ist, war der Her2/neu-Status im Gesamtkollektiv in 80,1 % negativ. Er wurde als etwas neuerer, wichtiger Prognosefaktor noch nicht immer routinemäßig bestimmt, sodass bei 56 Patientinnen keine Angabe darüber gemacht wurde. Dies betrifft auch Patientinnen mit befallenen Sentinel- und Non-Sentinel-Lymphknoten. In Abbildung 11 ist die Verteilung der fehlenden Her2/neu-Bestimmungen auf die Beobachtungsjahre gezeigt. Die Mehrzahl der Fälle ist in den Jahren 1998 und 1999, da damals die Bestimmung nicht zur Routine gehörte.

Tabelle 17: Her2/neu-Status aller Patientinnen im Vergleich

	positiv	negativ	keine Angabe	
Pat. Insgesamt	96	611	56	763
Sn-Befall	21	134	10	165
Non-Sn-Befall	4	35	3	42

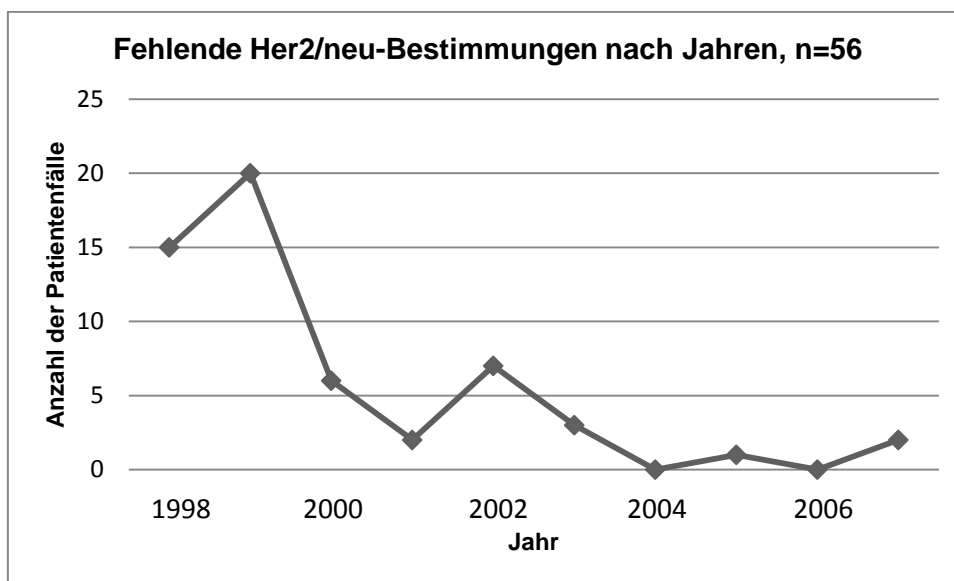


Abb. 11: Fehlende Her2/neu-Bestimmungen nach Jahren, n= 56

Aufgrund der fehlenden Daten konnten in die Berechnung nur 150 Patientinnen einfließen. Mit diesen Daten wurde die Kontingenztafel in Tabelle 18 erstellt. Hier konnte mittels des zweiseitigen exakten Fisher-Testes ein p-Wert von 59,4 % ermittelt werden, dies kann keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Her2/neu-Status und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten beweisen.

Tabelle 18: Kontingenztafel zur Berechnung des Her2/neu-Status

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein	
Anteile %	Non-Sn-Befall		
Her2/neu negativ	35	94	129
Her2/neu positiv	4	17	21
	39	111	150

5.5.8 Fokalität des Tumors

Ein Großteil der Patientinnen im Gesamtkollektiv hat einen unifokalen Tumor. Genau sind dies 678 von 763 Patientinnen (entspricht 88,9 %). Auch unter den Patientinnen, die befallene Non-Sentinel-Lymphknoten aufweisen, dominiert der unifokale Tumor. Hier handelt es sich um 78,6 % (33 von 42 Patientinnen). Die genauen Zahlen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Fokalität des Tumors aller Patientinnen im Vergleich

	unifokal	multifokal	multizentrisch	keine Angabe	
Pat. Insgesamt	678	69	12	4	763
Sn-Befall	138	21	5	1	165
Non-Sn-Befall	33	8	1	0	42

Aufgrund dieser Daten wurde die Kontingenztafel in Tabelle 20 erstellt, um auf signifikante Zusammenhänge zu testen. Mithilfe eines zweiseitigen exakten Fischer-Tests konnten bei einem p-Wert von 29,4 % keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Fokalität und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten festgestellt werden. In die Berechnungen konnten die Daten von 158 Patientinnen einfließen.

Tabelle 20: Kontingenztafel zur Berechnung der Fokalität

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein	
Anteile %	Non-Sn-Befall		
unifokal	33	100	133
multifokal	8	12	20
multizentrisch	1	4	5
	42	116	158

5.5.9 Lymphangiosis carcinomatosa

Im Gesamtkollektiv wurde bei 262 Patientinnen (entspricht 34,3 %) keine Untersuchung auf Lymphgefäßeinbruch durchgeführt bzw. ist kein eindeutiges Ergebnis dieser Untersuchung dokumentiert. In Tabelle 21 ist die Verteilung des Lymphgefäßeinbruchs im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten und im Kollektiv der Patientinnen mit weiteren axillären Lymphknotenmetastasen dargestellt. Tendenziell sind im Gesamtkollektiv mehr Patientinnen, die keinen Lymphgefäßeinbruch haben (66,1 % aller untersuchten Tumore). Auffällig ist jedoch, dass im Kollektiv der nodal-positiven Frauen die Überzahl einen Lymphgefäßeinbruch aufweist (82,9 % aller untersuchten Tumore).

Tabelle 21: Das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa im Vergleich aller Patientinnen

	L1	L0	keine Angabe	
Pat. Insgesamt	170	331	262	763
Sn-Befall	78	38	49	165
Non-Sn-Befall	29	6	7	42

In Abbildung 12 ist die Verteilung der fehlenden Bestimmungen des Lymphgefäßeinbruchs auf die beobachteten Jahre dargestellt. Hierbei sind am meisten Fälle in den Jahren 2002 bis 2004 zu verzeichnen.

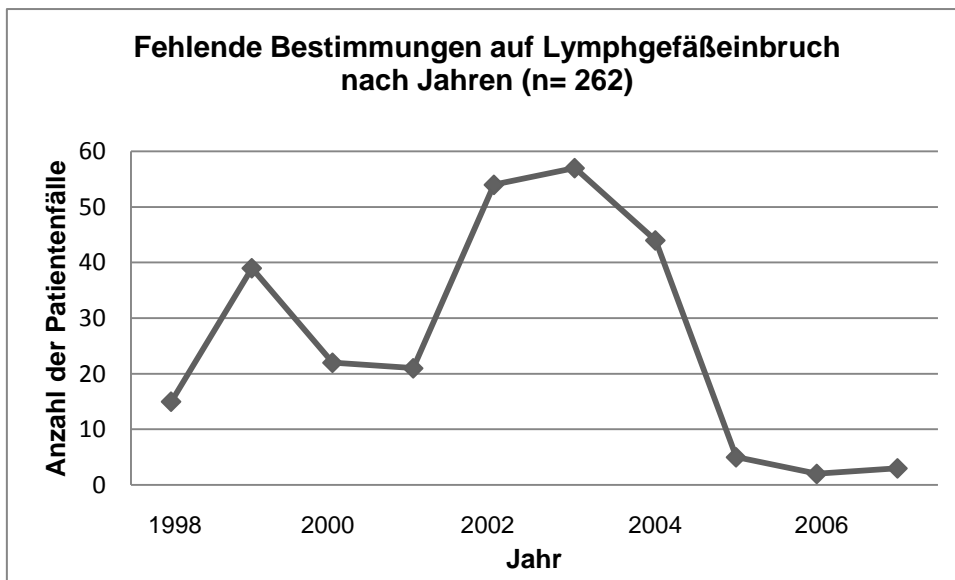


Abb. 12: Fehlende Bestimmungen auf Lymphgefäßeinbruch nach Jahren, n= 262

Ohne die fehlenden Daten der Bestimmung des Lymphgefäßeinbruchs zu berücksichtigen, wurde die folgende Kontingenztafel (siehe Tabelle 22) erstellt und durch einen zweiseitigen exakten Fisher-Test auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lymphangiosis carcinomatosa und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten untersucht. Tabelle 23 zeigt die erwarteten Häufigkeiten, wenn absolut keine Zusammenhänge bestehen würden. Anhand dieser Tabelle kann die Richtung eines möglichen Zusammenhangs bestimmt werden. Nach α -Adjustierung ($\alpha = 0,45\%$) konnte bei einem p-Wert von 1,8 % dieser signifikante Zusammenhang nicht bestätigt werden, geht jedoch bei einem relativ kleinen p-Wert in die Richtung eines signifikanten Ergebnisses. Berücksichtigt wurden bei den Berechnungen die Daten von 115 Patientinnen.

Tabelle 22: Kontingenztafel zur Berechnung der Lymphgefäßinvasion; beobachtete Häufigkeiten

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein	
Anteile %	Non-Sn-Befall		
L0	6	32	38
L1	29	48	77
	35	80	115

Tabelle 23: Kontingenztafel zur Berechnung der Lymphgefäßinvasion; erwartete Häufigkeiten

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein	
Anteile %	Non-Sn-Befall		
L0	11,57	26,43	38
L1	23,43	53,57	77
	35	80	115

5.5.10 Tumorphistologie

Wie in Tabelle 24 zu sehen ist, ist -wie auch in der Literatur beschrieben- in unserem Kollektiv die duktales Mammakarzinom die häufigste. Im Gesamtkollektiv sind es 576 von 763 Patientinnen, die ein duktales Mammakarzinom haben, dies entspricht 75,5 %. Auch die lobuläre Form ist relativ häufig. Hierbei sind es im Gesamtkollektiv 138 Patientinnen, dies entspricht 18,1 %. Alle anderen histologischen Formen sind weitaus seltener.

Tabelle 24: Histologie des Primärtumors aller Patientinnen im Vergleich

	duktal	lobulär	muzinös	duktulo-lobulär	sonstige	keine Angabe	
Pat. Insgesamt	576	138	17	16	12	4	763
Sn-Befall	133	24	1	4	2	1	165
Non-Sn-Befall	33	5	0	3	1	0	42

In der statistischen Auswertung konnten die vier häufigsten Formen berücksichtigt werden, die selteneren wurden zu der Gruppe „sonstige Formen“ zusammengefasst. Insgesamt wurden 158 Patientinnen beobachtet. In der folgenden Kontingenztafel in Tabelle 25 wurde mithilfe des zweiseitigen exakten Fischer-Tests der Zusammenhang zwischen der histologischen Form und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten berechnet. Hierbei konnte mit einem p-Wert von 15,7 % kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Tabelle 25: Kontingenztafel zur Berechnung der Tumorphistologie

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein	
Anteile %	Non-Sn-Befall		
duktal	33	95	128
lobulär	5	18	23
muzinös	0	1	1
duktulolobulär	3	1	4
sonstige	1	1	1
	42	116	158

5.5.11 Tumorlokalisierung in der Brust

Im Gesamtkollektiv ist die häufigste Lokalisation der obere äußere Quadrant. Mit 346 von 763 Patientinnen entspricht dies 45,3 % bei insgesamt 6 anderen berücksichtigten Lokalisationen. Einige Lokalisationen sind dabei relativ selten, wie zum Beispiel die in zwei Quadranten bei Multifokalität/-zentrität mit 6 Fällen oder auch der zentrale Drüsenkörper mit 35 Fällen im Gesamtkollektiv. Die sehr ungleichmäßige Verteilung der Lokalisation soll in Abbildung 13 dargestellt werden.

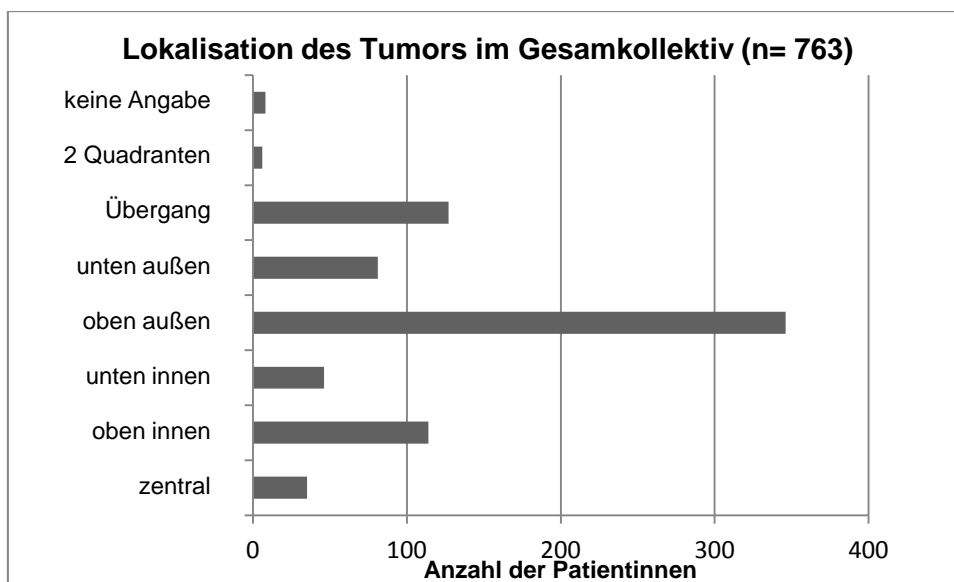


Abb. 13: Lokalisation des Tumors im Gesamtkollektiv, n= 763

Die genaue Verteilung der Lokalisationen auch im Studienkollektiv und im Kollektiv der Patientinnen mit Metastasen in Non-Sentinel-Lymphknoten ist in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Lokalisationen im Vergleich

	C50.1	C50.2	C50.3	C50.4	C50.5	Über- gang	2 Quadr.	kA	
Pat. Insgesamt	35	114	46	346	81	127	6	8	763
Sn-Befall	16	16	8	86	14	21	3	1	165
Non- Sn-Befall	1	3	1	24	4	7	2	0	42

Erklärungen zur Tabelle:

C50.1= Zentraler Drüsenkörper;

C50.2= oberer innerer Quadrant;

C50.3= unterer innerer Quadrant;

C50.4= oberer äußerer Quadrant;

C50.5= unterer äußerer Quadrant;

Übergang= Übergang zweier Quadranten;

2 Quadr.= 2 oder mehrere Quadranten;

kA= keine Angabe

Für die Berechnung wurden 158 Patientinnen beobachtet, die einen Sentinelbefall hatten und es wurde mit diesen Daten die folgende Kontingenztafel in Tabelle 27 entworfen. Zur Anwendung kam erneut der zweiseitige exakte Fisher-Test, um auf signifikante Zusammenhänge zwischen der Lokalisation und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten zu testen. Die Berechnungen ergaben einen p-Wert von 25,3 %, wodurch von keinem signifikanten Zusammenhang ausgegangen werden kann.

Tabelle 27: Kontingenztafel zur Berechnung der Tumorlokalisation

Anzahlen	Non-Sn-Befall	Kein	
Anteile %	Non-Sn-Befall		
C50.1	1	15	16
C50.2	3	12	15
C50.3	1	6	7
C50.4	24	58	82
C50.5	4	10	14
Übergang	7	14	21
2 Quadranten	2	1	3
	42	116	158

Erklärungen zur Tabelle:

C50.1= Zentraler Drüsenkörper;

C50.2= oberer innerer Quadrant;

C50.3= unterer innerer Quadrant;

C50.4= oberer äußerer Quadrant;

C50.5= unterer äußerer Quadrant;

Übergang= Übergang zweier Quadranten;

2 Quadranten= 2 oder mehrere Quadranten

5.5.12 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei Einhaltung des globalen Alphaniveaus von $\alpha = 0,45\%$ konnten bei den Berechnungen auf signifikante Zusammenhänge zwischen den klinischen Parametern und Tumoreigenschaften und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten diese Zusammenhänge leider nicht bestätigt werden. Für keinen der 11 Faktoren konnte ein signifikanter p-Wert berechnet werden.

Das Alter der Patientin und die histologische Tumorgroße wurden mittels logistischer Regression untersucht, beide Berechnungen ergaben keinen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten von Non-Sentinel-Lymphknoten-Metastasen. Beim Menopausenstatus, dem Malignitätsgrad, dem Status des Östrogen- und Progesteronrezeptors, dem Her2/neu-Status, der Fokalität des Tumors, der Lymphangiosis carcinomatosa, der Tumorhistologie und der Lokalisation des Tumors in der Brust wurde jeweils ein zweiseitiger exakter Fisher-Test durchgeführt, um auf signifikante Zusammenhänge zu untersuchen. Auch bei diesen Berechnungen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Parameter und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten gezeigt werden. Auffällig war jedoch ein relativ kleiner p-Wert von 1,8 % bei der Lymphangiosis carcinomatosa. Bei alleinigem Testen dieses Faktors hätte man ein signifikantes Ergebnis erhalten, das einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung L1 und dem metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten beschreibt. Nach α -Adjustierung und Betrachtung der Gesamthypothese kann dieser Zusammenhang jedoch nur vermutet werden. Möglicherweise hätte ein größeres Studienkollektiv ein signifikantes Ergebnis erbracht.

Folglich konnten insgesamt keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden zwischen den untersuchten klinischen Parametern und Tumoreigenschaften und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten.

6. Diskussion

6.1 Die operative Therapie der Axilla

Die Einführung des Mammakarzinom-Screenings führte dazu, dass heute häufiger Karzinome in frühen Tumorstadien entdeckt werden. Außerdem handelt es sich weiterhin seltener um nodal-positive Tumoren (Cady 1997). Die Suche nach alternativen Vorgehensweisen, um den axillären Nodalstatus zu ermitteln, wurde hierdurch angetrieben. Bisher wurde bei einem invasiven Mammakarzinom neben der Tumorentfernung vorsorglich auch eine konventionelle Axilladissektion durchgeführt, wobei standardmäßig mindestens 10 Lymphknoten aus der Axilla entfernt wurden. Sie stellt gleichzeitig ein diagnostisches wie auch therapeutisches Verfahren dar: Einerseits wird überprüft, ob Lymphknotenmetastasen vorliegen und wenn ja, um wie viele es sich handelt. Andererseits werden diese gleichzeitig entfernt im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle. Das Vorhandensein von axillären Lymphknotenmetastasen wird als ein Hinweis für eine systemische Erkrankung angesehen. Bei den vielen Patientinnen ohne axilläre Metastasen, handelte es sich bei einer standardmäßig durchgeführten Axilladissektion in gewissem Sinne um eine Art „Übertherapie“. Daraus folgte oft eine Begleitmorbidität, die sich durch Taubheitsgefühle, Schwellung, Lymphödeme oder lokale Schmerzen äußerte. Um diese Begleitmorbidität in ihrer Häufigkeit zu senken, wurde die SLNE eingeführt.

6.1.1 Sentinel-Lymphonodektomie bei sentinelnegativen Patientinnen

Bei nicht befallenem Sentinel-Lymphknoten in der SLNE wird heute im Normalfall auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet, auch wenn ein kleines Restrisiko für einen weiteren Befall von axillären Lymphknoten bestehen bleibt. In die ‚NSABP B-32‘ Studie von Krag et al., die die größte randomisierte Sentinel-Studie darstellt, wurden 5611 Frauen mit invasivem Mammakarzinom

eingeschlossen und auf das Langzeitüberleben untersucht. Dabei wurden die Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt standardmäßig nach der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung auch eine ALNE, die andere Gruppe erhielt nur eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung, wobei nur bei Befall auch die restlichen axillären Lymphknoten mit entfernt wurden. Die Studie konnte zeigen, dass die axilläre Lymphonodektomie im Falle von nicht befallenen Sentinel-Lymphknoten keinen Vorteil im Bezug auf das Langzeitüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die lokale Kontrolle hat. Bei negativen Sentinel-Lymphknoten ist die alleinige selektive Sentinel-Lymphknoten-Entfernung alleine eine ausreichende und sichere Therapiemöglichkeit für Mammakarzinom-Patientinnen mit klinisch negativen Lymphknoten (Krag et al. 2010). Auch Veronesi et al. konnten in ihrer Studie, die an einem einzigen Zentrum mit 516 Patientinnen durchgeführt wurde, bestätigen, dass eine alleinige SLNE bei Abwesenheit von Sentinel-Lymphknoten-Metastasen keine schlechteren Ergebnisse erzeugt, bezogen auf das Langzeitüberleben und das krankheitsfreie Überleben. Außerdem konnte bei Verzicht auf eine Axilladissektion eine kürzere postoperative Hospitalisierung und seltener postoperative Komplikationen beobachtet werden (Veronesi et al. 2010). Der größte Vorteil einer alleinigen SLNE gegenüber der ALNE stellt das weitaus seltener Auftreten von Begleiterscheinungen dar.

6.1.2 Sentinel-Lymphonodektomie bei sentinelpositiven Patientinnen

Nachdem die Ergebnisse der Multicenterstudie ‚ACOSOG Z0011‘ von Giuliano et al. veröffentlicht wurde, gab es kontroverse Diskussionen über die Sinnhaftigkeit einer Axilladissektion bei befallenen Sentinel-Lymphknoten. In ihre Studie waren 891 Patientinnen eingeschlossen, alle hatten ein invasives Mammakarzinom im klinischen Stadium T1 oder 2, hatten keine pathologisch palpablen Lymphknoten und besaßen ein bis zwei Sentinel-Lymphknoten mit Metastasen. Es wurde in zwei Gruppen randomisiert, wieder hatte eine Gruppe nach der SLNE zusätzlich eine Axilladissektion, bei der anderen Gruppe wurde

es bei der SLNE als einzige operative Therapie belassen. Alle Patientinnen erhielten postoperativ eine Bestrahlung der Brust, die meisten (96-97 %) auch eine systemische Chemotherapie. Ab 1999 wurden die Patientinnen eingeschlossen, das Ziel war eine Patientenzahl von 1900, und nachdem 500 Patientinnen verstorben waren, sollte das Langzeitüberleben und das krankheitsfreie Überleben in der SLNE-Gruppe der ALNE-Gruppe nicht unterlegen sein. Die Studie wurde früher abgerochen, da die Mortalitätsrate zu gering war. Bis zum Zeitpunkt des Abbruchs waren nur 94 Patientinnen gestorben und um die festgelegten Ziele zu erreichen, hätte es über weitere 20 Jahre gedauert. Im Endeffekt konnte bei den 891 eingeschlossenen Patientinnen kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben und im krankheitsfreien Überleben von 5 Jahren gefunden werden. Diese Studie ist die bisher größte Phase III-Studie über den Vergleich der Axilladisektion mit der alleinigen Sentinel-Entfernung. Trotzdem werden von Kritikern die nicht erreichten Fallzahlen bemängelt, außerdem sei das Follow-up von 6,3 Jahren nicht lang genug, um Unterschiede im Überleben festzustellen.

Trotz der Kritik hat man das Vorgehen schon aufgrund dieser Studie verändert, diese Änderungen wird man auch in den aktuellsten Leitlinien finden, sobald diese veröffentlicht werden. Durch die seltener auftretenden Komplikationen nach der alleinigen Sentinel-Lymphknoten-Entfernung bleibt den Patientinnen eine weitaus höhere Lebensqualität erhalten.

Die Mikrometastasen, die definiert kleiner als 2,0 mm sind, nehmen in letzter Zeit eine wichtige Rolle ein in der Diskussion der Axilladisektion. Durch die weit verbreitete Anwendung der Sentinelbiopsie und die selektive und dadurch genauere Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens, stieg die Inzidenz von Mikrometastasen und frühen Tumorstadien (Cronin-Fenton et al. 2007). Mehrere Studien konnten zeigen, dass das Vorkommen von Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten, im Vergleich zu metastasenfremden Sentinel-Lymphknoten, keine schlechteren Ergebnisse bezogen auf Langzeitüberleben und krankheitsfreiem Überleben lieferte. Eine Indikation für eine Chemotherapie ist deswegen nicht gegeben (Gobardhan et al. 2009). Nach Reed et al. sind, im

Gegensatz zu Mikrometastasen, isolierten Tumorzellen (< 0,2 mm) nicht mit dem Auftreten von Non-Sentinel-Metastasen und Rezidiven assoziiert, so dass bei isolierten Tumorzellen keine Axilladisektion empfohlen wird. Diese isolierten Tumorzellen werden dabei als pN0 gewertet (Reed et al. 2009). Beim Vorliegen von Mikrometastasen ist jedoch in ca. 20 % mit dem Befall weiterer Lymphknoten zu rechnen (Cserni et al. 2004), bei einer Größe > 1 mm sogar in ca. 30 % der Fälle (Viale et al. 2005). In neuesten Studien wird trotzdem häufig empfohlen, auf die Axilladisektion bei Mikrometastasen zu verzichten (Boler et al. 2012; Salhab et al. 2011), da das Risiko von Metastasen in Non-Sentinel-Lymphknoten als geringer eingestuft wird. Auch nach der letzten St. Gallen-Konsensuskonferenz wird heute bei einer Mikrometastase im Sentinel-Lymphknoten keine Axilladisektion mehr empfohlen (Goldhirsch et al. 2011). Diese Änderungen werden auch in den aktuellsten Leitlinien beschrieben sein, sobald diese veröffentlicht werden.

6.1.3 Postoperative Komplikationen

In unserem Patientenkollektiv wurden bei 130 von 763 (17,0 %) Patientinnen postoperative Komplikationen beobachtet. Bei diesen Komplikationen handelte es sich vorzugsweise um Serome und Hämatome. In selteneren Fällen konnten auch Wundinfektionen oder Abszesse beobachtet werden. Auffällig war, dass von diesen 130 Patientinnen im Verhältnis sehr viel öfter Patientinnen betroffen waren, die neben der Sentinel-Entfernung auch eine Axilladisektion bekommen hatten. Zusammenfassend kam es bei 48 von 159 Patientinnen (30,2 %), bei denen eine ALNE durchgeführt wurde, zu Komplikationen. Im Vergleich dazu traten nur bei 82 von 604 Patientinnen (13,6 %), bei denen eine selektive Sentinel-Lymphknoten-Entfernung durchgeführt wurde, Komplikationen auf. Diese Zahlen sind in ihrer Tendenz vergleichbar mit Ergebnissen in der Literatur. Lucci et al. untersuchten die Patientinnen der Multicenterstudie ‚ACOSOG Z0011‘ von Giuliano et al. auf akute postoperative Komplikationen und Langzeitkomplikationen. Akute Operationskomplikationen wie Wundinfektion, Serome und Parästhesien kamen in der ALNE Gruppe in

70 % der Fälle vor im Gegensatz dazu nur in 25 % der SLNE Gruppe (Lucci et al. 2007).

Das Lymphödem als bleibende Schädigung des Lymphdrainagesystems, das mit konsekutiver Vermehrung und Veränderung der interstitiellen Gewebsflüssigkeit einhergeht, ist nicht selten als sekundäres Lymphödem die Folge einer Operation. Neben der Tatsache eines geschwollenen Armes, können auch Funktionseinschränkungen oder chronische Schmerzen auftreten, die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. In der Studie von Lucci et al. wurde auch das Auftreten des Lymphödems zwischen den zwei oben beschriebenen Gruppen verglichen. Es konnte zwar kein signifikanter Unterschied berechnet werden, jedoch waren die Ergebnisse sehr knapp an der Grenze zur Signifikanz, das Lymphödem kam in der ALNE Gruppe häufiger vor. Diese Daten beruhen auf Messungen des Arms nach 30 Tagen, nach 6 Monaten und einem Jahr. Nach subjektiver Einschätzung der Patientinnen selbst, litten jedoch signifikant mehr Patientinnen nach ALNE an einem Lymphödem (Lucci et al. 2007). Um das Risiko eines Lymphödems abschätzen zu können, wurden Nomogramme entwickelt, die die Wahrscheinlichkeit der Entstehung in den nächsten 5 Jahren voraussagt. Die dabei beobachteten Risikofaktoren sind das Alter, der Body Mass Index, die Durchführung von Chemotherapie-Infusionen am gleichen Arm, die Anzahl der entfernten Lymphknoten-Level in der ALNE, das Bestrahlungsfeld und das postoperative Auftreten von Seromen, Infektionen und frühen Ödemen (Bevilacqua et al. 2012). In unserer Studie wurden Langzeitkomplikationen wie das Lymphödem nicht selektiv beobachtet.

6.2 Diskussion der berechneten Faktoren

In einem Review vieler älterer Studien konnten die wichtigsten Faktoren ermittelt werden, die mit dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten zusammenhängen. Dies waren die Größe der Sentinel-Metastase, die Anzahl der betroffenen Sentinel-Lymphknoten, die extrakapsuläre Ausbreitung im Sentinel-Lymphknoten, die histologische Tumorgöße und das Auftreten einer Lymphgefäßinvasion (Degnim et al. 2003). Heute sind auch weitere Faktoren in Diskussion, welche zum Teil auch in unserer Studie berechnet wurden.

Das Ziel unserer Berechnungen war es, statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den verschiedenen klinischen Parametern und Tumoreigenschaften und dem Befall von axillären Non-Sentinel-Lymphknoten zu beobachten. In diesem Falle könnte man anhand der Ausprägung dieser Faktoren das Auftreten von Non-Sentinel-Lymphknoten-Metastasen abschätzen, ohne die axillären Lymphknoten zu entfernen. Der Vorteil dabei wäre, bei geringem Risiko von Metastasen in den Non-Sentinel-Lymphknoten auf eine Axilladisektion zu verzichten, selbst wenn der Sentinel-Lymphknoten positiv ist. Das Risiko für eine mögliche Begleitmorbidität der Axilladisektion mit Lymphödem und anderen Beschwerden könnte minimiert und die Lebensqualität bestmöglich erhalten werden.

Im vorausgehenden Ergebnisteil wurden, anhand eines Kollektivs von 763 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom, einige klinische Parameter und Tumoreigenschaften erhoben und diese auf den Zusammenhang mit einem metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten untersucht. Diese klinischen Parameter und Tumoreigenschaften wurden mittels logistischer Regression und exaktem Fisher-Test auf signifikante Beziehung zueinander untersucht. Nach Adjustierung lag das angestrebte individuelle Testniveau bei 0,45 %.

6.2.1 Alter der Patientinnen

Wie das Robert Koch-Institut berichtete, erkrankten im letzten Jahr die Hälfte aller Mammakarzinom-Patientinnen vor dem 65. Lebensjahr, jede 10. Frau war dabei jünger als 45 Jahre (Robert Koch-Institut 2012). Diese Altersverteilung war in unserem Patientinnenkollektiv ähnlich: es waren knapp 65 %, die vor dem 65. Lebensjahr erkrankten, dabei waren nur ca. 6 % jünger als 45 Jahre alt. Mit dieser Altersverteilung kann von einem Kollektiv ausgegangen werden, das vergleichbar ist mit der Gesamtheit aller Patientinnen in Deutschland, die an einem Mammakarzinom erkranken. In die Auswertung kamen die Daten aller Patientinnen, die einen oder mehrere befallene Sentinel-Lymphknoten besaßen, um in diesem Kollektiv die Auswirkung des Alters auf den möglichen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten zu beobachten. Nachdem eine logistische Regression durchgeführt wurde, um auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientin Non-Sentinel-Metastasen zu untersuchen, konnte bei einem p-Wert von 46,5 % dieser nicht bestätigt werden. In eine Studie von Cserni et al. wurden in verschiedenen Institutionen 2929 Patientinnen mit einem Tumor von maximal 15 mm Größe eingeschlossen. Das durchschnittliche und auch mediane Alter der Patientinnen lag hier bei 58 Jahren, vergleichbar mit unserem Patientenkollektiv. In dieser Studie wurden mögliche signifikante Zusammenhänge verschiedener Parameter mit dem Sentinel-Befall und dem Non-Sentinel-Befall untersucht. Neben dem Alter waren es auch die Tumorgröße, die Fokalität und der Malignitätsgrad, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem Befall von Sentinel-Lymphknoten aufwiesen. Dieser konnte jedoch, zumindest beim Alter, im Bezug zum Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten nicht gezeigt werden (Cserni et al. 2007). Auch Arisio et al. konnten einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Befall von Lymphknoten zeigen, jedoch handelte es sich wieder um Tumore, die kleiner als 1 cm waren, außerdem wurde nicht zwischen axillären Sentinel- und Non-Sentinel-Lymphknoten unterschieden. Bei Patientinnen unter 51 Jahren war das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei einem T1a Tumor siebenmal höher als bei älteren Patientinnen (Arisio et al.

2000). In der Meta-Analyse von Van la Parra et al. wurde das Alter als klinisch nicht relevant eingeschätzt in der Frage nach prädiktiven Faktoren für Non-Sentinel-Lymphknoten. Dabei wurden 46 Studien betrachtet, die diese Thematik untersuchten. Es konnte kein signifikanter Unterschied bei Frauen über und unter 50 Jahren gezeigt werden (Van la Parra et al. 2011). Jedoch beschreiben vergangene Studien, dass ältere Patientinnen mit kleinen Tumoren eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, dass lediglich eine Sentinelbiopsie durchgeführt wird, auch wenn dieser Sentinel-Lymphknoten befallen ist. Diese Tatsache könnte auch durch die Entwicklung der Nomogramme beeinflusst sein, die anhand von verschiedenen Faktoren abschätzen sollen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Metastasen beim Vorliegen von befallenen Sentinel-Lymphknoten ist (Bilimoria et al. 2009). Letztendlich kann weder in der Literatur noch in unserer Studie gezeigt werden, dass das Alter ein unabhängiger Risikofaktor ist, um die Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Metastasen vorauszusagen.

6.2.2 Histologische Größe des Primärtumors

Im vorliegenden Patientenkollektiv unserer Studie konnte bei einem p-Wert von 31,0 % kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und dem Auftreten von Non-Sentinel-Metastasen ermittelt werden. Bei Beobachtung der durchschnittlichen Tumorgöße in den verschiedenen Gruppen ist jedoch eine leichte Tendenz zu sehen, anhand der ein Zusammenhang vermutet werden kann. Im Gesamtkollektiv lag die durchschnittliche Größe des Primärtumors bei 1,93 cm, bei den Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten bei 2,31 cm und bei den Patientinnen, die weiterhin befallene Non-Sentinel-Lymphknoten besaßen, lag die durchschnittliche Tumorgöße bei 2,47 cm. Jedoch kann durch diese Tendenz keine eindeutige Aussage gemacht werden, dass größere Tumoren eher zu Non-Sentinel-Lymphknoten-Metastasen neigen, eventuell hätte eine größere Anzahl an Daten einen signifikanten Zusammenhang ergeben. Die Einteilung der Tumorstadien in T1 bis T4 berücksichtigt fast ausschließlich die

Tumorgröße, wobei nur T1 und T2 die Indikation für ein Sentinelverfahren darstellen. Dies beinhaltet Mammakarzinome mit einer Größe von maximal 5 cm im größten Durchmesser. Allgemein wird das TNM-System angewendet, um die Aggressivität eines Tumors abzuschätzen. Diese Aggressivität ist meist auch aus der Größe des Tumors ableitbar. Dass die Tumorgröße auch einen Einfluss auf das Auftreten von Metastasen in Non-Sentinel-Lymphknoten hat, zeigt auch die Entwicklung verschiedener Nomogramme. Diese Nomogramme sollen anhand von verschiedenen Faktoren das Risiko von Non-Sentinel-Metastasen abschätzen. Die Nomogramme mit den besten Ergebnissen sind das ‚Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram‘ und das ‚Stanford nomogram‘. Bei beiden Nomogrammen, wovon das ‚MSKCC nomogram‘ den höheren positiven prädiktiven Wert von 90,9 % erreichte, ist die histologische Tumorgröße einer der Faktoren. Im ‚MSKCC nomogram‘ als einer von acht, im ‚Stanford nomogram‘ sogar einer von nur drei Faktoren. Das ‚Stanford nomogram‘ erreichte einen positiven prädiktiven Wert von 61,8 % (Hessman et al. 2011). In Abbildung 14 ist beispielhaft die graphische Anleitung für das ‚MSKCC nomogram‘ dargestellt. Diese Version beinhaltet 11 Reihen. Die erste Reihe (‚POINTS‘) stellt die Punktzahl dar, die für die verschiedenen Faktoren vergeben wird. In Reihe 2 bis 9 sind die verschiedenen Variablen aufgelistet, die in die Berechnung mit einfließen. Bei jeder Variablen wird von der jeweiligen Ausprägung aus eine vertikale Linie gezogen bis in Reihe 1. Hier können dann die Punkte abgelesen werden, die für diese Ausprägung vergeben werden. Beispielsweise gibt es für eine histologische Tumorgröße von 1,0 cm 10 Punkte (vgl. mit ‚PATHSIZE‘). Die Summe aller Punkte kann dann in Reihe 10 (‚Total Points‘) markiert werden. Wiederum wird eine vertikale Linie bis in Reihe 11 gezogen, hier kann die Wahrscheinlichkeit für Metastasen in den Non-Sentinel-Lymphknoten abgelesen werden (‚Predicted Probability of + Non-SLN‘). Eine Aussage über das weitere Vorgehen macht dieses Nomogramm nicht, es kann lediglich eine annähernde Wahrscheinlichkeit bestimmt werden. Wie hoch diese sein sollte, damit eine ALNE angeschlossen wird, muss individuell vom behandelnden Arzt entschieden werden.

Mittlerweile ist dieses ‚MSKCC nomogram‘ auch im Internet verfügbar (www.mskcc.org/nomograms). Auf dieser Homepage des MSKCC müssen die Ausprägungen der verschiedenen Parameter eingegeben werden, automatisch wird die Wahrscheinlichkeit des Befalls weiterer axillärer Metastasen berechnet.

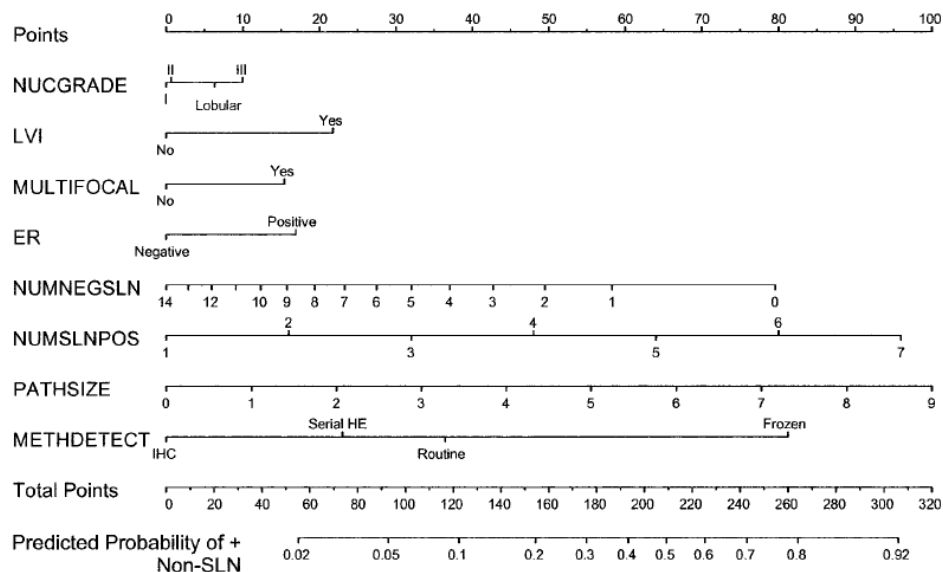


FIG. 1. Nomogram to predict likelihood of additional, non-sentinel lymph node (non-SLN) metastases in a patient with a positive SLN. NUCGRADE, tumor type and nuclear grade (ductal, nuclear grade I; ductal, nuclear grade II; ductal, nuclear grade III; lobular); LVI, lymphovascular invasion; MULTIFOCAL, multifocality of primary tumor; ER, estrogen-receptor status; NUMNEGSLN, number of negative SLNs; NUMSLNPOS, number of positive SLNs; PATHSIZE, pathological size, defined in centimeters; and METHDETECT, method of detection of SLN metastases (frozen, routine H&E, serial HE, IHC). The first row (POINTS) is the point assignment for each variable. Rows 2–9 represent the variables included in the model. For an individual patient, each variable is assigned a point value (uppermost scale, POINTS) based on the histopathological characteristics. A vertical line is made between the appropriate variable value and the POINTS line. The assigned points for all eight variables are summed, and the total is found in row 10 (TOTAL POINTS). Once the total is located, a vertical line is made between TOTAL POINTS and the final row, Row 11 (Predicted Probability of +non-SLN).

Abb. 14: Graphische Darstellung des 'Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram' (aus Van Zee et al., 2003)

Eine Studie, in die 361 koreanische Patientinnen mit T1 oder T2-Tumor eingeschlossen wurden, wurde auf Zusammenhänge zwischen verschiedenen Tumorparametern und dem Befall von axillären Lymphknoten untersucht. Dabei wurde jedoch nicht zwischen axillären Sentinel- und Non-Sentinel-Lymphknoten unterschieden. Neben der Lymphgefäßinvasion von Tumorzellen, der Triple-Negativität eines Tumors (ER/PR-, Her2/neu-) und dem Tastbefund bei Diagnosestellung, hatte die histologische Tumorgröße den größten Vorhersagewert für axilläre Metastasen (Lee et al. 2010). Auch Arisio et al.

konnten in Ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Tumorgröße größer als 1,0 cm und axillären Lymphknotenmetastasen zeigen (Arisio et al. 2000). Jedoch wurde in einer Studie von Mustać et al. zwar ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Tumors und dem Sentinel-Status beschrieben, zum Non-Sentinel-Status konnte hingegen keine Aussage über einen signifikanten Zusammenhang gemacht werden (Mustać et al. 2010). Unsere Ergebnisse scheinen die Studienlage zu bestätigen.

6.2.3 Menopausenstatus

In unserem Gesamtkollektiv kam der Menopausenstatus „perimenopausal“ nur in 5,6 % der Fälle vor, auch im Studienkollektiv der Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten war er sehr selten. Dieser Menopausenstatus beschreibt einen Status, der nicht eindeutig prä- oder postmenopausal zuzuordnen ist. Sie ist die Zeit des Klimakteriums, die ein bis zwei Jahre vor und nach der eigentlichen Menopause liegt und als eigentlicher „Wechsel“ gilt. Da die Menopause selbst erst nachträglich mit Sicherheit angegeben werden kann (keine weitere Menstruation für ein Jahr nach der letzten Blutung), ist die Perimenopause nur durch in dieser Zeit verstärkte körperliche und psychische Probleme der Frau zu bestimmen. Im Endeffekt wurden trotz der ungenauen Definition des perimenopausalen Status alle drei Ausprägungen des Menopausenstatus auf signifikanten Zusammenhang zum Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten untersucht. Es flossen die Daten von allen 159 Patientinnen ein. Nach Durchführung eines exakten Fisher-Tests konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer der Ausprägungen des Menopausenstatus und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten berechnet werden (p-Wert= 33,9 %).

Unklar ist, ob das Alter bei Eintritt der Menopause prognostisch von Bedeutung ist. Manche Autoren haben berichtet, dass postmenopausale Patientinnen häufiger Tumoren mit nachweisbaren Steroidhormonrezeptoren aufweisen als prämenopausale Patientinnen und damit eine günstigere Prognose haben

könnten. In anderen Studien an großen Patientenkollektiven konnte jedoch gezeigt werden, dass die Hormonrezeptoren zwar mit ansteigendem Alter häufiger positiv sind, ohne aber mit dem Menopausenstatus zu korrelieren (Clark et al. 1984). Dong et al. versuchten in ihrer relativ aktuellen Studie, bei Patientinnen mit invasivem duktalem Mammakarzinom und unterschiedlichem Menopausenstatus, den Zusammenhang zwischen dem Expressionsmuster des Östrogenrezeptors und des Her2/neu-Faktors und dem Befall von axillären Lymphknoten zu untersuchen. Bei der Expression des Östrogenrezeptors konnte keine Korrelation mit dem Menopausenstatus oder mit Lymphknotenmetastasen gefunden werden. Lediglich die Her2/neu-Überexpression korrelierte mit dem Menopausenstatus (Dong et al. 2011).

In den gängigen Studien wurde der Menopausenstatus nicht als eigenständiger Risiko- bzw. Prognosefaktor für den Befall von axillären Lymphknoten angesehen. Weder wurde auf Korrelation mit dem Befall von Sentinel-Lymphknoten noch mit dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten bei positiven Sentinel-Lymphknoten untersucht. Daraus folgt die Annahme, dass es sich beim Menopausenstatus um keinen signifikanten Faktor handelt, der das Risiko zusätzlicher Non-Sentinel-Metastasen voraussagen kann. Zu diesem Ergebnis kamen wir auch in unseren Berechnungen, sodass der Menopausenstatus zwar mit anderen Faktoren, wie dem Alter und dem Hormonrezeptorstatus, korrelieren kann, er aber nicht als unabhängiger Risikofaktor für axilläre Non-Sentinel-Metastasen gilt.

6.2.4 Malignitätsgrad (Grading)

Als Maß für den Differenzierungsgrad des Tumors wird das Grading in zwei verschiedenen Ausführungen angegeben: Entweder als zytologisches „Nuclear grading“, das die Form und Struktur der Kerne beschreibt, oder als histologisches Grading, das das Wachstumsmuster und die zytologischen Charakteristika berücksichtigt. In unserem Fall wurde das Grading als histologisches Grading aus dem Präparat bestimmt. Das histologische Grading

von Mammakarzinomen korreliert mit der Prognose, allerdings hängt seine Wertigkeit auch von der Erfahrung des Untersuchers und von dem Beurteilungssystem ab. In unserem Gesamtkollektiv besaßen 70,2 % aller Patientinnen einen mäßig differenzierten Tumor, eines Gradings G2 entsprechend. Bei den Patientinnen mit befallenem Sentinel-Lymphknoten betraf dies sogar 88,1 %. In unseren Berechnungen konnte bei einem p-Wert von 12,2 % kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad und der metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten gezeigt werden. Cserni et al. konnten in ihrer Studie mit 2929 eingeschlossenen Patientinnen sowohl einen Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad und Sentinel-Metastasen als auch dem Malignitätsgrad und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten nachweisen. Dabei wurden nur Patientinnen eingeschlossen, deren Karzinom maximal 15 mm groß war (Cserni et al. 2007). Dieser Zusammenhang konnte auch in einigen kleineren Studien in den letzten Jahren gezeigt werden (Mustać et al. 2010). Im ‚MSKCC nomogram‘ spielt der Malignitätsgrad ebenso eine Rolle um die Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Metastasen abzuschätzen, obwohl er in der bewertenden Meta-Analyse als klinisch irrelevant gewertet wurde, um als Einzelfaktor eine Wahrscheinlichkeit vorauszusagen (Van la Parra et al. 2011). Es liegen in den vergangenen Studien somit sehr widersprüchliche Ergebnisse vor, sodass weitere Untersuchungen nötig sind. In unserem Patientenkollektiv kann der Malignitätsgrad jedoch nicht als unabhängiger Einzelfaktor zur Abschätzung eines Non-Sentinel-Befalls gewertet werden.

6.2.5 Hormonrezeptorstatus des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptors (PR) und Her2/neu-Status

Weder beim Östrogen- und Progesteronrezeptor noch beim Her2/neu-Status konnte in unserem Patientenkollektiv ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung dieser Parameter und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten gezeigt werden. Die berechneten p-Werte lagen beim Östrogenrezeptor bei 51,6 %, beim Progesteronrezeptor bei 79,9 %

und beim Her2/neu-Status bei 59,4 %. Es wurden hierbei keine Kombinationen dieser Parameter berücksichtigt, wie zum Beispiel die Triple-Negativität (ER-, PR- und Her2/neu-). Als neuerer Prognosefaktor wurde der Her2/neu-Status noch nicht im gesamten Beobachtungszeitraum standardmäßig bestimmt, weshalb in dieser Berechnung weniger Fälle beobachtet werden konnten. Obwohl in unserer Studie kein statistischer Zusammenhang berechnet werden konnte, spricht die Literatur diesen Faktoren einen Vorhersagewert im Bezug auf axilläre Metastasen zu. Lee et al. konnten einen Zusammenhang zwischen einem triple-negativen Tumor und der Inzidenz von axillären Lymphknotenmetastasen feststellen. Dieser Zusammenhang war bei diesen Berechnungen unabhängig von der Tumorgöße. In dieser Studie wurde jedoch nicht zwischen Sentinel- und Non-Sentinel-Lymphknoten unterschieden (Lee et al. 2010). Trotzdem könnte die Vermutung angestellt werden, dass diese Ergebnisse auch für Non-Sentinel-Lymphknoten in ähnlicher Weise gelten. Auch im schon beschriebenen ‚MSKCC nomogram‘ stellt der Östrogenrezeptor einen der acht Einflussfaktoren für die Risikoberechnung von Non-Sentinel-Metastasen dar (Van Zee et al. 2003). Obwohl bei Rezeptornegativität von einer schlechteren Prognose ausgegangen wird, auch weil keine Tamoxifenbehandlung in Frage kommt, konnte jedoch bisher kein statistischer Zusammenhang zu axillären Metastasen gezeigt werden. Arisio et al. werteten Daten von 1074 Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Stadium T1 aus, weder bei den Hormonrezeptoren noch bei Her2/neu-Status konnte ein Zusammenhang zu nodaler Beteiligung nachgewiesen werden. Im Vordergrund standen hier unter anderem die Tumorgöße, die Gefäßinvasion und das Alter der Patientin (Arisio et al. 2000).

6.2.6 Fokalität des Tumors

In der Literatur werden die Begriffe „multifokal“ und „multizentrisch“ uneinheitlich verwendet. Definitionsgemäß werden Mammakarzinome als multifokal bezeichnet, wenn im gleichen Quadranten primär zwei oder mehrere Tumoren auftreten, während die Multizentrität das gleichzeitige Vorkommen von zwei

oder mehreren Tumoren in verschiedenen Quadranten oder Segmenten der Brust definiert. Andere Unterscheidungen zwischen diesen beiden Fokalitätsgraden basieren auf dem Mindestabstand zwischen den beiden Tumoren. Die Bedeutung der Multifokalität und –zentrität ist wichtiger geworden, nachdem organerhaltende Operationen (Lobektomie, Segment- bzw. Quadrantenresektionen) in den Vordergrund gerückt sind. In unserem Patientenkollektiv handelte es sich bei 88,9 % aller Patientinnen im Gesamtkollektiv um einen unifokalen Tumor. In der Gruppe der sentinelpositiven Patientinnen betraf dies immer noch 78,6 % der Frauen. In unserem Patientenkollektiv konnte durch statistische Tests bei einem p-Wert von 29,4 % kein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Ausprägungen der Fokalität und dem Auftreten von axillären Non-Sentinel-Metastasen gezeigt werden. Allgemein neigen jedoch multifokale und multizentrische Tumoren eher zu Lymphknotenmetastasen als unifokale Tumoren. Andea et al. wollten in ihrer Studie prüfen, ob dies an der größeren Tumorlast liegt oder ob multifokale/-zentrische Tumoren ein anderes biologisches Verhalten haben. Dieses veränderte biologische Verhalten, das eine verstärkte Neigung zu metastatischen Absiedelungen bei kleinerem Tumolvolumen zeigt, konnten sie belegen. Außerdem wird das Risiko bei diesen Tumoren oft unterschätzt, da die Einteilung in die TNM-Stadien ausschließlich nach dem Durchmesser des größten Tumors erfolgt, ohne die anderen Tumorteile zu beachten (Andea et al. 2004). In den meisten Studien konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Multifokalität/-zentrität als Einzelfaktor und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten gezeigt werden. Eine Ausnahme stellt die Studie von Ponzzone et al. dar, die eben diesen Zusammenhang in ihrem Patientenkollektiv zeigen konnten (Ponzzone et al. 2007). Auch in den entwickelten Nomogrammen zur Abschätzung des Auftretens von Non-Sentinel-Metastasen spielt die Multifokalität nur in zwei Nomogrammen (u.a. dem 'MSKCC nomogram') eine Rolle, ohne dabei als einzelner Faktor signifikant zu sein (Van la Parra et al. 2011). Auf diesem Gebiet sind jedoch noch weitere Studien nötig, um die

Wertigkeit eines multifokalen oder multizentrischen Tumors einschätzen zu können. Auch die Einteilung in das TNM-System sollte dabei überdacht werden.

6.2.7 Lymphangiosis carcinomatosa

Die Berechnungen zum Zusammenhang zwischen dem Lymphgefäßeinbruch des Tumors und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten konnte bei Betrachtung der Gesamthypothese und bei Einhaltung des globalen Alphaniveaus von $\alpha = 0,45\%$ mit einem p-Wert von $1,8\%$ nicht als signifikant geltend gemacht werden. Hätte man jedoch die Lymphangiosis carcinomatosa als Einzelfaktor auf dasselbe Kollektiv getestet, wäre es zu einem signifikanten Ergebnis gekommen, da der p-Wert kleiner als 5% ist. Bei Einzelbetrachtung dieses Faktors kann ein Zusammenhang zum Non-Sentinel-Befall zumindest vermutet werden, sodass man in einem größeren Patientenkollektiv möglicherweise ein signifikantes Ergebnis erhalten hätte. Die erwarteten Häufigkeiten in Tabelle 23 zeigen die Häufigkeiten an, die vorliegen würden, wenn absolut kein Zusammenhang bestehen würde. So kann bei Bedarf die Richtung dieses Zusammenhangs bestimmt werden: Bei Einzeltestung der Lymphangiosis carcinomatosa hätte man einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung L1 und dem metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten erhalten, nach α -Adjustierung kann dieser Zusammenhang jedoch nur vermutet werden.

Die Invasion von Tumorzellen in die umliegenden Lymphgefäße ist eine Voraussetzung für einen metastatischen Befall von Lymphknoten, da diese nur über die Lymphgefäße erreicht werden können. Jedem Lymphknotenbefall geht aus diesem Grund eine Lymphgefäßinvasion voraus. Trotzdem ist die Lymphgefäßinvasion im histologischen Präparat nicht immer sichtbar, da sie von kleinster Ausdehnung sein kann. Selbst wenn bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen, wird nicht immer eine Lymphgefäßinvasion beobachtet. Um diese Invasion in einem der histologischen Schnitte zu sehen, muss es sich entweder um eine extensive Invasion handeln oder sie liegt

zufälligerweise genau in der Ebene des Schnittes (Cserni et al. 2007). Dies mag auch ein Grund dafür sein, dass in unserem Kollektiv die Daten über den Lymphgefäßeinbruch von 262 Patientinnen fehlen, bzw. die Aussagen darüber nicht eindeutig gemacht wurden. In Abbildung 12 sind die fehlenden Bestimmungen nach Jahreszahlen aufgetragen, wobei keine eindeutige Tendenz bezogen auf die Zeit sichtbar ist. Dies ist anders bei der Bestimmung des Her2/neu-Status, der in den früheren Jahren der Untersuchung seltener bestimmt wurde. Die Lymphgefäßinvasion wird nicht erst seit neuem als Prognosefaktor gehandhabt und wurde deshalb auch in den frühen Jahren der Untersuchung schon bestimmt, die fehlenden Daten könnten eher auf die oben genannten Gründe zurückzuführen sein. Eventuell wurde manchmal auf eine Angabe verzichtet, falls es sich nicht um eindeutige Ergebnisse handelte. In den meisten Studien, die die Wahrscheinlichkeit eines Befalls von Non-Sentinel-Lymphknoten untersucht, spielt die Lymphgefäßinvasion eine wichtige Rolle. In einem Review vieler älterer Studien von Degnim et al. gilt sie als einer der wichtigsten Faktoren für den Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten (Degnim et al. 2003). Neuere Studien, die zwar einen signifikanten Zusammenhang zum Befall von Sentinel-Lymphknoten zeigen und die Lymphgefäßinvasion gleichzeitig als einen der wichtigsten Parameter darstellen, um eine Aussage über diesen Sentinelstatus zu machen, können jedoch keinen direkten Zusammenhang zum Befall von Non-Sentinel-Befall zeigen (Mustać et al. 2010). Auch die Lymphgefäßinvasion stellt einen der acht Faktoren im ‚MSKCC nomogram‘ dar, der in Kombination mit den anderen Faktoren einen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten voraussagen soll (Van Zee et al. 2003). In mehreren Studien wurde dieses Nomogramm als hilfreich eingestuft (Lambert et al. 2006; Ponzzone et al. 2007; Smidt et al. 2005), obwohl das Risiko bei einzelnen Patienten unterschätzt wurde (Kocsis et al. 2004).

6.2.8 Tumorhistologie

Die Erscheinungsformen und Verhaltensweisen des Mammakarzinoms sind extrem vielfältig, weswegen eine sehr differenzierte Klassifikation entwickelt wurde, um eine histomorphologische Systematik zu erhalten. Allerdings korreliert diese Systematik nur zum Teil mit biologischen oder klinischen Eigenschaften. In der Nomenklatur der WHO aus dem Jahre 1981 wird zwischen nichtinvasiven und invasiven Karzinomen unterschieden, es werden ferner der Entstehungsort sowie spezielle Differenzierungsformen mit entsprechender Prognose berücksichtigt. In Abbildung 15 ist diese Klassifikation dargestellt.

Nichtinvasive Veränderungen
Intraduktale Karzinome (CDIS) mit solider, komedoartiger, papillärer, kribriformer Differenzierung
Carcinoma lobulare in situ (CLIS)
Invasive Veränderungen
Invasive duktale Karzinome mit vornehmlich intraduktaler Komponente
Invasive duktale Karzinome (ohne spezielle Differenzierung, auch NOS = not otherwise specified)
Invasive lobuläre Karzinome
Invasive duktale Karzinome mit spezieller Differenzierung
- muzinös
- medullär
- papillär
- tubulär
- adenoid-zystisch
- sekretorisch
- apokrin
- Karzinome mit Metaplasie
Morbus Paget (= „Paget’s disease of the nipple“)

Abb. 15: Histologische Klassifikation von Mammakarzinomen nach der WHO (Logan 1975)

Die duktal-invasiven Karzinomtypen sind unter den Mammakarzinomen am häufigsten vertreten. Es handelt sich um eine recht heterogene

Karzinomgruppe, die in begrenztem Ausmaß auch Anteile anderer Karzinomtypen (tubulär, medullär, papillär etc.) enthalten kann. In unserem Patientenkollektiv handelte es sich bei 75,5 % aller Patientinnen um ein duktales Mammakarzinom. Die zweithäufigste Form des Mammakarzinoms, die invasiv-lobuläre Form, kam in 18,1 % aller Patientinnen vor. Alle anderen histologischen Formen waren weitaus seltener. Dies beinhaltet die muzinösen, duktulo-lobulären und sonstigen Formen. Letztendlich flossen die Daten von 158 Patientinnen ein, dabei konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer dieser histologischen Formen und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten berechnet werden, die Auswertung ergab einen p-Wert von 15,7 %. Obwohl die Tumorhistologie einer der Faktoren des ‚MSKCC nomogram‘ zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Metastasen darstellt (siehe Kapitel 6.2.2), konnte auch in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Typ als Einzelfaktor und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten gezeigt werden. Bei diesem Nomogramm wird zwischen den Ausprägungsgraden ‚duktal Grad I‘, ‚duktal Grad II‘, ‚duktal Grad III‘ und ‚lobulär‘ unterschieden, wobei dem Typ ‚duktal Grad III‘ das höchste Risiko zugesprochen wird (vgl. Abbildung 14) (Van Zee et al. 2003). Außer dem ‚MSKCC nomogram‘, gibt es unter den vielen entwickelten Nomogrammen nur sehr wenige, die den Tumortyp berücksichtigen. Ein zweites Nomogramm ist das ‚MOU nomogram‘, das selbst auf Grundlage des ‚MSKCC nomogram‘ und des ‚Stanford nomogram‘ in Tschechien entwickelt wurde. Dabei werden sieben weitere Faktoren berücksichtigt (Coufal et al. 2009). Auch in den meisten anderen Studien ist es ähnlich: Cserni et al. konnten in ihrer Arbeit nicht zeigen, dass der histologische Typ ein unabhängiger Parameter ist, der die Wahrscheinlichkeit eines Sentinel-Befalls voraussagen kann. Hierbei wurden die Berechnungen, wie auch in unserer Arbeit, nur auf die häufigsten Tumorhistologien beschränkt, alle seltenen Formen wurden als ‚andere‘ bezeichnet und stellten eine gemeinsame Gruppe dar (Cserni et al. 2007). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 untersuchte 56 gängige Studien über Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Metastasen voraussagen sollen. Der Tumortyp spielte dabei nur

eine untergeordnete Rolle und wurde letztendlich nicht als voraussagender unabhängiger Faktor identifiziert (Van la Parra et al. 2011). Wie auch in unserer Arbeit gezeigt, wird der histologische Tumortyp in der Literatur nicht als einer der wichtigen Faktoren gehandhabt und wird daher auch nur in sehr wenigen Arbeiten in den Berechnungen berücksichtigt.

6.2.9 Tumorlokalisierung in der Brust

Am häufigsten (48 %) ist das Mammakarzinom im oberen-äußeren Quadranten der Brust lokalisiert, der auch das größte Brustvolumen enthält. Gefolgt ist diese Lokalisation vom oberen-inneren, unteren-äußeren und zentralen Quadranten mit annähernd gleicher Häufigkeit (11-17 %). Am seltensten treten Mammakarzinome im inneren-unteren Quadranten auf (6 %). Im höheren Lebensalter nimmt jedoch die Inzidenz zentralsitzender Mammakarzinome zu (Bastert 2003). Wie in der Literatur beschrieben, ist auch in unserem Gesamtkollektiv aller Patientinnen der obere-äußere Quadrant mit 45,3 % die häufigste Lokalisation. Es wurden weiterhin sechs andere Lokalisationen berücksichtigt, wobei neben den fünf Hauptlokalisationen auch der Übergang zwischen zwei Quadranten und der Befall mehrerer Quadranten für die Auswertung relevant waren. Nach Durchführung des exakten Fisher-Tests konnte bei einem p-Wert von 25,3 % kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten gezeigt werden. In der Literatur wurde die Lokalisation nicht sehr häufig als Risikofaktor für Non-Sentinel-Metastasen angesehen und deswegen auch selten auf signifikante Zusammenhänge untersucht. In der oben schon erwähnten Meta-Analyse von Van la Parra et al. wurde der Faktor ‚Lokalisation des Tumors‘ in diesem Kontext als ‚klinisch nicht relevant‘ bezeichnet. Die Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Metastasen wurde in den Berechnungen in diesem Patientenkollektiv bei einem Tumor im oberen-äußeren Quadranten mit 45 % angegeben, alle anderen Lokalisationen zusammen ergaben eine Wahrscheinlichkeit von 42 %. Dieser geringe Unterschied ist als nicht signifikant zu betrachten (Van la Parra et al. 2011).

6.2.10 Schlussfolgerung und Ausblick

Aufgrund unserer Daten konnte nicht gezeigt werden, dass anhand von klinischen Parametern oder Tumoreigenschaften die Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Metastasen abzuschätzen ist. Lediglich das Auftreten einer Lymphangiosis carcinomatosa lässt einen Zusammenhang zum Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten vermuten, dieser müsste jedoch in weiteren Studien erst noch bestätigt werden. Auch die Literatur kann keine eindeutigen Hinweise und Angaben zur Vorgehensweise geben, um eine sichere Abschätzung des Lymphknotenstatus der Non-Sentinel-Lymphknoten zu erhalten. Überwiegend wurden in den Studien relativ kleine Patientenkollektive untersucht, wobei sich die untersuchten Risikofaktoren meist überschneiden. In verschiedenen Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Risikofaktoren und dem Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten berechnet werden, diese Ergebnisse waren jedoch keineswegs einheitlich. In unserem Patientenkollektiv konnte bei keinem der untersuchten Faktoren ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden, sodass wir, von unserem Kollektiv ausgehend, weiterhin zu einer axillären Lymphonodektomie raten müssen, falls ein Sentinel-Lymphknoten befallen ist. Natürlich muss bei jeder einzelnen Patientin das Risiko der axillären Lymphonodektomie gegen das Risiko von Non-Sentinel-Metastasen aufgewogen werden. Im Falle von hohem Alter oder schwerer Begleitmorbidität sollte stets die Auswirkung von möglichen Non-Sentinel-Metastasen abgeschätzt werden. Gelegentlich haben diese Metastasen keine klinische Relevanz, da die Metastasen nicht als die wichtigsten lebenslimitierenden Faktoren angesehen werden. Bei diesen Patientinnen kann eine alleinige Sentinel-Lymphknoten-Entfernung in Betracht gezogen werden, auch wenn dieser Sentinel-Lymphknoten befallen ist. Cserni et al. kam in seiner Untersuchung von 2929 Patientinnen mit einem Mammakarzinom von maximal 15 mm Größe zu dem Entschluss, dass bei befallenen Sentinel-Lymphknoten generell die Durchführung einer axillären Lymphonodektomie empfohlen werden sollte. Hierbei wurden die Patientinnen an 14 teilnehmenden Institutionen in diese Studie eingeschlossen. Lediglich bei sehr kleinen

Tumoren von 2-4 mm könnte über einen Verzicht auf die weitere axilläre Behandlung nachgedacht werden. Bei einem DCIS oder isolierten Tumorzellen kann auf eine weitere Therapie verzichtet werden. Das Ziel ist jedoch, bei jedem Patienten das individuelle Risiko und den potenziellen Nutzen einer axillären Lymphonodektomie abzuschätzen, da das Risiko von Non-Sentinel-Metastasen in bestimmten Situationen akzeptabel sein kann (Cserni et al. 2007).

Ein weiterer Faktor, dem ein wichtiger Voraussagewert für den metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten zugesprochen wird, ist die Größe der Metastase im Sentinel-Lymphknoten. In unserer Studie wurde diese nicht beachtet, auch weil in den Pathologieberichten der meisten Patientinnen keine genaue Angabe über diese Größe gemacht wurde. Auch das Verhältnis von befallenen und nicht befallenen Sentinel-Lymphknoten wird in letzter Zeit häufig als Prognosefaktor für Non-Sentinel-Metastasen genannt. Van la Parra et al. berichten nach Durchführung ihrer Meta-Analyse über Risikofaktoren für Non-Sentinel-Metastasen: Sie raten, die folgenden Faktoren bei jeder Mammakarzinom-Patientin zu erfassen und ein Modell oder weiteres Nomogramm zu entwickeln. Die betroffenen Faktoren sind die Größe der Metastase ($> 2\text{mm}$), die extrakapsuläre Ausbreitung im Sn, die Anzahl der negativen Sn (≤ 1), die Anzahl der positiven Sn (> 1), das Verhältnis von befallenen und nicht befallenen Sn ($> 50\%$), die Tumorgöße ($> 2\text{cm}$) und die Lymphgefäßinvasion des Tumors (Van la Parra et al. 2011).

6.3 Zeitpunkt der Sentinelbiopsie

Eine Frage, die in der letzten Zeit neu aufgeworfen wurde, betrifft den Zeitpunkt der Sentinelbiopsie. Es besteht die Möglichkeit, sie vor oder nach der adjuvanten Therapie durchzuführen. Der Vorteil einer neoadjuvanten oder primär genannten Therapie, also vor einer operativen Behandlung, ist die Möglichkeit eines ‚Downstaging‘ des Tumors. Eventuell könnte durch eine präoperative Chemotherapie auf eine komplette axilläre Lymphonodektomie

verzichtet werden und die dadurch begleitende Morbidität durch diese verhindert werden. Auch kann manchmal die Tumorgröße verkleinert werden, damit ein brusterhaltendes Vorgehen möglich wird. Andererseits steigt aber gleichzeitig das Risiko von falsch-negativen Sentinel-Lymphknoten. Diese Falsch-negativ-Rate erreichte in neueren Studien bis zu 22 % (Brown et al. 2010; Schwartz et al. 2010). Um den optimalen Zeitpunkt einer Sentinelbiopsie zu ermitteln, müssen noch mehr Daten gesammelt werden. Außerdem sollte auch in Langzeitstudien die Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven untersucht werden.

6.4 Die Axilladisektion aus onkologischer Sicht

Der axilläre Lymphknotenstatus wird als wichtigster prognostischer Faktor des invasiven Mammakarzinoms angesehen (Clark et al. 1989). Diese Wichtigkeit der regionären Lymphknoten war bereits im 19. Jahrhundert bekannt. William Halsted beschrieb, dass bei seiner Operationsmethode der radikalen Mastektomie und Lymphadenektomie, postoperativ 75 % seiner Patientinnen lokoregionär rezidivfrei blieben (Halsted 1894). Aufgrund biologischer Marker konnte, auch in der vorliegenden Studie, jedoch kein genügend aussagekräftiges Muster gefunden werden, das die axilläre Metastasierung voraussagen kann.

Die Axilladisektion beim Mammakarzinom dient heute in erster Linie dem Staging, wobei sie weitgehend durch die Sentinelbiopsie ersetzt wurde. In aktueller Diskussion scheint die Frage, ob axilläre Metastasen, die nicht entfernt werden, einen Nachteil mit sich bringen. Immer mehr Studien zeigen, dass im Körper verbliebene axilläre Metastasen weder häufiger zu axillären Rezidiven neigen, noch ein kürzeres Langzeitüberleben verursachen (Gerber et al. 2011). Diese Metastasen sind sensibel gegenüber einer systemischen Therapie und liegen außerdem auch innerhalb des Strahlenfeldes bei der postoperativen Radiatio. Folglich ist die Axilladisektion in diesem Falle zur lokalen Kontrolle nicht nötig (Ho et al. 2011). Hier wird die Frage aufgeworfen, ob die

Axilladisektion auch bei befallenen Sentinel-Lymphknoten aus onkologischer Sicht Sinn macht. Eine systemische Therapie wäre schon wegen dem befallenen Sentinel-Lymphknoten indiziert. Endgültige Ergebnisse, die zu einer Änderung des Vorgehens bei Metastasen im Sentinel-Lymphknoten führen, gibt es jedoch noch nicht. Hier müssen noch eindeutigere Studienergebnisse abgewartet werden.

7. Zusammenfassung

Durch die Einführung der Sentinelbiopsie in der Diagnostik des Mammakarzinoms konnte die Lebensqualität von betroffenen Patientinnen erheblich verbessert werden. Bisher wurde bei einem invasiven Mammakarzinom neben der Tumorentfernung vorsorglich auch eine konventionelle Axilladisektion durchgeführt. Heute wird bei nicht befallenen Sentinel-Lymphknoten auf diese komplette axilläre Lymphonodektomie verzichtet, um das Ausmaß an Komplikationen der sehr invasiven Operationsmethode zu minimieren. Typische Komplikationen dieser radikalen Lymphknotenentfernung in der Axilla sind Schulterdysfunktionen mit Bewegungseinschränkungen und Kraftminderung, Schmerzen durch die Verletzung von motorischen Nerven, Sensibilitätsstörungen und das Risiko Arm- und Brustlymphödeme zu entwickeln. Außerdem sind auch akute Operationskomplikationen wie Wundinfektionen, Serombildung und Parästhesien bei der Axilladisektion weitaus häufiger. Da in vielen Fällen auch bei befallenen Sentinel-Lymphknoten die weiteren axillären Lymphknoten frei von Metastasen sind, ist die zusätzliche Axilladisektion auch bei befallenen Sentinel in kontroverser Diskussion. Diese Diskussion wurde verstärkt, als Giuliano et al. in ihrer Studie Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten in zwei Gruppen randomisierte, wobei eine Gruppe eine alleinige Sentinelbiopsie erhielt und keine signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben und im krankheitsfreien Überleben von 5 Jahren festgestellt werden konnten.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir ein Patientenkollektiv von 762 Patientinnen und einem männlichen Patienten. Alle hatten die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms und wurden von April 1998 bis Juli 2008 im Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart durch eine Brustoperation im Sinne eines Sentinelverfahrens operiert. 159 von 165 Patientinnen mit Metastasen im Sentinel-Lymphknoten erhielten im Anschluss eine klassische axilläre Lymphonodektomie, sodass wir die Zusammenhänge zwischen gewissen

Tumoreigenschaften und klinischen Parametern und dem metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten untersuchen konnten. Die dabei beobachteten Faktoren waren das Alter der Patientin, die histologische Größe des Primärtumors, der Menopausenstatus, der Malignitätsgrad des Tumors, der Hormonrezeptorstatus des Östrogen- und Progesteronrezeptors, der Her2/neu-Status, die Fokalität des Tumors, eine mögliche Lymphangiosis carcinomatosa, die Tumorhistologie und die Tumorlokalisation in der Brust. Die nötigen klinischen Daten entnahmen wir der Datenbank des Robert-Bosch-Krankenhauses, den Krankenakten, den pathologisch-anatomischen Berichten und den Akten des Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart (OSP).

Bei Einhaltung des globalen Alphaniveaus von 0,45 % und mithilfe der logistischen Regression bzw. dem zweiseitigen exakten Fisher-Test konnten bei den Berechnungen auf signifikante Zusammenhänge zwischen den oben genannten Faktoren und dem metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten diese Zusammenhänge nicht bestätigt werden. Auffällig war jedoch ein relativ kleiner p-Wert von 1,8 % bei der Lymphangiosis carcinomatosa. Bei alleinigem Testen dieses Faktors hätte man ein signifikantes Ergebnis erhalten, das einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung L1 und dem metastatischen Befall von Non-Sentinel-Lymphknoten beschreibt. Nach α -Adjustierung und Betrachtung der Gesamthypothese kann dieser Zusammenhang jedoch nur vermutet werden. Möglicherweise hätte ein größeres Studienkollektiv ein signifikantes Ergebnis für diesen Faktor erbracht.

Aufgrund unserer Daten konnte nicht gezeigt werden, dass anhand von klinischen Parametern oder Tumoreigenschaften die Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknoten abzuschätzen ist. Auch nach eingehendem Vergleich mit der Literatur müssen wir, ebenso wie von unserem Kollektiv ausgehend, weiterhin zu einer axillären Lymphonodektomie raten, falls ein Sentinel-Lymphknoten befallen ist. Selbstverständlich muss bei jeder einzelnen Patientin das Risiko der axillären Lymphonodektomie gegen das Risiko von Non-Sentinel-Metastasen aufgewogen werden, in Einzelfällen mag das Risiko von weiteren Metastasen nicht ausschlaggebend sein für die weitere Therapie.

Durch die Entwicklung von Nomogrammen, die bei befallenen Sentinel-Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit von weiteren axillären Metastasen abschätzen soll, wurde ein Schritt in Richtung des Verzichts einer Axilladissektion gemacht. Diese Nomogramme sind jedoch noch nicht im klinischen Alltag angekommen und es sind weitere Studien und Untersuchungen nötig, um sichere Aussagen über das Vorgehen bei befallenen Sentinel-Lymphknoten zu machen oder sogar Änderungen der Leitlinien vorzunehmen. Dieses Gebiet ist einer der Schwerpunkte der Forschung am Mammakarzinom und man erhofft sich in den nächsten Jahren möglicherweise eindeutigere Ergebnisse und Hinweise zur Vorgehensweise bei Metastasen im Sentinel-Lymphknoten zu bekommen.

8. Abbildungen und Tabellen

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematisches Vorgehen beim Sentinelverfahren	26
Abb. 2: Topographische Einteilung der regionären Lymphknoten (aus TNM-Atlas der UICC, 1993)	30
Abb. 3: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs	37
Abb. 4: Stadieneinteilung nach WHO aller Patientinnen, n= 763	40
Abb. 5: Aufteilung des Tumorstadiums T 1, n= 470	41
Abb. 6: Stadieneinteilung nach WHO der sentinelpositiven Patientinnen, n= 165	41
Abb. 7: Entfernte Sentinel-Lymphknoten im Gesamtkollektiv, n= 763.....	43
Abb. 8: Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung, n= 237	44
Abb. 9: Auftreten der verschiedenen Operationskomplikationen.....	45
Abb. 10: Alter der Patientinnen bei Diagnose; Gesamtkollektiv, n= 763.....	46
Abb. 11: Fehlende Her2/neu-Bestimmungen nach Jahren, n= 56.....	54
Abb. 12: Fehlende Bestimmungen auf Lymphgefäßeinbruch nach Jahren, n= 262	57
Abb. 13: Lokalisation des Tumors im Gesamtkollektiv, n= 763	60
Abb. 14: Graphische Darstellung des 'Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram' (aus Van Zee et al., 2003)	73
Abb. 15: Histologische Klassifikation von Mammakarzinomen nach der WHO (Logan 1975)	81

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pathomorphologische Daten der ausgewerteten Patienten.....	22
Tabelle 2: Klassifikation der regionalen Lymphknoten (pN)	33
Tabelle 3: Anzahl der Ersteingriffe in den einzelnen Jahren der Beobachtung; Vergleich des Gesamt- und Studienkollektivs	38
Tabelle 4: Vergleich des Gesamtkollektivs mit dem Studienkollektiv	39
Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl der entfernten und histologisch untersuchten Sentinel-Lk.....	43
Tabelle 6: Übersicht über die Durchführung eines intraoperativen Schnellschnitts	44
Tabelle 7: Altersverteilung aller Patientinnen im Vergleich.....	47
Tabelle 8: Histologische Größe des Primärtumors aller Patientinnen im Vergleich	48
Tabelle 9: Menopausenstatus aller Patientinnen im Vergleich	49
Tabelle 10: Kontingenztafel zur Berechnung des Menopausenstatus.....	50
Tabelle 11: Malignitätsgrad aller Patientinnen im Vergleich	50
Tabelle 12: Kontingenztafel zur Berechnung des Gradings	51
Tabelle 13: Hormonrezeptorstatus des ER aller Patientinnen im Vergleich	51
Tabelle 14: Kontingenztafel zur Berechnung des Östrogenrezeptorstatus.....	52
Tabelle 15: Hormonrezeptorstatus des PR aller Patientinnen im Vergleich	52
Tabelle 16: Kontingenztafel zur Berechnung des Progesteronrezeptorstatus..	53
Tabelle 17: Her2/neu-Status aller Patientinnen im Vergleich	54
Tabelle 18: Kontingenztafel zur Berechnung des Her2/neu-Status	55
Tabelle 19: Fokalität des Tumors aller Patientinnen im Vergleich	55
Tabelle 20: Kontingenztafel zur Berechnung der Fokalität	56
Tabelle 21: Das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa im Vergleich aller Patientinnen.....	56
Tabelle 22: Kontingenztafel zur Berechnung der Lymphgefäßinvasion; beobachtete Häufigkeiten.....	58
Tabelle 23: Kontingenztafel zur Berechnung der Lymphgefäßinvasion; erwartete Häufigkeiten	58

Tabelle 24: Histologie des Primärtumors aller Patientinnen im Vergleich	59
Tabelle 25: Kontingenztafel zur Berechnung der Tumorhistologie	59
Tabelle 26: Lokalisationen im Vergleich	61
Tabelle 27: Kontingenztafel zur Berechnung der Tumorlokalisierung.....	61
Tabelle 28: TNM Classification for Breast Cancer from the AJCC Cancer Staging Manual, 6 th edition	IX
Tabelle 29: Kriterien des Grading für das Mammakarzinom (Elston, CW et al. 1991)	XII

9. Anhang

9.1 TNM- Stadien

Tabelle 28: TNM Classification for Breast Cancer from the AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition

Classification	Definition
Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple with no tumomr (Paget disease associated with a tumor is classified according to the size of the tumor.)
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1mic	Microinvasion $\leq 0,1$ cm in greatest dimension
T1a	Tumor $>0,1$ cm but $\leq 0,5$ cm in greatest dimension
T1b	Tumor $>0,5$ cm but ≤ 1 cm in greatest dimension
T1c	Tumor >1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor >2 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor >5 cm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to chest wall or skin, only as described below
T4a	Extension to chest wall, not including pectoralis muscle
T4b	Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules confined to the same breast
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg. previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in movable ipsilateral axillary lymph node(s)
N2	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed or matted, or in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph-node metastasis
N2a	Metastasis in ipsilateral axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastasis only in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident axillary lymph-node metastasis
N3	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s), or in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph node(s) and in the presence of clinically evident axillary lymph-node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph-node involvement
N3a	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3b	Metastasis in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Regional lymph nodes (pN)

pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed or not removed for pathologic study)
pN0	No regional lymph node metastasis histologically, no additional examination for isolated tumor cells
pN0(i-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative immunohistochemical Staining
pN0(i+)	Isolated tumor cells identified histologically or by positive immunohistochemical staining, no clusters >0,2 mm
pN0(mol-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
pN0(mol+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive molecular findings (RT-PCR)

pN1	Metastasis in one to three axillary lymph nodes, and/or internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically Apparent
pN1mi	Micrometastasis (>0,2 mm, none >2,0 mm)
pN1a	Metastasis in one to three axillary lymph nodes
pN1b	Metastasis in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph-node dissection but not clinically apparent
pN1c	Metastasis in one to three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph-node dissection but not clinically apparent
pN2	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes, or in clinically apparent internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph-node metastasis
pN2a	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes (at least one tumor deposit >2,0 mm)
pN2b	Metastasis in clinically apparent internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph-node metastasis
pN3	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes, or in infraclavicular lymph nodes, or in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one deposit >2,0 mm), or metastasis to the infraclavicular lymph nodes
pN3b	Metastasis in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph-node dissection but not clinically apparent
pN3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular
Distant metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

9.2 Grading

Tabelle 29: Kriterien des Grading für das Mammakarzinom (Elston, CW et al. 1991)

Merkmale	Kriterien	Scorewert	
Tubulusbildung	> 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10 %	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	Stark	3	
Mitoserate	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	> 12/10 HPF	3	
Summenscore:		3-9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	Gering	G1	gut differenziert
6,7	Mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	Hoch	G3	schlecht differenziert

HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend *Elston* und *Ellis* (Elston et al. 1991). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

10. Literaturverzeichnis

Adami, H O, B Malher, O Meirik, I Persson, L Bergkvist, and B Stone. 1985. "Age as a Prognostic Factor in Breast Cancer." *Cancer* 56 (4) (August 15): 898–902.

Al-Hilaly, M, P C Willsher, J F Robertson, and R W Blamey. 1997. "Audit of a Conservative Management Policy of the Axilla in Elderly Patients with Operable Breast Cancer." *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 23 (4) (August): 339–340.

Allred, D C, J M Harvey, M Berardo, and G M Clark. 1998. "Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer by Immunohistochemical Analysis." *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 11 (2) (February): 155–168.

Andea, Aleodor A, David Bouwman, Tracie Wallis, and Daniel W Visscher. 2004. "Correlation of Tumor Volume and Surface Area with Lymph Node Status in Patients with Multifocal/multicentric Breast Carcinoma." *Cancer* 100 (1) (January 1): 20–27.

Antoniou, A, P D P Pharoah, S Narod, H A Risch, J E Eyfjord, J L Hopper, N Loman, et al. 2003. "Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: a Combined Analysis of 22 Studies." *American Journal of Human Genetics* 72 (5) (May): 1117–1130.

Arisio, R, A Sapino, P Cassoni, G Accinelli, M C Cuccorese, M P Mano, and G Bussolati. 2000. "What Modifies the Relation Between Tumour Size and Lymph Node Metastases in T1 Breast Carcinomas?" *Journal of Clinical Pathology* 53 (11) (November): 846–850.

- Bastert, G. 2003. "Malignome Der Mamma." In *Spezielle Gynäkologische Onkologie II* (H.G. Bender, K. Diedrich, W. Künzel), 12:104–210. 4th ed. München; Jena: Urban & Fischer.
- Beral, V. 1997. "Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data from 51 Epidemiological Studies of 52 705 Women with Breast Cancer and 108 411 Women Without Breast Cancer." *The Lancet* 350 (9084) (October 11): 1047–1059.
- Bevilacqua, José Luiz B, Michael W Kattan, Yu Changhong, Sergio Koifman, Inês E Mattos, Rosalina J Koifman, and Anke Bergmann. 2012. "Nomograms for Predicting the Risk of Arm Lymphedema After Axillary Dissection in Breast Cancer." *Annals of Surgical Oncology* (March 7): 2580-2589.
- Bilik, R, C Mor, Y Wolloch, and M Dintsman. 1986. "Histopathologic High Risk Factors Influencing the Prognosis of Patients with Early Breast Cancer (T1N0M0)." *American Journal of Surgery* 151 (4) (April): 460–464.
- Bilimoria, Karl Y, David J Bentrem, Nora M Hansen, Kevin P Bethke, Alfred W Rademaker, Clifford Y Ko, David P Winchester, and David J Winchester. 2009. "Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Node-positive Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (18) (June 20): 2946–2953.
- Bilimoria, Malcolm M, and Monica Morrow. 1995. "The Woman at Increased Risk for Breast Cancer: Evaluation Andmanagement Strategies." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 45 (5) (September 1): 263–278.
- Boler, D E, C Uras, U Ince, and N Cabioglu. 2012. "Factors Predicting the Non-sentinel Lymph Node Involvement in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Metastases." *Breast (Edinburgh, Scotland)* (March 10): 518-523.

Brown, Alexandra S, Kelly K Hunt, Jeannie Shen, Lei Huo, Gildy V Babiera, Merrick I Ross, Funda Meric-Bernstam, et al. 2010. "Histologic Changes Associated with False-negative Sentinel Lymph Nodes After Preoperative Chemotherapy in Patients with Confirmed Lymph Node-positive Breast Cancer Before Treatment." *Cancer* 116 (12) (June 15): 2878–2883.

Byrd, D R, L K Dunnwald, D A Mankoff, B O Anderson, R E Moe, R S Yeung, E K Schubert, and J F Eary. 2001. "Internal Mammary Lymph Node Drainage Patterns in Patients with Breast Cancer Documented by Breast Lymphoscintigraphy." *Annals of Surgical Oncology* 8 (3) (April): 234–240.

Cabanas, Ramon M. 1977. "An Approach for the Treatment of Penile Carcinoma." *Cancer* 39 (2) (February 1): 456–466.

Cady, B. 1997. "New Era in Breast Cancer. Impact of Screening on Disease Presentation." *Surgical Oncology Clinics of North America* 6 (2) (April): 195–202.

Cheng, Gang, Stephanie Kurita, Drew A. Torigian, and Abass Alavi. 2010. "Current Status of Sentinel Lymph-node Biopsy in Patients with Breast Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 38 (3) (August 11): 562–575.

Clark, G M, and W L McGuire. 1989. "New Biologic Prognostic Factors in Breast Cancer." *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 3 (5) (May): 49–54; discussion 58, 61, 64.

Clark, G M, C K Osborne, and W L McGuire. 1984. "Correlations Between Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Patient Characteristics in Human Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2 (10) (October): 1102–1109.

Clarke, M, R Collins, S Darby, C Davies, V Evans, J Godwin, R Gray, P McGale, R Peto, and Y Wang. 2005. "Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-year Survival: An Overview of the Randomised Trials (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)." *Lancet* 365 (9472) (May 14): 1687–1717.

Colditz, Graham A, and Bernard Rosner. 2000. "Cumulative Risk of Breast Cancer to Age 70 Years According to Risk Factor Status: Data from the Nurses' Health Study." *American Journal of Epidemiology* 152 (10) (November 15): 950–964.

Costa, SD, M Kaufmann, IJ Diel, U Eppenberger, H Müller, D Wallwiener, H Schmid, et al. 1994. "Klinisch relevante Prognosefaktoren beim Mammakarzinom" (40): 1153–1166.

Coufal, Oldrich, Tomáš Pavlík, Pavel Fabian, Rita Bori, Gábor Boross, István Sejben, Róbert Maráz, et al. 2009. "Predicting Non-sentinel Lymph Node Status After Positive Sentinel Biopsy in Breast Cancer: What Model Performs the Best in a Czech Population?" *Pathology Oncology Research: POR* 15 (4) (December): 733–740.

Cronin-Fenton, Deirdre P, Lynn A Ries, Limin X Clegg, and Brenda K Edwards. 2007. "Rising Incidence Rates of Breast Carcinoma with Micrometastatic Lymph Node Involvement." *Journal of the National Cancer Institute* 99 (13) (July 4): 1044–1049.

Cserni, G, D Gregori, F Merletti, A Sapino, M P Mano, A Ponti, S Sandrucci, B Baltás, and G Bussolati. 2004. "Meta-analysis of Non-sentinel Node Metastases Associated with Micrometastatic Sentinel Nodes in Breast Cancer." *The British Journal of Surgery* 91 (10) (October): 1245–1252.

Cserni, Gábor, Simonetta Bianchi, Vania Vezzosi, Riccardo Arisio, Rita Bori, Johannes L Peterse, Anna Sapino, et al. 2007. "Sentinel Lymph Node Biopsy in Staging Small (up to 15 Mm) Breast Carcinomas. Results from a European Multi-institutional Study." *Pathology Oncology Research: POR* 13 (1): 5–14.

Debarbieux, S, G Duru, S Dalle, O Béatrix, B Balme, and L Thomas. 2007. "Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma: a Micromorphometric Study Relating to Prognosis and Completion Lymph Node Dissection." *The British Journal of Dermatology* 157 (1) (July): 58–67.

Degnim, Amy C, Kent A Griffith, Michael S Sabel, Daniel F Hayes, Vincent M Cimmino, Kathleen M Diehl, Peter C Lucas, Matthew L Snyder, Alfred E Chang, and Lisa A Newman. 2003. "Clinicopathologic Features of Metastasis in Nonsentinel Lymph Nodes of Breast Carcinoma Patients." *Cancer* 98 (11) (December 1): 2307–2315.

Dong, Su-Wei, Lin Wang, Jun Sui, Xi-Yun Deng, Xiao-Dan Chen, Zhi-Wei Zhang, Xu Liu, et al. 2011. "Expression Patterns of ER, HER2, and NM23-H1 in Breast Cancer Patients with Different Menopausal Status: Correlations with Metastasis." *Molecular Diagnosis & Therapy* 15 (4) (August 1): 211–219.

Elston, C W, and I O Ellis. 1991. "Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. I. The Value of Histological Grade in Breast Cancer: Experience from a Large Study with Long-term Follow-up." *Histopathology* 19 (5) (November): 403–410.

Erickson, Virginia S, Marjorie L Pearson, Patricia A Ganz, John Adams, and Katherine L Kahn. 2001. "Arm Edema in Breast Cancer Patients." *Journal of the National Cancer Institute* 93 (2) (January 17): 96–111.

Ferwerda, C C, M G Staius Muller, and S Meijer. 2000. "The Sentinel Node Concept in Melanoma and Breast Cancer: Relevancy and Therapeutic Consequences." *Acta Chirurgica Belgica* 100 (6) (December): 243–246.

- Fisher, B. 1980. "Laboratory and Clinical Research in Breast Cancer--a Personal Adventure: The David A. Karnofsky Memorial Lecture." *Cancer Research* 40 (11) (November): 3863–3874.
- Fisher, E R, and B Fisher. 1977. "Lobular Carcinoma of the Breast: An Overview." *Annals of Surgery* 185 (4) (April): 377–385.
- Gentilini, Oreste, Paolo Veronesi, Edoardo Botteri, Fiammetta Soggiu, Giuseppe Trifirò, Germana Lissidini, Viviana Galimberti, et al. 2011. "Sentinel Lymph Node Biopsy in Multicentric Breast Cancer: Five-year Results in a Large Series from a Single Institution." *Annals of Surgical Oncology* 18 (10) (October): 2879–2884.
- Gerber, Bernd, Kristin Heintze, Johannes Stubert, Max Dieterich, Steffi Hartmann, Anarit Stachs, and Toralf Reimer. 2011. "Axillary Lymph Node Dissection in Early-stage Invasive Breast Cancer: Is It Still Standard Today?" *Breast Cancer Research and Treatment* 128 (3) (August): 613–624.
- Giuliano, A E, D M Kirgan, J M Guenther, and D L Morton. 1994. "Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer." *Annals of Surgery* 220 (3) (September): 391–398; discussion 398–401.
- Giuliano, Armando E, Kelly K Hunt, Karla V Ballman, Peter D Beitsch, Pat W Whitworth, Peter W Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukamal Saha, Linda M McCall, and Monica Morrow. 2011. "Axillary Dissection Vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 305 (6) (February 9): 569–575.
- Gobardhan, P. D, S. G Elias, E. V. E Madsen, V. Bongers, H. J. M Ruitenber, C. I Perre, and T. Van Dalen. 2009. "Prognostic Value of Micrometastases in Sentinel Lymph Nodes of Patients with Breast Carcinoma: A Cohort Study." *Annals of Oncology* 20 (1) (January 1): 41–48.

Goldberg, Jessica I, and Patrick I Borgen. 2006. "Breast Cancer Susceptibility Testing: Past, Present and Future." *Expert Review of Anticancer Therapy* 6 (8) (August): 1205–1214.

Goldhirsch, A, J H Glick, R D Gelber, and H J Senn. 1998. "International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. V: Update 1998." *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer* 152: 481–497.

Goldhirsch, A., W. C. Wood, A. S. Coates, R. D. Gelber, B. Thürlimann, and H.-J. Senn. 2011. "Strategies for Subtypes—dealing with the Diversity of Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011." *Annals of Oncology* 22 (8) (August): 1736–1747.

Gould, Ernest A, Theodore Winship, Philip H Philbin, and Harry Hyland Kerr. 1960. "Observations on a 'sentinel Node' in Cancer of the Parotid." *Cancer* 13 (1) (January 1): 77–78.

Halsted, W S. 1894. "I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894." *Annals of Surgery* 20 (5) (November): 497–555.

Heidenreich, P., H. Vogt, D. Bachter, H. Büchels, D. Steinfeld, F. Wawroschek, F. Wengenmair, and T. Wagner. 2001. "Das Konzept Des Wächterlymphknotens: Stand Und Klinische Bedeutung." *Dtsch. Arztebl* (98(9)): 44.

Hessman, Crystal J., Arpana M. Naik, Nicole M. Kearney, Amariiek J. Jensen, Brian S. Diggs, Megan L. Troxell, and John T. Vetto. 2011. "Comparative Validation of Online Nomograms for Predicting Nonsentinel Lymph Node Status in Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer." *Arch Surg* 146 (9) (September 1): 1035–1040.

- Heuts, E M, F W C van der Ent, K W E Hulsewé, P A M Heeren, and A G M Hoofwijk. 2007. "Incidence of Axillary Recurrence in 344 Sentinel Node Negative Breast Cancer Patients After Intermediate Follow-up. A Prospective Study into the Accuracy of Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients." *Acta Chirurgica Belgica* 107 (3) (June): 279–283.
- Ho, Alice, and Monica Morrow. 2011. "The Evolution of the Locoregional Therapy of Breast Cancer." *The Oncologist* 16 (10): 1367–1379.
- Høst, H, and E Lund. 1986. "Age as a Prognostic Factor in Breast Cancer." *Cancer* 57 (11) (June 1): 2217–2221.
- Hudis, Clifford A. 2007. "Trastuzumab--mechanism of Action and Use in Clinical Practice." *The New England Journal of Medicine* 357 (1) (July 5): 39–51.
- Hutchinson, Julie R, Anees B Chagpar, Charles R Scoggins, Robert C G Martin 2nd, David J Carlson, Alison L Laidley, Souzan E El-Eid, et al. 2005. "Surgeon and Community Factors Affecting Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy." *American Journal of Surgery* 190 (6) (December): 903–906.
- Kocsis, Lajos, Mihály Svébis, Gábor Boross, Mária Sinkó, Róbert Maráz, Mária Rajtár, and Gábor Cserni. 2004. "Use and Limitations of a Nomogram Predicting the Likelihood of Non-sentinel Node Involvement After a Positive Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients." *The American Surgeon* 70 (11) (November): 1019–1024.
- Krag, D.N., D.L. Weaver, J.C. Alex, and J.T. Fairbank. 1993. "Surgical Resection and Radiolocalization of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Using a Gamma Probe." *Surgical Oncology* 2 (6) (December): 335–340.
- Krag, David N, Stewart J Anderson, Thomas B Julian, Ann M Brown, Seth P Harlow, Takamaru Ashikaga, Donald L Weaver, et al. 2007. "Technical Outcomes of Sentinel-lymph-node Resection and Conventional Axillary-lymph-node Dissection in Patients with Clinically Node-negative Breast Cancer: Results from the NSABP B-32 Randomised Phase III Trial." *The Lancet Oncology* 8 (10) (October): 881–888.

Krag, David N., Stewart J. Anderson, Thomas B. Julian, Ann M. Brown, Seth P. Harlow, Joseph P. Costantino, Takamaru Ashikaga, et al. 2010. "Sentinel-lymph-node Resection Compared with Conventional Axillary-lymph-node Dissection in Clinically Node-negative Patients with Breast Cancer: Overall Survival Findings from the NSABP B-32 Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 11 (10) (October): 927–933.

Kreienberg et al. 2008. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008/ Koordination: Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Germering: Zuckschwerdt.*

Kuehn, T, F.D Vogl, G Helms, S.V Pueckler, H Schirrmeister, R Strueber, K Koretz, and R Kreienberg. 2004. "Sentinel-node Biopsy for Axillary Staging in Breast Cancer: Results from a Large Prospective German Multi-institutional Trial." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 30 (3) (April): 252–259.

Kuehn, Thorsten, Andreas Bembenek, Thomas Decker, Dieter Ludwig Munz, Marie-Luise Sautter-Bihl, Michael Untch, and Diethelm Wallwiener. 2005. "A Concept for the Clinical Implementation of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Carcinoma with Special Regard to Quality Assurance." *Cancer* 103 (3) (February 1): 451–461.

Lambert, Laura A, Gregory D Ayers, Rosa F Hwang, Kelly K Hunt, Merrick I Ross, Henry M Kuerer, S Eva Singletary, et al. 2006. "Validation of a Breast Cancer Nomogram for Predicting Nonsentinel Lymph Node Metastases After a Positive Sentinel Node Biopsy." *Annals of Surgical Oncology* 13 (3) (March): 310–320.

Lebeau, A. 2006. "[Prognostic Factors in Ductal Carcinoma in Situ]." *Der Pathologe* 27 (5) (September): 326–336.

Lee, Jong Hoon, Sung Hwan Kim, Young Jin Suh, Byoung Yong Shim, and Hoon Kyo Kim. 2010. "Predictors of Axillary Lymph Node Metastases (ALNM) in a Korean Population with T1-2 Breast Carcinoma: Triple Negative Breast Cancer Has a High Incidence of ALNM Irrespective of the Tumor Size." *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 42 (1) (March): 30–36.

Li, C I, D J Uribe, and J R Daling. 2005. "Clinical Characteristics of Different Histologic Types of Breast Cancer." *British Journal of Cancer* 93 (9) (October 31): 1046–1052.

Logan, WPD. 1975. "World Health Statistics. WHO Report 28."

Louis-Sylvestre, Christine, Krishna Clough, Bernard Asselain, Jacques René Vilcoq, Remy Jacques Salmon, François Campana, and Alain Fourquet. 2004. "Axillary Treatment in Conservative Management of Operable Breast Cancer: Dissection or Radiotherapy? Results of a Randomized Study with 15 Years of Follow-up." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (1) (January 1): 97–101.

Lucci, Anthony, Linda Mackie McCall, Peter D Beitsch, Patrick W Whitworth, Douglas S Reintgen, Peter W Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukumal Saha, Kelly K Hunt, and Armando E Giuliano. 2007. "Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011." *Journal of Clinical Oncology* 25 (24) (August 20): 3657–3663.

Lyman, Gary H, Armando E Giuliano, Mark R Somerfield, Al B Benson, Diane C Bodurka, Harold J Burstein, Alistair J Cochran, et al. 2005. "American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 23 (30) (October 20): 7703–7720.

Marrazzo, Antonio, Pietra Taormina, Vittorio Gebbiab, Massimo David, Ignazio Riili, Domenico Lo Gerfo, Luigi Casà, and Antonio Noto. 2007. "Is Sentinel Lymph Node Biopsy More Accurate Than Axillary Dissection for Staging Nodal Involvement in Breast Cancer Patients?" *Chirurgia Italiana* 59 (5) (October): 693–699.

Mason, B H, I M Holdaway, P R Mullins, L H Yee, and R G Kay. 1983. "Progesterone and Estrogen Receptors as Prognostic Variables in Breast Cancer." *Cancer Research* 43 (6) (June): 2985–2990.

McMasters, K M, S L Wong, T M Tuttle, D J Carlson, C M Brown, R Dirk Noyes, R L Glaser, et al. 2000. "Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer Does Not Improve the Ability to Identify Axillary Sentinel Lymph Nodes." *Annals of Surgery* 231 (5) (May): 724–731.

McPherson, K M, C M Steel, and J M Dixon. 1994. "APC of Breast Diseases: Breast Cancer - Epidemiology, Risk Factors, and Genetics." *BMJ* 309 (6960) (October 15): 1003–1006.

McPherson, K, C M Steel, and J M Dixon. 2000. "ABC of Breast Diseases. Breast Cancer-epidemiology, Risk Factors, and Genetics." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 321 (7261) (September 9): 624–628.

Monninkhof, Evelyn M, Sjoerd G Elias, Femke A Vlems, Ingeborg van der Tweel, A Jantine Schuit, Dorien W Voskuil, and Flora E van Leeuwen. 2007. "Physical Activity and Breast Cancer: a Systematic Review." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 18 (1) (January): 137–157.

Morton, D L, D R Wen, J H Wong, J S Economou, L A Cagle, F K Storm, L J Foshag, and A J Cochran. 1992. "Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma." *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 127 (4) (April): 392–399.

Mustać, Elvira, Koviljka Matušan-Ilijaš, Blažen Marijić, Miljenko Smokvina, and Nives Jonjić. 2010. "Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Carcinoma Patients With Positive Sentinel Node Biopsy." *International Journal of Surgical Pathology* 18 (1) (January 2): 36–41.

Obermair, A, K Czerwenka, C Kurz, A Kaider, and P Sevelda. 1994. "[Tumor Vascular Invasion in Breast Carcinoma. Hematoxylin-eosin Versus Immunohistochemical Staining for Factor VIII Antigen]." *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* 119 (44) (November 4): 1491–1496.

Olayioye, Monilola A. 2001. "Update on HER-2 as a Target for Cancer Therapy: Intracellular Signaling Pathways of ErbB2/HER-2 and Family Members." *Breast Cancer Research* 3 (6): 385–389.

Olson, John A, Linda M McCall, Peter Beitsch, Pat W Whitworth, Douglas S Reintgen, Peter W Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukamal Saha, Kelly K Hunt, and Armando E Giuliano. 2008. "Impact of Immediate Versus Delayed Axillary Node Dissection on Surgical Outcomes in Breast Cancer Patients With Positive Sentinel Nodes: Results From American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011." *Journal of Clinical Oncology* 26 (21) (July 20): 3530–3535.

Van la Parra, R F D, P G M Peer, M F Ernst, and K Bosscha. 2011. "Meta-analysis of Predictive Factors for Non-sentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive SLN." *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 37 (4) (April): 290–299.

Ponzzone, Riccardo, Furio Maggiorotto, Luca Mariani, Maria Elena Jacomuzzi, Alessandra Magistris, Paola Mininanni, Nicoletta Biglia, and Piero Sismondi. 2007. "Comparison of Two Models for the Prediction of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer." *American Journal of Surgery* 193 (6) (June): 686–692.

Reed, Jennifer, Martin Rosman, Kathryn M Verbanac, Ann Mannie, Zandra Cheng, and Lorraine Tafra. 2009. "Prognostic Implications of Isolated Tumor Cells and Micrometastases in Sentinel Nodes of Patients with Invasive Breast Cancer: 10-year Analysis of Patients Enrolled in the Prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study." *Journal of the American College of Surgeons* 208 (3) (March): 333–340.

Renton, S C, J C Gazet, H T Ford, C Corbishley, and R Sutcliffe. 1996. "The Importance of the Resection Margin in Conservative Surgery for Breast Cancer." *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 22 (1) (February): 17–22.

Robert Koch-Institut. 2012. *Krebs in Deutschland 2007/2008. Eine Gemeinsame Veröffentlichung Des Robert Koch-Instituts Und Der Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.* Vol. 8. Berlin: Robert Koch-Institut.

Rosen, P P, M L Lesser, D W Kinne, and E J Beattie. 1983. "Discontinuous or 'Skip' Metastases in Breast Carcinoma. Analysis of 1228 Axillary Dissections." *Annals of Surgery* 197 (3) (March): 276–283.

Rosen, PP. 1991. "The Pathology of Invasive Breast Carcinoma." In *Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW (eds): Breast Diseases*, 254–296. Philadelphia: Lippincott.

Salhab, Mohamed, Neill Patani, and Kefah Mokbel. 2011. "Sentinel Lymph Node Micrometastasis in Human Breast Cancer: An Update." *Surgical Oncology* 20 (4) (December): e195–206.

Schwartz, Gordon F, Armando E Giuliano, and Umberto Veronesi. 2002. "Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania." *Cancer* 94 (10) (May 15): 2542–2551.

- Schwartz, Gordon F, Jonathan E Tannebaum, Amelia M Jernigan, and Juan P Palazzo. 2010. "Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Carcinoma of the Breast." *Cancer* 116 (5) (March 1): 1243–1251.
- Seitz, Helmut K, Claudio Pelucchi, Vincenzo Bagnardi, and Carlo La Vecchia. 2012. "Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012." *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 47 (3) (May): 204–212.
- Silverstein, Melvin J, Michael D Lagios, Abram Recht, D Craig Allred, Steven E Harms, Roland Holland, Dennis R Holmes, et al. 2005. "Image-detected Breast Cancer: State of the Art Diagnosis and Treatment." *Journal of the American College of Surgeons* 201 (4) (October): 586–597.
- Singletary, S. Eva, and James L Connolly. 2006. "Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56 (1) (January 1): 37–47.
- Smidt, Marjolein L, Deborah M Kuster, Gert Jan van der Wilt, Frederik B Thunnissen, Kimberley J Van Zee, and Luc J A Strobbe. 2005. "Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram Predict the Likelihood of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients in the Netherlands?" *Annals of Surgical Oncology* 12 (12) (December): 1066–1072.
- Son, Bok Kyoung, Jin Gu Bong, Sung Hwan Park, and Young Ju Jeong. 2011. "Ductal Carcinoma in Situ and Sentinel Lymph Node Biopsy." *Journal of Breast Cancer* 14 (4) (December): 301–307.
- Stalsberg, H, and D B Thomas. 1993. "Age Distribution of Histologic Types of Breast Carcinoma." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 54 (1) (April 22): 1–7.
- Stauber, M, and T Weyerstahl. 2007. "Erkrankungen Der Mamma." In *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, 375. 3rd ed. Stuttgart: Thieme.

Thorpe, S M, C Rose, B B Rasmussen, H T Mouridsen, T Bayer, and N Keiding. 1987. "Prognostic Value of Steroid Hormone Receptors: Multivariate Analysis of Systemically Untreated Patients with Node Negative Primary Breast Cancer." *Cancer Research* 47 (22) (November 15): 6126–6133.

Throckmorton, Alyssa D, Judy C Boughey, Sarah Y Boostrom, Andrea C Holifield, Melissa M Stobbs, Tanya Hoskin, Larry M Baddour, and Amy C Degnim. 2009. "Postoperative Prophylactic Antibiotics and Surgical Site Infection Rates in Breast Surgery Patients." *Annals of Surgical Oncology* 16 (9) (September): 2464–2469.

Tretli, S., T. Haldorsen, and L. Ottestad. 1990. "The Effect of Pre-morbid Height and Weight on the Survival of Breast Cancer Patients." *British Journal of Cancer* 62 (2) (August): 299–303.

Untch, M, G Konecny, H Sitteck, M Keßler, M Reiser, and H Hepp. 1998. *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art*. München; Bern; Wien; New York: Zuckschwerdt.

Valagussa, P, G Bonadonna, and U Veronesi. 1978. "Patterns of Relapse and Survival Following Radical Mastectomy. Analysis of 716 Consecutive Patients." *Cancer* 41 (3) (March): 1170–1178.

Veronesi, U, F Rilke, A Luini, V Sacchini, V Galimberti, T Campa, E Dei Bei, M Greco, A Magni, and M Merson. 1987. "Distribution of Axillary Node Metastases by Level of Invasion. An Analysis of 539 Cases." *Cancer* 59 (4) (February 15): 682–687.

Veronesi, Umberto, Natale Cascinelli, Luigi Mariani, Marco Greco, Roberto Saccozzi, Alberto Luini, Marisel Aguilar, and Ettore Marubini. 2002. "Twenty-year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 347 (16) (October 17): 1227–1232.

Veronesi, Umberto, Giovanni Paganelli, Giuseppe Viale, Alberto Luini, Stefano Zurrída, Viviana Galimberti, Mattia Intra, et al. 2003. "A Randomized Comparison of Sentinel-node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 349 (6) (August 7): 546–553.

Veronesi, Umberto, Giuseppe Viale, Giovanni Paganelli, Stefano Zurrída, Alberto Luini, Viviana Galimberti, Paolo Veronesi, et al. 2010. "Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer." *Annals of Surgery* 251 (4) (April): 595–600.

Viale, Giuseppe, Eugenio Maiorano, Giancarlo Pruneri, Mauro G Mastropasqua, Stefano Valentini, Viviana Galimberti, Stefano Zurrída, Patrick Maisonneuve, Giovanni Paganelli, and Giovanni Mazzarol. 2005. "Predicting the Risk for Additional Axillary Metastases in Patients with Breast Carcinoma and Positive Sentinel Lymph Node Biopsy." *Annals of Surgery* 241 (2) (February): 319–325.

Vogt, H., M. Schmidt, R. Bares, W. Brenner, F. Grünwald, J. Kopp, C. Reiners, et al. 2010. "Procedure Guideline for Sentinel Lymph Node Diagnosis." *Nuklearmedizin* 49 (4) (May 19): 167–172.

Wong, W W, S Vijayakumar, and R R Weichselbaum. 1992. "Prognostic Indicators in Node-negative Early Stage Breast Cancer." *The American Journal of Medicine* 92 (5) (May): 539–548.

Van Zee, Kimberly J, Donna-Marie E Manasseh, Jose L B Bevilacqua, Susan K Boolbol, Jane V Fey, Lee K Tan, Patrick I Borgen, Hiram S Cody 3rd, and Michael W Kattan. 2003. "A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Node Biopsy." *Annals of Surgical Oncology* 10 (10) (December): 1140–1151.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Simon, ärztlicher Leiter der Gynäkologie und Geburtshilfe am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, gebührt herzlicher Dank für die freundliche Überlassung des Themas, für die hilfreiche Betreuung und nicht zuletzt für die Verbesserungsvorschläge und Anregungen bei der Korrektur.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. Livia Küffner für ihre engagierte und geduldige Dissertationsbetreuung in allen Phasen dieser Arbeit. Sie stand mir bei inhaltlichen und strukturellen Problemen zur Seite und war mir mit ihrem Fachwissen jederzeit behilflich.

Frau Kresse und Frau Fischer danke ich für den geduldigen und zuverlässigen Kontakt bei Fragen und organisatorischen Anliegen.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten und die Bereitschaft bei Fragen zur Verfügung zu stehen, danke ich Michael Tomaszewski, Psychologie-Student der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und Frau Maryna Prus vom Institut für Mathematische Stochastik der Universität Magdeburg.

Zudem danke ich Frau Schröder-Lüttgen vom Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart (OSP) für die Bereitstellung der Patientenlisten und die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit.

Zuletzt will ich Frau Verena Weber danken für eine tolle Zusammenarbeit, die auch durch den regelmäßigen Kontakt motivierte und letztendlich viel zur Fertigstellung dieser Arbeit beitrug.