

Philipps-Universität Marburg

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner

# **Vergleichende Wertung von Mikro- und Makrometastasen in axillären Sentinel- und non-Sentinel Lymphknoten bei Frauen mit Mammakarzinom**



Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

Der gesamten Humanmedizin

im Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Ulrich Willi Ertelt**

aus Fulda

Marburg an der Lahn, im März 2015



Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
16.12.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Schäfer

Referent: PD. Dr. Kalder

1. Korreferent: Prof. Dr. Moll

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b><u>FRAGESTELLUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>2</b>
2.1	<b>DAS MAMMAKARZINOM</b>	<b>2</b>
2.1.1	EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	2
2.1.2	PROGNOSEFAKTOREN DES MAMMAKARZINOMS	3
2.2	<b>ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE</b>	<b>5</b>
2.2.1	DIE ANATOMIE DER BRUST	5
2.2.2	DAS LYMPHSYSTEM DER BRUST	7
2.3	<b>OPERATIVE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS</b>	<b>9</b>
2.3.1	DIE STANDARDAXILLADISSEKTION	11
2.3.2	DIE SENTINELLYMPHKNOTEN-TECHNIK	13
2.4	<b>MIKROMETASTASEN IN LYMPHKNOTEN</b>	<b>17</b>
2.5	<b>REZEPTORSTATUS</b>	<b>17</b>
2.6	<b>TUMORMARKER CEA UND CA 15-3</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b><u>ZIEL DER ARBEIT</u></b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>22</b>
4.1	<b>PATIENTINNEN DER STUDIE</b>	<b>22</b>
4.2	<b>EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE</b>	<b>22</b>
4.3	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>26</b>
5.1	<b>BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS</b>	<b>26</b>
5.1.1	PATIENTENALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG	26
5.1.2	REZEPTORSTATUS	28

---

5.1.3 MASTEKTOMIE	29
<b>5.2 BESCHREIBUNG DES PRIMÄRTUMORS</b>	<b>29</b>
5.2.1 T-STADIUM (TUMORGRÖßE)	29
5.2.2 LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS IN DER BRUST	31
5.2.3 GRADING DES PRIMÄRTUMORS	32
5.2.4 HISTOLOGIE DER PRIMÄRTUMORE	33
<b>5.3 ZUSAMMENFASSUNG PATIENTENCHARAKTERISTIKA</b>	<b>35</b>
<b>5.4 BESCHREIBUNG DES LYMPHKNOTENSTATUS</b>	<b>37</b>
5.4.1 ANZAHL DER BEFALLENEN LYMPHKNOTEN INSGESAMT	37
5.4.2 ERGEBNISSE DER SENTINELLYMPHKNOTEN-BIOPSIE	38
5.4.3 ERGEBNISSE DER STANDARDAXILLADISSEKTION (SAD)	40
<b>5.5 BILDUNG UND VERGLEICH VON GRUPPEN NACH GRÖßE DER METASTASEN</b>	<b>42</b>
5.5.1 GRUPPENVERGLEICH ZWISCHEN ALTERSGRUPPEN	43
5.5.2 GRUPPENVERGLEICH BRUSTSEITE	46
5.5.3 GRUPPENVERGLEICH T-STADIUM PRIMÄRTUMOR	47
5.5.4 GRUPPENVERGLEICH G-STADIUM UND PRIMÄRTUMOR	49
5.5.5 GRUPPENVERGLEICH HISTOLOGIE PRIMÄRTUMOR	51
5.5.6 GRUPPENVERGLEICH DES REZEPTORSTATUS	53
5.5.7 GRUPPENVERGLEICH DES MENOPAUSENSTATUS	55
5.5.8 ZUSAMMENFASSUNG DER VERSCHIEDENEN METASTASEN GRUPPEN	57
<b>5.6 BESCHREIBUNG WEITERER LYMPHKNOTEN IN DER AXILLADISSEKTION BEI MIKRO- ODER MAKROMETASTASEN IM SENTINELLYMPHKNOTEN</b>	<b>60</b>
<b>5.7 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>61</b>
 <b>6 DISKUSSION</b>	 <b>63</b>
<hr/>	
<b>6.1 ZUSAMMENHANG METASTASEN UND PATIENTENALTER</b>	<b>63</b>
<b>6.2 VERGLEICH METASTASEN UND T-STADIUM</b>	<b>66</b>
<b>6.3 VERGLEICH DER METASTASEN NACH G-STADIUM</b>	<b>68</b>
<b>6.4 VERGLEICH DER METASTASEN NACH HISTOLOGIE</b>	<b>69</b>
<b>6.5 VERGLEICH DER METASTASEN NACH REZEPTOREN</b>	<b>70</b>
6.5.1 STUDIENVERGLEICH ÖSTROGENREZEPTOREN	70

---

6.5.2	STUDIENVERGLEICH PROGESTERON REZEPTOREN	71
6.5.3	STUDIENVERGLEICH HER2NEU REZEPTOREN	71
<b>6.6</b>	<b>LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS</b>	<b>72</b>
<b>6.7</b>	<b>GRÖÙE DER METASTASEN IN SENTINELLYMPHKNOTEN IN DER STANDARDAXILLADISSEKTION</b>	<b>73</b>
<b>6.8</b>	<b>GRÖÙE DER METASTASEN IN NON-SENTINELLYMPHKNOTEN IN DER STANDARDAXILLADISSEKTION</b>	<b>74</b>
<b>6.9</b>	<b>NOMOGRAMME</b>	<b>76</b>
6.9.1	PARAMETER UND ZIELE VON AKTUELL EXISTIERENDEN NOMOGRAMMEN	76
6.9.2	VERGLEICH DER STUDIE MIT EXISTIERENDEN NOMOGRAMMEN	79
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>83</b>
<b>7.1</b>	<b>AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>I</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>VIII</b>
<b>11</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
11.1	STADIEN DES MAMMAKARZINOMS NACH TNM-STADIEN	IX
11.2	ALLGEMEINE ABKÜRZUNGEN	XI
<b>12</b>	<b>VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER</b>	<b>XII</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>XIII</b>

---

## 1 FRAGESTELLUNG

In dieser Dissertation sollen die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

Bei welchen Patienten treten gehäuft Mikro- oder Makrometastasen des Mammakarzinoms in Sentinellymphknoten auf?

Wie häufig findet sich ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter, dem TNM-Stadium des Primärtumors, der Differenzierung, dem Hormonrezeptorstatus und der Größe der Lymphknotenmetastasen (Mikro- oder Makrometastasen) im SLN?

Wie häufig finden sich in Abhängigkeit von der Größe der Metastasen im SLN weitere Metastasen in non-SLN in der Axilla?

Welche der untersuchten Parameter könnten zur Optimierung der Prädiktion des individuellen patientenbezogenen Metastasierungsrisikos in Vorhersagemodellen, so genannte Nomogrammen, beitragen?

Schlüsselwörter:

Mammakarzinom, Brustkrebs, Lymphknoten, Sentinellymphknoten, Metastasen, Mikrometastasen, Makrometastasen, Standardaxilladissektion, Sentinellymphknoten-Biopsie, Nomogramme.

## **2 EINLEITUNG**

### **2.1 Das Mammakarzinom**

Tumorerkrankungen bilden heute, nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (Batzler 2009). Bei Frauen ist das Mammakarzinom aktuell die häufigste Krebsart (Robert Koch-Institut 2013). Optimierte Therapiekonzepte erfolgen, unter anderem durch die statistische Analyse von Erkrankten, in Kohorten Studien. In der vorliegenden Arbeit werden relevante Eigenschaften für den Lymphknotenstatus von 599 Patientinnen charakterisiert, die zwischen 2001 und 2008 mit der Diagnose Mammakarzinom an der Universitätsklinik Marburg behandelt wurden.

#### **2.1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms**

Das Mammakarzinom ist heute mit ca. 490.000 Neuerkrankungen pro Jahr und mit 14% aller in Europa auftretenden Karzinome die häufigste maligne Tumorerkrankung (Robert Koch-Institut 2013). Nach den aktuellen Zahlen des Robert-Koch-Instituts Berlin ist Brustkrebs für ca. 28 % aller Krebserkrankungen der Frau verantwortlich. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei 123/100.000 Einwohner. Statistisch erkrankt jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Im Jahr 2011 lag die Neuerkrankungsrate in der Bundesrepublik Deutschland bei ca. 77.000 Frauen. Das ist im Vergleich mehr als doppelt so hoch, wie die Neuerkrankungsrate an Darmkrebs mit ca. 30.000 erkrankten Frauen (Robert Koch-Institut 2013).

Als Risikofaktoren, für das Auftreten eines Mammakarzinom zählen unter anderem die genetische Disposition, Adipositas, hormonelle Kontrazeption, Kinderlosigkeit oder das Vorhandensein spezifischer Hormonrezeptoren (Batzler 2009). Prognosefaktoren, wie die Tumorbiologie, können eine Aussage über den Krankheitsverlauf machen und sind heute für die Wahl der weiteren Therapie zunehmend von Bedeutung.

Diagnostiziert wird das Mammakarzinom oft anhand palpatorischer Auffälligkeiten durch die Patientinnen selbst. Bildgebende Verfahren (Sonographie, Mammographie, Magnetresonanztomographie) und eine histologische Absicherung mittels Stanzbiopsie folgen. Die Langzeitprognose ist am besten, wenn die Erkrankung in einem frühen Stadium erkannt wird. Zwischen den Jahren 2005 und 2008 wurde in Deutschland das Mammographie-Screening-Programm eingeführt, bei dem sich Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre untersuchen lassen können (Robert Koch-Institut 2013). Auch wenn durch moderne, individualisierte Therapieverfahren in den letzten Jahren eine Mortalitätsreduktion erreicht werden konnte, so ist die Inzidenzrate besonders im Langzeitverlauf weiter steigend. So erkrankten im Jahr 2012 etwa doppelt so viele Frauen an Brustkrebs wie im Jahr 1980 (Kreienberg 2008; Robert Koch-Institut 2012). Es ist deshalb weiterhin von großem Interesse eine Inzidenzreduktion zu erzielen und verbesserte individualisierte Therapieoptionen zu entwickeln.

### **2.1.2 Prognosefaktoren des Mammakarzinoms**

Die Erhebung von Prognosefaktoren ist wichtig und sinnvoll, um den individuellen Krankheitsverlauf der Patienten abzuschätzen und ihnen so die optimale Therapie zu gewährleisten (Siewert and Sendler 2000). Als Prognosefaktoren für das Mammakarzinom mit klinischer Relevanz gelten das Ausbreitungsstadium des Tumors (pTNM-Status, siehe Anhang), die Morphologie (Grading, histologischer Typ) sowie die Differenzierung von Hormonrezeptoren (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor) (Fisher, Anderson et al. 1993). Darüber hinaus gelten Überexpression des Her-2/neu-Onkoproteins, tumorassoziierte Proteolysefaktoren (Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp und sein Inhibitor PAI-1) und eine Fernmetastasierung als Indizien für den Krankheitsverlauf.

Historisch betrachtet, zeigten die Größe des Primärtumors und die Tumorbilogie zunächst den größten Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf. Vor allem der Status der axillären Lymphknoten hat einen wichtigen Stellenwert im Bezug auf Krankheitsverlauf und postoperative Therapie (Gaglia, Bussone et al. 1987;

Wilking, Rutqvist et al. 1992; Canavese, Catturich et al. 1998). Dabei korreliert die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit dem Rezidivrisiko und dem Gesamtüberleben der Patienten (Arriagada, Le et al. 2006; Whitworth, McMasters et al. 2000). Teilweise sind in befallenen Lymphknoten sehr kleine Metastasen, sogenannte Mikrometastasen, zu finden. Sie sind 0,2 mm bis 2 mm groß. Ihre prognostische Bedeutung ist nicht eindeutig geklärt. Jedoch entschied die Mehrzahl der Teilnehmer des St. Gallen Konsensus im Jahr 2011, dass Mikrometastasen in Sentinellymphknoten (SLN) keine Indikation mehr für eine Standardaxilladisektion (SAD) darstellen sollten (Goldhirsch, Wood et al. 2011).

Bis in das Jahr 2005 wurde nach einer Detektion von Mikrometastasen im SLN, wie im Falle einer Makrometastasierung, eine SAD durchgeführt. Die Therapie nach einer alleinigen Mikrometastasierung hat sich im Lauf der Zeit verändert. In den S3 Leitlinien von 2012 wird bei einer ausschließlichen Mikrometastasierung keine SAD mehr empfohlen, sondern eine adjuvante Chemotherapie (S3-Leitlinien Mammakarzinom; Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Für den Erfolg dieser Methode und einer Bewertung des Vorgehens sollten weitere Studien erfolgen, da noch keine ausreichende eindeutige Datenlage besteht (Schrenk, Redtgenbacher 2005). Daher soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob das Vorhandensein von Mikro- oder Makrometastasen in SLN mit anderen Prognosefaktoren zusammenhängt und ob es mit den Daten möglich ist, in so genannten Nomogrammen das Risiko für das Auftreten von Mikro- oder Makrometastasen vorher zu sagen.

## 2.2 Anatomie und Physiologie

### 2.2.1 Die Anatomie der Brust

Die Basis der Mamma erstreckt sich von der zweiten bis zur sechsten Rippe in der Medioclavicularlinie. Sie liegt dem Musculus pectoralis major, M. serratus anterior sowie M. obliquus externus auf. Medial reicht sie vom Sternum bis nach lateral an die mittlere Axillarlinie. Die Mamma liegt medial auf der Muskelfaszie des Musculus pectoralis, lateral auf der Fascia axillaris und kaudal auf der Fascia abdominalis superficialis auf. Zwischen Brust und Pectoralisfaszie befindet sich ein aus Bindegewebe bestehender Raum, in dem zur Befestigung Haltebänder die sogenannten Cooper-Ligamente verlaufen. Durch diese Ligamente ist die Brust gegenüber ihrer Unterlage gut verschiebbar.

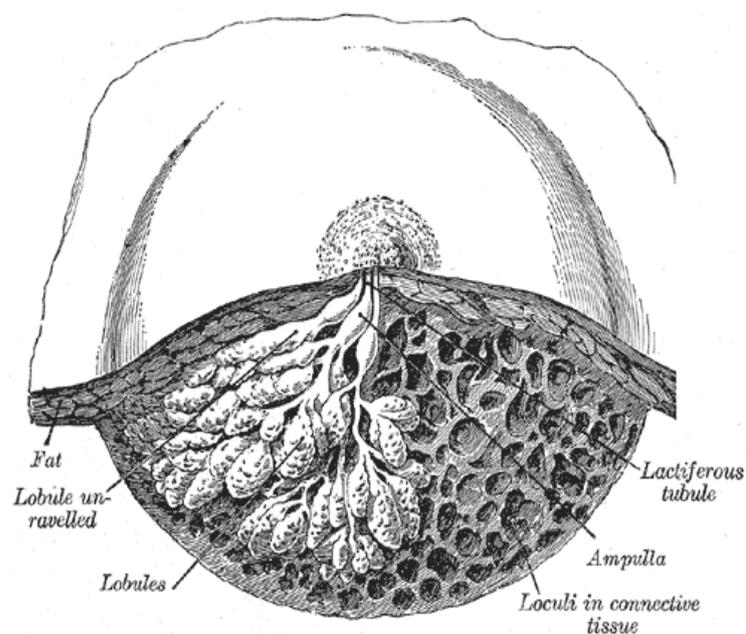


Abb. 1: Mamma Querschnitt mit Drüsenläppchen und Milchgängen (Lewis 1918; Gray's Anatomie)

Die Brust, setzt sich aus dem Drüsenkörper sowie Fett- und Bindegewebe zusammen. Der Drüsenkörper besteht aus 15-20 einzelnen Drüsenlappen, wobei ein Lappen wiederum aus 10-15 Drüsenläppchen (lat.: Lobuli glandulae mammaria) besteht und jeweils einen Milchgang (lat.: Ductus lactifer) entsendet. Die Milchgänge laufen in der Mitte der Brustwarze zusammen und erweitern sich dort zu den Milchsäckchen, die dann in der Brustwarze (lat.: Mamille) münden.

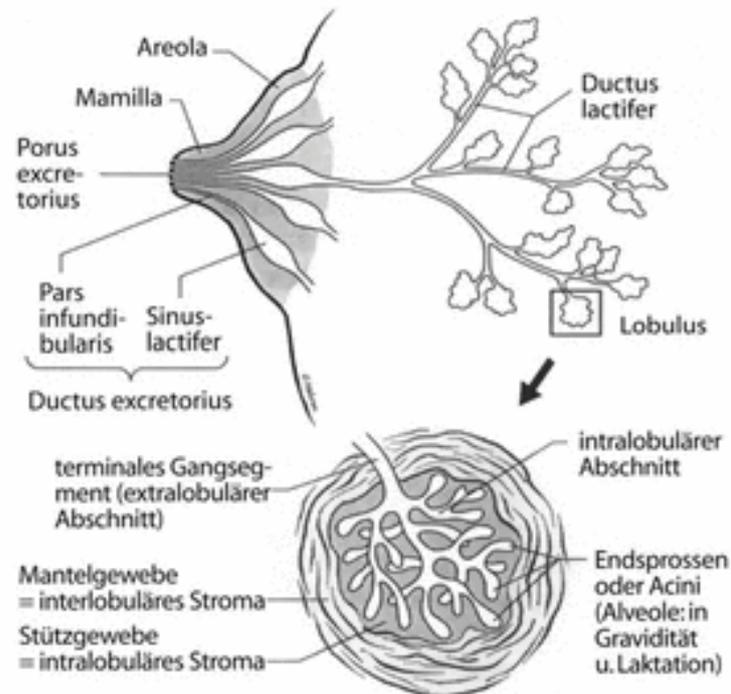


Abb. 2: Histologie des Mammaparenchym (nach Bläser 1978)

## 2.2.2 Das Lymphsystem der Brust

Das Lymphsystem liegt im Bindegewebe zwischen den einzelnen Drüsenläppchen und läuft entlang der Blutgefäße. Es ist verzweigt und gliedert sich in ein oberflächliches und ein tiefes Netzwerk. Beide sind miteinander verbunden und leiten die Lymphe zu Lymphknotenstationen ab. Dabei kommt dem axillaren Abflussweg die zentrale Bedeutung zu, da er den größten Anteil an Lymphe drainiert. Die Anzahl der axillaren Lymphknoten liegt im allgemeinen zwischen 20 bis 40 Knoten in einer Axilla, kann aber in seltenen Fällen auch variieren und über 50 Lymphknoten pro Seite betragen (Schildberg und Lohe 1996; Zilles und Tillmann 2010).

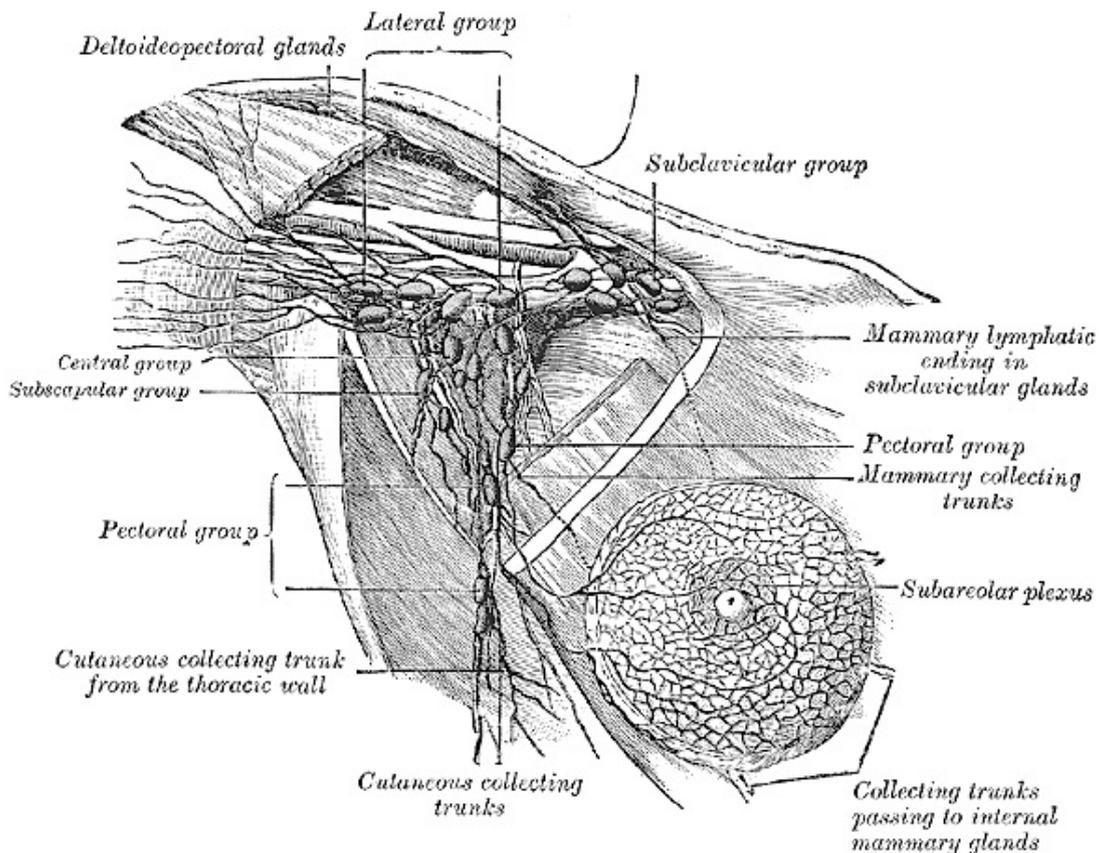


Abb. 3: Anatomie der Achselhöhle mit axillaren Lymphknotenstationen (Lewis 1918; Gray's Anatomie)

Chirurgisch gliedert man die Lymphknotenstationen laut der Einteilung von Berg (1955) nach ihrer anatomischen Lage in Level I, II und III. Diese Einteilung orientiert sich an der Lage der Lymphgefäße in der Axilla in Bezug auf Arterie, Vene und Nervus axillaris und den Musculus pectoralis minor, wobei Level I Lymphknoten am zahlreichsten vorkommen:

**Level I:** Axilla bis Musculus pectoralis minor

**Level II:** kaudal von Arteria, Vena und Nervus axillaris, sowie kaudal des Musculus pectoralis minor

**Level III:** kranial der Arteria und Vena subclavia

## 2.3 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Obwohl medikamentöse Therapien zunehmend an Bedeutung gewinnen, ist die operative Entfernung des Primärtumors ein unverzichtbarer Bestandteil für die Erstbehandlung des Mammakarzinoms (Kreienberg 2008). Ziel ist es, vorhandenes Tumorgewebe vollständig zu entfernen (Interdisziplinäre S3 Leitlinien 2012). Das schließt den Primärtumor sowie die mit Tumormetastasen befallenen Lymphknoten mit ein. Das Ausmaß des operativen Eingriffs hängt in erster Linie von der individuellen Indikation sowie dem diagnostischen und histopathologischen Befund ab. Außerdem sollte immer der Wunsch der Patienten bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden (Blichert-Toft, Smola et al. 1998).

Drei operative Therapieverfahren sind möglich:

1. Die brusterhaltende Therapie
2. Die modifizierte radikale Mastektomie
3. Die modifiziert radikale Mastektomie mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau

Bei einer Mastektomie wird die gesamte Brust mit ihren umgebenden Bindegewebshüllen entfernt. Die Pektoralismuskulatur, Warzenhof und Brustwarze können je nach Befund meist erhalten werden. Bei einer brusterhaltenden Therapie wird der Tumor unter Erhaltung der Brust entfernt. Sie ist kombiniert mit Bestrahlung des verbleibenden Gewebes. Die modifizierte radikale Mastektomie sollte bei bestimmten Indikationen, wie z.B. bei ausgedehnten Kalzifikation vom malignen Typ, Multizentrität oder inflammatorischem Karzinom durchgeführt werden (Interdisziplinäre S3 Leitlinien 2012).

Aufgrund der primär lymphogenen Metastasierung des Mammakarzinoms ist der axilläre Lymphknotenstatus ein wichtiger Prädiktor für das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko der Betroffenen (Whitworth, McMasters et al. 2000). Tastuntersuchungen oder bildgebende Verfahren können nicht mit ausreichender Sicherheit den axillaren Lymphknotenstatus klären. Deshalb ist der operative Eingriff zur Gewinnung von Lymphknoten und ihre anschließende histologische Untersuchung unverzichtbar für ein exakteres Staging und damit für die

weitere Therapieplanung (Chu und Giuliano 2000; Interdisziplinäre S3 Leitlinien 2012).

### **2.3.1 Die Standardaxilladisektion**

Bei einer SAD wird das axilläre Fettgewebe sowie die Lymphknotenlevel I und II lateral und dorsal des M. pectoralis minor entfernt. Bei makroskopisch erkennbaren Lymphknotenmetastasen im Level III werden auch diese entfernt. Die Präparation der Axilla erfolgt unter Schonung der Gefäß-Nerven-Straßen. Dabei verlaufen Arterie und Vene sowie oft auch der Nerv gemeinsam. Im axillären Lymphabflussgebiet sind dies insbesondere Arteria, Vena und Nervus thoraco-dorsalis; Nervus thoracicus longus sowie Arteria, Vena und Nervus intercostobrachialis.

Ziel ist es, alle Lymphknotenstationen, die für die lymphatische Drainage der Brustdrüse zuständig sind und von Metastasen befallen sind, zu entfernen. Anschließend erfolgt ihre pathologische Analyse. Nodal negative Patienten benötigen keine weitere Therapie im Bereich der Lymphabflussgebiete. Im Zuge einer SAD sollten bei Patienten, die mindestens einen positive SLN als Makrometastase zeigen, mindestens zehn Lymphknoten aus den Level I und II entfernt werden (S3 Leitlinien Mammakarzinom 2012).

Der größte Nachteil der SAD ist ein erhöhtes intra- oder postoperatives Komplikationsrisiko. Sie resultieren aus den operativ verursachten anatomischen Folgen. Oft bestehen besonders in der Frühphase nach dem Eingriff motorische Einschränkungen in Form von Kraft- und Bewegungsabnahme des Arms. Selten besteht eine Verminderung der Armkraft durch die muskuläre Beteiligungen oder Hämatome. Weitere Folgen des Eingriffs können das Nervensystem betreffen und es kann z.B. zu Gefühlsstörungen wie Parästhesien oder Hypästhesien im Oberarm und im Bereich des lateralen Thorax führen (Hack, Cohen et al. 1999). Je radikaler der Eingriff erfolgt, desto stärker kann ein akutes oder chronisches Lymphödem des gleichseitigen Arms entstehen. Dies kann auf die mechanische Schädigung bei einer Durchtrennung der Lymphstrukturen zurückzuführen sein, aber auch durch sekundäre Prozesse wie z.B. eine Calcifizierung der verletzten Lymphbahnen (Tejler and Aspegren 1985). Diese Ergebnisse konnten auch in der „ALMANAC Trial“ von 2006 bestätigt werden, in der postoperative Einschränkungen nach SLN oder SAD verglichen wurden. Es

wird zum Teil eine deutlich niedrigere Rate postoperativer Arm- und Schulterbeschwerden nach SLN als nach SAD beschrieben. So zeigten sich im 1. Monat postoperativ bei 62% nach SAD Dysästhesien gegenüber 31% nach SLNE (R. Mansel „The ALMANAC Trial 2006). Auch beim Vergleich der Lebensqualität zeigt sich postoperativ nach einer SLNE eine bessere Lebensqualität. Es besteht ein niedrigeres Risiko für ein sekundäres Lymphödem des Arms oder sensomotorische Störungen als nach SAD.

Im „St. Gallen Konsensus 2011“ beschloss die Mehrheit der Teilnehmer/innen, dass eine Axilladisektion nicht mehr als Standardtherapie durchgeführt wird (Goldhirsch, Wood et al. 2011). Durch eine verbesserte Früherkennung (Mammographie-Screening) werden zunehmend frühe Tumorstadien entdeckt, in denen häufig noch keine lymphogene Metastasierung stattgefunden hat. In diesen Fällen stellt die SAD möglicherweise eine Übertherapie dar. In solchen Fällen ist die deutlich weniger invasive SLNE eine ausreichende Therapieoption (Peintinger, Reitsamer et al. 2003). Weiterhin kann, laut Konsens-Empfehlung, bei ausschließlicher Mikrometastasierung auf eine SAD verzichtet werden.

### 2.3.2 Die Sentinellymphknoten-Technik

Bei der Sentinellymphknoten-Technik handelt es sich um ein minimalinvasives Operationsverfahren zur Diagnostik und Therapie von Malignomen. Die erste klinische Anwendung erfolgte 1977 durch Cabanas, damals beim Peniskarzinom (Cabanas 1977). In den frühen 90er Jahren wurde die SLNE im Bestreben die postoperativen Komplikationen für Patienten zu minimieren, durch verschiedene Arbeitsgruppen, wie z.B. von Giuliano zum ersten Mal mit großem Erfolg beim Mammakarzinom angewendet (Giuliano, Kirgan et al. 1994). Bei dem Verfahren wird der Lymphknoten, der anatomisch als erster im Lymphabflußgebiet des Primärtumors liegt, durch entsprechende Technikendargestellt. Dieser steht als so genannter Wächter („Sentinel“ eng: Wächter) vor den ihm folgenden Lymphknoten.

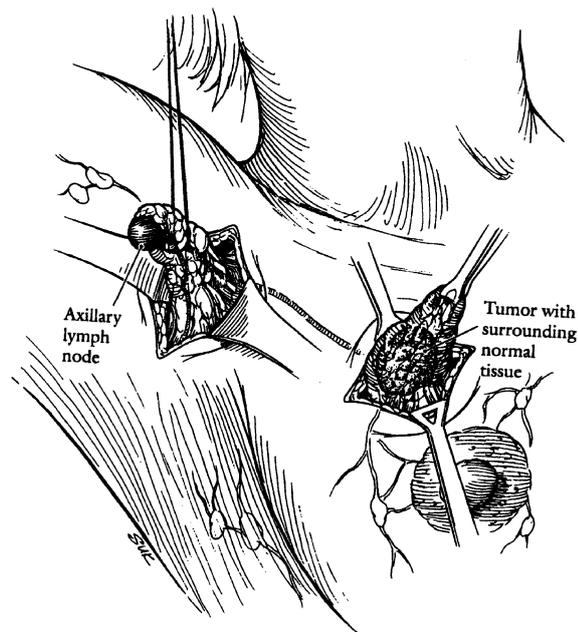


Abb. 4: Sentinellymphknoten Technik (Breast cancer II, Hunt und Meric-Bernstam S.216)

Im Falle eines metastatischen Befalls hat der SLN die größte Wahrscheinlichkeit betroffen zu sein, da er den größten Anteil der Lymphe aus dem Tumorgebiet drainiert (siehe Abb.3). Er steht stellvertretend für alle ihm nachfolgenden Lymphknoten in einem bestimmten Drainagegebiet. Ist er frei von Metastasen, sind mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit die ihm nach geschalteten Lymphknoten auch als nicht befallen anzusehen und müssen nicht entfernt werden. Es ist möglich, dass mehrere Lymphknoten anatomisch nah beieinander liegen und sich markieren lassen, so dass sie alle als SLN gelten (Giuliano, Kirgan et al. 1994). Im Vergleich zur SAD kommt es bei der deutlich weniger invasiven SLNE zu einer niedrigeren Rate postoperativer Komplikationen (Peintinger, Reitsamer et al. 2003).

### **2.3.1.1 Markierung des Sentinellymphknoten**

Zur Markierung des SLN wurden zur Zeit der Studie radioaktive Tracer in das Lymphsystem der Mamma injiziert. Diese Markierung durch Radioisotope gilt als effektivste bekannte Detektionsmethode. Eine zusätzliche Anfärbung ableitender Lymphstrukturen mittels Methylenblau-Injektionen wurde einige Zeit insbesondere in der Frühphase der Sentineltechnik durchgeführt, verliert aber seit Anfang des 21. Jahrhunderts zunehmend an praktischer Bedeutung (Tafr, Lannin et al. 2001). Präoperativ wird die Lage des SLN identifiziert, indem am Vortag ein mit metastabilem Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) markiertes Humanalbumin injiziert wird. Hierzu werden 100 Becquerel des Tracers peritumoral dicht unter die Haut gespritzt. Zwei bis vier Stunden später wird eine szintigraphische Analyse durchgeführt. So lässt sich die Lage des SLN in Bezug zum Primärtumor darstellen. Um den Tumor und den SLN während der Operation leichter detektieren zu können, kann eine Farbmarkierung auf die Haut aufgetragen werden.

### **2.3.1.2 Entnahme des Sentinellymphknoten**

Als Sentinellymphknoten-Entnahme (SLNE) wird die Entfernung aller Lymphknoten bezeichnet, die der Definition eines SLN entsprechen. Dabei handelt es sich ausschließlich um die oder den farblich und/oder radioaktiv markierten Lymphknoten. In der Operation lokalisiert man zunächst durch transkutane Messung der Radioaktivität mit einer Gammasonde in der Axilla den Punkt der höchsten Aktivitätsanreicherung (Schildberg und Lohe 1996). Hier wird ein 2–3 cm langer Hautschnitt gesetzt. Möglichst gewebeschonend werden nun die markierten Lymphknoten entfernt, wobei jeder blaue und jeder speichernde Lymphknoten als SLN gezählt wird. So kann es nach Definition mehrere SLN geben (s.o.). Die entnommenen Lymphknoten werden noch während der Operation in die Pathologie gesendet und dort gesondert aufgearbeitet. Das weitere Prozedere richtet sich nach dem Ergebnis dieser pathologischen Untersuchung. Bei einem Fund von Makrometastasen im SLN wird eine Axilladisektion Level I und II sowie eine systemische Therapie nach Leitlinie durchgeführt. Bei dem Fund von Mikrometastasen des SLN wird keine Axilladisektion mehr empfohlen (Goldhirsch, Wood et al. 2011), sondern mit einer Radiatio der Lymphabflussgebiete fortgefahren. Bei Tumorfreiheit (N0 SLN) kann davon ausgegangen werden, dass mit allergrößter Wahrscheinlichkeit die nachfolgenden Lymphknoten ebenfalls tumornegativ sind. Deshalb kann auf eine SAD verzichtet werden (Brenner, Ostertag et al. 2000).

### **2.3.1.3 Pathologische Untersuchung der Lymphknoten**

Nach Exzision des SLN wird er in einer vier prozentig gepufferten Formalin-Lösung an die Pathologie übersandt. Dort wird das Präparat zunächst gewogen und vermessen. Danach wird es bei ca.  $-50^{\circ}$  Celsius tiefgefroren, um eine Schnellschnittuntersuchung durchführen zu können. Dazu wird das Präparat mit einem Gefriermikrotom in Scheiben von 3 mm Dicke geschnitten. Die Gefrierschnittpräparate werden durch eine Hämatoxylin/Eosin (H/E)-Färbung gefärbt und unter einem Lichtmikroskop pathologisch beurteilt. Sind die ersten Schnitte tumorfrei, wird eine weitere Stufe und bei erneuter Tumorfreiheit eine dritte Stufe untersucht. Der Stufenabstand beträgt dabei 500  $\mu\text{m}$ . Bei negativem Ergebnis bricht man die Schnellschnittuntersuchung zu diesem Zeitpunkt ab und teilt das Ergebnis dem Operateur mit. Das Restmaterial wird in vier prozentig gepuffertem Formalin fixiert, in Paraffin gebettet und mittels H/E-Färbung und immunhistochemisch mittels Zytokeratin-Antikörpern untersucht (Schrenk, Haid et al. 2005). Werden in diesem Verfahren Makrometastasen festgestellt, muss eine zweite Operation zur SAD erfolgen. Die Dokumentation des histopathologischen Befundes erfolgt nach der TNM-Klassifikation. Darin beschreibt der Nodalstatus als N-Stadium die Metastasierung der Lymphknoten (siehe Anhang). Ab einem Durchmesser von 2 mm spricht man von Makrometastasen, darunter von Mikrometastasen. Stellt sich der SLN negativ dar oder werden nur Mikrometastasen nachgewiesen, kann auf eine SAD und die damit verbundenen potentiellen Komplikationen verzichtet werden.

## 2.4 Mikrometastasen in Lymphknoten

Bei Mikrometastasen handelt es sich um einzeln vorkommende Depots von Tumorzellen mit einem Durchmesser von 0,2 bis 2 mm. Mittlerweile werden sie durch verbesserte Untersuchungsmethoden bei ca. 23% der Brustkrebsfälle entdeckt, wobei die Detektionsraten stark schwanken (Cserni 1999; van der Heiden-van der Loo, Bezemer et al. 2006). Patienten mit SLN mic haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit negativem SLN (Salhab et al. 2011). Die prognostische Bedeutung des Auftretens von Mikrometastasen ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Bis zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurde immer eine SAD durchgeführt (Kuijt, Voogd et al. 2005). Ob dies die optimale Behandlung oder eine Übertherapie darstellt, wurde wiederholt diskutiert (Colleoni, Rotmensz et al. 2005). Im „St. Gallen Konsensus“ 2012 beschloss die Mehrheit der Teilnehmer/innen, dass die SAD nicht mehr als Standardtherapie gelten soll (Goldhirsch, Wood et al. 2011). Heute gewinnen zunehmend individuell an die einzelnen Patienten und die Tumorbiologie abgestimmte Therapiekonzepte an Bedeutung.

## 2.5 Rezeptorstatus

Als Rezeptoren werden Proteine an der Oberfläche von Zellen bezeichnet, die Signale von der Zelloberfläche an das Zellinnere weiterleiten. Im Zellinneren erfolgt eine Bindung an vorhandene, spezifische Steroidrezeptoren und bewirkt, über ligandenabhängige Transkription und Translokation, schließlich ein Tumorwachstum. In ca. 30% der Brusttumore sind Östrogen- oder Progesteronrezeptoren zu finden, die ein hormonabhängiges Tumorwachstum auslösen können. Durch diese Überstimulation lassen sich die Tumore spezifischer, nach dem jeweils vorhandenem Rezeptorstatus, einteilen. Das Östrogenrezeptorprotein wurde bereits im Jahr 1950 von Elwood V. Jensen an der Universität von Chicago identifiziert. Östrogenrezeptoren können in Östrogenrezeptortyp- $\alpha$  (alpha) und Östrogenrezeptortyp- $\beta$  (beta) unterschieden werden, die sich hinsichtlich ihrer Ligandenbindung unterscheiden und von unterschiedlichen Genen

kodiert werden. Dabei ist das Östrogenrezeptortyp- $\alpha$ -Gen auf Chromosom 6 lokalisiert und das Östrogenrezeptortyp- $\beta$ -Gen auf Chromosom 14 (Enmark et al. 1997). Die beiden Rezeptorformen weisen eine unterschiedliche Verteilung und damit unterschiedliche Gewebespezifität im Körper auf. Der dominante Östrogenrezeptortyp- $\alpha$  stellt sich vor allem in Leber, Uterus und Mamma dar. Der Östrogenrezeptortyp- $\beta$  lässt sich vor allem in den Ovarien und in der Prostata, zusätzlich aber auch geringer in Mamma, Hoden und im Kolon nachweisen (Foley et al. 2000). Weiterhin kann Östrogen- $\alpha$  eher bei postmenopausalen Patientinnen nachgewiesen werden. Die beiden verschiedenen Östrogenrezeptortypen können sowohl in gesundem als auch in tumorbehaftetem Brustgewebe nachgewiesen werden (Palmeri et al. 2004). Etwa 70% der diagnostizierten Mammakarzinome weisen eine ER-Expression auf, wodurch ihr Wachstum durch Östrogen stimuliert werden kann. Können erhöhte Östrogenwerte festgestellt werden, zeigt sich ein verbessertes Ansprechen auf eine endokrine Therapie und somit auch eine bessere Überlebensrate. Die Bestimmung von Östrogen- und Progesteronrezeptoren entscheidet, ob eine endokrine Therapie bei einem Mammakarzinom indiziert ist. Bei Frauen mit positiven Östrogenrezeptoren und metastasiertem Brustkrebs liegt der Erfolg, nach einer endokrinen Therapie mit Tamoxifen, bei rund 50%. Bei Patienten mit negativem Östrogenrezeptor-Status liegt dabei die Ansprechrate auf die Therapie nur bei 5%. Wenn sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren erhöht vorliegen, ist die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens zwischen 70% und 80% zu sehen. Somit entscheidet sich, ob postoperativ eine antihormonelle Therapie zur Rezidivprophylaxe bei Brustkrebs durchgeführt wird. Eine entsprechende Identifikation und Einteilung der Patientinnen mit frühem Brustkrebs sollte immer erfolgen (Wulf 1996; Harris et al. 2007). Außerdem fällt auf, dass sich auf Brustkrebszellen eine erhöhte Anzahl Her2neu Rezeptorstatus (engl.: human epidermal growthfactorreceptor2 = menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) befindet (Madarnas, Dent et al. 2011). Auch über diese werden Wachstumssignale vermittelt. Je höher dieser Wert ist, umso höher sind die Stimulationen für ein weiteres Zellwachstum. Dies führt zu einem schnelleren Tumorstadium und einer schlechteren Prognose (Harris, Fritsche et al. 2007).

Ebenso konnte eine erhöhte Rezidivrate, sowie eine kürzere Überlebenswahrscheinlichkeit bereits bei einer Her2neu-Überexprimierung nachgewiesen werden (Revillion et al. 1998; Ross et al. 1998).

## **2.6 Tumormarker CEA und CA 15-3**

Bei Tumormarkern handelt es sich um Zucker-Eiweiß-Moleküle, die aus Tumorzellen freigesetzt werden. Der Tumormarker CEA (Carzino-embryonales Antigen) kann bei Darm-, Magen-, Lungen-, Bauchspeicheldrüsen-, Speiseröhren-, Schilddrüsen- und Brustkrebs erhöht sein. Wichtig ist jedoch, Differentialdiagnosen zu beachten. Auch bei benignen Entzündungen des Darms, der Bauchspeicheldrüse, des Magens, der Leber und der Lunge können die Werte erhöht sein. Außerdem können Leberzirrhose oder das Rauchen den CEA-Spiegel im Blut erhöhen. Deswegen ist der Wert unspezifisch und man bestimmt Tumormarker als Verlaufsparemeter (Buck, Lindner et al. 1989). Auch beim CA 15-3 (engl.: cancer-antigen 15-3; Krebs-Antigen 15-3) handelt es sich um ein Antigen. Es wird von normalen Brustzellen gebildet. Im Falle einer malignen Entartung und bei Rezidiven oder Fernmetastasen steigt der Wert (Hölzel, Schubert-Fritschle et al. 2004). Vergleicht man diese beiden Tumormarker, zeigt sich eine signifikant bessere Sensitivität des CA 15-3 gegenüber dem der CEA (Engel, Schmid et al. 1988).

### 3 ZIEL DER ARBEIT

In der vorliegenden Arbeit werden anhand einer retrospektiven Analyse 599 Patientinnen mit der Diagnose Brustkrebs untersucht. Dabei werden eventuell existierende Zusammenhänge zwischen N-Status und bestimmten Staging-Charakteristika erarbeitet. Dabei handelt es sich um Patientencharakteristika, wie Patientenalter, Rezeptorstatus (Her2-neu, Östrogen- und Progesteronrezeptoren), Tumorstadium, Tumorhistologie, Tumorlokalisation in Bezug zum Lymphknotenstatus. Es werden prognostische Faktoren der Staging-Charakteristika für das Auftreten der unterschiedlichen Metastasierungsmöglichkeiten erarbeitet.

Hierfür werden die möglichen Metastasierungen der SLN in drei Gruppen unterteilt:

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 1. Patienten ohne Metastasen der SLN    | (Gruppe 1: N0)    |
| 2. Patienten mit Mikrometastasen im SLN | (Gruppe 2: N1mic) |
| 3. Patienten mit Makrometastasen im SLN | (Gruppe 3: N1mak) |

Es werden mögliche Prognosen erarbeitet, die den Zusammenhang zwischen den oben genannten Patientencharakteristika und dem Auftreten der Metastasierungsmöglichkeit erforschen. Mit den Prognosen kann das Risiko für eine bestimmte Metastasierung, wie z.B. Größe und Vorkommen eingestuft werden und mit diesem Wissen können spezifische Therapieoptionen entwickelt werden.

## **4 MATERIAL UND METHODEN**

### **4.1 Patientinnen der Studie**

Im Zeitraum von November 2001 bis April 2008 wurden an der Klinik für Gynäkologie, gynäkologischer Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg 599 Frauen mit einem primären Mammakarzinom nach den Einschlusskriterien der KISS (Klinische interdisziplinäre Sentinel Studie) ausgewählt. Dabei wurden SLN in 602 Tumorfällen entfernt und auf verschiedene Parameter hin untersucht. Bei drei Frauen zeigte sich ein beidseitiger Befund. Die Patientinnen wurden nach bestimmten, unten aufgeführten Parametern charakterisiert und somit für die statistische Analyse im Rahmen der Studie zugelassen.

### **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie**

Die Einschlusskriterien für die Analyse in der Dissertation richten sich nach den Teilnahmekriterien, die im Rahmen der Kieler Studie zur Sentinellymphknoten-Biopsie beim Mammakarzinom festgelegt wurden. Dabei handelt es sich um eine retrospektive, randomisierte und kontrollierte Multizenterstudie zur SLNE.

Einschlusskriterien für die Studie:

- Alter der Patientinnen mindestens 18 Jahre
- Mammakarzinom im Tumorstadium T0–2 im präoperativen Befund (wobei T2 bis zum 22.12.2003 eine Tumorgöße bis 25 mm einschloss und ab dem 22.12.2003 Tumoren bis zu einer Größe von 40 mm einschloss), nur Primärtumore, keine Rezidive

Ausschlusskriterien für die Studie:

- multifokales, multizentrisches oder metastasiertes Mammakarzinom
- Zustand nach präoperativer Chemotherapie / Strahlentherapie
- inflammatorisches Mammakarzinom
- größere Voroperation der betreffenden Mamma
- Voroperation an der ipsilateralen Axilla
- Patientinnen mit malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte (Ausnahme: behandeltes Carzinoma in situ der Cervix/Basaliome der Haut)
- Überempfindlichkeit/Allergie gegen Nanocoll ®, Patentblau® (verwendete Radionuklidtracer)
- nicht einwilligungsfähige Patientinnen
- vorliegende Schwangerschaft
- stillende Patientinnen

### **4.3 Statistische Auswertung**

Eine Datenbank wurde angelegt, in der die Daten zu relevanten Tumor und Patientencharakteristika erfasst wurden. Hierfür wurden Aufzeichnungen ambulanter präoperativer Untersuchungen wie radiologische Befunde, Krankenakte des Aufenthalts, Operationsberichte, pathologische Befunde und Laborbefunde ausgewertet. Die Daten wurden durch den jeweiligen Operateur erhoben und zeitnah aufgenommen. Weitere Daten wurden durch die Pathologie der Uniklinik Gießen-Marburg erfasst und in die Patientenakten übertragen oder direkt über das ORBIS Krankenhausinformationssystem (Firma AGFA Health Care) digital gespeichert. Die Daten wurden in einer Tabelle mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel von Microsoft erfasst. Die Auswertungen, ein Teil der Berechnungen sowie die Darstellung von Diagrammen und Tabellen erfolgten mit Hilfe der Computer Software „Statistical Package for the Social Sciences; Version 11,5“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und mit Excel von Microsoft.

Folgende Werte wurden dabei für die statistische Auswertung erhoben:

Zu den Patientencharakteristika:

- Geburtsdatum
- Alter der Patientinnen bei Therapie
- Menopausalstatus der Patientinnen
- Operationsdatum
- Progesteronrezeptorstatus
- Östrogenrezeptorstatus
- Her2neu Rezeptorstatus
- CEA-Wert
- CA 15\_3-Wert

Zu dem Primärtumor:

- Tumorgrading (nach TNM)
- Körperseite der befallenen Brust
- Sitz des Primärtumors in der Brust
- brusterhaltende Operationsmethode

Zu den untersuchten Lymphknoten:

- Anzahl entnommener Lymphknoten in der SAD
- Pathologie der entnommenen Lymphknoten in der SAD
- Anzahl entnommener SLN
- Pathologie der entnommenen SLN
- Größe der Metastasen (Mikro-, Makrometastasen)
- Methoden zum Nachweis von Metastasen (SS, IHC, HE)

Um prognostische Faktoren für ein erhöhtes Auftreten von verschiedenen Metastasen in den SLN herauszufinden, werden für einen Vergleich drei Gruppen gebildet. Diese werden in N0, SLN1mic und SLN1mak gruppiert und durch einen 2-seitigen T-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) für die Mittelwertgleichheit

verglichen. So zeigt sich, ob der Zusammenhang weitgehend gesichert scheint oder nicht. Signifikante Abhängigkeiten werden dabei wie folgt gekennzeichnet:

- $p \leq 0,05$  (die Wahrscheinlichkeit einer rein zufälligen Korrelation liegt bei unter 5 %, SPSS vergibt einen Stern = \*)
- $p \leq 0,01$  (die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1 %, SPSS vergibt 2 Sterne \*\*) oder
- $p \leq 0,001$  (die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1 ‰, SPSS vergibt 3 Sterne \*\*\*)

Nicht gekennzeichnete Werte sind nicht signifikant.

## **5 ERGEBNISSE**

Zunächst werden die Ergebnisse der ausgewerteten Fallzahl vorgestellt. Die Auswertung erfolgt zur besseren Übersicht in einer Unterteilung nach drei Hauptkriterien. Diese sind:

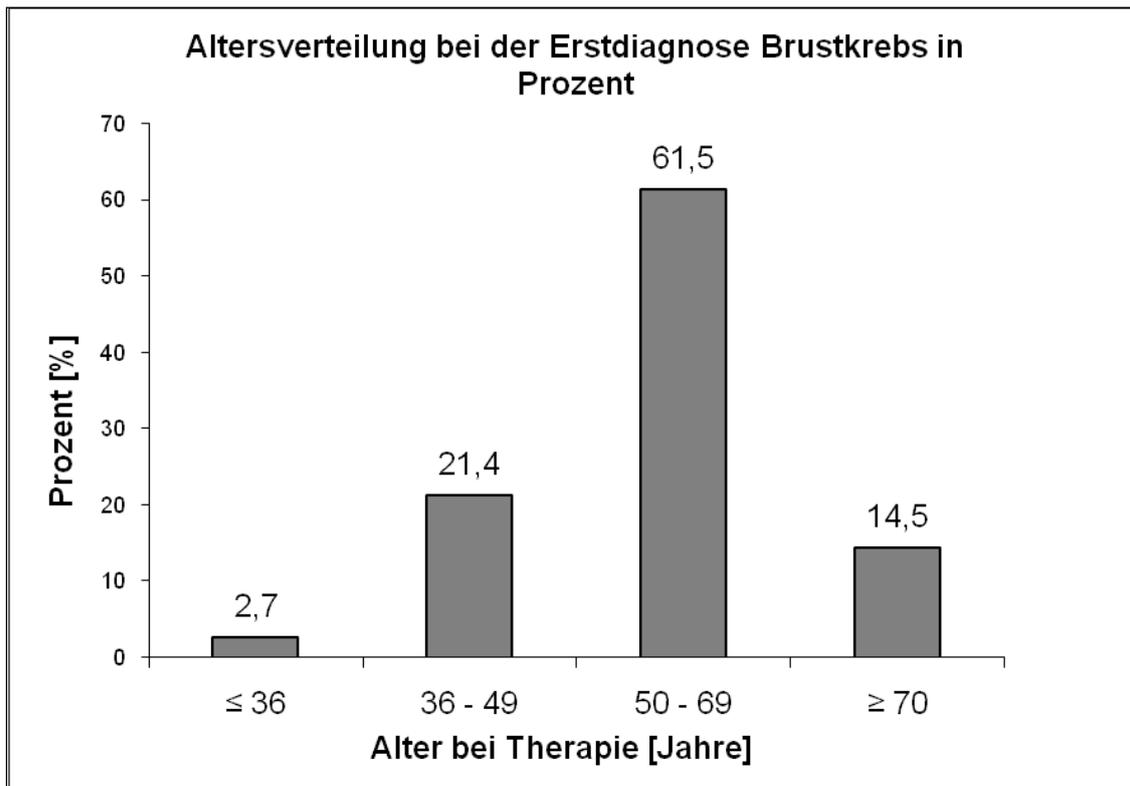
- Daten zu allgemeinen Charakteristika der Patientinnen
- Daten bezogen auf den Primärtumor
- Daten zu den untersuchten Lymphknoten

### **5.1 Beschreibung des Patientenkollektivs**

In der Zeit von November 2000 bis April 2008 wurden an der Uniklinik Marburg 599 Patientinnen mit Brustkrebs mit Hilfe der SLNE behandelt. Drei dieser Patientinnen litten an einem bilateralen Mammakarzinom, so dass eine Gesamtzahl von insgesamt 602 Primärtumoren in der Studie vorkommt. In den Berechnungen wird deshalb mit dieser Fallzahl gearbeitet auch wenn nur 599 Patientinnen an der Studie beteiligt waren.

#### **5.1.1 Patientenalter bei Diagnosestellung**

Das mediane Alter im untersuchten Patientenkollektiv betrug 58 Jahre. Die jüngste Patientin mit der Diagnose Mammakarzinom war 21 Jahre, die älteste 88 Jahre alt (Mittelwert 58,22; Median 59; Standardabweichung 11,55; Range 21-88).



*Abb. 5: Altersverteilung bei der Erstdiagnose Mammakarzinom [Prozent] (61,5% treten im Alter von 50-69 Jahre auf)*

2,7% (N16/602) der Patientinnen waren 36 Jahre alt oder jünger. 129 der therapierten Patientinnen zeigten sich im Alter zwischen 36 und 49 Jahren (21,4%). Es zeigt sich insgesamt ein deutlicher Häufigkeitsgipfel an auftretenden Mammakarzinomen im Patientenalter von 50 bis 69 Jahren mit der deutlich größten Fallzahl von N370 (61,5%). Insgesamt 87 der Patientinnen in der Studie zeigten sich mit einem Alter von über 70 Jahren, was 14,5% der untersuchten Patientinnen entspricht, wie in Abbildung 5 zu sehen ist.

### 5.1.2 Rezeptorstatus

Der Rezeptorstatus stellte sich so dar, dass bei 86,5% Östrogenrezeptoren und bei 80,7% der Patientinnen Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden konnten. Her2/neu Rezeptoren konnten bei 16,7% als positiv gemessen werden, bei 83,3% stellte sich der Her2/neu Status als negativ dar.

Rezeptorart	Anzahl	Prozent
Östrogenrezeptor positiv	518	86,5
Östrogenrezeptor negativ	81	13,5
Progesteronrezeptor positiv	486	81,1
Progesteronrezeptor negativ	113	18,9
HER-2-neu Rezeptor positiv	100	16,7
HER-2-neu Rezeptor negativ	498	83,3

*Tab. 1: Rezeptorstatus im Patientenkollektiv nach Rezeptorart und positivem oder negativem Rezeptorstatus [Anzahl und Prozent]*

### **5.1.3 Mastektomie**

Die primäre Therapie der Patientinnen bestand in einer operativen Behandlung. Der Großteil der Tumore (94%, 564/602) wurde brusterhaltend durch eine Quadrantektomie, der Entfernung eines Brustsegmentes, operiert. In allen anderen Fällen (6%, 38/602) wurde eine modifiziert radikale Mastektomie durchgeführt. Die modifiziert radikale Mastektomie wurde in 8,1% (49/602) primär und in 1,8% (11/602) sekundär durchgeführt. Alle Operationen führten somit zu einer vollständigen Resektion (R 0) der Tumore.

## **5.2 Beschreibung des Primärtumors**

### **5.2.1 T-Stadium (Tumorgröße)**

Von den entnommenen Primärtumoren befanden sich 81,4% (490/602) im Stadium pT1 (Tumordurchmesser max. 2 cm). Es können 5,8% (35/602) dem pT1a-Stadium, weitere 28,4% (171/602) dem pT1b-Stadium und 46,7% (281/602) dem pT1c Stadium zugeordnet werden. Im Stadium pT2 (Tumordurchmesser > 2 cm und max. 5 cm) finden sich 15,3% (92/602) der Tumore und im Stadium pT3 (Tumordurchmesser > 5 cm) 0,5 % (3/602) aller untersuchten Tumore. Die durchschnittliche Tumorgröße zeigt sich mit einem Mittelwert von 15,1 mm Durchmesser. Dabei kommt es zu einer Streubreite von 3 mm mit dem kleinsten und 53 mm mit dem größten Tumor (Range 3-53 mm; Median 13; Mittelwert 15,12; Standardabweichung 8,51). In acht Fällen (8/602) wurde eine präoperative Behandlung zur Tumorreduktion durchgeführt. In zwei der untersuchten Fälle (2/602) wurde intraoperativ kein Tumor gefunden. Bei einer dieser beiden Patientinnen wurde der Primärtumor, der sehr klein war, evtl. durch die Stanzbiopsie entfernt. Im zweiten Fall wurde vor der Operation ein präoperatives Downsizing durchgeführt und deshalb konnte eventuell kein Tumor mehr nachgewiesen werden.

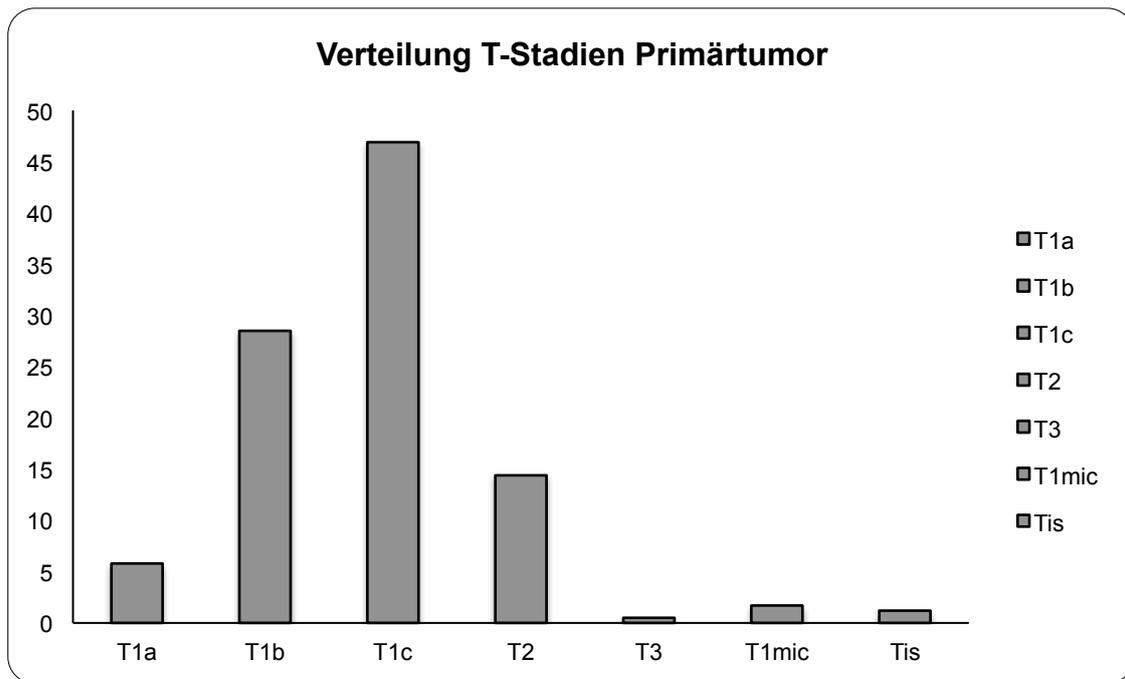


Abb. 6: Häufigkeitsverteilungen der Tumorgößen nach TNM-Stadien [in Prozent]

Tumorgöße (mm)	Stadium	Anzahl	Prozent (%)
1-5	pT1a	35	5,8
6-10	pT1b	171	28,4
11-20	pT1c	281	46,7
21-50	pT2	92	15,3
> 50	pT3	3	0,5
Fehlend		20	3,3
<b>Gesamt</b>		<b>602</b>	<b>100</b>

Tab. 2: Verteilung der Tumorgößen nach TNM-Stadien [Anzahl und Prozent]

### 5.2.2 Lokalisation des Primärtumors in der Brust

Die Lokalisation des Tumors in der Brust wurde ausgehend von der Mamille in fünf mögliche Regionen eingeteilt. In den meisten Fällen lag der Primärtumor im oberen äußeren Quadranten 60% (361/602). Am zweit häufigsten fand er sich im oben innen liegenden Quadrant, 19,3% der Fälle (116/602). Unten außen fanden sich 11,3% (68/602) der Primärtumore, unten innen 6,6% (40/602) und zentral liegend 2,5% (15/602).

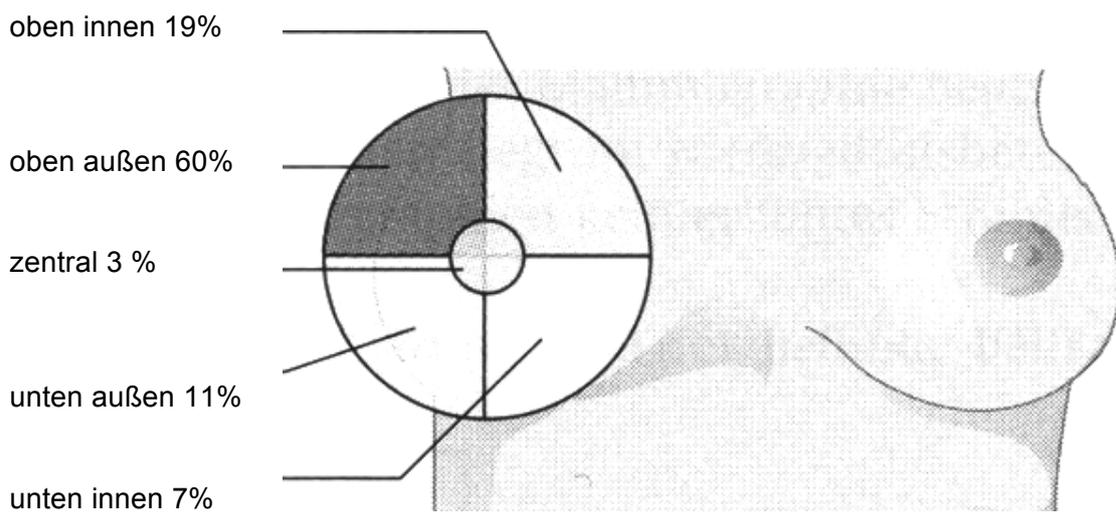


Abb. 7: Tumorlokalisation des Primärtumors in den Quadranten der Mamma [in Prozent].

### 5.2.3 Grading des Primärtumors

Als Grading wird das biologische Verhalten des Tumorgewebes im Rahmen der feingeweblichen Untersuchung bezeichnet. Es traten 15,7% GI (93/602), 74,8% GII (442/602) und 9,5% GIII (56/602) Tumore auf (11 Fälle fehlende Angaben; 1,8%).

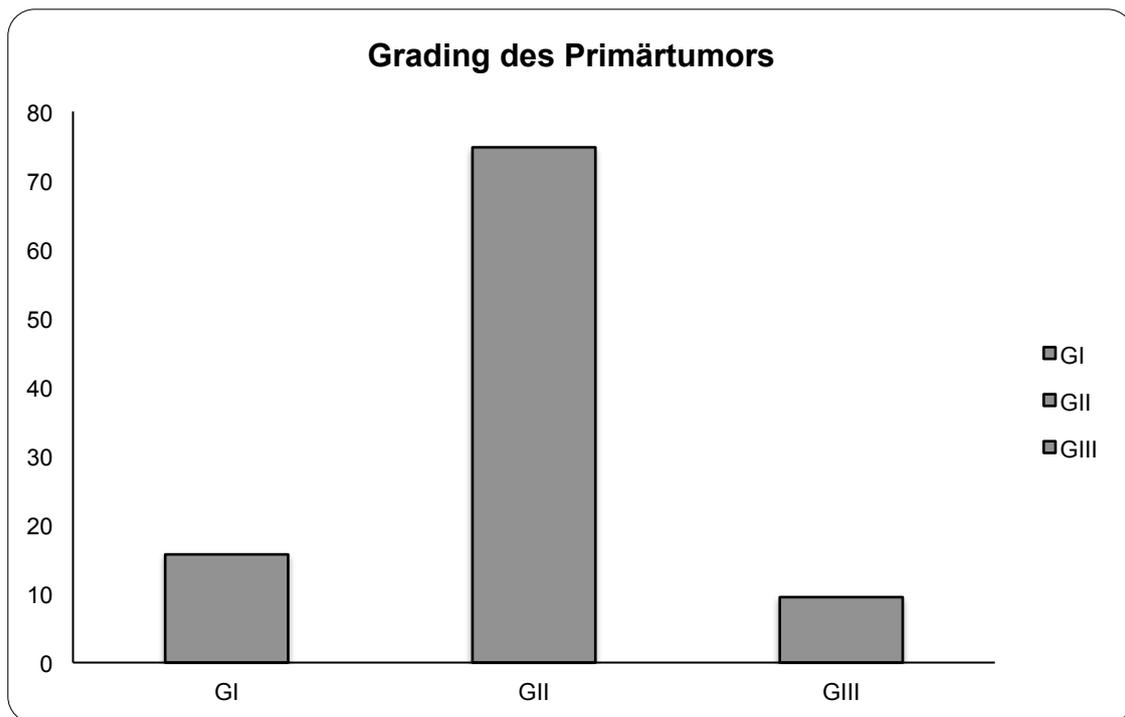


Abb. 8: Verteilung nach Grading (GI-GIII) des Primärtumors [in Prozent]

#### **5.2.4 Histologie der Primärtumore**

Je nach histologischem Ursprung des entstandenen Mammakarzinoms können die Tumore in verschiedene Typen eingeteilt werden. Dabei zeigt sich in der histologischen Differenzierung des Primärtumors eine deutliche Mehrheit an duktal invasiven Karzinomen mit 80,4% (484/602) aller untersuchten Fälle. Tumore vom lobulären Typ finden sich mit 11,1% (67/602) und somit seltener als die duktaalen Tumore. Es folgen die Tumore vom tubulären Typ zu 3,3% (20/602). Tumore mit mucinösem Ursprung konnten in 1,7% (10/602) gefunden werden.

<b>Histologie des Primärtumors</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Duktal invasiv</b>	484	80,4
<b>Lobulär</b>	67	11,1
<b>Tubulär</b>	20	3,3
<b>Mucinös</b>	10	1,7
<b>Apokrin</b>	3	0,5
<b>Medullär</b>	3	0,5
<b>Papillär</b>	3	0,5
<b>Metaplastisch</b>	2	0,3
<b>DCIS</b>	7	1,2
<b>Fehlend</b>	3	0,5
<b>Gesamt</b>	602	100,0

*Tab. 3: Häufigkeiten der Histologie des Primärtumors [Anzahl und Prozent]*

### 5.3 Zusammenfassung Patientencharakteristika

Zur besseren Übersicht werden die in 5.2 beschriebenen Charakteristika der insgesamt 602 ausgewerteten Patientinnen in der nachfolgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst.

	Anzahl Fälle (N=602)	Prozent %
<b>Alter bei Therapie</b>		
≤35	16	2,7
36-49	129	21,4
50-69	370	61,5
≥70	87	14,5
<b>Menopausalstatus</b>		
prämenopausal	395	65,9
postmenopausal	183	30,6
unbekannt	21	3,6
<b>T-Stadium</b>		
pT1a	35	5,8
pT1b	171	28,4
pT1c	281	46,7
pT2	92	15,3
pT3	3	0,5
unbekannt	20	3,3
<b>Grading Primärtumor</b>		
GI	93	15,7
GII	442	74,8
GIII	56	9,5
<b>Lokalisation in der Mamma</b>		
Oben, außen	361	60
Unten, außen	68	11,3
Unten, innen	40	6,6
Oben, innen	116	19,3
Zentral	15	2,5
unbekannt	2	0,3
<b>Histologie Primärtumor</b>		
Duktal invasiv	484	80,4
Lobulär	67	11,1
Tubulär	20	3,3

ERGEBNISSE

<b>Rest</b>	31	5,2
<b>Unbekannt</b>	34	5,6
<b>Östrogenrezeptoren</b>		
<b>Positiv</b>	518	86
<b>Negativ</b>	81	13,5
<b>unbekannt</b>	3	0,5
<b>Progesteron Rezeptoren</b>		
<b>Positiv</b>	486	80,7
<b>Negativ</b>	113	18,8
<b>unbekannt</b>	3	0,5
<b>Her2-neu Rezeptoren</b>		
<b>Positiv</b>	100	16,6
<b>Negativ</b>	498	82,7
<b>unbekannt</b>	4	0,7

*Tab. 4: Zusammenfassung der Charakterisierung des Primärtumors [Anzahl und Prozent]*

## **5.4 Beschreibung des Lymphknotenstatus**

Der Lymphknotenstatus ist sowohl für die Prognose, als auch für die weitere Therapie von wichtiger Bedeutung. Insgesamt wurden in den 602 Tumorfällen 4112 Lymphknoten entnommen und untersucht, wobei es sich bei ca. 25% um SLN handelte (1163/4112).

### **5.4.1 Anzahl der befallenen Lymphknoten insgesamt**

Durch das Ausmaß des Lymphknotenbefalls, unabhängig ob es sich dabei um SLN oder unmarkierte axilläre LK handelt, können die operierten Patientinnen in 4 Gruppen unterteilt werden:

Patientinnen mit tumorfreien Lymphknoten (N0)

Patientinnen mit 1 befallenen Lymphknoten (N1)

Patientinnen mit 2 befallenen Lymphknoten (N1)

Patientinnen mit 3 oder mehr als 3 befallenen Lymphknoten (N1).

Es zeigt sich, dass bei 436 Patientinnen (72,4 %) alle LK tumorfrei waren. Bei 91 Patientinnen (15,1%) war ein LK tumorbefallen, bei 28 Patientinnen (4,7%) waren es zwei befallene LK und bei 47 Patientinnen (7,8%) waren drei oder mehr als drei LK tumorbefallen.

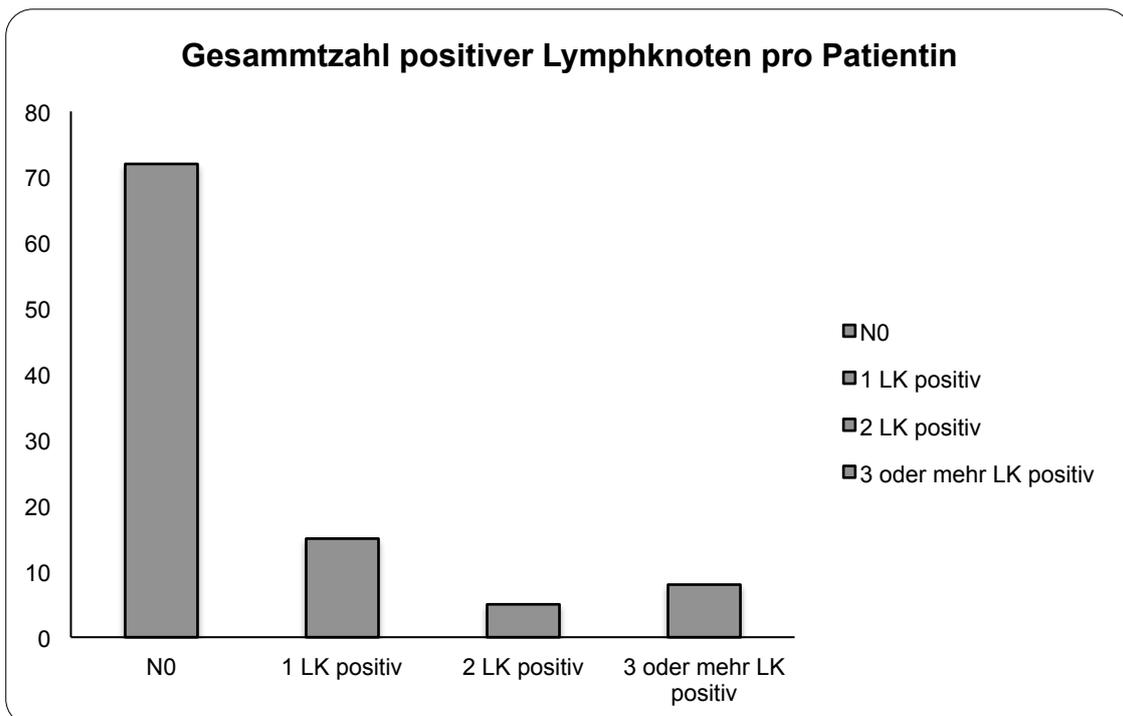


Abb. 9: Status der axillären Lymphknoten pro Patientin nach Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten [in Prozent]

#### 5.4.2 Ergebnisse der Sentinellymphknoten-Biopsie

95,5% (n=575) der Patientinnen wurde mindestens ein SLN bei der Operation entnommen. In 4,5%, bei 27 Patientinnen konnte kein SLN dargestellt werden. Dies kann verschiedene Gründe haben. Es kann z.B. auf zu niedrige Speicherung des Tracers oder fehlende Blaufärbung zurückzuführen sein, so dass sich kein LK als SLN bestimmen lässt. Auch präoperative Therapieoptionen könnten den Lymphabfluss beeinflusst haben. Mangelnde Erfahrung des Operateurs kann als Fehlerquelle ausgeschlossen werden, da es sich durchgehend um erfahrene Spezialisten handelte. In 70,3% der Fälle (n=423) wurden ein oder zwei SLN entnommen. In 25,1% (n=152) wurden drei SLN oder mehr entfernt. Die entnommenen SLN wurden in der Pathologie auf Tumorinfiltrationen untersucht.

Von den 575 Patientinnen mit SNLB zeigte sich bei 24,1% (145 Patientinnen) das Stadium N1 der SLN. Bei 71,4% (n=430) war der SLN tumorfrei. In 13% der SLN (n=77) fanden sich Makro- bei 10,8% (n=65) Mikrometastasen und in 0,8% (n=5) fanden sich beide Typen von Metastasen. Die Anzahl der befallenen SLN variierte von einem bis zu maximal vier befallenen Knoten. In 79,3% (n=115) war ein SLN positiv, in 17% waren es zwei (n=25) und in 5% (n=8) drei oder vier befallene Knoten. Bezogen auf die 145 Patientinnen mit befallenen SLN fanden sich bei ca. der Hälfte Makrometastasen (52,7%; N1mak=77), bei 43,9% (N1mic=65) Mikrometastasen im SLN und bei 3,4% (n=5) Mikro- und Makrometastasen gemischt im SLN.

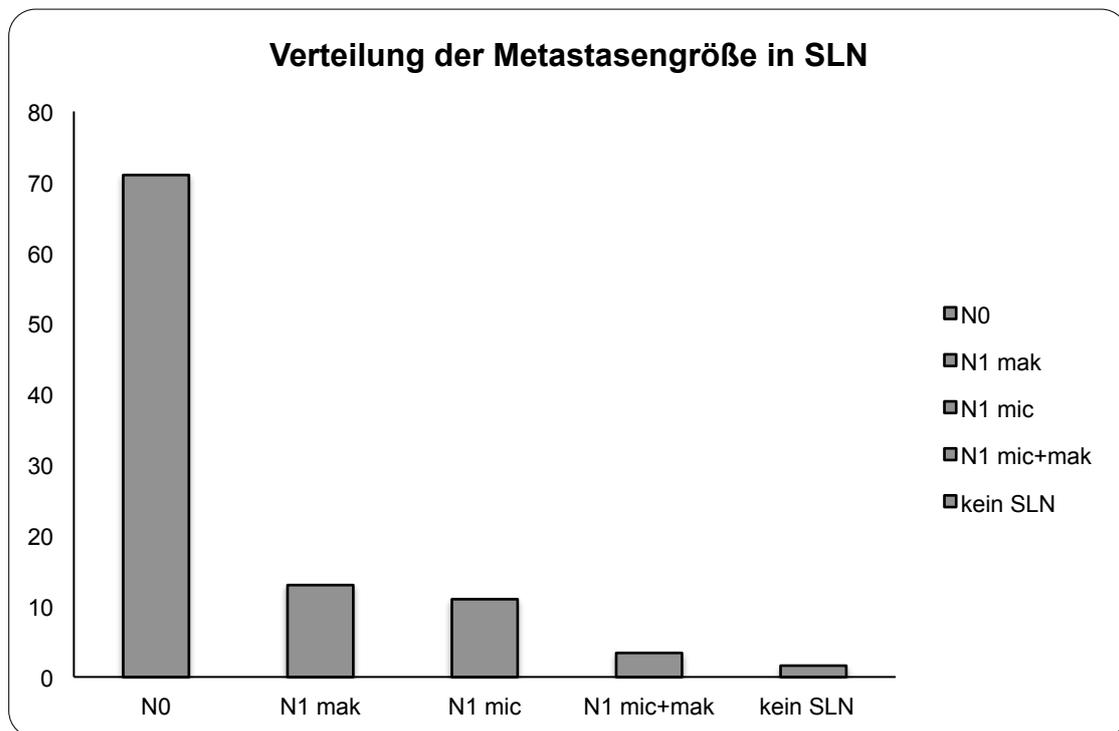


Abb. 10: Verteilung der Größe der Metastasen in Sentinellymphknoten [nach Größe und Prozent]

Es existieren fünf Fälle, in denen sowohl Mikro- als auch Makrometastasen im SLN detektiert wurden. Diese stellen statistisch eine Sondergruppe dar. Deshalb sind sie bei den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt worden und werden weder zu den Makro- noch zu den Mikrometastasen dazugezählt.

### **5.4.3 Ergebnisse der Standardaxilladisektion (SAD)**

Bei Patientinnen, die keine SLNE erhalten können, weil z.B. kein Lymphknoten darstellbar war, oder die einen positiven SLN aufweisen, muss eine SAD aus den Levels I und II erfolgen.

#### **5.4.3.1 Zeitpunkt für die Standardaxilladisektion (SAD)**

Der Zeitpunkt für die SAD richtete sich nach dem Zeitpunkt der Sicherung der Lymphknotenmetastasen. War dies während der Operation durch den pathologischen Schnellschnitt möglich, wurde sie sofort durchgeführt. Wurde pathologisch kein Tumorbefall im intraoperativ durchgeführten Schnellschnitt festgestellt und die Tumorzellen wurden erst später in der pathologischen Aufarbeitung detektiert, wurde eine SAD zu einem zweiten Operationszeitpunkt durchgeführt. Durch den Umstand, dass die ersten 90 operierten Patientinnen zu einer Trainingsphase gehörten, in der alle Patientinnen, sowohl eine SLNE, als auch eine SAD erhalten haben, mussten die Patientinnen 1 bis 90 umcodiert werden. Stellten sich SLN und die Lymphknoten, die in der Axilladisektion entnommen wurden, als negativ dar, wurden sie zu den Patientinnen gezählt, die keine SAD und nur eine SLNE erhalten haben. In Abbildung 11 gezeigte Ergebnisse zur SAD wurden ermittelt.

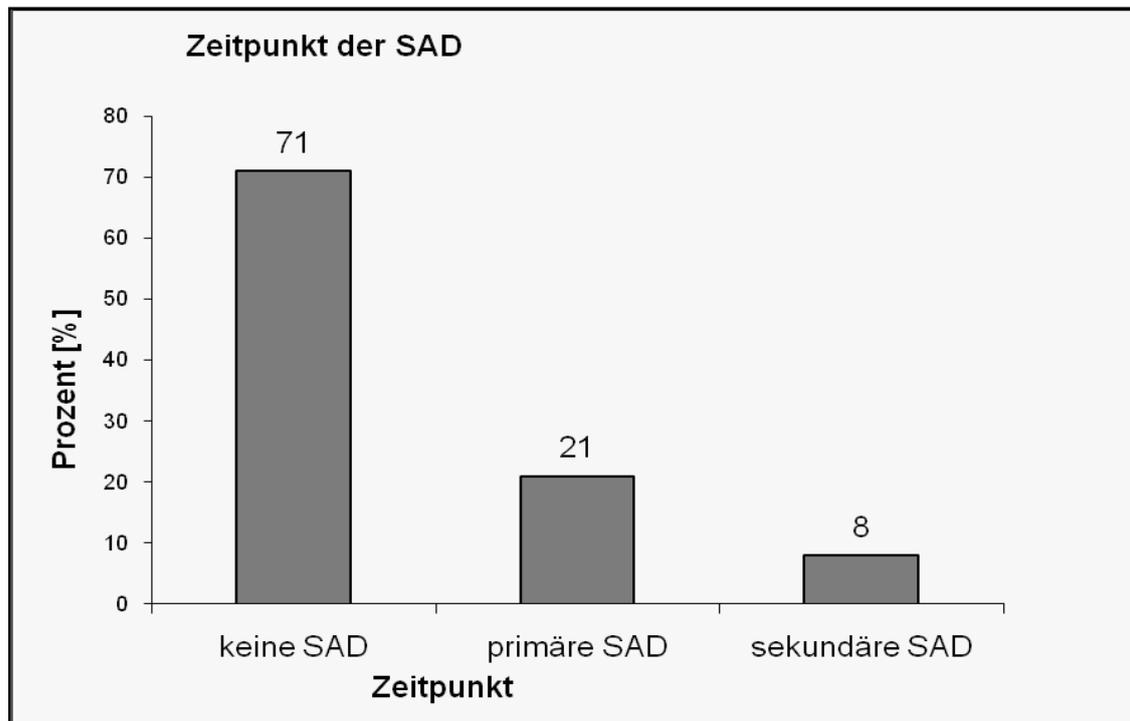


Abb. 11: Zeitpunkt der Durchführung der Standardaxilladissektion [in Prozent]

In 71,3% (429 Patientinnen) wurde keine SAD durchgeführt, in 28,7% (174 Patientinnen) wurde eine SAD durchgeführt, dabei in 20,9% (n=126) sofort primär, in 7,8% (n=47) sekundär.

	Häufigkeit	Prozent (%)
<b>SAD nicht durchgeführt</b>	429	71,3
<b>SAD durchgeführt</b>	174	28,7
<b>SAD primär durchgeführt</b>	126	20,9
<b>SAD sekundär durchgeführt</b>	47	7,8
<b>Gesamt</b>	602	100,0

Tab. 5: Zeitpunkt der Durchführung der Standardaxilladissektion (SAD) [nach Anzahl und Prozent]

## 5.5 Bildung und Vergleich von Gruppen nach Größe der Metastasen

Um die Ergebnisse besser zu veranschaulichen, werden drei Hauptgruppen gebildet. Diese Gruppen werden nach den verschiedenen vorkommenden Metastasen im SLN eingeteilt (siehe Kapitel 5.2):

Gruppe 1: N0 (Patientinnen ohne Metastasen im SLN)

Gruppe 2: N1mic (Patientinnen mit Mikrometastasen im SLN)

Gruppe 3: N1mak (Patientinnen mit Makrometastasen im SLN)

In fünf Fällen zeigte sich eine gemischte Metastasierung der SLN bestehend aus Mikro- und Makrometastasen (N1mak+mic). Diese besondere Konstellation wird aus der Berechnung ausgeschlossen, wenn zwischen den drei Metastasen-Gruppen unterschieden wird. Um Fehler zu vermeiden, fließen diese Werte nicht in die statistische Analyse mit ein. Bei 13,5% (77/570) wurden Makrometastasen (>0,2cm) in den entnommenen SLN gefunden. In 11,5% (65/570) fanden sich Mikrometastasen in den untersuchten SLN.

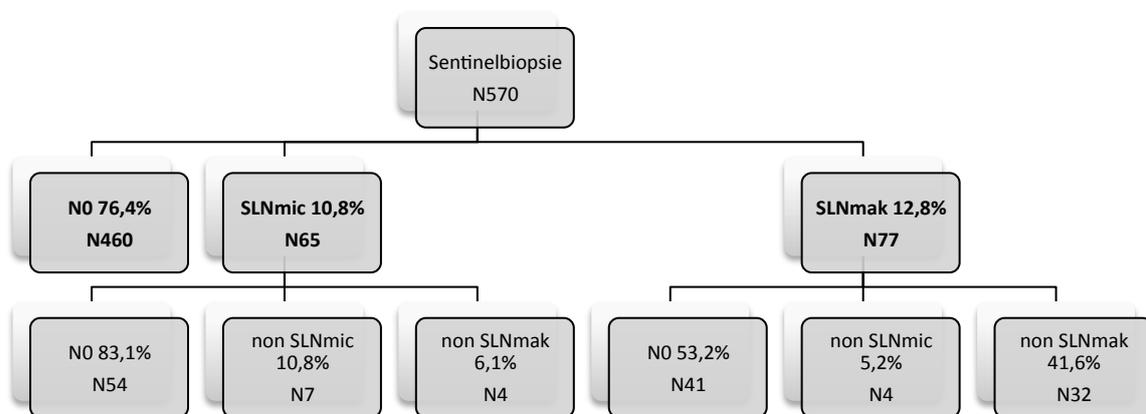


Abb. 12: Lymphknotenstatus nach Sentinellymphknoten-Biopsie sowie nach Standardaxilladisektion

### 5.5.1 Gruppenvergleich zwischen Altersgruppen

Es zeigt sich in Bezug auf das Patientenalter mit 3,3% der ≤36 Jährigen die größte Gruppe der N0 SLN. Mikrometastasen und Makrometastasen waren in der jüngsten Altersgruppe gleich verteilt, mit jeweils 1,5%. In der Altersgruppe von 36 bis 49 Jahren zeigten sich 19,4% der SLN frei von Metastasen (N0); 30,8% zeigten in dieser Altersgruppe Mikro- und 28,6% eine Makrometastasierung der SLN. Die prozentual größte Gruppe stellten die Patientinnen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren dar. Hier zeigten 61,9% der SLN das Stadium N0, 60% der Mikro- und 59% der Makrometastasen verteilten sich auf diese Altersgruppe. Bei den über 70 jährigen Patientinnen zeigte sich in 15,4% der SLN keine Metastasierung, 7,7% der Mikrometastasen und 14,3% der Makrometastasen können dieser Altersgruppe zugeordnet werden.

Alter in Jahren	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Werte
≤ 36	N0	428	3,3	,17809	,450
	N1mic	65	1,5	,12403	
36 - 49	N0	428	19,4	,39583	,036*
	N1mic	65	30,8	,46513	
50 - 69	N0	428	61,9	,48616	,768
	N1mic	65	60	,49371	
≥ 70	N0	428	15,4	,36157	,099
	N1mic	65	7,7	,26854	

Tab. 6: Altersgruppenvergleich N0 und N1mic (Signifikanzen mit \* gekennzeichnet, nicht gekennzeichnete Werte sind nicht signifikant) nach Alter [Anzahl und Prozent]

In einem Alter von 36 bis 49 Jahre zeigt sich der einzige signifikante Unterschied zwischen den Patientinnen mit N1mic und denen mit N1mak im SLN.

Alter in Jahren	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
unter 36	N1mic	65	1,5	,12403	,905
	N1mak	77	1,3	,11396	
36-49	N1mic	65	30,8	,46513	,777
	N1mak	77	28,6	,45472	
50-69	N1mic	65	60,0	,49371	,620
	N1mak	77	55,8	,49983	
über 70	N1mic	65	7,7	,26854	,219
	N1mak	77	14,3	,35222	

Tab. 7: Altersgruppenvergleich N1mic und N1mak

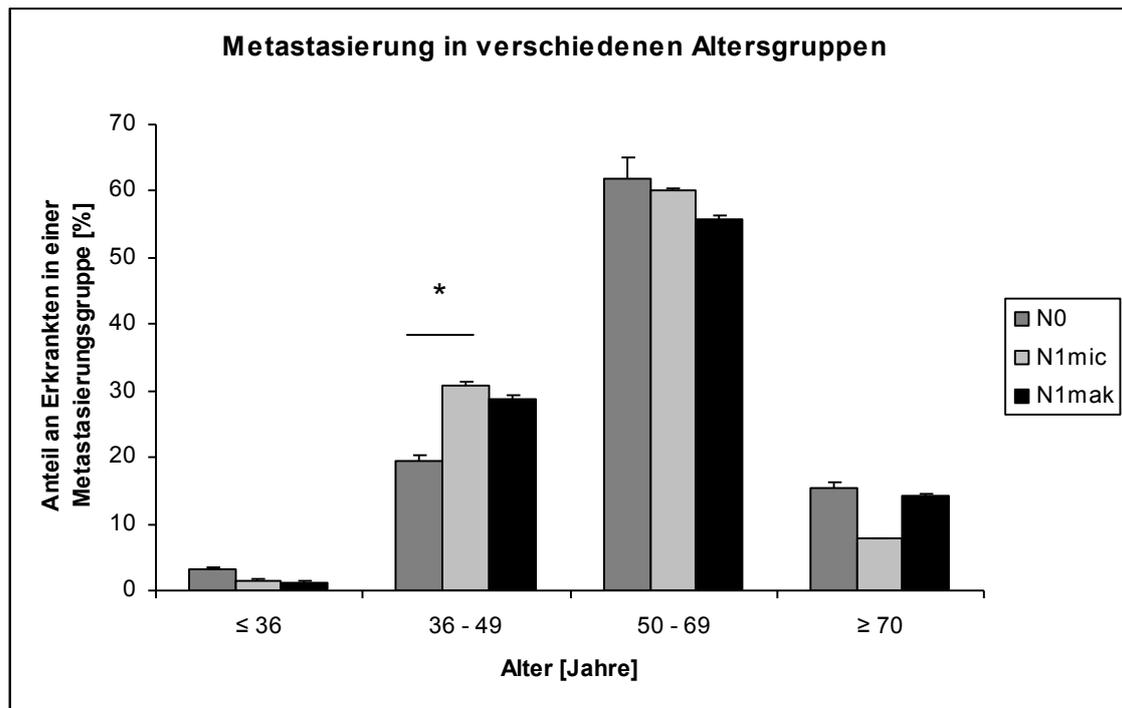


Abb. 13: Metastasierung in verschiedenen Altersgruppen (\* signifikante Werte)

In der Altersgruppe von 50-69 Jahren tritt die Diagnose Mammakarzinom statistisch am häufigsten auf. Vergleicht man die Metastasierung in verschiedenen Altersgruppen (Abb. 13), so zeigen sich signifikante Unterschiede bei den Patientinnen in der Altersgruppe 36-49 Jahre zwischen dem Vorkommen von N0 und N1mic. Bei den übrigen Altersgruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Generell zeigen mehr Patientinnen keine Lymphknotenmetastasen (N0) als Makrometastasen in den SLN (SLN mak), außer in der Altersgruppe von 36 bis 49 Jahren. Hier zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für Metastasen als im Stadium N0. In dieser Altersgruppe scheint es, ist die Wahrscheinlichkeit für SLN mic signifikant erhöht zum Stadium SLN N0.

### 5.5.2 Gruppenvergleich Brustseite

Beim Seitenvergleich der beiden Mammae rechts und links zeigt sich in der linken Brust ein N0 Stadium in 53,7% ohne Tumor. N1mic tritt mit einer Häufigkeit von 53,8% auf und N1mak mit 54,5% auf der linken Brustseite. Bei der rechten Brust verteilen sich 46,3% auf N0, 46,2 % auf N1mic und 45,6% auf N1mak.

Seite	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
links	N0	428	53,74	,49918	,98700
	N1mic	65	53,85	,50240	
rechts	N0	428	46,26	,49918	,98700
	N1mic	65	46,15	,50240	

Tab. 8: Gruppenvergleich nach Brustseite N0 und N1mak

Seite	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
links	N1mic	65	53,85	,50240	,93400
	N1mak	77	54,55	,50119	
rechts	N1mic	65	46,15	,50240	,93400
	N1mak	77	45,45	,50119	

Tab. 9: Gruppenvergleich nach Brustseite N1mic und N1mak

### 5.5.3 Gruppenvergleich T-Stadium Primärtumor

Bei einem Gruppenvergleich des T-Stadiums im Zusammenhang mit der Metastasierung zeigt sich nach einem T1a Tumor in den meisten Fällen das Stadium N0 (N=426). Mikrometastasen im Stadium T1a in 3,2% (N=64) und nur in 2,6% der Fälle mit Makrometastasen in den SLN (N=77). Im Stadium T1b des Primärtumors fanden sich 30,8% mit N0. 27,7% der Patientinnen mit Mikrometastasen (N=64) und lediglich 13% der mit Makrometastasen. Im Stadium T1c des Primarius konnten die meisten Metastasen gefunden werden. 56% der N1mic und 49% der N1mak traten hier auf.

	<b>Meta- stase</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert [%]</b>	<b>Stabw</b>	<b>p-Wert</b>
<b>T1a</b>	N0	426	7,0	,248	,284
	N1mic	64	3,0	,175	
<b>T1b</b>	N0	426	31,0	,463	,644
	N1mic	64	28,0	,453	
<b>T1c</b>	N0	426	45,0	,498	,088
	N1mic	64	56,0	,500	
<b>T2</b>	N0	426	13,0	,341	,847
	N1mic	64	13,0	,333	
<b>T3</b>	N0	426	1,0	,068	,584
	N1mic	64	1,0	,0001	

Tab. 10: Gruppenvergleich T-Stadien N0 und N1mic

	Meta- stase	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
<b>T1a</b>	N1mic	64	3,0	,175	,852
	N1mak	77	3,0	,160	
<b>T1b</b>	N1mic	64	28,0	,453	,025*
	N1mak	77	13,0	,338	
<b>T1c</b>	N1mic	64	56,0	,500	,418
	N1mak	77	49,0	,503	
<b>T2</b>	N1mic	64	13,0	,333	,005**
	N1mak	77	32,0	,471	
<b>T3</b>	N1mic	64	1,0	,001	,364
	N1mak	77	1,0	,114	

Tab. 11: Gruppenvergleich T-Stadien pN1mic und pN1mak

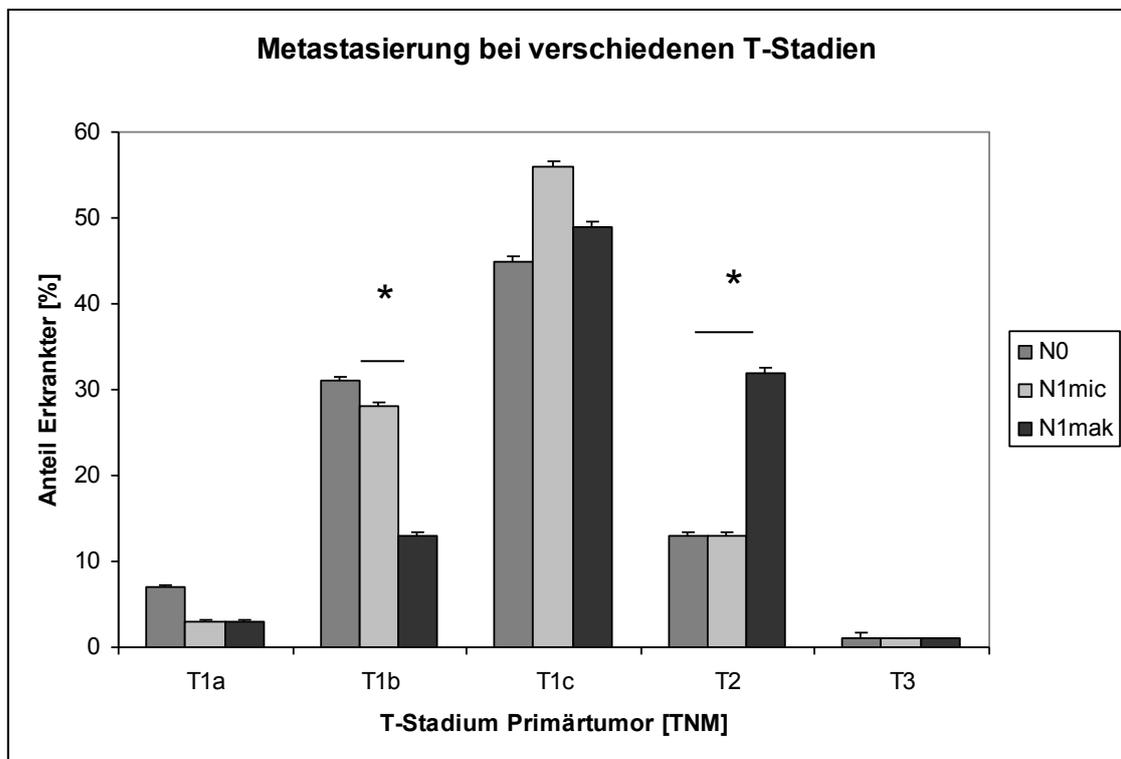


Abb. 14: Metastasierung nach T-Stadien (\* signifikante Werte)

Die meisten Mikrometastasen in axillären Lymphknoten treten bei Tumoren im Stadium T1c Tumoren auf. Die Metastasierung bei verschiedenen T-Stadien des Primärtumors zeigt signifikante Unterschiede bei den T1b und T2 Tumoren und dem Auftreten von Mikro- und Makrometastasen. Keine signifikanten Unterschiede konnten bei den T1a, T1c und T3 Primärtumoren festgestellt werden. Bei den T1b Tumoren zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit Mikrometastasen und mit Makrometastasen. Mikrometastasen zeigen sich bei T1b Tumoren signifikant häufiger.

#### 5.5.4 Gruppenvergleich G-Stadium und Primärtumor

Vergleicht man das G-Stadium und die Metastasen freien Lymphknoten im Stadium N0, so zeigt sich eine Häufigkeitsverteilung von GI in 17%, GII in 72%; und GIII in 11%. Bei den SLN mit Mikrometastasen (N1mic) kommen GI in 11%, GII in 88% und GIII in 2% vor.

	Metastase	N	Mittelwert[%]	Stabw	p-Wert
<b>GI</b>	N0	418	17,0	,380	,192
	N1mic	64	11,0	,315	
<b>GII</b>	N0	418	72,0	,449	,008**
	N1mic	64	88,0	,333	
<b>GIII</b>	N0	418	11,0	,307	,022
	N1mic	64	2,0	,125	

Tab. 12: Vergleich Grading Primärtumor N0 und N1mic

Eine Makrometastasierung zeigt sich bei den GI differenzierten Tumoren in 7%, bei GII in 60% und bei GIII in 10%.

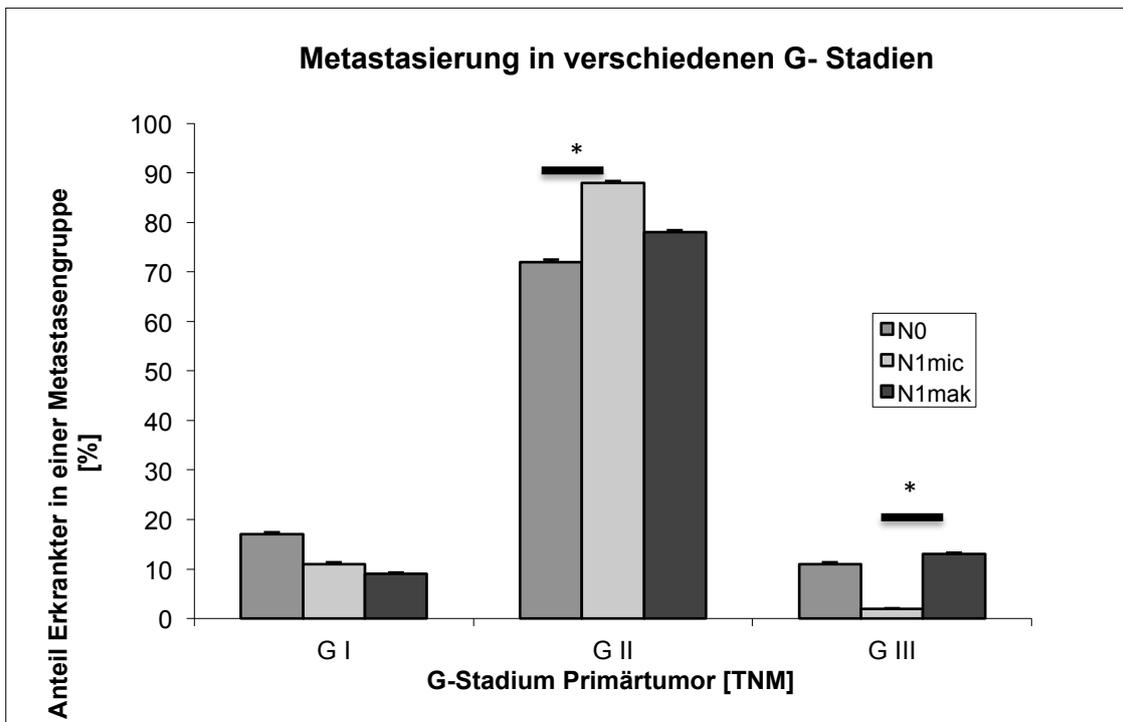


Abb. 15: Metastasierung nach G-Stadien (\* signifikante Werte)

	Metastase	N	Mittelwert[%]	Stabw	p-Wert
<b>G I</b>	N1mic	64	11,0	,315	,717
	N1mak	77	9,0	,289	
<b>G II</b>	N1mic	64	11,0	,315	,140
	N1mak	77	78,0	,417	
<b>G III</b>	N1mic	64	2,0	,125	,012*
	N1mak	77	13,0	,338	

Tab. 13: Vergleich Grading Primärtumor N1mic und N1mak

Beim Vergleich der verschiedenen Metastasen im SLN und den verschiedenen G-Stadien zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei den GI Primärtumoren. In den Fällen der GII Tumoren lassen sich signifikante Unterschiede zwischen dem Vorkommen von N0 und N1mic feststellen. Bei den GIII Tumoren sind signifikante Unterschiede zwischen N1mic und N1mak zu sehen. N1mic treten hier deutlich seltener als N1mac auf.

### 5.5.5 Gruppenvergleich Histologie Primärtumor

Die am häufigsten vorkommenden Tumore bilden das duktale Mammakarzinom mit N0 80,1%, in der Gruppe N1mic 78,5% und bei N1mak 80,5%. Bei den Mammakarzinomen vom lobulären Typ verteilen sich N0 mit 9,8%, N1mic mit 16,9% und 14,3% bei N1mak.

Histologie Primarius	Metastase SLN	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
<b>Duktal</b>	N0	428	80,1	,399	,761
	N1mic	64	78,5	,414	
<b>Lobulär</b>	N0	426	10,0	,298	,144
	N1mic	64	17,0	,380	
<b>Muzinös</b>	N0	426	2,0	,136	,853
	N1mic	64	2,0	,125	
<b>Tubulär</b>	N0	426	4,0	,196	,187
	N1mic	64	2,0	,125	

Tab. 14: Vergleich Histologie Primärtumor N0 und N1mic

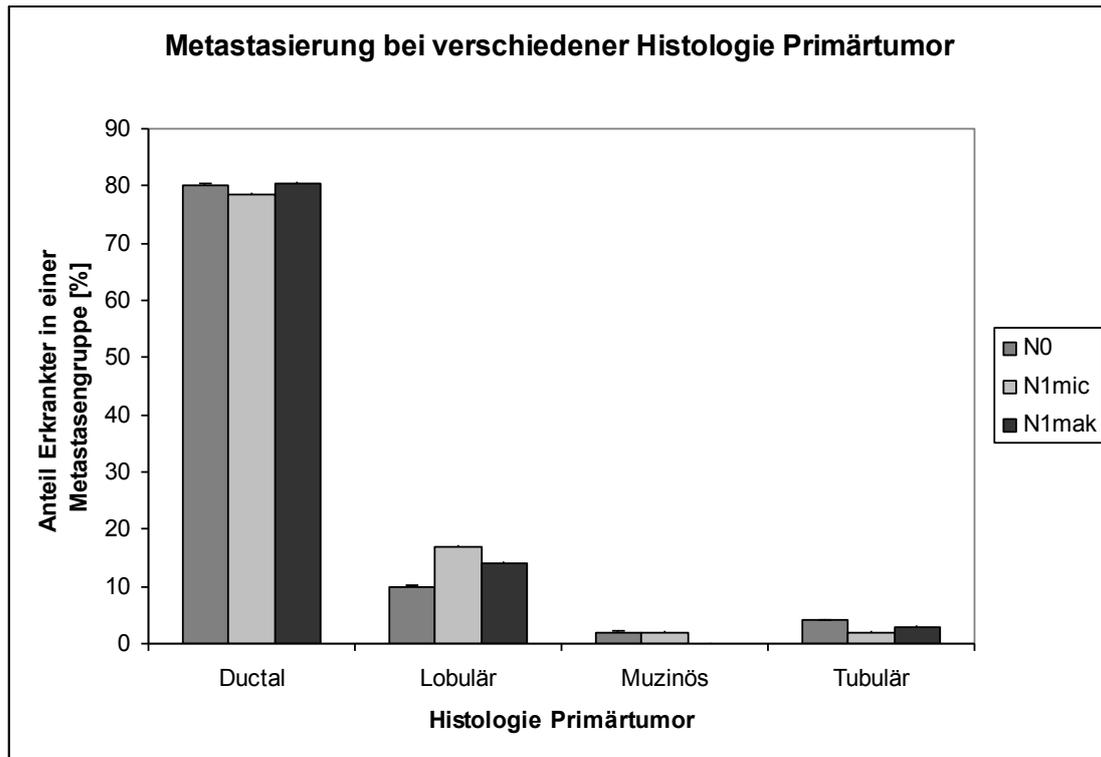


Abb. 16: Metastasierung nach Histologie des Primärtumors (\* signifikante Werte)

Histologie Primarius	Metastase SLN	N	Mittelwert[%]	Stabw	p-Wert
<b>Duktal</b>	N1mic	64	78,5	,414	,765
	N1mak	77	80,5	,398	
<b>Lobulär</b>	N1mic	64	17,0	,380	,642
	N1mak	77	14,0	,352	
<b>Muzinös</b>	N1mic	64	2,0	,125	,667
	N1mak	77	1,0	,001	
<b>Tubulär</b>	N1mic	64	2,0	,125	,321
	N1mak	77	3,0	,160	

Tab. 15: Vergleich Histologie Primärtumor zwischen N1mic und N1mak

Bei einem Vergleich der Metastasen im SLN mit der Histologie des Primärtumors zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

### 5.5.6 Gruppenvergleich des Rezeptorstatus

Ein positiver Östrogenrezeptorstatus stellte sich in den Fällen ohne Metastasen (N0) in 83,6% dar. In 15,7% der Patientinnen mit einem N0 Status findet sich ein negativer Östrogenrezeptorstatus (0,7% fehlend). Bei pN1mic waren 93,8% positiv und bei den pN1mak 90,9%. Ein positiver Befund der Progesteronrezeptoren stellte sich in den meisten Fällen ohne Metastasen (N0) dar. Bei pN1mic waren 85% positiv und bei den pN1mak 84,4%. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei 83,2% der Fälle positive Her2neu Rezeptoren im Stadium N0. Nur 16,9% der Fälle mit Mikro- und Makrometastasen im SLN waren positiv.

Rezeptorstatus	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
<b>Östrogenrezeptor positiv</b>	N0	425	84,0	,365	,040*
	N1mic	65	94,0	,242	
<b>Progesteronrezeptor positiv</b>	N0	425	80,0	,400	,382
	N1mic	65	85,0	,364	
<b>HER-2-neu positiv</b>	N0	425	16,0	,369	,848
	N1mic	64	17,0	,380	

Tab. 16: Gruppenvergleich N0 und N1mic nach Rezeptorstatus

	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
Östrogenrezeptor positiv	N1mic	65	94,0	,242	,518
	N1mak	77	91,0	,289	
Progesteronrezeptor positiv	N1mic	65	85,0	,364	,974
	N1mak	77	84,0	,365	
HER-2-neu positiv	N1mic	64	17,0	,380	,962
	N1mak	77	17,0	,377	

Tab. 17: Gruppenvergleich N1mic und N1mak nach Rezeptorstatus

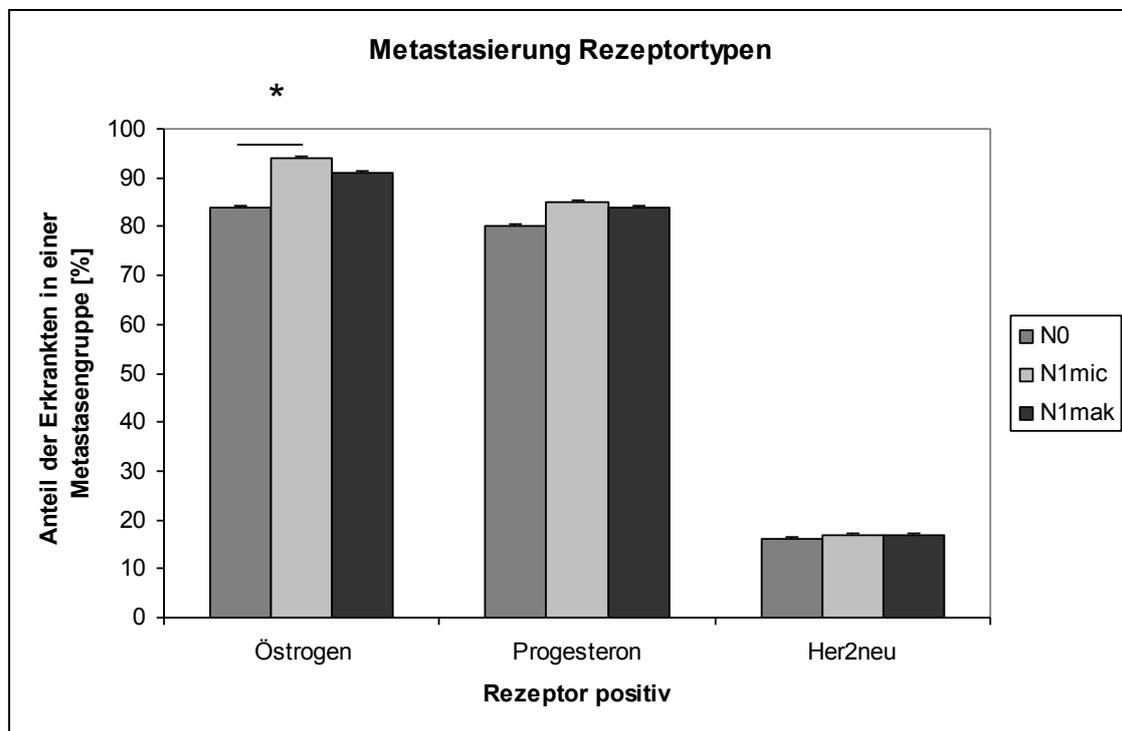


Abb. 17: Metastasierung nach verschiedenen Rezeptortypen (\* signifikante Werte)

Im Gruppenvergleich (siehe Abb.17) konnte ein signifikanter Unterschied bei den Patientinnen mit einer erhöhten Anzahl an Östrogenrezeptoren festgestellt

werden. Hier insbesondere zwischen den Fällen mit LK Status N0 sowie denen mit N1mic. N1mic kamen signifikant häufiger vor. Bei den anderen beiden gemessenen Rezeptorarten Progesteron und Her2neu konnten keine signifikanten Unterschiede bei den verschiedenen Metastasen gefunden werden.

### 5.5.7 Gruppenvergleich des Menopausalstatus

Im Vergleich zwischen den verschiedenen Metastasen Stadien und dem Menopausalstatus zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Man kann einen Trend bei den postmenopausalen Patientinnen feststellen, bei ihnen finden sich deutlich mehr im Stadium N0 als mit einer Makrometastasierung (N1mak).

Menopausalstatus	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
Prämenopausal	N0	428	20,6	,405	0,856
	N1mic	65	21,5	,414	
Postmenopausal	N0	428	57,2	,495	0,056
	N1mic	65	44,6	,501	

Tab. 18: Gruppenvergleich N0 und N1mic nach Menopausalstatus

Menopausalstatus	Metastasen	N	Mittelwert [%]	Stabw	p-Wert
Prämenopausal	N1mic	65	21,5	,414	0,764
	N1mak	77	19,5	,398	
Postmenopausal	N1mic	65	44,6	,501	0,716
	N1mak	77	41,6	,496	

Tab. 19: Gruppenvergleich N1mic und N1mak nach Menopausalstatus

Im direkten Vergleich der drei Gruppen N0, N1mic und N1mak zeigt sich, wie in Abbildung 18 dargestellt, dass sich die Mehrzahl der Patientinnen im postmenopausalen Stadium befindet. Weiterhin kann herausgestellt werden, dass sich im Verhältnis postmenopausal mehr Frauen im Stadium N0 befinden als prämenopausal.

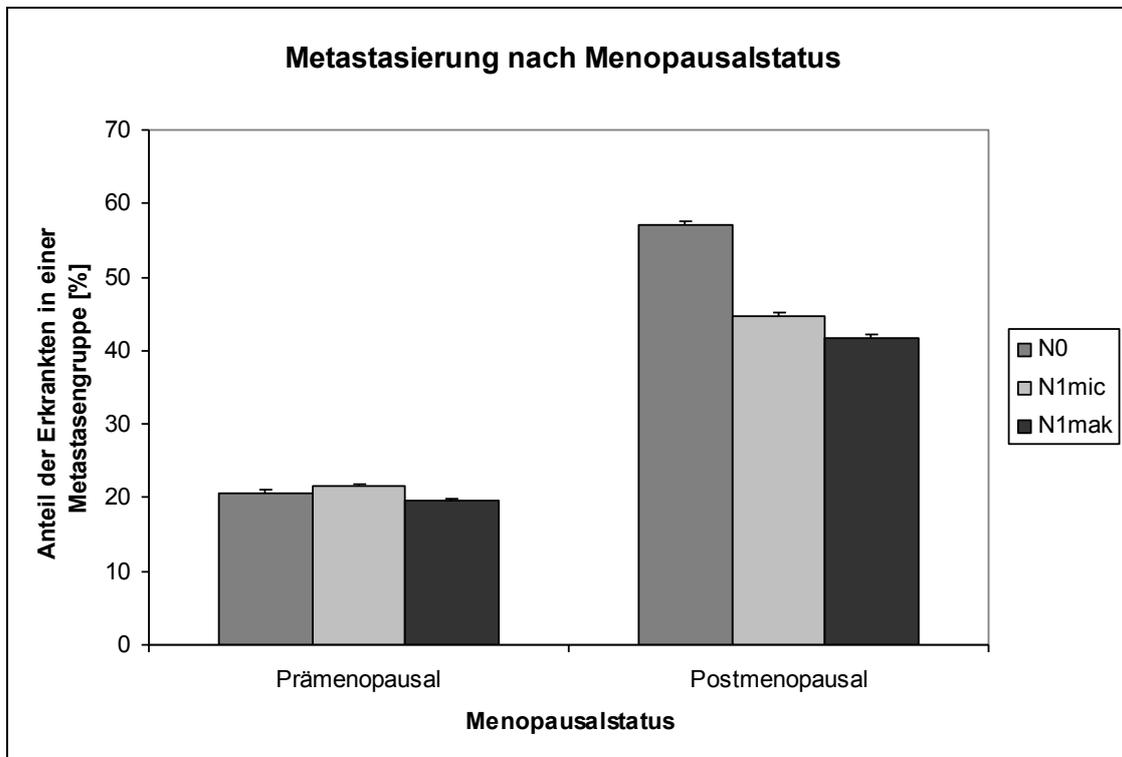


Abb. 18: Metastasierung nach Menopausalstatus

### 5.5.8 Zusammenfassung der verschiedenen Metastasen Gruppen

Zur besseren Übersicht werden die in 5.5 beschriebenen Charakteristika zu den Vergleichen der drei Metastasen Gruppen (N0, N1mic und N1mak) der insgesamt 602 untersuchten Karzinome in der nachfolgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst. In 32 Fällen konnten zum Lymphknotenstatus keine korrekten Angaben erhoben werden. Zum Teil tauchten hier diskrepante Angaben auf oder es konnten retrospektiv keine Werte mehr erhoben werden, da die Dokumentation unvollständig war. Diese Fälle mussten deshalb aus der Auswertung herausgenommen werden und gehen nicht in die statistische Analyse mit ein.

<b>Lymphknotenstatus</b>	<b>N 0</b>	<b>N1mic</b>	<b>N1mak</b>
Anzahl der Fälle 570	428 (75)	65 (11,5)	77 (13,5)
<b>Patientenalter bei Diagnose</b>	<b>N0</b>		
≤ 36	14 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,3)
36 – 49	83 (19,4)	20 (30,8)	22 (28,6)
50 - 69	265 (61,9)	39 (60)	43 (55,8)
≥ 70	66 (15,4)	5 (7,7)	11 (14,3)
<b>Brustseite</b>	<b>N0</b>	<b>N1mic</b>	<b>N1mak</b>
links	230 (53,7)	35 (53,8)	42 (54,5)
rechts	198 (46,3)	30 (46,2)	35 (45,5)
<b>T-Stadium Primärtumor</b>	<b>N0</b>	<b>N1mic</b>	<b>N1mak</b>
1a	28 (6,5)	2 (3,2)	2 (2,6)
1b	132 (30,8)	18 (27,7)	10 (13)
1c	191 (44,6)	36 (55,4)	38 (49,4)

ERGEBNISSE

2	57 (13,3)	8 (12,3)	25 (32,5)
3	2 (0,5)		1 (1,3)
unbekannt	2 (0,5)	1 (1,5)	1 (1,3)
<b>Grading Primärtumor</b>	<b>N0</b>	<b>N1mic</b>	<b>N1mak</b>
I	73 (17,1)	7 (10,8)	7 (9,1)
II	301 (70,3)	56 (86,2)	60 (77,9)
III	44 (10,3)	1 (1,5)	10 (13)
unbekannt	10 (2,3)	1 (1,5)	
<b>Histologie Primärtumor</b>	<b>N0</b>	<b>N1mic</b>	<b>N1mak</b>
Duktal	343 (80,1)	51 (78,5)	62 (80,5)
Lobulär	42 (9,8)	11 (16,9)	11 (14,3)
Tubulär	17 (4)	1 (1,5)	2 (2,6)
Muzinös	8 (1,9)	1 (1,5)	
Apokrin	3 (0,7)		
Andere	15 (3,69)	1 (1,5)	2 (2,6)
<b>Therapie</b>			
Brusterhaltende Therapie	398 (93)	60 (92,3)	68 (88,3)
Mastektomie	30 (7)	5 (7,7)	9 (11,7)
nur SLN operiert	366 (85,5)	5 (7,7)	1 (1,3)
SLN mit Standardaxilladisektion	62 (14,5)	64 (98,5)	76 (98,7)
adjuvante Chemotherapie	82 (19,2)	16 (24,6)	41 (53,2)
<b>Östrogenrezeptoren</b>	<b>N0</b>	<b>N1mic</b>	<b>N1mak</b>

ERGEBNISSE

Positiv	358 (83,6)	61 (93,8)	70 (90,9)
Negativ	67 (15,7)	4 (6,2)	7 (9,1)
unbekannt	3 (0,7)		
<b>Progesteron Rezeptoren</b>			
Positiv	340 (79,4)	55 (84,6)	65 (84,4)
Negativ	85 (19,9)	10 (15,4)	12 (15,6)
unbekannt	3 (0,7)		
<b>Her2neu Rezeptoren</b>			
Positiv	356 (83,2)	11 (16,9)	13 (16,9)
Negativ	69 (16,1)	53 (81,5)	64 (83,1)
unbekannt	3 (0,7)	1 (1,5)	

*Tab. 20: Zusammenfassung Charakteristika der drei Gruppen N0, N1 mak, N1 mic*

## 5.6 Beschreibung weiterer Lymphknoten in der Axilladisektion bei Mikro- oder Makrometastasen im Sentinellymphknoten

Bei einer Metastasierung (Mikro- oder Makrometastasen) im SLN, erfolgte eine SAD. Die entnommene gesamte Anzahl an LK reichte von 0 bis 29 mit einem Median von etwa 10 entnommenen axillaren LK. In 65 Fällen (10,8%) wurden Mikrometastasen im SLN gefunden (65/602 SLN mic). Die entnommenen LK zeigte sich in der darauf folgenden SAD zu 83,1% negativ ohne weitere Metastasen (54/65 non SLN). In 16,9% (11/65 non SLN) waren weitere Metastasen zu finden. Bei diesen zeigten sich bei 36,4% Mikrometastasen (4/11 non SLN mic) und 63,6% Makrometastasen (7/11 non SLN mak). In den 77 Fällen mit Makrometastasen (77/602 SLN mak) zeigten bei 53,3% (41/77 non SLN) keine weiteren Tumorinfiltrate. In 46,8% (36/77 non SLN) wurden weitere Metastasen in den LK der SAD gefunden, von denen lediglich 11,1% (4/36 non SLN mic) Mikrometastasen waren; 88,9% stellten sich jedoch als weitere Makrometastasen dar (32/36 non SLN mak).

SLN (%)	Anzahl (Nges 602)	LK der SAD (non SLN)		Metastasen in der SAD (non SLN)	
		Negativ	Positiv	non SLN mic	non SLN mak
SLN mic	65 (10,8)	54 (83,1)	11(16,9)	4 (36,4)	7 (63,6)
SLN mak	77 (12,8)	41 (53,2)	36(46,8)	4 (11,1)	32 (88,9)

Tab. 21: Bezug von Sentinellymphknotenmetastasen (SLN) zu nachfolgend entnommenen axillaren LK in der Standardaxilladisektion (SAD)

## 5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es ist gelungen, signifikante Abhängigkeiten zwischen spezifischen Patienten- und Tumorcharakteristika und dem Auftreten von unterschiedlichen Metastasierungen nach Mammakarzinom darzustellen. Hinsichtlich biologischer Charakteristika können signifikant auftretende Häufigkeiten verschiedener Größen von Metastasen im SLN nachgewiesen werden. Im Stadium GII des Primärtumors besteht eine signifikant erhöhte Häufigkeit für das Auftreten von SLN mic in den SLN. GI und GII differenzierte Tumore zeigen im Vergleich eher Mikrometastasen als GIII Tumore, welche eher ein erhöhtes Auftreten von Makrometastasen bieten. Es findet sich ein signifikant hohes Risiko für SLN mic im Stadium T1b des Primärtumors. Die Häufigkeit des Auftretens von Mikrometastasen im SLN nimmt bis zum Stadium T1c des Primarius zu. Bei weiterer Größenzunahme des Primärtumors zeigt sich ab T2 Tumoren dann ein erhöhtes Vorkommen von Makrometastasen im SLN. Dies kann durch ein signifikant erhöhtes Auftreten für SLN mak im Stadium T2 des Primärtumors hierzu übereinstimmend bestätigt werden.

In Bezug auf die Größen der Metastasen ist nach histologischen Kriterien das Risiko für eine Mikrometastasierung im SLN nach einem lobulären Primärtumor signifikant erhöht. Mikrometastasen lassen sich signifikant häufiger bei jüngeren Patientinnen in der Altersgruppe von 36 bis 49 Jahren nachweisen. Zeigt sich ein erhöhtes Vorliegen von positiven Östrogenrezeptoren, treten signifikant häufiger SLN mic auf. Abschließend kann festgehalten werden, dass GII-differenzierte und lobuläre Primärtumore rein statistisch die höchste Wahrscheinlichkeit haben, Mikrometastasen in Lymphknoten zu bilden.

Eine Makrometastasierung tritt signifikant am häufigsten bei GIII Tumoren auf. Mit einer Größenzunahme der Metastasen im SLN steigt das Risiko für weitere Metastasen in den axillären Lymphknoten. Es konnte nachgewiesen werden, dass nach einer Makrometastasierung im SLN das Risiko für weitere Metastasen in den axillären Lymphknoten etwa 2,5-fach so hoch ist, wie nach Mikrometastasen im SLN. Bei einer Größenänderung der Lymphknotenmetastasen im SLN, verändert sich die Größe der weiteren Metastasen in der SAD. Mit einer 17 prozentigen Metastasierungswahrscheinlichkeit in der SAD nach SLN mic

gegenüber einer 46,8 prozentigen Metastasierungswahrscheinlichkeit in der SAD nach SLN mak ist das Risiko für Metastasen in der SAD nach SLN mak signifikant erhöht. Dieses Ergebnis stimmt mit den aktuellen Therapieleitlinien überein.

Mit Hilfe dieser Ergebnisse ist es möglich, Vorhersagemodelle, so genannte Nomogramme, für ein individuelles Metastasierungsrisiko zu verbessern. Bei diesen sollte zusätzlich zu den verwendeten Parametern auch die Größe der Metastasen in die Risikoanalyse mit einbezogen werden.

## 6 DISKUSSION

In der aktuellen Studie werden Patienten- und Primärtumorcharakteristika von 599 Patientinnen mit der Diagnose eines primären Mammakarzinoms innerhalb von drei unterschiedlichen Gruppen von Metastasen verglichen. Bei den drei Gruppen handelt es sich um Mikro-, Makrometastasen und dem Stadium N0 in den untersuchten axillären Lymphknoten (SLN mic, SLN mak und N0). Dabei können teilweise signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen dargestellt werden. Diese sollen im folgenden Teil mit vergleichbaren Studien verglichen und diskutiert werden.

### 6.1 Zusammenhang Metastasen und Patientenalter

Die Relevanz des Mammakarzinoms wird auch durch die Altersverteilung der Erkrankten deutlich. Laut epidemiologischem Krebsregister liegt derzeit das mittlere Erkrankungsalter bei 63 Jahren und damit sechs Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen (Batzler 2009). Mammakarzinome manifestieren sich also früher als die meisten anderen Krebsarten. 50% der Brustkrebsfälle treten vor dem 65. Lebensjahr auf, jede zehnte Frau ist bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre. (RKI 2013). Brustkrebs ist für etwa 27% aller Krebstodesfälle verantwortlich (Giersiepen et al. 2005). Dies wurde in der vorliegenden Arbeit mit der gängigen Literatur übereinstimmend gezeigt. Die meisten Mammakarzinome (61,5%) treten in der Altersgruppe 50 – 69 Jahre auf (N370/602). Das mittlere Erkrankungsalter zeigte sich jedoch 5 Jahre niedriger, mit einem mittleren Alter von 58 Jahren. Auch in anderen Studien liegt das mittlere Erkrankungsalter eher unter 63 Jahre, so auch bei Colleonie, mit einem Alter von 56-59 Jahre (Colleonie et al. 2005; Czernie, Bianchib et al. 2007). In der Studie von Gobardhan et al. (2009) liegt das mittlere Patientenalter mit Mammakarzinom bei 59,4 Jahren.

Es wird versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Metastasen im SLN (SLN mic und SLN mak) und dem Alter herzustellen. In der Studie „Validation of online calculators to predict the non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer patients“ (Satoru et al. 2011) wurden 89 Patientinnen untersucht. Es zeigt sich, dass sich bei 29,2% (N26/89) der Patientinnen Metastasen im Alter bis 50 Jahre im SLN finden. Deutlich höher ist das Risiko für Metastasierung mit 70,8% (N63/89) über 50 Jahre. Auch in der Studie „The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer“ von Truong et al. (2008) in der 62.551 Patienten eingeschlossen wurden, zeigten sich 26% der Brustkrebspatienten unter 50 Jahren und 74% über 50 Jahren. Auch bei den untersuchten Patientinnen stellten sich 32,3% im Status N1 in jüngerem Alter unter 50 Jahren dar (N44). Deutlich höher mit 68% ist das Risiko für Metastasen auch in der vorliegenden Arbeit über 50 Jahre (N98). Dieses Ergebnis kann durch die vorliegende Arbeit also bestätigt werden. Bezogen auf die Größe der Metastasen zeigen sich bei den SLN mic, dass bis zu einem Alter von 50 Jahren Mikrometastasen zu 32,3% (SLN mic 21/65) und zu 67,7% (SLN mic 44/65) im Alter über 50 Jahre auftreten. Dies kann in anderen Studien aktuell nicht bestätigt werden. In der Studie von Satoru et al. (2011) zeigen sich sogar nur 10% SLN mic unter 50 Jahre (SLN mic 3/30) und 90% im Alter von über 50 Jahren (SLN mic 27/30). In der Studie von Truong et al. (2008) zeigten sich 34% SLN mic unter 50 Jahre (SLN mic 618/1818) und 66% im Alter von über 50 Jahren (SLN mic 1200/1818). In der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei 36 – 49 jährigen Patientinnen das Risiko für das Auftreten von Mikrometastasen im SLN signifikant erhöht ist, zwischen N0 Patientinnen (N0 83; 19,4%) und N1mic (SLN mic 20; 30,8%) in der Altersgruppe von 36-49 Jahre (Abb. 12). Der Bezug zwischen Makrometastasen und Alter zeigte sich in den untersuchten Fällen der vorliegenden Arbeit bei unter 50 Jahren SLN mak in 29,9% (SLN mak 23/77) und über 50 Jahren in 67,7% (SLN mak 54/77). In der Studie von Truong et al. (2008) finden sich wieder ähnliche Ergebnisse mit 34% SLN mak unter 50 Jahre (SLN mak 936/2753) und 66% im Alter von über 50 Jahren (SLN mak 1817/2753). Übereinstimmend zu den hier beschriebenen Werten zeigen sich in einer Studie von Satoru et al.

(2011) in der Altersgruppe unter 50 Jahre Makrometastasen zu 39% (N=23/59) und zu 61% (N=36/59) über 50 Jahren in den SLN. Auch dieses Ergebnis stimmt bei den beiden Gruppen nahezu überein.

Zusammengefasst kann also in beiden Studien übereinstimmend ein erhöhtes Metastasenvorkommen sowohl bei Mikro- als auch bei Makrometastasen in einem höheren Alter (>50 Jahren) festgestellt werden. Zwischen Patientinnen mit Mikrometastasen und Makrometastasen konnte kein signifikanter Unterschied in der Altersaufteilung von über oder unter 50 Jahren festgestellt werden. Nach Einführung des Mammographie Screening Programms ab 2005 sind die Erkrankungsraten zunächst sprunghaft angestiegen. Dies deutet darauf hin, dass in der ersten Phase des Programms viele Tumore vorzeitig, d.h. deutlich früher, als ohne Screening, entdeckt wurden. Möglicherweise wurden so allerdings auch einige Tumore diagnostiziert, die sonst lebenslang unerkannt geblieben wären und ein Überdiagnose darstellen. Der Anteil kleinerer Tumore (T1) hat in der Screening-Altersgruppe deutlich zugenommen.

## 6.2 Vergleich Metastasen und T-Stadium

Es wird versucht ein Zusammenhang zwischen dem T-Stadium des Primärtumors und dem Vorkommen von Metastasen, bzw. N0, N1mic und N1mak herzustellen. In Hinblick auf T1b Tumoren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit Mikrometastasen und Makrometastasen. Eine Mikrometastasierung zeigte sich hier signifikant häufiger. Auch in der Studie (Tab. 20) zeigt sich bei T1c (1-2 cm Tumor) 45,7% der Mikrometastasen. T1b lediglich 9,9% Mikrometastasierung. Das bedeutet, das höchste Risiko Mikrometastasen zu bilden, zeigen die T1b Tumore. Große T1c und T2 Tumore führen am häufigsten zu Makrometastasen in den Lymphknoten. Im Bezug auf andere Studien können die ausgewerteten Daten bestätigt werden. So konnte in Studien bewiesen werden, dass bei einer Größenzunahme des Primärtumors auch die Wahrscheinlichkeit für einen axillären LK Befall ansteigt (Nemoto et al. 1980; Silverstein et al. 2001).

Wahrscheinlichkeit für axillären LK Befall (Prozent)				
T-Stadium	Silverstein et al.	Studie ges.	Mic	Mak
T1a	5%	0,7%	0,35%	0,35%
T1b	16%	4,9%	3,2%	1,7%
T1c	28%	12,8%	6,3%	6,5%
T2	47%	5,7%	1,4%	4,3%

Tab. 22: Vergleich T-Stadium mit LK-Befall

In der durchgeführten Studie zeigt sich im Vergleich ein Anstieg der Wahrscheinlichkeit für befallene SLN bis zum Stadium T1c, was auch in der Studie von Silverstein et al. (2001) der Fall ist. Die T2 Tumore zeigten jedoch eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine SLN Befall im Vergleich zu den T1c Tumoren.

Dies kann in anderen Studien nicht belegt werden und könnte mit der niedrigeren untersuchten Fallzahl der T2 Tumore von 92/602 gegenüber den T1c Tumoren mit 281/602 zusammenhängen. Ein anderer Grund könnte sein, dass in diesem Patientenkollektiv die T2 Tumore weniger oft metastasieren, was aber mit der gängigen Literatur nicht übereinstimmen würde. Weiterhin wird in der Studie von Silverstein et al. (2001) nicht zwischen SLN mic oder SLN mak unterschieden. Denn vergleicht man diese beiden Gruppen noch einmal, kann der Trend bestätigt werden, dass bei Größenzunahme des Primarius auch die Wahrscheinlichkeit für ein Vorkommen von Makrometastasen zunimmt, die für Mikrometastasen aber nur bis zum Stadium T1c. Das bedeutet, dass zunächst bis zum Stadium T1c das Auftreten für Mikrometastasen zunimmt. Ab einem T-Stadium von T2 und größeren Tumoren werden Mikrometastasen durch das erhöhte Vorkommen von Makrometastasen abgelöst. Es kann also mit Größenzunahme der Tumormasse auch zu einem Wachstum der Metastasen kommen.

### 6.3 Vergleich der Metastasen nach G-Stadium

In der Literatur ist ersichtlich, dass hoch differenzierte GI Tumore ein signifikant niedrigeres Risiko für die Bildung von Lymphknotenmetastasen zeigen als GII und GIII Tumore (Ravdin 1998). In den untersuchten Fällen lassen sich bei den GII Tumoren signifikante Unterschiede zwischen dem Vorkommen von N0 und SLN1mic feststellen. Mikrometastasen treten hier generell am häufigsten auf und zeigen ein signifikant erhöhtes Vorkommen. Bei den GIII Tumoren lassen sich signifikant häufiger SLN mak feststellen als N0, was mit der Literatur übereinstimmt, in der schlecht differenzierte Primärtumore öfter eine Lymphknotenmetastasierung zeigen, als gut differenzierte Tumore. In der Datenbank der Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) zeigte sich eine Zunahme des Risikos für einen axillaren LK-Befall von GI Tumoren mit 3,4% zu den GIII Tumoren mit bis zu 21%. Dies konnte, zum Vergleich, in den hier beschriebenen Daten mit GI von 12,8% und GII von 20,4% Metastasierungswahrscheinlichkeit bestätigt werden. Wobei eine deutliche Zunahme von Makrometastasen bei besser differenzierten GIII Tumoren zu beobachten ist. Bei den GI und GII Tumoren ist das Verhältnis der vorkommenden Mikro- zu Makrometastasen 1:1. Bei GIII Tumoren zeigen sich deutlich mehr Makrometastasen mit einem Verhältnis von 1:10. GI und GII differenzierte Tumore zeigen eher Mikrometastasen als GIII Tumore und diese GIII Tumore eher eine Makrometastasierung in den axillaren Lymphknoten. Dies kann mit der Studie von Maaskant-Braat (2011) verglichen werden, in der GI und GII Tumore auch eher Mikrometastasen zeigen und GIII vermehrt eine Makrometastasierung.

## 6.4 Vergleich der Metastasen nach Histologie

Vergleicht man die drei verschiedenen Metastasen-Gruppen mit den histologischen Merkmalen des Primärtumors, so fällt besonders auf, dass ein Großteil (ca. 80%) aller Metastasen einen histologisch duktalem Primärtumor aufweisen. Dies kann in der gängigen Literatur bestätigt werden, in der mit 40%-90% das invasive duktales Karzinom bei weitem am häufigsten zu finden ist (Chen et al. 2012). Bei diesen, wie auch bei den anderen histologischen Tumorarten, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 SLN Gruppen N0, N1mic und N1mac. Zwischen den drei Metastasen-Gruppen zeigt sich kein signifikant häufiges Vorkommen in Bezug auf das duktales Karzinom mit N0 80,1%; SLN mak 78,5% und 80,5 SLN mic. Diese Ergebnisse sind in der Literatur ähnlich. In der Studie von Maaskant-Braat et al. (2011) zeigten sich N0 79,3%; SLN mak 81,7% und 80% SLN mic in Bezug auf das Vorkommen des duktalem Karzinoms. Das invasive lobuläre Karzinom wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 8% bis 14% beschrieben (Vandorpe et al. 2011). In der untersuchten Gruppe zeigte sich das lobuläre Karzinom in 11,1% (N=67), was mit der Literatur übereinstimmt. Das lobuläre Mammakarzinom zeigt in der Gruppe einen Trend für ein erhöhtes Vorkommen von Mikrometastasen mit 16,9% gegenüber Makrometastasen mit 14,3% im SLN- dies aber ohne messbaren signifikanten Unterschied.

Auch in der Studie von Maaskant-Braat et al. (2011) zeigten sich in Bezug auf das lobuläre Karzinom 16,6% der SLN mic und 16% also weniger der SLN mak lobulären Ursprungs. Das klassische tubuläre Karzinom macht weniger als 2 % der Mammakarzinome aus (WHO 2003). Auch in der untersuchten Gruppe kommen relativ wenige tubuläre Karzinome mit 3,3% Häufigkeit (N=20) vor. Die Verteilung von Makro- und Mikrometastasen in den entnommenen SLN ist hier gleich

## **6.5 Vergleich der Metastasen nach Rezeptoren**

### **6.5.1 Studienvergleich Östrogenrezeptoren**

Es zeigt sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied des Östrogenrezeptorstatus zwischen den Patientinnen mit Mikrometastasen sowie den Patientinnen ohne Metastasen (N0=358; 83,6% zu N1mic=61; 93,8%). Zeigte sich der Östrogenrezeptor positiv, kamen deutlich häufiger Mikrometastasen als keine Metastasen in den SLN vor. Ein positiver Östrogenrezeptorstatus führt also in den vorliegenden Daten signifikant zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Mikrometastasierung in den SLN (SLN mak 70/77; 90,9% und SLN mic 61/65; 93,8%). Dies kann in vergleichbaren Studien nicht bestätigt werden. In der Studie von Satoru et al. (2011) zeigt ein positiver Östrogenrezeptorstatus eher ein erhöhtes Auftreten von Makrometastasen (SLN mak 56/59; 94,9%) als von Mikrometastasen (SLN mic 25/30; 83,3%). In der Studie von Gobardhan et al. (2009) zeigen sich bei positiven Östrogenrezeptoren mit 87,7% eher Mikrometastasen, Makrometastasen zu 86,2% und der Status N0 in 85,8% der Fälle. In der Studie von Truong et al. (2008) finden sich in den drei Gruppen gleiche Verteilungen von Metastasierung bei positiven Östrogenrezeptoren (N0 85%; SLN mic 84% und SLN mak 83%). In diesen vergleichbaren Studien konnte im Gegensatz zu den ausgewerteten Daten kein erhöhtes Auftreten von Mikrometastasen bei positivem Östrogenrezeptorstatus festgestellt werden.

### **6.5.2 Studienvergleich Progesteron Rezeptoren**

Progesteron Rezeptoren treten in den untersuchten Fällen bei Mikro- (SLN mic 55; 84,6%) und Makrometastasen (SLN mak 65; 84,4%) fast gleich häufig auf. In der Studie von Satoru et al. (2011) findet man Progesteron Rezeptoren vermehrt bei Makrometastasen erhöht (SLN mak= 44; 74,6%) und im Vergleich dazu bei Mikrometasten etwas seltener (SLN mic= 20; 66,7%). In einer Studie von Truong et al. (2008) kamen Makrometastasen zu 79% ähnlich zu Mikrometastasen mit 80% vor. Hier kann in beiden Studien ein erhöhtes Auftreten von Progesteronrezeptoren bei Mamakarzinom festgestellt werden, wie in der gängigen Literatur beschrieben (Chen et al. (2012) Maaskant-Braat et al. (2011)). In der Studie von Gobardhan et al. (2009) zeigen sich bei positiven Progesteron Rezeptoren mit 69,1% eher Mikrometastasen, Makrometastasen zu 66,1% und der Status N0 in 63,8% der ausgewerteten Fälle. Ein signifikanter Unterschied als prognostische Bedeutung für das Auftreten von Mikro- oder Makrometastasen bei positivem Progesteronrezeptorstatus konnte übereinstimmend nicht bewiesen werden.

### **6.5.3 Studienvergleich Her2neu Rezeptoren**

Es bestätigt sich in der durchgeführten Studie, gegenüber der aktuellen Literatur, ein seltenes Vorkommen an Her2neu Rezeptoren mit etwa 17% (100/598) der untersuchten Patientinnen. Anees et al. (2011) stellten in 9,1% positive Her2neu Rezeptoren fest. In der Studie von Gobardhan et al. (2009) zeigten sich bei positiven Her2neu Rezeptoren mit 11,5% eher Makrometastasen, Mikrometastasen zu 8,8% und der Status N0 in 10,9% der Fälle. In der Studie von Satoru et al. (2011) finden sich erhöhte Her2neu Rezeptoren im Studienvergleich ähnlich wie Makrometastasen mit 13,6% und bei Mikrometasten mit 13,3%. Her2neu Rezeptoren treten in den untersuchten Fällen bei Mikrometastasierungen zu 16,9% und Makrometastasen mit 16,9% gleich häufig auf. Eine prognostische Bedeutung von Her2neu Rezeptoren und dem Auftreten von verschiedenen Metastasenengrößen konnte in den Studien übereinstimmend nicht bewiesen werden.

## 6.6 Lokalisation des Primärtumors

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Tumorlokalisation in der rechten (46,1%) oder linken (53,9%) Mamma konnte in der durchgeführten Untersuchung nicht dargestellt werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur überein, wie zum Beispiel in der Studie von Tan et al. (2008). Hier zeigten sich 43% der Tumore (N157/368) in der linken Brust und 57% (N211/368) in der rechten. 53,8% der SLN mic zeigten sich, wenn der Primärtumor in der linken Brust vorkam und 46,2%, wenn er in der rechten Seite lokalisiert war. SLN mak waren in 54,5% von der linken und in 45,2% von der rechten Brust lokalisierbar. Eine Metastasierung war also eher von der linken Brust ausgehend, aber ohne ausreichende Signifikanz. Ein Zusammenhang zwischen Lokalisation des Tumors in den Quadranten der Brust und dem Auftreten von verschiedenen Metastasierungsgrößen konnte nicht dargestellt werden.

## **6.7 Größe der Metastasen in Sentinellymphknoten in der Standardaxilladisektion**

Es soll geprüft werden, ob die Größe der Metastasen im SLN mit den weiteren entnommenen LK in der SAD in Zusammenhang stehen. Eine allgemeine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von weiteren Metastasen nach positivem SLN liegt in der vorliegenden Arbeit bei 24% (142/602). Die Studienlage für eine Metastasierung nach positivem SLN ist sehr weit gestreut. So wird in der Studie von Grube und Giuliano (2001) in 40%-60% eine weitere nonSLN Beteiligung bei positivem SLN geschildert. In der Studie des American College of Surgeons Oncology Group lag die Wahrscheinlichkeit für Metastasen bei 27,3% für non SLN in der Axilla (Giuliano, AE, McCall et al. 2010). Der prognostische Wert von Mikrometastasen im SLN wird auch von Veronesi et al. (2006) in der Studie „Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study“ untersucht. Dabei weisen 60 von 175 also 34% der untersuchten Patientinnen ausschließlich SLN mic (im Vergleich zu 11% SLN mic in der Studie) auf. In der SAD nach SLN mic konnten bei zehn Patientinnen weitere nonSLN Metastasen detektiert werden, was 17% entspricht und exakt mit den Ergebnissen in der durchgeführten Studie übereinstimmt. (siehe Abb. 12; S.42). Nach der Studienmeinung muss bei diesen nicht zwingend eine SAD durchgeführt werden, da sie ein niedriges Risiko für ein Rezidiv besitzen. Es könnte möglich sein, dass Krebs Stammzellen in den non SLNs persistieren und durch diese ein Rezidiv entstehen kann. Dieses Risiko könne durch regelmäßige Ultraschalluntersuchungen und PET-Untersuchungen reduziert werden (Veronesi et al 2006). In Bezug auf die Größe der Metastasen der gefundenen LK der SAD zeigen sich deutliche Unterschiede. Es scheint stark davon abzuhängen, ob Makro- oder Mikrometastasen im SLN vorkommen. Bei einer Makrometastasierung des SLN waren mit 47% (non SLN 36/77) deutlich öfter weitere Metastasen in der SAD als bei SLN mic mit 17% (non SLN 11/65) feststellbar. Finden sich nur kleine Metastasen im SLN, zeigten sich in der SAD also deutlich seltener weitere Metastasen.

## **6.8 Größe der Metastasen in non-Sentinellymphknoten in der Standardaxilladisektion**

Bei den weiteren untersuchten LK nach einer Makrometastasierung des SLN (SLN mak) wiesen die weiteren untersuchten LK der SAD nicht nur ein erhöhtes prozentuales Vorkommen auf, sondern es traten auch deutlich öfter weitere Makrometastasen mit 89% (non SLN mak 32/36) auf.

Bei den 11 Fällen mit weiteren Metastasen nach SLN mic in der SAD zeigten sich sowohl Mikro- als auch Makrometastasen in den non SLN der Axilla. Diese in ähnlichem Verhältnis von vier Fällen mit Mikro- und sieben mit Makrometastasen (non SLN nach SLN mic mit non SLN mic 36,4% und non SLN 63,6%). Im Status SLN mic zeigten die weiteren LK der SAD zwar seltener Metastasen, aber trotzdem können auch dann Makrometastasen zu finden sein. Beim Vergleich verschiedener Studien liegt die Prävalenz für non SLN mit Mikrometastasen nach positivem SLN bei 0 bis 57%. Cserni, G et al. (2007) und andere Studien konnten bestätigen, dass die Größe der gefundenen Metastasen im SLN das höchste Risiko für weitere Metastasen in den non SLN darstellt. Die stimmt mit den hier gefundenen Daten deutlich überein. Sie beschreiben, dass in ca. 20 % mit dem Befall weiterer LK beim Vorliegen von Mikrometastasen im SLN zu rechnen ist (Cserni, G et al. 2007).

Auch Viale et al. (2005) beschreiben die verschieden vorkommenden Größen der Metastasen nach SLNB. In der Studie mit 1228 Patienten wurden in den SLN 64,6% Makrometastasen, 26% Mikrometastasen und 9,4% ITC festgestellt. Weitere non SLN in der SAD wurden in 50,3% der untersuchten Fälle Makrometastasen, 21,4% Mikrometastasen und in 14,4% ITC identifiziert. In Fällen mit SLN mic zeigten 12% in der SAD weitere Metastasen und bei SLN mak in 37% in der SAD. Sie fanden heraus, dass Mikrometastasen im SLN die kleiner als 1 mm sind, ein noch kleineres Risiko für weitere Metastasierungen bilden, als Mikrometastasen über 1 mm und deutlich geringer als Makrometastasen (Viale et al. 2005). Auch dies kann mit den vorliegenden Daten verglichen werden, bei

denen eine 17% Metastasierungswahrscheinlichkeit nach SLN mit einer 46,8% Metastasierungswahrscheinlichkeit nach SLN mak gegenüber stehen (siehe Abbildung 19). Es scheint, je kleiner sich die Metastasen im SLN darstellen, desto geringer ist das Risiko für weitere Metastasen in der SAD.

## **6.9 Nomogramme**

### **6.9.1 Parameter und Ziele von aktuell existierenden Nomogrammen**

Mittlerweile existieren online die ersten mathematischen Modelle, um den axillären Lymphknotenstatus vorherzusagen. Diese, so genannten Nomogramme, sollen in der Lage sein, das Risiko für eine Metastasierung von non SLN nach positivem SLN vorherzusagen. Ein Nomogramm der Universität Stanford aus 2008 berücksichtigt die Daten des T-Stadiums, des lymphovaskulären Befalls und der maximal vorkommenden Größe der Metastasen der SLN (Kohrt HE, et al. 2008). Es wurde aus insgesamt 784 Patientendaten erstellt. Ein weiteres Risikomodel wurde vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) entwickelt (Van Zee et al. 2003). In diesem wurden die retrospektiven Daten von 702 Patienten und davon acht unabhängige Parameter ausgewertet. Zu diesen zählten Tumorgröße, Tumorhistologie, Tumorgrading, Anzahl der positiven und negativen SLN, Detektionsmethode, lymphovaskulärer Befall, multifokales Auftreten und Östrogenrezeptorstatus. Die Größe der Metastasen der SLN wurde hier nicht berücksichtigt.

Nomogram for Predicting SLN Metastases

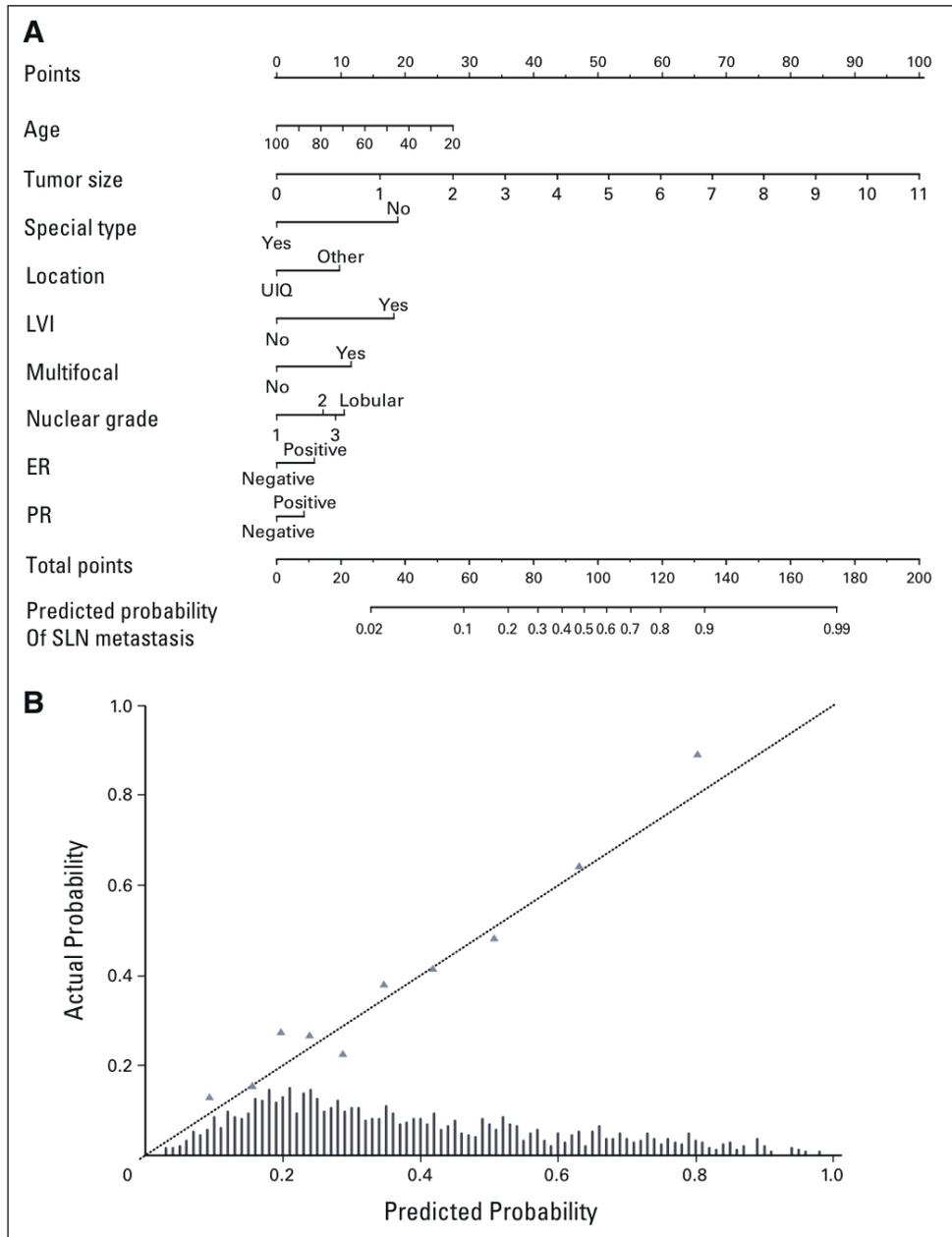


Abb. 19: Nomogramm zur Risikovorhersage von Metastasen in SLN (JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; Van Zee et al. 2007)

Einer Studie von Satoru, Tanaka et al. (2011) verglich bereits die bestehenden Nomogramme. Hier zeigt sich, dass die Modelle noch nicht uneingeschränkt praktisch nutzbar sind. Vor allem die Datenlage, die auf geringe Patientenzahl einiger wenigen Instituten beruht, kann noch verbessert werden. Die Fehlerrate ist noch hoch. Es fehlen zum Teil bei den Berechnungen die Größenangaben der Metastasen der SLN. In der Studie „Which prediction models best identify additional axillary disease after a positive sentinel node biopsy for breast cancer?“ von Tanya S. Berrang (2012) wurden 673 Frauen mit T1 bis T2c Mammakarzinom und SAD untersucht. Dabei wurden sieben verschiedene web-basierte Modelle mit einer Risikoprognose axilläre Lymphknotenmetastasen gebildet. Untersucht wurden unter anderem die Nomogramme der National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), des MSKCC, der Stanford Cambridge University und der Mayo Clinic. Dabei schnitt das Nomogramm der MSKSS am besten ab und sagte das Risiko für einen SLN mit Mikrometastasen mit einer falsch negativ Rate von <10% voraus (Berrang et al. 2012). Dieses Nomogramm ist jedoch nicht für Patienten geeignet, die zuvor eine neoadjuvante Therapie erhalten haben.

Auch Filtenborg et al. (2012) berichten in ihrer Studie über signifikante Zusammenhänge zwischen Patientencharakteristika bei positivem SLN und dem Auftreten von nonSLN Metastasen. Dabei wurden 1577 Patientinnen mit SLN mic in den Jahren 2002-2008 in Dänemark untersucht. Das Risiko für ein erhöhtes Auftreten von nonSLN Metastasen konnte bei Tumorgroße, Größe der SLN Metastasen, lymphovaskulärer Invasion, Hormonrezeptorstatus und der Tumorlokalisation in der Brust festgestellt werden (Filtenborg et al. 2012). Diese Studie ist eine Chance für die Zukunft und kann mit anderen prospektiven Studien zur Verbesserung und Weiterentwicklung prädiktiver Nomogramme führen.

### **6.9.2 Vergleich der Studie mit existierenden Nomogrammen**

Nomogramme gewinnen zunehmend an Bedeutung um eine verbesserte Risikoabschätzung und so eine individuelle Patientenbehandlung zu ermöglichen. Ob sich die aktuell existierenden Nomogramme zur Vorhersage von non-Sentinellymphknoten als langfristig praktikabel erweisen ist noch unklar. Das aktuell praktikabelste Model zur Risikovorhersage für Metastasen im SLN ist das Prediction Tool des Memorial Sloan Ketting Cancer Center. Hier existieren drei Nomogramme die benutzt werden können, um das Risiko bei verschiedenen Karzinomtypen zu bestimmen.

- Berechnung des Risikos für eine Metastasierung im SLN
- Berechnung des Risikos für eine Metastasierung im non SLN
- Berechnung des Risikos für ein DICIS Rezidiv

Besonders die Berechnung des Risikos für eine Metastasierung im non SLN oder SLN können hier übereinstimmend dargestellt werden, wie in Abbildung 20 zu sehen ist.

**Enter Your Information**
Clear
Calculate

**Current Age**  
Enter current age. Must be between 20 and 91.  years old (20 to 91)

**Breast Tumor Size**  
Size of the primary tumor (as measured either in imaging study or pathological exam), in centimeters.  (0.1 cm to 11.0 cm)

**Special Type?**  
Check box if tumor has been pathologically defined as pure tubular, pure colloid (mucinous), or typical medullary carcinomas on the pathology report. Other histologies such as atypical medullary carcinoma or carcinoma with ductal and lobular features should be classified as ductal – see Tumor Type and Grade section below for more details.  **YES**

**Tumor is confined to UIQ?**  
Check box if tumor is confined within the upper inner quadrant (UIQ) of the breast.  **YES**

**Lymphatic or Vascular Structure Involvement (LymphovascularInvasion)**  
Select YES if one or more tumor cells found in the blood or lymphatic vessels.  **YES**

**Multifocality?**  
Select YES if breast cancer has cancer cells seperated from the main tumor mass.  **YES**

**Tumor Type and Grade**  
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade – I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

**Estrogen-Receptor Status**  
Select NEGATIVE if estrogen receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if estrogen receptors stain positive in ≥10% of cells.

**Progesterone-Receptor Status**  
Select NEGATIVE if progesterone receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if progesterone receptors stain positive in ≥10% of cells.

Abb. 20: Breast cancer nomogram for Sentinel Lymph Nodes Metastasis (Memorial Sloan Ketting Cancer Center; mskcc.org)

Vergleicht man die Daten, die in die Berechnung des Nomogramms eingehen, mit denen der Dissertation, so finden sich Übereinstimmungen zwischen Alter, Tumorgröße, Tumorhistologie, Lage des Tumors, Estrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus.

Bei einem Vergleich dieser Parameter mit den Daten der Dissertation zeigt sich bei den meisten übereinstimmend eine prognostisch relevante Bedeutung.

Vergleicht man zunächst das Alter, so kann hier, wie bei den untersuchten Patienten, festgestellt werden, dass je jünger die Patienten sind, desto höher ist das Risiko für eine Metastasierung im SLN (Abb. 19). Auch die Daten zur Tumorgroße stimmen überein; je größer der Tumordurchmesser, desto höher ist das Risiko für eine Metastasierung im SLN. Obwohl in die Arbeit hauptsächlich kleine Primärtumore eingingen, ist ein vergleichbarer Trend zum Nomogramm feststellbar (vgl. Abb. 14).

Hinsichtlich der Tumorhistologie wird im Nomogramm bei einem rein tubulären Tumor das Risiko für eine Metastasierung im SLN geringer eingestuft. Die Datenlage der Arbeit mit ist mit sieben lobulären Tumoren von 602 Fällen zu gering um eine Aussage treffen zu können. Eine lymphogene oder vaskuläre Invasion wurde in der Dissertation nicht berücksichtigt.

Zur Lage des Tumors in der Brust in den verschiedenen Quadranten konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv, im Gegensatz zum Nomogramm keine Prädiktion hinsichtlich einer erhöhten Metastasierung festgestellt werden. Im Nomogramm scheint das Risiko einer Metastasierung in den unteren inneren Quadranten (UIQ) niedriger als in den anderen Quadranten.

Weiterhin werden im Nomogramm Karzinome vom histologisch lobulären Typ mit einem höheren Risiko als duktale Karzinome unterschieden, was mit den untersuchten Patientendaten übereinstimmt. Auch ein positiver Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus ist in der Dissertation wie im Nomogramm mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Metastasen im SLN zu beurteilen. Hierbei ist in der Arbeit nur im Falle eines positiven Östrogenrezeptor ein signifikant erhöhtes Auftreten von insbesondere Mikrometastasen zu sehen (vgl. Kapitel 5.5.6).

Die bestehenden Nomogramme stimmen zusammenfassend gut mit den Ergebnissen der Dissertation überein. Die in der Arbeit als signifikant herausgearbeiteten Charakteristika können in einem neuen Nomogramm für eine genauere Risikoberechnung für das Vorkommen von Mikrometastasen benutzt werden.

Für ein „Nomogramm zur Risikovorhersage von Mikrometastasen“ könnten die folgenden Charakteristika benutzt werden:

Alter:

Je jünger desto eher Mikrometastasen in den axillären Lymphknoten

Größe des Primärtumors:

Im Stadium T1b größtes Risiko für das Auftreten von Mikrometastasen in den axillären Lymphknoten

Tumorhistologie:

Rein tubulärerer Tumore bilden eher Mikrometastasen in den axillären Lymphknoten

Tumorgrading:

GII Tumore bilden eher Mikrometastasen in den axillären Lymphknoten

Östrogenrezeptorstatus:

Bei positivem Östrogenrezeptor-Status treten signifikant häufiger Mikrometastasen in den axillären Lymphknoten auf

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Die SLN-Biopsie hat sich als diagnostische Möglichkeit bei Patienten mit Mammakarzinom und klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus etabliert. Mit einer zunehmend detaillierten Aufarbeitung ist es möglich, histopathologisch kleinste Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Der Lymphknotenstatus hat einen wichtigen Stellenwert für die weitere Prognose des Krankheitsverlaufs und die Therapieplanung. Unter anderem ist er beispielsweise für die Wahl der adjuvanten Chemotherapie entscheidend. Sowohl die klinische Relevanz, als auch die prognostische Bedeutung insbesondere von sehr kleinen Metastasen im axillären SLN sind weiterhin diskussionswürdig. In der vorliegenden Dissertation mit dem Titel „Vergleichende Wertung von Mikro- und Makrometastasen in axillären Sentinel- und non-Sentinel Lymphknoten bei Frauen mit Mammakarzinom“ handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 599 Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen eine SLN-Biopsie durchgeführt wurde. Die detektierten Mikro- und Makrometastasen in SLN und in non-SLN wurden in ihrer Häufigkeit deskriptiv mit spezifischen Patientinnen- und Tumorcharakteristika analysiert. Mit Hilfe dieser Daten erscheint es möglich, das Risiko für eine weitergehende Metastasierung in den axillären Lymphknoten einzugrenzen und diese Erkenntnis in das individuelle Therapiekonzept für die Patientin einzubinden.

Abschließend kann festgestellt werden, dass Prognosen für das Auftreten von unterschiedlichen Größen der Metastasen in SLN existieren. Mit den ausgewerteten Daten konnten signifikante Häufigkeiten erarbeitet werden, mit denen es möglich ist, das Risiko für eine Metastasierung besser vorherzusagen. Dabei scheinen einige der erhobenen Patientencharakteristika signifikant häufig nachweisbar. Mikrometastasen lassen sich signifikant häufiger bei den Patientinnen in der jüngeren Altersgruppe von 36 bis 49 Jahren nachweisen. Zeigt sich ein erhöhtes Vorliegen von Östrogenrezeptoren, treten signifikant häufiger SLN mic auf. Im Stadium GII des Primärtumors besteht ein signifikant hohes Risiko für SLN mic.

Außerdem findet sich ein signifikant hohes Risiko für SLN mic im Stadium T1b des Primärtumors. Das Auftreten von Mikrometastasen im SLN nimmt bis zum Stadium T1c des Primarius zu, es wird jedoch dann, bei weiterer Größenzunahme des Primärtumors, durch das erhöhte Vorkommen von Makrometastasen abgelöst. Dies kann durch ein signifikant erhöhtes Auftreten für SLN mak im Stadium T2 des Primärtumors übereinstimmend bestätigt werden.

Abschließend kann festgehalten werden, dass GII und lobuläre Primärtumore rein statistisch die höchste Wahrscheinlichkeit für Mikrometastasen haben.

GI und GII differenzierte Tumore zeigen eher Mikrometastasen als GIII Tumore und diese eher eine Makrometastasierung. Je größer die Metastasen im SLN sind, desto höher ist das Risiko für weitere Metastasen in der SAD. Mit einer 17 prozentigen Metastasierungswahrscheinlichkeit nach SLN mic gegenüber einer 46,8 prozentigen Metastasierungswahrscheinlichkeit nach SLN mak ist das Risiko für weitere Metastasen nach Makrometastasen im SLN signifikant erhöht. Dieses Ergebnis stimmt mit den aktuellen Therapieleitlinien überein.

## 7.1 Ausblick in die Zukunft

Mit der Arbeit wurde eine prognostische Diskrepanz für das Auftreten von Mikrometastasen im Vergleich zu Makrometastasen festgestellt. Es existieren erste Auswertungsverfahren, die das Risiko für ein spezielleres Grading und so individuellere Therapien bilden. Hier können die gefundenen Ergebnisse anknüpfen und das geringere Risiko bei geringerer Größe der Metastasen bestätigen. Als Ausblick in die Zukunft können die gewonnenen Daten für weitere Studien z.B. im Hinblick auf das weitere Patientenüberleben und das Rezidivrisiko genutzt werden. Studien zeigen ein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten mit ausschließlich Mikrometastasen im SLN und ohne SAD als Therapie (Pepels et al. 2012). Im Vergleich zwischen Patientinnen im Stadium SLN mic und Stadium N0, war es Weaver et al. (2011) möglich, geringe signifikante Unterschiede herauszufinden. So beträgt in seiner Studie die 5-Jahres Überlebensrate im Vergleich 95% für SLN mic und 96% für N0, sowie das krankheitsfreie Intervall 86% gegen 89% (Weaver et al. 2011). Die Studienlage kann und sollte hier weiter verbessert werden.

## **ANHANG**

### **8 LITERATURVERZEICHNIS**

- Allred D.C., R. M. Elledge R.M. (1999) "Caution concerning micrometastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes." Cancer. United States. 86: 905-907.
- Anees B., Chagpar D. et al. (2011) "Lymph Node Ratio Should Be Considered for Incorporation into Staging for Breast Cancer." Ann Surg Oncol 18:3143–3148.
- Arriagada R., Le M. G. et al. (2006) "Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period." Cancer 106(4): 743-750.
- Bachleitner-Hofmann, T. and M. Gnant. (2000) "[Surgical axilla dissection. Technical standard or obsolete method?]." Zentralbl Chir 125(10): 822-829.
- Batzler "Krebsregister NRW. Epidemiologisches Krebsregister NRW." (2009).
- Berrang Tanya S., • Truong M., Walter C. et al. "Which prediction models best identify additional axillary disease after a positive sentinel node biopsy for breast cancer?" Springer Science+Business Media, LLC. 2012.
- Blichert-Toft M., Smola M. G. et al. (1998). "Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology." Ann Chir Gynaecol 87(1): 101-109.
- Brenner W., Ostertag H. et al. (2000). "[Lymph scintigraphy and pre- and intraoperative gamma probe measurements for localization of sentinel lymph nodes (SLN) in breast cancer]." Nuklearmedizin 39(3): 82-87.
- Buck I., Lindner C. et al. (1989). "[The value of tumor markers CA 15-3 and CEA in breast cancer]." Arch Gynecol Obstet 245(1-4): 674-677.
- Cabanas R. M. (1977). "An approach for the treatment of penile carcinoma." Cancer 39(2): 456-466.
- Canavese G., A. Catturich, et al. (1998). "Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer." Eur J Surg Oncol 24(2): 104-109.
- Chen J., Liu Z. et al. (2012). "Predicting sentinel lymph node metastasis in a Chinese breast cancer population: assessment of an existing nomogram and a new predictive nomogram" Springer Science+Business Media, LLC. 2012.
- Chu K. U. and A. E. Giuliano (2000). "Potential and pitfalls of sentinel node detection in breast cancer." Recent Results Cancer Res157: 237-249.

- Colleoni M., Rotmensz N. et al. (2005). "Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement." J Clin Oncol. United States. 23: 1379-1389.
- Colleoni M., Zahrieh D., Gelber M., Holmberg S. et al. (2005) "Site of Primary Tumor Has a Prognostic Role in Operable Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Experience" J Clin Oncol. United States. 23: 1390-1400.
- Cserni G. (1999). "Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up." J Clin Pathol52(12): 922-924.
- Cserni G., Bianchib S., Vezzosi V. (2007) "Sentinel lymph node biopsy and non-sentinel node involvement in special type breast carcinomas with a good prognosis" European Journal of cancer 43 (2007) 1407–1414.
- Engel K., Schmid H. et al. (1988). "[CA 15-3 and CEA as tumor markers in the diagnosis of the recurrence of breast cancer]." Geburtshilfe Frauenheilkd48(5): 309-312.
- Enmark E., Peltö-Huikko M. et al. (1997). "Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern." J Clin Endocrinol Metab 82(12): 4258-65.
- Ferlay J., Autier P. et al. (2007). "Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006". Ann Oncol. England. 18: 581-592.
- Fisher E. R., Anderson S. et al. (1993). "Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants." Cancer71(8): 2507-2514.
- Filtenborg Tvedskov T., Jensen M., Lisse I. et al. (2012)"High risk of non-sentinel node metastases in a group of breast cancer patients with micrometastases in the sentinel node" Int. J. Cancer: 131, 2367–2375 VC 2012 UICC.
- Fitzgibbons P., Page D. et al. (1999). "Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement." Arch Pathol Lab Med 200; 124:966.
- Foley E., Jazaeri A. et al. (2000). "Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon." Cancer Res 60(2): 245-8.
- Gaglia, P., Bussone R. et al. (1987). "The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis." Eur J Cancer Clin Oncol 23(6): 849-854.
- Giuliano AE., Kirgan D. M. et al. (1994). "Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer." Ann Surg 220(3): 391-398; discussion 398-401.
- Giuliano AE., McCall L., Beitsch P. et al. (2010) "Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel

- lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial." Ann Surg;252:426–32.
- Gobardhan PD., Elias S. G. et al. (2008) "Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study" Ann Oncol. 20: 41–48, 2009 Published online 24 July 2008.
- Goldhirsch A, Wood WC. et al. (2005). "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." Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736-47. Epub 2011 Jun 27.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. (2009). "Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009." Ann Oncol 2009;20:1319–29.
- Grube BJ, Giuliano AE (2001) "Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial." Semin Surg Oncol;20:230–237.
- Hack T. F., Cohen L. et al. (1999). "Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer." J Clin Oncol17(1): 143-149.
- Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al. (2007) "American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer." J Clin Oncol 2007.
- Hölzel D., Engel J., Schubert-Fritschle G. (2004) "Disease-Management-Programm Brustkrebs. Dtsch Arztebl" 101: A 1810–9 [Heft 25].
- Kreienberg R. (2008). "Interdisziplinäre S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mamma Karzinoms" Zuckschwerdt; Auflage: 2. Auflage (25. Februar 2008), Deutsche Krebsgesellschaft.
- Kuijt G. P., Voogd A. C. et al. (2005). "The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients." Eur J Surg Oncol. England. 31: 500-505.
- Madarnas Y., Dent S. F. et al. (2011). "Real-world experience with adjuvant fec-d chemotherapy in four Ontario regional cancer centres." Curr Oncol 18(3): 119-125.
- Maaskant-Braat A., van de Poll-Franse L., Voogd A. et al. (2011) "Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study" Springer Science+Business Media, LLC.
- Mansel R., Fallowfield L., Kissin M. (2006) „Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial“ Journal of the National Cancer Institute, Vol. 98, No. 9, May 3, 2006.

- Morton D. L., Wen D. R. et al. (1992). "Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma." Arch Surg127(4): 392-399.
- Nemoto T., Vana J., Bedwani R. et al. (1980) "Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons." Cancer 1980; 45:2917.
- NIH consensus conference (1991). National institutes of health "Treatment of early-stage breast cancer." JAMA 1991; 265:391.
- Palmieri C., Lam E. et al. (2004) "The expression of ER beta cx in human breast cancer and the relationship to endocrine therapy and survival." Clin Cancer Res; 10(7): 2421-8.
- Peintinger F., Reitsamer R. et al. (2003). "Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients." Br J Cancer. England. 89: 648-652.
- Pepels MJ, de Boer M, Bult P, et al. (2012). "Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells." Ann Surg 2012; 255:116.
- Ravdin PM. (1998). "Can patient and tumor characteristics allow prediction of axillary lymph node status?" Semin Breast Dis 1998; 1:141.
- Revillion F., Bonnetterre J., Peyrat JP. (1998) "ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance." Eur J Cancer, 34, 791-808.
- Ross JS, Fletcher JA (1998) "The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy." Oncologist, 3, 237-52.
- Robert Koch-Institut Berlin (2013). "Krebs in Deutschland 2007/2008" 8.Ausgabe; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- S3 Leitlinien Mammakarzinom (2012); (Interdisziplinäres Leitlinienprogramm Onkologie.
- Salhab M., Patani N. et al. (2011) "Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: An update" Surgical Oncology 20 e195ee206.
- Satoru T., Nayuko S.; et al. (2011) "Validation of online calculators to predict the non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer patients" Surg Today DOI 10.1007/s00595-012-0229-2.
- Schildberg, F. W. and F. Lohé (1996). "[Basic principles and value of lymphadenectomy in breast carcinoma]." Chirurg 67(8): 771-778.
- Schrenk P., Haid A. et al. (2005). "Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node." Br J Surg. 2005 Jun;92(6):707-13.
- Siewert J. R., Sendler A. (2000). "Potential and futility of sentinel node detection for gastric cancer." Recent Results Cancer Res157: 259-269.

- Silverstein M, Skinner K, Lomis T. "Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma." World J Surg 2001; 25:767.
- Tafra L., Lannin D. R. et al. (2001). "Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye." Ann Surg 233(1): 51-59.
- Tan L. K.; Dilip Giri, Amanda J. Hummer, Katherine S. Panageas et al. (2008) "Occult Axillary Node Metastases in Breast Cancer are Prognostically Significant " JCO April 10, 2008 vol. 26 no. 11 1803-1809.
- Tejler G., Aspegren K. (1985). "Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients." Br J Surg72(7): 542-544.
- Truong P., Vinh-Hung V., Cserni G. et al. (2008) "The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer" European journal of cancer 44 1670–1677.
- van der Heiden, van der Loo M., P. D. Bezemer et al. (2006). "Introduction of sentinel node biopsy and stage migration of breast cancer." Eur J Surg Oncol. England. 32: 710-714.
- Vandorpe T., Smeets A., Van Calster et al. (2011). "Lobular and non-lobular breast cancers differ regarding axillary lymph node metastasis: a cross-sectional study on 4,292 consecutive patients" Published online: 12 May 2011 Ó Springer Science+Business Media, LLC. 2011.
- Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK et al. (2003) "A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy." Ann Surg Oncol. 2003;10:1140–51.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. (2006) " Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breastcancer: update of a randomised controlled study" Lancet Oncol 2006; 7: 983–90.
- Viale G., Maiorano E., Prunerì G. et al. "Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy." Ann Surg 2005;241: 319–25.
- Weaver D., Ashikaga T. Krag D. et al. "Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer." N Engl Med 2011; 364:412.
- Whitworth P., McMasters K. M. et al. (2000). "State-of-the-art lymph node staging for breast cancer in the year 2000." Am J Surg. United States. 180: 262-267.
- Wilking N., Rutqvist L. E. et al. (1992). "Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. Stockholm Breast Cancer Study Group." Acta Oncol 31(1): 29-35.

Wittekind C., Tischoff I. (2004). "[Tumor classifications]." Pathologe25(6): 481-490.

Wulf K.-H. et al. (1996). "Spezielle gynäkologische Onkologie II." München, Wien, Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 136-148.

Zilles K., Tillmann B. "Anatomie" Springer DE, (2010): Seite 576.

## 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abb. 1: Mamma Querschnitt mit Drüsenläppchen und Milchgängen (Lewis 1918; Gray's Anatomie) .....</i>	<i>5</i>
<i>Abb. 2: Histologie des Mammaparenchym (nach Bläser 1978) .....</i>	<i>6</i>
<i>Abb. 3: Anatomie der Achselhöhle mit axillaren Lymphknotenstationen (Lewis 1918; Gray's Anatomie) .....</i>	<i>7</i>
<i>Abb. 4: Sentinellymphknoten Technik (Breast cancer II, Hunt und Meric-Bernstam S.216) .....</i>	<i>13</i>
<i>Abb. 5: Altersverteilung bei der Erstdiagnose Mammakarzinom [Prozent] (61,5% treten im Alter von 50-69 Jahre auf).....</i>	<i>27</i>
<i>Abb. 6: Häufigkeitsverteilungen der Tumorgrößen nach TNM-Stadien [in Prozent] .....</i>	<i>30</i>
<i>Abb. 7: Tumorlokalisierung des Primärtumors in den Quadranten der Mamma [in Prozent].....</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 8: Verteilung nach Grading (GI-GIII) des Primärtumors [in Prozent] .....</i>	<i>32</i>
<i>Abb. 9: Status der axillären Lymphknoten pro Patientin nach Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten [in Prozent].....</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 10: Verteilung der Größe der Metastasen in Sentinellymphknoten [nach Größe und Prozent].....</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 11: Zeitpunkt der Durchführung der Standardaxilladisektion [in Prozent].....</i>	<i>41</i>
<i>Abb. 13: Metastasierung in verschiedenen Altersgruppen (* signifikante Werte) .....</i>	<i>45</i>
<i>Abb. 14: Metastasierung nach T-Stadien(* signifikante Werte).....</i>	<i>48</i>
<i>Abb. 15: Metastasierung nach G-Stadien (* signifikante Werte) .....</i>	<i>50</i>
<i>Abb. 16: Metastasierung nach Histologie des Primärtumors (* signifikante Werte).....</i>	<i>52</i>
<i>Abb. 17: Metastasierung nach verschiedenen Rezeptortypen (* signifikante Werte) ...</i>	<i>54</i>
<i>Abb. 18: Metastasierung nach Menopausalstatus .....</i>	<i>56</i>
<i>Abb. 19: Nomogramm zur Risikovorhersage von Metastasen in SLN (JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; Van Zee et al., 2007) .....</i>	<i>77</i>
<i>Abb. 20: Breast cancer nomogram for Sentinel Lymph Nodes Metastasis (Memorial Sloan Ketting Cancer Center; mskcc.org).....</i>	<i>80</i>

## 10 TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tab. 1: Rezeptorstatus im Patientenkollektiv nach Rezeptorart und positivem oder negativem Rezeptorstatus [Anzahl und Prozent].....</i>	<i>28</i>
<i>Tab. 2: Verteilung der Tumorgößen nach TNM-Stadien [Anzahl und Prozent].....</i>	<i>30</i>
<i>Tab. 3: Häufigkeiten der Histologie des Primärtumors [Anzahl und Prozent].....</i>	<i>34</i>
<i>Tab. 4: Zusammenfassung der Charakterisierung des Primärtumors [Anzahl und Prozent].....</i>	<i>36</i>
<i>Tab. 5: Zeitpunkt der Durchführung der Standardaxilladisektion (SAD) [nach Anzahl und Prozent].....</i>	<i>41</i>
<i>Tab. 6: Altersgruppenvergleich N0 und N1mic (Signifikanzen mit * gekennzeichnet, nicht gekennzeichnete Werte sind nicht signifikant) nach Alter [Anzahl und Prozent]..</i>	<i>43</i>
<i>Tab. 7: Altersgruppenvergleich N1mic und N1mak.....</i>	<i>44</i>
<i>Tab. 8: Gruppenvergleich nach Brustseite N0 und N1mak .....</i>	<i>46</i>
<i>Tab. 9: Gruppenvergleich nach Brustseite N1mic und N1mak.....</i>	<i>46</i>
<i>Tab. 10: Gruppenvergleich T-Stadien N0 und N1mic .....</i>	<i>47</i>
<i>Tab. 11: Gruppenvergleich T-Stadien pN1mic und pN1mak .....</i>	<i>48</i>
<i>Tab. 12: Vergleich Grading Primärtumor N0 und N1mic .....</i>	<i>49</i>
<i>Tab. 13: Vergleich Grading Primärtumor N1mic und N1mak .....</i>	<i>50</i>
<i>Tab. 14: Vergleich Histologie Primärtumor N0 und N1mic .....</i>	<i>51</i>
<i>Tab. 15: Vergleich Histologie Primärtumor zwischen N1mic und N1mak.....</i>	<i>52</i>
<i>Tab. 16: Gruppenvergleich N0 und N1mic nach Rezeptorstatus.....</i>	<i>53</i>
<i>Tab. 17: Gruppenvergleich N1mic und N1mak nach Rezeptorstatus.....</i>	<i>54</i>
<i>Tab. 18: Gruppenvergleich N0 und N1mic nach Menopausalstatus.....</i>	<i>55</i>
<i>Tab. 19: Gruppenvergleich N1mic und N1mak nach Menopausalstatus.....</i>	<i>55</i>
<i>Tab. 20: Zusammenfassung Charakteristika der 3 Gruppen N0, N1 mak, N1 mic .....</i>	<i>59</i>
<i>Tab. 21: Bezug von Sentinellymphknotenmetastasen (SLN) zu nachfolgend entnommenen axillaren LK in der Standardaxilladisektion (SAD) .....</i>	<i>60</i>
<i>Tab. 22: Vergleich T-Stadium mit LK-Befall.....</i>	<i>66</i>

## 11 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### 11.1 Stadien des Mammakarzinoms nach TNM-Stadien

Stadien des Mammakarzinoms in TNM-Stadien nach Wittekind und Tischoff (2004)

T	Primärtumorgröße
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1mic	Mikroinvasion bis 0,1cm
T1	Invasives Karzinom, Tumor bis 2 cm maximale Ausdehnung
T1a	Tumor <0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor 0,5-1 cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor 1-2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor 2–5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor >5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand und / oder Haut
N	befallene regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknoten befallen
N mic	Mikrometastasen (0,2–2mm) nachweisbar
N1a	Metastasen in 1–3 axillaren Lymphknoten
N1b	Klinisch nicht erkennbare Metastasen in LK entlang der A. mammaria Interna
N2a	Metastasen in 4–9 axillaren LK
N2b	Klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna ohne Befall axillarer Lymphknoten
N3a	Metastasen in mehr als 9 axillaren LK oder infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen

N3b	Klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria int. und Befall mind. 1 axillaren Lymphknotens, oder klinisch nicht erkennbare Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria int. und Befall mind. 4 axillarer LK
N3c	Metastasen in supraklavikulären LK
Nx(sln)	SLN nicht beurteilbar
N0(sln)	SLN metastasenfrei
N1a(sln)	SLN mit Mikrometastase (Durchmesser <2 mm)
N1b(sln)	SLN mit Makrometastasen (Durchmesser $\geq 2$ mm)
M	Organmetastasen
Mx	Vorhandensein von Organmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Organmetastasen nachweisbar
M1	Organmetastasen vorhanden
R	Residualtumor
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	histologisch Residualtumor
R2	makroskopisch Residualtumor (lokal oder Metastasen)
G	Histologisches Grading (Differenzierungsgrad)
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

## 11.2 Allgemeine Abkürzungen

BET	Brusterhaltende Therapie
HE	Hämatoxylin-Eosin Färbung
IHC	Immunhistochemie
KISS	Klinische interdisziplinäre Sentinel-Studie
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
NPW	negativer prädiktiver Wert
PAP	Papanicolaou- Färbung
PPW	positiver prädiktiver Wert
SAD	Standard-Axilladisektion
SLN	Sentinellymphknoten
SLNE	Sentinellymphknoten-Entfernung
SLN mic	Sentinellymphknoten mit Mikrometastasierung
SLN mak	Sentinellymphknoten mit Makrometastasierung
SLNB	Sentinellymphknoten-Biopsie
SS	Schnellschnitt
Stabw	Standardabweichung
Tc	Technetium

## 12 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren folgende Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Bach, Basler, Baum, Barth, Behr, Berthold, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Donner-Banzhoff, Engenhardt-Cabillic, Folz, Fruhstorfer, Gemsa, Geus, Görg, Gotzen, Griss, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Hellinger, Hertl, Hofmann, Hoyer, Joseph, Kalder, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lenz, Lorenz, Lill, Löffler, Lohoff, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schüffel, Schulz, Seitz, Slenczka, Steiniger, Stiletto, Thomas, Vogelmeier, Voigt, v. Wichert, Wagner, Walthers, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

Meine akademischen Lehrer während des Praktischen Jahres waren folgende Herren Doktoren und Professoren:

Jaspersen und Hellinger (Klinikum Fulda), Noah (Rotes Kreuz Krankenhaus, Kassel)

## **13 DANKSAGUNG**

Ich danke meinen Eltern Birgit und Martin, dass Sie mir das Studium der Medizin ermöglicht haben. Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Kalder danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die Möglichkeit, diese Promotion an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universitätsklinik der Stadt Marburg durchführen zu können, sowie für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.