Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Janni

Die Bedeutung der extranodalen Infiltration des Sentinel-Nodes als Prädiktor für non-Sentinel-Metastasen und der Einfluss auf die Überlebensparameter beim primären Mammakarzinom

Dissertation

zum Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Davut Dayan

Antakya/Türkei

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Lukas Schwentner
2. Berichterstatter: PD. Dr. Florian Wagner.

Tag der Promotion: 18.01.2018

An meine Kinder

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS I
1. EINLEITUNG 1
1.1. Prävalenz des Mammakarzinoms 1
1.2. Geschichte der Therapie des Mammakarzinoms 3
1.3. Die Anatomie, Physiologie und Pathologie der Brust 3
1.4. Lymphabflusswege 8
1.5. Diagnostik des Mammakarzinoms 10
1.6. Risikofaktoren für Mammakarzinome 12
1.7. Prognosefaktoren des Mammakarzinoms 12
1.8. Therapie des Mammakarzinoms 15
1.9. Die Therapie der Lymphabflusswege 16
1.10. Extranoduläre Infiltration, Kapseldurchbruch 19
1.11. Ziele der Arbeit 21
2. MATERIAL UND METHODEN 23
2.1. Patientenkollektiv 23
2.2. BRENDA 24
2.3. Praktisches Vorgehen bei der Datenerfassung 25
2.4. Sentinel- und Non-Sentinellymphknoten 26
2.5. Durchführung der Sentinel-LK-Biopsie 26
2.6. Die Operation 27
2.7. Histologische Aufarbeitung 27
2.8. Rezidivfreies Überleben & Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit 28
2.9. Statistische Methoden 28
2.10. Eigenleistung 29
3. ERGEBNISSE 30
3.1. Charakteristika der Patientinnen 30
3.2. Tumorcharakteristika 34
3.3. Gesamtlymphknotenstatus 41
3.4. Lymphangiosis carcinomatosa in den Lymphknoten 42
3.5. Anzahl entnommener Lymphknoten 43
3.6. Anzahl der im Median metastasierten Lymphknoten 44
3.7. Median befallener Lymphknotenanzahl nach Tumortyp 46
3.8. Rezidivfreies Überleben 48

3.9. Gesamtüberleben 50
4. DISKUSSION 53
4.1. Einführung 53
4.2. Grenzen der Methodik 54
4.3. Analyse div. Tumormerkmale auf eine mögliche Assoziation mit ENI 55
4.4. Auswirkung der ENI auf den Non-SLN Befall 63
4.5. Auswirkung der ENI auf DFS und OAS 66
4.6. Wirkung der adjuvanten Therapie 69
4.7. Ausblick 73
5. ZUSAMMENFASSUNG 75
6. LITERATURVERZEICHNIS 76
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 90
8. ANHANG 93
9. DANKSAGUNG 95
10. LEBENSLAUF 96
11. VERÖFFENTLICHUNG 98

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ACR	ACR-Klassifikation (American College of Radiology)
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALND	Axilläre Lymphknoten Dissektion
ASA	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body Mass index (Körpermasseindex)
BRCA	Brustkrebsgen (Keimbahn Mutation)
BRENDA	Breast Cancer Care Under Evidence Based Guidelines
CI	Konfidenzintervall
cN-Status	klinischer Lymphknoten Status
cT-Status	klinischer Tumor Status
DCIS	Ductales carcinoma in Situ
DFS	desease free survival (krankheitsfreies Überleben)
DKG	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft
ENI	extranoduläre Infiltration der Lymphknoten
ER	Östrogenrezeptor
FDG-PET	Fluordesoxyglucose- Positronen-Emissions-Tomographie.
G	Grading
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
Gy	Gray
H&E	Hämatoxylin-Eosin
HER2neu	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie
ILC	invasiv lobuläres Carcinom
L1	Lymphangiosis carcinomatosa

LAW	Lymphabflusswege
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LK	Lymphknoten
LVI	Lymphovaskuläre Invasion
M.	Musculus
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
Non-SLN	Nicht Sentinel-Lymphknoten
NST	Non special Type
NYHA	Klassifikation der New York Heart Association
OAS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	p-Wert
pN-Status	histologischer Lymphknoten Status
PR	Progesteronrezeptor
pT-Status	histologischer Tumor Status
RKI	Robert Koch Institut
R	Resektion Sicherheitsabstand
R1	unvollständige Resektion des Tumors
RT	Radio Therapie (= Strahlenbehandlung)
Sig.	Signifikanz
SLN	Sentinel Lymph Node
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SLND	Sentinel Lymph Node Dissektion
T	Tumor
Tab.	Tabelle
TNM	TNM-Klassifikation (T: Tumorausdehnung; N: Lymphknoten-metastasierung; M: Fernmetastasierung)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
uPA/PAI1	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator und Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
V	Hämangiosis carcinomatosa
vs.	Versus (gegen)
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1. EINLEITUNG

1.1. Prävalenz des Mammakarzinoms

Die Gruppe der Krebserkrankungen im Allgemeinen und das Mammakarzinom im Besonderen sind in unserer Gesellschaft weit verbreitet und führen in vielen Fällen zum Tod. Im Jahr 2012 wurden im Robert Koch Institut allein ausgehend von Brustkrebserkrankungen in Deutschland 150 Männer und 17.748 Frauen als Sterbefälle registriert (Krebs in Deutschland, 2015).

Derzeit erkranken 43% der Frauen und 51% der Männer im Laufe ihres Lebens an einem Malignom. Nach ZfKD-Schätzung wurden 2012 in Deutschland 478.000 neue Krebserkrankungen diagnostiziert. Während bei Männern das Prostata- (25,3%) gefolgt vom Lungen- (13,7%) und Darmkarzinom (13,4%) die häufigsten Tumorentitäten sind, ist bei Frauen der Brustkrebs mit 30,8% weitaus am häufigsten. Auch hier folgen an zweiter und dritter Stelle Darm- (12,6%) und Lungenkrebs (8%) (Siehe Abbildung 1) (Ferlay, et al., 2013) (Krebs in Deutschland, 2015).



Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (Krebs in Deutschland, 2015)

In Europa wurden 2012 schätzungsweise 3,45 Millionen neue Krebsfälle und 1,75 Millionen krebsbedingte Todesfälle registriert. Der Brustkrebs ist hier die häufigste Krebsart (464.000 Fälle), gefolgt von Darmkrebs (447.000 Fälle), Prostatakrebs (417.000 Fälle) und Lungenkrebs (410.000 Fälle). Diese vier Krebsarten verursachen die Hälfte aller Krebserkrankungen in Europa. In der Europäischen Union wurde die Zahl der neuen Krebsfälle auf rund 1,4 Millionen bei Männern und 1,2 Millionen bei Frauen geschätzt wobei rund 707.000 Männer und 555.000 Frauen im selben Jahr an dem Krebs starben (Ferlay, et al., 2013).

Allein im Jahr 2012 wurden in Deutschland rund 70.000 neue Brustkrebsfälle (bei 69.550 Frauen und 620 Männer) und ca. 5.500 in situ Tumoren festgestellt (Krebs in Deutschland, 2015). Europaweit wurden im gleichen Jahr 464.000 Brustkrebsfälle diagnostiziert (Ferlay, et al., 2013). Rechnet man dies auf das einzelne Individuum um, erkrankt jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Während bei den meisten anderen Krebsarten eher ältere Menschen betroffen sind, sind ca. 30 Prozent der Brustkrebspatienten jünger als 55 Jahre (Krebs in Deutschland, 2015).

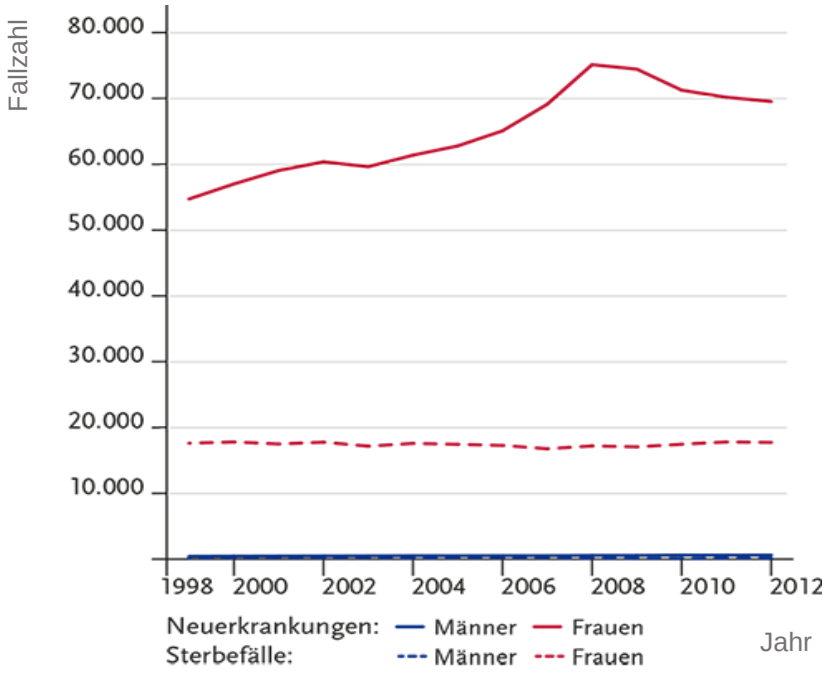

Abbildung 2 Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle an Brustkrebs, Deutschland 1999 – 2012 (Krebs in Deutschland, 2015)

1.2. Geschichte der Therapie des Mammakarzinoms

Ein Blick in die Medizingeschichte macht deutlich, dass das Ringen, um die richtige Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms keinesfalls trivial ist.

Die älteste namentlich bekannte Brustkrebspatientin scheint die Perserkönigin Atossa, die Gemahlin von Darius' I. gewesen zu sein. „In ihrer Brust wuchs ein Knoten. Sie verbarg das Geschwür, bis es nicht mehr zu verbergen war. Es begann zu bluten und zu nässen". Laut Herodot sei sie vom medizinkundigen Sklaven Demokedes geheilt worden (Hoffritz, 2011).

Bekannt ist die Brustkrebserkrankung selbst schon deutlich länger. Sie wurde bereits 2625 v. Chr. vom ägyptischem Universalgelehrten Imhotep als unheilbar beschrieben (Hoffritz, 2011).

Da Hippocrates von Kos (ca. 460 v. Chr. - ca. 370 v. Chr.) die Prognose von Krebserkrankungen insgesamt als sehr schlecht einstufte, wurde die operative Therapie als letzte Option betrachtet (Wilmanns, 1995). Er und seine Schüler untersuchten die Geschwüre, die sich nach ihren Beobachtungen ins Fleisch eingegraben hatten „wie Krabben im Sand". Alternativ beschrieben sie auch einen „Panzer" aus weißem, schlecht durchblutetem Gewebe. Sie nannten die Erkrankung „Karkinos", was sprachhistorisch den Ursprung der heutigen Bezeichnung „Krebs" entspricht (Hoffritz, 2011).

Erst mit der Entwicklung der Chirurgie zur Wissenschaft und später auch der Anästhesie begann in Europa die Hinwendung zu einer operativen Therapie des Brustkrebses mit kurativem Ansatz (Wilmanns, 1995).

Bevor weiter auf die Details der bisherigen Therapien sowie deren Optimierung eingegangen werden kann, müssen zunächst die Anatomie, Physiologie und Pathologie der Brustdrüse erläutert werden, da sich hieraus vieles ableiten lässt.

1.3. Die Anatomie, Physiologie und Pathologie der Brust.

Die Brust gehört formal zu den Hautanhangsgebilden. Sie besteht aus drei Komponenten, zum einen dem genuin drüsigen Anteil (Glandula mammaria), dann dem Umgebungsgewebe aus reichlich Fett und Bindegewebe und schließlich der

Haut mit dem zugehörigen Warzenhof (Areola mammae) und der Brustwarze (Papilla mammaria) (Lippert, 2000).

Die Brustdrüse bildet ein verzweigtes Gangsystem, das an den Lobuli beginnt und an der Papille endet. Hierbei nimmt das Kaliber der Gänge zu. Eine gesunde Drüsenzelle bleibt dabei dem eigenen Verbund treue und zeigt kein Einwachsen in das umgebende Fett- bzw. Bindegewebe (Lippert, 2000).

Die physiologische Aufgabe der Brust besteht darin, den Säugling zu ernähren. Hierfür wandeln sich unter hormonellem Einfluss die Lobuli während der Laktationszeit in Alveoli um, in denen die Milch produziert wird. Über die Gänge (Ductus) gelangt diese schließlich an die Brustwarze, wo sie vom Säugling getrunken werden kann.

Der anatomische Aufbau der Brustdrüse (siehe Abbildung 3) ist auch für das Verständnis der pathologischen Einteilung der Erkrankung wichtig.

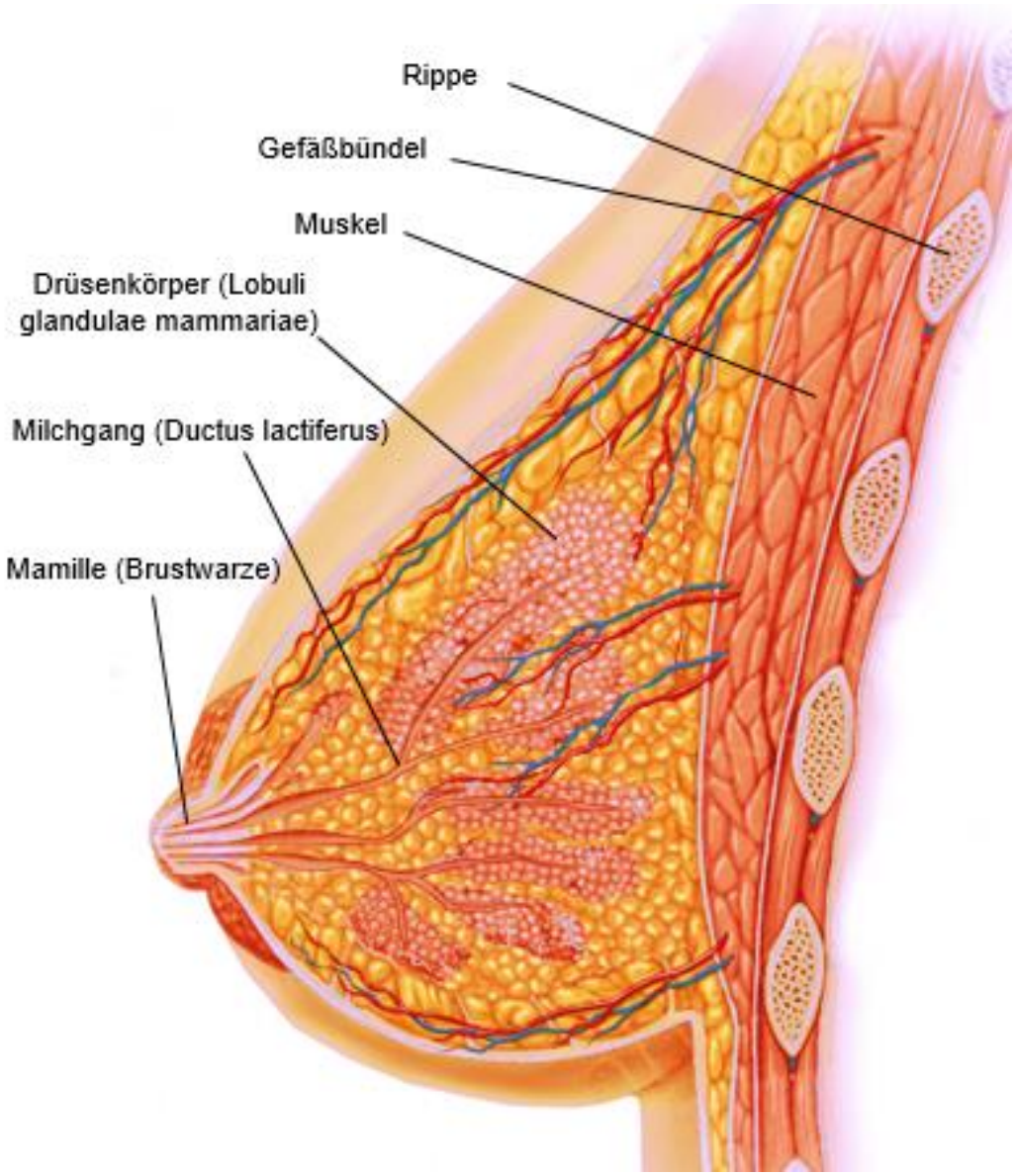

Abbildung 3 Schematische Darstellung der Anatomie der weiblichen Brust im Sagittalschnitt mit Darstellung der Drüsengänge und Drüsenläppchen (https://www.kenhub.com, 2016). Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub.

In der Pathologie der Brust unterscheidet man den Ursprungsort der Entartung: Non special Typ (NST) (früherer duktal) und lobulär.

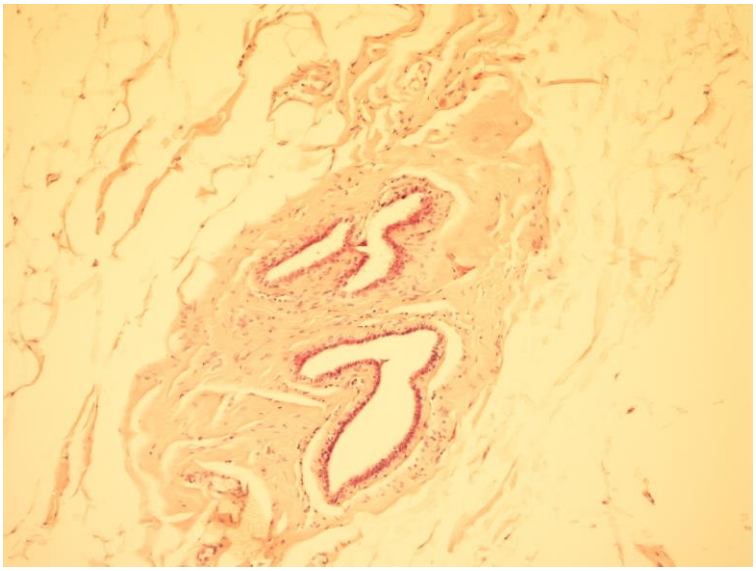

Abbildung 4 Pathologische Darstellung eines normalen Mamma Abschnitts. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing.

Gehen die Karzinome von den Gängen aus, sind es duktale Karzinome (heute NST) (Wittekind, et al., 1999).

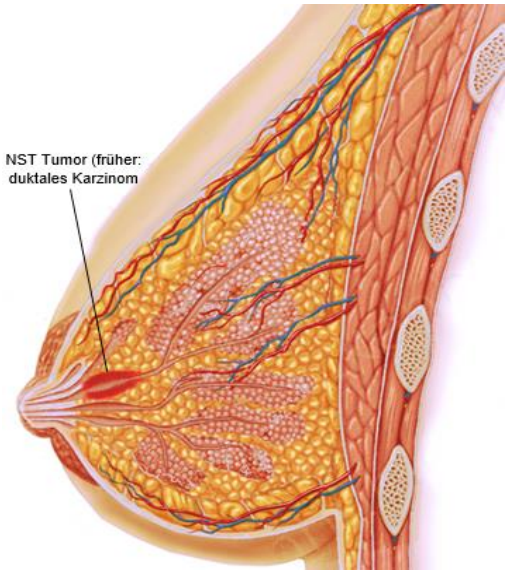

Abbildung 6 Schematische Darstellung des NST Mammatumors (früher: duktales Karzinom) (https://www.kenhub.com). Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub.

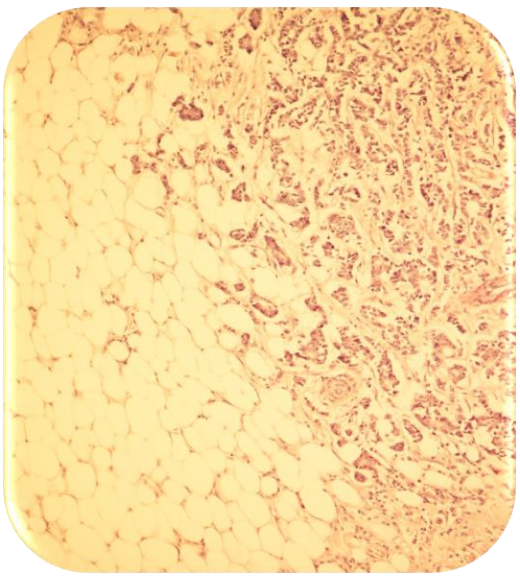

Abbildung 5 Mikroskopische Darstellung eines NST Mammakarzinoms (früher: invasiv duktales Karzinom). Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing.

Gehen die Karzinome von den Lobuli aus, handelt es sich um lobuläre Karzinome (Wittekind, et al., 1999).

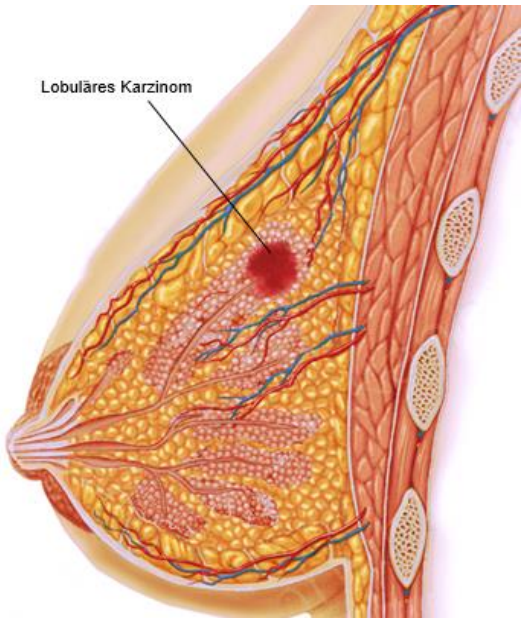

Abbildung 7 Schematische Darstellung des lobulären Mammatumors (https://www.kenhub.com). Orginalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub.

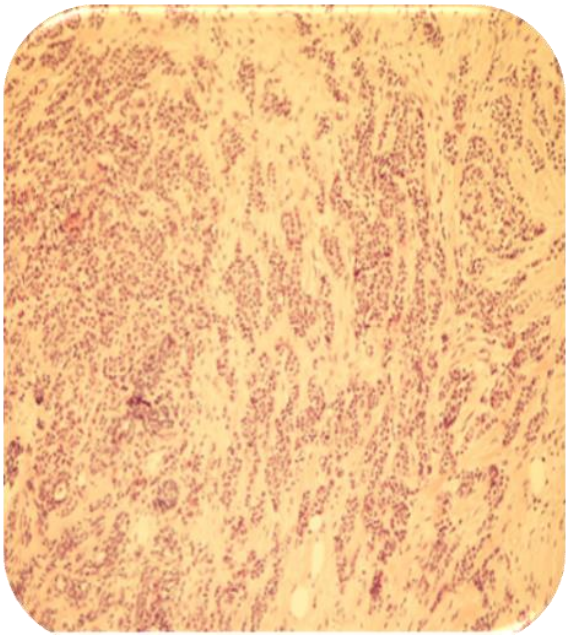

Abbildung 8 Mikroskopische Darstellung des lobulären Mammakarzinoms. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing.

Erst wenn die anatomischen Schichtungen durchbrochen werden, handelt es sich um invasive Karzinome (Wittekind, et al., 1999). Etwa dreiviertel aller Mammakarzinome sind NST (frühere duktale) Karzinome, bei dem restlichen Viertel der Mammakarzinome lässt sich ein spezieller Typ feststellen. Der größte spezielle Mammakarzinom Typ ist das lobuläre Karzinom und dieser beträgt ca. 15% der Mammakarzinome (Hartmann, et al., 2014).

Je nach Tumorhistologie lassen sich unterschiedliche Verlaufsformen beschreiben (Wittekind, et al., 1999). Diese zeigen je nach Literatur eine bessere oder schlechtere Prognose.

Kommt es in den Brustdrüsen zu einer schnelleren Proliferation, einem Merkmal von entarteten Zellen, gehen die Zellen zu Grunde und verkalken (Wittekind, et al., 1999). Solche Mikroverkalkungen sind in der Mammographie gut sichtbar und diagnostisch ein wichtiger Hinweis auf eine maligne Erkrankung und prämaligne Läsionen, da sich hier Zellen sehr rasch und häufig unkoordiniert teilen.

1.4. Lymphabflusswege

Das Lymphgefäßsystem ist ein eigenes Transportsystem neben dem Blutgefäßsystem. Die Lymphbahnen beginnen blind im Gewebe, passieren verschiedene Lymphknotenstationen und münden schließlich im Venensystem. Hierbei transportieren Lymphbahnen die Stoffe, die nicht sofort dem Blut beigemischt werden sollen. Die Lymphknoten (LK) dienen hierbei als ein Filtersystem. Von außen treten die zuführenden Lymphgefäße an die Kapsel heran. In der Rinde befinden sich viele Immunzellen, an denen die Lymphflüssigkeit auf ihrem Weg zur zentralliegenden abfließenden Lymphbahn vorbeifließt. Dadurch werden Viren, Bakterien, Tumorzellen und sonstige Stoffe, die nicht primär in die Blutbahn gelangen sollen, dem Immunsystem präsentiert.

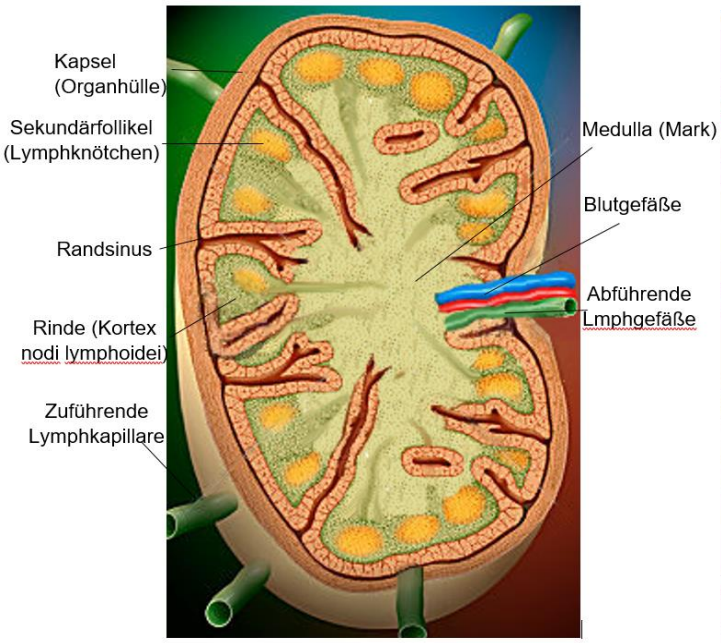

Abbildung 9 Schematische Darsellung der Anatomie des Lymphknotens (http://www.medical-pictures.de, 2016). Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von Medical pictures.

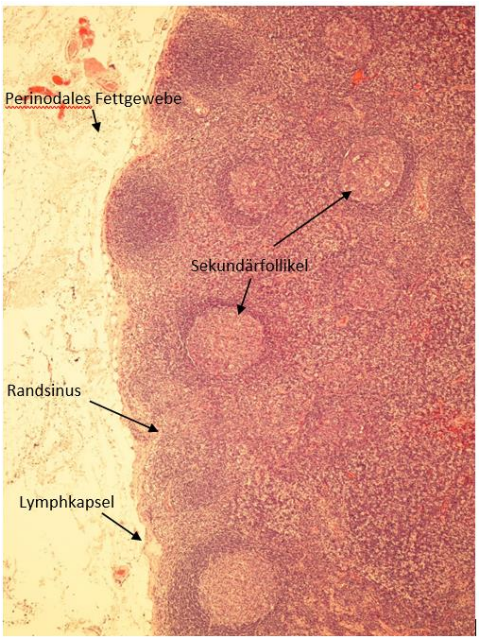

Abbildung 10 Mikroskopischer Schnitt eines unauffälligen axillären Lymphknotens. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing.

Eine Aktivierung des Lymphknotens zeigt sich in der Verschiebung des Mark-/Rinden-Verhältnisses, welches sonographisch nachweisbar ist. Sonographisch zeigen sich suspekte Lymphknoten durch eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Mark und Rinde zu Gunsten der Rinde (> 3 mm). Sie sind zudem insgesamt eher vergrößert und verlieren den echoreichen Hilus (Alvarez, et al., 2006).

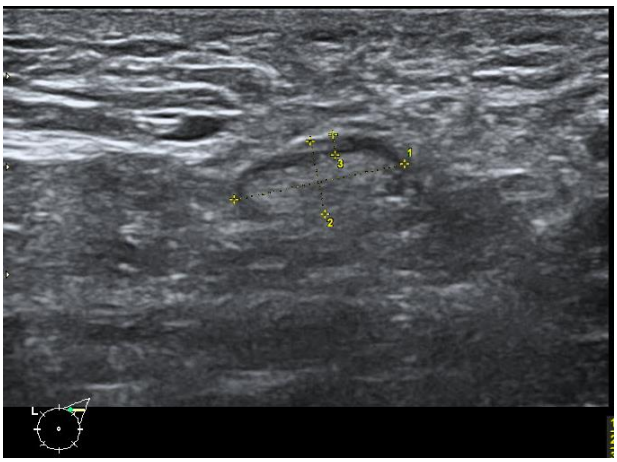

Abbildung 11 Sonographische Darstellung eines unauffälligen Lymphknotens in der linken Axilla

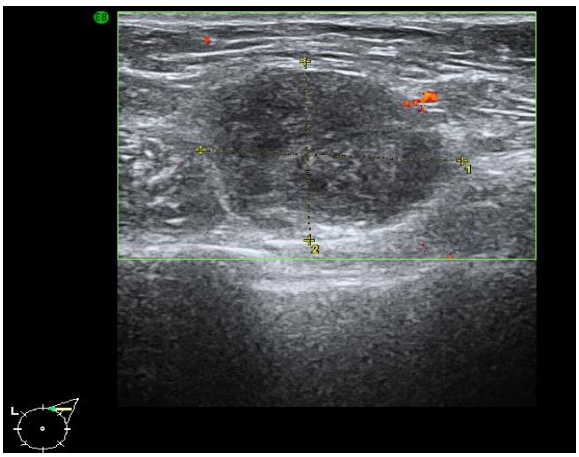

Abbildung 12 Sonographische Darstellung eines auf Infiltration suspekten Lymphknotens in der linken Axilla

Die Lymphabflusswege der Brust verlaufen überwiegend über die axillären Lymphbahnen, ein kleiner Teil auch retrosternal entlang der Gefäße der A. mammaria interna (siehe Abbildung 13) (Riede, et al., 1999) (Lippert, 2000) (Pfisterer, et al., 2007). Letztendlich münden die Lymphabflusswege an den beiden Venenwinkeln nahezu direkt in die Vena cava superior (Pfisterer, et al., 2007). Die Kenntnis der Lymphabflusswege ist entscheidend für die Therapie des Mammakarzinoms.

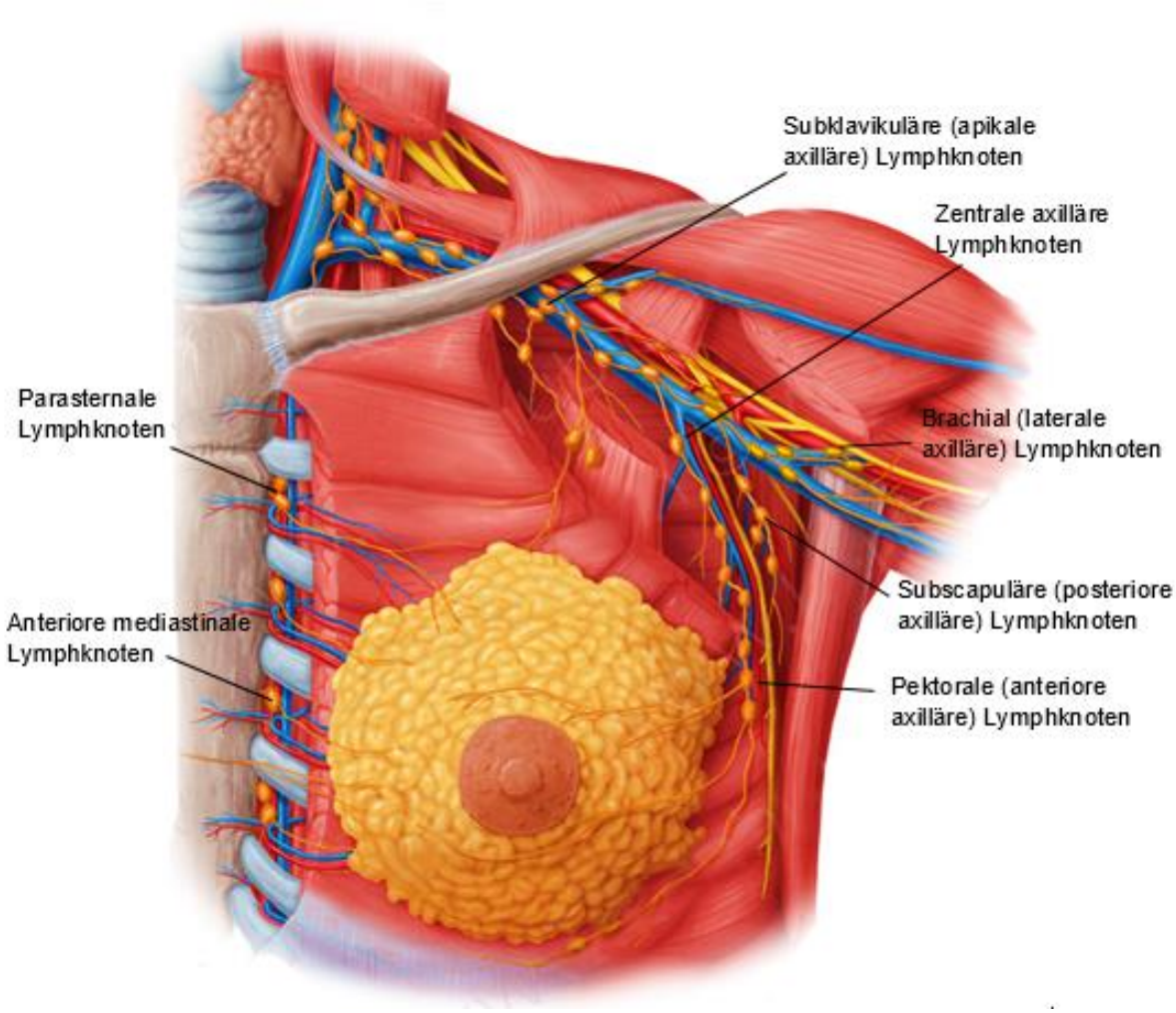

Abbildung 13 Schematische Darstellung der Anatomie der Brustlymphabflusswege (https://www.kenhub.com, 2016), Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub.

1.5. Diagnostik des Mammakarzinoms

Die wichtigste Untersuchung ist das selbstständige Abtasten der Brust durch die Frau. Ab dem 30. Lebensjahr gehört die jährliche Tastuntersuchung beim Frauenarzt zum Früherkennungsprogramm. Zwischen 2005 und 2009 wurde das Mammographie-Screening-Programm für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren eingeführt. Mit der Einführung des Screenings ist die Erkrankungsrate zunächst auf ein Maximum angestiegen und im Verlauf aber gefallen. Die Sterberate ist dagegen kontinuierlich zurückgegangen (Krebs in Deutschland, 2015). Dies ist zum einen der früheren Entdeckung aber auch der Weiterentwicklung der Behandlung zu verdanken.

Die Mammographie und die Mammasonographie sind die wichtigsten Bestandteile der Bildgebung in der Mammadiagnostik.

Durch technische Weiterentwicklungen dieser Untersuchungsmetoden kann man heutzutage sehr kleine Befunde detektieren. In Sonderfällen, wie bei sehr dichtem Brustgewebe, einer Voroperation in Brustbereich oder liegenden Prothesen bietet das MRT eine weitere Diagnosemöglichkeit (http://www.ago-online.de, 2016) (Kreienberg, et al., 2012).

Bei der Beurteilung der Brust ist die Mituntersuchung der Lymphabflusswege ein unabdingbarer Bestandteil der Untersuchung, und zwar sowohl bei der Palpation als auch in der Bildgebung.

Eine histologische Abklärung klinischer oder in der Bildgebung entdeckter suspekter Befunde ist ein zwingender Bestandteil der Diagnostik und kann mittels Aspirationsbiopsie, Stanzbiopsie (siehe Abbildung 14) oder Vakuumsaugbiopsie erfolgen. Eine offene Probeentnahme sollte die Ausnahme darstellen (http://www.ago-online.de, 2016) (Kreienberg, et al., 2012).

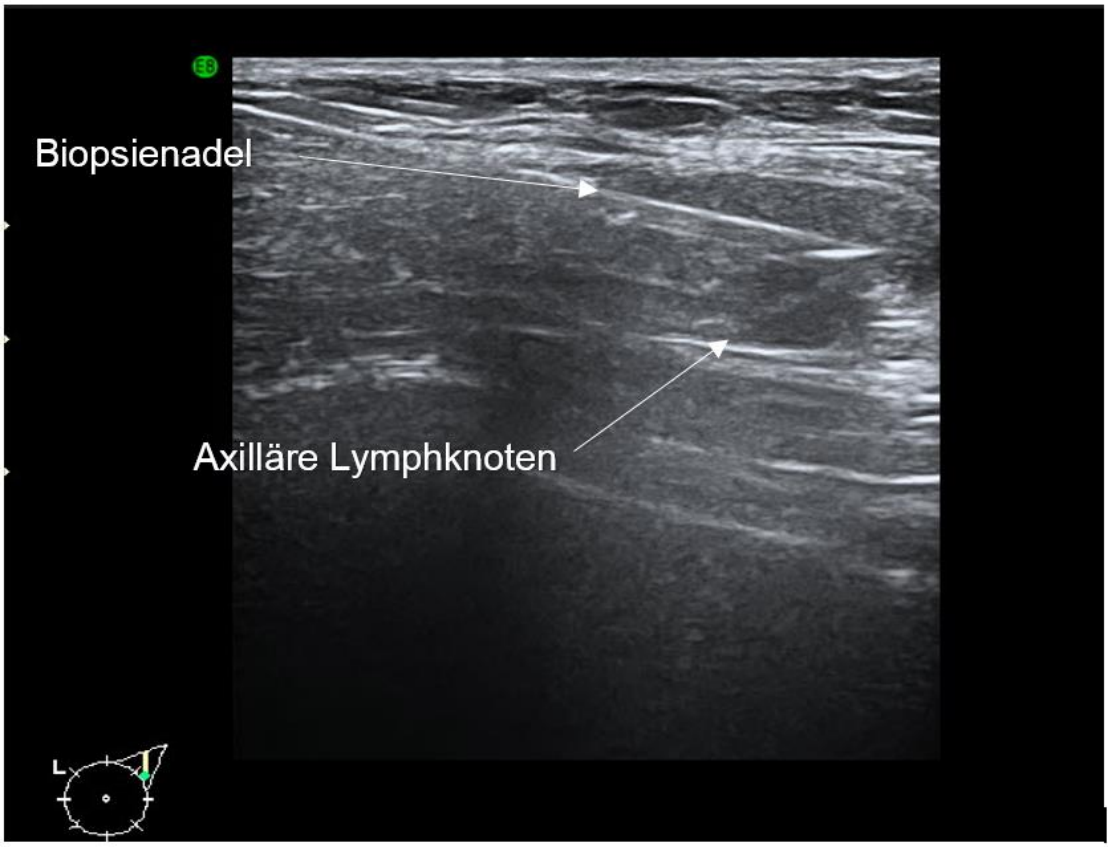

Abbildung 14 Sonographisch gesteuerte, stanzbioptische Abklärung eines sonographisch auffälligen axillären Lymphknotens in der linken Axilla

1.6. Risikofaktoren für Mammakarzinome

Die nicht modifizierbaren Risikofaktoren des Mammakarzinoms sind höheres Alter, genetisches Risiko (BRCA I und oder II Mutationen) sowie eine positive familiäre Krebsanamnese. Auch Risikoläsionen, wie nicht proliferative Läsionen, proliferative Läsionen mit und ohne Atypien, Hochrisikoläsionen (ADH, LIN), sowie Brustkrebs, selbst wenn es sich noch um ein in situ Karzinom handeln sollte, in der Eigenanamnese sowie eine hohe Brustdichte und eine bereits stattgehabte Thoraxbestrahlung steigern die Wahrscheinlichkeit zu erkranken. Eine hohe Anzahl an Menstruationszyklen im Laufe des Lebens, d.h. eine frühe Menarche und oder späte Menopause, Nulligravidität oder eine späte erste Schwangerschaft erhöhen ebenfalls das Brustkrebsrisiko (http://www.ago-online.de, 2016) (Krebs in Deutschland, 2015) (Pfisterer, et al., 2007).

Es gibt zudem modifizierbare Risikofaktoren für Brustkrebs. Hierzu gehören ein niedriger (< 18,5) und hoher BMI (> 25, besonders > 40 (Adipositas)), Diabetes mellitus Typ II und Hormontherapie, insbesondere mittels oraler Kontrazeptiva sowie Hormonersatztherapie (HRT) (Östrogen/Gestagen Kombination). Darüber hinaus erhöhen Noxen wie Alkohol und Nikotin sowie Lifestylefaktoren, wie Schlafmangel (Nacht-/ Schichtarbeit) und verminderte körperliche Aktivität, das Risiko zu erkranken (http://www.ago-online.de, 2016) (Krebs in Deutschland, 2015).

Im Gegenzug wirken Stillen und häufige Schwangerschaften protektiv bezüglich des Auftretens der Brustkrebserkrankung (Krebs in Deutschland, 2015).

1.7. Prognosefaktoren des Mammakarzinoms

Bezüglich der Prognose ist zweifellos die primäre Ausbreitung des Tumors bei Erstdiagnose entscheidend. Folgende Tumorformel wurde erstellt, um die wichtigsten Faktoren zusammenzufassen.

Die TNM-Klassifikation verwendet die Größe des Primärherdes (T), die Ausdehnung im Bereich der Lymphknoten (N) und die Fernmetastasierung (M). Kam es bereits zu Fernmetastasen befindet sich die Patientin in einer palliativen Situation.

Neben der lokalen Ausbreitung des Tumors hat auch der histologische Subtyp prognostische Bedeutung, man unterscheidet dabei folgende histologische Subtypen, die in folgender Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1 WHO (World Health Organization) – Klassifikation der Brust Krebs 4. Auflage

- Invasives Karzinom ohne spezifischen Typ (NST) (früher Duktales Mammakarzinom)
  - Pleomorphes Karzinom
  - Karzinom mit Osteoklasten ähnliche Stromazellen Riesenzellen
  - Karzinom mit choriocarcinomatous Funktionen
  - Karzinom mit melanotischen Funktionen
- Invasives lobuläres Karzinom
  - Klassisches lobuläres Karzinom
  - Solides lobuläres Karzinom
  - Alveolares lobuläres Karzinom
  - Pleomorphes lobuläres Karzinom
  - Tubulolobuläres Karzinom
  - Mixed lobuläres Karzinom
- Tubulares Karzinom
- Cribriformes Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Karzinom mit medullären Merkmalen
  - Medulläres Karzinom
  - Atypisch medulläres Karzinom
  - Invasives Karzinom NST mit medullären Merkmalen
- Karzinom mit apokriner Differenzierung
- Karzinom mit Siegel-ring-Zell Differenzierung
- Invasives mikropapilläres Karzinom

- Metaplastic Karzinom ohne speziellen Typ
  - Low-grade adenosquamöses Karzinom
  - Fibromatosisartiges metaplastisches Karzinom
  - Plattenepithelkarzinom
  - Spindelzellkarzinom
  - Metallplastic Karzinom mit mesenchymaler Differenzierung
    - Chondroide Differenzierung
    - Knöcherne Differenzierung
    - Andere Arten von mesenchymaler Differenzierung
  - Mixed metaplastisches Karzinom
  - Myoepithelial Karzinom
- Epithelial-myoepitheliale Tumoren
  - Adenomyoepithelioma mit Karzinomen
  - Adenoidzystisches Karzinom
- Seltene Arten
  - Karzinom mit neuroendokrinen Funktionen
    - Neuroendokriner Tumor, gut differenzierte
    - Neuroendokrinen Karzinomen schlecht differenzierten (kleinzelliges Karzinom)
    - Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung
- Sekretorisches Karzinom
- Invasive Papillar Karzinom
- Acinic Zell Karzinom
- Mukoepidermoides Karzinom
- Polymorphes Karzinom
- Onkozytäres Karzinom
- Lipidreiches Karzinom
- Glykogenreiches klarzelliges Karzinom
- Sebaceous Karzinom

(Lakhani, et al., 2012) (Sinn, et al., 2013)

Das histologische Grading beschreibt den Differenzierungsgrad des Krebsgewebes. Hierbei werden drei Kriterien analysiert: der Prozentsatz der Tubulusbildung, der Grad der Kernpolymorphie und der Zahl der mitotischen Teilungen (Elston, et al., 1991). Dabei gilt, dass

- G1 gut differenziertes Tumorgewebe („low-grade“), mit hoher Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe,
- G2 mäßig differenziertes Tumorgewebe und
- G3 schlecht differenziertes Tumorgewebe, welches kaum noch Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe aufweist, ist.

Die Lymphangiosis carcinomatosa (L1) spiegelt die Infiltration der Lymphgefäße mit Karzinomzellen wieder. Dies kann sowohl im Mamma-Gewebe als auch im Lymphknoten der Fall sein.

Die Einbrüche des Tumors in die Gefäße (V-Status) und Neuralscheiden werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Zudem gibt es Karzinome mit mehreren Herden. Von Multifokalität spricht man, wenn diese in einem einzigen Quadranten liegen, von Multizentrizität, wenn Tumorherde in verschiedenen Quadranten liegen.

Von wesentlicher Bedeutung ist ferner, dass der Tumor im Gesunden entfernt und ein ausreichender Sicherheitsabstand eingehalten wird (R-Status).

Zudem wurde festgestellt, dass der Hormonrezeptorstatus sowie der Her2neu-Status relevant sind.

1.8. Therapie des Mammakarzinoms

In der Behandlung des Brustkrebses wird bereits seit langem nach der bestmöglichen Behandlungsstrategie gesucht.

1774 forderte der Franzose Bernard Peyrilhe die radikale chirurgische Therapie des Brustkrebses (Wilmanns, 1995). William Stewart Halsted (1852-1922) hat darauf aufbauend die Operationstechnik entwickelt, die seither seinen Namen trägt. Sie besteht aus einer radikalen Mastektomie mit Entfernung beider Mm. pectoralis und der Lymphabflusswege bis zur Karotisbifurkation (Halsted, 1907).

In den vergangen 50 Jahren hat sich die operative Therapie des Mammakarzinoms rasant verändert (Kreienberg, et al., 2002).

Ende der 60er Jahre und Anfang der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde versucht, durch weitere Radikalität in der Therapie ein besseres Überleben zu erzielen. Aufgrund der im Verlauf ausgewerteten Ergebnisse hat man jedoch wieder davon abgesehen (Kreienberg, et al., 2002) (Lacour, et al., 1976) (Patey, 1967) (Veronesi, et al., 1986). Es wurde erkannt, dass eine eingeschränkte Radikalität vergleichbar gute Langzeitergebnisse erbrachte, sodass in den 80er Jahren die modifizierte radikale Mastektomie nach Patey zur operativen Standardbehandlung des Mammakarzinoms wurde (Kreienberg, et al., 2002) (Patey, 1967).

Die Einführung der postoperativen Strahlentherapie als adjuvanten Therapieansatz zeigte äquivalente Überlebensdaten, sodass die brusterhaltende Therapie zur Standardtherapie der frühen Brustkrebserkrankung wurde. Durch die Erkenntnis, dass das Mammakarzinom nicht nur als lokale, sondern als systemische Erkrankung zu interpretieren ist, wurde der multimodale Therapieansatz mit lokaler Tumorentfernung, Bestrahlung und adjuvanter antihormoneller Therapie sowie Chemotherapie eingeführt (Kreienberg, et al., 2002) (Fisher, et al., 1980) (Fisher, et al., 1985) (Fisher, et al., 1989).

Zudem kamen Biologicals im Rahmen einer targeted Therapie durch monoklonale Antikörper wie z. B. Trastuzumab hinzu.

1.9. Die Therapie der Lymphabflusswege

Bis zum Anfang des 21. Jahrhunderts war die chirurgische Entfernung des Primärtumors mit Axilladissektion oder axillärer Lymphonodeketomie (ALND) die Standardbehandlung des Mammakarzinoms (Krebs in Deutschland, 2015) (Giuliano, et al., 2000) (Kim, et al., 2006) (Krag, et al., 1998) (Tafra, et al., 2001) (Fleissig, et al., 2006) (Veronesi, et al., 2003) (Janni, et al., 2014) (Mansel, et al., 2006) (Kuehn, et al., 2005) (Lyman, et al., 2005). Der Nodalstatus ist auch heute noch der wichtigste Prognoseparameter für die Risikoeinschätzung und Festlegung der weiteren adjuvanten Therapie (Janni, et al., 2014) (http://www.ago-online.de, 2016) (Kuehn, 2011) (Kreienberg, et al., 2012) (Goldhirsch, et al., 2009) (Coates, et al., 2015).

Bahnbrechend für die Entwicklung der Axillachirurgie war die Einführung der Sentinellymphonodektomie.

Cabanas entdeckten beim Peniskarzinom, dass die im Lymphangiogramm markierten Lymphknoten einander nachgeschaltet waren und eine Metastasierung entlang dieser Reihenfolge stattfand. Er machte sich dies durch die Markierung und Entfernung der ersten Lymphknotenstation zunutze und konnte so auf die Entfernung weiterer LK-Stationen verzichten, wenn diese unauffällig waren (Cabanas, 1977).

Morton et al. definierten beim malignen Melanom den Sentinellymphknoten (SLN) als den primären Lymphknoten, über den der Tumor lymphatisch drainiert wird (Morton, et al., 1992).

Eine Übertragung der Sentinellymphonodektomie (SLND) auf das Mammakarzinom wurde von Giuliano et al. Entwickelt (Giuliano, et al., 1994). Er verwendete Patentblau zur Markierung der ersten drainierenden Lymphknotenstation.

Der Einsatz von Technetium als Tracer ist Krag et al. zu verdanken, der diesen beim malignen Melanom einführte (Krag, et al., 1993).

Nach und nach setzte sich die Erkenntnis durch, dass ein unauffälliger SLN zuverlässig vorhersagt, dass die nachgeschalteten LK ebenfalls nicht betroffen sind (Kuehn, et al., 2005) (Veronesi, et al., 2003) (Bergkvist, et al., 2001) (Kim, et al., 2006) (Krag, et al., 1998) (Tafra, et al., 2001) (Kuehn, et al., 2004) (Krag, et al., 2010).

Bei klinisch sowie sonographisch und mammographisch unauffälligen axillären Lymphknoten zeigten mehrere Studien einen klaren Vorteil für die Sentinel-lymphonodektomie (SLND) bei deutlich weniger Komplikationen (Lymphödeme, Schulter-Arm-Syndrom, Taubheit, Kribbeln) gegenüber der axillären Lymphonodektomie (ALND) (Kuehn, et al., 2000) (Veronesi, et al., 2003) (Fleissig, et al., 2006) (Ashikaga, et al., 2010) (Mansel, et al., 2006) (DiSipio, et al., 2013).

Limitierend bei der Methode ist, dass sich SLN nicht immer markieren lassen. Dies kann technische Ursachen haben, wie eine zu geringe Menge an Tracersubstanz oder eine falsche Injektion. Auch sogenannte Non-Sentinel-Lymphknoten lassen sich nicht markieren.

Diese LK sind zwar mit dem Tumor infiltriert, lassen sich aber weder mit Patentblau noch radioaktiven Tracern markieren, z. B. bei einem Totalbefall des LK.

Bei klinisch auffälligen LK wird auf eine SLND verzichtet, die axilläre Lymphnodektomie ist hier noch immer die Standardtherapie (http://www.ago-online.de, 2016) (Kreienberg, et al., 2012). Dies gilt auch für bei befallenem SLN, bei denen sich eine axilläre Lymphonodektomie anschließt (Kreienberg, et al., 2012) (Veronesi, et al., 2003) (Lyman, et al., 2005) (Veronesi, et al., 2006) (Krag, et al., 2010).

Allerdings stellte die Z0011-Studie das bisherige Therapiekonzept in Frage. Giuliano et al. konnten zeigen, dass bei Patientinnen mit klinisch unauffälligen LK bei einer Tumorgröße von maximal T2 und ein bis zwei befallenen SLN auf eine ALND verzichtet werden kann, ohne dass sie ein schlechteres Gesamtüberleben oder kürzeres rezidivfreies Intervall haben (Giuliano, et al., 2011).

Die Studie hat jedoch einige Schwächen, weshalb deutsche Leitlinien dieser Empfehlung nach Aufklärung und Wunsch der Patientin nachkommen, aber keine generelle Empfehlung geben (Kreienberg, et al., 2012). Sowohl die Art der Rekrutierung, als auch das vorzeitige Schließen der Z0011-Studie bei geringer Ergebnisdichte empfehlen eine kritische Begutachtung der Studienergebnisse (Gartlehner, et al., 2011). Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben, sowie das sekundäre rezidivfreie Überleben über einen medianen Beobachtungszeitraum von 6,3 Jahren gewählt (Giuliano, et al., 2011) (Janni, et al., 2014). Es wäre allerdings eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit nötig gewesen, um eine sichere Aussage belegen zu können (Giuliano, et al., 2011) (Janni, et al., 2014) (Gartlehner, et al., 2011).

Gatzemaier et al. stellt zutreffend fest, dass bei der Z0011-Studie in der Sentinelgruppe doppelt so viele Rezidive auftraten, wie in der ALND (Axilläre Lymphknoten Dissektion)-Gruppe (0,9% vs. 0,5%). Zudem war in der ALND-Gruppe die Zahl der befallenen SLN signifikant höher (Gatzemeier, et al., 2013).
Auch zeigen die Patientinnen überwiegend ein früheres Tumorstadium als die Rekrutierungskriterien erfordert hätten und wichtige Subgruppen wie Hormonrezeptoren und Alter wurden nicht untersucht (Gatzemeier, et al., 2013) (Morrow, et al., 2011).

Darüber hinaus wurden andere Risikofaktoren wie der Kapseldurchbruch und Lymphangiosis carcinomatosa nicht untersucht (Giuliano, et al., 2011) (Gatzemeier, et al., 2013) (Morrow, et al., 2011).

1.10. Extranoduläre Infiltration, Kapseldurchbruch

Der normale Aufbau des Lymphknotens wurde bereits erläutert. Kommt es zu einer Metastasierung im Lymphknoten, beginnt diese zunächst, entsprechend der Lymphabflussbahn, in der Rinde und setzt sich dann Richtung Mark fort.

Normalerweise wird hierbei die Integrität des LK als Ganzes nicht beeinflusst. Durchbrechen Tumorzellen die Kapsel, wird von einer extranodulären Infiltration (ENI) gesprochen. (Siehe Abbildung 15)

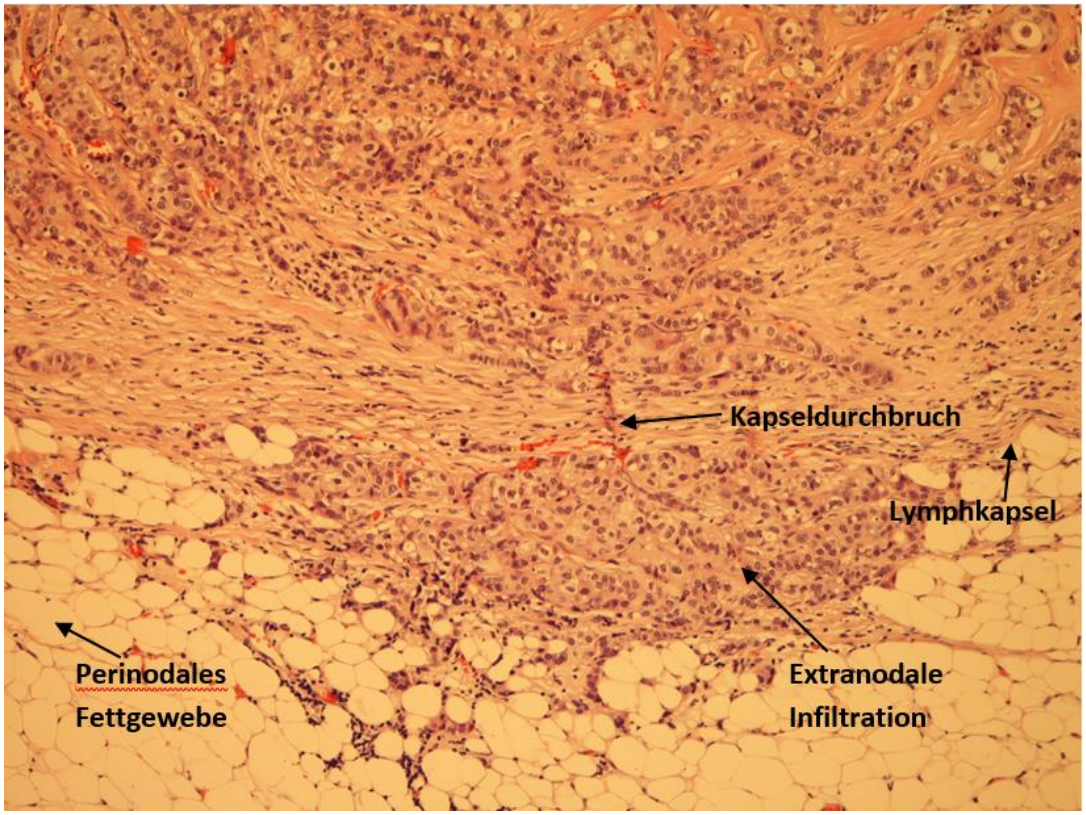

Abbildung 15 Mikroskopische Darstellung einer extranodalen Infiltration des axillären Lymphknotens. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing

Vergleicht man die histologischen Bilder eines invasiven Tumorwachstums und einer extranodulären Infiltration eines Lymphknotens, erscheint es wahrscheinlich, dass eine deutliche Prognoseverschlechterung nicht nur bei invasivem Tumorwachstum, sondern auch bei ENI vorliegt.

Allerdings gibt es hierzu noch keine randomisierten Daten (Nottegar, et al., 2016) (Fujii, et al., 2010).

Cserni et al. und Stitzenberg et al. zeigten 2001 bzw. 2003, dass der Nachweis einer ENI im SLN häufig mit einem Befall weiterer LK in der Axilla einhergeht (Cserni, 2001) (Stitzenberg, et al., 2003).

Fujii et al. fanden in einer 2010 publizierten Studie mit 46 Patientinnen mit positivem SLN nur die ENI als statistisch signifikanten Prädiktor für den Befall weiterer LK in der Axilla. Selbst Rezeptorstatus, Grading und Lymphangiosis carcinomatosa im Primärtumor waren hier nicht signifikant (Fujii, et al., 2010).

Dies ist allerdings nur ein sehr kleines Probandenkollektiv und sagt nichts über die Gesamtprognose aus, gibt aber zumindest einen Anhalt auf einen diesbezüglichen Zusammenhang.

Bucci et al. beobachteten bereits 2001 retrospektiv, dass Patientinnen mit ENI ein signifikant schlechteres Überleben und ein kürzeres rezidivfreies Intervall haben als die Patientinnen ohne eine extranodale Lymphknoteninfiltration (Bucci, et al., 2001). Allerdings gab es überraschenderweise häufigere Lokalrezidive in der Brust, jedoch nicht in der Axilla.

Erhalten alle Patientinnen mit SLN-Befall eine ALND, liegt die Rate der Patientinnen, die unnötigerweise operiert werden, bei circa 40-60% (Nottegar, et al., 2016). Die Entfernung tumorfreier axillärer LK bringt jedoch keinen Überlebensvorteil. Deshalb wird aktuell versucht, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen weiteren LK-Befall haben bzw. nicht haben.

Bei anderen Tumorentitäten wie dem Schilddrüsen oder Pankreaskarzinom, bei denen ebenfalls die SLN-Technik angewandt wird, wird die ENI zunehmend als Prognosefaktor identifiziert (Luchini, et al., 2016).

Die Bewertung des Kapseldurchbruches für die Prognose des Mammakarzinoms ist noch Gegenstand aktueller Studien. Nottegar et al untersuchten 2016 in einer Metaanalyse die ENI als Prognosefaktor für das weitere Voranschreiten der Erkrankung (Nottegar, et al., 2016). So zeigten vier der fünf von ihnen untersuchten Studien, dass es bei ENI ein schlechteres Gesamtüberleben (overall survival: OAS)

(Choi, et al., 2015) (Eryilmaz, et al., 2011) (Shigematsu, et al., 2015) (Verheuvel, et al., 2015) und alle fünf Studien, dass es ein kürzeres krankheitsfreies Überleben (disease free survival: DFS) gibt (Choi, et al., 2015) (Eryilmaz, et al., 2011) (Shigematsu, et al., 2015) (Verheuvel, et al., 2015) (Fujii, et al., 2014). Leider war die Datenlage nicht ausreichend, um eine sichere Korrelation der beiden Merkmale zu bestätigen (Nottegar, et al., 2016).

Die vorliegende Arbeit kann diese statistische Lücke zwar ebenfalls nicht schließen, möchte jedoch die Wichtigkeit und Relevanz der ENI auch für die tägliche Routine der Behandlung von Brustkrebspatientinnen untersuchen.

1.11. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der in unserem Kollektiv erhobenen Daten retrospektiv zu untersuchen, ob die extranoduläre Infiltration ein unabhängiger prädiktiver Faktor für erkrankungsfreies Überleben und/oder Gesamtüberleben darstellt.

Hierfür wurde aus dem Datenkollektiv der BRENDA (Breast Cancer Care Under Evidence Based Guidelines)-Datenbank eine Kohorte ausgewählt, die trotz klinisch unauffälligem Axillabefund einen positiven Sentinelbefall hatte. Anhand der vorliegenden Daten wurde untersucht, ob ENI ein unabhängiger Prädiktor für (weitere) Non-Sentinel-Lymphknoten-Metastasen ist und eventuell etwas über das rezidivfreie oder gesamte Überleben aussagt.

Darüber hinaus wird untersucht, ob es Untergruppen gibt, die häufiger mit ENI korrelieren. Hierbei wurde evaluiert, ob es einen Unterschied zwischen lobulären Karzinomen, NST und weiteren Tumorentitäten gibt. Sehr seltene Entitäten wie Sarkome waren nicht zugelassen (vgl. Einschlusskriterien). Außerdem wurde untersucht, ob Multifokalität oder Multizentrizität mit ENI korrelieren und ob eine Lymphangiosis carcinomatosa häufiger mit ENI assoziiert ist.

Als Marker für den Allgemeinzustand der Patientinnen wurden der ASA-, und NYHA- Status mit ausgewertet.

Zudem wurde nach leitliniengerechter Durchführung der Axilläre Lymphknoten Dissektion (ALND) bei positivem SLN-Befall untersucht, wie viele LK in diesem Fall tatsächlich befallen waren und ob eine ENI im SLN ein Prognosefaktor für weitere

befallene LK sein kann bzw. im Umkehrschluss eine fehlende ENI für eine histologisch tumorfreie Axilla spricht.

Es erfolgt eine indirekte Validitätsprüfung der Z0011-Studie, indem überprüft wurde, ob die Empfehlungen der Z0011-Studie mit unseren Ergebnissen übereinstimmen, oder ob die falsch-positive beziehungsweise falsch-negative Rate bezüglich der insgesamt betroffenen axillären LK stark von den Ergebnissen Giulianos abweichen und deshalb gegebenenfalls unterschiedliche Behandlungskonzepte zu empfehlen sind.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patientenkollektiv

Dieser retrospektiven Studie liegt das BRENDA („Breast Cancer Care Under Evidence-based Guidelines“) Patientenkollektiv zugrunde.

Da dieser Datenpool bei kritischer Verwendung weitere Analysen erlaubt, konnte darauf aufbauend diese Studie durchgeführt werden.

Es wurde die Kohorte ausgewählt, in der Patientinnen bei klinisch und bildgebend unauffälligen Lymphknoten (cN0) operiert wurden und bei denen in der histologischen Untersuchung ein positiver Lymphknotenbefall (pN(sn)1) festgestellt wurde. Daraufhin wurde leitliniengerecht eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt. Diese erfolgte überwiegend nach Schnellschnittuntersuchung des SLN während derselben Operation oder selten in einer zweiten Folgeoperation.

Zu dieser Fragestellung wurden 405 Patientinnen, die an der Universitätsfrauenklinik in Ulm (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Wolfgang Janni, zuvor em. Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg) von 1998 bis 2008 operiert wurden, untersucht. Dabei wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die ein invasives, aber nicht metastasiertes Mammakarzinom hatten. Ausschlusskriterien waren bilaterale oder okkulte Tumoren, sowie Patientinnen, die entweder nur an einem DCIS oder aber an seltenen Entitäten wie einem Sarkom oder Cystosarkoma phylloides erkrankt waren. Auch Patientinnen mit stattgehabter neoadjuvanter Chemotherapie wurden nicht berücksichtigt, da hier möglicherweise durch die Behandlung ein axilläres Downstaging erfolgt sein konnte. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Unterschrift einer standardisierten Datenschutz- und Einwilligungserklärung zur Berechtigung zur Einsichtnahme der Patientenakten lag bereits im Rahmen der BRENDA–Studie (Förderkennzeichen für den Antrag 2006-2008: 01ZP0505) vor und musste nicht erneut eingeholt werden. Auch das Ethikvotum für die vorliegende Arbeit ist bereits mit dem von der BRENDA-Studie abgedeckt.

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit

EINSCHLUSS-KRITERIEN
▪ Histologisch gesichertes invasives Mammakarzinom ▪ Klinisch und sonographisch kein Anhalt für Lymphknotenbefall ▪ Durchgeführte Sentinellymphonodektomie ▪ Histologisch positiver Sentinellymphknotenbefall ▪ >18J ▪ Unterschriebenes Einverständnis
AUSSCHLUSS-KRITERIEN
▪ Bilaterales oder okkultes Karzinom ▪ Z.n. neoadjuvanter Chemotherapie ▪ Metastasiertes Karzinom ▪ Inflammatorisches Mammakarzinom ▪ Rezidive ▪ Sarkome und Cystosarkoma phylloides ▪ DCIS ▪ Schwangere und stillende Patientinnen ▪ Männer ▪ Unvollständiger Datensatz ▪ Fehlende Einwilligung

2.2. BRENDA

Das BRENDA-Projekt („Breast Cancer Care Under Evidence-based Guidelines“) ist national aktuell die größte retrospektive multizentrische Versorgungsforschungsstudie. Das BRENDA Netzwerk wurde gefördert vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kreienberg gegründet (http://www.uniklinik-ulm.de, 2016).

Ziel der BRENDA-Studie war es, retrospektiv die Leitlinienkonformität in der Therapie des Mammakarzinoms unter Alltagsbedingungen bezüglich der Auswirkungen auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden die Daten von über 13.000 Patientinnen, die innerhalb eines Zeitraums von 1992 bis 2008 an einem primären Mammakarzinom erkrankten und in Ulm bzw. in 16 weiteren zertifizierten Brustzentren (2002-2008) behandelt wurden, gesammelt und ausgewertet. In der Zwischenauswertung von 2005 enthielten 70,2% aller Patientinnen sowohl eine chirurgische Behandlung als auch eine leitlinienentsprechende systemische adjuvante Therapie. Es wurde gezeigt, dass leitlinienkonform behandelte Patientinnen ein deutlich längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben haben als die Patientinnen, die nicht leitlinienkonform behandelt wurden (Wöckel, et al., 2010).

2.3. Praktisches Vorgehen bei der Datenerfassung

Zunächst wurden die Daten der Patientinnen erfasst und in einem klinikinternen Dokumentationssystem digitalisiert. Dann wurde, wie bereits für die BRENDA-Studie, eine Excel-Tabelle erstellt, in der u.a. Name, Geburtstag, Patientennummer sowie der prä- und postoperative Tumorstatus dokumentiert wurden. Dem wurden die Histologie des Tumors sowie die der Lymphknoten hinzugefügt. Die für die vorliegende Arbeit wichtigsten Merkmale waren dabei die Zahl der entnommenen, sowie der befallenen Sentinellymphknoten, die der befallenen Non-SLN und die Gesamtzahl der entnommenen LK. Dabei wurde insbesondere auf die extranoduläre Infiltration der Lymphknoten sowie die Lymphangiosis carcinomatosa in den Lymphknoten geachtet.

Waren die bereits vorliegenden Daten nicht aussagekräftig genug, wurden in den OP-Berichten, den Originalhistologien, den Tumorboardprotokollen und den Entlassungsbriefen weitere fehlende Details erhoben, und in die Rohdatei (Excel-Tabelle) eingefügt.

2.4. Sentinel- und Non-Sentinellymphknoten

2.4.1. Definition der Sentinel-LK

Als Sentinel-Lymphknoten werden die Lymphknoten definiert, über die der Tumor primär lymphatisch drainiert wird. Dies können auch mehr als ein LK sein. Bei einer Tumorerkrankung werden diese sogenannten „Wächterlymphknoten“ mit der höchsten Wahrscheinlichkeit als erstes mit Tumorzellen infiltriert (Turner, et al., 1997) (Kuehn, et al., 2003) (Kuehn, et al., 2005).

Die Sentinellymphknoten werden mit dem Radionuklid ^{99m}Technetium und/oder mit dem Farbstoff Patentblau markiert. Unabhängig von der Lage und Größe wird jeder LK, der sich mit einer oder beiden Techniken markieren lässt, als Sentinel-LK definiert.

2.4.2. Definition der Non-Sentinel-LK

Im Allgemeinen sind alle LK, die nicht der Sentinel-Definition entsprechen, Non-Sentinel-LK. In der vorliegenden Arbeit wird die Definition jedoch eingeengt. Die Nicht-Sentinel-Lymphknoten (Non-SLN) sind die LK, die Tumor infiltriert sind, aber sich weder mit Radionuklid noch mit dem Farbstoff markieren lassen.

2.5. Durchführung der Sentinel-LK-Biopsie

2.5.1. Radionuklid Markierung der SLN

Zur Markierung der SLN wird an Humanalbumin gekoppeltes ^{99m}Technetium verwendet, das eine Halbwertszeit von 6 Stunden hat. Es wird am Nachmittag des präoperativen Tages eingespritzt. Es gibt verschiedene Injektionsmöglichkeiten, z. B. subareolär, intratumoral, peritumoral, intradermal oder subdermal.

Die Dosis wird anhand der benötigten intraoperativen Signalstärke unter Beachtung des radioaktiven Zerfalls berechnet und umfasst meist 0,2 bis 1 ml Technetium. In der Universitätsfrauenklinik Ulm wird zur Markierung der SLN am präoperativen Tag ^{99m}Technetium periareolär eingespritzt.

Zur Überprüfung des Erfolgs wird eine Lymphszintigraphie in 2 Ebenen durchgeführt.

2.5.2. Farbmarkierung der SLN

Zur Farbmarkierung der SLN wird 2 bis 5 ml Patentblau V verwendet. Dieses wird intraoperativ ca. 5 – 10 min vor Operationsbeginn zur Detektion der SLN injiziert. Auch hier gibt es verschiedene Injektionstechniken. Bei palpablen Tumoren wäre eine peritumorale Injektion das Standardverfahren, eine intradermale oder subdermale Infiltration oberhalb des Tumors wäre ebenfalls möglich. Bei nichttastbaren Tumoren bietet die subareoläre Injektion eine weitere Möglichkeit. In der Universitätsfrauenklinik Ulm wird diese Technik nur angewandt, wenn die radioaktive Markierung des SLN nicht erfolgreich war.

2.6. Die Operation

Bei der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird intraoperativ mittels Gammasonde transkutan die Radioaktivität detektiert, das Punktum Maximum der Aktivität festgestellt und an dieser Stelle markiert. Bei fehlender Radioaktivität ist intraoperativ noch eine Patentblauinjektion möglich. Am lateralen Rand des M. pektoralis wird auf der markierten Stelle eine ca. 2-4 cm lange Inzision gesetzt. Unter Navigation der steril bezogenen Gammasonde wird schrittweise überwiegend stumpf präpariert. Es wird auf Erhalt der Gefäße und Lymphknoten geachtet. Markierte LK können so besser beurteilt werden. Es werden alle markierten Lymphknoten als SLN in toto entfernt, die LK werden nach Entnahmereihenfolge nummeriert und zur histologischen Beurteilung gesondert eingeschickt (Kuehn, et al., 2003) (Rody, et al., 2004). Nach Entfernung der Sentinellymphknoten wird die Axilla so lange auf Restradioaktivität überprüft, bis alle markierten SLN entfernt sind.

2.7. Histologische Aufarbeitung

Bei der histologischen Untersuchung der Lymphknoten ist zunächst Ziel, Makrometastasen (Infiltration der LK > 2mm) in einem LK sicher festzustellen. Hierfür wird der gesamte LK eingebettet. Die histologischen Schnitte werden gleichmäßig auf 2 mm dicke Scheiben lamelliert.

Die Schnittstufen bei makroskopisch unauffälligen LK werden in ≤ 500 µm Stufenbreite untersucht, um auch Mikrometastasen zu finden (Kuehn, et al., 2003) (Cserni, et al., 2009) (Lebeau, et al., 2013).

Für die Identifikation von Mikrometastasen, extrakapsulärer Invasion und Lymphangiosis carcinomatosa werden engere Schnittstufen (150–200 µm) gewählt. Eine Untersuchung mittels Immunhistochemie gegen Zytokeratin wird bei unklaren Befunden durchgeführt (Kuehn, et al., 2003) (Lebeau, et al., 2013).

2.8. Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit

2.8.1. Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben entspricht der Zeit zwischen Erstdiagnose und der Diagnose eines Rezidivs. Hierbei wird zwischen Lokalrezidiven und Fernmetastasen unterschieden. Lokalrezidive entsprechen dem erneuten Auftreten der Krebserkrankung in der gleichen Brust oder deren Umfeld (Brustwand, angrenzende Lymphknoten, kontralaterale Brust). Bei der Fernmetastasierung tritt der Tumor außerhalb der eben genannten Bereiche auf, gehäuft in Knochen, Lunge, Leber und Gehirn. Patienten ohne Rezidiv wurden am Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. bei ihrem Tod zensiert.

2.8.2. Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben dient der Prognoseeinschätzung einer Krankheit. Für verstorbene Patienten entspricht das Gesamtüberleben der Zeit von Diagnosestellung bis zum Tod. Patienten, die zum Ende des Follow-Up am Leben waren, wurden am Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

2.9. Statistische Methoden

Die erhobenen Rohdaten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2007) zusammengefasst. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms R Environment for Statistical Computing. Version 3.3.0. (R Development Core Team 2016).

Für den Zusammenhang in der Häufigkeitsverteilung kategorialer Vaiablen wurden Kreuztabellen der gemeinsamen Häufigkeiten mit Chi-Quadrat-Test, bzw. bei Vier-Felder-Tafeln Fisher Tests verwendet.

Gruppenunterschiede im rezidivfreien Überleben und im Gesamtüberleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und mit dem Log-Rank-Test geprüft.

Die multivariate Auswertung des Überlebens mit Adjustierung für mehrere Einflussgrößen wurde mit der Cox-Regression durchgeführt.

Unterschiede stetiger Variablen zwischen zwei Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz geprüft.

Die multivariate Auswertung der Anzahl metastasierter Lymphknoten mit Adjustierung für mehrere Einflussgrößen erfolgte mit der Poisson-Regression.

Für Einflüsse auf die Anzahl positiver Sentinel LK Metastasen wurde nach 0, 1, 2, und mehr als 2 Metastasen unterschieden und zur multivariaten Auswertung eine ordinale logistische Regression herangezogen.

Als Signifikanzniveau wurde p=0,05 gewählt. Aufgrund der explorativen Natur der Fragestellungen wurde auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen verzichtet.

Das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz hat bei der Auswertung der Daten dankenswerterweise mitgeholfen.

2.10. Eigenleistung

Die Rohdaten der Kohorte wurden primär erfasst. Die Datenbank wurde eigenständig erstellt (Excel-Tabelle) und die Daten wurden gesammelt und bereinigt. Anschließend wurden die Daten der BRENDA-Datenbank hinzugefügt.

Die statistische Analyse erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. Wollschläger. Anschließend erfolgten die Interpretation der Ergebnisse, die Erstellung der Graphiken und Tabellen, sowie das Abfassen der Arbeit.

3. ERGEBNISSE

Nach Anwendung der im Material- und Methodenteil dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von den zwischen 1998 bis 2008 operierten 405 Frauen mit Mammakarzinom 324 Patientinnen in diese retrospektive Auswertung eingeschlossen.

3.1. Charakteristika der Patientinnen

3.1.1. Altersverteilung

Die Altersverteilung der Patientinnen bezieht sich auf das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose lag zwischen 28,4 und 98,6. Im Mittel waren die Patientinnen 57,25 Jahre alt.

Die jüngste Patientin der ENI negativen Gruppe war 28,4 Jahre alt, die der ENI positiven Gruppe 30,0 Jahre. Die älteste ENI negative Patientin war 89,3 Jahre alt, die älteste ENI positive Patientin war 89,6 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die ENI negativen Patientinnen 2 Jahre jünger als die ENI positiven Patientinnen (56,4 Jahre zu 58,4 Jahren). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,2), siehe Abbildung 16.

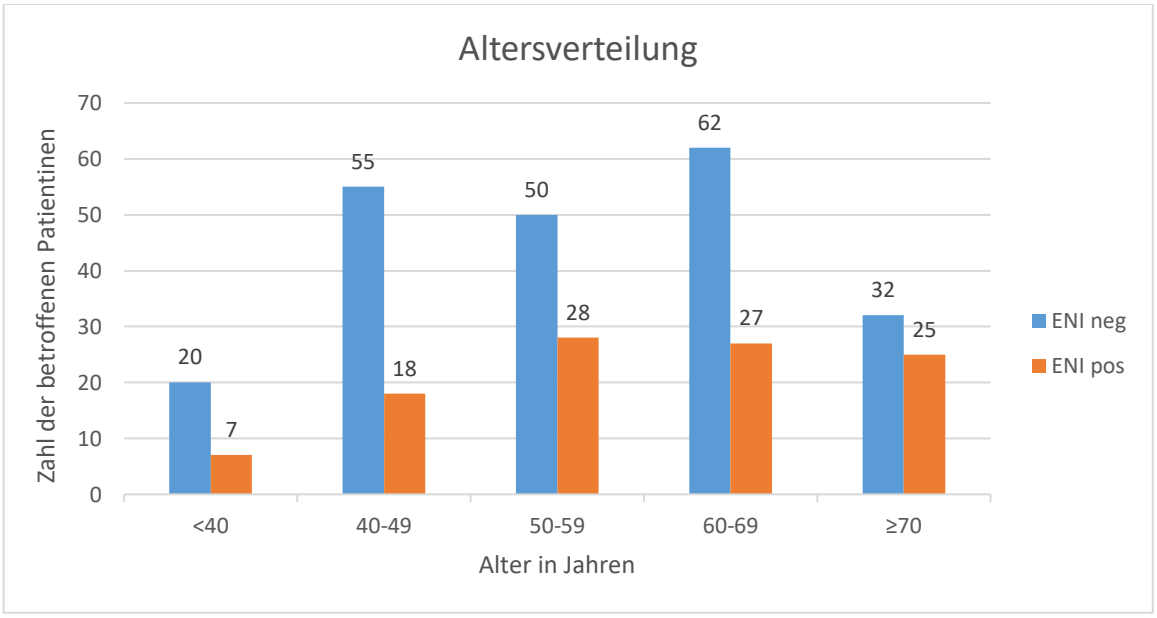

Abbildung 16 Altersverteilung der betroffenen Patientinnen (<40, 40-49, 50-59, 60-69, ≥70) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.1.2. Menopausenstatus

Ein Drittel der Patientinnen (n=109) befand sich in der Prämenopause, etwa bei 75% dieser Patientinnen (n=79) war ENI negativ, während sich in 30 Fällen eine ENI nachweisen ließ. 215 der Patientinnen waren postmenopausal. Bei über einem Drittel dieser Patientinnen (n=140) war keine ENI nachweisbar, während 75 postmenopausale Patientinnen einen ENI positiven Tumor hatten. Der Zusammenhang zwiscen Menopausenstatus und ENI Status war nicht signifikant (p=0,2), siehe Abbildung 17.

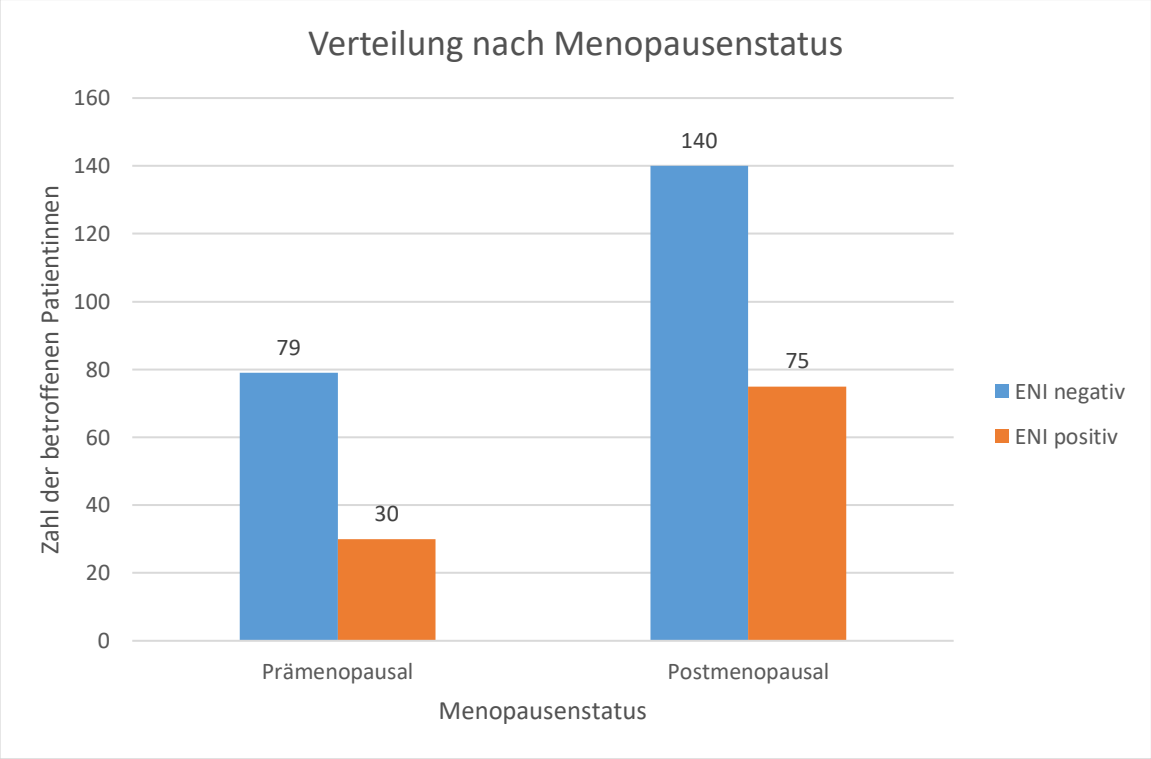

Abbildung 17 Verteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus (prä- vs. postmenopausal) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.1.3. ASA Klassifikation (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists)

Von 219 ASA 1-2 Patientinnen hatten 173 ENI negative Tumore, während 79 Patientinnen ENI positive Tumore zeigten. 78 Patientinnen hatten einen schlechteren Allgemeinzustand und wurden mit ASA 3-5 klassifiziert. Von diesen 78 Patientinnen zeigten sich bei 46 Patientinnen ENI negative Tumore und bei 32 Patientinnen ENI positive Tumore. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ASA und ENI (p=0,08), siehe Abbildung 18.

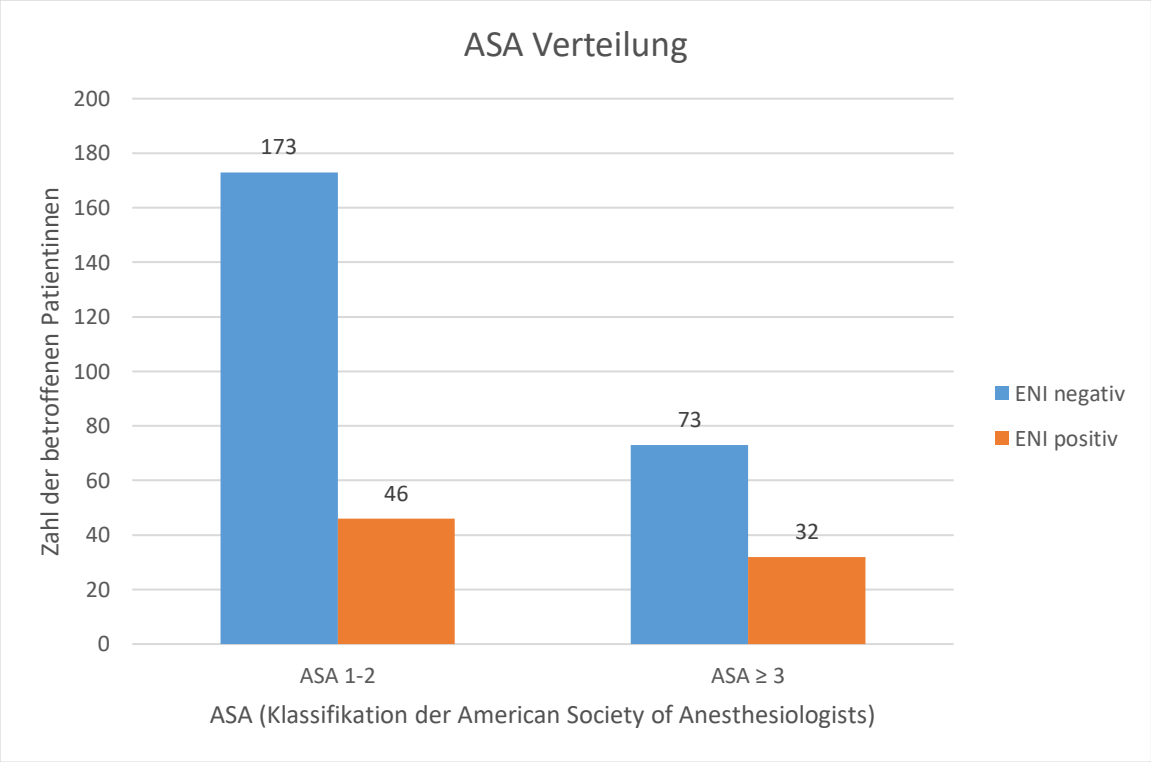

Abbildung 18 ASA Verteilung der Patientinnen (ASA 1-2 vs. ASA ≥ 3) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.1.4. NYHA Klassifikation (Klassifikation der New York Heart Association)

Der größte Teil der Patientinnen (n=285) war kardial gesund oder hatte eine Herzerkrankung ohne (NYHA 1) oder mit leichter körperliche Limitation (NYHA2). Bei 197 Patientinnen wies der Tumor eine ENI Negativität und bei 88 eine ENI Positivität auf. 39 Patientinnen hatten eine Herzerkrankung mit deutlicher Einschränkung der Leistungsfähigkeit und waren in NYHA-Klassifikation 3 und 4 zugeteilt. 22 von Ihnen wiesen einen ENI negativen Tumor und 17 einen ENI positiven auf. NYHA und ENI zeigten ebenfalls keinen signifikanten Zusammmenhang (p=0,2), siehe Abbildung 19.

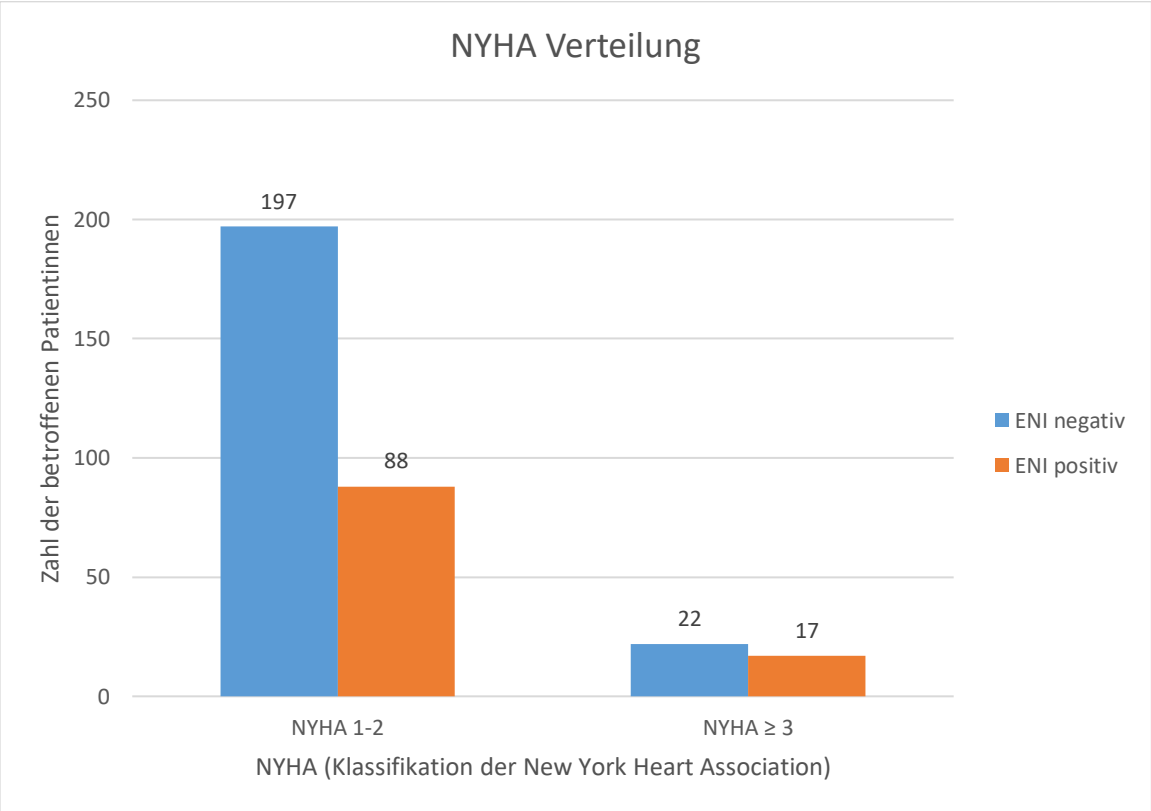

Abbildung 19 Verteilung der Patientinnen nach NYHA (NYHA 1-2 vs. NYHA≥3) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.2. Tumorcharakteristika

3.2.1. Tumorgröße

Bei 142 der Patientinnen ließ sich ein kleiner T1-Tumor nachweisen, der in den meisten Fällen ENI negativ war (n=116), während nur wenige Tumoren ENI positiv waren (n=26). Dies entspricht einer ENI-Positivität bei 18,3% der T1 Tumoren. Die Mehrzahl der Patientinnen (n=149) hatten T2-Tumoren. Von ihnen hatten 91 keine ENI, während sie bei 58 vorhanden war (entsprechend 38,9% der T2-Tumoren ENI positiv). Die T3- und T4-Tumoren entsprachen insgesamt nur 10% der Fälle. An einem T3-Tumor waren 19 Patientinnen erkrankt, davon war bei 9 Patientinnen keine und bei 10 Patientinnen eine ENI nachweisbar (entsprechend 52,6% ENI positiv). Ein T4-Tumor zeigte sich bei 14 Patientinnen. Hier war der größere Anteil (n=11) ENI positiv (entsprechend 72,7%), und nur 3 Patientinnen hatten keine ENI.

Pathologische Tumorgröße (T-Stadium) und ENI waren statistisch signifikant assoziiert ($p < 0,0001$), siehe Abbildung 20.

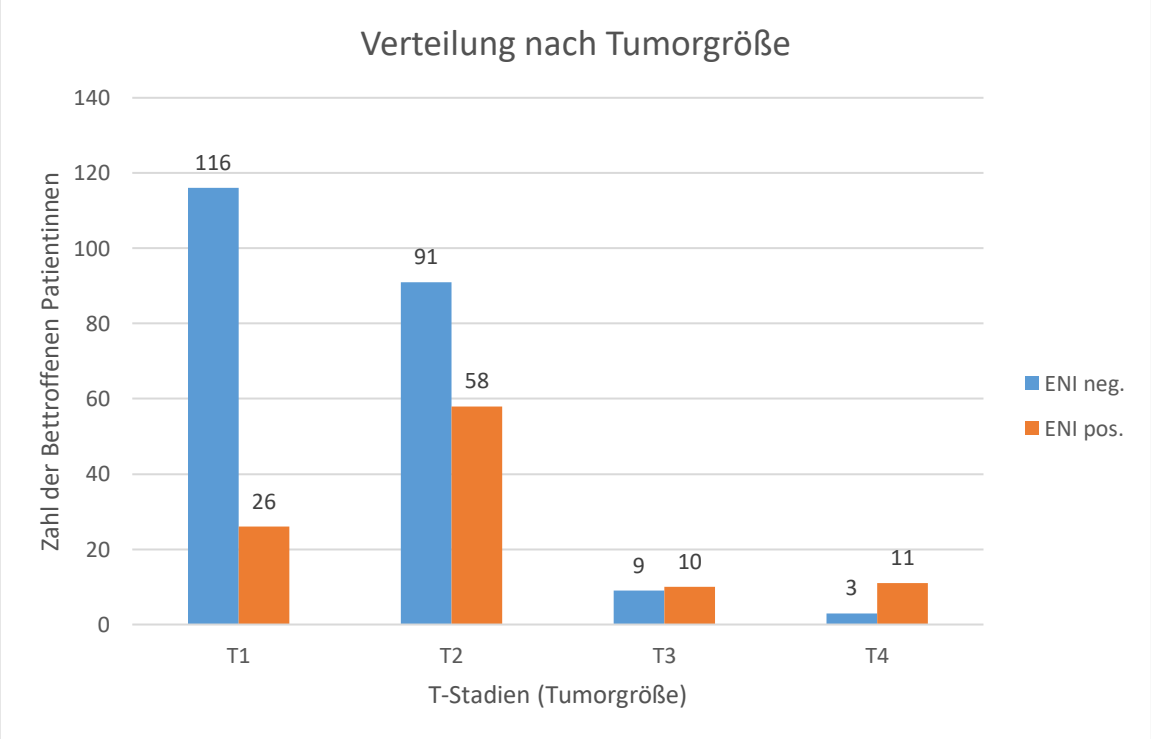

Abbildung 20 Verteilung nach Tumorgröße (T1, T2, T3, T4) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.2.2. Grading

Bei der histologischen Untersuchung nach Elston und Ellis hatten nur 14 der Patientinnen ein gut differenziertes Mammakarzinom (G1). Von diesen 14 Patientinnen war bei 11 keine und bei 3 Patientinnen eine extranoduläre Infiltration nachweisbar (entsprechend 21,4%).

Es fand sich im größten Teil der Karzinome ein mittlerer Malignitätsgrad, d. h. mittelgradig differenzierte G2-Karzinome. 67 der 214 Karzinome wiesen eine extranoduläre Infiltration der LK auf (entsprechend 31,3%). In 30% der Fälle fanden sich Tumore mit hohen Malignitätsgrad (G3, n=96). Bei über einem Drittel dieser Karzinome (n=35) ergab sich eine ENI Positivität (entsprechend 36,5%), dagegen zeigte sich bei 61 Karzinomen keine ENI.

Es ließ sich keine signifikante Assoziation zwischen dem Grading und der ENI nachweisen (p=0,4), siehe Abbildung 21.

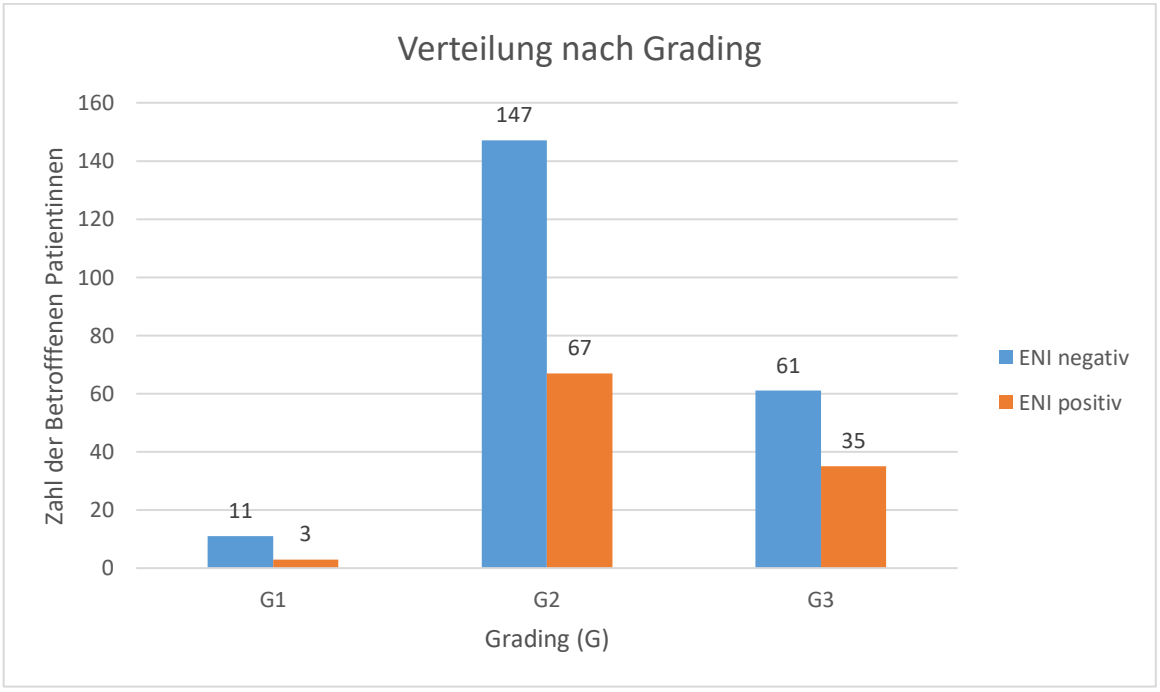

Abbildung 21 Tumorverteilung nach Grading (G1, G2, G3) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.2.3. Hormonrezeptorstatus

In der Mehrheit der 324 Fälle wiesen die Mammakarzinome eine hohe Hormonrezeptor (HR)-Positivität auf. Von diesen insgesamt 250 Fällen hatten 164 Fällen keine ENI, während 86 Fälle positiv waren (entsprechend 34,4%).

Von den 43 mäßig HR-positiven Mammakarzinomen waren bei 32 Patientinnen ENI negativ und 11 Patientinnen ENI positiv (entsprechend 25,6%).

Nur 31 der Mammakarzinome waren Hormonrezeptor negativ. Bei 23 dieser Patientinnen konnte keine ENI nachgewiesen werden, bei 8 war ENI positiv (entsprechend 25,8%).

Damit ist keine signifikante Assoziation zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der ENI nachweisbar (p=0,4), siehe Abbildung 22.

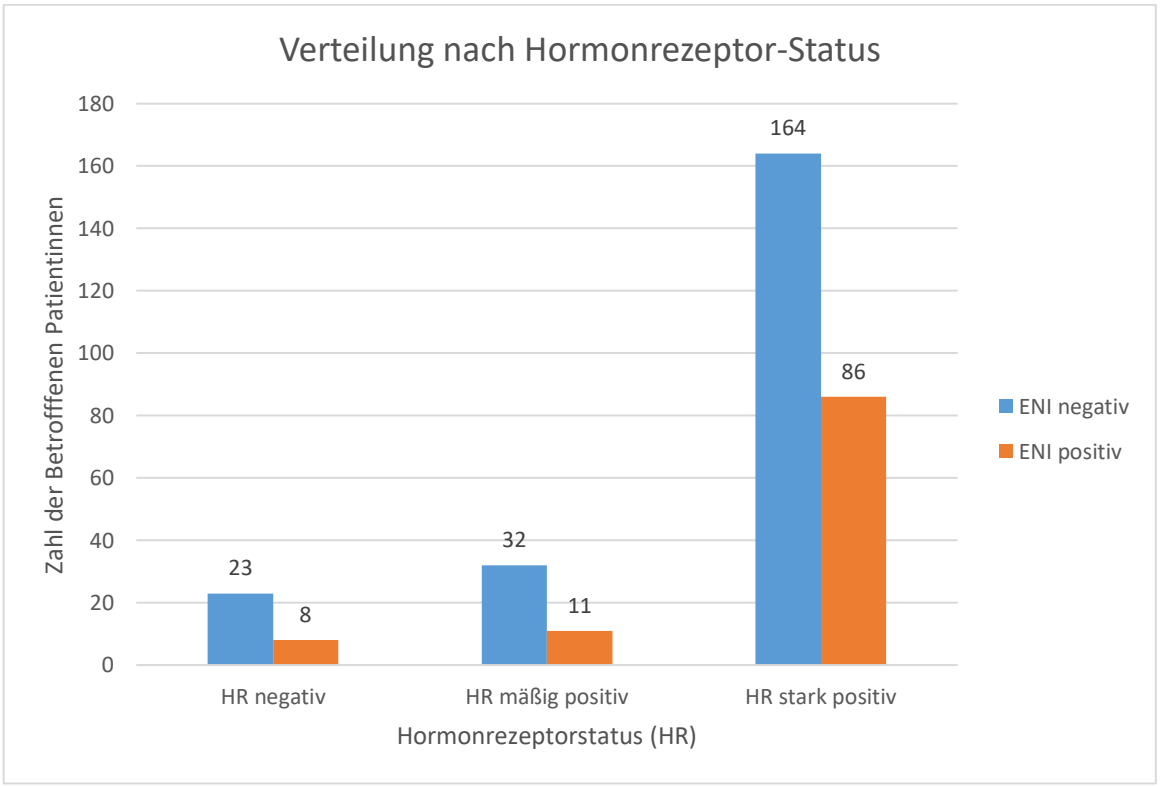

Abbildung 22 Hormonrezeptorstatus-Verteilung der Patientinnen (HR negativ, HR mäßig positiv, HR stark positiv) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.2.4. Her2neu-Status

Nur ein Bruchteil der Karzinome (36 Fälle) wies eine Her2neu positiven Rezeptorstatus auf. Von diesen Karzinomen waren 23 ENI negativ und 13 Karzinome ENI positiv (entsprechend 36%).

89% der Karzinome waren Her2neu negativ. Von diesen 288 Fällen waren 196 ohne ENI, dagegen 92 mit ENI (entsprechend 32%).

Auch hier zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen dem Her2neu-Rezeptorstatus und der ENI (p=0,8), siehe Abbildung 23.

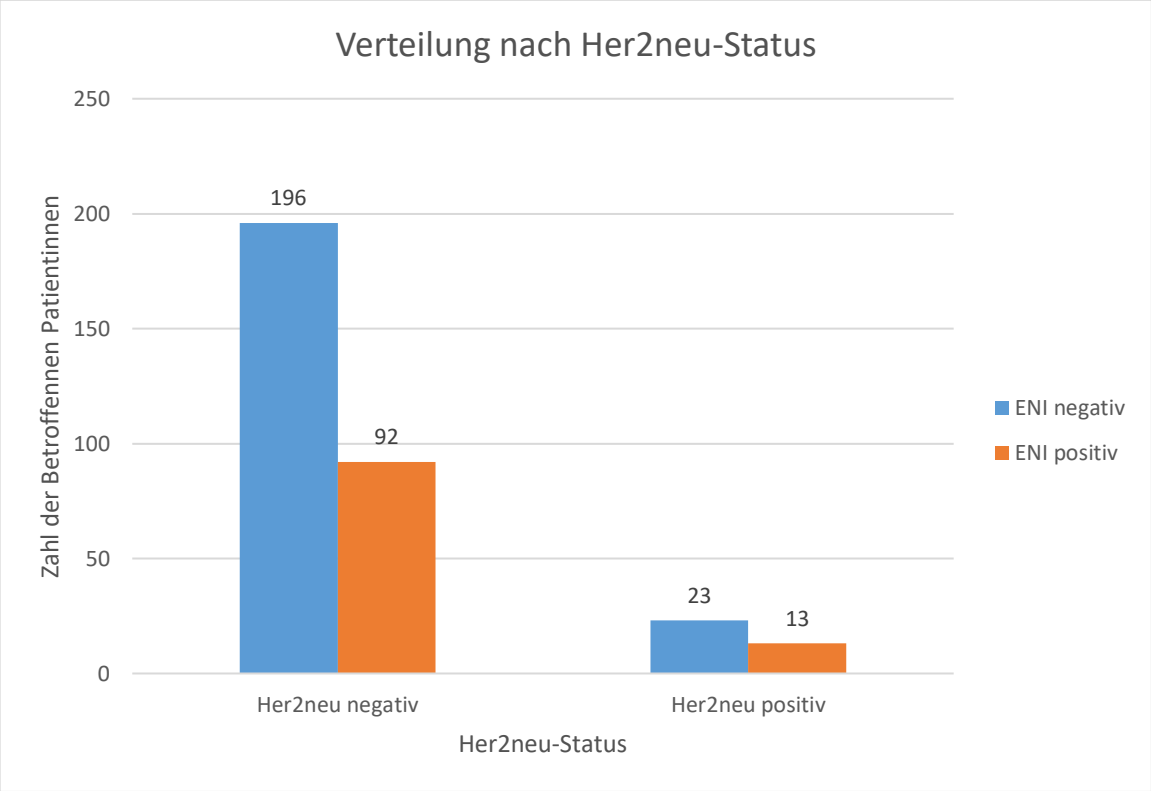

Abbildung 23 Verteilung der Patientinnen nach Her2neu-Status (Her2neu negativ vs. positiv) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.2.5. Histologische Tumortypen:

Die histologische Untersuchung unseres Patientenkollektivs ergab bei 81% unserer Patientinnen einen NST Tumor (n=262). Von diesen Fällen war bei 175 Patientinnen keine ENI und bei 87 Patientinnen eine ENI nachweisbar (entsprechend 33,2%).

11% der Patientinnen hatten ein invasiv lobuläres Karzinom. Von diesen 37 Fällen waren 25 ohne ENI, dagegen 12 mit ENI positiv (entspricht 32,4%).

8 Prozent der Patientinnen wiesen sonstige feingeweblichen Charakteristika der Tumoren auf (n=25). In dieser Subgruppe hatten 19 Fälle keine ENI und 6 Fälle eine positive ENI (entsprechend 24%), siehe Abbildung 24.

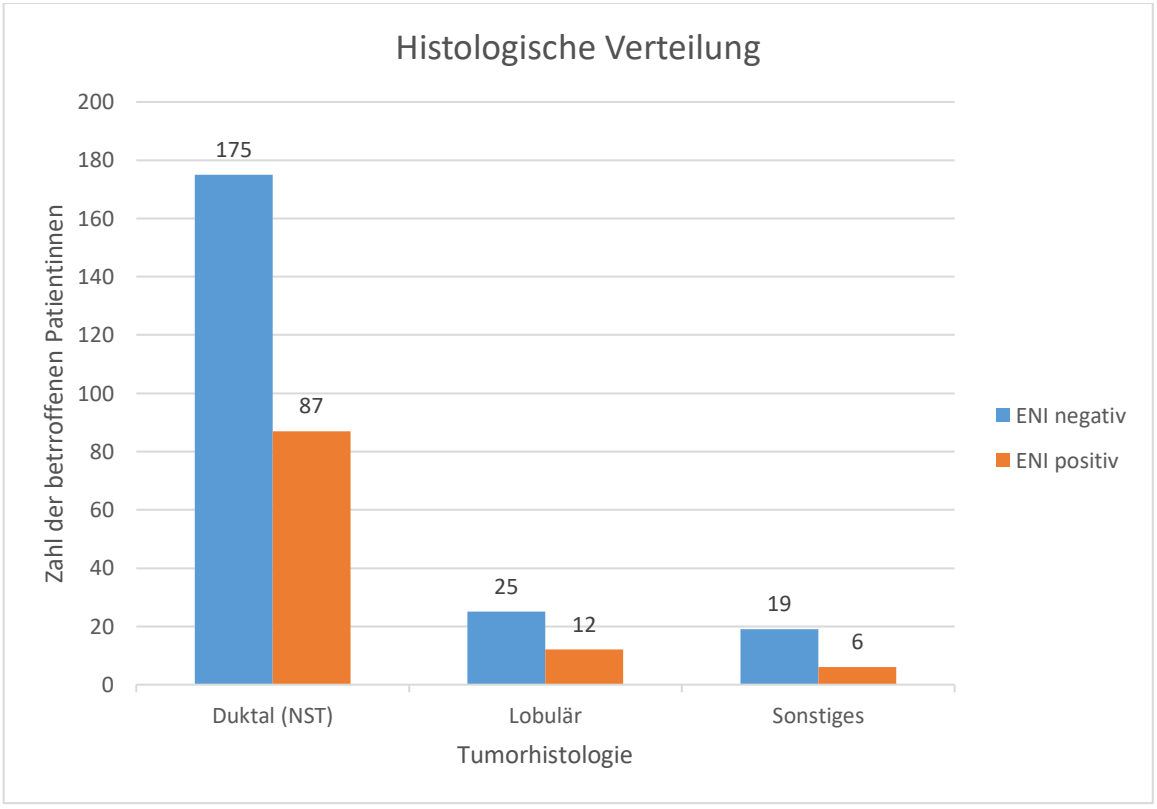

Abbildung 24 Verteilung der Patientinnen nach histologischem Tumortyp (Duktal (NST), Lobulär, Sonstiges) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.2.6. Verteilung nach Tumorzentrizität

Bei 314 Patientinnen ließ sich ein unizentrisches Karzinom nachweisen. Davon waren 215 Patientinnen ohne ENI und 99 Patientinnen mit ENI. Somit waren 31,5% der Patientinnen von einer ENI betroffen. Von den 10 Patientinnen mit multizentrischem Tumor hatten nur 4 keine ENI, die anderen 6 waren ENI positiv. Es waren also mit 60% fast doppelt so viele Patienten betroffen, so dass das Risiko vermeintlich doppelt so hoch ist, bei einem multizentrischen Tumor eine ENI nachzuweisen. Die Stichprobe war jedoch zu klein, um eine statistische Signifikanz zu erreichen (p=0,1), siehe Abbildung 25.

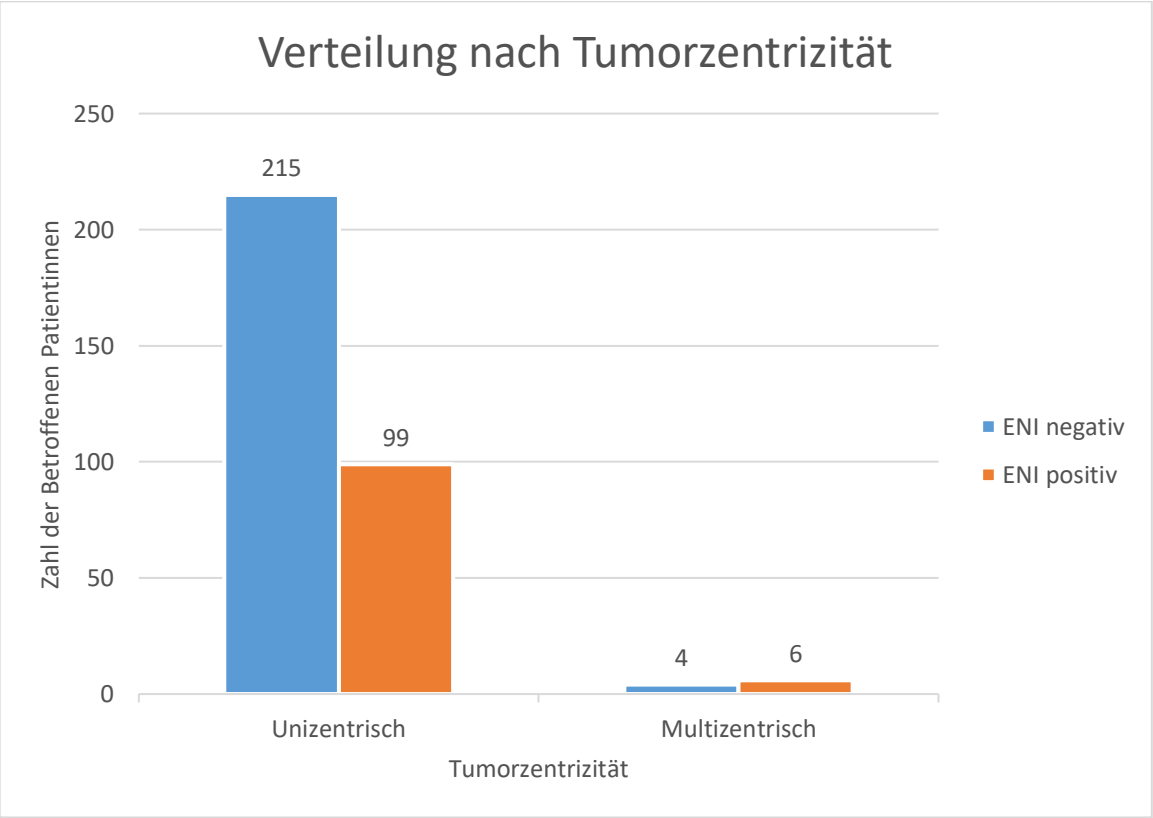

Abbildung 25 Verteilung der Patientinnen nach Tumorzentrizität (uni- vs. multizentrisch) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.2.7. Verteilung nach Fokalität des Tumors

Von den 287 Patientinnen mit unifokalem Karzinom waren 187 ENI negativ und 100 ENI positiv. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 34,8% ENI-Positivität. Nur 37 Patientinnen hatten einen multifokalen Tumor, von diesen waren 32 ENI negativ und 5 ENI positiv. Dies entspricht einem Anteil von 13,5%. Damit ist keine signifikante Assoziation zwischen der Multifokalität und der ENI nachweisbar. (p=0,02), siehe Abbildung 26.

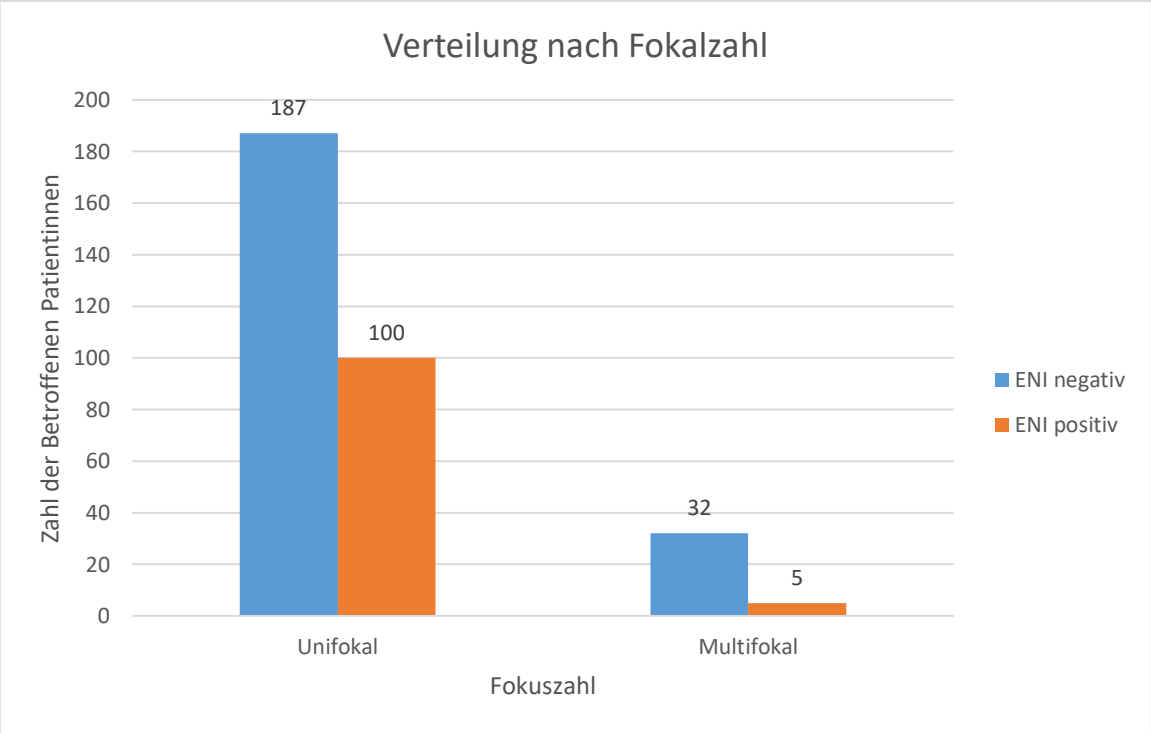

Abbildung 26 Verteilung der Patientinnen nach Fokuszahl des Tumors (uni- vs. multifokal) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.3. Gesamtlymphknotenstatus

In 66 der Fälle zeigte sich nur eine Mikrometastase (≤ 2 mm) in den Lymphknoten. In einem kleinen Bruchteil davon (n=4; 6,1%) war hier die ENI positiv, in den restlichen 62 Fällen konnte keine ENI nachgewesen werden.

Von den 86 Patientinnen mit Makrometastasen (> 2mm) in einem Lymphknoten waren 17 Fälle ENI positiv.

55 Patientinnen hatten zwei infiltrierte Lymphknoten. Von ihnen zeigten 40 Fälle eine ENI Negativität und 15 Fälle waren mit ENI.

Bei über einem Drittel der Fälle (n=117) waren 3 und mehr Lymphknoten befallen. In dieser Gruppe waren deutlich mehr Patientinnen, deren Lymphknoten eine ENI zeigten (n=69) als ohne (n=48).

In der Gesamtverteilung zeigten bei isolierten Mikrometastasen 6,1%, bei solitären Makrometasen 19,8%, bei 2 befallenen LK 27,3% und bei mindestens drei betroffenen LK 59% der Fälle eine extranoduläre Infiltration.

Dieser Trend ließ sich statistisch belegen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von N-Status und ENI (p<0,0001), siehe Abbildung 27.

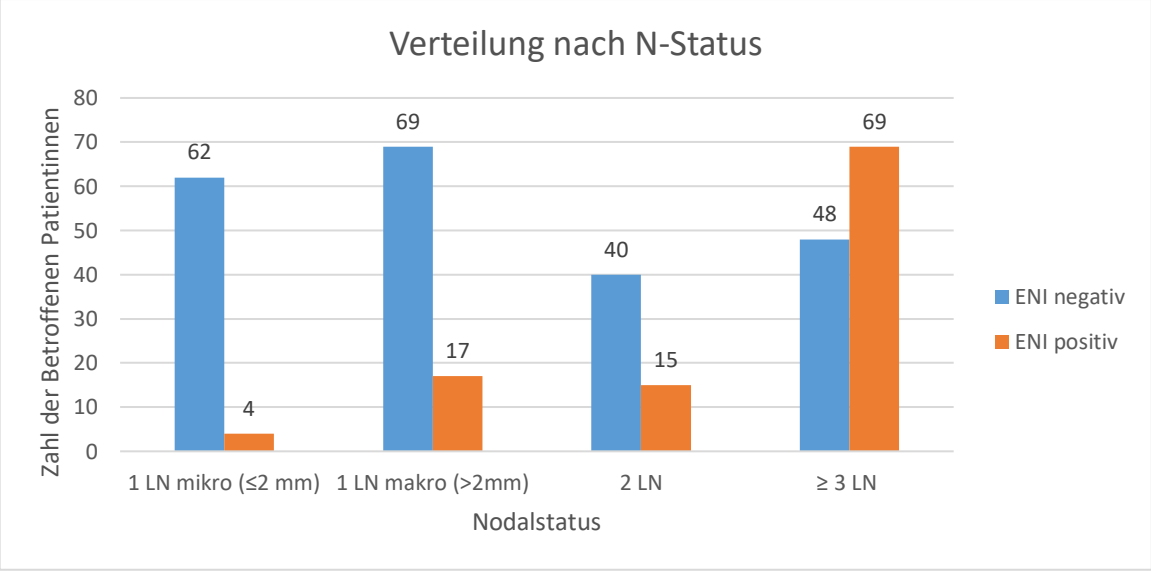

Abbildung 27 Nodalstatus Verteilung (1 LN mikro (≤2mm), 1 LN makro(>2mm), 2 LN, ≥ 3 LN) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.4. Lymphangiosis carcinomatosa in den Lymphknoten

Im größten Teil der Tumoren (n=293) war keine Lymphangiosis carcinomatosa in den Lymphknoten der Axilla nachweisbar. Von diesen Patientinnen waren bei 206 Fällen keine ENI nachweisbar, bei 87 Fällen hingegen schon (29,7%).

Bei den 31 Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa der LK war nur bei 13 Patientinnen keine ENI zu finden, während 18 Patientinnen war ENI positiv (58,1%).

Auch hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lymphangiosis carcinomatosa und der ENI gezeigt werden (p=0,003), siehe Abbildung 28.

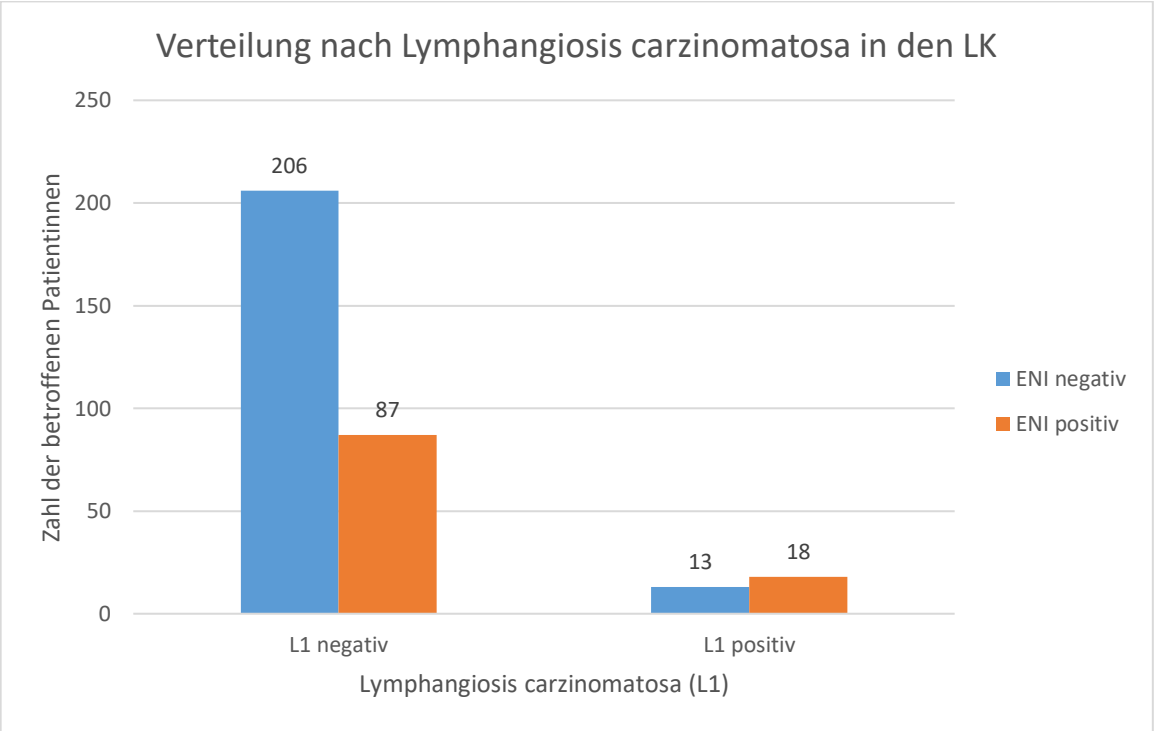

Abbildung 28 Verteilung nach Lymphangiosis carzinomatosa in den Lymphkonten (L1 negativ vs. positiv) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.5. Anzahl entnommener Lymphknoten

Bei der axillären Lymphonodektomie wurde überwiegend Level I-II und in seltenen Fällen auch im Level III Lymphknoten entfernt. Im Median wurden sowohl bei ENI positiven als auch bei ENI negativen Tumoren 19 axilläre Lymphknoten entfernt. Es wurden ebenfalls bei beiden Gruppen (sowohl ENI negativ als auch ENI positiv) im Median je 2 Sentinellymphknoten entfernt, was einer Gleichbehandlung beider Gruppen entspricht, siehe Abbildung 29.

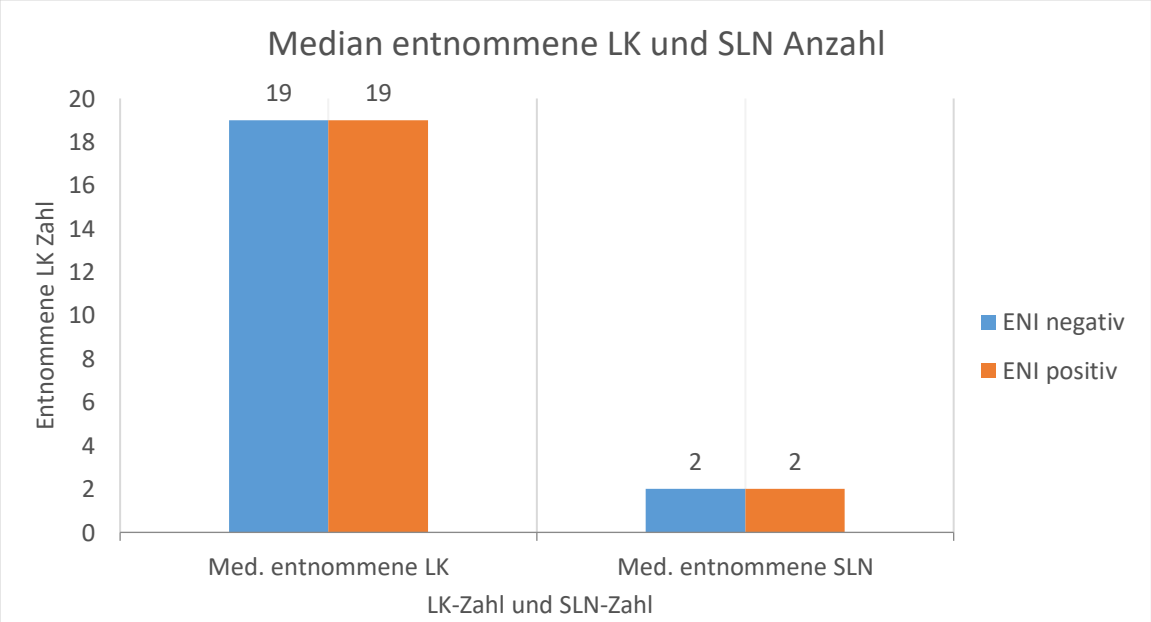

Abbildung 29 Median entnommene Lymphknoten (LK) und Sentinellymphknoten (SLN) Anzahl stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.6. Anzahl der im Median metastasierten Lymphknoten

Sowohl bei Karzinomen ohne (n=219) als auch mit ENI (n=105) zeigte sich im Median eine Sentinellymphknoten-Metastase, was einer Gleichverteilung entspricht. Bei einer ENI-Anwesenheit erhöht sich die Chance für eine höhere Zahl von SLN-Metastasen um den Faktor (Odds Ratio (OR)) 1.97 (95% KI 1.21-3.19, p=0.01).

Bei den Karzinomen ohne ENI war im Median eine LK-Metastase zu finden. War eine ENI nachweisbar (n=105), waren im Median vier LK-Metastasen nachweisbar.

Während bei ENI negativen Karzinomen im Median keine weiteren Non-SLN-Metastasen nachweisbar war, waren bei ENI positiven Karzinomen im Median zusätzlich zwei Non-SLN-Metastasen nachweisbar.

In unserem Kollektiv ließen sich bei Mikrometastasen der LK (≤ 2 mm) sowohl bei ENI negativen als auch bei ENI positiven Karzinomen im Median nur diese eine LK-Metastase feststellen.

War im SLN hingegen eine Makrometastase (>2 mm) zu finden, wiesen ENI negative Karzinome im Median zwei und ENI positive Karzinome vier LK-Metastasen auf.

Es zeigte sich, dass weder Mikrometastase, Makrometastase noch die ENI einen Einfluss auf Anzahl der in Median betroffenen Sentinellymphknoten haben.

In allen vier Gruppen ließ sich nur in einem LK eine Metastase feststellen, während es bei der Verteilung der Non-SLN deutliche Unterschiede gibt.

Der ENI-Status zeigte sich als signifikanter Prädiktor der Anzahl an LK-Metastasen ($p<0,0001$). Bei positivem ENI erhöhte sich die geschätzte Zahl von LK-Metastasen um das 2,51-Fache (95% Konfidenzintervall (KI) 2,23–2,83). Es zeigte sich somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer ENI und der Anzahl axillärer LK-Metastasen, siehe Abbildung 30.

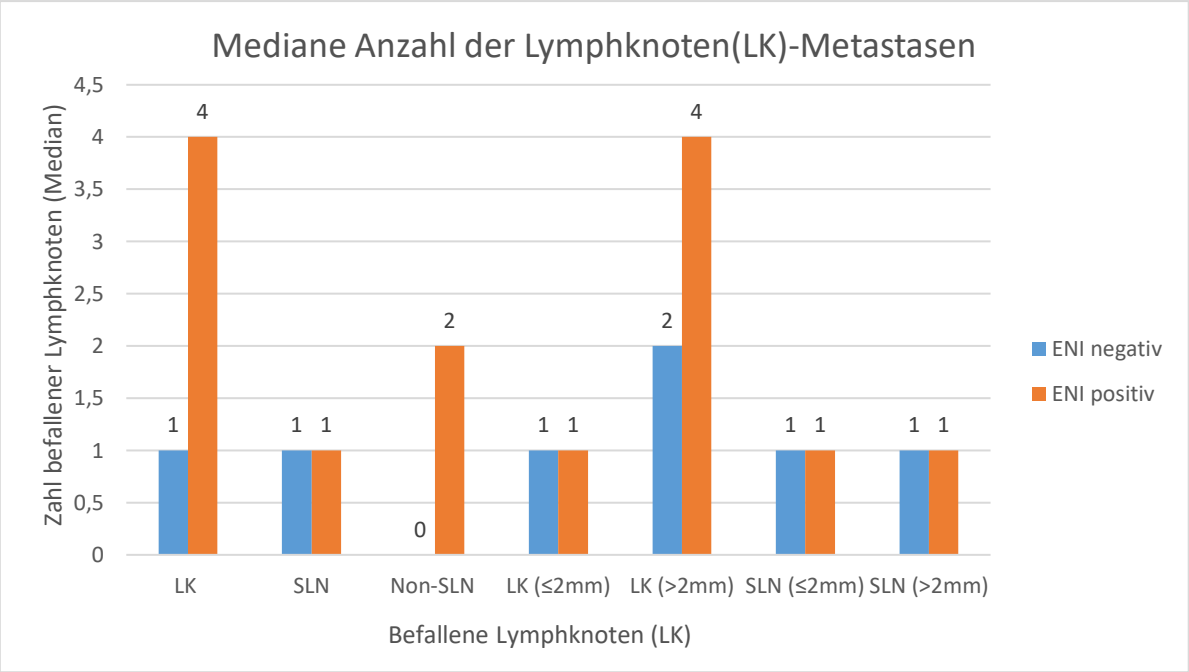

Abbildung 30 Verteilung nach im Median befallener Lymphknotenzahl (befallene Lymphknoten (LK), befallene Sentinellymphknoten (SLN), befallene Non-SLN, befallene LK bei Mikrometastasen (LK-Infiltration ≤2mm), befallene LK bei Makrometastasen (LK-Infiltration >2mm), befallene SLN bei Mikrometastasen (LK-Infiltration ≤2mm), befallene SLN bei Makrometastasen (LK-Infiltration >2 mm) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

Bei Unterteilung der Mammakarzinome in Subgruppen, um ggf. Untergruppen zu identifizieren, bei denen eine ENI relevanter sei als in anderen, war v.a. die Histologie von Interesse.

Sowohl in der Gruppe der NST Karzinome (früher: invasiv duktal) als auch in der Gruppe der sonstigen Tumortypen (eingeschlossen aller histologischen Formen ohne NST und lobulär) war unabhängig von der ENI im Median nur ein Sentinellymphknoten metastasiert. Dabei waren bei den NST 87 ENI positiv und 175 negativ, bei den Sonstigen 6 ENI positiv und 19 negativ. Aufgrund der Stichprobengröße konnte die Untergruppe der Sonstigen nicht in die Vergleichsberechnungen eingehen.

Bei den invasiv lobulären Karzinomen ohne ENI (n=25) war im Median 1 befallener SLN nachweisbar, während es bei positiver ENI (n=12) im Median 1,5 befallen waren. Bei den NST war es in beiden Gruppen 1 positiver SLN. Bei positivem ENI erhöhte sich das Risiko für eine höhere Zahl von Sentinel LK-Metastasen um den Faktor (Odds Ratio (OR)) 1.93 (95% KI 1.17-3.19, p=0.01).

Vergleicht man nun im ordinalen Regressionsmodell bei ENI die histologischen Untergruppen lobulär versus NST, so ergibt sich ein erhöhtes Risiko einer höheren Anzahl von SLN-Metastasen bei lobulärem Karzinom um das 1,62-Fache (95% KI 0.80-3.21, p=0,18), siehe Abbildung 31.

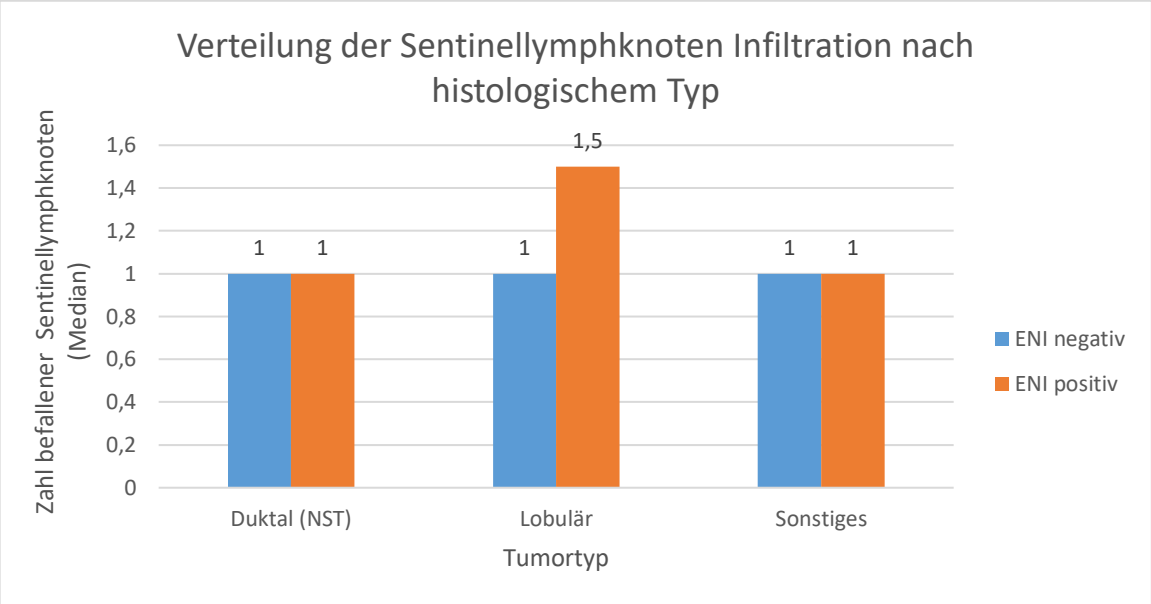

Abbildung 31 Verteilung der Sentinellymphknoten (SLN)-Infiltration nach histologischem Tumortyp (Duktal (NST), Lobulär, Sonstiges) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.7. Median befallener Lymphknotenanzahl nach Tumortyp

Bei der Untersuchung der Zahl der insgesamt befallenen LK in Abhängigkeit von Histologie und ENI waren die Unterschiede ebenfalls auffällig.

Beim NST Tumor zeigte sich bei ENI negativen Karzinomen (n=175) im Median eine LK-Metastase, dagegen waren bei ENI positiven Karzinomen (n=87) im Median drei LK befallen.

Es ließen sich beim invasiv lobulären Karzinom ohne ENI (n=25) im Median zwei betroffene LK nachweisen, dem stehen bei positiver ENI (n=12) im Median sogar 7,5 LK Metastasen gegenüber.

In der Gruppe der sonstigen Tumortypen zeigte sich bei ENI negativen Karzinomen (n=19) im Median ein betroffener LK, bei den ENI positiven Karzinomen (n=6) waren es hingegen im Median acht LK-Metastasen.

Bei positivem ENI erhöhte sich die geschätzte Wahrscheinlichkeit von LK-Metastasen um das 2.46-fache (KI 2,17-2.78, p<0.0001).

Da die Gesamtzahl der sonstigen Karzinome zu gering ist, wurden sie bei der weiteren Untersuchung nicht mehr berücksichtigt, da durch die Stichprobengröße keine valide Aussage zu treffen war.

Der histologische Tumortyp spielte somit auch eine Rolle für die Gesamtzahl der befallenen LK.

Beim lobulärem Karzinom erhöht sich das Risiko auf LK Metastasen im Vergleich zu NST auf das 2,07-fache (95% KI 1,78-2,39). In der Poisson Verteilung ergibt sich ein p-Wert p<0,0001. Es zeigt sich somit ein signifikanter Zusammenhang von lobulärem Karzinom mit ENI im Vergleich zum NST mit ENI in Bezug auf die Anzahl der betroffenen LK-Metastasen, siehe Abbildung 32.

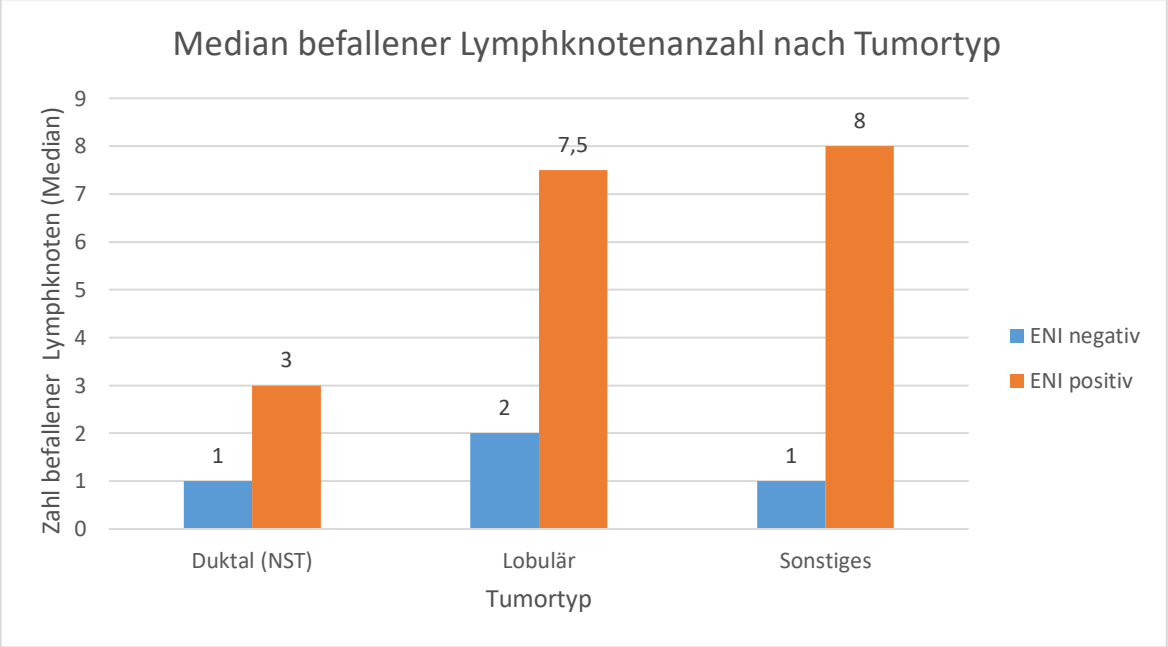

Abbildung 32 Median befallener Lymphknotenzahl nach Tumortyp (Duktal (NST), Lobulär, Sonstiges) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)

3.8. Rezidivfreies Überleben

3.8.1. Kaplan-Meier-Kurven

Von den 219 ENI negativen Patientinnen erlitten 34 innerhalb von 10 Jahren (30 Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre) ein Rezidiv, während von den 105 Patientinnen mit ENI 26 (20 Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre) erneut erkrankten.

Dies entspricht einer Rezidivrate von 15,5% in der ENI negativen Gruppe und 24,8% in der ENI positiven Gruppe. Da diese Zahlen jedoch nicht ohne weiteres vergleichbar sind und man nicht warten kann, bis jede Patientin ein Rezidiv bekommt, bediente man sich der statistischen Methode der Berechnung des rezidiv-freien Überlebens nach Kaplan-Meier.

Es zeigt sich bei Kaplan-Meier Kurven sowohl für 5 Jahre als auch für 10 Jahre ein signifikanter Unterschied zwischen der ENI positiven und ENI negativen Gruppe in Bezug auf das rezidivfreies Überleben, siehe Abbildung 33; 34.

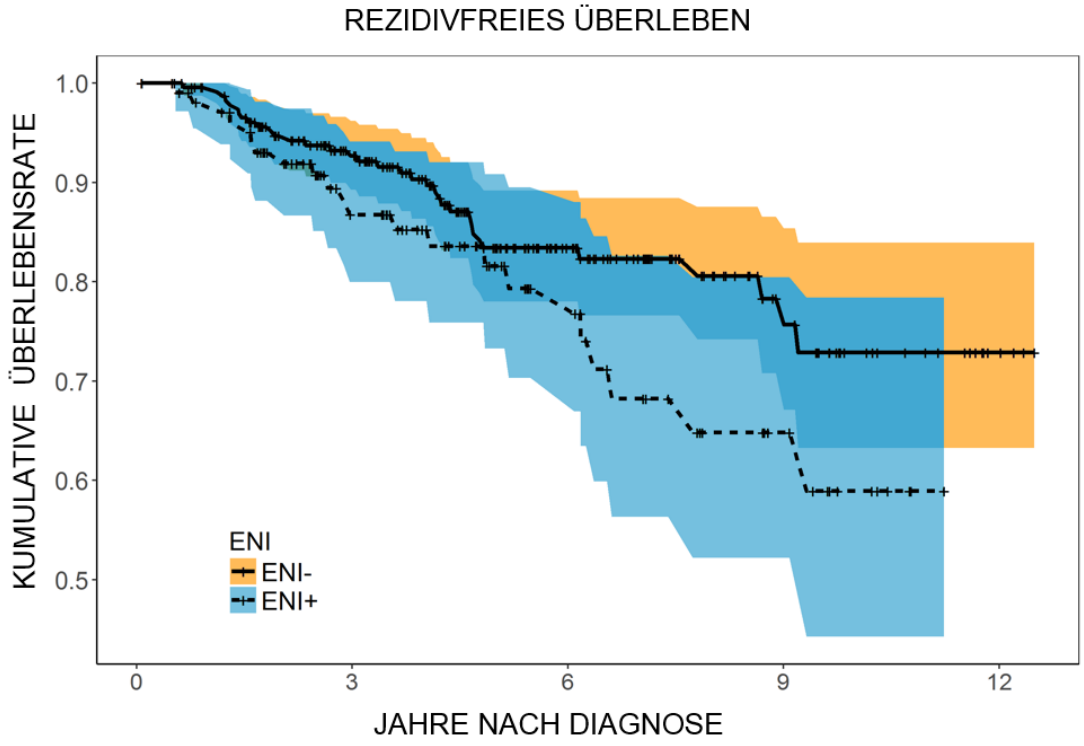

Abbildung 33 Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI) Positivität bzw. Negativität (BRENDA-Studie)

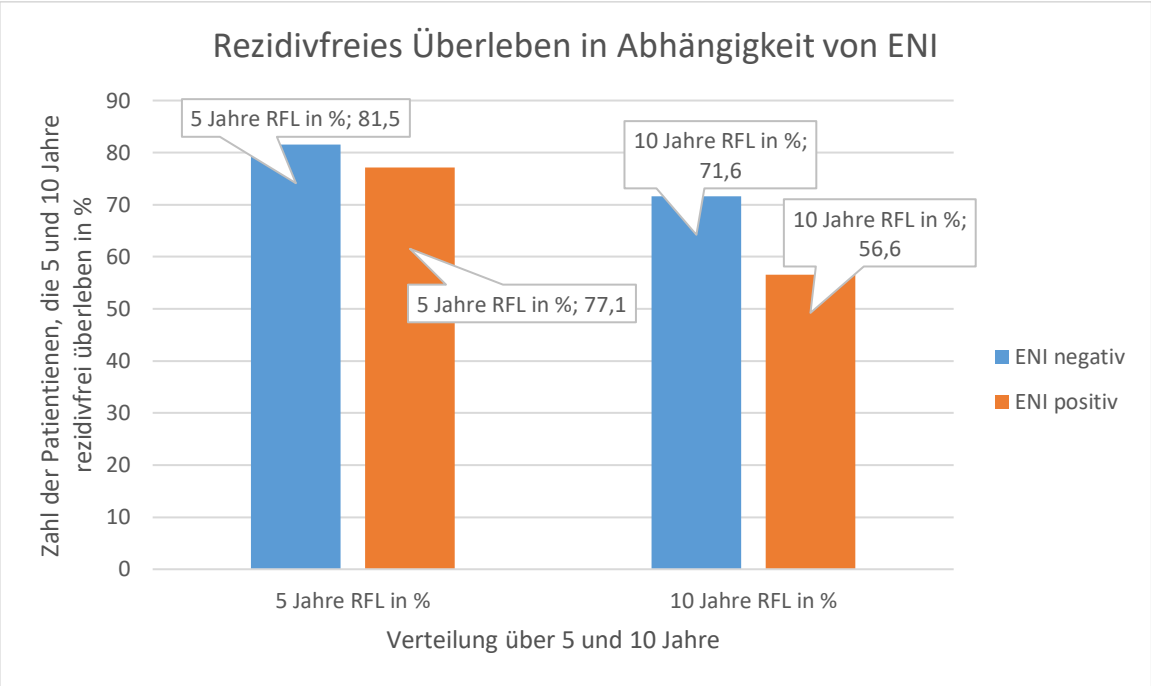

Abbildung 34 Auswirkung der extranodulären Infiltration der Lymphknoten (ENI) über 5 und 10 Jahre in Bezug auf das rezidivfreie Überleben (RFL) in Prozent (BRENDA-Studie)

3.8.2. Log rank Test

ENI positive und negative Patientinnen unterschieden sich signifkant im rezidivfreien Überleben (p=0,0297).

3.8.3. Cox Regression Wald-Tests

Um die beiden Gruppen besser vergleichbar zu machen, wurde in einer Cox Regression für verschiedene Parameter adjustiert, die ebenfalls die Prognose beeinflussen.

Folgende Faktoren wurden hierbei berücksichtigt: Alter, T-Stadium, N-Stadium, Grading, Postmenopausal, ≥ ASA3, ≥ NYHA3 und Leitlinienverletzung.

Es gibt nach Berücksichtigung dieser Parameter keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das rezidivfreie Überleben bei ENI Positivität bzw. Negativität. (p=0,34).

3.9. Gesamtüberleben

3.9.1. Kaplan-Meier-Kurven

Von den 219 Patientinnen ohne ENI verstarben 19 Patientinnen innerhalb von 10 Jahren, dagegen sind 24 der 105 Patientinnen mit ENI im selben Zeitraum verstorben, dies entspricht einer Gesamtmortalität von 8,7% in der Gruppe ohne ENI und 22,9% in der Gruppe mit ENI. Da diese Zahlen nicht ohne weiteres vergleichbar sind und man nicht warten kann, bis jede Patientin verstorben ist, bediente man sich der statistischen Methode der Berechnung des Gesamtüberlebens nach Kaplan-Meier.

Auch in der Kaplan-Meier Kurve lässt sich sowohl im 5-Jahres-Überleben als auch im 10-Jahres-Überleben eine signifikante Korrelation zwischen positiver und negativer ENI auf das Gesamtüberleben zeigen, siehe Abbildung 35; 36.

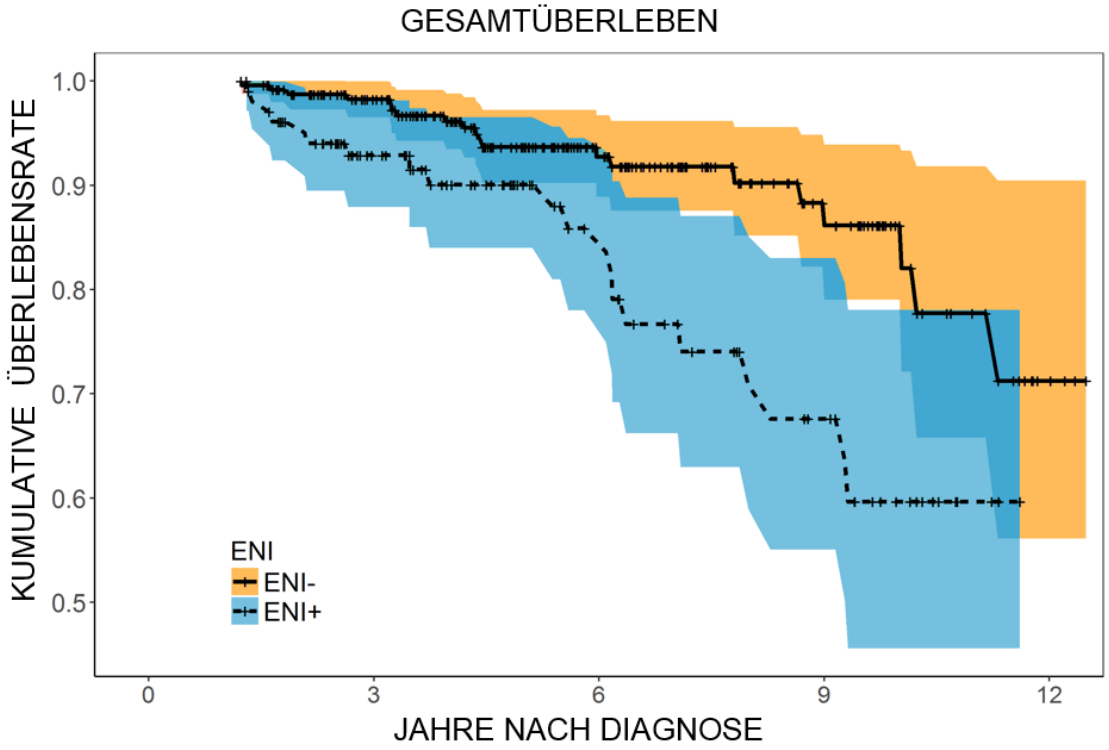

Abbildung 35 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI) Positivität bzw. Negativität (BRENDA-Studie)

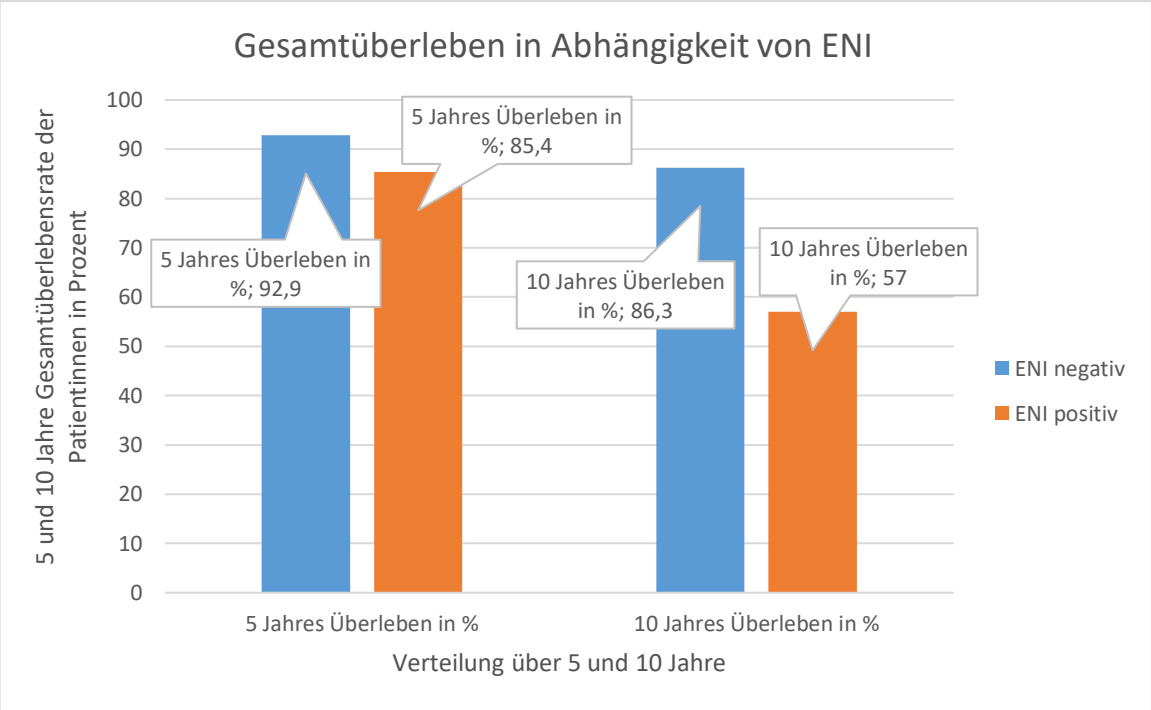

Abbildung 36 Auswirkung der extranodulären Infiltration der Lymphknoten (ENI) über 5 und 10 Jahre auf das Gesamtüberleben in Prozent (BRENDA-Studie)

3.9.2. Log rank Test

ENI positive und negative Patientinnen unterschieden sich signifikant im Gesamtüberleben ($p<0,001$).

3.9.3. Cox Regression Wald-Tests

Um die beiden Gruppen besser vergleichbar zu machen, wurde in einer Cox Regression für verschiedene Parameter adjustiert, die ebenfalls die Prognose beeinflussen.

Folgende Faktoren wurden hierbei berücksichtigt: Alter, T-Stadium, N-Stadium, Grading, Postmenopausal, ≥ ASA3, ≥ NYHA3 und Leitlinienverletzung.

Hierbei ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den ENI Grupen ($p=0,061$).

Zusammenfassend zeigt sich ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen der ENI und den Unterschieden in der Tumorgröße, der Zahl der betroffenen Lymphknoten, der Lymphangiosis carcinomatosa der LK und Non-Sentinellymphkonten-Metastasen.

Es ließ sich ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen der Anwesenheit von ENI und dem lobulären Karzinom und Infiltration von Non-SLN nachweisen.

Grenzwertig signifikant war die Multifokalität wegen geringer Anzahl der Fälle. In Bezug auf das DFS (desease free survival [krankheitsfreies Überleben]) und OAS (Overall Survival [Gesamtüberleben]) unterschieden sich die ENI Gruppen signifikant, in der Cox-Regression nicht mehr.

4. DISKUSSION

4.1. Einführung

Bis zum Anfang des 21. Jahrhunderts war die chirurgische Entfernung des Primärtumors mit axillärer Lymphonodektomie der Goldstandard in der Behandlung des Mammakarzinoms (Bergkvist, et al., 2001) (Fleissig, et al., 2006) (Giuliano, et al., 2000) (Krag, et al., 1998) (Krag, et al., 2010) (Kim, et al., 2006) (Tafra, et al., 2001) (Veronesi, et al., 2003). Der Nodalstatus ist hierbei ein sehr wichtiger prädiktiver und prognostischer Faktor. Entsprechend wichtig ist die korrekte Bestimmung des Nodalstatus zur Planung der weiteren adjuvanten Behandlung. Einige Studien haben gezeigt, dass die SLN ein sehr sicheres Verfahren zur Erkennung befallener axillärer Lymphknoten ist (Bergkvist, et al., 2001) (Kuehn, et al., 2004) (Kim, et al., 2006) (Krag, et al., 1998) (Tafra, et al., 2001) (Krag, et al., 2010) (Veronesi, et al., 2003). In über 90% wird der Befall oder die Tumorfreiheit in den weiteren Lymphknoten der Axilla korrekt vorhergesagt. Die falschnegative Rate für die Erkennung von befallenen axillären LK liegt also unter 10% (Bergkvist, et al., 2001) (Kim, et al., 2006) (Krag, et al., 1998) (Tafra, et al., 2001) (Kuehn, et al., 2004) (McMasters, et al., 2000) (van Wely, et al., 2008).

Deshalb hat sich in den letzten Jahren bei klinisch und bildgebend unauffälligen LK die Sentinellymphonodektomie als die deutlich weniger radikale Operation mit geringerer postoperativer Morbidität und besserer Lebensqualität für das Staging der Axilla als neuer Standard etabliert (Giuliano, et al., 2000) (Veronesi, et al., 2003) (Kuehn, et al., 2004) (Kreienberg, et al., 2012) (Krag, et al., 2007) (Mansel, et al., 2006) (Zavagno, et al., 2005). Allerdings wurde bislang bei betroffenen SLN eine Axilladissektion angeschlossen (Lyman, et al., 2005) (Veronesi, et al., 2003) (Veronesi, et al., 2006) (Krag, et al., 1998) (Krag, et al., 2007) (Krag, et al., 2010).

Die von Giuliano et. al. 2011 veröffentlichte ACOSOG Z0011-Studie hinterfragt dieses Vorgehen kritisch. Hier wurden klinisch nodal-negative (cN0) Patientinnen mit bis zu 5 cm großen Tumoren (max. T2) und ein bis zwei befallenen SLN in 2 Gruppen eingeteilt. Alle erhielten eine brusterhaltende Therapie und nachfolgend eine tangentiale Bestrahlung der gesamten Brust, sowie je nach Klinik ggf. eine systemische Therapie.

In den verschiedenen Armen wurde eine Axilladissektion versus keine zusätzliche Axilladissektion in Bezug auf das rezidivfreie Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OAS) verglichen. Dies zeigte keinen signifikanten Unterschied sowohl beim DFS als auch in Bezug auf das OAS (Giuliano, et al., 2011). Seit der Veröffentlichung der Z0011-Studie wird die Notwendigkeit einer verhältnismäßig komplikationsreichen operativen Lymphonodektomie bei cN0 in Frage gestellt.

Diese These ist nach wie vor sehr umstritten (Gartlehner, et al., 2011) (Gatzemeier, et al., 2013) (Freedman, et al., 2014) (Janni, et al., 2014). Um den Patientinnen, die trotz cN0-Status ein bis zwei befallenen SLN haben, gerecht zu werden, möchte man ihnen ein optimales Ausmaß an Therapie zukommen lassen in Bezug auf einen möglichen weiteren Lymphknotenbefall.

Es werden daher weitere Merkmale gesucht, um die axilläre Tumorlast zu beschreiben und möglichst präzise vorherzusagen.

Mehrere Studien haben einheitlich gezeigt, dass die extranodulären Infiltration (ENI) ein Prädiktor für eine höhere Wahrscheinlichkeit von Non-SLN-Metastasen ist (Goyal, et al., 2004) (Gooch, et al., 2014) (Fujii, et al., 2010) (Stitzenberg, et al., 2003) (Meretoja, et al., 2013) (van la Parra, et al., 2011). Bis vor kurzem war diese Erkenntnis für die Praxis wenig relevant, da die axilläre Lymphonodektomie bei SLN Befall, die Standardbehandlung bei Brustkrebs war. Mit der Veröffentlichung der ACOSOG Z0011-Studie, wurde der Nutzen einer ALND bei T1-T2 Tumoren mit klinisch unauffälligen und pathologisch bis zu zwei befallenen Lymphknoten in Frage gestellt. Diese Studie zeigte, dass in dieser Patientengruppe eine BET mit Sentinellymphknotendissektion, anschließender Strahlentherapie und, falls klinisch erforderlich, mit einer systemischen Behandlung die gleiche OAS und DFS ergibt wie bei zusätzlicher ALND. Mit diesem Ergebnis wurden Prädiktoren für einen erhöhten LK-Befall gesucht.

4.2. Grenzen der Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine retrospektive Studie, weshalb diese Ausarbeitung mit den Begrenzungen entsprechenden Studie verbunden ist. Die Kohorten wurden anhand der Patientinnen, welche bereits im Rahmen der BRENDA Datenbank rekrutiert wurden, erstellt.

Dadurch ist eine Gleichverteilung bzgl. einzelner Merkmale nicht möglich. Allerdings zeigte sich bzgl. der Merkmale Tumorgröße, Menopausenstatus, Grading und Alter kaum ein signifikanter Unterschied zwischen den ENI positiven und ENI negativen Patientinnen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass kein direkter Bias (systematischer Fehler) durch die Einteilung der Patientinnen zu erwarten ist.

Die pathologischen Befunde wurden aus den vorhandenen Berichten entnommen. In dem Zeitraum, in dem die Studie durchgeführt wurde, hatte ENI noch keine klinische Relevanz. Deswegen muss beachtet werden, dass beim Erheben der extranodulären Infiltration der LK durch die Pathologen nicht im spezifischen auf die ENI geachtet wurde und diese Information daher für uns nicht erhebbar ist.

Die Präparate wurden hierbei nicht erneut für diese Arbeit nach ENI überprüft. Bei einem prospektiven Studienaufbau hätte man die Kohorten bewusster stratifizieren können.

Zudem ist die Zahl der eingeschlossenen Patientinnen mit n=324 relativ klein. Insbesondere wenn Subgruppen-Analysen durchgeführt werden sollen, erreicht das Kollektiv eine kritische Größe, bei der dann eine statistische Relevanz nicht mehr berechnet werden kann.

Im Gegensatz zur Z00011-Studie wurden in der vorliegenden Arbeit nicht nur Patientinnen mit kleinen Tumoren (T1 und T2), sondern mit allen Tumorgrößen (T1-T4) eingeschlossen.

4.3. Analyse diverser Tumormerkmale auf eine mögliche Assoziation mit ENI

4.3.1. Alter und ENI

Es wurde untersucht, ob zwischen Alter und ENI eine Verbindung besteht. Patientinnen ohne ENI waren zwar im Durchschnitt zwei Jahre jünger als ENI-positive Patientinnen, die hier vorliegende Studie ergab aber keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und einer ENI ($p=0,2$). Dies könnte folgende Ursachen haben: Entweder sind die Tumoren im jüngeren Alter aggressiver und deshalb mit einer höheren ENI vergesellschaftet, oder die Diagnose wird im Alter später gestellt, weshalb eine ENI häufiger vorzufinden ist. Entsprechend sollten alle Patientinnen altersunabhängig leitlinienkonform behandelt werden.

4.3.2. Menopausenstatus und ENI

Im vorliegenden Kollektiv wies etwa ein Drittel der Patientinnen einen prämenopausalen Status auf. Sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause zeigte sich bei einem Drittel eine ENI. Auch hier konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (p=0,2). Houvenaeghel et al. fand in einer univarianten Analyse eine grenzwertige Signifikanz (p=0,048) zwischen Menopausenstatus und Non-SLN Infiltration, welche sich in einer multivarianten Analyse allerdings nicht mehr darstellen ließ (Houvenaeghel, et al., 2006). Somit hat der Menopausenstatus keine Aussagekraft über die Tumoraggressivität. Wenn die ENI ein Aggressivitäts-Merkmal ist, sollte kein Zusammenhang zwischen Menopausenstatus und ENI bestehen. In unserem Kollektiv stellte sich kein Zusammenhang zwischen Menopausenstatus und ENI heraus.

4.3.3. ASA, NYHA und ENI

Das untersuchte Kollektiv besteht überwiegend aus gesunden Patientinnen: 76% der Patientinnen waren ASA 1 oder 2 klassifiziert, fast 88% der Patientinnen waren kardial gesund und im NYHA-Stadium 1 oder 2.

Es konnte weder zwischen ASA und ENI, noch zwischen NYHA und ENI eine Korrelation nachgewiesen werden (p=0,08 für ASA und p=0,2 für NYHA). Dies zeigt, dass ein reduzierter Allgemeinzustand der Patientin eine ENI nicht begünstigt.

4.3.4. Grading und ENI

Von den untersuchten Patientinnen wies nur ein kleiner Bruchteil (4,3%) gut differenzierte G1 Tumoren auf, wovon nur 21,4% von einer ENI begleitet wurden. 66% litten an G2 Tumoren und bei knapp einem Drittel der Patientinnen wurde ein G3 Tumor nachgewesen. Bei den beiden letztgenannten Gruppen konnten bei etwa einem Drittel eine ENI festgestellt werden. Der p-Wert lag insgesamt bei p=0,4 und war damit nicht signifikant. Wie erwartet war die Gesamtzahl der Patientinnen mit G1 Tumor niedrig (n=14), da es hier nur selten zu einer Streuung in die Axilla kommt.

Entsprechend sind mit G1 Tumoren sehr wenige Fälle bekannt, sodass eine Interpretation diesbezüglich vorsichtig gestaltet werden muss.

Somit zeigt unsere Studie keinen Anhalt zwischen Grading und ENI Positivität, wobei man eigentlich mit einer Verschlechterung des Grading eine Zunahme der ENI Positivität erwartete.

Sowohl Goyal et al. als auch Houvenaeghel et al. fanden in univarianten Analysen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Grading und Non-SLN Infiltration, welche sich bei der multivarianten Analyse nicht mehr bestätigen ließ (Goyal, et al., 2004) (Houvenaeghel, et al., 2006). Auch die Studien von Öz et al., Fujii et al. wiesen keine Signifikanz zwischen ENI und Grading nach (Fujii, et al., 2010) (Öz, et al., 2016) (Fujii, et al., 2014).

Warum die Tumorhistologie keinen Einfluss auf ENI hat, ist unbekannt und müsste in weiteren Studien geklärt werden.

4.3.5. Hormonrezeptorstatus und ENI

Bei 77% unserer Patientinnen war der Hormonrezeptor-Status hoch positiv und in 9% der Fälle negativ. Bei negativem und mäßig-positivem Hormonrezeptor-Status konnten ungefähr bei 75% keine ENI ermittelt werden. Bei Hormonrezeptor hochpositive Patientinnen waren 65,6% ENI negativ und ca. eine Drittel positiv.

Der p-Wert liegt hier bei (p=0,4) und ist somit nicht signifikant. Unsere Ergebnisse konnten also keine Verbindung zwischen ENI und Hormonrezeptorstatus herstellen.

Nur eine kleine Gruppe der untersuchten Patientinnen (11%) litt an einem Her2neu positiven, aggressiven Tumor. Von Her2neu negativen Patientinnen waren 68% ENI negativ und 32% ENI positiv. Bei Her2neu positiven Patientinnen wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt, hier waren 64% ENI negativ und 36% ENI positiv.

Somit konnten unsere Ergebnisse keine Signifikanz zwischen Her2neu Status und ENI aufzeigen (p=0,8).

Gooch et al. fand allerdings einen Zusammenhang zwischen ENI und Hormonrezeptor positiven, Her2neu negativen Tumoren, deren Statistik eine Signifikanz bestätigte (p=0,0164) (Gooch, et al., 2014).

Freedman et al. zeigten im Gegensatz dazu in einer Studie, dass die Her2neu positiven (ER und PR negativ, Her2neu positiv) Patientinnen häufiger einen Non-SLN Befall 38% hatten, gefolgt Luminal A (ER und/oder PR positiv, Her2neu negativ) 36%, Luminal B (ER und/oder PR positiv, Her2neu positiv) 26% und am

niedrigsten die trippelnegative Gruppe (ER und PR negativ, Her2neu negativ) mit 21%. Seine Statistik zeigte aber mit einem p-Wert von (p=0,4) keine Signifikanz (Freedman, et al., 2014).

Auch in den Studien von Fujii et al. konnte keine Korrelation zwischen ENI und Hormonrezeptor- und Her2neu-Status nachgewiesen werden (Fujii, et al., 2010) (Fujii, et al., 2014).

Unsere Statistikanalyse zeigt somit keinen Zusammenhang, wie in der Literatur bereits beschrieben.

Daraus lässt sich kein direkter Zusammenhang zwischen dem tendenziell aggressiveren Tumorwachstum und ENI nachweisen, obwohl die ENI insgesamt tendenziell zu einem schlechteren Krankheitsverlauf führt (Bucci, et al., 2001) (Choi, et al., 2014) (Nottegar, et al., 2016) (Shigematsu, et al., 2015) (Fujii, et al., 2014).

4.3.6. Tumorgröße und ENI:

In unserem Patienten-Kollektiv handelt es sich überwiegend um unter 5 cm große T1 bis T2 Tumoren (43,83% T1 und 45,99% T2 Tumoren). Die übrigen ca. 10% verteilen sich auf Patientinnen mit T3 und T4 Tumoren. Bei T1 Tumoren waren unter 20% der Fälle ENI positiv, bei T2 Tumoren stieg dieser Prozentsatz auf fast 40 %, bei T3 Tumoren auf 52,6% und bei T4 Tumor auf 72,7%. Hierbei zeigt sich eine stark signifikante Korrelation zwischen Tumorgröße und ENI Positivität mit einem p-Wert von ($p<0,0001$). In der Literatur wurde die Tumorgröße sowohl in univarianten als auch in multivarianten Analysen bereits als ein wichtiger prädiktiver Faktor für ENI Positivität und weitere non-SLN Infiltration beschrieben (Turner, et al., 2000) (Sachdev, et al., 2002) (Goyal, et al., 2004) (Houvenaeghel, et al., 2006) (Fujii, et al., 2010) (Gooch, et al., 2014).

Die Korrelation zwischen Tumorgröße und ENI lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass der Tumor schon über einen größeren Zeitraum bestand und deswegen auch extranodulär infiltriert ist oder spricht dafür, dass diese Tumoren sehr schnell und aggressiv wachsen und das Perinodalgewebe infiltrieren.

Um festzustellen ob eine ENI ein Prädiktör für aggressives Tumorwachstum ist, müssten weitere Untersuchungen, auch bei weiteren Tumorentitäten, durchgeführt werden.

4.3.7. Multizentrizität, Multifokalität und ENI

Im zu untersuchenden Kollektiv wurden nur 10 Tumore als multizentrisch klassifiziert, während vier dieser Fälle (40%) ENI negativ und sechs (60%) ENI positiv waren. Von 314 unizentrischen Tumoren waren 215 (68,5 %) ENI negativ und 99 (31,5 %) ENI positiv.

Der p-Wert lag bei (p=0,1) und ist nicht signifikant. Da die Anzahl der betroffenen Patientinnen relativ gering ist, können hieraus keine qualitativen Aussagen getroffen werden.

Bei 37 Tumoren ließ sich mehr als ein Fokus nachweisen. Von diesen Fällen waren 32 Fälle (86,5%) ENI-negativ sowie 5 Fälle (13,5%) ENI-positiv. Des Weiteren waren von 287 unifokalen Tumoren 187 (65,2%) ENI-negativ und 100 (34,8%) ENI-positiv. Es ergibt sich ein p-Wert: (p=0,02), woraus sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mulitfokalität und ENI-Positivität nachweisen lässt.
Gooch et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls einen signifikaten Zusammenhang zwischen Multifokalität und ENI-Positivität (p=0,0062) (Gooch, et al., 2014).
In der Literatur wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen ENI und Multifokalität nachgewiesen, was im Einklang mit dieser Studie steht (van la Parra, et al., 2011).

4.3.8. Lymphangiosis carcinomatosa in den Lymphkonten und ENI.

In unserem Kollektiv zeigten sich in 293 Fällen L1(Lymphangiosis carcinomatosa) negativ und 31 Fälle L1 positiv. Von den L1 negativen Patientinnen hatten 206 (70,3%) einen ENI-negativen Tumor und 87 (29,7%) einen ENI-positiven Tumor.

Von den L1 positiven Fällen zeigten 13 (41,9%) einen ENI-negativen Tumor und 18 (58,1%) einen ENI-positiven Tumor. Es ergab sich dabei ein p-Wert von (p=0,003).

In der Studie von Freedman et al. waren von den Non-SLN-positiven Tumoren beispielsweise bei 42% der Patientinnen eine LVI-Positivität und bei 30% LVI-Negativität nachweisbar (Freedman, et al., 2014). Gooch et al. fanden ebenfalls einen signifikaten Zusammenhang zwischen LVI und ENI-Positivität (p<0,0001) (Gooch, et al., 2014).

In der Literatur wurde der L1 Nachweis im Tumorgewebe als ein weiterer Risikofaktor für ENI-Positivität und weitere Non-SLN-Infiltration bereits

nachgewiesen (van la Parra, et al., 2011) (Houvenaeghel, et al., 2006) (Turner, et al., 2000).

Unsere Ergebnisse haben die L1 Positivität also als einen weiteren Risikofaktor für ENI-Positivität und weiteren Non-SLN Befall bestätigt.

Der ursächliche Zusammenhang besteht wahrscheinlich darin, dass durch das Eindringen der Tumorzellen in die Lymphgefäße ermöglicht wird, dass diese in die Lymphbahnen eindringen und sich schneller verstreuen.

4.3.9. Subgruppen Untersuchung nach histologischem Typ.

Innerhalb des Probandenkollektivs ließ sich bei 262 Fällen ein NST Tumor (früher invasiv duktales Karzinom) nachweisen. Bei 175 (66,8%) dieser Fälle war ENI-negativ und bei 87 (33,2%) ENI-positiv. Von 37 lobulären Tumoren wiesen 25 (67,6%) ENI-negative und 12 (32,4%) ENI-positiven Tumoren auf. Bei sonstigen Tumortypen ließ sich in 25 Fällen mit einer ENI-Verteilung von 19 (76 %) negativen und 6 (24 %) positiven ENI nachweisen.

Die Anzahl der SLN-Infiltration bei NST Tumoren liegt im Median sowohl bei ENI-Negativität als auch bei Positivität bei nur einer Infiltration. Bei lobulären Tumoren zeigte sich mit ENI-negativen Tumoren auch nur eine SLN-Metastase, bei ENI-positiven Tumoren waren es im Median allerdings 1,5 SLN-Metastasen. Bei positivem ENI erhöhte sich die geschätzte Wahrscheinlichkeit von SLN-Metastasen um den Faktor (Odds Ratio, OR) 1.93 (95% KI 1.17-3.19, p=0.01).

Beim lobulärem Karzinom im Vergleich zu NST erhöht sich im ordinalen Regressionsmodell das geschätzte SLN-Metastasen-Risiko um das 1.62-Fache (95% KI 0.80-3.21, p=0,18).

Es zeigte sich außerdem, dass bei NST Tumoren ohne ENI im Median insgesamt 1 LK befallen war, bei positiver ENI erhöht sich der Median der Anzahl der befallenen LK-Zahl insgesamt auf 3.

Beim lobulären Karzinom waren in Abwesenheit von ENI im Median 2 LK befallen. Diese Zahl ist also doppelt so hoch wie bei NST Tumoren. Kommt hierzu noch eine ENI, steigt die Zahl der befallenen LK auf 7,5, was dem 2,5-fachen der NST Tumoren-Konstellation entspricht. Eine ENI-Positivität erhöht die geschätzte LK-Infiltrationswarscheinlichkeit um das 2.46-Fache (95% KI 2,17-2.78, p<0.0001).

Es ergibt sich also ein erhöhtes Risiko einer zusätzlichen LN-Metastase beim lobulären Karzinom im Gegensatz zum NST um 2.07-Fache (95% KI 1.78-2.39). In der Poisson Verteilung ergibt sich ein p-Wert: ($p<0,0001$).

Katz et al. hat 2006 sowohl in einer univarianten als auch in einer multivarianten Analyse gezeigt, dass die lobuläre Tumorhistologie ein Risikofaktor für einen Befall von mehr als 4 LK ist.

Sollte bei befallener SLN auf eine ALND mit lobulärem Karzinom in Anwesenheit von LVI und Makrometastase verzichtet werden, wird eine zusätzliche axilläre Behandlung empfohlen (Katz, et al., 2006).

Auf Basis der klinischen Erfahrungen ist bekannt, dass die Beurteilung des invasiven lobulären Karzinoms (ILC) sowohl sonographisch als auch mammographisch in Vergleich zum NST schwieriger ist (Michael, et al., 2009).

Die Unterschätzung der Tumorausdehnung zwischen sonographischer Messung und der histologischen Tumorgröße ergab sich bei invasiv lobulärem Karzinom von 10 mm, während es bei NST 4 mm war $p<0,001$. Zwischen Mammographie, MRT und Histologie ergab sich keiner signifikanten Messdifferenz. Dagegen zeigte die gleiche Studie, dass die Sonographie eine bessere Detektionrate für das ILC als die Mammographie hat. Mit der Sonographie wurden 55% ILC als BI-RADS V eingestuft, dagegen waren mit der Mammogaphie nur 33,3% als BI-RADS V eingestuft (Gruber, et al., 2013).

Butler et al. zeigten, dass die okkulten invasiv lobulären Karzinome mit der Mammagrophie nur 39% und mit der Sonographie 88% entdeckt werden (Butler, et al., 1999).

Pritt et al. haben in ihrer Studie bei 129 duktalen, 41 lobulären und 40 gemischten (duktalo-lobulären) Karzinomen den Einfluss des histologischen Subtyps auf die Ultraschallmessung untersucht. Es zeigte sich, dass die größte Unterschätzung mit 7,5 mm bei lobulären Karzinomen, gefolgt von 3 mm bei gemischten Karzinomen und am niedrigsten mit 2,5 mm in IDC gewesen ist. $p<0,001$ (Pritt, et al., 2004).

Die Studie von Stein et al. hat gezeigt, dass die LK mittels möglicher Untersuchungstechniken max. zu 60% beurteilbar sind (Stein, et al., 2016).

Fujii et al. untersuchten bei einem kleinen Kollektiv, ob eine FDG-PET Untersuchung ausreichender Indikator für ENI bei SLN-Metastasen und non-SLN-Metastasen ist. Diese These konnte allerdings nicht bestätigt werden (Fujii, et al., 2016). In unserer Gruppe wiesen 90% der Patientinnen Tumore kleiner als 5 cm mit cN0-Status auf. Trotzt dieser klinischen Information zeigte sich in der Histologie bei ENI-negativen Patientinnen im Median der NST Tumoren 1 LK Befall und beim lobulären Karzinom 2 befallene LK. Wenn diese Patientinnen in die Z0011 Studie angeschlossen worden wären, wäre ihnen die Komplikationen einer ALND erspart geblieben.

Bei gleicher Histologie hat sich nur die Situation bezüglich der ENI geändert. In diesem Fall stieg die befallene LK Zahl bei NST auf 3 LK und beim lobulären Karzinom auf 7,5 LK. In diesem Fall wären von 324 Patientinnen 101 Patientinnen mit axillaren Tumoren zurückgeblieben.

Ab 4 befallenen LK brauchen die Patientinnen eine Radiotherapie (RT) der axillären Lymphabflusswege (Kreienberg, et al., 2012) (http://www.ago-online.de, 2016) (Goldhirsch, et al., 2009). Alle Patientinnen mit lobulärem Karzinom sollten in diesem Fall im Bereich der axillären Abflusswege bestrahlt werden. Wenn auf eine axilläre Lymphnodektomie verzichtet worden wäre, hätte man diese Erkenntnis allerdings nicht gewinnen können.

Mit Zunahme der Erkenntnisse im Bereich der Tumorbiologie können immer aussagekräftigere Entscheidungen für die weitere adjuvante Therapie getroffen werden. Allerdings bleibt die Bewertung des LK-Befalls nach wie vor ein entscheidender Faktor bei der Beurteilung der weiteren adjuvanten Therapie (Janni, et al., 2014) (http://www.ago-online.de, 2016) (Kuehn, 2011) (Kreienberg, et al., 2012) (Goldhirsch, et al., 2009) (Coates, et al., 2015).

Um 32,4% unserer Patientinnen mit lobulärem Karzinom effizient zu behandeln, war eine ALND notwendig. Deutsche Leitlinien von 2012 und die AGO von 2016 empfehlen, dass bei cT1-2 cN0 Tumoren, bei einer BET mit tangentialer Radiation, bei adäquater Systemtherapie mit ein bis zwei befallenen SLN und nach Aufklärung der Patientin auf eine ALND verzichtet werden kann. Es sind aber weitere Studien

und Untersuchungen im Bereich der Tumorhistologie und ENI notwendig, um diese Unklarheiten zu erhellen.

4.4. Auswirkung der ENI auf den Non-SLN Befall

Im Median wurden sowohl im ENI-negativen als auch im ENI-positiven Kollektiv insgesamt 2 Sentinellymphknoten und 19 axilläre Lymphknoten entfernt. In der Literatur wurde beschrieben, dass im Median ein bis drei Sentinellymphknoten entfernt wurden, somit entsprechen unsere Daten der Literatur (Freedman, et al., 2014) (Giuliano, et al., 2011) (Gooch, et al., 2014) (McMasters, et al., 2000) (Veronesi, et al., 2006) (Schulze, et al., 2006) (van Wely, et al., 2008).

Sowohl bei ENI-negativen als auch bei ENI-positiven Patientinnen zeigte sich nur ein einziger LK Befall. Damit zeigt unsere Studie, dass kein Zusammenhang zwischen ENI und der befallenen SLN-Zahl besteht.

Es zeigt sich, dass sowohl bei ENI-negativen als auch bei ENI positiven Tumoren im Falle einer Mikrometastasierung (≤ 2 mm) im SLN die Anzahl der befallenen SLN als auch der befallenen gesamten LK im Median auf einen befallenen LK begrenzt ist und ENI somit keine Signifikanz hierfür aufweist.

Sowohl in dieser als auch in anderen, Studien kristallisierte sich heraus, dass bei einer Mikrometastase im LK unabhängig von einer eventuellen ENI-Anwesenheit keine weitere LK-Infiltration stattfindet (Choi, et al., 2015) (Gooch, et al., 2014) (van la Parra, et al., 2011).

Galimberti et al. verglichen in einer randomisierten Studie 464 Patientinnen, die eine ALND erhielten, mit 467 Patientinnen ohne ALND. Alle Patientinnen wiesen klinisch unauffällige LK, einen Primärtumor von kleiner als 5 cm und Mikrometastasen der SLN ohne ENI auf. Es wurde die Wirkung der Mikrometastasen der SLN in Bezug auf DFS und OAS randomisiert verglichen. Dabei wurde dargestellt, wie bei Mikrometastasen in den SLN und einer alleinigen SLNB eine geringere Lokalrezidivrate und ein identisches Gesamtüberleben wie mit ALND auftritt. In diesem Kollektiv kann also auf eine ALND ohne negative Auswirkung auf rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben verzichtet werden (Galimberti, et al., 2013).

Dies spiegelt sich auch in der aktuellen AGO und Leitlinien-Empfehlung wieder, in welchen beschrieben wird, dass es sinnvoll ist, bei Tumoren von weniger als 5 cm Größe mit Mikrometastase im SLN unabhängig von der ENI auf eine ALND zu verzichten (Kreienberg, et al., 2012) (http://www.ago-online.de, 2016).

Es ließ sich in unserer Studie im Median eine LK-Metastase bei Patientinnen mit Makrometastase der SLN ohne ENI und vier LK-Metastasen bei Patientinnen mit Makrometastase der SLN mit ENI nachweisen. Im selben Patientinnen-Kollektiv hat sich demnach die im Median infiltrierte LK-Zahl allein durch die Anwesenheit einer ENI vervierfacht.

Bei ENI negativen Patientinnen war im Median keine einzige non-Sentinel Lymphkonten Infiltration nachweisbar gewesen. Dagegen ließen sich bei ENI positiven Patientinnen im Median zwei infiltrierte Non-Sentinel Lymphknoten nachweisen.

Gooch et al. haben untersucht, ob ENI-Positivität bei Patientinnen mit ACOSOG Z0011 Kriterien (cT1-2, cN0 mit 1 bis 2 positive LK) einen Prädiktor für eine ALND darstellen. In der Studie waren 778 Patientinnen ENI-negativ und 331 Patientinnen ENI-positiv gewesen. Die ENI-positiven Patientinnen wiesen bezüglich der Größe des ENI Ausmaßes in 180 Fällen ≤ 2mm und in 151 Fällen > 2mm auf. Es wurde die Wirkung der ENI-Größe (≤ 2 mm vs. > 2mm) ebenfalls untersucht. Dabei wurden bei 54,2% der ENI-positiven und nur bei 21,8% der ENI-negativen Patientinnen eine Non-SLN-Infiltration festgestellt. ENI steht also in deutlicher Korrelation mit Non-SLN-Metastasen ($p<0,0001$).

Vier oder mehr infiltrierte zusätzliche LK wurden in 20,5% der Fälle bei Patientinnen mit ENI im Vergleich zu 2,5% denjenigen ohne ENI ($p<0,0001$) nachgewiesen. Das Vorhandensein und das Ausmaß der ENI wurden entsprechend als starker Prädiktor für axilläre Tumorlasten festgestellt (Gooch, et al., 2014).

Choi et al. schilderten, dass von 208 Patientinnen insgesamt 149 Patientinnen (71,6%) keine ENI, 21 Patientinnen (10,1%) eine ENI ≤ 2 mm und 38 Patientinnen (18,3%) eine ENI > 2 mm aufwiesen.

Der Mittelwert der positiven Lymphknoten unterschied sich signifikant für die Gruppe ohne ENI (1,72) von der Gruppe mit ENI ≤ 2 mm (3,22); $p<0.001$, als auch von der Gruppe mit ENI > 2 mm (4,26); $p<0.001$.

Ähnliche Muster wurden bei den mittleren Non-Sentinel Lymphknotenmetastasen beobachtet. Im Durchschnitt waren 0,48 LK ohne ENI und 1,91 LK mit ENI ≤ 2 mm (p=0,02), sowie 2.95 mit ENI > 2 mm (p<0,001). Damit zeigt Choi et al ebenfalls die ENI als prädiktiven Faktor für Non-SLN LK Infiltration (Choi, et al., 2015).

Freedmann et al. haben eine Studie mit 284 Patientinnen mit T1 bis T2 Tumoren und positiven SLN durchgeführt. In ihrer Studie zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen ENI und Non-SLN-Infiltration. Bei 55% der ENI positiven Patientinnen zeigten sich Non-SLN-Metastasen, die bei nur 24% der ENI negativen Patientinnen festgestellt werden konnte (p<0,0001). Zusätzlich zeigte die Studie, dass bei ≥ 4 LK-Infiltration die Patientinnen in 33% der Fällen ENI-positiv und nur in 7% ENI-negativ sind (p<0,0001) (Freedman, et al., 2014).

Fujii et al. schilderten die ENI in ihrer Studie ebenfalls als sehr signifikanten Prädiktor für Non-SLN-Metastasen bei klinisch negativen Lymphknoten. Es wurde bei 46 SLN positiven Patientinnen eine ALND durchgeführt. Bei 11 Patientinnen (23,9%) wurde eine zusätzliche Metastasierung in Non-Sentinel-Lymphknoten festgestellt. In all diesen Fällen war die ENI bei der SLN nachweisbar gewesen.

Entsprechend wurde eine starke Signifikanz zwischen der ENI-Positivität in SLN und dem Vorliegen von Non-SLN-Metastasen (p<0,001) nachgewiesen (Fujii, et al., 2010).

Shigematsu et al. untersuchten 131 SLN positive Patientinnen, wobei in 46 Fällen (35%) eine ENI-Positivität festgestellt wurde. Von diesen ENI-positiven Patientinnen konnten wiederum 61% (28/46) mit Non-SLN-Metastasen nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu zeigten sich nur bei 28% (24/85) der ENI-negativen Gruppe Non-SLN-Metastasen (p<0,001). Die multivariante Analyse zeigte, dass das Vorkommen von ENI bei SLN einen signifikanten Prädiktor für Non-SLN-Metastasen darstellt. Hazard Ratio (HR) 3.2; 95% Konfidenzintervall (CI) 1,4-7,1; p=0,005 (Shigematsu, et al., 2015).

Noch einige weitere Studienergebnisse beschreiben die ENI als wichtigen Prädiktor für Non-SLN-Metastasen (Stitzenberg, et al., 2003) (van la Parra, et al., 2011) (Padmanabhan, et al., 2015) (Öz, et al., 2016) (Cerni 2011) (Dengel, et al., 2014).

Unsere eigenen Ergebnisse bestätigen die bereits bestehenden Studienergebnisse. Die Anwesenheit von ENI und Metastasen > 2 mm in den Sentinel-Lymphknoten

steht signifikant in Verbindung mit Non-SLN-Metastasen von klinisch nodal-negativen Brustkrebspatientinnen mit positiven Sentinellymphknoten. Bei ENI-positivem Status zeigte sich eine Erhöhung der Anzahl der betroffenen LK um den Faktor 2,51 (95% KI 2,23-2,83, p<0,0001). Somit stellte sich hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von ENI und der Anzahl der axillären Non-SLN-Metastasen heraus.

Der Lymphknotenstatus ist nach wie vor der wichtigste prognostische Faktor für die Erkrankung des Mammakarzinoms (Janni, et al., 2014) (http://www.ago-online.de, 2016) (Kuehn, 2011) (Kreienberg, et al., 2012) (Goldhirsch, et al., 2009) (Coates, et al., 2015).

Eine ALND stellt daher noch immer eine notwendige Methode dar, um eine risikoadaptierte, adjuvante Therapie zu planen, lokale Kontrolle zu sichern und regionäre Rezidive zu verhindern (http://www.ago-online.de, 2016).

Die adjuvante systemische Therapie wird heutzutage überwiegend auf Basis der Tumorbiologie entschieden. Für die Entscheidung zur adjuvanten Strahlentherapie der axillären Lymphabflusswege ist der Nodalstatus das entscheidende Kriterium (http://www.ago-online.de, 2016) (Kreienberg, et al., 2012).

Wenn wir in unserem Patientenkollektiv auf eine ALND verzichtet hätten, wäre bei 31,2% dieser Patientinnen der axilläre Tumor zurückgeblieben. Ein Drittel dieser Patientinnen wäre dementsprechend unterbehandelt geblieben.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine ALND notwendig ist, um ENI-positive Patientinnen mit SLN-Metastasen > 2 mm effizient behandeln zu können und einen Tumorrezidiv in der Axillar zu vermeiden.

Es sind weitere Studien und Untersuchungen notwendig, welche ENI-Positivität und die Größe der LK-Metastase berücksichtigen, um die Fragestellung zu klären, ob eine ALND in oben genannter Konstellation schlussendlich erforderlich ist.

4.5. Auswirkung der ENI auf DFS und OAS

Diese Studie betonte mehrmals die Relevanz von ENI als wichtigen unabhängigen prädiktiven Faktor für Aussagen zur Non-SLN-Metastase. Einige Studien wiederum untersuchten, ob auch ein Zusammenhang zwischen ENI und DFS [desease free survival (krankheitsfreies Überleben)] bzw. OAS [Overall Survival

(Gesamtüberleben)] besteht. Shigematsu et al. untersuchten diesen potentiellen Zusammenhang in einer Studie, in der sich zeigte, dass die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate bei der ENI-negativen Gruppe bei 89,9% lag, während das 5-Jahres-DFS auf der anderen Seite bei den ENI-Positiven nur bei 71,3% war. Im Log-Rank-Test ergab sich p=0,001, was für eine Signifikanz der ENI in Bezug auf DFS und OAS spricht. Die Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass die Anwesenheit von ENI bei SLN einen unabhängigen Prädiktor für DFS prognostiziert. (HR 4,5; 95% CI 1,8-11,7; p=0,002) (Shigematsu, et al., 2015).

Der Review von Nottegar et al. aus dem Jahre 2016 beinhaltet eine systematische Überprüfung der Bedeutung von ENI bei SLN positiven Brustkrebspatientinnen mithilfe einer Metaanalyse. Dabei wurden aus fünf geeigneten Studien (Choi, et al., 2015) (Eryilmaz, et al., 2011) (Fujii, et al., 2014) (Shigematsu, et al., 2015) (Verheuvel, et al., 2015) insgesamt 624 Patientinnen rekrutiert (163 ENI-positiv und 461 ENI-negativ). Die Autoren zeigen, dass die Anwesenheit von ENI in SLN insofern relevant ist, als dass das Risiko von sowohl der Mortalität (HR = 2,51; 95% CI: 1,66 - 3.79, p<0,0001, I^2 = 0%) als auch die Rezidivrate der Krankheit (HR = 2,07, 95% CI: 1,38 - 3.10, p<0,0001, I^2 = 0%) dadurch erhöht wird (Nottegar, et al., 2016).

Choi et al schilderten in ihrer 2014 veröffentlichten Studie einen Zusammenhang zwischen ENI-Positivität, axillärer Tumorlast, Rezidivwahrscheinlichkeit der Erkrankung, sowie gesamter Sterblichkeit (Choi, et al., 2014).

Hierzu im Wiederspruch stehend beinhaltet die nur ein Jahr später veröffentlichte Studie die Aussage, dass bei 208 Patientinnen kein Zusammenhang zwischen ENI-Positivität und rezidivfreiem Überleben (p=0,62) als auch dem Gesamtüberleben (p=0.07) festgellt wurde (Choi, et al., 2015). Hierbei ist zu beachten, dass die Rezidivrate ohne ENI 2,7% beträgt, im Vergleich zu einer Rezidivrate bei ENI < 2 mm von 4,8 % und einer Rezidivrate von 10,5 % der ENI > 2 mm.

Zudem zeigte sich im Bezug auf die Sterberate der Status ohne ENI 12,1%, bei ENI < 2 mm 19,1% und bei ENI > 2mm sogar 23,7%. Es bleibt daher notwendig, diesen Zusammenhang in weiteren Studien zu überprüfen.

In unserem Patientinnenkollektiv erlitten von den 219 ENI-negativen 34 (15,5%) Patientinnen innerhalb von 10 Jahren (30 davon innerhalb der ersten 5 Jahre) ein Rezidiv.

Dagegen sind von 105 ENI-positiven Patientinnen 26 (24,8%) innerhalb von 10 Jahren (davon 20 innerhalb der ersten 5 Jahre) erneut erkrankt.

In einer univarianten Kaplan-Meier Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied sowohl für 5 als auch für 10 Jahre rezidivfreies Überleben. Hierbei konnte bei ENI-negativen Patientinnen in 81,5% der Fälle und bei ENI-Positivität nur für 77,1% der Patientinnen das 5 Jahre rezidivfreie Überleben aufgezeichnet werden. Im Zeitraum von 10 Jahren verteilt sich das DFS auf 71,6% bei ENI-Negativität und 56,6% bei ENI-Positivität. Auch Log-Rank-Test zeigte einen Zusammenhang zwischen ENI und rezidivfreiem Überleben der p-Wert: (p=0,0297).

Weitergehend wurde eine multivariante Analyse mit Cox-Regressions-Test und Anpassung nach Alter, T-Stadium, N-Stadium, Grading, Menopausen-Status, ASA Klassifikation über 3, NYHA Klassifikation über 3 und Leitlinienverletzung durchgeführt. In Berücksichtigung aller Parameter ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das DFS bei ENI-Positivität. Chi-Quadrat-Tests ergaben hierbei eine Wahrscheinlichkeit von p=0,34.

Innerhalb von 10 Jahren verstarben 19 von 219 ENI-negativen Patientinnen und 24 der 105 ENI-positiven Patientinnen. Dies entspricht einer Gesamtmortalität von 8,7% in der Gruppe ohne ENI und 22,9% mit ENI. Des Weiteren wurde eine univariate Kaplan-Meier Analyse durchgeführt. Diese ergab einen signifikanten Unterschied, sowohl für 5 als auch für 10 Jahre Gesamtüberleben. Das 5-Jahres Gesamtüberleben betrug bei ENI-Negativität 92,9% versus 85,4% bei ENI-Positivität und bei 10 Jahren 86,3% versus 57%. Der Log-Rank-Test bestätigt eine hohe Korrelation von ENI-Status und Gesamtüberleben und ermittelt außerdem einen äußerst niedrigen p-Wert, der die hohe Signifikanz widerspiegelt p-Wert: (p<0,001).

Die multivariate Analyse mit identischer Anpassung der Parameter, wie bei der bereits geschilderten Untersuchung des rezidivfreien Überlebens, ergab keine Korrelation zwischen ENI und Gesamtüberleben (p=0,061).

Die Ergebnisse der univariaten Analyse zeigen also, dass zwischen ENI und Überleben ein signifikanter Zusammenhang besteht, während sich bei der multivariaten Analyse keine Signifikanz mehr nachweisen lässt.

Die zentrale Fragestellung, die sich hieraus ergibt, betrifft die Differenz der Ergebnisse der beiden Analyse-Methoden (univariat/mulitvariat). Weshalb die bei univariater Analyse erhaltenen Signifikanzen bei der multivariaten Methode nicht mehr nachgewiesen werden konnten, bleibt offen könnte allerdings an der Dominanz des Lymphknotenstatus liegen.

Die multivariate Analyse beinhaltet den hoch relevanten Lymphknotenstatus als einen der Parameter. Wie in der Literatur beschrieben (Gooch, et al., 2014) (Cserni, 2001) (Fujii, et al., 2010) (Stitzenberg, et al., 2003) (van la Parra, et al., 2011) (Padmanabhan, et al., 2015) (Öz, et al., 2016) (Meretoja, et al., 2013) als auch in dieser Studie belegt, ist ENI aber ein unabhängiger Prädiktor des weiteren Non-SLN Befalls. ENI-positive Patientinnen wiesen deutlich mehr befallene Lymphknoten als ENI-negative auf.

Da der Lymphknotenstatus die Prognose aber an sich schon stark beeinflusst, geraten andere Parameter wie der ENI-Statuts in der multivariaten Analyse in den Hintergrund und können in ihren Auswirkungen nicht mehr für eine Prognose analysiert werden. In anderen Worten werden deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf durch die Auswirkungen des Lymphknotenstatus überdeckt.

Um diesen Aspekt zu untersuchen, müsste die multivariate Methode ohne den N-Status als einer der Parameter durchgeführt und erneut auf Signifikanz überprüft werden.

4.6. Wirkung der adjuvanten Therapie

Giuliano et al. haben in ihrer randomisierten Z0011 Studie gezeigt, dass bei T1 bis T2, cN0 Patientinnen mit ein bis zwei befallenen LK und BET mit tangentialer Bestrahlung und systemischer adjuvanter Therapie eine ALND keine Überlebensvorteile und keine lokoregionäre Rezidivkontrolle in Vergleich zum Verzicht auf eine Axilladissektion bringt (Giuliano, et al., 2011).

Die Studie von Schlembach et al. von 2001 zeigte, dass bei einem Bestrahlungsfeld der Brust nach einer BET bei 95% der Fälle axilläre Lymphknoten-Level I und bei 43% der Fälle sowohl Level I als auch Level II ungeplant mitbehandelt wurden (Schlembach, et al., 2001). Eine weitere Arbeit zu dieser Thematik von Reznik et.al. beinhaltete weitergehend die Untersuchung der Auswirkungen mit den Standards der tangentialen Bestrahlungsfelder der Brust auf die Lymphabflusswege. Dabei traf eine vorgeschriebene therapeutische Dosis 66% der Level I Axilla, 44% der Level II und 31% der Level III. Wenn die hohen tangentialen Bestrahlungsfelder verwendet werden, erhöht sich die verschriebene axilläre Abdeckungsdosis auf 86% in Level I, 71% Level II, 73% Level III (Reznik, et al., 2005).

Van Wely et al. zeigten in einer systematischen Bewertung von insgesamt 45 Studien, dass die Bestrahlung der Brust die regionäre Rezidivrate nach alleiniger SLNB bei Sentinel-negativen Patientinnen deutlich reduziert hat (van Wely, et al., 2011). Es kristallisierte sich also ein sehr signifikanter Einfluss der Bestrahlung der Brust auf die axillare Rezidivrate heraus.

Whelan et al. untersuchten in einer prospektiv randomisierten Studie die Wirkung der zusätzlichen Bestrahlung der Lymphabflusswege (im Gegensatz zur regulären Brustbestrahlung) auf rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben. Durch die zusätzliche Bestrahlung im Bereich der Lymphabflusswege konnte im Hinblick auf rezidiv- und fernmetastasenfreies Überleben eine signifikant bessere Prognose erreicht werden, während ein nur grenzwertig besseres Gesamtüberleben festgestellt werden konnte (Whelan, et al., 2015).

Die Wirkung der Strahlentherapie auf ein lokal-regionales Rezidiv-Risiko bei klinisch T3N0 Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie und Mastektomie im Gegensatz zur Behandlung ohne Strahlentherapie wurde von Nager et al. untersucht. Die lokale 5 Jahre Rezidivrate betrug bei bestrahlten Patientinnen 4% (95% CI, 1% -9%) bzw. 24% (95% CI, 10% -39%) ohne Radiotherapie. Diese Studie bestätigte, dass die Radiotherapie das Rezidiv-Risiko nach einer Mastektomie signifikant reduziert ($p<0,001$) (Nagar, et al., 2011).

Wöckel et al. haben in ihrer Studie untersucht, ob die Radiotherapie eine unvollständige Tumorresektion (R1) kompensieren könnte. Diese zeigte, dass die

R1 resezierten Patientinnen trotz Radiotherapie eine signifikant schlechtere DFS ($p<0,001$) und OAS ($p<0,001$) haben (Wöckel, et al., 2014).

Eine randomisierte Studie von Louis-Sylvestre et al. untersuchte weiterführend die Radiotherapie im Gegensatz zur axillären Lymphonodektomie bei einem frühen Brustkrebs < 3 cm mit klinisch unbeteiligten Lymphknoten. Nach einer Beobachtungszeit von 15 Jahren zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der axillären Strahlentherapie und der Axilladissektion. Sie fanden in der ALND-Gruppe allerdings eine bessere lokale Rezidivkontrolle (1% v 3%; $p=0.04$) (Louis-Sylvestre, et al., 2004).

In einer 2009 veröffentlichten, großen retrospektiven Studie untersuchten Tjan-Heijnen et al. die Wirkung von isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen auf das rezidivfreie 5-Jahres Überleben. Die Daten aller zwischen 1997 und 2005 in den Niederlanden an Mammakarzinom operierten Patientinnen, welche in den SLN isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen aufwiesen, wurden für diese Studie mehrfach ausgewertet.

Patientinnen mit folgenden günstigen Primärtumorcharakteristika wurden hierfür ausgewählt: vom Grading unabhängig mit primärer Tumorgröße ≤ 1 cm, oder einer Tumorgröße von 1-3 cm mit einem histologischen Grad I bis II. Diese Patientinnen erhielten keine adjuvante systemische Therapie, da nach den 2002 geltenden niederländischen Richtlinien keine Indikation für eine adjuvante systemische Therapie vorlag.

Die Patientinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe I (n=856) bestand aus Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, die nicht mit einer adjuvanten systemischen Therapie behandelt wurden. Gruppe II (n=856) bestand aus Patienten mit isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen, welche ebenfalls keine systemische Therapie erhalten hatten. Gruppe III (n=995) bestand aus Patienten mit isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen, die mit einer adjuvanten systemischen Therapie (hormonellen oder Chemotherapie) behandelt wurden.

Mit einer gleichermaßen negativen Auswirkung von isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen, konnte bei einem Vergleich der Gruppe I mit der Gruppe II bezüglich dem 5-Jahre rezidivfreien Überleben in der Gruppe II (76,5%) ein deutlich

schlechteres Ergebnis ermittelt werden als in der Gruppe I (85,7%); p<0,001. Auch nach einer multivariaten Korrektur mit Parametern wie der Tumorgröße oder des Tumor-Grads war das Risiko des Tumorrezidivs in der Gruppe II im Vergleich zu der Gruppe I nach wie vor höher. (Hazard-Ratio 1,51, 95% CI 1,20-1,90).

Außerdem verglich man die Gruppen II und III, um die Wirkung der systemischen Therapie zu beurteilen. Das krankheitsfreie 5-Jahre Überleben der Gruppe II fiel dabei im Vergleich (76,5% vs. 86,2%; p<0,001) deutlich schlechter aus. Daraus lässt sich eine hohe Relevanz der systemischen Therapie für Patientinnen mit isolierten Tumorzellen, sowie für Patientinnen mit Mikrometastasen ableiten. Auch nach der Korrektur von Störfaktoren bezüglich der Tumorgröße, dem Tumorgrading und der axillären Behandlung blieb die krankheitsfreie Überlebenschance in der Gruppe III signifikant höher als in der Gruppe II (Hazard-Ratio 0,57, 95% CI 0,45-0,73).

Die krankheitsfreie Überlebenschance war hierbei sowohl für die Patientinnen mit isolierten Tumorzellen als auch für die Patientinnen mit Mikrometastasen auf vergleichbarem Niveau. Somit zeigte sich, dass sogar bei einem minimalen Lymphknotenbefall eine adjuvante systemische Therapie (adjuvante Hormon- und Chemotherapie) erforderlich ist. Wenn die Patientinnen keine adjuvante systemische Therapie der Axilla erhalten, wird das rezidivfreie Überleben bei 5-jähriger Betrachtung um 10% reduziert (Tjan-Heijnen, et al., 2009).

Weitere Studien haben die oben genannten Auswirkungen der systemischen Therapie auf die Lymphabflusswege ebenfalls belegt. Untch et al. haben beispielsweise in ihrer randomisierten Studie eine Konversion der positiven axillären LK auf negative LK unter neoadjuvanter Chemotherapie von 39 Prozent, Hennessy et al. eine Konversion von 22 Prozent und Kuerer et al. eine Konversion von 23 Prozent nachgewiesen (Kuerer, et al., 1999) (Untch, et al., 2011) (Hennessy, et al., 2005).

Somit kann definitiv ein positiver Effekt der Radiotherapie als auch der Systemtherapie auf die Behandlung der Lymphabflusswege nachgewiesen werden, was sich entsprechend positiv auf das rezidivfreie- und das gesamte Überleben auswirkt. Die hier ausgearbeitete Studie zeigte außerdem bei ENI-Positivität eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für weitere Lymphknoteninfiltration der Axilla.

Wenn weitergehend auf eine axilläre Lymphonodektomie bei ENI-positiven Patientinnen verzichtet wird, erhöht sich die Tendenz zum Verbleiben eines Tumorrests in der Axilla. Ob die systemische Therapie (Radio-Chemotherapie) die in der Axilla zurück gebliebenen Tumorreste so effektiv behandeln kann, wie die chirurgische Entfernung des Tumors, ist nach wie vor ungewiss. Diese Unklarheit soll durch zukünftige klinische Studien validiert werden.

In Betrachtung aller Ergebnisse kristallisierte sich ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen ENI, Tumorgröße, Anzahl der betroffenen Lymphknoten, Lymphangiosis carcinomatosa der Lymphknoten, Größe der Metastasen in den Lymphknoten und Non-Sentinel-Lymphknoten-Metastasen heraus.

Es ließ sich außerdem ein signifikantes Verhältnis zwischen der Anwesenheit von ENI, dem lobulären Karzinom und der Infiltration von Non-Sentinel Lymphknoten nachweisen.

In Bezug auf das DFS und OAS ergab bei univariaten Analysen mit ENI ein signifikanter Zusammenhang, aber bei multivariaten Analyse nicht mehr.

Ursache dafür ist vermutlich der Lymphknotenstatus, welcher die Prognose an sich schon stark beeinflusst, aber in der multivariaten Analyse trotzdem als Parameter beachtet wurde.

Dadurch treten andere Parameter wie der ENI-Status bei dieser Form der Analyse in den Hintergrund und können in ihren Auswirkungen nicht mehr für eine Prognose analysiert werden. In anderen Worten werden deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf durch die Auswirkungen des Lymphknotenstatus überdeckt.

4.7. Ausblick

Die extranoduläre Infiltration (ENI) ist ein wichtiger prädiktiver Faktor für einen etwaigen weiteren Non-Sentinel Lymphknotenbefall. Darüber hinaus ist sie ein wichtiger Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben und sogar das Gesamtüberleben. Ob dies auf ein aggressiveres Tumorwachstum hindeutet oder durch in der Axilla zurückgebliebene Tumorzellen bedingt ist, müssen weitere Studien untersuchen.

ENI kann mit H&E (Hämatoxylin-Eosin) Färbung beurteilt werden. Es ist eine kostengünstige Untersuchung und benötigt keinen weiteren technischen Aufwand.

Wir halten eine standardisierte ENI-Definition für notwendig. Bei allen Mammakarzinomen sollten die Lymphknoten nach ENI untersucht werden und die Ergebnisse im Befund festgehalten werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist die weltweit häufigste Krebserkrankung der Frau, welche nach wie vor, trotz modernster Therapie, häufig zum Tode führt. Bis zur 2011 veröffentlichten Z0011-Studie war die Axilladissektion Goldstandard bei befallenem Sentinel-Node. Bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligen Lymphknoten eines primär kleiner als 5 cm großen Tumors konnte hier allerdings kein Prognosevorteil einer Axilladissektion gezeigt werden. Es ist daher notwendig, die Patientinnen zu identifizieren, die von einer weiteren axillären Dissektion profitieren. In dieser Studie wurde untersucht, ob die extranoduläre Infiltration (ENI) der Lymphknoten ein unabhängiger prädiktiver Faktor für (weitere) Non-Sentinel-Lymphknoten-Metastasen ist. Zudem wurde das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben in Bezug auf ENI-Positivität verglichen. Anschließend wurde die Wirkung der Tumorhistologie auf weitere befallenen Lymphknoten untersucht.

Hierfür wurden im Zeitraum von 1998 bis 2008 324 Patientinnen aus dem Datenkollektiv der BRENDA (Breast Cancer Care Under Evidence Based Guidelines) Datenbank nach spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen ENI und der Tumorgröße, Anzahl der betroffenen Lymphknoten, Lymphangiosis carcinomatosa und Größe der Lymphknotenmetastasen. Zudem zeigte sich bei ENI-Positivität eine signifikant erhöhte Anzahl an Non-Sentinel-Lymphknoten-Metastasen.

Es ließ sich außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von ENI und der lobulären Tumorhistologie nachweisen.

Bei univariater Analyse korrelierte ENI mit dem rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben, was sich in multivariater Analyse allerdings nicht bestätigte. Zusammenfassend zeigte sich, dass die extranoduläre Infiltration ein wichtiger unabhängiger Prädiktor für einen weiteren Non-Sentinel Lymphknotenbefall, sowie ein indirekter Prädiktor des tumorfreien Überlebens ist. Unsere Studie zeigt, dass bei ENI-Positivität für die Patientinnen, die den Kriterien der Z0011-Studie entsprechen, eine axilläre Lymphadenektomie notwendig sein kann und weitere Studien bezüglich dieses Prädiktors für eine adäquate Tumortherapie notwendig sind.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J: Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. AJR Am J Roentgenol. 186: 1342-1348 (2006)
2. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Stewart J Anderson SJ, Brown AM, Skelly JM, Harlow SP, Weaver DL, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N, and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP): Morbidity Results from the NSABP B-32 Trial Comparing Sentinel Lymph Node Dissection versus Axillary Dissection. J Surg Oncol. 102: 111–118 (2010)
3. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M: Multicentre study of detection and falsenegative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. Br J Surg. 88: 1644–1648 (2001)
4. Bucci JA, Kennedy CW, Burn J, Gillett DJ, Carmalt HL, Donnellan MJ, Joseph MG, Pendlebury SC: Implications of extranodal spread in node positive breast cancer: a review of survival and local recurrence. Breast.10: 213-219 (2001)
5. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E: Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 172: 325-330 (1999)
6. Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma Cancer 39: 456-466 (1977)
7. Choi AH, Surrusco M, Rodriguez S, Bahjri K, Solomon N, Garberoglio C, Lum S, Senthil M: Extranodal extension on sentinel lymph node dissection: why should we treat it differently? Am Surg. 80: 932-935 (2014)
8. Choi AH, Blount S, Perez MN, Chavez de Paz CE, Rodriguez SA, Surrusco M, Garberoglio CA, Lum SS, Senthil M: Size of Extranodal Extension on Sentinel Lymph Node Dissection in the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Era. JAMA Surg. 150: 1141-1148 (2015)
9. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members: Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 26: 1533-1546 (2015)

10. Cserni G: Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. Eur J Surg Oncol. 27: 532-538 (2001)
11. Cserni G, Decker T: Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom Pathologische Untersuchung und Interpretation. Der Pathologe. Springer Medizin Verlag. 30: 156–162 (2009)
12. Dengel LT, Van Zee KJ, King TA, Stempel M, Cody HS, El-Tamer M, Gemignani ML, Sclafani LM, Sacchini VS, Heerdt AS, Plitas G, Junqueira M, Capko D, Patil S, Morrow M: Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. 21: 22-27 (2014)
13. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S: Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 14: 500-515 (2013)
14. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 19: 403-410 (1991)
15. Eryilmaz MA, Muslumanoglu M, Ozmen V, Igci A, Koc M: Breast conserving surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. J BUON. 16: 450-453 (2011)
16. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 49: 1374–1403 (2013)
17. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, Hanson WF, Wong A: Findings from NASBP Protocol No. B-04 – comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. Cancer 46: 1–13 (1980)
18. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margolese R, Foster R: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med. 312: 674-681 (1985)
19. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y, Glass A, Shibata H, Lerner H, Terz J,

Sidorovich L: Eight years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. New Engl J Med. 320: 822-828 (1989)

20. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 333: 1456-1461 (1995)
21. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE: Postoperative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 95: 279–293 (2006)
22. Freedman GM, Fowble BL, Li T, Hwang ES, Schechter N, Devarajan K, Anderson PR, Sigurdson ER, Goldstein LJ, Bleicher RJ: Risk of positive nonsentinel nodes in women with 1-2 positive sentinel nodes related to age and molecular subtype approximated by receptor status. Breast J. 20: 358-363 (2014)
23. Fujii T, Yanagita Y, Fujisawa T, Hirakata T, Iijima M, Kuwano H: Implication of extracapsular invasion of sentinel lymph nodes in breast cancer: prediction of nonsentinel lymph node metastasis. World J Surg. 34: 544-548 (2010)
24. Fujii T, Yajima R, Yamaguchi S, Yanagita Y, Fujisawa T, Hirakata T, Tsutsumi S, Asao T, Iijima M, Kuwano H: Extracapsular invasion of sentinel lymph nodes is not associated with disease recurrence in breast cancer. Int Surg. 99: 305-308 (2014)
25. Fujii T, Yajima R, Tatsuki H, Kuwano H: Prediction of Extracapsular Invasion at Metastatic Sentinel Nodes and Non-sentinel Lymph Nodal Metastases by FDG-PET in Cases with Breast Cancer. Anticancer Res. 36: 1785-1789 (2016)
26. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01

investigators: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 14: 297-305 (2013)

27. Gartlehner G, Chapman A, Kaminski-Hartenthaler A, Strobelberger M, Kerschner B, Thaler K, Griebler U, Glechner A: Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladissektion bei Sentinel-posivitivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit. S. 1-33 (2011) http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/032_D_Krebsgesellschaft/032-045OL_e1_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf
28. Gatzemeier W, Mann GB: Which sentinel lymph-node (SLN) positive breast cancer patient needs an axillary lymph-node dissection (ALND)--ACOSOG Z0011 results and beyond. Breast. 22: 211-216 (2013)
29. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 220: 391-398 (1994)
30. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann Surg, 222: 394-399 (1995)
31. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR: Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. J Clin Oncol 18: 2553–2559 (2000)
32. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M: Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. JAMA 305: 569-575 (2011)
33. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ: Progress and promise highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol. 18: 1133–1144 (2007)
34. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members: Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol. 20: 1319-1329 (2009)

35. Gooch J, King TA, Eaton A, Dengel L, Stempel M, Corben AD, Morrow M: The extent of extracapsular extension may influence the need for axillary lymph node dissection in patients with T1-T2 breast cancer. Ann Surg Oncol. 21: 2897-2903 (2014)

36. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group: Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Eur J Cancer. 40: 1731–1737 (2004)

37. Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, Wallwiener D, Hahn M: Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. BMC Cancer. 13: 328 (2013)

38. Halsted WS: The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. Ann Surg., 46(1): 1-19 (1907)

39. Hartmann A, Strehl J, Wachter D, Polifka I: Mammakarzinom. Aktueller Stand der Mammapathologie. ÄP Gynäkologie 3: 18-24 (2014)

40. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, Kau SW, Fornage B, Sahin A, Broglio K, Singletary SE, Valero V: Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. J Clin Oncol. 23: 9304-9311 (2005)

41. Hoffritz J: http://www.zeit.de/2011/10/Historie-Krebs

42. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, Lorca FP, Jacquemier J, Bardou VJ; Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer: Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol. 24: 1814-1822 (2006)

43. http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/ (2016)

44. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.V4F1YjUsDIV am 10.07.2016

45. http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/frauenheilkunde-und-geburtshilfe/home/forschung-an-der-frauenklinik/versorgungsforschung.html 25.07.2016
46. https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system am 09.07.2016
47. https://www.kenhub.com/de/atlas/arteria-thoracica-interna-3 am 10.12.2016
48. http://www.medical-pictures.de/data/picture/thumbnail/2508.jpg, 10.12.2016
49. Janni W, Kühn T, Schwentner L, Kreienberg R, Fehm T, Wöckel A: Sentinel-Node-Biopsie und Axilladissektion beim Mammakarzinom Evidenz und ihre Grenzen. Deutsches Ärzteblatt 111: 244-249 (2014)
50. Jukermann H, Golatta M, Harcos A, Heil J: Sonographie der Lymphabflusswege in: Sohn C. und Holzgreve W. (Hrsg) Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe 3. Aufl. Thieme Stuttgart New York, S. 745-749 (2012)
51. Katz A, Niemierko A, Gage I, Evans S, Shaffer M, Smith FP, Taghian A, Magnant C: Factors associated with involvement of four or more axillary nodes for sentinel lymph node-positive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 65: 40-44 (2006)
52. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer.106: 4-16 (2006)
53. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 2: 335-339 (1993)
54. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer a multicenter validation study. N Engl J Med. 339: 941–946 (1998)
55. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N: Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol. 8: 881-888 (2007)

56. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HMC, Wolmark N: Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 11: 927–933 (2010)
57. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, S. 18-25 (2015)
58. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, S. 74-77 (2015)
59. Kreienberg R, Volm T, Beck T: Operative Therapie. In Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Moebus V, Alt D: (Hrsg.) Management des Mammakarzinoms, 2. Aufl, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 183-191 (2002)
60. Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs _Mammakarzinom _Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf
61. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R: Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients-clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. Breast Cancer Res Treat, 64: 275-286 (2000)
62. Kuehn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U, Munz DL, Ostertag H, Sautter-Bihl ML, Schirrmeister H, Tulusan AH, Untch M, Winzer KJ, Wittekind C: Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. Geburtsh Frauenheilk, 63: 835-840 (2003)
63. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeister H, Strueber R, Koretz K, Kreienberg R; German multi-institutional trial.: Sentinel Node Biopsy is a reliable method for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multiinstitutional trial. Eur J Surg Oncol 30: 252–259 (2004)

64. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D: Consensus Committee of the German Society of Senology. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Cancer. 103: 451-461 (2005)
65. Kuehn T: Mammakarzinom. Stellenwert des axillaren Stagings. Der Gynäkologe. 44: 999–1004 (2011)
66. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, Ross MI, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE: Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 230: 72-78 (1999)
67. Lacour J, Le M, Rumeau C, Bucalossi P, Caceres E, Koszarowski T, Jacobelli G, Veronesi U: International therapeutic trial comparing the value of radical mastectomy (Halsted) and extended mastectomy (Halsted plus internal mammary node dissection) in the treatment of breast cancer. 5-year results. Chirurgie 102: 638–649 (1976)
68. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ: WHO (World Health Organization) Classification of Tumours of the Breast, 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Lyon. (2012)
69. Lebeau A, Kreipe H, Dietel M, Schlake W, Kreienberg R: Mammakarzinom: aktuelle Empfehlungen für Pathologen auf Basis der S3 Leitlinie. Der Pathologe Springer-Verlag Berlin Heidelberg 34: 293–304 (2013)
70. Lippert H. Brustdrüse in: Lippert H. Lehrbuch Anatomie, 5 Aufl, Urban&Fischer München Jena, S. 68-71 (2000)
71. Lippert H. Brustdrüse in: Lippert H. Lehrbuch Anatomie, 5 Aufl, Urban&Fischer München Jena, S. 147-155 (2000)
72. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, Fourquet A: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol. 22: 97-101 (2004)

73. Luchini C, Veronese N, Pea A, Sergi G, Manzato E, Nottegar A, Solmi M, Capelli P, Scarpa A: Extranodal extension in N1-adenocarcinoma of the pancreas and papilla of Vater: a systematic review and meta-analysis of its prognostic significance. Eur J Gastroenterol Hepatol. 28: 205-209 (2016)

74. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ. Cochran AJ, Cody HS, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 23: 7703-7720 (2005)

75. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 98: 599-609 (2006)

76. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Edwards MJ: Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. Ann Surg. 231: 724-731 (2000)

77. Meretoja TJ, Audisio RA, Heikkilä PS, Bori R, Sejben I, Regitnig P, Luschin-Ebengreuth G, Zgajnar J, Perhavec A, Gazic B, Lázár G, Takács T, Kővári B, Saidan ZA, Nadeem RM, Castellano I, Sapino A, Bianchi S, Vezzosi V, Barranger E, Lousquy R, Arisio R, Foschini MP, Imoto S, Kamma H, Tvedskov TF, Jensen MB, Cserni G, Leidenius MH: International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases. Breast Cancer Res Treat. 138: 817–827 (2013)

78. Michael M, Garzoli E, Reiner CS: Mammography, sonography and MRI for detection and characterization of invasive lobular carcinoma of the breast. Breast Dis. 30: 21-30 (2009)

79. Morrow M, Giuliano AE: To Cut Is to Cure: Can We Really Apply Z11 in Practice? Ann Surg Oncol 18: 2413-2415 (2011)

80. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 127: 392-399 (1992)

81. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Tereffe W, Woodward WA, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Buchholz TA, Yu TK: Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 81: 782-787 (2011)

82. Nottegar A, Veronese N, Senthil M, Roumen RM, Stubbs B, Choi AH, Verheuvel NC, Solmi M, Pea A, Capelli P, Fassan M, Sergi G, Manzato E, Maruzzo M, Bagante F, Koç M, Eryilmaz MA, Bria E, Carbognin L, Bonetti F, Barbareschi M, Luchini C: Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 42: 919-925 (2016)

83. Öz B, Akcan A, Doğan S, Abdulrezzak Ü, Aslan D, Sözüer E, Emek E, Akyüz M, Elmalı F, Ok E: Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with one or two positive sentinel lymph nodes. Asian J Surg. pii: 1015-9584(16)30181-6 (2016)

84. Padmanabhan N, Ayub MF, Hussain K, Kurien A, Radhakrishna S: Factors Influencing Non-sentinel Node Involvement in Sentinel Node Positive Patients and Validation of MSKCC Nomogram in Indian Breast Cancer Population. . Indian J Surg Oncol. 6: 337-345 (2015)

85. Patey DH: A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated upon between 1930–1943.Brit J Cancer 21: 260-269 (1967)

86. Pfisterer J, Ludwig M, Vollersen E: Mammakarzinom. in: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider KTM, Weiss JM (Hrsg) Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 265-290 (2007)

87. Pritt B, Ashikaga T, Oppenheimer RG, Weaver DL: Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and pathology tumor size measurements. Mod Pathol. 17: 905–910 (2004)
88. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ: Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 61: 163-168 (2005)
89. Riede UN, Schaefer HE: Lymphknoten, in: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie 4 Aufl, Thieme Stuttgart New York, S. 565-584 (1999)
90. Rody A, Solbach C, Kaufmann M: Sentinel Lymph Node beim Mammakarzinom. Chirurg 75: 767-773 (2004)
91. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Brower S: Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Am J Surg. 183: 213-217 (2002)
92. Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, Kirsner SM, Salas GJ, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hunt KK: Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 51: 671-678 (2001)
93. Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A: Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. J Surg Oncol. 93: 109-119 (2006)
94. Shigematsu H, Taguchi K, Koui H, Ohno S: Clinical Significance of Extracapsular Invasion at Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Involvement. Ann Surg Oncol. 22: 2365-2371 (2015)
95. Sinn HP, Kreipe H: A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition Breast Care (Basel). 8: 149–154 (2013)
96. Stein RG, Wollschläger D, Kreienberg R, Janni W, Wischnewsky M, Diessner J, Stüber T, Bartmann C, Krockenberger M, Wischhusen J, Wöckel A, Blettner M, Schwentner L, BRENDA Study Group: The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography - a

retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients. BMC Cancer. 16: 459 (2016)

97. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-DeMore N, Kim HJ, Sansbury L, Ollila DW: Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. Ann Surg. 237: 607-613 (2003)

98. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R: Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. Ann Surg. 233: 51-59 (2001)

99. Tjan-Heijnen VC, de Boer M: Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study. Discov Med. 8: 137-139 (2009)

100. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE: Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. Ann Surg. 226: 271–278 (1997)

101. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, Giuliano AE: Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node.Cancer. 89: 574-581 (2000)

102. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O, Müller V, du Bois A, Kühn T, Stickeler E, Harbeck N, Höss C, Kahlert S, Beck T, Fett W, Mehta KM, von Minckwitz G, Loibl S: Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 29: 3351-3357 (2011)

103. van la Parra RF, Peer PG, Ernst MF, Bosscha K: Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. Eur J Surg Oncol. 37: 290–299 (2011)

104. van la Parra RF, Peer PG, de Roos WK, Ernst MF, de Wilt JH, Bosscha K: A simple risk score to predict the presence of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node. World J Surg. 38: 1070-1076 (2014)

105. van Wely BJ, Smidt ML, de Kievit IM, Wauters CA, Strobbe LJ: False-negative sentinel lymph node biopsy. Br J Surg. 95: 1352-1355 (2008)

106. van Wely BJ, Teerenstra S, Schinagl DA, Aufenacker TJ, de Wilt JH, Strobbe LJ: Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. Br J Surg. 98: 326-333 (2011)

107. Verheuvel NC, van den Hoven I, Ooms HW, Voogd AC, Roumen RM: The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era. Ann Surg Oncol. 22: 409-415 (2015)

108. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Sacchini V, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R: Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: Long term results. Europ J Cancer Clin Oncol 22: 1085-1089 (1986)

109. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 349: 546-553 (2003)

110. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Manfredi G, Fernández JR: Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. Lancet Oncol. 7: 983-990 (2006)

111. Wang M, Klevebring D, Lindberg J, Czene K, Grönberg H, Rantalainen M: Determining breast cancer histological grade from RNA-sequencing data. Breast Cancer Res. 18: 48 (2016)

112. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators: Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 373: 307-316 (2015)

113. Wilmanns JC: [Surgical treatment of breast carcinoma since Hippocrates of Cos]. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 35: 103-111 (1995)

114. Wittekind C, Riede UN: Brustdrüse. in: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie 4 Aufl, Thieme Stuttgart New York, S. 950-960 (1999)

115. Wöckel A, Varga D, Atassi Z, Kurzeder C, Wolters R, Wischnewsky M, Wulff C, Kreienberg R: Impact of guideline conformity on breast cancer therapy: results of a 13-year retrospective cohort study. Onkologie 33: 21-28 (2010)

116. Wöckel A, Wolters R, Wiegel T, Novopashenny I, Janni W, Kreienberg R, Wischnewsky M, Schwentner L; BRENDA study group: The impact of adjuvant radiotherapy on the survival of primary breast cancer patients: a retrospective multicenter cohort study of 8935 subjects. Ann Oncol. 25: 628-632 (2014)

117. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, Maravegias K, Capitanio G, Nitti D, Lise M: Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. Eur J Surg Oncol. 31: 715-720 (2005)

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (Krebs in Deutschland, 2015) 1

Abbildung 2 Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle an Brustkrebs, Deutschland 1999 – 2012 (Krebs in Deutschland, 2015) 2

Abbildung 3 Schematische Darstellung der Anatomie der weiblichen Brust im Sagittalschnitt mit Darstellung der Drüsengänge und Drüsenläppchen (https://www.kenhub.com, 2016). Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub. 5

Abbildung 4 Pathologische Darstellung eines normalen Mamma Abschnitts. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing. 6

Abbildung 5 Mikroskopische Darstellung eines NST Mammakarzinoms (früher: invasiv duktales Karzinom). Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing. 6

Abbildung 6 Schematische Darstellung des NST Mammatumors (früher: duktales Karzinom) (https://www.kenhub.com). Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub. 6

Abbildung 7 Schematische Darstellung des lobulären Mammatumors (https://www.kenhub.com). Orginalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub. 7

Abbildung 8 Mikroskopische Darstellung des lobulären Mammakarzinoms. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing. 7

Abbildung 9 Schematische Darsellung der Anatomie des Lymphknotens (http://www.medical-pictures.de, 2016). Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von Medical pictures. 8

Abbildung 10 Mikroskopischer Schnitt eines unauffälligen axillären Lymphknotens. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing. 8

Abbildung 11 Sonographische Darstellung eines unauffälligen Lymphknotens in der linken Axilla 9

Abbildung 12 Sonographische Darstellung eines auf Infiltration suspekten Lymphknotens in der linken Axilla 9

Abbildung 13 Schematische Darstellung der Anatomie der Brustlymphabflusswege (https://www.kenhub.com, 2016), Originalbild wurde abgedruckt und modifiziert mit Genehmigung von kenhub. 10

Abbildung 14 Sonographisch gesteuerte, stanzbioptische Abklärung eines sonographisch auffälligen axillären Lymphknotens in der linken Axilla 11

Abbildung 15 Mikroskopische Darstellung einer extranodalen Infiltration des axillären Lymphknotens. Mit herzlichem Dank für die Bereitstellung des histologischen Schnittbildes an Frau Dr. Beitinger, Pathologie, Klinikum Schwabing. 19

Abbildung 16 Altersverteilung der betroffenen Patientinnen (<40, 40-49, 50-59, 60-69, ≥70) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)..... 30
Abbildung 17 Verteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus (prä- vs. postmenopausal) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)..... 31
Abbildung 18 ASA Verteilung der Patientinnen (ASA 1-2 vs. ASA ≥ 3) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 32
Abbildung 19 Verteilung der Patientinnen nach NYHA (NYHA 1-2 vs. NYHA≥3) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 33
Abbildung 20 Verteilung nach Tumorgröße (T1, T2, T3, T4) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 34
Abbildung 21 Tumorverteilung nach Grading (G1, G2, G3) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 35
Abbildung 22 Hormonrezeptorstatus-Verteilung der Patientinnen (HR negativ, HR mäßig positiv, HR stark positiv) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 36
Abbildung 23 Verteilung der Patientinnen nach Her2neu-Status (Her2neu negativ vs. positiv) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)..... 37
Abbildung 24 Verteilung der Patientinnen nach histologischem Tumortyp (Duktal (NST), Lobulär, Sonstiges) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 38
Abbildung 25 Verteilung der Patientinnen nach Tumorzentrizität (uni- vs. multizentrisch) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 39
Abbildung 26 Verteilung der Patientinnen nach Fokuszahl des Tumors (uni- vs. multifokal) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)..... 40
Abbildung 27 Nodalstatus Verteilung (1 LN mikro (≤2mm), 1 LN makro(>2mm), 2 LN, ≥ 3 LN) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)..... 41
Abbildung 28 Verteilung nach Lymphangiosis carzinomatosa in den Lymphkonten (L1 negativ vs. positiv) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 42
Abbildung 29 Median entnommene Lymphknoten (LK) und Sentinellymphknoten (SLN) Anzahl stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie)..... 43
Abbildung 30 Verteilung nach im Median befallener Lymphknotenzahl (befallene Lymphknoten (LK), befallene Sentinellymphknoten (SLN), befallene Non-SLN, befallene LK bei Mikrometastasen (LK-Infiltration ≤2mm), befallene LK bei Makrometastasen (LK-Infiltration >2mm), befallene SLN bei Mikrometastasen (LK-Infiltration ≤2mm), befallene SLN bei Makrometastasen (LK-Infiltration >2 mm) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 45

Abbildung 31 Verteilung der Sentinellymphknoten (SLN)-Infiltration nach histologischem Tumortyp (Duktal (NST), Lobulär, Sonstiges) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 46

Abbildung 32 Median befallener Lymphknotenzahl nach Tumortyp (Duktal (NST), Lobulär, Sonstiges) stratifiziert nach extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI negativ vs. positiv) (BRENDA-Studie) 47

Abbildung 33 Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI) Positivität bzw. Negativität (BRENDA-Studie) 48

Abbildung 34 Auswirkung der extranodulären Infiltration der Lymphknoten (ENI) über 5 und 10 Jahre in Bezug auf das rezidivfreie Überleben (RFL) in Prozent (BRENDA-Studie) 49

Abbildung 35 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von extranodulärer Infiltration der Lymphknoten (ENI) Positivität bzw. Negativität (BRENDA-Studie) 50

Abbildung 36 Auswirkung der extranodulären Infiltration der Lymphknoten (ENI) über 5 und 10 Jahre auf das Gesamtüberleben in Prozent (BRENDA-Studie) 51

8. ANHANG

Postoperative TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (UICC 2010)

T- KLASSIFIKATION	PRIMÄRTUMOR
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pTis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
pTis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
pTis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor; ist der Morbus Paget kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor, wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert
pT1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
pT1mic	Mikroinvasion ≤ 0,1 cm in größter Ausdehnung
pT1a	Tumor ≥ 0,1 cm bis ≤ 0,5 cm
pT1b	Tumor > 0,5 cm bis ≤ 1 cm
pT1c	Tumor > 1 cm bis ≤ 2 cm
pT2	Tumor > 2 cm bis ≤ 5 cm
pT3	Tumor > 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben. Die Brustwand schließt Rippen, Interkostalmuskulatur, M. serratus anterior, nicht jedoch den M. pectoralis mit ein.
pT4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT4b	Mit Ödem (einschließlich Orangenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

N- KLASSIFIKATION	REGIONÄRE LYMPHKNOTEN
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pN0	Keine regionären LK-Metastasen
pN0(i-)	Histologisch und immunhistochemisch kein Nachweis von LK-Metastasen
pN0(i+)	Histologisch kein Nachweis von LK-Metastasen, Nachweis isolierter Tumorzellen mittels Immunhistochemie, jedoch kein Herd > 0,2 mm^2
pN(mol-)	Histologisch und molekularbiologisch kein Nachweis von LK-Metastasen
pN(mol+)	Histologisch kein Nachweis von LK-Metastasen, molekularbiologische Untersuchung positiv
pN1	Metastasen in 1-3 axillären LK und/oder mikroskopischer Befall der durch SLNB entdeckten klinisch inapparenten LK entlang der A. mammaria interna
pN1mic	Mikrometastasen (> 0,2 mm, aber ≤ 2,0 mm in max. Ausdehnung)

pN1a	Metastasen in 1-3 axillären LK
pN1b	Mikroskopischer Befall der durch SLNB entdeckten LK entlang der A. mammaria interna, wobei die LK nicht klinisch nachweisbar sind
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären LK und mikroskopischer Befall der durch SLNB entdeckten klinisch inapparenten LK entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastasen in 4-9 axillären LK oder Metastasen in klinisch apparenten LK entlang der A. mammaria interna ohne gleichzeitiges Vorhandensein klinisch nachweisbarer axillärer LK
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären LK (mind. eine > 2,0 mm)
pN2b	Metastasen in klinisch nachweisbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne gleichzeitiges Vorhandensein klinisch nachweisbarer axillärer LK
pN3	Metastasen in ≥ 10 axillären LK, oder in infraklavikulären LK, oder in klinisch nachweisbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna bei gleichzeitig ≥ einem befallenen axillären LK, oder > 3 befallenen axillären LK und klinisch inapparenten LK entlang der A. mammaria interna, oder bei Metastasen in supraklavikulären LK
pN3a	Metastasen in ≥ 10 axillären LK, oder Metastasen in infraklavikulären LK
pN3b	Metastasen in klinisch apparenten ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna bei gleichzeitig ≥ 1 befallenen axillären LK, oder bei > 3 befallenen axillären LK und mikroskopischem Befall der durch SLNB entdeckten, klinisch inapparenten LK entlang der A. mammaria interna
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären LK

Mikroinvasion: Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus. Kein Invasionsherd darf > 0,1 cm in größter Ausdehnung messen.
Isolierte Tumorzellen: Einzelne Tumorzellen oder Tumorzellansammlungen, die in ihrer größten Ausdehnung 0,2 mm nicht überschreiten und typischerweise keinen Hinweis auf metastatische Aktivität aufweisen. Die Detektion erfolgt üblicherweise mittels Immunhistochemie oder molekularen Methoden.

M- KLASSIFIKATION	**FERNMETASTASEN**
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, ggf. mit Angabe des Organs der Metastasierung: Lunge (PUL), Knochen (OSS), Leber (HEP), Hirn (BRA), Lymphknoten (LYM), Knochenmark (MAR), Pleura (PLE), Peritoneum (PER), Nebenniere (ADR), Haut (SKI), andere Organe (OTH)

(Lakhani, et al., 2012)

9. DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt dem ärztlichen Direktor der Universitätsfrauenklinik Ulm Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Janni für das Vertrauen, das er mir geschenkt hat und die Möglichkeit in seiner Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe promovieren zu dürfen.

Besonderer Dank gilt zudem Herrn PD Dr. Dr. med. Lukas Schwentner für die Überlassung des Themas, sowie die hervorragende Betreuung bei dieser Arbeit. Ihr kritische Betrachtung und das Einbringen von Verbesserungsvorschlägen und Ideen haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Kreienberg sowie dem gesamten BRENDA-Studienteam für die Möglichkeit, einen Teil der BRENDA-Auswertung durchführen zu dürfen.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Wollschläger für die umfangreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Schließlich danke ich meinen Freunden und meiner Familie für die Hilfe und moralische Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

10. LEBENSLAUF

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

11. VERÖFFENTLICHUNG

Teile dieser Dissertation wurden bereits am 19.Dezember 2017 in der The Breast Journal „Wiley Online Library“ unter DOI: 10.1111/tbj.12983 veröffentlicht.