Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

Retrospektive Analyse zur Identifikation von Prognosefaktoren für den Sentinel- und Non-Sentinel-Lymphknoten-Status beim invasiven Mammakarzinom

INAUGURALDISSERTATION
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

Vorgelegt von
Josefine Stutz
Geboren am 12.04.1990
In Kyritz
2018

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002425

1. Gutachter	**Prof. Dr. med. T. Reimer**
	Stellv. Direktor der Universitätsfrauenklinik Rostock
	Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter	**Prof. Dr. med. A. Erbersdobler**
	Direktor des Instituts für Pathologie
	Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter	**PD Dr. med. I. Witzel**
	Leiterin des Brustzentrums am UKE Hamburg
	Universität Hamburg

Jahr der Einreichung: 2018

Jahr der Verteidigung: 2019

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis IV
Tabellenverzeichnis V
1 Einleitung 1
1.1 Allgemeine Betrachtungen zum Mammakarzinom 1
1.1.1 Epidemiologie 1
1.1.2 Pathologie 1
1.1.3 Risikofaktoren 2
1.2 Aktuelle Therapie des Mammakarzinoms 3
1.2.1 Operative Therapie 3
1.2.2 Axillachirurgie und Sentinel-Methode 4
1.2.3 Historische Entwicklung 4
1.2.4 Definitionen 6
1.2.5 Indikationen 6
1.2.6 Durchführung 7
1.2.7 Farbstoffmethode (engl. „blue dye“) 7
1.2.7.1 Radiokolloidmethode 8
1.2.7.2 Fluoreszensmethode 9
1.2.8 Systemische Therapie 10
1.2.8.1 Chemotherapie 10
1.2.8.2 Endokrine Therapie 12
1.2.8.3 Antikörpertherapie 14
1.2.9 Strahlentherapie 14
2 Fragestellung 16
3 Material und Methoden 17
3.1 Datenerfassung und Patientenkollektiv 17
3.2 Statistische Auswertung 18
3.3 Erläuterungen zu einzelnen tumorbiologischen Parametern 19
3.3.1 Histologischer Typ 19
3.3.1.1 Histologischer Phänotyp 19
3.3.1.2 Histologisches Grading 20
3.3.2 Tumorgröße 20
3.3.3 Axillärer Lymphknotenstatus 21

3.3.4 Hormonrezeptorstatus 22
3.3.5 Ki-67-Index 22
3.3.6 HER2-Status 23
3.3.7 Rezidiv und Fernmetastasen 24
3.3.8 OP-Methode 24
4 Ergebnisse 26
4.1 Allgemein 26
4.2 Erkrankungsalter mit Menopausenstatus 27
4.3 Histologischer Typ 28
4.3.1 Histologischer Phänotyp 28
4.3.2 Histologischer Differenzierungsgrad 29
4.4 Tumorgröße nach TNM bei Diagnose 31
4.5 Hormonrezeptorstatus 33
4.6 Ki-67-Index 34
4.7 HER2-Status 35
4.8 Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen 35
4.8.1 Rezidivart 36
4.8.2 Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt 37
4.9 OP-Methode 38
4.10 Überlebensanalyse 39
4.10.1 Gesamtüberleben 39
4.10.2 Rezidivfreies Überleben 42
4.10.3 Cox-Regression des rezidivfreien Überlebens 47
4.11 Binär logistische Regressionsanalyse 49
4.11.1 SLN-Status 50
4.11.2 Non-SLN-Metastasen 52
5 Diskussion 54
5.1 Erkrankungsalter mit Menopausenstatus 54
5.2 Histologischer Phänotyp 55
5.3 Histologisches Grading 56
5.4 Tumorstadium nach TNM bei Diagnose 57
5.5 Lymphknotenstatus bei Diagnose einschließlich Mikrometastasen und Non-SLN-Metastasen 59
5.6 Hormonrezeptorstatus 60
5.7 HER2-Score und Ki-67-Index 61
5.8 Rezidiv und Metastasen 63

5.9 OP-Methode 67
5.10 Überlebenszeitanalyse 67
5.11 Multivariable Regressionsanalyse 71
5.12 Methodenkritik 74
6 Zusammenfassung 76
7 Literaturverzeichnis 78
8 Eidesstattliche Erklärung 99
9 Thesen 100
10 Danksagung 102
11 Tabellarischer Lebenslauf 103

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	Amercian Society of Clinical Oncology
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
CAP	College of American Pathologists
CISH	Chromogen-in-situ-Hybridisierung
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
DCIS	duktales Carcinoma in situ
ER	Östrogen-Rezeptor
FAC	Doxyrubicin, 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G	Grading
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
ICG	Indocyaningrün
IHC	Immunhistochemie
IARC	International Agency for Research on Cancer
IRS	Immunreaktiver Score
ITC	isolierte Tumorzellen
Ki-67	Kiel-67
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
MIB1	Monoklonaler Antikörper zur immunhistochemischen Anfärbung des Ki-67 Proteins
n	Anzahl
Non-SLN	Non-Sentinel-Lymph-Node
OR	odds ratio
P	P-Wert
PgR	Progesteron-Rezeptor
SLN	Sentinel-Lymph-Node
SLNB	Sentinel-Lymph-Node-Biopsie
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Gruppeneinteilung der Variable „histologischer Phänotyp“ 20
Tabelle 2: Einteilung der Tumorgröße nach TNM Klassifikation 21
Tabelle 3: HER2-Score und dazugehöriges Färbeverhalten (Wolff et al. 2013) (Wolff et al. 2015) 24
Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeiten des pN Status im Gesamtkollektiv (n=900) 26
Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten des Menopausenstatus im Gesamtkollektiv (n=900) 27
Tabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten der Non-SLN-Metastasen im pN+-Kollektiv (n=172) 27
Tabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten der Metastasengröße im pN+-Kollektiv (n=174) 27
Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeit des histologischen Phänotyps in den Subgruppen (P=0,055; missing data n= 1) 28
Tabelle 9: Absolute und relative Häufigkeit des histologischen Gradings in den Subgruppen (P<0,001; missing data n= 9) 30
Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeiten der Tumorgröße in den Subgruppen nach SLNB (P<0,001) 32
Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeiten der Tumorgröße in den Subgruppen nach Non-SLN-Metastasen (P=0,007) 32
Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten des IRS nach Remmele in den Subgruppen nach Metastasengröße (P=0,040; missing data n=1) 34
Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten des Ki-67-Index in den Subgruppen nach Metastasengröße (P=0,037; missing data n=79) 35
Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten der Rezidivart in den Subgruppen nach SLNB (P<0,001) 37
Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeiten der Rezidivart in den Subgruppen nach Metastasengröße (P=0,0359) 37
Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeiten der OP-Methode in den Subgruppen nach SLNB (P<0,001) 38
Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten der OP-Methode in den Subgruppen nach Non-SLN-Metastasen (P<0,001) 38
Tabelle 18: Ergebnisübersicht der univariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben (fett hervorgehoben – signifikante Einflussfaktoren in der univariablen Analyse) (missing value 27) 48
Tabelle 19: Ergebnisübersicht der multivariablen Cox-Regression für rezidivfreie Überleben (fett hervorgehoben – unabhängige signifikante Einflussfaktoren) 49
Tabelle 20: Ergebnisübersicht der univariablen binären logistischen Regression für das Ergebnis der SLNB (fett hervorgehoben – signifikante Einflussfaktoren in der univariablen Analyse und damit Einschluss in die multivariable Analyse) 50
Tabelle 21: Ergebnisübersicht der multivariablen binär logistischen Regression für das Ergebnis der SLNB (fett hervorgehoben – unabhängige signifikante Einflussfaktoren) 51
Tabelle 22: Ergebnisübersicht der univariablen binären logistischen Regression für den Non-SLN-Metastasen-Status (fett hervorgehoben – signifikante Einflussfaktoren in der univariablen Analyse und damit Einschluss in die multivariable Analyse) 52

Tabelle 23: Ergebnisübersicht der multivariablen binär logistischen Regression für den Non-SLN-Metastasen-Status (fett hervorgehoben – unabhängige signifikante Einflussfaktoren) 53

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Betrachtungen zum Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Mit circa 71.600 Neuerkrankungen im Jahr und einer 5-Jahres Prävalenz von über 315.000 Patienten allein in Deutschland ist die Relevanz des Mammakarzinoms in der modernen Medizin unbestritten (Barnes und Robert-Koch-Institut 2016). Weltweit liegt das Mammakarzinom nach dem der Lunge auf Platz zwei der häufigsten Krebserkrankungen (Ferlay et al. 2015). Seit Einführung des Screeningprogramms in den Jahren 2005-2009 werden immer mehr Tumoren bereits im Frühstadium diagnostiziert und die 5-Jahres-Überlebensrate konnte in Deutschland auf 88% gehoben werden. Mittlerweile werden 46% der Neuerkrankungen in der Screeningaltersgruppe diagnostiziert (Barnes und Robert-Koch-Institut 2016). Dennoch versterben europaweit immer noch weit über 80.000 Menschen jährlich am Mammakarzinom (Malvezzi et al. 2012). Nach Angaben der IARC erkranken in den höher entwickelten Regionen der Welt deutlich mehr Menschen an Brustkrebs als in vergleichsweise weniger entwickelten Regionen. Die höchste Inzidenz an Brustkrebs weist die USA auf, wohingegen sich die niedrigste in China findet (Barnes und Robert-Koch-Institut 2016).

1.1.2 Pathologie

Definitionsgemäß ist das Mammakarzinom ein maligner Tumor, der sowohl vom Epithel der Drüsenlobuli, als auch direkt von den Milchgängen ausgehen kann (Weyerstahl 2013).

Anhand der Tumorinvasion unterscheidet man präinvasive, sogenannte in-situ-Karzinome und invasive Karzinome. Als in-situ-Karzinome werden Neoplasien bezeichnet, welche die Basalmembran nicht durchbrechen und demnach nicht metastasieren. Sie lassen sich entsprechend ihrem Ursprungsgewebe in ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) und ein lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) einteilen.

Im Gegensatz dazu infiltrieren invasive Karzinome das umliegende Gewebe, was mit einem lymphogenen und hämatogenen Metastasierungspotential einhergeht (Kumar et al. 2014).

85-95% der Karzinome sind invasiv wachsend, während die In-Situ-Karzinome nur einen kleinen Anteil von 5-15% ausmachen. Der Großteil der Mammakarzinome, 85-90%, ist duktaler Genese (DCIS und invasiv duktal). Nur 10-15% entwickeln sich aus dem Epithel der Drüsenlobuli (LCIS und invasiv lobulär) (Weyerstahl 2013). Dementsprechend ist das invasiv-duktale Mammakarzinom mit 60-70% das Häufigste, gefolgt vom invasiv-lobulären Typ mit 10-15% (Dietel 2012a) (Weyerstahl 2013).

1.1.3 Risikofaktoren

Die WHO definiert Risikofaktoren als alle Einflüsse, Charakteristika und Eigenschaften eines Individuums, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, eine Krankheit zu erleiden (WHO | Risk factors o. J.).

Brustkrebs und seine Risikofaktoren sind schon lange Thema wissenschaftlicher Forschung, weshalb heutzutage viele Risikofaktoren genau definiert werden können.

So ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, steigt. Es verdoppelt sich sogar alle 10 Jahre bis zum Zeitpunkt der Menopause. Von dort an sinkt das Risiko wieder (McPherson et al. 2000) (Breckwoldt et al. 2011). Das Robert-Koch-Institut gibt das mittlere Erkrankungsalter bei 64 Jahren an (Barnes und Robert-Koch-Institut 2016).

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist der Hormonspiegel. Frauen mit einem hohen Spiegel an freiem Estradiol und Testosteron haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken im Vergleich zu Frauen mit niedrigen Hormonspiegeln (Cauley et al. 1999). Ebenso steigt das Risiko, zu erkranken durch eine langjährige Östrogensubstitution (mehr als 15 Jahre) um bis zu 30% an (Schmoll et al. 2013). Weiterhin erhöhen auch eine frühe erste Menstruation und eine späte Menopause das Risiko um ein Vielfaches. So wurde schon in den 80er Jahren bekannt, dass Frauen, welche ihre erste Menstruation im Alter von 15 Jahren oder später hatten, ein 23% niedrigeres Erkrankungsrisiko haben im Vergleich zu denen, die bereits vor dem 12. Lebensjahr menstruierten. Eine Risikoreduktion um 45% zeigte sich bei Frauen, bei denen die Ovarien vor dem 40. Lebensjahr entfernt wurden, verglichen mit denen, die ihre natürliche Menopause im Alter zwischen 50 und 54 Jahren hatten (Brinton et al. 1988).

Drüber hinaus spielt natürlich, wie bei vielen Erkrankungen, der Lebensstil eine große Rolle. So publizierte das British Medical Journal eine Studie, in der belegt wurde, dass aktives, passives und auch früheres Rauchen das Erkrankungsrisiko um bis zu 32% erhöht. Diesbezüglich stellt die Zeit von der Pubertät bis zur ersten Schwangerschaft eine besonders vulnerable Phase dar. Ebenso steigt das Risiko mit der Intensität und dem Zeitraum an (Luo et al. 2011). Als ein weiterer Faktor ist ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) oder Adipositas zu nennen. Beides geht mit einem größeren Erkrankungsrisiko vor allem postmenopausal einher (Carmichael und Bates 2004). Es wird auch ein Zusammenhang zwischen einem vermehrten Alkoholkonsum und dem Auftreten eines Mammakarzinoms vermutet (Smith-Warner et al. 1998).
Als weitere gesicherte Risikofaktoren sind ein Mammakarzinom in der Anamnese, das weibliche Geschlecht, Nulliparität und eine positive Familienanamnese zu nennen (Weyerstahl 2013) (Breckwoldt et al. 2011) (Kreienberg et al. 2011a). Darüber hinaus gehen auch diverse genetische Mutationen (z.B. auf dem BRCA-1 und -2 Gen), mit einem erhöhten Risiko zu erkranken, einher (Rebbeck et al. 2015). Ebenso verursachen ionisierende Strahlen und verschiedene chemische Noxen eine Risikosteigerung (Gerber 2001).

1.2 Aktuelle Therapie des Mammakarzinoms

Im Wesentlichen unterscheidet man zwischen drei Therapiesäulen, nämlich der operativen, der systemischen und der Strahlentherapie. Die Therapie wird dann in Abhängigkeit von der Tumorbiologie ausgewählt und kann gegebenenfalls auch kombiniert angewendet werden.

1.2.1 Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie ist stets eine Tumorentnahme im Gesunden, um eine lokoregionäre Tumorkontrolle zu garantieren (O'Higgins et al. 1998).
Bis vor einigen Jahrzehnten galt die radikale Mastektomie nach Halsted (1894) und Rotter (1896) noch als Goldstandard. Hierbei wurde die gesamte Brustdrüse, unter Mitentnahme großer Hautareale, aller axillären Lymphknoten sowie der Musculi pectoralis major und minor entfernt (Kaufmann et al. 2008). Diese Operation ging mit einer hohen postoperativen Komplikationsrate einher. Obwohl schon in den 70er Jahren von Veronesi et al. in Mailand publiziert wurde, dass auch noch radikalere

Operationsmethoden keinen zusätzlichen Überlebensvorteil bringen, dauerte es noch weitere circa 10 Jahre bis eine zurückhaltendere Operationsmethode nach Patey sich als Standardverfahren etablierte (Veronesi et al. 2002). Jetzt konnten zumindest kosmetisch und funktional akzeptable Ergebnisse erzielt werden (Kreienberg et al. 2002).

Heute ist die Brust-erhaltende Therapie (BET) Standard im Therapiekonzept des Mammakarzinoms und kann in 60-80% der Fälle realisiert werden. Als Voraussetzung gilt eine mikro- und makroskopische Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion). Außerdem ist ein günstiges Verhältnis von Tumorgröße zu Brustgröße notwendig, um ein zufriedenstellendes Resultat zu erhalten (Breckwoldt et al. 2011). Sofern sich an die BET eine Bestrahlung der ipsilateralen Brust anschließt, bietet eine radikalere Mastektomie weder einen Vorteil im rezidivfreien Überleben, noch im Gesamtüberleben (Fisher und Anderson 1994).

Teilweise muss allerdings doch auch heute noch auf die modifizierte radikale Mastektomie zurückgegriffen werden. Hierbei werden die Brustdrüse, ein Teil der Haut sowie die Pectoralisfaszie und die axillären Lymphknoten entfernt.

Dies ist der Fall bei Tumoren mit folgenden Charakteristika:

- Multizentrizität
- Diffusen, ausgedehnten Kalzifikationen vom malignen Typ
- Inkomplette Entfernung des Tumors, auch nach Nachresektion
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Ungünstiges Tumor-Brust-Größenverhältnis
- Kontraindikation zur Nachbestrahlung
- Patientenwunsch

(AWMF 2017)

1.2.2 Axillachirurgie und Sentinel-Methode

1.2.3 Historische Entwicklung

Das Verfahren der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) beruht auf zwei Prinzipien: Zum einen setzt es die Existenz geordneter und vorausschaubarer Lymphabflusswege für die jeweiligen Regionen voraus. Weiterhin braucht es einen vorgeschalteten ersten Lymphknoten, der als effektiver Filter für mögliche Tumorzellen fungiert. Das Konzept der SLNB basiert auf der Halsted Theorie, welche die Bedeutung der lokoregionären

Tumorbehandlung aufgrund einer schrittweisen Tumorstreuung postuliert (Tanis et al. 2001).

Die Grundlage der SLNB wurde erstmals durch Gould et al. im Jahr 1960 beschrieben. Dieser fand bei Patienten mit Parotistumoren metastasierte Lymphknoten in typischer anatomischer Lokalisation. Dies veranlasste ihn zu einer radikalen Neck-Dissektion, um der Tumorausbreitung vorzubeugen (Gould et al. 1960).

Der erste lymphangiografische Nachweis eines Sentinel-Lymph-Node (SLN) gelang Cabanas im Jahr 1977 im Zusammenhang mit den Lymphabflusswegen des Peniskarzinoms. Er konnte nachweisen, dass es reproduzierbare Lymphknoten gibt, die sogenannten SLN, die als Prädilektionsstelle für erste Metastasen des Peniskarzinoms fungieren (Cabanas 1977).

1992 zeigten Morton et al., dass es auch beim malignen Melanom eine primäre Metastasierung in spezifischen Lymphknoten gibt. Sie definierten den SLN als den bzw. die ersten Lymphknoten, in die der Tumor drainiert. Mittels Farbstoffmarkierung konnten sie die SLN sehr erfolgreich detektieren und erzielten, mit einer falsch-negativ Rate von weniger als 1%, beachtliche Ergebnisse (Morton et al. 1992).

Ein Jahr später publizierten Alex et al. ein neues Verfahren zur Detektion des SLN beim malignen Melanom mittels radioaktiven Tracern, zum Beispiel mit Technetium-99-Sulfat (Alex et al. 1993).

Die erste Studie zur SLNB beim Mammakarzinom veröffentlichten Giuliano et al. (1994). Sie nutzten die Farbstoffmarkierung mit Isosulfanblau, konnten allerdings nur eine Detektionsrate von 65,5% erzielen. Dennoch berichteten sie über einen positiven Lerneffekt und betonten die Auswirkungen vom Zeitfaktor und der Positionierung des Farbstoffs auf die Detektionsrate (Giuliano et al. 1994).

Die erste Verwendung eines radioaktiven Tracers in Kombination mit einer Gammasonde beim Mammakarzinom wurde durch Krag et al. vollzogen. Sie publizierten, dass hiermit eine Lokalisation des SLN mittels Radiodetektion und eine anschließende selektive Resektion möglich sei. Außerdem unterstützten ihre Studienergebnisse die Annahme, dass dem entnommenen SLN stellvertretend der Lymphknotenstatus für die gesamte Axilla zu entnehmen ist (Krag et al. 1993).

In den folgenden Jahren versuchte man durch das Variieren der Markierungstechniken eine möglichst hohe Detektionsrate zu erzielen. Veronesi et al. konnten 1999 eine Detektionsrate von 98,7% verzeichnen, indem sie die Gamma-Sonden-geführte Technik mit einer präoperativen Lymphoszintigrafie kombinierten.

Cox et al. untersuchten in einer Studie die Detektionsrate von alleiniger Farb- bzw. Technetiummarkierung im Vergleich zur kombinierten Farb- und Technetiummarkierung. Dabei zeigte sich eine Detektionsrate bei alleiniger Verwendung einer Methode von 60-70%. Diese konnte durch die Kombination der Methoden auf 94,4% angehoben werden. Ihre Studienergebnisse wurden durch die Untersuchung von Hung et al. untermauert (Hung et al. 2005).

1.2.4 Definitionen

Sentinel-Node

„Der (die) Sentinel-Node(s) (SLN) ist (sind) der (die) erste(n) Lymphknoten im Lymphabflusssystem mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall.“ Die Markierung erfolgt mittels radioaktiver Tracer oder durch Farbstoffe. Alle Lymphknoten, die so direkt identifiziert werden können oder bei denen eine zuführende Lymphbahn nachgewiesen werden kann, werden als „Sentinel-Node“ bezeichnet. (Kühn et al. 2003)

Sentinel-Node-Biopsie

Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) bezeichnet das Entfernen aller und gleichzeitig ausschließlich jener Lymphknoten, die als „SLN“ definiert sind. (Kühn et al. 2003)

Lymphatic Mapping

Lymphatic Mapping bezeichnet die Darstellung des funktionellen Lymphabstromes eines definierten Areals. (Kühn et al. 2003)

1.2.5 Indikationen

Standardindikationen für eine SLNB:

- Invasives Mammakarzinom mit klinisch und sonografisch negativem axillären Lymphknotenstatus

Weitere Indikationen:

- Beim DCIS, wenn eine sekundäre SLNB aus technischen Gründen nicht mehr möglich wäre (z.B. bei Ablatio)
- Besser nach Durchführung einer primär systemischen Therapie, bei prätherapeutisch klinisch unauffälligen Lymphknoten (Classe et al. 2009)

- Klinisch auffällige, aber bioptisch bisher negative Lymphknoten sollten im Rahmen der SLNB mit entfernt werden

Kontraindikationen für die Durchführung der SLNB

- Tracer-Unverträglichkeit
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Klinisch oder sonografisch suspekte Lymphknoten (präoperativer Ultraschall ggf. mit Stanzbiopsie oder Feinnadelpunktion zur Sicherung des Lymphknotenbefalls) oder bereits histologisch gesicherte axilläre Tumorinvasion
- Gesicherte Fernmetastasierung
- Nach neoadjuvanter Chemotherapie, wenn vor der Chemotherapie suspekte Lymphknoten vorhanden waren)

(AWMF S3-Leitlinie 2017) (Kuehn et al. 2005)

In Deutschland wurde die SLNB mit einer Publikation von Kuehn et al. im Jahr 2005 eingeführt. Damals galten beispielsweise Multizentrizität und stattgehabte Axillaoperationen noch als Kontraindikationen. Mittlerweile wurden diese Indikationen mehrfach überarbeitet, sodass aktuell deutlich häufiger eine SLNB durchgeführt werden kann (Kuehn et al. 2005).

1.2.6 Durchführung

Aktuell existieren drei etablierte Techniken. Zum einen besteht die Möglichkeit der Markierung mittels Radioisotopen, zum anderen mittels Farbstoffen (sog. „blue-dye Technik) oder zuletzt mittels fluoreszierenden Substanzen (Indocyaningrün (ICG)).

1.2.7 Farbstoffmethode (engl. „blue dye“)

Die Darstellung von Lymphknoten mittels Farbstoff beim Mammakarzinom beschrieben im Jahr 1994 als erste Giuliano et al. (Giuliano et al. 1994). Ihre damaligen Erkenntnisse konnten durch weitere Studien belegt werden (Rodier et al. 2007).
Die Durchführung dieser Methode erfolgt in der Regel in folgenden Schritten (Cabanas 1977).

- Intraoperative, peritumorale Farbstoffinjektion
- Lymphbahnpräparation entlang der gefärbten Lymphbahn bis zum ersten blau gefärbten Lymphknoten
- Selektive Entnahme des/der ersten angefärbten Lymphknoten und separate histopathologische Untersuchung

Wie bei anderen Verfahren gibt es Vorteile und Nachteile. Vorteilhaft bei der Farbstoffmethode ist der verhältnismäßig geringe finanzielle, zeitliche und logistische Aufwand, da sich der ganze Vorgang intraoperativ innerhalb weniger Minuten abspielt. Aber auch einige nachteilige Fakten sind zu erwähnen. So ist der Lernprozess für die Farbstoffmethode langwierig und das Zeitfenster, um die angefärbten Lymphknoten zu identifizieren, begrenzt, da sie sich nach gewisser Zeit wieder entfärben (Kuehn et al. 2005) (Meden 2009). Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass auch nach der Behandlung eine kosmetisch unästhetische Färbung der Haut bestehen bleibt. Außerdem ist zu erwähnen, dass diese Methode im Vergleich zu der mit Radiokolloiden eine höhere Rate an Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen, Hautnekrosen, Angioödemen, Entzündungsreaktionen der Haut bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen nach sich zieht (Masannat et al. 2006) (Weng et al. 2007) (Bleicher et al. 2009) (Orsaria et al. 2014) (Peek et al. 2016a).

1.2.7.1 Radiokolloidmethode

Die Methode, den Lymphabfluss mithilfe von Radioisotopen zu verfolgen, beschrieben das erste Mal Sherman und Ter-Pogossian im Jahr 1953 (Sherman und Ter-Pogossian 1953). Heutzutage ist es eine etablierte Methode, die allein oder in Kombination mit der Farbstoffmethode eingesetzt werden kann und mit der man hervorragende Identifikationsraten erzielt (Peek et al. 2016).

Das Verfahren beruht auf der Ansammlung des radioaktiven Materials in den Lymphknoten. Diese können dann im Nachgang mittels Gamma-Handsonde oder lymphszintigrafisch aufgesucht werden. Präoperativ, meist am Vortag, erfolgt eine Injektion mit Technetium-99-m-Kolloiden. Im Anschluss wurde bisher eine präoperative Lymphszintigrafie durchgeführt, auf die in Zukunft zunehmend verzichtet werden wird. Ob die Darstellung dynamisch oder nur durch statische Aufnahmen in zwei Ebenen erfolgt, ist bisher nicht standardisiert. Anhand dieses Befundes und mit der Gamma-Hand-Sonde wird/werden dann der/die markierten Lymphknoten

aufgesucht und selektiv exzidiert. Anschließend werden sie separat histopathologisch untersucht. Im Nachgang wird der Situs auf verbliebene Restaktivität überprüft und eventuell verbliebene speichernde Lymphknoten werden zusätzlich entfernt (Kühn et al. 2003).
Auch bei dieser Methode lassen sich Vor- und Nachteile diskutieren. Ein großer Vorteil ist sicherlich die genauere Detektion der speichernden Lymphknoten, auch durch dickere Hautschichten und über ein verhältnismäßig langes Zeitfenster. Dies ermöglicht ein genaues Auffinden der Lymphknoten ohne Zeitdruck, wodurch Operationstraumata minimiert werden. Weiterhin ist auch eine Detektion ex vivo am Resektionspräparat möglich. Die Technik gilt als leichter zu erlernen im Vergleich zur Farbstoffmethode. Nachteilig ist der höhere logistische und zeitliche Aufwand durch das zweizeitige Vorgehen. Es besteht die Notwendigkeit einer nuklearmedizinischen Einrichtung und es ist eine Strahlenbelastung gegeben. Außerdem ist das Verfahren kostenintensiver und gelegentlich kann es zu Überstrahlungseffekten zwischen Injektionsort und nahe gelegenem SLN kommen (Meden 2009).
Laut aktueller Datenlage wird jedoch die Radiokolloidtechnik als bevorzugte Variante zur Sicherung des Axillastatus empfohlen (He et al. 2016).

1.2.7.2 Fluoreszensmethode

Um die Vorteile der bekannten Methoden zu bündeln und die Nachteile zu reduzieren, suchte man nach alternativen Methoden, um die SLN zu identifizieren. Ziel war, eine Substanz mit guter transkutaner Detektionsmöglichkeit bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsprofil zu etablieren. Dabei entwickelte man die Fluoreszenzmethode mit ICG.
ICG ist in der Medizin seit den 60er Jahren bekannt und fand früher vor allem Anwendung in der Leberfunktionsdiagnostik, der Kardio- und Nephrologie. Später setzte es sich auch in der Ophtalmologie durch. Es wird heute standardmäßig für die Angiografie des Augenhintergrundes verwendet. 1999 wurde die Anwendung von ICG erstmalig für die SLNB beim Mammakarzinom beschrieben (Motomura et al. 1999). Motomura et al. erzielten gute Detektionsraten mit der damals neuen Methode. Auch in anderen Studien konnten seine Erkenntnisse bestätigt werden (Xiong et al. 2014) (Aoyama et al. 2011) (Ogasawara et al. 2008). Grischke et al. verglichen in einer aktuellen klinischen Studie das etablierte szintigrafische Verfahren mit der

Fluoreszenzmethode mit ICG. Hierbei zeigte die Fluoreszenzmethode im Vergleich eine etwas geringere Detektionsrate, wobei wohl ein BMI > 40 den limitierenden Faktor darstellte. Gleichzeitig erwies sich dieses Verfahren aber als deutlich kostengünstiger, weshalb es abschließend als durchaus praktikable Methode für den klinischen Alltag postuliert wird (Grischke et al. 2015). Darüber hinaus wurden auch die Detektionsraten, zum einen von der Kombination aus ICG und Radionuklid, zum anderen von ICG und Patentblau, untersucht. Beide Paare zeigten nahezu gleiche Werte von über 98% (Weiße et al. 2016). Damit lässt sich festhalten, dass auch die Markierungsmethode mit ICG durchaus als valide Alternative zu werten ist.

1.2.8 Systemische Therapie

Als systemische Therapie werden die zytostatische, die endokrine und die Antikörpertherapie zusammengefasst. Abhängig von der Tumorbiologie, dem Menopausenstatus und dem Alter der Patienten, werden diese Therapiezweige kombiniert oder einzeln eingesetzt. Systemische Therapien können klassisch adjuvant (postoperativ), aber auch neoadjuvant (präoperativ) eingesetzt werden (Kreienberg et al. 2006).

1.2.8.1 Chemotherapie

Es hat sich gezeigt, dass der spezifische Einsatz einer adjuvanten zytostatischen Polychemotherapie das rezidivfreie und das Gesamtüberleben signifikant verbessert. Deshalb ist sie heutzutage integraler Bestandteil der Primärtherapie bei high-risk Patienten (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005). Laut aktueller S3-Leitlinie ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert bei (AWMF 2017):

- HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki-67-Index hoch)
- Triple negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ)
- Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67-Index hoch, G3, high risk Multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)

Eines der ersten Kombinationschemata bestand aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF-Schema). Bonadonna et al. konnten schon 1995 nachweisen, dass Patienten, die nach diesem Schema behandelt wurden, sowohl im rezidivfreien als auch im Gesamtüberleben einen deutlichen Vorteil hatten gegenüber rein operativ versorgten Patienten. Heute kommt das CMF-Schema kaum noch zum Einsatz.

Im Lauf der Zeit zeigte sich eine Überlegenheit anthrazyklinhaltiger Dreifachkombinationen. Daraufhin wurde das sogenannte FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophasphamid) und FAC-Schema (Doxyrubicin, 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid) entwickelt (Levine et al. 2005) (Fisher et al. 1990) (Bonneterre et al. 2005) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005).

Die aktuelle Datenlage lässt einen weiteren Vorteil im rezidivfreien und Gesamtüberleben bei der Kombination adjuvanter Chemotherapien mit Taxanen erkennen. Vor allem nodal-positive Patienten profitieren davon (Bria et al. 2006) (Henderson et al. 2003).

Die aktuellen Standardchemotherapie-Schemata enthalten deshalb sowohl ein Anthrazyklin als auch ein Taxan (AWMF 2017).

Darüber hinaus existieren Studien, die daraufhin deuten, dass eine Erhöhung der Dosisdichte, durch die Verkürzung der einzelnen Intervalle, zu einer höheren Therapieeffizienz und einem besseren klinischen Outcome führen kann (Citron et al. 2003). Auch der neoadjuvante Einsatz von Chemotherapeutika ist möglich. Dies bietet folgende Vorteile:

- „real time monitoring" des Therapieeffekts
- Erhöhung der Rate brusterhaltender Therapien
- Evaluation prädiktiver Faktoren (Gerber 2010)

Derzeit ist die neoadjuvante Chemotherapie Standard bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Tumoren und beim inflammatorischen Mammakarzinom (AWMF 2017). In diversen klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von einer Operation gleiche Langzeitergebnisse liefert in Bezug auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zur primären Operation, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Die Rate an brusterhaltenden Operationen kann allerdings durch die neoadjuvante Therapie erhöht werden. Dieser Effekt scheint bei hormonrezeptornegativen Tumoren am stärksten ausgeprägt zu sein (von Minckwitz et al. 2011) (Cortazar et al. 2014). Aufgrund der

genannten Vorteile sollte mit jedem Patienten, bei dem die Indikation zur Chemotherapie gegeben ist, die Möglichkeit einer neoadjuvanten Behandlung besprochen werden (Hanrahan et al. 2005) (Kaufmann et al. 2006).

1.2.8.2 Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie kann das Wachstum des Tumors oder eines möglichen Rezidivs hemmen. Voraussetzung hierbei ist, dass der Tumor Östrogenrezeptoren (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PgR) aufweist. Nachweislich induziert die Bindung der Hormone an ihre entsprechenden Rezeptoren das Wachstum der Mammakarzinomzellen. Blockiert man medikamentös die Bildung der Hormone oder verhindert die Bindung an den Rezeptor, nimmt man dem Tumor den Wachstumsinduktor (Weyerstahl 2013). Aus diesem Grund ist eine endokrine Behandlung bei allen Patientinnen mit ER- und/oder PgR-positivem invasivem Tumor indiziert. Diese sollte nach abgeschlossener Chemotherapie beginnen. Eine Durchführung parallel zur Strahlentherapie ist möglich (AWMF 2017).
Derzeit stehen im Wesentlichen drei Medikamentengruppen zu Verfügung. Dies sind zum einen Tamoxifen als selektiver Östrogenrezeptormodulator, Aromatasehemmer und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) (Janni 2005).
Zur Durchführung einer adjuvanten endokrinen Therapie ist der Menopausenstatus der Frau entscheidend. Bei der prämenopausalen Frau ist es das Ziel, die hormonproduzierende Funktion des Ovars zu unterdrücken, wohingegen bei der postmenopausalen Frau die entsprechenden Enzyme im Fettgewebe blockiert werden.
Zur Ausschaltung der Ovarialfunktion bei der prämenopausalen Frau bedient man sich GnRH-Analoga, alternativ gibt es die Möglichkeit der operativen Ovarektomie oder der Bestrahlung (Weyerstahl 2013).
Der Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen zählt zu den am besten untersuchten Medikamenten und zum fundamentalen Bestandteil der endokrinen Therapie und ist relativ unabhängig vom Menopausenstatus. Schon Ende der 90er Jahre konnte ein positiver Effekt auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben verschiedener Patientengruppen nachgewiesen werden (Lancet 1998). Heute weiß man, dass die Einnahme über fünf Jahre das Risiko für ein Rezidiv nahezu halbieren kann und auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert (Early Breast Cancer Trialists'

Collaborative Group (EBCTCG) 2005) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011). Weiter wurde belegt, dass eine verlängerte Tamoxifengabe über weitere fünf Jahre, also eine Therapie über insgesamt 10 Jahre, unabhängig vom Menopausenstatus das Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben zusätzlich signifikant verbessert (Davies et al. 2013) (G. Gray et al. 2013). Aus diesem Grund wird in der aktuellen S3-Leitlinie eine verlängerte endokrine Therapie teilweise bis zu einer Dauer von 15 Jahren, jeweils in Abhängigkeit von der individuellen Risikokonstellation, empfohlen. Dabei ist eine Therapieadhärenz über die gesamte Zeit besonders wichtig, denn in Studien konnte gezeigt werden, dass mangelnde Compliance in direktem Zusammenhang zu einem erhöhten Sterberisiko steht (AWMF 2017). Weiterhin ist bekannt, dass sich sogar bei einem deutlich verspäteten Therapiebeginn (bis zu fünf Jahre nach erstmaliger Lokal-/Chemotherapie) oder längeren Therapiepausen positive Effekte auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben zeigen (Delozier et al. 2000) (Veronesi et al. 2010) (Goss et al. 2005).

Neuere Studien vergleichen die Therapie mit Aromataseinhibitoren allein und in Kombination mit Tamoxifen mit der solitären Tamoxifentherapie, vor allem bei postmenopausalen Patientinnen. Im Vergleich der beiden solitären Therapien von Aromataseinhibitoren und Tamoxifen lieferten erstgenannte bessere Ergebnisse, sowohl bezüglich des rezidivfreien Überlebens, der ipsi- und kontralateralen Rezidivrate, als auch hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Besonders profitieren von diesem Effekt die high-risk Patientinnen und solche mit invasiv lobulären Mammakarzinomen (Rydén et al. 2016) (Howell et al. 2005) (Cuzick et al. 2010) (Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group et al. 2005) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011). Auf dieser Grundlage tendieren die aktuellen Therapieempfehlungen für postmenopausale Patientinnen eher zu einer primären Therapie mit Aromataseinhibitor, gegebenenfalls in Sequenz mit Tamoxifen. Schließlich ist auch das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil bei einer Therapieentscheidung zu bedenken (AWMF 2017) (NZGG 2009) (Burstein et al. 2010).

1.2.8.3 Antikörpertherapie

Die Therapie mit dem monoklonalen „Human epidermal growth factor receptor 2“ Antikörper (HER2-Antikörper) Trastuzumab (Herceptin®) steht Patienten mit einem gesicherten HER2-positiven Tumor zur Verfügung. Der Nachweis einer HER2-Überexpression oder Amplifikation erfolgt mittels Immunhistochemie (IHC), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder mittels Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH). Indiziert ist die Testung bei allen invasiven Mammakarzinomen. Die Gabe sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der Chemotherapie begonnen und über ein Jahr fortgesetzt werden (Petrelli und Barni 2012) (AWMF 2012).

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Behandlung mit Trastuzumab die Rezidivrate um 45%-50% und die Mortalität um circa 30% senken kann (Joensuu et al. 2006) (Dahabreh et al. 2008) (Yin et al. 2011) (Perez et al. 2011) (Slamon et al. 2011). Auch bei kleineren Tumoren (<1 cm) mit HER2-Überexpression wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko und folglich ein Profit der Trastuzumab-Therapie festgestellt. Da die Trastuzumab Therapie obligat eine adjuvante Chemotherapie impliziert, muss eine Entscheidung hier im Einzelfall abgewogen werden (Banerjee und Smith 2010) (McArthur et al. 2011).

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass die Hinzugabe von Pertuzumab zur Therapie mit Trastuzumab und Docetaxal einen weiteren positiven Effekt auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben hat (Mendes et al. 2015) (Swain et al. 2015).

Trotz all der positiven Effekte ist darauf hinzuweisen, dass einzig Patienten mit einer adäquaten Herzfunktion eine solche Behandlung erhalten dürfen, denn unter der Therapie mit Trastuzumab besteht nachweislich ein erhöhtes Risiko für eine klinisch relevante Herzinsuffizienz (Tan-Chiu et al. 2005).

1.2.9 Strahlentherapie

Einen weiteren wichtigen Bestandteil der multimodalen Therapie stellt die Strahlentherapie dar. In diversen Studien wurde nachgewiesen, dass sie sowohl das Risiko eines Lokalrezidivs als auch, bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko, das Gesamtüberleben verbessert (Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2010) (Kreienberg et al. 2002). Über den optimalen Zeitpunkt für die

Initiation der Bestrahlung gibt es kontroverse Studienergebnisse. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, bei zusätzlicher adjuvanter Chemotherapie nach 6-8 Wochen bzw. nach 2-3 Chemotherapiezyklen zu beginnen. Bei alleiniger Strahlentherapie sollte schon 4-6 Wochen postoperativ die erste Bestrahlung erfolgen (Kreienberg et al. 2006). Grundsätzlich ist eine Strahlentherapie im Anschluss an jede BET indiziert. Im Allgemeinen wird eine Dosis von circa 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung empfohlen. Eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbettes hat in den meisten Fällen eine weitere Senkung des Lokalrezidivrisikos zur Folge, ohne aber einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (Antonini et al. 2007) (AWMF2017).
Auch nach einer Mastektomie senkt eine lokale Bestrahlung das Rezidivrisiko und verbessert auch das Gesamtüberleben bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Clarke et al. 2005). Daher wird eine Bestrahlung nach Mastektomie bei nodal-positiven Tumoren empfohlen, ebenso bei einer R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der Nachresektion, sowie bei mehr als drei positiven Lymphknoten (AWMF 2017).

2 Fragestellung

Durch die zunehmende Optimierung der Screeningdiagnostik und auch durch ein steigendes Bewusstsein in der Bevölkerung werden immer mehr Frauen frühzeitig diagnostiziert und eine sich anschließende SLNB der axillären Lymphknoten bleibt ohne pathologischen Befund.

Das Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Prognosefaktoren sowohl für den SLN-Status als auch für den Non-SLN-Status zu identifizieren. Den Patientinnen, welche aufgrund eines frühen Tumorstadiums oder eines tumorbiologisch günstigen Risikoprofils kein Risiko für einen SLN-Befall hätten, könnte so perspektivisch eine SLNB mit dem damit einhergehenden Komplikationsrisiko erspart bleiben.

Weiterhin wurde auch geprüft, in wie weit man bei einem positiven SLN-Status einen möglichen Befall weiterer Non-SLN antizipieren kann, um nicht betroffene Frauen vor einer sich anschließenden Axilladissektion zu schützen.

Bei der Auswahl der Parameter wurde darauf geachtet, sich auf aktuell routinemäßig bestimmte tumorbiologische Faktoren zu konzentrieren, um die klinische Relevanz der Ergebnisse zu maximieren. Dafür wurden die Daten von 900 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und durchgeführter SLNB uni- und multivariabel geprüft, um Zusammenhänge darzustellen und unabhängige Prognosefaktoren zu identifizieren.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerfassung und Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 900 Patientinnen ausgewertet, die zwischen dem 04.01.2005 und dem 23.12.2009 in der Universitätsfrauenklinik Rostock im Rahmen der Therapie eines Mammakarzinoms eine SLNB erhielten. Datenbankschluss für die follow-up-Daten war der 23.11.2012. In die Studie wurden nur Patientinnen mit einem histologisch gesicherten invasiven Mammakarzinom eingeschlossen. Männliche Patienten und Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patientinnen mit dem histologischen Subtyp Morbus Paget, sowie solche, bei denen gleichzeitig ein Sarkom vorlag, nicht in die Auswertung mit einbezogen. Als letztes Ausschlusskriterium galt der Zustand nach neoadjuvanter Therapie. Die Datenerfassung erfolgte durch das Krebsregister Rostock. Fehlende Daten konnten mittels Aktendurchsicht und Recherche in den Pathologie-Archiven der Universitätsfrauenklinik Rostock komplettiert werden.

Erfasste Patientencharakteristika:

1. Geschlecht
2. Geburtsdatum
3. Sterbedatum
4. Datum der Diagnosestellung

Erhobene Tumorparameter:

1. Tumor ID
2. histologischer Subtyp
3. Einteilung nach TNM - Klassifikation (chirurgisch und pathologisch)
4. Lokalisation
5. ER + Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele
6. PgR + IRS nach Remmele
7. Ki-67-Index
8. HER2-Score

Ermittelte Daten bezüglich des Lymphknotenstatus

1. Datum der SLNB
2. Anzahl der untersuchten SLN
3. Anzahl der befallenen SLN
4. Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen
5. Metastasengröße (Mikro-/Makrometastasen)
6. Bei komplettierender Axilladissektion
    1. Datum
    2. Anzahl der exstirpierten Lymphknoten
    3. Anzahl der befallenen Lymphknoten

Der Parameter „Kapseldurchbruch“ konnte in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden. Zum einen existiert aktuell keine einheitliche pathologische Definition. Zum anderen wird er nicht routinemäßig im Krebsregister Rostock erfasst, weshalb diesbezüglich keine Daten vorlagen.

Schließlich wurden noch folgende weitere Parameter aufgenommen

1. Datum der operativen Therapie (BET bzw. Ablatio)
2. Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt
3. Rezidivereignis
    1. Rezidivart
    2. Diagnosedatum

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 22 durchgeführt. Diesem Programm entstammen auch die Kaplan-Meier-Kurven der vorliegenden Arbeit. Tabellen und Kreisdiagramme wurden mithilfe der Programme Microsoft Word und Excel, Version 2016, erstellt.

Deskriptive Daten sind mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, dem Mittelwert, sowie dem Median, dem Maximum und Minimum, dargestellt.

Um innerhalb der Vergleichsgruppen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen und der Mittelwerte einzelner Variablen auf Signifikanz zu prüfen, wurde der Chi²-Test eingesetzt. Für alle statistischen Tests lag das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0{,}05$ und das Konfidenzintervall bei 95%.

Weiterhin wurde eine multivariable binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Sie dient dazu, unabhängige, signifikante Einflussparameter für den SLN-Status bzw. Non-SLN-Status zu identifizieren. Als Ereignis ist das Vorhandensein befallener SLN/Non-SLN definiert. Zunächst wurde eine univariable Regressionsanalyse für die relevanten Variablen durchgeführt. Alle Variablen mit einem Signifikanzniveau entsprechend eines $P<0,3$ wurden anschließend in das multivariable Modell mit einbezogen. Für Variablen, welche in der anschließenden multivariablen Analyse ein Signifikanzniveau von $P<0,05$ erreichten, wurde angenommen, dass sie einen von anderen Faktoren unabhängigen, signifikanten statistischen Vorhersagewert für den SLN-Status/Non-SLN-Status besitzen. Das Risiko für das Vorhandensein von SLN-Metastasen/Non-SLN-Metastasen wurde mittels der Odds Ratio (OR) beschrieben. OR-Werte >1 deuten auf ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen befallener SLN/Non-SLN hin. OR-Werte <1 sprechen für eine Risikoreduktion.

Für die Überlebenszeitanalyse ist zum einen die Kaplan-Meier-Überlebenskurve und zum anderen der log-rank-Test angewendet worden. So lassen sich die Überlebenszeiten zweier Gruppen miteinander vergleichen.

Ferner wurde eine multivariable Cox-Regression durchgeführt, um die Variablen herauszufiltern, die unabhängig von weiteren Einflussparametern das rezidivfreie Überleben signifikant beeinflussen. Wie bereits oben beschrieben, fand auch für die Cox-Regression zunächst eine univariable Prüfung aller Variablen statt. Anschließend konnten solche mit einem P-Wert von $P<0,3$ in die multivariable Cox-Regression einbezogen werden. Variablen, welche daraufhin ein Signifikanzniveau von $P<0,05$ erreichten, könnten als unabhängige und signifikante Vorhersagewerte für das rezidivfreie Überleben eingeschätzt werden.

3.3 Erläuterungen zu einzelnen tumorbiologischen Parametern

3.3.1 Histologischer Typ

3.3.1.1 Histologischer Phänotyp

Die Weltgesundheitsorganisation veröffentlichte im Jahr 1982 erstmals eine Einteilung zum histologischen Phänotyp des Mammakarzinoms. Diese wurde im Jahr 2003 aktualisiert und ist seitdem national und international anerkannt (Sinn und Kreipe 2013).

In die vorliegende Studie wurden nur Patientinnen mit gesichertem invasivem Mammakarzinom einbezogen. Zur besseren statistischen Auswertung wurden die verschiedenen histologischen Phänotypen in vier Gruppen eingeteilt:

Unterteilung der Variablen histologischer Phänotyp in folgende vier Gruppen
invasiv duktales Mammakarzinom
invasiv lobuläres Mammakarzinom
gemischt invasiv lobuläres und duktales Mammakarzinom
Sonstige, wobei hierunter alle anderen, selteneren Phänotypen zusammengefasst sind

Tabelle 1: Darstellung der Gruppeneinteilung der Variable „histologischer Phänotyp“

3.3.1.2 Histologisches Grading

Das histologische Grading beschreibt den histologischen Differenzierungsgrad der Tumorzellen und meint damit die Ähnlichkeit des Tumorgewebes zu dem Gewebe, in dem der Tumor wächst. Eine schlechtere Differenzierung geht mit einer höheren Malignität und Aggressivität des Tumors einher (Kumar et al. 2014).
Elston und Ellis modifizierten das ursprünglich von Bloom und Richardson entwickelte Gradingsystem beim Mammakarzinom. Demnach werden die Tumoren hinsichtlich ihrer tubulären Differenzierung, ihrer Zellkernpolymorphie und ihrer Mitosezahl untersucht und mit Punkten bewertet. Die Summe dieser Punkte ordnet sie dann einer von drei Gradingstufen zu. Je höher der errechnete Score, desto schlechter ist die Ausdifferenzierung und dementsprechend höher der Malignitätsgrad (Elston und Ellis 1991) (Bloom und Richardson 1957).

3.3.2 Tumorgröße

Die Tumorgröße wurde mithilfe der TNM Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) eingeteilt. Die Einteilung in das pathologische T-Stadium wurde durch einen Pathologen vorgenommen und in der vorliegenden Arbeit wie folgt eingeteilt (Brierley et al. 2017).

T-Stadium	Tumorausdehnung
T1 mic	<0,1 cm
T1 a+b	>0,1-1 cm
T1 c	>1-2 cm
T2	>2-5 cm
T3	>5 cm

Tabelle 2: Einteilung der Tumorgröße nach TNM Klassifikation

Für die multivariablen Analysen wurden die in der Tabelle beschriebenen Gruppen weiter zusammengefasst. Sowohl in der Gruppe der T3-Tumoren, als auch in der, der T1mic-Tumoren, lagen, im Vergleich mit den übrigen Gruppen, besonders kleine Fallzahlen vor. Um die statistische Aussagekraft zu verbessern, wurden die T1mic-, T1a- und T1b-Tumoren zusammengefasst, ebenso die T2- und T3-Tumoren.

3.3.3 Axillärer Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus wurde in der folgenden Population mittels SLNB und anschließender histologischer Untersuchung und Einteilung durch den Pathologen festgestellt. Die Durchführung dieser Untersuchung war eine obligatorische Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Deshalb erfolgte sie bei allen Patientinnen der Population. Teilweise wurde direkt anschließend oder im Rahmen einer späteren operativen Behandlung zusätzlich eine Axilladissektion vorgenommen. Die Ergebnisse wurden in Gruppen eingeteilt:

1. keine nachweisbaren Metastasen in den SLN
2. nachweisbare Makrometastasen in den SLN
3. nachweisbare Mikrometastasen in den SLN

Von Mikrometastasen spricht man laut TNM-Klassifikation, wenn eine Metastase einen Durchmesser von >0,2 bis ≤ 2 mm misst. Ist eine Metastase ≤ 0,2 mm, spricht man von isolierten Tumorzellen (ITC). Makrometastasen sind dementsprechend Metastasen mit einem Durchmesser >2 mm (Brierley et al. 2017).
Darüber hinaus wurden Patientinnen mit befallenen SLN weiter eingeteilt in solche mit zusätzlichen Non-SLN-Metastasen und in solche, bei denen diese nicht vorlagen.

3.3.4 Hormonrezeptorstatus

Unter dem Begriff Hormonrezeptorstatus wird das Vorhandensein von ER oder PgR am Tumorgewebe zusammengefasst. Beide gehören zu den nuklearen Steroidhormonen und regulieren verschiedene Gene, welche unter anderem Einfluss haben auf die Proliferation, die Hemmung der Apoptose, die Stimulation der Invasion, die Metastasierung und die Förderung der Angiogenese (Osborne und Schiff 2005). Sie sind sowohl als prognostische wie auch als prädiktive Faktoren anerkannt und spielen unter anderem eine Rolle in der Therapieauswahl (Cui et al. 2005).
Als rezeptorpositiv gelten seit Veröffentlichung der ASCO Leitlinie 2010, Tumoren mit mindestens 1% positiven Tumorzellen (Hammond et al. 2010). Zuvor galten Tumoren erst ab einer Expression von ≥ 10% als positiv. Da der überwiegende Teil der Patientinnen in der vorliegenden Studie vor 2010 diagnostiziert wurde, orientiert sich diese Arbeit an dem mittlerweile nicht mehr aktuellen 10%-Cut-off.
Quantifiziert wird der Hormonrezeptorstatus mittels des IRS nach Remmele und Stegner. Der Score errechnet sich aus dem Anteil der gefärbten Zellen und der Färbeintensität und führt zu einem Zahlenwert von 0 bis 12 (Remmele und Stegner 1987). In der vorliegenden Arbeit wurden Tumoren als hormonrezeptorpositiv bewertet, wenn einer der beiden Rezeptoren vermehrt exprimiert wurde.

3.3.5 Ki-67-Index

Kiel-67 (Ki-67) ist ein nukleares Antigen, das immunhistochemisch darstellbar ist und als Marker für die Proliferationsaktivität verwendet wird. Gerdes et al. entwickelten 1983 als erste erfolgreich einen spezifischen Antikörper, der sich in allen Zellteilungsphasen, außer in der G0-Phase, an das Ki-67 Antigen bindet. So ließ sich erstmals die Zellkinetik valide quantifizieren (Gerdes et al. 1983). Im Zusammenhang mit Ki-67 findet sich in der Literatur häufig der Begriff MIB1. MIB1 bezeichnet einen neueren Antikörper der paraffingängig ist und sich sowohl auf Frisch- als auch auf Gefrierpräparaten anwenden lässt. Als Ki-67-Index wird der Proliferationsindex bezeichnet, das heißt der prozentuale Anteil an Zellen, bei dem die Expression des Ki-67/MIB1 nachgewiesen werden konnte und der demnach wachstumsaktiv ist (Remmele 2013) (Dietel 2012b).
Bislang konnte sich in der Literatur noch nicht auf einen praxisrelevanten Grenzwert geeinigt werden. In großen Studien schwanken die Grenzwerte zwischen 1% und

28,6%. In dem neuen Klassifikationssystem, angelehnt an eine Studie von Cheang et al. aus 2009, ist der Cut off bei 14% festgelegt (Cheang et al. 2009). Seit dem St. Gallen Kongress 2013 findet diese Klassifikation Anwendung und wird auch in der aktuellen ASCO-Leitlinie so publiziert. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass die Studienergebnisse noch nicht von anderen Arbeitsgruppen validiert wurden. Dennoch ist auch in der vorliegenden Arbeit der Cut Off bei 14% festgelegt.

3.3.6 HER2-Status

HER2 gehört zur Familie der Wachstumsfaktorrezeptoren, genau zu den Tyrosinkinase-Rezeptoren, und stimuliert über intrazelluläre Signaltransduktionswege die Zellproliferation. Außerdem hemmt er über den gleichen Weg die Apoptose in der Zelle. HER2 ist in ca. 30% der Mammakarzinome amplifiziert bzw. überexprimiert (Slamon et al. 1987). Die Amplifikation des Gens führt zu einer Überexpression des HER2 Rezeptors, was wiederum zu einer malignen Entartung und erhöhten Proliferation dieser Zellen führt (Heldin 1995) (Riede und Werner 2017).
Im Jahr 2007 wurde die erste gemeinsame Guideline für die HER2 Testung der ASCO und CAP veröffentlicht. Zuvor existierten nur separat veröffentlichte Empfehlungen, welche jedoch entwickelt worden waren, bevor die großen Studien zur Trastuzumab Therapie publiziert wurden. In der 2007 veröffentlichten Guideline galten Tumoren mit einem IHC +3 (kompletten intensiven Anfärbung von > 30%) oder bei einer Amplifikation von mehr als sechs HER2-Genkopien als HER2 positiv, bei einem IHC +2 wurde damals eine ergänzende FISH Testung durchgeführt. 2008 wurde die erste Anpassung an die neuen Studien vorgenommen, 2013 und 2015 dann jeweils eine weitere. Die HER2 Testung im Patientenkollektiv wurde immer entsprechend des jeweils aktuellen Standards vorgenommen (Varga und Noske 2015).
Der HER2 Nachweis erfolgt aktuell aufgrund besserer Verfügbarkeit zunächst mittels IHC. Das Ergebnis wird in einen vierstufigen Score eingeteilt (siehe Tabelle). Bei einem fraglichen Ergebnis ist zusätzliche Genamplifikation mithilfe einer FISH möglich (Wolff et al. 2013) (Wolff et al. 2015).

Score-Wert	Färbeverhalten
0	Anfärben von <10% der Zellmembranen
1	Anfärben von >10% der Zellmembranen, aber keine Färbung der kompletten Membranzirkumferenz
2	Anfärben von >10% der Zellmembranen und schwach bis mäßige Färbung der kompletten Membranzirkumferenz
3	Anfärben von >10% der Zellmembranen und Starke Färbung der kompletten Membranzirkumferenz

Tabelle 3: HER2-Score und dazugehöriges Färbeverhalten (Wolff et al. 2013) (Wolff et al. 2015)

3.3.7 Rezidiv und Fernmetastasen

In der vorliegenden Arbeit und der damit verbundenen statistischen Auswertung wurde zwischen drei Rezidivarten unterschieden: dem Lokalrezidiv, dem axillären Rezidiv und der Fernmetastase. Darüber hinaus wurde auch betrachtet, ob zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen bekannt waren.
Von einem Lokalrezidiv spricht man, wenn der Tumor in der operierten Brust oder nach Mastektomie an der ipsilateralen Thoraxwand oder der darüberliegenden Haut wiederkehrt. Nach BET und Bestrahlung treten Lokalrezidive mit einer Wahrscheinlichkeit von 5-10% auf (Haffty et al. 1996).
Von einem axillären Rezidiv spricht man, wenn die ipsilateralen axillären Lymphknoten oder die der Supra- oder Infraklavikularregion betroffen sind.
Dementsprechend sind Fernmetastasen als Metastasen definiert, die sich nicht in der Nähe des Primärtumors oder dessen regionalen Lymphsystems absiedeln (Li et al. 2014).

3.3.8 OP-Methode

Die operative Therapie des Mammakarzinoms unterliegt, wie in der Einleitung beschrieben, einer ständigen Entwicklung. In der vorliegenden Arbeit wurden hinsichtlich der OP-Methode zwei Gruppen gebildet. Es wird zwischen der Brusterhaltenden Therapie (BET) und der radikalen Mastektomie unterschieden. Die BET schließt folgende Methoden ein: lokale Exzision, Lumpektomie, partielle

Mastektomie, tumoradaptierte Reduktionsplastik und Segmentresektion. Unter der radikalen Mastektomie sind die modifizierte radikale Mastektomie und die Ablatio zusammengefasst.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemein

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 900 Patientinnen eingeschlossen und ihre Daten hinsichtlich der nachfolgenden Parameter retrospektiv untersucht. Das mediane follow-up, also der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Tod bzw. Datenbankschluss lag bei 58 Monaten (range: 5-95 Monate).

Der Focus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Untersuchung des Sentinellymphknotenstatus (SLN-Status). Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurde eine SLNB durchgeführt. Bei 19,1% der Population (n=172) ließen sich bereits SLN-Metastasen nachweisen. Bei 80,9% (n=728) war dies nicht der Fall. Zwei Patientinnen stellten eine Besonderheit dar. Hier konnten zunächst keine positiven SLN entdeckt werden, wobei im Nachgang durch die Pathologie Mikrometastasen in den weiteren axillären Lymphknoten nachgewiesen wurden. Insgesamt wiesen 2,6% (n=23) der Gesamtpopulation Mikrometastasen auf.

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden verschiedene Gruppen gebildet. Als erstes ist die Unterscheidung nach dem SLN-Status, in nodal-positiv und nodal-negativ, zu nennen. Weitere Gruppenpaarungen waren prä- und postmenopausal, sowie die Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen. Weiterhin wurde die Untergruppe der nodal-positiven Patientinnen noch auf das Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen untersucht und wiederum in pN+ und pN0 eingeteilt.

Den nachfolgenden Tabellen ist die Häufigkeitsverteilung einzelner Parameter in der Gesamtpopulation zu entnehmen.

pN-Status	**Anzahl**	
0	726	80,7%
1mi	23	2,6%
1a	105	11,7%
2	39	4,3%
3	7	0,8%
Gesamt	900	100,0%

Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeiten des pN Status im Gesamtkollektiv (n=900)

Menopausenstatus	Anzahl	
prämenopausal (<50 Jahre)	172	19,1%
postmenopausal (≥50 Jahre)	728	80,9%
Gesamt	900	100,0%

Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten des Menopausenstatus im Gesamtkollektiv (n=900)

Non-SLN-Metastasen	Häufigkeit	
vorhanden	72	41,9%
nicht vorhanden	100	58,1%
Gesamt	172	100,0%

Tabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten der Non-SLN-Metastasen im pN+-Kollektiv (n=172)

Metastasengröße	Häufigkeit	
Mikrometastasen	23	13,2%
Makrometastasen	151	86,8%
Gesamt	174	100,0%

Tabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten der Metastasengröße im pN+-Kollektiv (n=174)

4.2 Erkrankungsalter mit Menopausenstatus

Das mediane Diagnosealter in der untersuchten Kohorte lag bei 62,95 Jahren (Mittelwert 61,24). Die jüngste Frau, bei der ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, war 27 Jahre alt, die älteste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 88 Jahre alt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Variable „Alter“ in zwei Gruppen unterteilt. Frauen, die 50 Jahre oder älter waren, wurden als postmenopausal eingestuft, jüngere Frauen als prämenopausal. 80,9% (n=728) der Frauen waren zum Diagnosezeitpunkt postmenopausal.

Um zu untersuchen, ob es signifikante Korrelationen zwischen beiden Altersgruppen und den anderen Vergleichsgruppen gab, wurde der Chi^2-Test verwendet. Allerdings konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden. Weder zwischen dem Menopausenstatus und dem Ergebnis der SLNB (P=0,978), noch zwischen dem Menopausenstatus und der Metastasengröße (P=0,395) oder dem Menopausenstatus und dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen (P=0,817).

4.3 Histologischer Typ

4.3.1 Histologischer Phänotyp

Die Variable „histologischer Phänotyp“ wurde in vier Gruppen eingeteilt, gemäß Tabelle 1. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gruppen ist im nachfolgenden Diagramm zu erkennen.

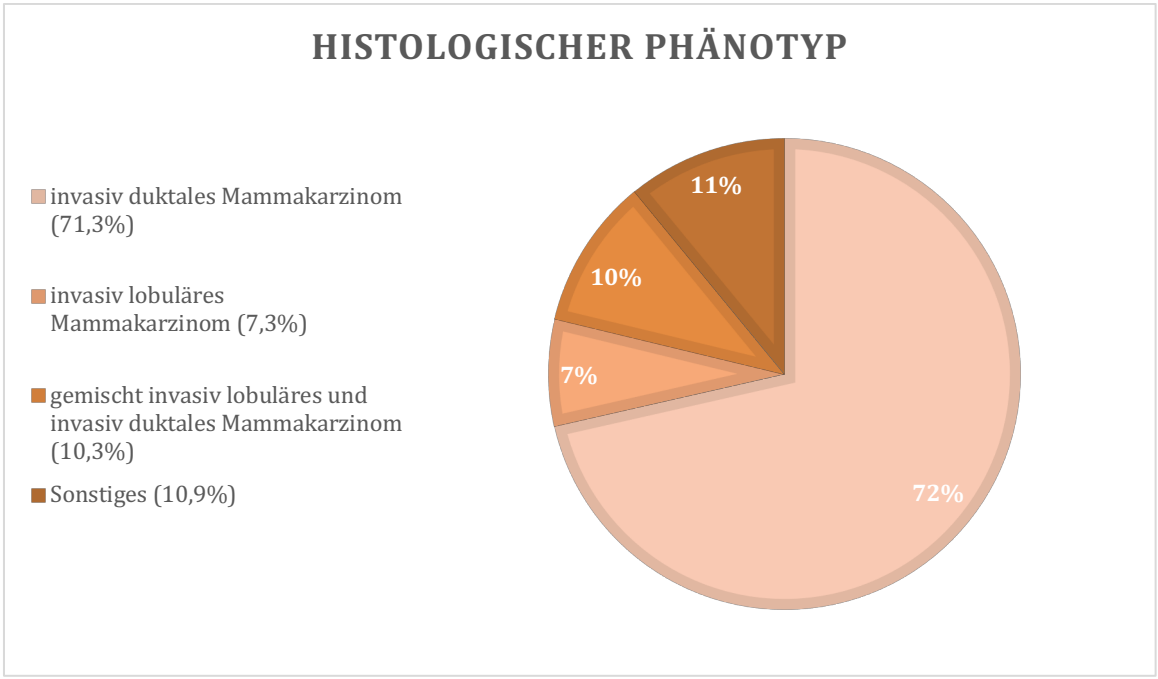

Abbildung 1: Relative Häufigkeit der histologischen Phänotypen der gesamten Population (n=900)

Histologischer Phänotyp	Ergebnis der SLNB			
	pN+		pN0	
invasiv duktal	118	68,6%	524	72,1%
invasiv lobulär	16	9,3%	50	6,9%
gemischt invasiv duktal und lobulär	26	15,1%	67	9,2%
Sonstige	12	7,0%	86	11,8%
Gesamt	172	100,0%	727	100,0%

Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeit des histologischen Phänotyps in den Subgruppen (P=0,055; missing data n= 1)

Bei der bivariablen Analyse mittels des Chi^2-Tests konnte zwischen dem Ergebnis der SLNB und dem histologischen Phänotyp keine signifikante Korrelation hergestellt werden. Allerdings zeichnete sich mit einem P=0,055 ein Trend ab, wonach bei invasiv duktalen Tumoren seltener die SLN involviert waren im Vergleich zum invasiv lobulären und zum gemischten Typ.
Weitere signifikante Korrelationen konnten weder zwischen dem Menopausenstatus (P=0,301) noch zwischen der Metastasengröße (P=0,403) und dem histologischen Phänotyp nachgewiesen werden. Ebenso wenig konnte ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Non-SLN-Status ermittelt werden (P=0,600).

4.3.2 Histologischer Differenzierungsgrad

Bezüglich des histologischen Differenzierungsgrades lässt sich festhalten, dass mit 56,4% (n=508) mehr als die Hälfte aller diagnostizierten Karzinome dem Stadium G2 entsprachen und damit Tumorzellen mäßiger Differenzierung enthielten. Die weitere Aufteilung lässt sich der Abbildung 2 entnehmen. Bei 1,2% (n=9) blieb der histologische Differenzierungsgrad unbekannt.

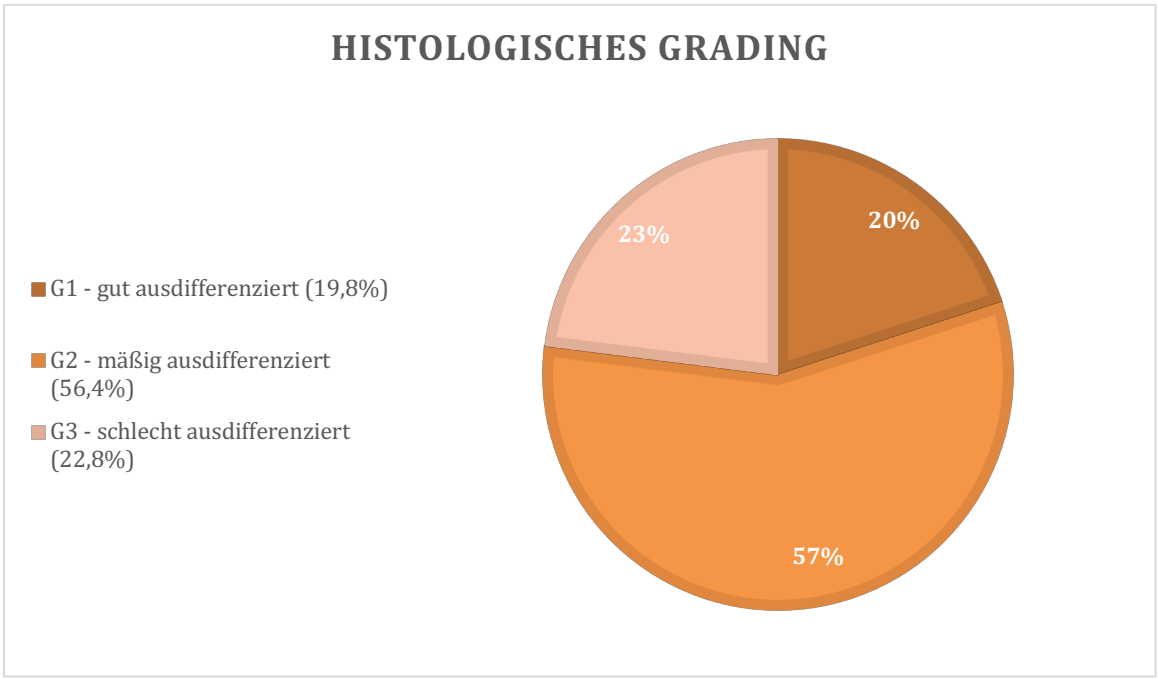

Abbildung 2: Relative Häufigkeit des histologischen Gradings der gesamten Population (n=900)

Mithilfe des Chi^2-Tests konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Grading und dem Ergebnis der SLNB nachgewiesen werden (P<0,001). Bei Patientinnen, deren Lymphknoten nicht befallen waren, traten signifikant häufiger Karzinome mit histologischem Grad 1 auf. Wohingegen Patientinnen, deren Lymphknoten bereits Metastasen aufwiesen, häufiger an Karzinomen des Grades 2 oder 3 litten.

Histologisches Grading	**Ergebnis der SLNB**			
	pN+		**pN0**	
G1	12	7,0%	166	23,1%
G2	111	64,9%	397	55,1%
G3	48	28,1%	157	21,8%
Gesamt	171	100%	720	100,0%

Tabelle 9: Absolute und relative Häufigkeit des histologischen Gradings in den Subgruppen (P<0,001; missing data n= 9)

Keine signifikante Korrelation konnte nachgewiesen werden zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad und dem Menopausenstatus (P=0,539), sowie der Metastasengröße (P=0,895) und dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen (P=0,589).

4.4 Tumorgröße nach TNM bei Diagnose

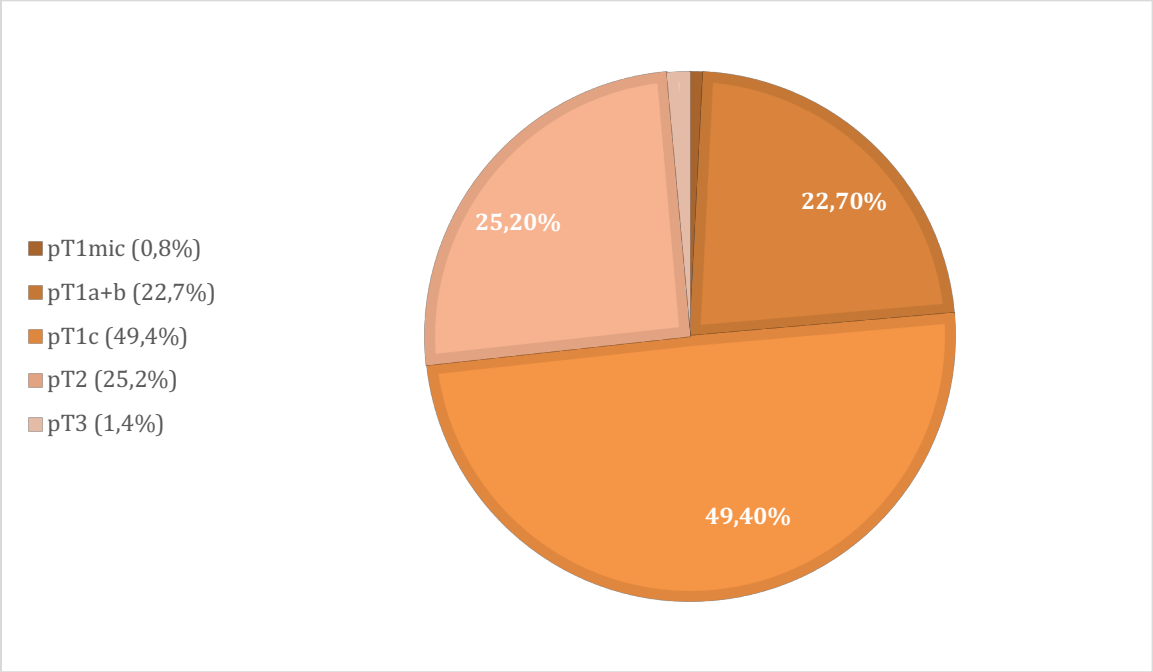

Abbildung 3: Verteilung der relativen Häufigkeiten der pT-Stadien in der Gesamtpopulation (n=900)

Zum Zeitpunkt der Diagnose ließ sich bei 49,4% (n=445) ein T1c Tumor (>1-2 cm) nachweisen. Bei weiteren 22,7% (n=204) entsprach der Tumor dem Stadium pT1a+b (>0,1-1 cm). Ein Tumor im Stadium pT2 (>2-5 cm) ließ sich bei 25,2% (n=27) nachweisen. Nur bei 0,8% (7 Patientinnen) fand sich ein pT1mic Tumor (≤0,1 cm) und bei 1,4% (13 Patientinnen) ein pT3 Tumor (>5 cm).

Zwischen der Tumorgröße und dem Ergebnis der SLNB konnte mittels Chi^2-Test eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P<0,001).

77,7% der Population ohne befallene SLN hatten einen Primärtumor, der 2 cm oder kleiner war. Unter den Patientinnen mit befallenen SLN betrug der Anteil an T1-Tumoren hingegen nur 55,8%. Mammakarzinome, die größer als 2 cm waren, machten 43,1% der Population mit befallenen SLN aus, aber nur 22,8% jener ohne SLN-Befall. Bei Tumoren mit einer Größe von 0,1 cm oder kleiner ließen sich SLN-Metastasen nie nachweisen.

Tumorgröße nach TNM	Ergebnis der SLNB			
	pN+		pN0	
<0,1 cm	0	0,0%	7	1,0%
<1 cm	15	8,7%	189	26,0%
1,1-2 cm	81	47,1%	364	50,0%
2-5 cm	66	38,4%	161	22,1%
>5 cm	8	4,7%	5	0,7%
Gesamt	172	100,0%	728	100,0%

Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeiten der Tumorgröße in den Subgruppen nach SLNB (P<0,001)

Ebenso konnte mit dem gleichen Test eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen und der Tumorgröße nachgewiesen werden. Mit steigender Tumorgröße fanden sich deutlich häufiger Non-SLN-Metastasen. So waren 55,7% der Tumoren, bei denen Non-SLN-Metastasen existierten, größer als 2 cm, verglichen mit nur 35% beim Fehlen von solchen Metastasen.

Tumorgröße nach TNM	Non-SLN-Metastasen			
	vorhanden		nicht vorhanden	
<1 cm	1	1,4%	14	14,0%
1,1-2 cm	30	42,9%	51	51,0%
<2-5 cm	35	50,0%	31	31,0%
>5 cm	4	5,7%	4	4,0%
Gesamt	70	100,0%	100	100,0%

Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeiten der Tumorgröße in den Subgruppen nach Non-SLN-Metastasen (P=0,007)

Auch die Beziehung zwischen der Tumorgröße und dem Menopausenstatus sowie der Metastasengröße wurde mittels Chi^{2}-Test untersucht. In beiden Fällen konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (Menopausenstatus P=0,214) (Metastasengröße: P=0,282).

4.5 Hormonrezeptorstatus

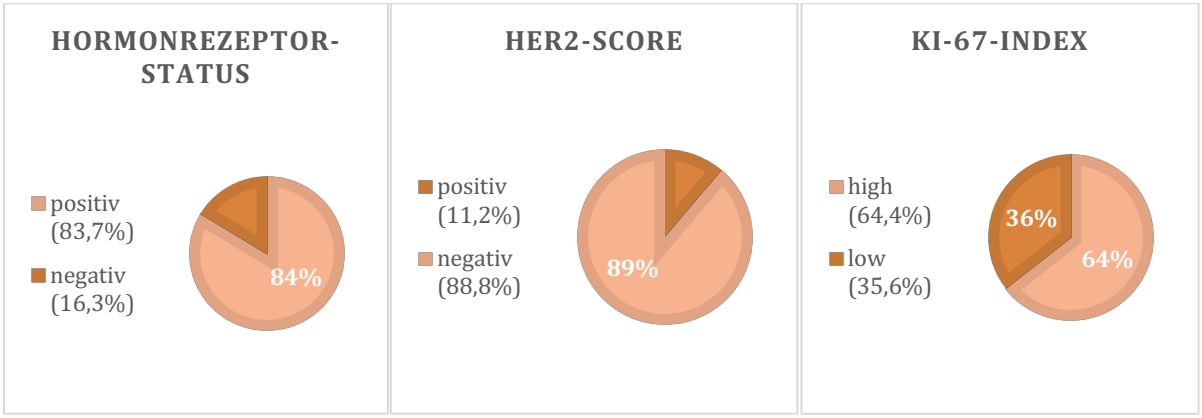

Abbildung 4: Verteilung der relativen Häufigkeiten von Hormonrezeptorstatus, HER2-Score und Ki-67-Index in der Gesamtpopulation

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei 83,7% (n=747) ein hormonrezeptorpositiver Tumor und bei 16,2% (n=146) ein hormonrezeptornegativer Tumor. Lediglich bei 0,8% (n=7) konnte kein Eintrag über den Hormonrezeptorstatus gefunden werden.

Mithilfe der histologischen Untersuchung des Hormonrezeptorstatus und der nachfolgenden Einteilung mittels des IRS nach Remmele, konnten insgesamt 81,3% (n=732) der Tumoren als ER-positiv und 73,6% (n=662) als PgR-positiv diagnostiziert werden.

Bei der statistischen Testung mittels Chi^2-Test konnte zwischen dem Hormonrezeptorstatus sowohl im Allgemeinen als auch im Speziellen und dem Ergebnis der SLNB keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,921) (P=0,860 / PgR) (P=0,917 / ER).

Ebenso wenig ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus (P=0,255) sowie dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen (P=0,244) ermitteln.

Zwischen Hormonrezeptorstatus im Allgemeinen und der Metastasengröße konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,731). Allerdings zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem IRS für PgR und der Metastasengröße (P=0,040).

Beim Vorliegen von Makrometastasen war der IRS deutlich häufiger positiv als negativ, wohingegen dieser beim Vorhandensein von Mikrometastasen ein relativ ausgeglichenes Verhältnis von positiven und negativen Ergebnissen zeigte.

IRS nach Remmele für PgR	Metastasengröße			
	Mikrometastasen		Makrometastasen	
negativ	10	43,5%	35	23,3%
positiv	13	56,5%	115	76,7%
Gesamt	23	100,0%	150	100,0%

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten des IRS nach Remmele in den Subgruppen nach Metastasengröße (P=0,040; missing data n=1)

4.6 Ki-67-Index

54,3% (n=489) der Tumore des Patientenkollektivs wurden immunhistochemisch auf den Proliferationsmarker Ki-67 untersucht. Der Cut-off erfolgte bei 14%. Hierbei wiesen 64,4% (n=308) der untersuchten Patientinnen einen hohen Ki-67-Index auf. Bei 35,6% (n=181) der Patientinnen war dieser als niedrig einzustufen.

Zwischen dem Ki-67-Index und dem Ergebnis der SLNB konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,169). Ebenso wenig zwischen dem Ki-67-Index und dem Menopausenstatus (P=0,375).

Allerdings konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Ki-67-Index und der Metastasengröße ermittelt werden (P=0,037). Ein niedriger Ki-67-Index zeigte sich häufiger bei den Tumoren, bei denen sich auch eine Mikrometastasierung nachweisen ließ (53,3% im Vergleich zu 26,3%). Wohingegen Tumoren von Patientinnen, die bereits Makrometastasen in den SLN hatten, häufiger einen hohen Ki-67-Index aufwiesen (73,8% im Vergleich zu 46,7%).

Ki-67-Index	Metastasengröße			
	Mikrometastasen		Makrometastasen	
low	8	53,3%	21	26,3%
high	7	46,7%	59	73,8%
Gesamt	15	100,0%	80	100,0%

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten des Ki-67-Index in den Subgruppen nach Metastasengröße (P=0,037; missing data n=79)

Zwischen dem Ki-67-Index und dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen (P=0,661)

4.7 HER2-Status

Bei insgesamt 99% (n=891) der Population wurde der HER2-Score getestet. Bei 11,2% (n=100) zeigte sich eine HER2-Überexpression. Lediglich bei 1% (n=9) konnte kein Nachweis hinsichtlich der HER2-Expression erbracht werden.
Zwischen dem HER2-Score und dem Ergebnis der SLNB konnte mittels Chi^2-Test keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,290). Ebenso wenig zwischen dem HER2-Score und dem Menopausenstatus sowie der Metastasengröße oder dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen (P=0,791/ Non-SLN-Metastasen), (P=0,089/ Menopausenstatus), (P=0,478/ Metastasengröße).

4.8 Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen

Bei 7,8% (n=70) der Population trat im untersuchten Zeitraum ein Rezidiv auf.
Bezüglich des zeitlichen Verlaufs liegt der Median für das Auftreten eines Rezidivs genau bei 31 Monaten. Der maximale zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und Rezidiv lag bei 70 Monaten (5,8 Jahre). Der kürzeste detektierte Abstand betrug nur einen Monat. Die mediane Überlebenszeit nach einem Rezidiv betrug 17,5 Monate. Die maximale Überlebenszeit nach einem Rezidivereignis lag bei 80 Monaten (6,7 Jahre).

Nachfolgend wurde sich, für die Untersuchung hinsichtlich signifikanter Korrelationen, des Chi^2-Tests bedient. Zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem Ergebnis der SLNB konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,016). Bei Patientinnen, bei denen die SLNB positiv war, traten häufiger, nämlich bei 12,2% (n=21), Rezidive auf. Dahingegen kam es in der Gruppe der nicht befallenen SLN nur in 6,7% (n=49) zum Auftreten eines Rezidivs.
Weiterhin konnte zwischen dem Auftreten eines Rezidivs, weder im Allgemeinen, noch in Abhängigkeit von der Art des Rezidivs und dem Menopausenstatus, keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,905 / Rezidiv generell) (P=0,668/ Art des Rezidivs).
Ebenso wenig ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der Metastasengröße nachweisen (P=0,159), auch wenn Rezidive mit einem Anteil von 11,3%, verglichen mit 21,7% tendenziell häufiger bei Patientinnen mit Mikrometastasen, auftraten.
Ähnlich verhielt es sich beim Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen. Auch hier konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,112). Allerdings traten Rezidive tendenziell häufiger bei Patientinnen auf, die an befallenen Non-SLN-Metastasen litten (17,1% verglichen mit 9%).

4.8.1 Rezidivart

Bei der Untersuchung der Rezidivart wurde zwischen Lokalrezidiven, axillären Rezidiven und Fernmetastasen unterschieden. Am häufigsten traten Fernmetastasen auf, diese konnten bei 4,1% (n=37) aller Patientinnen nachgewiesen werden. Mit 3% (n=27) folgten die Lokalrezidive. Am seltensten mit 0,6% (n=5) konnten axilläre Rezidive diagnostiziert werden.
Auch hier wurde die statistische Prüfung auf signifikante Korrelation mithilfe des Chi^2-Tests durchgeführt. Dabei ließ sich zwischen der Art des Rezidivs und dem Ergebnis der SLNB eine signifikante Korrelation nachweisen (P<0,001). Patientinnen mit befallenen SLN entwickelten häufiger Fernmetastasen. Sie ließen sich bei 8,7% der Patientinnen (n=15) dieser Gruppe nachweisen. Im Gegensatz dazu traten sie bei Patientinnen mit initial nicht befallenen SLN nur in 3% (n=22) auf. Hier fanden sich allerdings mit 3,3% (n=24), verglichen mit 1,7% (n=3) in der Vergleichsgruppe, häufiger lokale Tumorrezidive.

Art des Rezidivs	Ergebnis der SLNB			
	pN+		pN0	
Lokalrezidiv	3	1,7%	24	3,3%
Fernmetastase	15	8,7%	22	3,0%
axilläres Rezidiv	3	1,7%	2	0,3%
kein Rezidiv	151	87,8%	680	93,4%
Gesamt	172	100,0%	728	100,0%

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten der Rezidivart in den Subgruppen nach SLNB (P<0,001)

Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen der Art des Rezidivs und der Metastasengröße nachgewiesen werden (P=0,035). Bei Tumoren mit einer Mikrometastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose kam es häufiger sowohl zu lokalen Rezidiven, als auch zu Fernmetastasen. Wohingegen Patientinnen mit Makrometastasen in der SLNB häufiger an axillären Rezidiven litten.

Art des Rezidivs	Metastasengröße			
	Mikrometastasen		Makrometastasen	
Lokalrezidiv	2	8,7%	1	0,7%
Fernmetastase	3	13,0%	13	8,6%
axilläres Rezidiv	0	0,0%	3	2,0%
kein Rezidiv	18	78,3%	134	88,7%
Gesamt	23	100,0%	151	100,0%

Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeiten der Rezidivart in den Subgruppen nach Metastasengröße (P=0,0359)

Zwischen dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen und der Rezidivart konnte keine signifikante Korrelation dargestellt werden (P=0,336).

4.8.2 Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt

2,6% (n=23) der Population wiesen bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Fernmetastasierung auf, welche durch ein postoperatives Staging nachgewiesen wurde. Zwischen dem Vorhandensein von Fernmetastasen und dem Ergebnis der SLNB konnte mittels Chi^2-Test keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,376). Ebenso wenig fand sich eine signifikante Korrelation hinsichtlich des Menopausenstatus (P=0,453/Menopausenstatus) oder der Metastasengröße (P=0,331/Metastasengröße).

Auch bezüglich des Vorhandenseins von Non-SLN-Metastasen und dem pM-Status konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (P=0,196). Hier ist allerdings zu bemerken, dass die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahl kritisch zu betrachten ist. Nur 2 bzw. 4 Patientinnen wiesen in den jeweiligen Gruppen Fernmetastasen bei der Diagnose auf.

4.9 OP-Methode

Hinsichtlich der OP-Methode wurde zwischen zwei Techniken unterschieden. Zum einen ist die Brusterhaltenden Therapie zu nennen, mit der 82,2% der Patientinnen (n=740) versorgt wurden, zum anderen die radikal-ablative Therapie. 17,8% der Population (n=160) wurde so behandelt.
Auch hier wurde der Chi^2-Test angewendet, und so konnte eine signifikante Korrelation zwischen der OP-Methode und dem Ergebnis der SLNB ermittelt werden (P<0,001). In der Gruppe mit nicht befallenen SLN wurden 84,9% mittels BET versorgt, hingegen in der Vergleichsgruppe mit befallenen SLN nur 70,9%. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Patientinnen, welche radikal-ablativ operiert wurden, häufiger befallene SLN aufwiesen, als diese, welche mittels BET therapiert wurden.

OP Methode	Ergebnis der SLNB			
	N+		N0	
BET	122	70,9%	618	84,9%
Radikale Tumorexzision	50	29,1%	110	15,1%
Gesamt	172	100,0%	728	100,0%

Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeiten der OP-Methode in den Subgruppen nach SLNB (P<0,001)

OP Methode	Non-SLN-Metastasen			
	vorhanden		nicht vorhanden	
BET	44	62,9%	76	76,0%
Radikale Tumorexzision	26	37,1%	24	24,0%
Gesamt	70	100,0%	100	100,0%

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten der OP-Methode in den Subgruppen nach Non-SLN-Metastasen (P<0,001)

Eine weitere signifikante Korrelation konnte allerdings weder zwischen der OP-Methode und dem Menopausenstatus (P=0,448), noch zwischen der OP-Methode und der Metastasengröße (P=0,536) nachgewiesen werden.

Darüber hinaus ließ sich bei der Untersuchung auf Korrelation zwischen OP-Methode und Non-SLN-Metastasen kein signifikantes Ergebnis erzielen (P=0,064). Dennoch kann man von einer Tendenz sprechen, wonach Patientinnen mit vorhandenen Non-SLN-Metastasen häufiger radikal-ablativ versorgt wurden, nämlich mit 37,1%, verglichen mit 24% im Fall, dass keine Non-SLN-Metastasen vorlagen.

4.10 Überlebensanalyse

4.10.1 Gesamtüberleben

Innerhalb der untersuchten Zeitspanne verstarben 8,1% (n=73) der Population. Dabei betrug die mediane Zeit zwischen Diagnosestellung und dem Tod 58 Monate. Der längste zeitliche Abstand zwischen beiden Ereignissen lag bei 95 Monaten, was knapp 8 Jahren entspricht, der kürzeste bei nur 5 Monaten.

Mithilfe des Chi^2-Tests wurde untersucht, ob sich signifikante Korrelationen zwischen der Variable Todesereignis und dem Ergebnis der SLNB sowie der Metastasengröße nachweisen ließen. In beiden Fällen konnte jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis ermittelt werden (P=0,209/Ergebnis der SLNB) (P=0,648/Metastasengröße). Mittels des gleichen Verfahrens ließ sich aber eine signifikante Korrelation zwischen dem Todesereignis und dem Menopausenstatus nachweisen (P=0,014). Postmenopausale Patientinnen verstarben signifikant häufiger, nämlich in 9,2% der Fälle, verglichen mit nur 3,5% aus der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen.

Zuletzt wurde geprüft, ob sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen und dem Todesereignis nachweisen ließ. Hier konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden (P=0,421).

Die Variable Überleben wurde weiterhin mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Test geprüft. Dabei wurde unterschieden zwischen dem Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben. Zunächst folgt die Analyse für das Gesamtüberleben.

Hinsichtlich des Ergebnisses der SLNB zeigten sich zwar keine signifikanten Ergebnisse (log rank: P=0,207). Jedoch lässt sich der Kurve entnehmen, dass Patientinnen mit befallenen SLN über den beobachteten Zeitraum tendenziell früher verstarben.

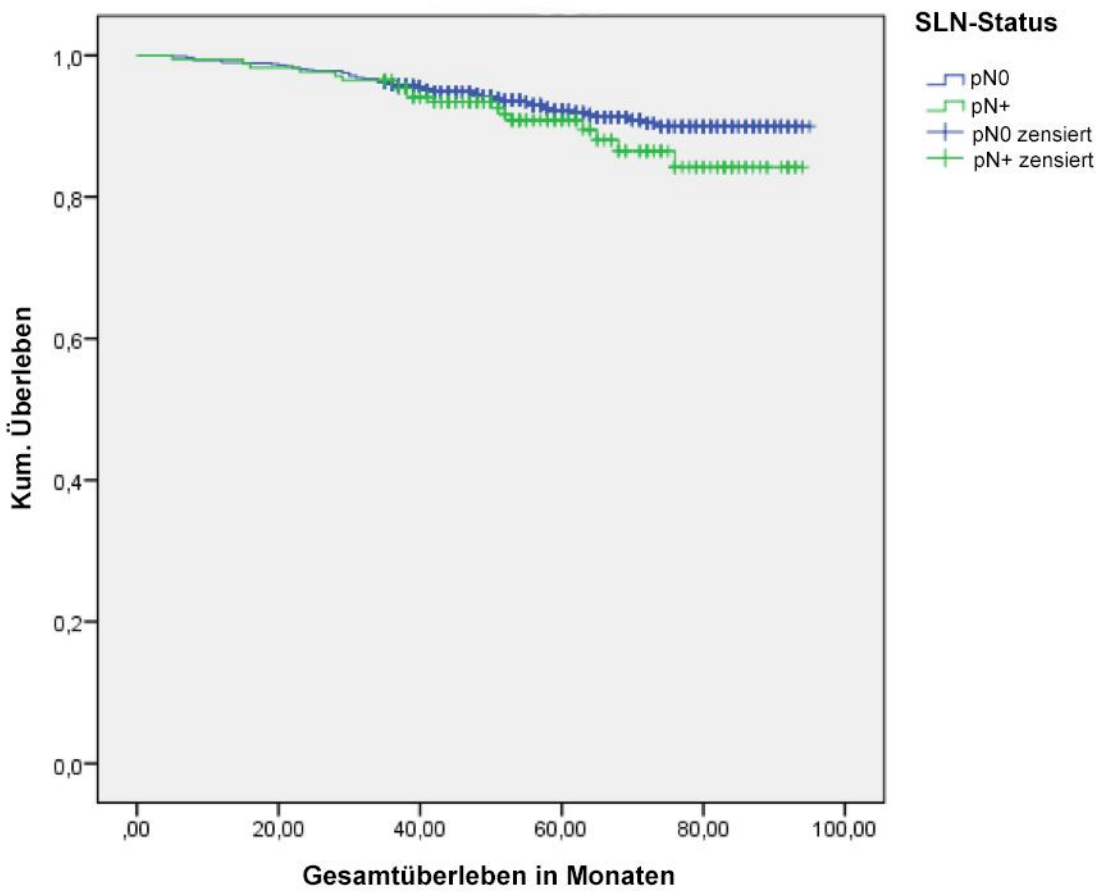

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der zwei Subgruppen nach SLN-Status mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt

Im Hinblick auf den Menopausenstatus ergab die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Test, dass postmenopausale Patientinnen signifikant früher verstarben (log rank: P=0,011). Allerdings kann man die unterschiedliche Altersstruktur bei diesem Ergebnis nicht außer Acht lassen. Die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen hat einen wesentlich höheren Altersdurchschnitt, als die der praemenopausalen und damit ein natürlich erhöhtes Risiko zu versterben.

Das Gesamtüberleben wurde auch im Hinblick auf das Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen geprüft. Es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (P=0,388). Allerdings lässt sich auch in diesem Fall eine Tendenz in den Überlebenskurven erkennen: Patientinnen mit befallenen Non-SLN-Metastasen verstarben tendenziell früher.

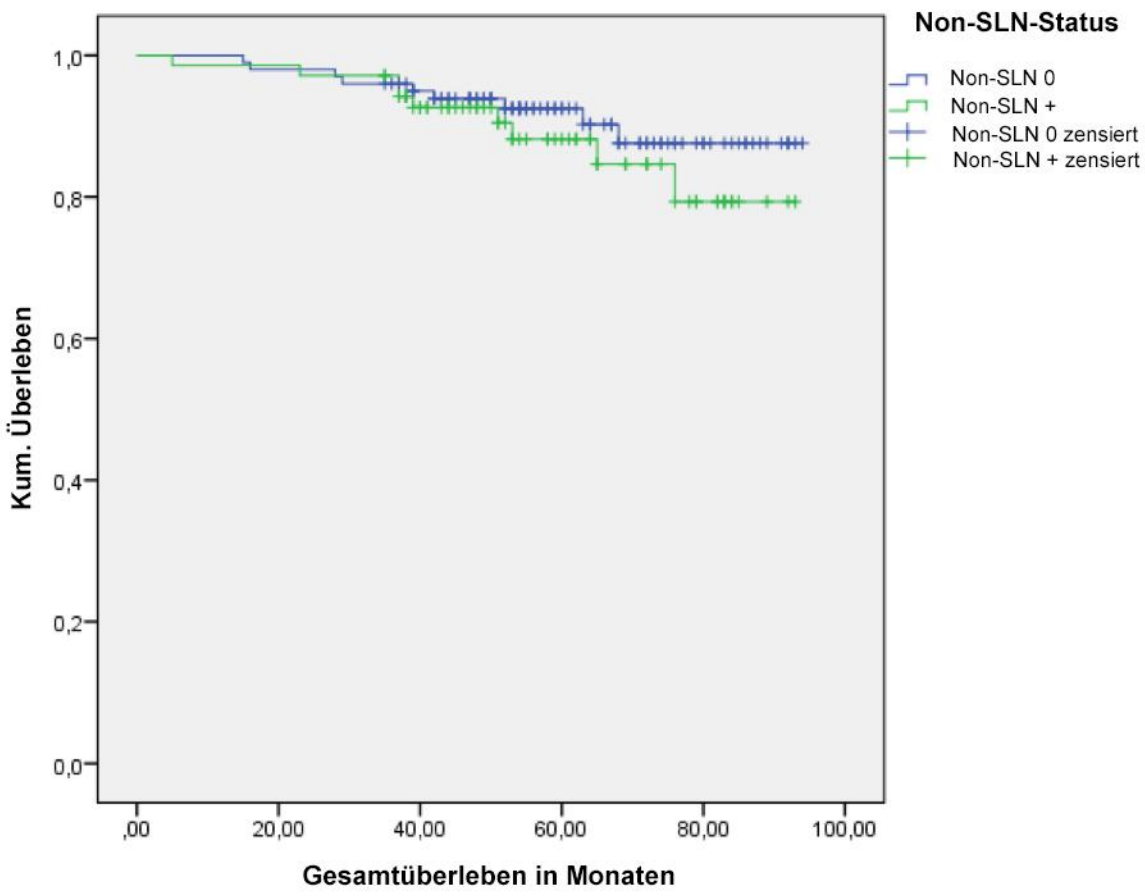

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der zwei Subgruppen nach Non-SLN-Status mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt

Ebenso wurde eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Test für die nach Metastasengröße unterteilten Gruppen durchgeführt. Hier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ermittelt werden (log rank: P=0,411).

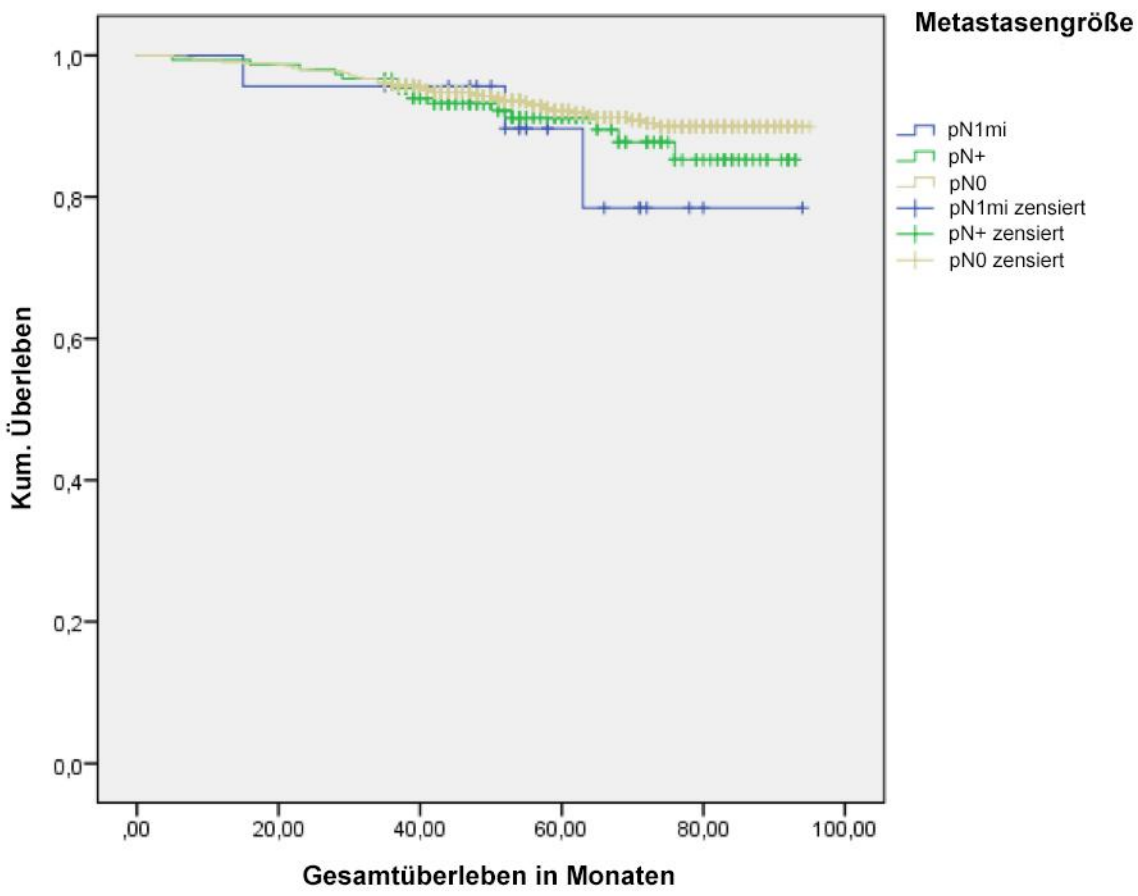

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der drei Subgruppen nach Metastasengröße mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt

4.10.2 Rezidivfreies Überleben

Neben dem Gesamtüberleben wurde das rezidivfreie Überleben untersucht und mittels Kaplan-Meier und Log-Rank-Test geprüft. Als „echtes“ Ereignis wurde hier entweder das Auftreten eines Rezidivs oder das Eintreten des Todes ohne Rezidiv definiert. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug 56 Monate. Der kürzeste Zeitraum bis zum Eintreten eines Ereignisses lag bei einem Monat, der längste bei 94 Monaten. Nach dem Auftreten eines Rezidivereignisses überlebten Patientinnen median weitere 17,5 Monate. Der längste ermittelte Überlebenszeitraum nach einem Rezidiv lag bei 80 Monaten. Die Ergebnisse bezüglich der SLNB zeigten, dass Patientinnen ohne befallene SLN ein signifikant längeres rezidivfreies Leben hatten (log rank: P=0,026).

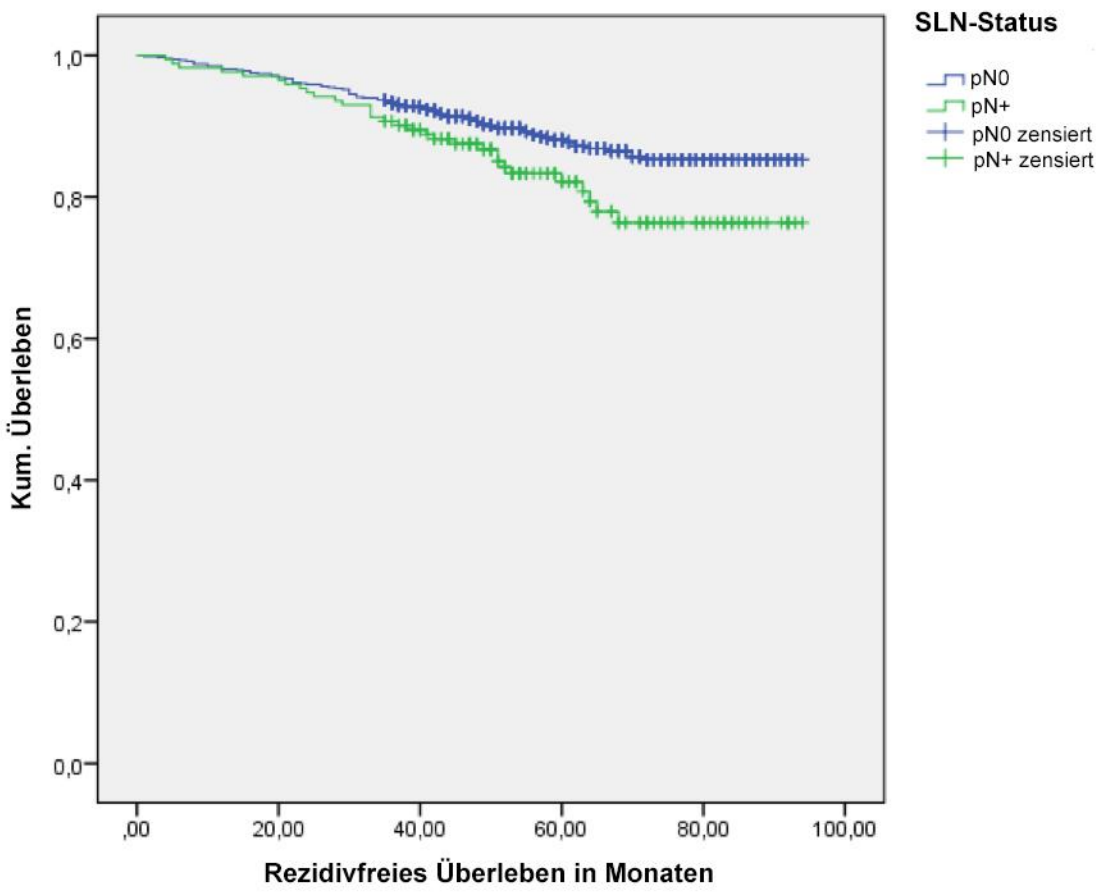

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der zwei Subgruppen nach SLN-Status mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Diagnose eines Rezidivs, Eintritt des Todes oder Datenbankschluss als Endpunkt

Weiterhin konnte mit der gleichen Methode nachgewiesen werden, dass auch in Abhängigkeit von der Metastasengröße signifikante Unterschiede hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit vorlagen (log rank: P=0,007). Signifikant früher traten Rezidive oder der Tod bei Patientinnen mit Mikrometastasen auf. Aber auch Patientinnen mit Makrometastasen erlitten, verglichen mit denen ohne Metastasen, früher Rezidive oder starben.

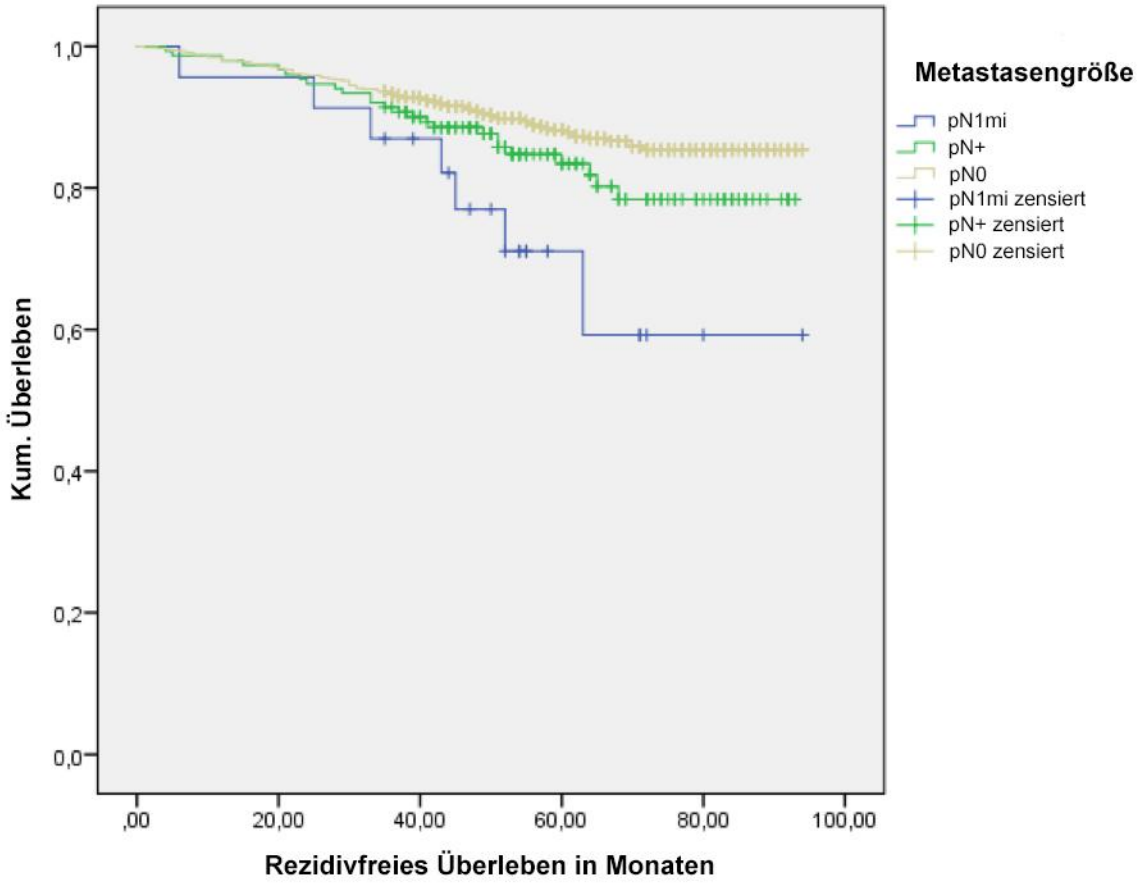

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der drei Subgruppen nach Metastasengröße mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Diagnose eines Rezidivs, Eintritt des Todes oder Datenbankschluss als Endpunkt

Darüber hinaus konnten auch signifikante Unterschiede beim rezidivfreien Überleben zwischen Patientinnen mit Non-SLN-Metastasen und denen ohne Non-SLN-Metastasen entdeckt werden. Patientinnen mit Non-SLN-Metastasen blieb eine kürzere rezidivfreie Überlebenszeit verglichen mit der anderen Gruppe (log rank: P=0,02).

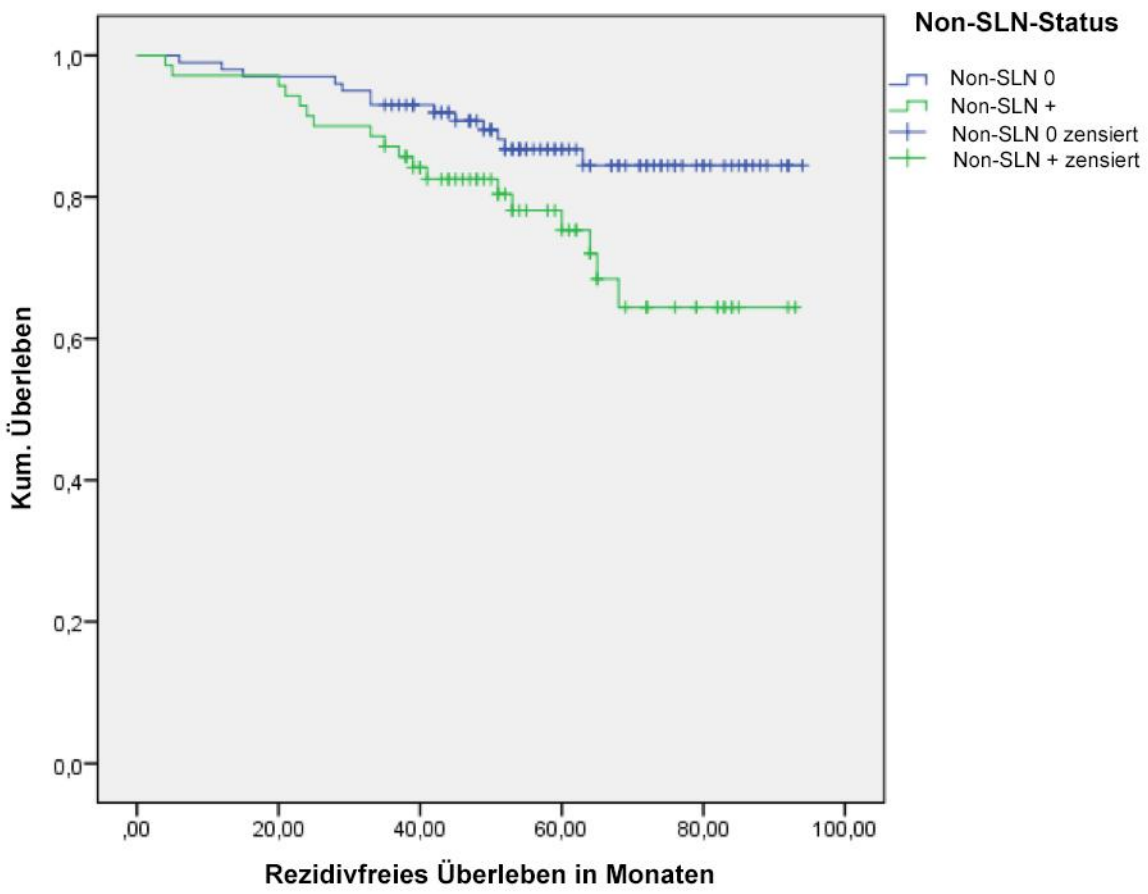

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der zwei Subgruppen nach Non-SLN-Metastasen-Status mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Diagnose eines Rezidivs, Eintritt des Todes oder Datenbankschluss als Endpunkt

Abschließend wurden mittels derselben Überlebensanalyse das rezidivfreie Überleben für den zusammengefassten axillären Lymphknotenstatus untersucht. Hierbei gab es drei Gruppen: kein axillärer Lymphknotenbefall, ausschließlich SLN-Metastasen und letztendlich SLN-Metastasen und zusätzlich noch Non-SLN-Metastasen. Es zeigte sich, wie der untenstehenden Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu entnehmen ist, dass Patientinnen ganz ohne axilläre Metastasen die längste rezidivfreie Überlebenszeit aufwiesen, dicht gefolgt von denen mit ausschließlich SLN-Metastasen. Die mit großem Abstand kürzeste rezidivfreie Überlebenszeit zeigten Patientinnen, welche zusätzlich zu den SLN-Metastasen noch an Non-SLN-Metastasen litten. Diese Ergebnisse erreichten das Signifikanzniveau (log rank: P=0,003).

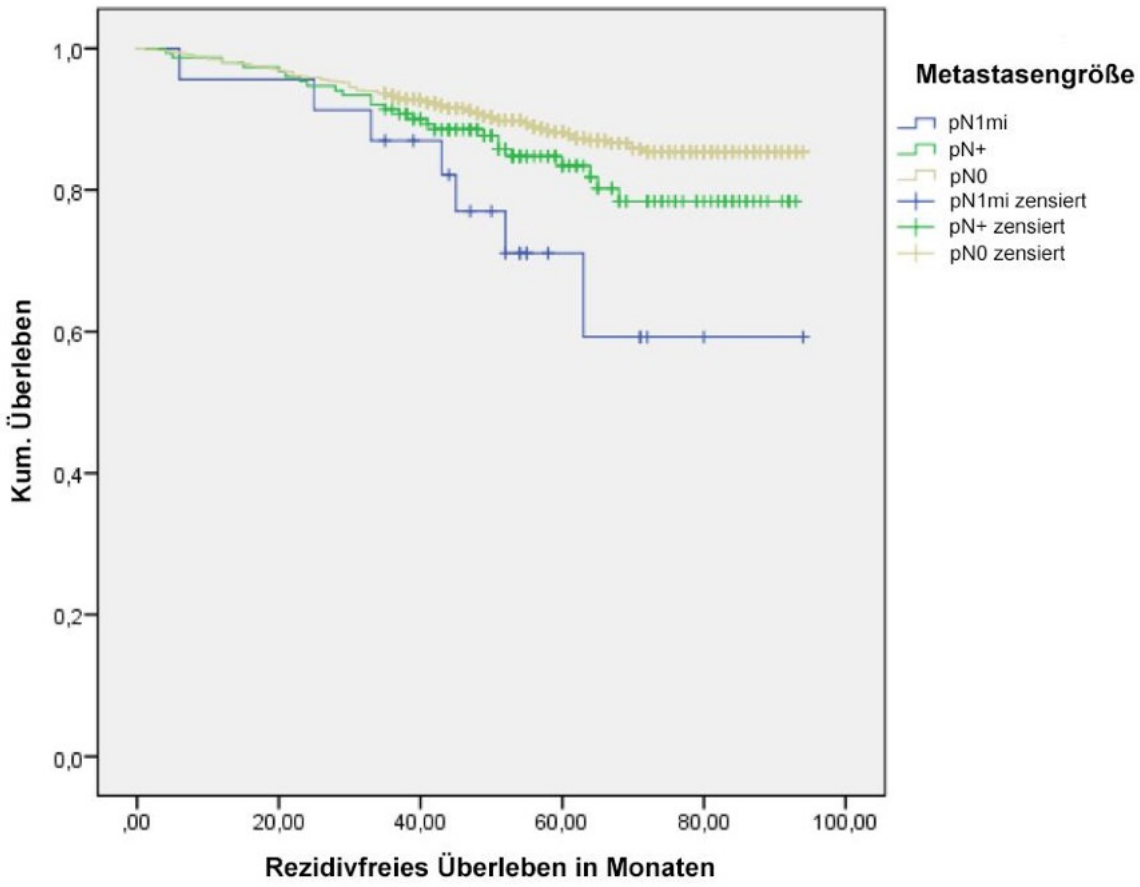

Abbildung 11 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der drei Subgruppen nach axillärem Lymphknotenstatus mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt

Schließlich konnte mittels Kaplan-Meier und Log-Rank-Test auch ein signifikanter Unterschied der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen nachgewiesen werden. Ähnlich wie beim Gesamtüberleben erlitten postmenopausale Patientinnen auch früher ein Rezidiv (log rank: P=0,018).

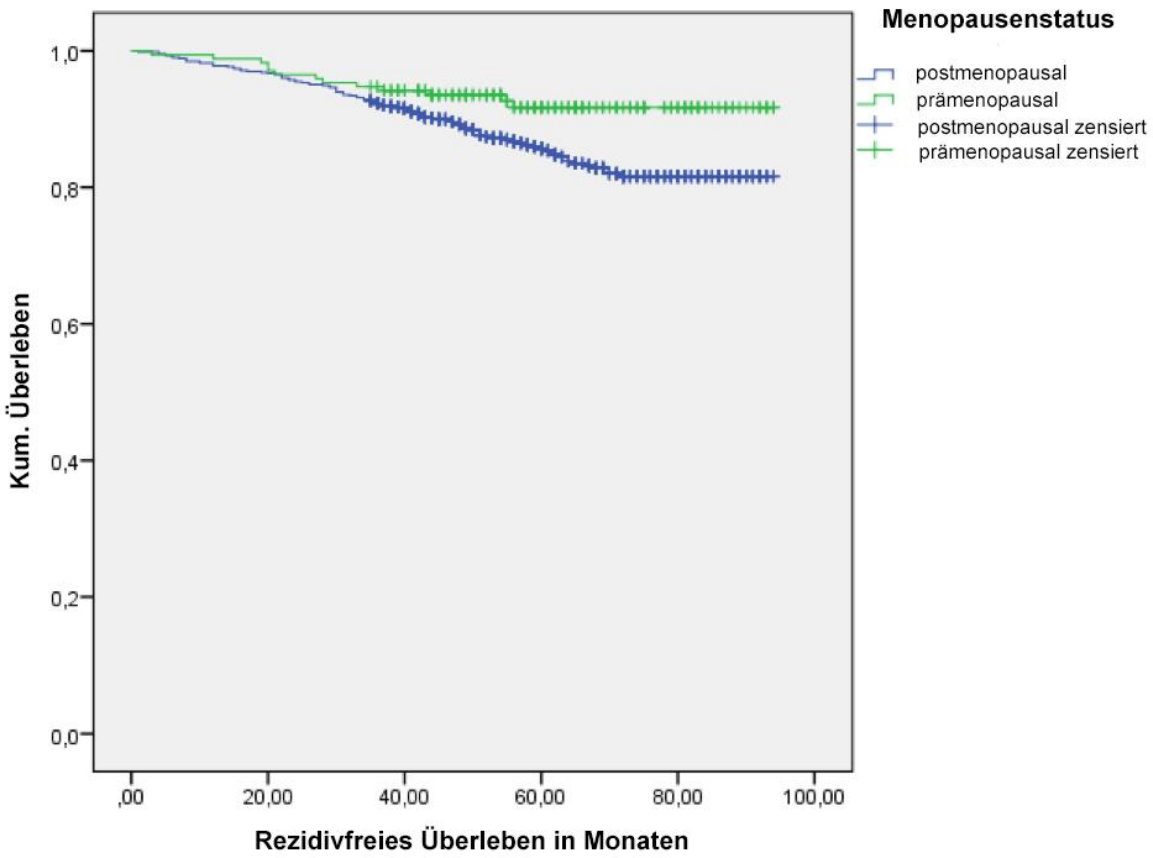

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der zwei Subgruppen nach Menopausenstatus mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt

4.10.3 Cox-Regression des rezidivfreien Überlebens

Mithilfe der Cox-Regression sollte der unabhängige Einfluss der verschiedenen tumorbiologischen Parameter auf das rezidivfreie Überleben in den verschiedenen Gruppen ermittelt werden. Der Lymphknotenstatus wurde hierfür in drei Gruppen eingeteilt:

- Kein Befall der SLN
- Befall der SLN, aber keine zusätzlich befallenen Non-SLN
- Befall der SLN und zusätzlich befallene Non-SLN

Zunächst wurden mögliche Einflussvariablen univariabel geprüft. Variablen, die ein Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}3$ erreichten, wurden in die multivariable Analyse einbezogen. 873 Fälle konnten für das multivariable Modell verwendet werden. Der untenstehenden Tabelle sind die Ergebnisse der univariablen Analyse zu entnehmen.

Folgende Variablen erreichten das erwähnte Signifikanzniveau und wurden für die multivariable Analyse verwendet:

- HER2-Score
- Hormonrezeptorstatus
- Histologisches Grading
- Tumorgröße
- Sentinelstatus

Der KI-67-Index, erreichte zwar ebenfalls das Signifikanzniveau von P≤0,3, allerdings hätte dieser Parameter die Fallzahl von 873 auf 482 gesenkt. Er galt zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht als standardisiert zu erfassender Tumorparameter und wurde deshalb nur etwa bei der Hälfte des Kollektivs erfasst. Aus diesem Grund wurde er nicht in die multivariable Analyse eingeschlossen.

Variable	P-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
HER2-Score	**0,273**	1,33	0,80 - 2,19
Ki-67-Index	**0,012**	2,25	1,19 - 4,25
Hormonrezeptorstatus	**0,002**	1,91	1,26 - 2,90
OP-Methode	0,989	1,00	0,62 - 1,61
Histolog. Typ - invasiv duktal	0,917		
Histolog. Typ - invasiv lobulär	0,95	1,00	0,51 - 2,03
Histolog. Typ - gemischt invasiv duktal und lobulär	0,509	0,80	0,42- 1,54
Histolog. Typ - sonstige	0,867	1,05	0,59 - 1,89
Histologisches Grading G1	**0,007**		
Histologisches Grading G2	**0,424**	1,25	0,73 - 2,14
Histologisches Grading G3	**0,008**	2,16	1,22 - 3,82
Tumorgröße ≤1 cm (T1mic, a+b)	**0,07**		
Tumorgröße >1-2 cm (T1c)	**0,137**	1,48	0.88 - 2,49
Tumorgröße >2 cm (T2+3)	**0,022**	1,90	1,10 - 3,29
Sentinel nicht befallen	**0,004**		
Sentinel befallen, keine Non-SLN-Metastase	**0,738**	1,11	0,62 - 1,98
Sentinel befallen, zusätzlich Non-SLN-Metastase	**0,001**	2,38	1,43 - 3,96

Tabelle 18: Ergebnisübersicht der univariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben (fett hervorgehoben – signifikante Einflussfaktoren in der univariablen Analyse) (missing value 27)

Als signifikanter unabhängiger Einflussfaktor konnte der axilläre Lymphknotenstatus identifiziert werden. Patientinnen mit ausschließlich befallenen SLN hatten ein leicht erhöhtes Rezidivrisiko (1,1-fach), verglichen mit denen ohne jeglichen Lymphknotenbefall (SLN-Status N0 vs. N+ ohne Non-SLN-Metastasen: ORadjustiert=1,11; P=0,004; 95%CI [0,62 - 1,98]). Waren zusätzlich zu den SLN auch noch weitere Non-SLN befallen, stieg das Rezidivrisiko noch deutlicher an (2,4-fach) im Vergleich zu der Gruppe ohne Lymphknotenbefall (SLN-Status N0 vs. N+ mit Non-SLN-Metastasen: ORadjustiert=2,38; P=0,004; 95%CI [1,43 - 3,96]).
Die übrigen Variablen, welche in der univariablen Analyse signifikante Werte geliefert hatten, konnten im multivariablen Modell nicht bestätigt werden. Es muss geschlussfolgert werden, dass ihr Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nicht unabhängig von den übrigen tumorbiologischen Eigenschaften ist, sondern sie sich gegenseitig zu beeinflussen scheinen.

Variable	**P-Wert**	**Adjustierte Hazard Ratio**	**95%-Konfidenzintervall**
HER2-Score	0,692	1,11	0,663 – 1,856
Hormonrezeptorstatus	0,149	1,472	0,871 – 2,489
Histologisches Grading G1	0,394		
Histologisches Grading 1 G2	0,812	1,070	0,613 – 1,870
Histologisches Grading 2 G3	0,256	1,474	0,754 – 2,882
Tumorgröße ≤1 cm (T1mic, a+b)	0,592		
Tumorgröße >1-2 cm (T1c)	0,390	1,264	0,741 – 2,157
Tumorgröße >2 cm (T2+3)	0,315	1,353	0,750 – 2,442
Sentinel nicht befallen	**0,011**		
Sentinel befallen, keine Non-SLN-Metastase	0,953	1,018	0,564 – 1,838
Sentinel befallen, zusätzlich Non-SLN-Metastase	0,003	2,217	1,307 – 3,761

Tabelle 19: Ergebnisübersicht der multivariablen Cox-Regression für rezidivfreie Überleben (fett hervorgehoben – unabhängige signifikante Einflussfaktoren)

4.11 Binär logistische Regressionsanalyse

Mithilfe der multivariablen Regressionsanalyse wurde die Frage geklärt, ob die Faktoren, welche in der univariablen Analyse mit einer signifikanten Risikoerhöhung für das Vorliegen von SLN-Metastasen bzw. Non-SLN-Metastasen einhergingen, sich auch als unabhängige Variable bestätigen lassen. Das heißt, ob ihr Einfluss auf den

Lymphknotenstatus nicht von Interaktionen mit anderen tumorbiologischen Eigenschaften abhängt.

Dafür wurden zunächst alle Variablen einzeln analysiert und diejenigen mit einem P<0,30 wurden in das multivariable Modell aufgenommen. Diese Analyse wurde zum einen für den SLN-Status durchgeführt, zum anderen für den Non-SLN-Status.

4.11.1 SLN-Status

Wie aus der untenstehenden Tabelle zu entnehmen ist, wurden folgende Variablen mit in die multivariable Analyse aufgenommen:

- HER2-Score
- Ki-67-Index
- OP-Methode
- Histologisches Grading
- Tumorgröße.

Die Variable Tumorgröße wurde im Vergleich zu vorherigen Auswertungen weiter zusammengefasst, da in beiden Randgruppen (pT≤0,1 cm und pT>5 cm) zu wenige Fälle im Vergleich zu den anderen Gruppen vorlagen und so die statistische Aussagekraft verbessert werden konnte.

Variable	P-Wert	Odds Ratio	95% Konvidenzintervall
HER2-Score	**0,291**	1,31	0,79 - 2,16
Ki-67-Index	**0,170**	1,40	0,87 - 2,27
Hormonrezeptorstatus	0,811	1,06	0,68 - 1,65
OP Methode	**<0,001**	2,30	1,56 - 3,39
Histolog. Typ - invasiv duktal	**0,032**		
Histolog. Typ - invasiv lobulär	**0,249**	1,42	0,78 - 2,58
Histolog. Typ - gemischt invasiv duktal und lobulär	**0,031**	1,72	1,05 - 2,83
Histolog. Typ - sonstige	**0,140**	0,62	0,33 - 1,17
Histologisches Grading G1	**<0,00**		
Histologisches Grading G2	**<0,001**	3,87	2,08 - 7,21
Histologisches Grading G3	**<0,001**	4,23	2,17 - 8,26
Tumorgröße ≤1 cm	**<0,001**		
Tumorgröße >1-2 cm	**<0,001**	2,96	1,66 - 5,27
Tumorgröße >2 cm	**<0,001**	5,90	3,27 - 10,66

Tabelle 20: Ergebnisübersicht der univariablen binären logistischen Regression für das Ergebnis der SLNB (fett hervorgehoben – signifikante Einflussfaktoren in der univariablen Analyse und damit Einschluss in die multivariable Analyse)

Mithilfe der multivariablen Analyse konnten zwei unabhängige signifikante Einflussfaktoren nachgewiesen werden.

Zum einen war dies die Tumorgröße. Je größer der Tumor, desto höher war das Risiko für einen SLN-Befall. Bei einer Tumorgröße >1-2 cm stieg das Risiko um das 2,1-fache, verglichen mit Tumoren von einer Größe ≤1 cm (pT≤1 cm vs. >1-2 cm: ORadjustiert=2,15; P=0,052; 95%CI [0,92-4,67). War der Tumor >2 cm, stieg das Risiko sogar um das 2,9-fache an, verglichen mit den Tumoren ≤1 cm (pT≤1 cm vs. >2 cm: ORadjustiert=2,93; P=0,011; 95%CI [1,2-6,71).

Weiterhin hielten die Ergebnisse der OP-Methode der Prüfung mittels multivariabler Analyse stand und die Variable konnte als unabhängige signifikante Variable bestätigt werden. Es zeigte sich, dass bei Patientinnen, welche radikal-ablativ operiert wurden, das Risiko für einen Befall der SLN um 2,2fach erhöht war, verglichen mit Patientinnen, bei denen eine BET durchgeführt werden konnte (OP-Methode BET vs. Radikal-ablativ: ORadjustiert=2,20; P=0,008; 95%CI [1,23-3,95).

Die anderen Variablen, welche in der univariablen Analyse signifikante Ergebnisse zeigten (HER2-Score, Ki-67-Index, histologisches Grading, Histologischer Subtyp), konnten nicht als unabhängige Parameter bestätigt werden. Ihr Einfluss auf den SLN-Status scheint von anderen tumorbiologischen Eigenschaften abzuhängen.

Variable	P-Wert	Adjustiertes Odds Ratio	95% Konvidenzintervall
HER2-Score	0,504	0,77	0,36 - 1,66
Ki-67-Index	0,605	0,86	0,47 - 1,55
OP-Methode	**0,008**	2,20	1,23 - 3,95
Histologisches Grading G1	0,140		
Histologisches Grading G2	0,055	2,45	0,98 - 6,09
Histologisches Grading G3	0,061	2,76	0,96 - 7,98
Tumorgröße ≤1 cm (T1mic, a+b)	**0,040**		
Tumorgröße >1-2 cm (T1c)	**0,052**	2,15	0,92 - 4,67
Tumorgröße >2 cm (T2+3)	**0,011**	2,93	1,28 - 6,71
Histolog. Typ - invasiv duktal	0,640		
Histolog. Typ - invasiv lobulär	0,256	0,52	0,17 - 1,62
Histolog. Typ - gemischt invasiv duktal und lobulär	0,636	1,18	0,60 - 2,31
Histolog. Typ - sonstige	0,895	0,94	0,39 - 2,29

Tabelle 21: Ergebnisübersicht der multivariablen binär logistischen Regression für das Ergebnis der SLNB (fett hervorgehoben – unabhängige signifikante Einflussfaktoren)

4.11.2 Non-SLN-Metastasen

Der untenstehenden Tabelle ist zu entnehmen, dass folgende Variablen in die multivariable Analyse für die Non-SLN-Metastasen aufgenommen wurden

- Hormonrezeptorstatus
- OP-Methode
- Tumorgröße

Variable	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
HER2-Score	0,791	0,89	0,36 - 2,18
Ki-67-Index	0,574	1,30	0,52 - 3,24
Hormonrezeptorstatus	**0,242**	0,60	0,26 - 1,41
OP Methode	**0,066**	1,87	0,96 - 3,65
Histolog. Typ - invasiv duktal	0,61		
Histolog. Typ - invasiv lobulär	0,227	1,92	0,67 - 5,50
Histolog. Typ - gemischt invasiv duktal und lobulär	0,987	0,99	0,41 - 2,40
Histolog. Typ - sonstige	0,645	0,75	0,21 - 2,61
Histologisches Grading G1	0,786		
Histologisches Grading G2	0,49	0,66	0,20- 2,17
Histologisches Grading G3	0,589	0,70	0,20 - 2,52
Tumorgröße ≤1 cm (T1mic, a+b)	**0,01**		
Tumorgröße >1-2 cm (T1c)	**0,047**	8,24	1,03 - 65,81
Tumorgröße >2 cm (T2+3)	**0,01**	15,60	1,95 - 124,80

Tabelle 22: Ergebnisübersicht der univariablen binären logistischen Regression für den Non-SLN-Metastasen-Status (fett hervorgehoben – signifikante Einflussfaktoren in der univariablen Analyse und damit Einschluss in die multivariable Analyse)

Durch die multivariable Analyse konnte die Tumorgröße als unabhängige signifikante Variable bestätigt werden. Es bestätigte sich, dass mit zunehmender Tumorgröße das Risiko für das Vorliegen metastasierter Non-SLN deutlich anstieg. Lag ein Tumor mit einer Größe von >1-2 cm vor, war das Risiko 7,6-mal so hoch, verglichen mit Tumoren von einer Größe ≤1 cm (pT≤1 cm vs. >1-2 cm: ORadjustiert=7,66; P=0,024; 95%CI [0,95-61,85). Im Fall, dass der Primärtumor sogar >2 cm war, stieg das Risiko für den Befall von zusätzlichen Non-SLN sogar um das 13,4-fache an, verglichen mit Primärtumoren der Größe ≤1 cm (pT≤1 cm vs. pT>2 cm: ORadjustiert=13,43; P=0,024; 95%CI [1,66-108,56).

Die anderen Variablen, welche in der univariablen Analyse signifikante Ergebnisse zeigten (OP-Methode, Hormonrezeptorstatus), konnten nicht als unabhängige Variable bestätigt werden. Ihr Einfluss auf den Status der Non-SLN scheint von anderen tumorbiologischen Eigenschaften abzuhängen.

Variable	**P-Wert**	**Adjustiertes Odds Ratio**	**95% Konvidenzintervall**
OP-Methode	0,277	1,49	0,73 - 3,07
Tumorgröße ≤1 cm (T1mic, a+b)	**0,024**		
Tumorgröße >1-2 cm (T1c)	**0,056**	7,66	0,95 - 61,85
Tumorgröße >2 cm (T2+3)	**0,015**	13,43	1,66 - 108.56
Hormonrezeptorstatus	0,275	0,60	0,24 - 2,29

Tabelle 23: Ergebnisübersicht der multivariablen binär logistischen Regression für den Non-SLN-Metastasen-Status (fett hervorgehoben – unabhängige signifikante Einflussfaktoren)

5 Diskussion

Trotz fortwährender therapeutischer und wissenschaftlicher Bemühungen stellt das Mammakarzinom weiterhin eine große medizinische und gesundheitspolitische Herausforderung dar. Während zunächst die radikale operative Tumorbeherrschung im Vordergrund stand, folgte mit zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnissen die Trendumkehr, weg von der operativen Radikalität hin zu weniger invasiven Verfahren, um letztlich die postoperative Morbidität herabzusetzten und die Lebensqualität der Patientinnen zu steigern.

Im Zuge dieser Entwicklung gewann auch die axilläre Sentinel-Lymphknoten Untersuchung an Bedeutung. Heutzutage wird die Notwendigkeit und das Ausmaß der Axilladissektion zunehmend kritischer und in Abhängigkeit von tumorbiologischen Parametern diskutiert (Lyman et al. 2014). Da der Lymphknotenstatus derzeit als wichtigster unabhängiger Parameter für das Überleben gilt, wurde in dieser Arbeit versucht, weitere valide Prognoseparameter für den Sentinel-Lymphknoten-Status zu eruieren, um perspektivisch mehr Patientinnen in frühen Tumorstadien vor einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und den damit verbundenen Komplikationen zu schützen (Fisher et al. 1983).

5.1 Erkrankungsalter mit Menopausenstatus

Das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs in Deutschland wird mit Werten zwischen 62 und 64 Jahren angegeben (Robert-Koch-Institut 2016). Nur 10% der Patientinnen sind jünger als 44 Jahre oder älter als 79 Jahre (Kreienberg et al. 2011b). In der vorliegenden Studie lag der Altersmedian bei knapp 63 Jahren, entsprechend konformgehend mit den Angaben der Literatur.

Die Menopause tritt bei Frauen durchschnittlich im Alter zwischen 50 und 52 Jahren auf. Die 95% Perzentile liegt zwischen 44 und 56 Jahren (Fritz und Speroff 2012). Da jedoch der Menopausenstatus kein routinemäßig erfasster Parameter im Krebsregister Rostock ist, lagen hierzu keine Daten vor. Deshalb wurden in dieser Studie Frauen, die jünger als 50 Jahre waren, als prämenopausal eingestuft und welche, die älter als 50 Jahre waren, als postmenopausal. Vom untersuchten Patientenkollektiv wurden 80,9% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als postmenopausal eingestuft. Da das

durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung mit circa 63 Jahren deutlich auf Seiten der postmenopausalen Patienten liegt, deckt sich das mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Mit den in dieser Studie ausgewerteten Daten konnte kein Zusammenhang zwischen dem Menopausenstatus und dem axillären Lymphknotenstatus hergestellt werden. Auch in anderen Studien konnte eine solche Verbindung nicht hergestellt werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Menopausenstatus keinen Einfluss auf den axillären Lymphknotenstatus hat (Karahallı et al. 2017).

5.2 Histologischer Phänotyp

In der vorliegenden Studie wurde das Patientenkollektiv sowohl hinsichtlich des histologischen Phänotyps als auch hinsichtlich des histologischen Gradings untersucht. In dieser Kohorte trat das invasiv duktale Mammakarzinom mit 71,3% mit Abstand am häufigsten auf, gefolgt vom gemischt invasiv lobulären und invasiv duktalen Typ mit 10,3%. Auch in der Literatur ist man sich einig, dass das invasiv duktale Karzinom mit Abstand der häufigste Subtyp unter den Mammakarzinomen ist (Weyerstahl 2013) (Silva et al. 2007).
Mit den vorliegenden Daten konnten keine signifikanten Ergebnisse bei der Analyse der Häufigkeitsverteilung bezogen auf den axillären Lymphknotenstatus ermittelt werden. Allerdings zeichnete sich ein Trend ab, wonach bei invasiv duktalen Tumoren seltener SLN-Metastasen vorlagen. Diese fanden sich gehäuft beim invasiv lobulären und gemischt invasiv lobulär und duktalen Tumortyp. In der univariablen Analyse konnte dieser Trend zwar bestätigt werden, nicht aber in der sich anschließenden multivariablen Analyse. Damit konnte zwar eine gewisse Tendenz nachgewiesen werden, dennoch kann der histologische Phänotyp nicht als unabhängiger Prognosefaktor gewertet werden.
Demgegenüber stehen Ergebnisse von Viale et al., welche sie 2005 in einer Studie publizierten. Dort zeigte sich beim invasiv duktalen Tumortyp ein deutlich erhöhtes Risiko für SLN-Metastasen (Viale et al. 2005b). Auch Vandorpe et al. gingen mit diesem Ergebnis konform und publizierten ähnliche Erkenntnisse (Vandorpe et al. 2011). Andererseits veröffentlichten Truin et al. im Jahr 2016 eine Studie, wonach Patientinnen mit invasiv lobulärem Mammakarzinom häufiger befallene axilläre Lymphknoten aufwiesen, verglichen mit dem invasiv duktalem Typ (Truin et al. 2016). Diese Studie wiederum deckt sich mit der vorliegenden Arbeit. Die Uneinigkeit in der

Literatur und auch die Tatsache, dass in dieser Studie keine hochsignifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten, zeigt, dass der Vorhersagewert des histologischen Phänotyps für den axillären Lymphknotenstatus, insbesondere den SLN-Status, kritisch zu betrachten ist.

5.3 Histologisches Grading

Dass der histologische Differenzierungsgrad ein wichtiger Prognosefaktor für das Mammakarzinom ist, konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden. Bekanntermaßen geht beispielsweise eine schlechtere Ausdifferenzierung der Tumorzellen mit einem kürzeren Langzeitüberleben einher (Soerjomataram et al. 2008). Auch für das Therapieansprechen bei einer Chemotherapie konnte das Grading als prädiktiver Faktor bestätigt werden (Lips et al. 2013).
Bei der Analyse der vorliegenden Daten fiel auf, dass über die Hälfte (56,4%) der Population einen G2-Tumor aufwies, der Rest teilte sich relativ gleich auf die G1- und G3-Tumoren auf (19,8% vs. 22,8%). Auch in anderen Studien hatten G2-Tumoren mit über 50% den höchsten Anteil, wobei jeweils Werte von circa 20% auf die G1- und G3-Stadien fielen (Chakraborty et al. 2016) (La Verde et al. 2016).
Im Hinblick auf den axillären Lymphknotenstatus zeigte sich, dass in der Gruppe mit befallenen SLN signifikant häufiger G2 und G3 Tumoren vorlagen, wohingegen bei unauffälligem SLN-Status die Primärtumoren häufiger dem Differenzierungstyp G1 entsprachen. Auch die univariable Analyse lieferte signifikante Ergebnisse. Es zeigte sich, dass bei G3 Tumoren, verglichen mit G1 Tumoren, ein mehr als vierfach erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von SLN-Metastasen vorlag. Auch bei G2 Tumoren war das Risiko hierfür noch mehr als 3mal so hoch.
Diese Ergebnisse werden durch die aktuelle Literatur untermauert. In verschiedenen Studien konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass schlechter differenzierte Tumoren häufiger mit befallenen axillären Lymphknoten einhergehen (La Verde et al. 2016). Chakraborty et al. suchten in ihrer Studie ebenfalls nach prognostisch relevanten Einflussfaktoren für den axillären Lymphknotenstatus. Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten, publizierten sie ein über 4fach erhöhtes Risiko für axillären Lymphknotenbefall bei schlechter ausdifferenzierten Tumorzellen (Chakraborty et al. 2016). In der Literatur scheint hier Konsens zu herrschen, und auch diese Studie bestätigt die vorherrschende Meinung. Es lässt sich schlussfolgern, dass

das histologische Grading einen prognostischen Wert für den SLN-Status zu haben scheint und das Risiko für befallene SLN mit schlechterer histologischer Ausdifferenzierung zunimmt.
In einer von Maaskant-Braat et al. veröffentlichten Studie zeigte sich in Fällen mit G1- und G2-Tumoren ein gehäuftes Vorliegen von Mikrometastasen, wohingegen bei G3-Tumoren häufiger Makrometastasen zu finden waren (Maaskant-Braat et al. 2011). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Hier ließen sich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede in den Gruppen Mikro- bzw. Makrometastasen in Abhängigkeit vom histologischen Grading feststellen.
Weiterhin konnte anhand der aktuellen Daten kein Unterschied bei der Häufigkeitsanalyse hinsichtlich des Non-SLN-Status in den verschiedenen Grading-Vergleichsgruppen herausgefiltert werden. Ebenso zeigte die univariable Analyse keine signifikanten Ergebnisse. Zu gleichen Erkenntnissen, nämlich dem Fehlen eines Zusammenhangs zwischen histologischem Grading und dem Vorliegen von Non-SLN-Metastasen, gelangten auch Eldweny et al. in ihrer Studie (Eldweny et al. 2012). Anhand der vorliegenden Daten, zusammen mit den inhomogenen Erkenntnissen anderer Studien, lässt sich sagen, dass die histopathologische Ausdifferenzierung des Tumors eher keinen prognostischen Vorhersagewert für das Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen zu haben scheint, ebenso wenig wie für die Metastasengröße.

5.4 Tumorstadium nach TNM bei Diagnose

In dieser Studie lag bei 72,9% der Patientinnen ein Tumor vor, der kleiner als 2 cm war und damit dem T1-Stadium zuzuordnen ist. Dieser Wert ist nur bedingt repräsentativ, da es sich beim untersuchten Patientenkollektiv um eine hochselektierte Auswahl an Tumoren im Frühstadium handelt. Weit fortgeschrittene Tumoren wurden häufig, aufgrund eines bereits zu ausgedehnten lokalen Befundes oder klinisch bzw. sonografisch suspekter Lymphknoten nicht in die Studie aufgenommen. Oft konnte in diesen Fällen keine primäre SLNB durchgeführt werden, weshalb sie nicht beachtet werden konnten.
Die These, dass mit zunehmender Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit steigt, befallene axilläre Lymphknoten nachweisen zu können, ist nicht neu. Silverstein et al. veröffentlichten 2001 eine Studie, die dies bestätigte und auch Lee et al. publizierten ähnliche Ergebnisse (Silverstein et al. 2001) (Lee et al. 2010a).

Auch bei der Analyse der vorliegenden Daten zeigten sich hochsignifikante Ergebnisse hinsichtlich der Tumorgröße in Bezug auf den Lymphknotenstatus, sowohl bei der Analyse der Häufigkeiten als auch in der univariablen Regressionsanalyse. Kleinere Tumoren wiesen seltener befallene SLN auf, wohingegen dies bei größeren Tumoren deutlich häufiger vorkam. Für die uni- und multivariablen Regressionsanalysen wurden, wie bereits beschrieben, drei Untergruppen gebildet und einzelne pT-Stadien zusammengefasst, um so die statistische Aussagekraft zu verbessern. So waren in der Gruppe der Tumoren ≤ 1 cm (pT1mic, a+b) nur bei 7,4% der Patientinnen befallene SLN zu finden. Entgegen konnte man in der Gruppe mit einer Tumorgröße zwischen 2 und 5 cm in 29,1% (pT2+3) der Fälle befallene SLN nachweisen. Die univariable Regressionsanalyse belegte ein knapp 3fach erhöhtes Risiko für befallene SLN bei Patienten mit einem Tumor >1-2 cm (pT1c), verglichen mit einer Tumorgröße ≤1 cm (pT1mic, a+b). War der Tumor >2 cm (pT2+3), konnte sogar eine knapp 6fache Risikoerhöhung nachgewiesen werden.

Auch eine Studie von Chakraborty et al. zeigte eine knapp 6fache Risikoerhöhung für axillären Lymphknotenbefall mit steigender Tumorgröße (Chakraborty et al. 2016). Viele weitere Studien, auf die nicht im Einzelnen eingegangen werden soll, bestätigten die These, dass mit zunehmender Tumorgröße sowohl das Risiko für den metastatischen Befall der SLN als auch allgemein für axilläre Lymphknotenmetastasen steigt.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die vorliegenden Ergebnisse mit denen vieler anderer Studien decken, bleibt kein Zweifel daran, dass die Tumorgröße einen wichtigen und verlässlichen Prognosefaktor für den axillären Lymphknotenstatus darstellt.

Weiterhin soll noch erwähnt werden, dass auch die Analyse hinsichtlich der Non-SLN-Metastasen signifikante Ergebnisse bezüglich der Tumorgröße lieferte. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Tumorgröße wesentlich häufiger Non-SLN-Metastasen vorlagen. Mithilfe der multivariablen Regressionsanalyse konnte eine Risikosteigerung für Non-SLN-Metastasen um den Faktor 7,7 bei Tumoren >1-2 cm und um den Faktor 13,5 bei Tumoren >2 cm, verglichen mit kleinen Tumoren der Größe ≤1 cm, dargelegt werden.

Auch Eldweny et al. definierten die Tumorgröße in ihrer Studie als einen der wichtigsten Vorhersagefaktoren für Non-SLN-Metastasen (Eldweny et al. 2012). Zur gleichen Erkenntnis kamen unter anderem auch Wong et al., Chu et al. und viele weitere, sodass auch hier kein Zweifel am prognostischen Wert der Tumorgröße für den Non-SLN-Status besteht (Wong et al. 2001) (Chu et al. 1999).

5.5 Lymphknotenstatus bei Diagnose einschließlich Mikrometastasen und Non-SLN-Metastasen

In der vorliegenden Population, die 900 Patientinnen umfasst, konnten bei 19,3% (n=174) der Patientinnen bereits befallene SLN nachgewiesen werden.
Davon waren nur 13,2% Mikrometastasen (n=23). Dies geht mit ähnlich niedrigen Raten in der Literatur einher. So konnten Cox et al. 2008 nur einen Anteil von 5% an SLN-Mikrometastasen nachweisen, bei Langer et al. waren es im Jahr 2005 12% und bei Chapgar et al. sogar 18% (Chagpar et al. 2005) (Langer et al. 2005) (Cox et al. 2008).
Weiterhin wurde untersucht, inwieweit in der Gruppe der SLN positiven Patientinnen Non-SLN-Metastasen nachgewiesen werden konnten. Bei 41,2% (n=70) war dies der Fall. Ähnliche Werte lassen sich in anderen Arbeiten finden. Hier werden Raten von 40-60% angegeben, wenn es um das Vorhandensein von Non-SLN-Metastasen bei Patienten mit bereits positivem SLN geht (Galimberti et al. 2013) (Abdessalam et al. 2001).
Darüber hinaus ist schon länger bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit für Non-SLN-Metastasen kleiner ist, sofern es sich um primäre SLN-Mikrometastasen handelt, verglichen mit SLN-Makrometastasen. Noguchi fasste in seinem Review im Jahr 2008 die Ergebnisse diverser Studien zusammen. Dabei ließen sich bei 48-87% der Patientinnen mit primären SLN-Makrometastasen zusätzliche Non-SLN-Metastasen nachweisen. Waren primär SLN-Mikrometastasen vorhanden, konnten nur bei 0-22% weitere Non-SLN-Metastasen gefunden werden (im Falle von T1 Tumoren) (Noguchi 2008). Auch Cserni et al. publizierten, dass bei primären SLN-Mikrometastasen weitere Non-SLN-Metastasen nur zu 10-15% existieren (Cserni et al. 2004). Diese Studienergebnisse decken sich mit den vorliegenden Erkenntnissen. 98,6% der Non-SLN-Metastasen fanden sich bei Patientinnen mit primären SLN-Makrometastasen. Nur bei einer Patientin (1,4%), die zuvor eine SLN-Mikrometastase aufwies, konnten weitere Non-SLN-Metastasen nachgewiesen werden. Auf eine weitere Analyse der

vorliegenden Daten wurde in diesem Fall verzichtet, da die statistische Aussagekraft bei nur einem Ereignis in einer Gruppe fraglich wäre. Dennoch ist auch in diesem Datensatz eine Tendenz zu erkennen, wonach die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Non-SLN-Metastasen bei Makrometastasen größer zu sein scheint als bei Mikrometastasen. Zu gleicher Schlussfolgerung kamen auch Chu et al. und Reynolds et al. (Chu et al. 1999) (Reynolds et al. 1999). Ebenso existieren aber gegensätzliche Meinungen, beispielsweise von Eldweny et al. (Eldweny et al. 2012).
Abschließend lässt sich dennoch festhalten, dass die Ergebnisse dieser Arbeit die weitverbreitete Meinung untermauern, wonach die Metastasengröße einen prognostischen Wert für den Non-SLN-Status hat und das Risiko für Non-SLN-Metastasen beim Vorliegen primärer Mikro-SLN-Metastasen geringer zu sein scheint. Die Unabhängigkeit und letztlich auch die klinische Relevanz dieses Prognosefaktors bleiben aber aktuell noch offen.

5.6 Hormonrezeptorstatus

732 Tumoren konnten als hormonrezeptorpositiv bewertet werden. Das entspricht 83% des untersuchten Kollektivs. Auch in anderen Studien schwanken die Werte für hormonrezeptorpositive Tumoren um die 80%-Marke, sodass diesbezüglich, trotz des vorliegenden selektierten Kollektivs, durchaus repräsentative Werte bestehen (Yang et al. 2011) (Eldweny et al. 2012).
Bei der Analyse der Daten zeigten sich allerdings keine signifikanten Ergebnisse, weder in der univariablen Regressionsanalyse, noch in der Analyse der Häufigkeitsverteilung in Hinblick auf alle untersuchten Aspekte des axillären Lymphknotenstatus.
Entgegen der hiesigen Auswertung sind in der Literatur vermehrt Aussagen vertreten, wonach dem Hormonrezeptorstatus ein signifikanter Vorhersagewert zugesprochen wird. So gehen nicht nur Van Zee et al. in einer Publikation 2003 davon aus, dass der ER einen Vorhersagewert auf den axillären Lymphknotenstatus hat (Van Zee et al. 2003). Auch Lee et al. beschreiben einen Zusammenhang, wonach bei triple-negativen Tumoren eine höhere Inzidenz an befallenen axillären Lymphknoten vorlag, auch wenn dieser nicht zwischen SLN und Non-SLN unterschied (Lee et al. 2010b). Demgegenüber stehen Ergebnisse von Ariso et al., die ebenfalls Parameter mit Einfluss auf den Nodalstatus suchten. Sie konnten hinsichtlich des HR keinen

Zusammenhang feststellen (Arisio et al. 2000). Hier reihen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein. Wie oben beschrieben, konnten auch die jetzt untersuchten Daten keinen prognostischen Wert des Hormonrezeptors für den axillären Lymphknotenstatus bestätigen.
Über die Ursache, woraus die unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur genau resultieren, lässt sich nur spekulieren. Einige Studien untersuchten nicht den Hormonrezeptorstatus allein, sondern bezogen sich auf den molekularen Subtyp. Andere wiederum untersuchten die Auswirkung des PgR und ER allein. Weiter lässt sich vermuten, dass der Hormonrezeptorstatus für spezialisierte Patientenkollektive einen gewissen Vorhersagewert haben könnte. Die genauen Charakteristika eines solchen Kollektivs sind allerdings bis dato nicht bekannt.

5.7 HER2-Score und Ki-67-Index

Sowohl der HER2-Status als auch der Ki-67-Index zählen zu den neueren tumorbiologischen Parametern, deshalb ist zu erwähnen, dass diese im Studienzeitraum noch nicht standardmäßig erfasst wurden. Aus diesem Grund standen für die statistische Auswertung weniger Fälle zur Verfügung als bei anderen Parametern. Dennoch wurden 489 Patientinnen hinsichtlich des Ki-67-Index untersucht und 891 hinsichtlich des HER2-Scores.
Bei 315 Patientinnen ließ sich ein hoher Ki-67-Index nachweisen. Dies entspricht 64,4% der untersuchten Population. Auch in anderen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass über die Hälfte aller Mammakarzinome einen hohen Ki-67-Index aufweisen, sofern der Cut off bei 14% oder 15% gesetzt wurde. So wurde in der Studie von Inwald et al. bei 56,7% der Tumoren ein hoher Ki-67-Index ermittelt (Inwald et al. 2012). Madani et al. erhielten einen Wert von 55,4% der Population mit hohem Ki-67-Index. sie legten allerdings einen Cut off von 20% fest, weshalb ihre Werte nur bedingt vergleichbar mit denen der aktuellen Arbeit sind (Madani et al. 2016). Dennoch lässt sich festhalten, dass die Rate an Patientinnen mit hohem Ki-67-Index in dieser Studie durchaus repräsentativ zu sein scheint.
Eine HER2-Überexpression konnte lediglich bei 100 Patientinnen festgestellt werden, dies entspricht einem Anteil von 11,2%. Verglichen mit einer Studie von Parise et al., bei der 20,8% der Gesamtpopulation als HER2-positiv eingestuft wurden, erscheint dies wenig (Parise und Caggiano 2014). Auch die aktuelle S3-Leitlinie beschreibt eine

zu erwartende HER2-Positivitätsrate von 15% (AWMF 2017). Allerdings ist, wie bereits oben diskutiert, dass in der vorliegenden Studie untersuchte Kollektiv stark selektiert, weshalb Abweichungen vom Gesamtquerschnitt durchaus zu erwarten sind. Bei der weiteren Analyse der vorliegenden Daten konnten weder hinsichtlich des Ki-67-Index, noch bezüglich des HER2-Scores und dem axillären Lymphknotenstatus (SLN-Status und Non-SLN-Status) signifikante Ergebnisse erzielt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Thangarjah et. al 2016 sowie Kirn et. al 2014 (Kirn et al. 2014) (Thangarajah et al. 2016). Beide konnten in ihren Studien keinen Zusammenhang zwischen dem Ki-67-Index und dem SLN-Status herstellen. Es existieren allerdings auch gegensätzliche Meinungen. Nishimura et al. und auch Haroon et al. konnten in ihren Studien eine signifikante Korrelation zwischen dem Ki-67-Index und dem Lymphknotenstatus nachweisen (Nishimura et al. 2010) (Haroon et al. 2013). Andere Publikationen, welche nicht den HER2-Score und den Ki-67-Index einzeln untersuchten, sondern sich der Einteilung in intrinsic subtypes bedienten, konnten ebenfalls eine signifikante Verbindung zum axillären Lymphknotenstatus herstellen. Dighe et al. stellten aktuell eine Studie vor, in der sie diesen Zusammenhang postulierten und auch Xue et al. hatten selbiges in ihrer Studie bereits früher belegt (Dihge et al. 2017) (Xue et al. 2012). Letztlich bleibt die Frage offen, ob allein der Ki-67-Index bzw. der HER2-Score einen prognostischen Wert auf den axillären Lymphknotenstatus hat oder ob es sich eher um ein Zusammenspiel mehrerer tumorbiologischer Charakteristika zu handeln scheint, welche dann in Kombination das Risiko für das Vorliegen von axillären Lymphknotenmetastasen beeinflussen. Anhand der Daten dieser Studie kann nur letztere These unterstützt werden.

Ein weiteres interessantes Ergebnis lieferte die Analyse der Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Metastasengröße. In der Gruppe der Mikrometastasen lag, relativ gesehen, signifikant häufiger ein niedriger Ki-67-Index vor, verglichen mit der Gruppe der Makrometastasen. In der Literatur finden sich leider kaum Angaben, die einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ki-67-Index und der Metastasengröße herstellen. Allerdings existieren Studien, welche sich mit der Aggressivität des Wachstumsverhaltens in Abhängigkeit von der Metastasengröße befasst haben. Sie alle postulieren ein sehr kleines Risiko für voranschreitende Tumorinvasion, welches von den Mikrometastasen ausgeht (Galimberti et al. 2013) (Giuliano et al. 2011) (Rutgers 2008). Setzt man jetzt einen hohen Ki-67-Index mit einem aggressiveren

Wachstumsverhalten gleich, kann man bei vorliegender Mikrometastasierung eher einen niedrigen Ki-67-Index erwarten als bei bereits aufgetretener Makrometastasierung. Auch die Tatsache, dass in der aktuellen S3-Leitlinie beim Vorliegen von Mikrometastasen empfohlen wird, auf eine gezielte Therapie der Lymphabflusswege zu verzichten, spricht dafür, dass es sich beim Vorliegen von Mikrometastasen nicht um besonders aggressives oder schnell wachsendes Tumormaterial zu handeln scheint (AWMF 2017).

Bei sich anschließenden Analysen konnte weder zwischen dem HER2-Score, noch zwischen Ki-67-Index und dem Menopausenstatus ein signifikanter statistischer Zusammenhang hergestellt werden. Auch in anderen Studien ließ sich dieser nicht finden (Madani et al. 2016). Dennoch publizierten nicht nur Fredholm et al., dass bei jüngeren Frauen häufiger ein hoher Ki-67-Index ermittelt wurde (Fredholm et al. 2017). Auch Nishimura et al. hatten diese These bereits einige Jahre zuvor veröffentlicht (Nishimura et al. 2010). Allerdings wurde in der Studie von Fredholm et al. der cut off für die zwei Altersgruppen bei 40 Jahren gezogen. Nishimura et al. unterteilten sogar vier Altersgruppen und nur in der Gruppe von Patientinnen ≤ 35 Jahre und ≥ 65 Jahre fanden sich signifikante Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit lag der Cut off bei 50 Jahren. Es lässt sich vermuten, dass es bei dieser Analyse zu keinem signifikanten Ergebnis kam, weil die Alterseinteilung nicht detailliert genug war. Der Focus der Arbeit lag allerdings auf dem axillären Lymphknotenstatus, weshalb nicht jede Nebenanalyse bis ins Letzte vertieft werden konnte. Auf Grundlage dieser Ergebnisse und der Fehleranalyse gibt es keine begründete Notwendigkeit, die These des statistischen Zusammenhangs zwischen dem Ki-67-Index und dem Alter anderer Studien anzuzweifeln.

5.8 Rezidiv und Metastasen

In der untersuchten Population mit einem medianen follow-up von 58 Monaten kam es bei 7,8% zu Rezidiven, wovon 4,1% in Form von Fernmetastasen auftraten. Schon 2005 publizierten Howell et al., dass Fernmetastasen die häufigste Form der Rezidive sind (Howell et al. 2005). Dennoch werden in der Literatur teilweise deutlich höhere Rezidivraten von circa 40% angegeben als dies in der vorliegenden Arbeit der Fall war (Gerber 2010). In einer Studie von Christiansen et al. kam es bei einem follow-up von 12 Jahren zu einer Rezidivrate von 43%.

Auch hier machten die Fernmetastasen mit 11% den größten Anteil aus (Christiansen et al. 2008). Son et al. untersuchten in ihrer Studie 3700 Patienten und ermittelten eine 5- und 10-Jahres-Rezidivrate von 17,7% und 23,4% (Ho Son et al. 2006).

Diese Ergebnisse liegen immer noch deutlich über den Werten der vorliegenden Arbeit, nähern sich aber tendenziell zumindest an. Die beschriebenen Abweichungen könnten zum einen aus dem selektiven Patientenkollektiv, welches eher Patientinnen mit einem frühen Tumorstadium und geringem Rezidivrisiko einschließt, herrühren. Andererseits ist ebenfalls das begrenzte follow-up mit einem Median von fünf Jahren in dieser Arbeit, zu nennen. Auch wenn belegt wurde, dass circa 70% der Tumoren in den ersten drei Jahren auftreten, konnte weiter gezeigt werden, dass das durchschnittliche Rezidivrisiko jährlich immer noch bei 4,3% für das 5. bis 12. Jahr nach erfolgter Operation liegt (Song et al. 2012) (Saphner et al. 1996), sodass in der vorliegenden Studie wahrscheinlich ein Teil der Rezidive schlicht nach dem Datenbankschluss aufgetreten sind und deshalb nicht mit in die Auswertung einbezogen werden konnten.

Die Analyse der vorliegenden Daten zeigte, dass in der untersuchten Population signifikant häufiger Rezidive bei Patienten mit befallenen SLN auftraten, verglichen mit der nodal-negativen Gruppe. Bei der Analyse der Rezidivhäufigkeiten in den Gruppen mit und ohne zusätzlich befallene Non-SLN-Metastasen konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden, wenngleich sich eine Tendenz dahingehend abzeichnet, dass beim zusätzlichen Vorliegen befallener Non-SLN häufiger Rezidive aufzutreten scheinen (17,1% verglichen mit 9%).

Song et al. kamen in ihrer Studie zu ähnlichem Schluss. Im von ihnen untersuchten Kollektiv wurden mehr als 75% aller Patientinnen mit einem Rezidiv zuvor als nodal-positiv eingestuft (Song et al. 2012). Auch Ho Son et al. publizierten, dass das axilläre Staging ein signifikanter Prognosefaktor für ein mögliches Rezidivrisiko sei (Ho Son et al. 2006). Zusätzlich untermauert auch die Tatsache, dass in der aktuellen S3-Leitlinie die Anzahl an befallenen Lymphknoten als prognostischer Faktor für das Rezidivrisiko gehandelt wird, diese These (AWMF 2017).

So bleibt schließlich, nach Zusammenschau der aktuellen Ergebnisse und der Literatur, kein Zweifel, dass beim Vorliegen positiver SLN oder auch zusätzlicher Non-SLN-Metastasen, das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, steigt.

Weitere signifikante Ergebnisse dieser Arbeit zeigten sich bezogen auf die Rezidivart. Im vorliegenden Kollektiv traten Fernmetastasen und axilläre Rezidive signifikant häufiger in der Gruppe mit positiven SLN auf. In der nodal-negativen Vergleichsgruppe kam es häufiger zu Lokalrezidiven.

Schon Rosen et al. befassten sich 1989 mit prognostischen Faktoren für das frühe Mammakarzinom. Sie ermittelten, dass es bei T1N0 Tumoren nur bei 2,8% zu Lokalrezidiven kam, wohingegen bei T1N1 Tumoren mehr als doppelt so viele Patientinnen, nämlich 6,5%, betroffen waren (Rosen et al. 1989). Auch Beenken et al. bestätigten in seiner Studie mit einem follow-up von 15 Jahren, dass Lokalrezidive häufiger bei Patienten mit befallenen axillären Lymphknoten auftreten, verglichen mit denen ohne metastasierte Lymphknoten (Beenken et al. 2003). Aber es gibt auch andere Ergebnisse. Giuliano et al. vermutete in einer aktuellen Studie zwar, dass sowohl die Größe der SLN-Metastasen als auch die Anzahl der involvierten Lymphknoten einen prognostischen Wert für das lokoregionale Rezidivrisiko haben. In der univariablen Analyse konnte er dies allerdings nicht bestätigen. Hier zeigten lediglich die Tumorgröße, der Hormonrezeptorstatus und der modifizierte Bloom-Richardson-Score eine signifikante Assoziation mit dem lokoregionalen Rezidivrisiko (Giuliano et al. 2016).

Grundsätzlich gibt es wenige Studien, welche die unterschiedlichen Rezidivarten mit dem SLN-Status in Verbindung bringen. In der vorliegenden Studie mit insgesamt 69 untersuchten Rezidivfällen traten entgegen der Erwartung, relativ betrachtet, häufiger Lokalrezidive in der nodal-negativen Gruppe auf. Dies widerspricht den Beobachtungen in anderen Studien zumindest teilweise, welche häufiger Lokalrezidive in der nodal-positiven Gruppe nachwiesen. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass diese Studien nur die Lokalrezidive untersuchten und nicht wie hier die unterschiedlichen Rezidivarten miteinander verglichen. Deshalb ist deren Studiendesign eher mit der hiesigen Analyse hinsichtlich der Gesamtrezidivrate, weiter oben in der Arbeit vergleichbar. So betrachtet passen die erfassten Ergebnisse wieder zusammen, denn grundsätzlich konnte auch in dieser Arbeit ein erhöhtes Rezidivrisiko für nodal-positive Patienten nachgewiesen werden. Abschließend ist zusätzlich auf die Fallzahl von 69 Patientinnen einzugehen und damit auf die Frage der statistischen Aussagekraft bei einer relativ begrenzten Populationsgröße.

Weiterhin lieferte die vorliegende Studie signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Rezidivart in den beiden Gruppen Mikro- und

Makrometastasen. Demnach kam es bei Patientinnen mit Makrometastasen, verglichen mit denen mit Mikrometastasen, häufiger zu axillären Rezidiven und Fernmetastasen. Bei der Gruppe mit Mikrometastasen traten häufiger Lokalrezidive auf. Diese Ergebnisse sind wegen der geringen Fallzahl allerdings differenziert zu betrachten, denn insgesamt kam es nur bei 5 der 23 Patientinnen mit Mikrometastasen überhaupt zu einem Rezidiv. Auch die Tatsache, dass sich anhand der vorliegenden Daten keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich eines Rezidivereignisses allgemein in Verbindung mit der Metastasengröße herausarbeiten ließen, deutet auf die fragliche statistische Aussagekraft aufgrund der limitierten Fallzahl hin.

Dennoch ist das Rezidivrisiko bei primären Mikrometastasen ein aktuelles Thema der Forschung. So publizierten Bilmoria et al. Ergebnisse, wonach es bei 1% der Patientinnen mit Makrometastasen zu regionalen Rezidiven kam, verglichen mit nur 0,4% bei denen mit Mikrometastasen (Bilimoria et al. 2009). Auch Collins et al. untersuchten die Rezidivrate bei Patientinnen mit Mikrometastasen. In dieser Studie kam es allerdings überwiegend zu lokalen Rezidiven und auch hier ist die begrenze Fallzahl zu erwähnen. Insgesamt nahmen 91 Patientinnen mit Mikrometastasen an der Studie teil, wovon bei 7 ein Rezidiv auftrat (Collins et al. 2017). In der aktuellen S3-Leitlinie wird publiziert, dass es keine Hinweise auf ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei Mikrometastasen gibt, weshalb eine weiterführende axillachirurgische Therapie nicht empfohlen wird (AWMF 2017). Diese Aussage stützt sich auf eine Studie von Galimberti et al. (Galimberti et al. 2013). Letztlich ist noch Giuliano et al. zu nennen, die in der oben bereits erwähnten Studie keine signifikante Verbindung zwischen der Metastasengröße und dem Auftreten von Lokalrezidiven herstellen konnten (Giuliano et al. 2016).

Zusammenfassend scheint die Möglichkeit, in Abhängigkeit von der Metastasengröße Rückschlüsse auf eine Risikoerhöhung für eine bestimmte Rezidivart ziehen zu können, eher zweifelhaft. Und auch die Tatsache, ob Mikrometastasen tatsächlich mit einem erhöhten oder erniedrigten Rezidivrisiko einhergehen, ist wohl noch nicht abschließend geklärt, auch wenn der aktuelle Trend, entgegen diesen Ergebnissen, eher dorthin zu gehen scheint, bei Mikrometastasen von einem niedrigeren Rezidivrisiko zu sprechen.

5.9 OP-Methode

In der vorliegenden Arbeit wurden 82,2% der Population brusterhaltend operiert und nur 17,8% radikal-ablativ. In der Literatur schwanken die Angaben für den Anteil der BET zwischen 60% und 80% (Regierer und Possinger 2005). Die vorliegenden Werte positionieren sich hier eher im oberen Bereich. Dies kann zum einen darin begründet sein, dass, wie bereits erwähnt, ein selektiertes Patientenkollektiv mit tendenziell frühen Tumorstadien vorlag. Andererseits könnten auch die teils überalterten Angaben der Literatur in Kombination mit dem aktuellen Trend zur weniger invasiven operativen Therapie eine Ursache sein.

Bei der Auswertung der Daten konnten signifikante Ergebnisse sowohl in der Analyse der Häufigkeiten als auch in der univariablen Analyse hinsichtlich des SLN-Status, ermittelt werden. Die Gruppe ohne befallene SLN wurden mit 84,9% deutlich häufiger brusterhaltend operiert als dies in der Gruppe mit befallenem SLN der Fall war. Dort lag der Anteil an BET nur bei 70,9%. Die univariable Analyse ergab für die Patientinnen mit befallenen SLN ein 2,3fach erhöhtes Risiko radikal-ablativ operiert zu werden, im Vergleich zur nodal-negativen Gruppe.

Bekanntermaßen ist das oberste operative Ziel die Tumorentfernung in sano. Deshalb kann eine BET nur bei günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen durchgeführt werden (AWMF 2017). Dass die Tumorausdehnung nicht nur mit einer aggressiveren Tumorbiologie, sondern auch mit einem höheren Risiko für einen positiven Nodalstatus einhergeht, ist weitgehend bekannt und wurde bereits in vielen Studien belegt (Viale et al. 2005) (Ding et al. 2017) (Dihge et al. 2017). So lässt sich erklären, dass bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus und folglich häufiger größeren Primärtumoren seltener brusterhaltend operiert werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich mit vielen weiteren Studien und auch mit der S3-Leitlinienempfehlung, bei nicht befallenen SLN möglichst zurückhaltend operativ zu therapieren.

5.10 Überlebenszeitanalyse

Auch wenn die 5-Jahres-Überlebensrate für das Mammakarzinom heutzutage bei circa 88% liegt und sich damit unter anderem durch die Einführung des Mammografiescreenings deutlich gebessert hat, ist es weiterhin ein aktuelles Ziel der Forschung, Risikoprofile konkreter zu definieren und Therapien bestmöglich zu

adaptieren, um perspektivisch ein noch besseres Outcome zu erzielen (Barnes und Robert-Koch-Institut 2016).

In der vorliegenden Studie wurde sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse untersucht. Weiter wurde eine Cox-Regression durchgeführt, um mögliche Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben zu identifizieren. Auf diese Ergebnisse wird weiter unten im Kapitel eingegangen.

Vorab ist zu erwähnen, dass, wie im Ergebnisteil bereits beschrieben, bei 2,6% des Kollektivs bereits zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen vorlagen und diese demnach ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit kürzeren Überlebenszeiten aufwiesen. Sie wurden dennoch in die Überlebenszeitanalyse aufgenommen. Zum einen, weil eine Fernmetastasierung kein Ausschlusskriterium darstellte, zum anderen, um einen realistischeren Querschnitt abzubilden. Nur bei knapp einem Viertel dieser Gruppe ließen sich SLN-Metastasen nachweisen, weshalb ein großer statistischer Einfluss dieser Gruppe, aufgrund einer guten Verteilung innerhalb der Untersuchsgruppen, nicht zu erwarten war.

Dass Patientinnen mit befallenen SLN schlechtere Überlebenszeiten aufweisen als solche ohne Lymphknotenbefall, konnte schon 1997 Donegan nachweisen (Donegan 1997). Auch in unserer Population zeigten nodal-positive Patientinnen eine signifikant kürzere rezidivfreie Überlebenszeit, sowie eine tendenziell kürzere Gesamtüberlebenszeit in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse. Zu selbigem Schluss kamen auch andere Studien (Cocciolone et al. 2017) (Colzani et al. 2011) (Warwick et al. 2004). Diesbezüglich herrscht großer Konsens in der Literatur und auch die vorliegende Arbeit untermauert diese Ergebnisse, sodass kaum ein Zweifel besteht, dass Patienten mit befallenen axillären Lymphknoten, verglichen mit der metastasenfreien Gruppe, ein schlechteres Gesamt- und rezidivfreies Überleben aufweisen.

Weiterhin wurde auch die Überlebenszeit in Bezug auf die Metastasengröße mit dem gleichen Verfahren untersucht. Dabei zeigten sich, bezogen auf das rezidivfreie Überleben, ebenfalls signifikante Ergebnisse, wonach Patientinnen mit Mikrometastasen die signifikant kürzeste rezidivfreie Überlebenszeit aller drei Gruppen aufwiesen. Patientinnen mit Makrometastasen zeigten, verglichen mit der Gruppe ohne Lymphknotenbefall, ebenfalls eine signifikant kürzere rezidivfreie

Überlebenszeit. Interessanterweise konnten bezogen auf das Gesamtüberleben jedoch keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Aktuell existieren konträre Meinungen diesbezüglich in der Literatur. So publizierten Cox et al. in einer Studie mit über 2.000 Probanden ähnliche Ergebnisse, wie sie in dieser Studie auftraten. In ihrem Kollektiv zeigten Patientinnen mit Mikrometastasen ebenfalls ein deutlich kürzeres rezidivfreies Überleben, verglichen mit denen ohne Lymphknotenmetastasen oder mit nur isolierten Tumorzellen. Jedoch zogen sie keinen Vergleich hinsichtlich der Makrometastasen (Cox et al. 2008). Auch in einer Studie von de Boer et al. zeigten Patienten mit Mikrometastasen ein schlechteres Gesamtüberleben, verglichen mit denen ohne Metastasen (de Boer et al. 2010).

Hingegen konnten Langer et al. 2005 Ergebnisse herausarbeiten, denen zufolge das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben bei Patienten mit Mikrometastasen, aber ohne anschließende Lymphnodektomie, nicht signifikant von der metastasenfreien Gruppe differierte (Langer et al. 2005). Sie bestätigten ihre Ergebnisse in einer neueren Studie aus 2009. Auch hier zeigte sich kein Unterschied im rezidivfreien und Gesamtüberleben in der Gruppe mit Mikrometastasen, verglichen mit der metastasenfeien Gruppe (Langer et al. 2009).

Yi et al. befassten sich ebenso mit den Überlebensraten in Abhängigkeit von der Metastasengröße. Sie schlossen in ihre Studie nur Patienten mit metastasierten Lymphknoten ein, weshalb kein Vergleich zur metastasenfreien Gruppe besteht. Ihre Ergebnisse zeigten jedoch, dass Patienten mit Makrometastasen und einer größeren Anzahl involvierter Lymphknoten, unabhängig von der axillachirurgischen Therapie ein schlechteres Gesamtüberleben zeigten. Auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens hatten Patienten mit Makrometastasen und einer größeren Anzahl betroffener Lymphknoten einen Nachteil. Interessanterweise beeinflusste die Therapiemethode bei Patientinnen mit Mikrometastasen das rezidivfreie Überleben nicht (Yin et al. 2011).

Resümierend lässt sich sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse sich nicht mit aktuellen Erkenntnissen der Literatur decken, nach denen Patientinnen mit Mikrometastasen kaum einen Nachteil hinsichtlich des Überlebens, verglichen mit metastasenfreien Patienten, haben und einen deutlichen Vorteil gegenüber denen mit Makrometastasen. Eine mögliche Ursache könnte in der unausgeglichenen Fallzahl innerhalb der einzelnen Gruppen liegen.

Schließlich wurden die Überlebenskurven von Patientinnen mit Non-SLN-Metastasen mit denen ohne solche verglichen. Im untersuchten Kollektiv war die rezidivfreie Überlebenszeit von Patientinnen mit Non-SLN-Metastasen signifikant kürzer und das Gesamtüberleben tendenziell schlechter.

Auch Weaver et al. untersuchten in einer aktuellen Studie die Auswirkung von zusätzlich befallenen Non-SLN auf die verschiedenen Überlebenszeiten. Ihre Daten lieferten signifikante Ergebnisse, wonach Patienten mit zusätzlichen Non-SLN-Metastasen eine relative Risikoerhöhung von 1,4 für das Gesamtüberleben und 1,3 für das rezidivfreie Überleben hatten, verglichen mit der Gruppe ohne Non-SLN-Metastasen. Auch eine Prüfung mit dem Kaplan-Meier und Log-rank-Test zeigte signifikante Unterschiede, bezogen auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben in beiden Gruppen, die sich mit der vorliegenden Arbeit decken (Weaver et al. 2011). In der oben schon erwähnten Studie von de Boer et al. zeigte sich beim Vorliegen von zusätzlichen Lymphknotenmetastasen ein schlechteres Gesamt- und rezidivfreies Überleben (de Boer et al. 2010).

Letztlich scheint kaum ein Zweifel zu bestehen, dass Patienten mit zusätzlichen Non-SLN-Metastasen schlechtere Überlebenszeiten aufweisen als diese ohne. Diese These konnte nicht nur in der vorliegenden Arbeit validiert werden, sondern findet sich auch zu großen Teilen in der Literatur wieder.

Wie oben bereits erwähnt, wurde zusätzlich eine uni- und multivariable Cox-Regression durchgeführt. Dabei zeigten in der univariablen Analyse der Hormonrezeptorstatus, der Ki-67-Index, das histologische Grading und der axilläre Lymphknotenstatus signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,3$). Im multivariablen Modell konnte der axilläre Lymphknotenstatus als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden. Patientinnen mit befallenen SLN und ohne Non-SLN-Metastasen hatten ein leicht erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zur metastasenfreien Gruppe. Lagen zusätzlich zu den SLN-Metastasen noch Non-SLN-Metastasen vor, stieg das Rezidivrisiko in der untersuchten Population um mehr als das Doppelte an im Vergleich zur pN0-Gruppe. Damit decken sich die Erkenntnisse dieser Arbeit gut mit der Literatur, denn der axilläre Lymphknotenstatus gilt bereits seit längerem als weithin anerkannter unabhängiger Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben. Dies wurde schon durch viele Studien bestätigt (Warwick et al. 2004) (Li et al. 2017) (Colzani et al. 2011) (Lin et al. 2013) (Dávila-Arias et al. 2014). Das Tumorgrading konnte in der vorliegenden Arbeit nur in der univariablen Analyse signifikante Werte

erreichen. Hiernach erhöht sich das Rezidivrisiko mit steigendem Grading. Diese Erkenntnisse decken sich mit den oben zitierten Studien von Warwick et al, Colzani et al. und Lin et al.. Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass auch das Grading einen deutlichen Einfluss auf das Rezidivrisiko zu haben scheint, auch wenn die Unabhängigkeit dieses Parameters in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend bestätigt werden konnte.

Der Ki-67-Index wurde, wie oben beschrieben, aufgrund der im Verhältnis zu geringen Fallzahl nicht ins multivariable Modell eingeschlossen. Sein Einfluss auf das Rezidivrisiko wurde jedoch im univariablen Modell bestätigt. Auch wenn eine Unabhängigkeitsprüfung im multivariablen Modell nicht erfolgen konnte, ist die Tatsache, dass der Ki-67-Index als prädiktiver und prognostischer Marker gilt, anscheinend weithin bekannt. Sogar in der aktuellen S3-Leitlinie wird dies publiziert (AWMF 2017). Schon in vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein hoher Ki-67-Index mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (Denkert et al. 2013) (de Azambuja et al. 2007). Die gleiche Tendenz zeigten die Analysen der vorliegenden Arbeit.

Die aktuellen Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensanalyse scheinen zu großen Teilen Konsens in der Literatur zu finden. Dies lässt nicht nur positive Rückschlüsse auf die Repräsentativität des untersuchten Kollektivs zu, sondern verleiht auch den Erkenntnissen aus den weiteren statistischen Analysen dieser Arbeit mehr Validität und Glaubhaftigkeit.

5.11 Multivariable Regressionsanalyse

Die vorliegenden Daten wurden auch mittels einer multivariablen binär logistischen Regressionsanalyse geprüft, sowohl hinsichtlich des SLN-Status als auch im Hinblick auf den Non-SLN-Status.

Bezogen auf den SLN-Status konnten die Tumorgröße und die OP-Methode als unabhängige prognostische Faktoren bestätigt werden. In dieser Population verdoppelte sich das Risiko für befallene SLN bei einem Primärtumor von >1-2 cm, verglichen mit Tumoren ≤1 cm. Bei einer weiteren Tumorausdehnung von >2 cm, war das Risiko sogar fast dreimal so hoch, wie in der Vergleichsgruppe (≤1 cm).

Betrachtet man die OP-Methode, hatten Patientinnen mit befallenen SLN ein mehr als doppelt so hohes Risiko, radikal-ablativ operiert zu werden.

Interessanterweise konnte das signifikante Ergebnis des histologischen Gradings aus der univariablen Analyse nicht direkt bestätigt werden. Hier zeigten sich in der multivariablen Analyse mit P-Werten von 0,055 und 0,061 fast signifikante Werte. Anhand dieser kann man dennoch davon ausgehen, dass das Grading einen wichtigen Einfluss auf den SLN-Status zu haben scheint. Gegebenenfalls ist dieser nicht völlig unabhängig von anderen tumorbiologischen Eigenschaften. Die Analyse zeigte ein 2,5fach erhöhtes Risiko für G2-Tumoren und ein 2,8fach erhöhtes Risiko für G3-Tumoren, beides im Vergleich zu G1-Tumoren. Offensichtlich scheint das Risiko zwischen G2- und G3-Tumoren nicht mehr so immens anzusteigen.

Die Variablen HER2-Score, Ki-67-Index und histologischer Subtyp, welche im univariablen Modell nur Trends abbildeten, konnten auch im multivariablen Modell keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Sie scheiden als unabhängige Prognosefaktoren in dieser Studie aus.

Ebenso wurde eine multivariable Analyse für den Non-SLN-Status durchgeführt. Hier konnte, ähnlich wie beim SLN-Status, die Tumorgröße als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. Allerdings zeigte sich ausgedehnter als beim SLN-Status eine gravierende Risikosteigerung mit zunehmender Tumorgröße. So steigert sich das Risiko fast um das 8fache bei Tumoren >1-2 cm und um mehr als das 13fache bei Tumoren >2 cm, verglichen mit solchen, die ≤1 cm groß waren. Schlussfolgernd scheint die Tumorgröße einen besonders starken Einfluss auf das Vorliegen von Non-SLN-Metastasen zu haben.

Die Tendenzen, welche sowohl die OP-Methode als auch der Hormonrezeptorstatus in der univariablen Analyse zeigten, konnten im multivariablen Modell nicht bestätigt werden. Erstaunlicherweise zeigte das histologische Grading sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse nicht einmal Tendenzen an und scheint damit laut der vorliegenden Daten keinen Einfluss auf den Non-SLN-Status zu nehmen.

Als Fazit dieser Analysen lässt sich festhalten, dass im Hinblick auf den SLN-Status als primärdiagnostischer tumorbiologischer Faktor vor allem die Tumorgröße einen prognostischen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Ebenso scheint das histologische Grading einen prognostischen Einfluss zu haben, auch wenn dieser wahrscheinlich nicht ganz unabhängig ist.

Bezogen auf den Non-SLN-Status bestätigt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse ebenfalls die Tumorgröße als starker prognostischer und unabhängiger Risikofaktor.

Auch in anderen wissenschaftlichen Studien konnten ähnliche Erkenntnisse gewonnen werden. So postulierten Fujii et al. in ihrer Studie mit über 200 Fällen die Tumorgröße und die peritumorale Lymphgefäßinvasion als unabhängige Risikofaktoren für SLN-Metastasen (Fujii et al. 2015). In der Arbeit von Ding et al. zeigten in der univariablen Analyse das Patientenalter, die Tumorgröße, der histologische Differenzierungsgrad und der Ki-67-Index eine signifikante Assoziation mit dem SLN-Status. Bei der sich anschließenden multivariablen Analyse konnten allerdings nur drei der vier Variablen als unabhängige Prognosefaktoren für SLN-Metastasen bestätigt werden. Dies waren Tumorgröße, histologisches Grading und Patientenalter (Ding et al. 2017).

Andere Studien, welche sich allgemein mit dem axillären Lymphknotenstatus befassten, konnten ähnliche unabhängige prognostische Risikofaktoren bestätigen. Hakan Postacı et al. konnten in ihrer retrospektiven Analyse die Tumorgröße und die peritumorale Lymphgefäßinvasion als unabhängige prognostische Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen identifizieren (Postacı et al. 2013). Auch Lee et al. postulierten, dass die Tumorgröße, Lymphgefäßinvasion und Triplenegativität wichtige prognostische Einflussfaktoren für den Lymphknotenstatus seien, wobei die Tumorgröße nach seinen Erkenntnissen den stärksten Vorhersagewert zu haben scheint (Lee et al. 2010b).

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an Studien, die sich mit den Risikofaktoren für zusätzliche Non-SLN-Metastasen beschäftigt haben, ähnlich wie in dieser Studie. Toshikawa publizierte eine Studie mit über 350 Fällen, in der er die Tumorgröße und die Lymphgefäßinvasion als unabhängige prognostische Risikofaktoren für das Vorliegen zusätzlicher Non-SLN-Metastasen eruierte (Toshikawa et al. 2015). Madekivi et al. kamen in einer ganz aktuellen Studie zu der Erkenntnis, dass für ihr Kollektiv die Tumorgröße, der molekuläre Subtyp und der Ki-67-Index unabhängige prognostische Risikofaktoren für zusätzliche SLN-Metastasen waren (Madekivi et al. 2017). Auch in weiteren Studien wurde die Tumorgröße in multivariablen Analysen als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt (Iterson et al. 2003) (Sachdev et al. 2002).

In der Literatur herrscht relative Einigkeit darüber, dass die Tumorgröße ein besonders wichtiger und unabhängiger prognostischer Risikofaktor, sowohl für den SLN-Status, für den Non-SLN-Status als auch für den axillären Lymphknotenstatus im Allgemeinen zu sein scheint. Dies deckt sich vollständig mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Auch das histologische Grading wird in vielen, aber nicht in allen Studien als

unabhängiger prognostischer Faktor für den SLN-Status identifiziert, was sich ebenfalls mit den vorliegenden Erkenntnissen deckt. HER2-Score, Ki-67-Index und Hormonrezeptorstatus werden äußerst selten als Prognosefaktoren genannt und wenn, dann fast nie unabhängig, sondern immer zusammengefasst im molekularen Subtyp. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Variablen nur einzeln geprüft und konnten, sich deckend mit der Literatur, nicht als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden. Bezüglich der Lymphgefäßinvasion kann hier keine Stellung genommen werden. Hierüber lagen keine Daten vor, die zu untersuchen wären, weil eine standardmäßige Erfassung dieses Parameters durch das Krebsregister nicht erfolgte. Da in ihrer Bewertung aber großer Konsens zu herrschen scheint, gibt es aufgrund der aktuellen Ergebnisse keinen Anhalt, dies in Frage zu stellen.

5.12 Methodenkritik

Eine Stärke der Arbeit ist sicherlich die Größe des Patientenkollektivs. 900 eingeschlossene Fälle ermöglichen durchaus eine repräsentative statistische Signifikanzprüfung. Auch der relativ lange Beobachtungszeitraum mit mehr als 12 Jahren ist grundsätzlich positiv zu bewerten, wenngleich sich dieser Punkt nicht nur als Vorteil darstellt. So kam es innerhalb des Untersuchungszeitraums beispielsweise zu einem Wechsel der Cut-off-Werte für den Hormonrezeptorstatus. Seit der Veröffentlichung der ASCO Leitlinie 2010 gelten Tumoren mit mindestens 1% positiven Tumorzellen als rezeptorpositiv (Hammond et al. 2010). Zuvor war eine Expression von ≥10% notwendig um als positiv eingestuft zu werden. Da der überwiegende Teil der Patientinnen in der vorliegenden Studie vor 2010 diagnostiziert wurde, orientiert sich diese Arbeit an dem mittlerweile nicht mehr aktuellen 10%-Cut-off.

Ein weiterer Nachteil ergab sich daraus, dass die Ki-67-Expression innerhalb des Untersuchungszeitraums besonders in den früheren Jahren noch nicht in der Routinediagnostik miterfasst wurde, sodass sich ein großer Anteil an missing data diesbezüglich ergab. Aufgrund dessen konnte dieser Parameter beispielsweise nicht in die multivariablen Analysen miteinbezogen werden.

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, zeigten sich aber auch abseits des Ki-67-Index einzelne fehlende Angaben innerhalb der Datensätze. Teilweise konnten diese mittels Aktenrecherche nachträglich ergänzt werden, einige fehlende Werte ließen sich jedoch retrospektiv nicht mehr eruieren. So

wurde beispielweise auch der histopathologische Parameter „Kapseldurchbruch der infiltrierten Lymphknoten“ in den Daten nicht standardisiert erfasst und konnte so nicht mit analysiert werden, obwohl dieser aktuell eine wichtige Information innerhalb des Lymphknotenstatus darstellt.

Als letztes ist noch zu erwähnen, dass das Kollektiv einzelne Fälle mit bereits primärer Fernmetastasierung enthielt. Da bei diesen Patientinnen dennoch eine SLNB durchgeführt wurde, wurden sie mit in die statistische Analyse einbezogen. Aktuell stellt eine gesicherte Fernmetastasierung eine Kontraindikation für die SLNB dar, zusätzlich haben diese Patientinnen nachgewiesener Weise ein schlechteres Outcome. Da es sich lediglich um eine kleinste Gruppe mit <1% der Gesamtpopulation handelt, war der statistischer Einfluss jedoch kaum relevant.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die vorliegende Arbeit trotz des retrospektiven und unizentrischen Studiendesigns, vor allem aufgrund der Größe der Gesamtpopulation, sowie des großen Spektrums an analysierten tumorbiologischen Charakteristika und des langen follow-ups statistisch repräsentative Daten liefert. Die Ergebnisse ermöglichen durchaus repräsentative Rückschlüsse hinsichtlich des Risikoprofils für eine axilläre Metastasierung und auch für ein Rezidivereignis.

6 Zusammenfassung

Weltweit liegt das Mammakarzinom auf Platz zwei der häufigsten Krebserkrankungen (Ferlay et al. 2015). Unter anderem durch die zunehmende Optimierung der Screeningdiagnostik werden immer mehr Mammakarzinome frühzeitig diagnostiziert und eine sich anschließende SLNB bleibt ohne pathologischen Befund.

Das Ziel dieser Arbeit war es mittels der retrospektiven Analyse der Daten von 900 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und durchgeführter SLNB mögliche Prognosefaktoren sowohl für den SLN-Status, als auch für den Non-SLN-Status zu identifizieren. So könnte Patientinnen mit günstigem Risikoprofil perspektivisch eine SLNB, beziehungsweise eine Axilladissektion wegen möglicher Non-SLN-Metastasen erspart bleiben. Zusätzlich wurde auch die rezidivfreie Überlebenzeit und mögliche Einflussparameter hierfür und für ein Rezidivereignis untersucht.

Es zeigte sich, dass die Tumorgröße den stärksten unabhängigen Prognosefaktor für den axillären Lymphknotenstatus darstellt. Mit steigender Tumorgröße erhöhte sich nicht nur das Risiko für positive SLN, sondern auch für zusätzliche Non-SLN-Metastasen. Weiter konnte nachgewiesen werden, dass auch das Grading und der Ki-67-Index einen deutlichen Einfluss auf den SLN-Status hatten. Patientinnen mit einem höheren Tumorgrading und einem hohen Ki-67-Index litten häufiger an SLN-Metastasen. Beide Parameter konnten allerdings einer Unabhängigkeitsprüfung nicht standhalten und ihr Einfluss scheint von anderen tumorbiologischen Eigenschaften abhängig zu sein.

Darüberhinaus konnte als unabhängiger Prognosefaktor für ein Rezidivereignis der axilläre Lymphknotenstatus bestätigt werden. Patientinnen mit SLN- oder Non-SLN-Metastasen hatten demnach ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. Auch die Tumorgröße zeigte in der Analyse einen Einfluss auf das Rezidivrisiko, allerdings war dieser nicht unabhängig von anderen tumorbiologischen Parametern.

Zuletzt konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit SLN-Metastasen und zusätzlichen Non-SLN-Metastasen mit deutlichem Abstand das kürzeste rezidivfreie Überleben aufwiesen, gefolgt von denen mit ausschließlich SLN-Metastasen. Patientinnen ganz ohne Lymphknotenmetastasen hatten die längste rezidivfreie Überlebenszeit.

Mittels der vorliegenden Daten konnte weder zwischen dem Hormonrezeptorstatus, noch dem HER2-Status und dem axillären Lymphknotenstatus ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Beide Variablen zeigten in der Analyse auch keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Patientinnen mit einem großen Primärtumor, welcher zusätzlich ein hohes Grading und einen hohen Ki-67-Index aufweist, ein signifikant höheres Risiko für SLN-Metastasen haben, verglichen mit Patientinnen mit kleinen histologisch gut ausdifferenzierten Tumoren und geringem Ki-67-Index. Diese Erkenntnisse decken sich mit anderen Arbeiten, weshalb geschlussfolgert werden kann, dass bei einem solchen Risikoprofil keinesfalls auf eine SLNB verzichtet werden sollte (Haroon et al. 2013) (Chakraborty et al. 2016) (La Verde et al. 2016). Ab welchen Grenzwerten bei Patientinnen mit einem günstigen Risikoprofil jedoch sicher auf eine SLNB verzichtet werden kann, bleibt aktuell weiter Gegenstand der Forschung.

Weiterhin hat sich herauskristallisiert, dass Patientinnen mit positiven SLN und zusätzlichen Non-SLN-Metastasen mit Abstand das höchste Risiko für ein Rezidivereignis und auch die kürzeste rezidivfreie Überlebenszeit haben. Auch diese Feststellung geht mit anderen Arbeiten konform, weshalb eine gründliche Nachsorge besonders in diesen Fällen wichtig ist (Cocciolone et al. 2017) (Colzani et al. 2011).

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Therapie des Mammakarzinoms eine große Entwicklung durchlaufen hat, welche bereits dazu geführt hat, dass den betroffenen Frauen aktuell eine hochspezialisierte und dabei möglichst schonende Therapie zugeführt werden kann. Dennoch scheint es noch ein großes Entwicklungspotential zu geben und die Forschung insbesondere zum Thema Prognose einer möglichen axillären Metastasierung scheint noch lange nicht am Ende zu sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Abdessalam, S. F., Zervos, E. E., Prasad, M., Farrar, W. B., Yee, L. D., Walker et al. (2001). **Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer**. Am J Surg *182*, 316–320.
2. Alex, J. C., Weaver, D. L., Fairbank, J. T., Rankin, B. S. und Krag, D. N. (1993). **Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma**. Surg Oncol *2*, 303–308.
3. Antonini, N., Jones, H., Horiot, J. C., Poortmans, P., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Walker et al.. (2007). **Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882**. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol *82*, 265–271.
4. Aoyama, K., Kamio, T., Ohchi, T., Nishizawa, M. und Kameoka, S. (2011). **Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green**. World J Surg Oncol *9*, 157.
5. Arisio, R., Sapino, A., Cassoni, P., Accinelli, G., Cuccorese, M., Mano, Walker et al. (2000). **What modifies the relation between tumour size and lymph node metastases in T1 breast carcinomas?** J Clin Pathol *53*, 846–850.
6. Banerjee, S. und Smith, I. E. (2010). **Management of small HER2-positive breast cancers**. Lancet Oncol *11*, 1193–1199.
7. Beenken, S. W., Urist, M. M., Zhang, Y., Desmond, R., Krontiras, H., Medina, H. und Bland, K. I. (2003). **Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer**. Ann Surg *237*, 732-738; discussion 738-739.
8. **Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016** (2016). Hrsg. Barnes, B. und Robert-Koch-Institut, Robert Koch-Institut, Berlin.
9. Bilimoria, K. Y., Bentrem, D. J., Hansen, N. M., Bethke, K. P., Rademaker, A. W., Ko, C. Y., Walker et al. (2009). **Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *27*, 2946–2953.
10. Bleicher, R. J., Kloth, D. D., Robinson, D. und Axelrod, P. (2009). **Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy**. J Surg Oncol *99*, 356–360.

11. Bloom, H. J. und Richardson, W. W. (1957). **Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years**. Br J Cancer *11*, 359–377.
12. Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A., Zambetti, M. und Brambilla, C. (1995). **Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up**. N Engl J Med *332*, 901–906.
13. Bonneterre, J., Roché, H., Kerbrat, P., Brémond, A., Fumoleau, P., Namer, M., Walker et al. (2005). **Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *23*, 2686–2693.
14. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann, B., Keshaviah, A., Coates, A. S., Mouridsen, H., Mauriac, L., Forbes, J. F., Walker et al. (2005). **A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer**. N Engl J Med *353*, 2747–2757.
15. Breckwoldt, M., Kaufmann, M., Martius, G. und Pfleiderer, A. (2011). Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag.
16. Bria, E., Nistico, C., Cuppone, F., Carlini, P., Ciccarese, M., Milella, M., Natoli, G., Walker et al. (2006). **Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients**. Cancer *106*, 2337–2344.
17. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. und Wittekind, C. (2017). TNM Classification of Malignant Tumours, John Wiley & Sons.
18. Brinton, L. A., Schairer, C., Hoover, R. N. und Fraumeni, J. F. (1988). **Menstrual factors and risk of breast cancer**. Cancer Invest *6*, 245–254.
19. Burstein, H. J., Prestrud, A. A., Seidenfeld, J., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Walker et al. und American Society of Clinical Oncology (2010). **American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *28*, 3784–3796.
20. Cabanas, R. M. (1977). **An approach for the treatment of penile carcinoma**. Cancer *39*, 456–466.
21. Carmichael, A. R. und Bates, T. (2004). **Obesity and breast cancer: a review of the literature**. Breast Edinb Scotl *13*, 85–92.

22. Cauley, J. A., Lucas, F. L., Kuller, L. H., Stone, K., Browner, W. und Cummings, S. R. (1999). **Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group**. Ann Intern Med *130*, 270–277.
23. Chagpar, A., Middleton, L. P., Sahin, A. A., Meric-Bernstam, F., Kuerer, H. M., Feig, B. W Walker et al. (2005). **Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry**. Cancer *103*, 1581–1586.
24. Chakraborty, A., Bose, C. K., Basak, J., Sen, A. N., Mishra, R. und Mukhopadhyay, A. (2016). **Determinants of lymph node status in women with breast cancer: A hospital based study from eastern India**. Indian J Med Res *143*, S45–S51.
25. Cheang, M. C. U., Chia, S. K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Walker et al. (2009). **Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer**. J Natl Cancer Inst *101*, 736–750.
26. Christiansen, P., Al-Suliman, N., Bjerre, K., Møller, S. und Danish Breast Cancer Cooperative Group (2008). **Recurrence pattern and prognosis in low-risk breast cancer patients--data from the DBCG 89-A programme**. Acta Oncol Stockh Swed *47*, 691–703.
27. Chu, K. U., Turner, R. R., Hansen, N. M., Brennan, M. B. und Giuliano, A. E. (1999). **Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis**. Ann Surg Oncol *6*, 756–761.
28. Citron, M. L., Berry, D. A., Cirrincione, C., Hudis, C., Winer, E. P., Gradishar, W. J Walker et al. (2003). **Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *21*, 1431–1439.
29. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, V., Godwin, Walker et al. und Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). **Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials**. Lancet Lond Engl *366*, 2087–2106.

30. Classe, J.-M., Bordes, V., Campion, L., Mignotte, H., Dravet, F., Leveque, J., Walker et al. (2009). **Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *27*, 726–732.
31. Cocciolone, V., Cannita, K., Calandrella, M. L., Ricevuto, E., Baldi, P. L., Sidoni, Walker et al. (2017). **Prognostic significance of clinicopathological factors in early breast cancer: 20 years of follow-up in a single-center analysis**. Oncotarget *8*, 72031–72043.
32. Collins, M., O'Donoghue, C., Sun, W., Zhou, J.-M., Ma, Z., Laronga, Walker et al. (2017). **Use of axillary lymph node dissection (ALND) in patients with micrometastatic breast cancer**. J Surg Res *215*, 55–59.
33. Colzani, E., Liljegren, A., Johansson, A. L. V., Adolfsson, J., Hellborg, H., Hall, P. Walker et al. (2011). **Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *29*, 4014–4021.
34. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Walker et al. (2014). **Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis**. The Lancet *384*, 164–172.
35. Cox, C. E., Kiluk, J. V., Riker, A. I., Cox, J. M., Allred, N., Ramos, D. C., Walker et al. (2008). **Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer**. J Am Coll Surg *206*, 261–268.
36. Cserni, G., Gregori, D., Merletti, F., Sapino, A., Mano, M. P., Ponti, A Walker et al. (2004). **Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer**. Br J Surg *91*, 1245–1252.
37. Cui, X., Schiff, R., Arpino, G., Osborne, C. K. und Lee, A. V. (2005). **Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *23*, 7721–7735.
38. Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A., Dowsett, M., Forbes, J. F. und ATAC/LATTE investigators (2010). **Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial**. Lancet Oncol *11*, 1135–1141.

39. Dahabreh, I. J., Linardou, H., Siannis, F., Fountzilas, G. und Murray, S. (2008). Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Centre for Reviews and Dissemination (UK), URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK76223/ [Stand Mai 2017].
40. Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., Walker et al. und Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group (2013). **Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial**. Lancet Lond Engl *381*, 805–816.
41. Dávila-Arias, C., Ocón, O., Fernández, M. F., Arrebola, J. P., Sánchez, M. J., Aneiros, J., Walker et al. (2014). **[Disease-free survival related factors in breast cancer]**. Med Clin (Barc) *143*, 293–299.
42. de Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro, G., Colozza, M., Mano, M. S., Durbecq, V., Walker et al. (2007). **Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients**. Br J Cancer *96*, 1504–1513.
43. de Boer, M., van Dijck, J. a. a. M., Bult, P., Borm, G. F. und Tjan-Heijnen, V. C. G. (2010). **Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases**. J Natl Cancer Inst *102*, 410–425.
44. Delozier, T., Switsers, O., Genot, J., Ollivier, J., Héry, M., Namer, M., Walker et al. (2000). **Delayed adjuvant tamoxifen: Ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial)**. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO *11*, 515–519.
45. Denkert, C., Loibl, S., Müller, B. M., Eidtmann, H., Schmitt, W. D., Eiermann, W., Walker et al. (2013). **Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial**. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol *24*, 2786–2793.
46. Dietel, M. (2012a). Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen, Springer-Verlag.
47. Dietel, M. (2012b). Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen, Springer-Verlag.

48. Dihge, L., Bendahl, P.-O. und Rydén, L. (2017). **Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer**. Br J Surg.
49. Ding, J., Jiang, L. und Wu, W. (2017). **Predictive Value of Clinicopathological Characteristics for Sentinel Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer**. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res *23*, 4102–4108.
50. Donegan, W. L. (1997). **Tumor-related prognostic factors for breast cancer**. CA Cancer J Clin *47*, 28–51.
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials**. Lancet Lond Engl *365*, 1687–1717.
52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa, C., McGale, P., Taylor, C., Wang, Y., Clarke, M., Davies, C., Peto, R., Walker et al. (2010). **Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast**. J Natl Cancer Inst Monogr *2010*, 162–177.
53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., McGale, P., Walker et al. (2011). **Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials**. Lancet Lond Engl *378*, 771–784.
54. Eldweny, H., Alkhaldy, K., Alsaleh, N., Abdulsamad, M., Abbas, A., Hamad, A., Walker et al. (2012). **Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph node (Pilot study)**. J Egypt Natl Cancer Inst *24*, 23–30.
55. Elston, C. W. und Ellis, I. O. (1991). **Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up**. Histopathology *19*, 403–410.
56. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Walker et al. (2015). **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012**. Int J Cancer *136*, doi:10.1002/ijc.29210.
57. Fisher, B. und Anderson, S. (1994). **Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials**. World J Surg *18*, 63–69.

58. Fisher, B., Bauer, M., Wickerham, D. L., Redmond, C. K., Fisher, E. R., Cruz, A. B., Walker et al. (1983). **Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update**. Cancer *52*, 1551–1557.
59. Fisher, B., Brown, A. M., Dimitrov, N. V., Poisson, R., Redmond, C., Margolese, R. G., Walker et al. (1990). **Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *8*, 1483–1496.
60. Fredholm, H., Magnusson, K., Lindström, L. S., Tobin, N. P., Lindman, H., Bergh, J., Walker et al. (2017). **Breast cancer in young women and prognosis: How important are proliferation markers?** Eur J Cancer Oxf Engl 1990 *84*, 278–289.
61. Fritz, M. A. und Speroff, L. (2012). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Lippincott Williams & Wilkins.
62. Fujii, T., Yajima, R., Tatsuki, H., Suto, T., Morita, H., Tsutsumi, S. und Kuwano, H. (2015). **Significance of lymphatic invasion combined with size of primary tumor for predicting sentinel lymph node metastasis in patients with breast cancer**. Anticancer Res *35*, 3581–3584.
63. G. Gray, R., Rea, D., Handley, K., Jane Bowden, S., Perry, P., Margaret Earl, H., Walker et al. (2013). **aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer.** J Clin Oncol *31*, 5–5.
64. Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrida, S., Viale, G., Luini, A., Veronesi, P., Walker et al. und International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators (2013). **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.
65. Gerber, B. (2001). **Einfluss von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko** - Dtsch Arztebl.; 98(24), URL: https://www.aerzteblatt.de/archiv/27692/Einfluss-von-Umwelt-Ernaehrung-und-Lebensstil-auf-das-Brustkrebsrisiko [Stand April 2017].

66. Gerber, B. (2010) **Rezidiviertes Mammakarzinom**, Dtsch Arztebl., URL: https://www.aerzteblatt.de/archiv/67631/Rezidiviertes-Mammakarzinom [Stand September 2017].
67. Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H. und Stein, H. (1983). **Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation**. Int J Cancer *31*, 13–20.
68. Giuliano, A. E., Ballman, K., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Blumencranz, P., Walker et al. (2016). **Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: Long-Term Follow-Up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial**. Ann Surg *264*, 413–420.
69. Giuliano, A. E., Hunt, K. K., Ballman, K. V., Beitsch, P. D., Whitworth, P. W., Blumencranz, P. W., Walker et al. (2011). **Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial**. JAMA *305*, 569–575.
70. Giuliano, A. E., Kirgan, D. M., Guenther, J. M. und Morton, D. L. (1994). **Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.** Ann Surg *220*, 391–401.
71. Goss, P. E., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Muss, H. B., Piccart, M. J., Walker et al. (2005). **Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17**. J Natl Cancer Inst *97*, 1262–1271.
72. Gould, E. A., Winship, T., Philbin, P. H. und Kerr, H. H. (1960). **Observations on a „sentinel node“ in cancer of the parotid**. Cancer *13*, 77–78.
73. Grischke, E.-M., Röhm, C., Hahn, M., Helms, G., Brucker, S. und Wallwiener, D. (2015). **ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial**. Geburtshilfe Frauenheilkd *75*, 935–940.
74. Haffty, B. G., Reiss, M., Beinfield, M., Fischer, D., Ward, B. und McKhann, C. (1996). **Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse.** J Clin Oncol *14*, 52–57.

75. Hammond, M. E. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S Walker et al. (2010). **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version)**. Arch Pathol Lab Med *134*, e48-72.
76. Hanrahan, E. O., Hennessy, B. T. und Valero, V. (2005). **Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials**. Expert Opin Pharmacother *6*, 1477–1491.
77. Haroon, S., Hashmi, A. A., Khurshid, A., Kanpurwala, M. A., Mujtuba, S., Malik, B. und Faridi, N. (2013). **Ki67 index in breast cancer: correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients**. Asian Pac J Cancer Prev APJCP *14*, 4353–4358.
78. He, P.-S., Li, F., Li, G.-H., Guo, C. und Chen, T.-J. (2016). **The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review**. BMC Cancer *16*, doi:10.1186/s12885-016-2137-0.
79. Heldin, C. H. (1995). **Dimerization of cell surface receptors in signal transduction**. Cell *80*, 213–223.
80. Henderson, I. C., Berry, D. A., Demetri, G. D., Cirrincione, C. T., Goldstein, L. J., Martino, S., Walker et al. (2003). **Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *21*, 976–983.
81. Ho Son, B., Ahn, S.-H., Seok Kwak, B., Kyeung Kim, J., Jeong Kim, H., Jeong Hong, S. , Sun Lee, J., Yun, S., Kim, S.-B., Hee Ahn, J., Keon Kim, W. und Do Ahn, S. , Sun Lee, J., Yun, S., Kim, S.-B., Hee Ahn, J., Keon Kim, W. und Do Ahn, S. (2006). **The Recurrence Rate, Risk Factors and Recurrence Patterns after Surgery in 3700 Patients with Operable Breast Cancer**. J Breast Cancer - J BREAST CANC *9*.
82. Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J. F, Sun Lee, J., Yun, S., Kim, S.-B., Hee Ahn, J., Keon Kim, W. und Do Ahn, S. et al. (2005). **Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer**. Lancet Lond Engl *365*, 60–62.

83. Hung, W. K., Chan, C. M., Ying, M., Chong, S. F., Mak, K. L. und Yip, A. W. C. (2005). **Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer**. Br J Surg *92*, 1494–1497.
84. Inwald, E. C., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstädter, F., Gerstenhauer, M. und Ortmann, O. (2012). **Ki-67 als Prognoseparameter in der Routineversorgung von Frauen mit primärem Mammakarzinom?** Senol - Z Für Mammadiagnostik - Ther *9*, A73.
85. Iterson, V. van, Leidenius, M., Krogerus, L. und Smitten, K. von (2003). **Predictive Factors for the Status of Non-sentinel Nodes in Breast Cancer Patients with Tumor Positive Sentinel Nodes**. Breast Cancer Res Treat *82*, 39–45.
86. Janni, W., Gerber, B., Sommer, H., Untch, M., Krause, A., Dian, D. (2005). **Zertifizierte medizinische Fortbildung: Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms** - Dtsch Arztebl.; 102(41), URL: https://www.aerzteblatt.de/archiv/48722/Zertifizierte-medizinische-Fortbildung-Therapie-des-primaeren-invasiven-Mammakarzinoms [Stand Mai 2017].
87. Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., Bono, P., Alanko, T., Kataja, V., Asola, R et al. (2006). **Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer**. N Engl J Med *354*, 809–820.
88. Karahallı, Ö., Acar, T., Atahan, M. K., Acar, N., Hacıyanlı, M. und Kamer, K. E. (2017). **Clinical and Pathological Factors Affecting the Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients with Breast Cancer**. Indian J Surg *79*, 418–422.
89. Kaufmann, M., Hortobagyi, G. N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P et al. (2006). **Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update**. J Clin Oncol *24*, 1940–1949.
90. Kaufmann, M., Jatoi, I. und Petit, J. Y. (2008). Atlas der Brustchirurgie, Springer-Verlag.
91. Kirn, V., Malter, W., Hamacher, S., Schmidt, M., Markiefka, B., Richters, L. et al. (2014). **Prädiktoren für den Befall des Sentinel-LK bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms: Radioaktivität und Ki67**. Geburtshilfe Frauenheilkd *74*, PO_Onko06_07.

92. Krag, D. N., Weaver, D. L., Alex, J. C. und Fairbank, J. T. (1993). **Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe**. Surg Oncol *2*, 335–339; discussion 340.
93. Kreienberg, R., Jonat, W., Volm, T., Möbus, V. und Alt, D. (2006). Management Des Mammakarzinoms, Springer Science & Business Media.
94. Kreienberg, R., Möbus, V., Jonat, W. und Kühn, T. (2011a). Mammakarzinom: Interdisziplinär, Springer-Verlag.
95. Kreienberg, R., Möbus, V., Jonat, W. und Kühn, T. (2011b). Mammakarzinom: Interdisziplinär, Springer-Verlag.
96. Kreienberg, R., Volm, T., Möbus, V. und Alt, D. (2002). Management Des Mammakarzinoms, Springer.
97. Kuehn, T., Bembenek, A., Decker, T., Munz, D. L., Sautter-Bihl, M.-L., Untch, M., Wallwiener, D. und For the Consensus Committee of the German Society of Senology (2005). **A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance**. Cancer *103*, 451–461.
98. Kühn, T., Bembenek, A., Büchels, H., Decker, T., Dunst, J., Müllerleile, U et al. (2003). **Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom**. Onkol *9*, 1011–1016.
99. Kumar, V., Abbas, A. K. und Aster, J. C. (2014). Robbins & Cotran **Pathologic Basis of Disease** E-Book, Elsevier Health Sciences.
100. La Verde, N., Biagioli, E., Gerardi, C., Cordovana, A., Casiraghi, C., Floriani, I et al. (2016). **Role of patient and tumor characteristics in sentinel lymph node metastasis in patients with luminal early breast cancer: an observational study**. SpringerPlus *5*, 114.
101. Lancet (1998). **Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group**. Lancet Lond Engl *351*, 1451–1467.
102. Langer, I., Guller, U., Viehl, C. T., Moch, H., Wight, E., Harder, F et al. (2009). **Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study**. Ann Surg Oncol *16*, 3366–3374.
103. Langer, I., Marti, W. R., Guller, U., Moch, H., Harder, F., Oertli, D. und Zuber, M. (2005). **Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative**

sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg *241*, 152–158.

104. Lee, J. H., Kim, S. H., Suh, Y. J., Shim, B. Y. und Kim, H. K. (2010a). **Predictors of Axillary Lymph Node Metastases (ALNM) in a Korean Population with T1-2 Breast Carcinoma: Triple Negative Breast Cancer has a High Incidence of ALNM Irrespective of the Tumor Size**. Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc *42*, 30–36.

105. Lee, J. H., Kim, S. H., Suh, Y. J., Shim, B. Y. und Kim, H. K. (2010b). **Predictors of Axillary Lymph Node Metastases (ALNM) in a Korean Population with T1-2 Breast Carcinoma: Triple Negative Breast Cancer has a High Incidence of ALNM Irrespective of the Tumor Size**. Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc *42*, 30–36.

106. Levine, M. N., Pritchard, K. I., Bramwell, V. H. C., Shepherd, L. E., Tu, D., Paul, N. und National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005). **Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *23*, 5166–5170.

107. Li, Q., Wu, S., Zhou, J., Sun, J., Li, F., Lin, Q., Guan, X., Lin, H. und He, Z. (2014). **Risk factors for locoregional recurrence after postmastectomy radiotherapy in breast cancer patients with four or more positive axillary lymph nodes**. Curr Oncol *21*, e685–e690.

108. Li, R., Zhang, K., Siegal, G. P. und Wei, S. (2017). **Clinicopathological factors associated with survival in patients with breast cancer brain metastasis**. Hum Pathol *64*, 53–60.

109. Lin, P.-H., Yeh, M.-H., Liu, L.-C., Chen, C.-J., Tsui, Y.-C., Su, C.-H et al. (2013). **Clinical and pathologic risk factors of tumor recurrence in patients with node-negative early breast cancer after mastectomy**. J Surg Oncol *108*, 352–357.

110. Lips, E. H., Mulder, L., de Ronde, J. J., Mandjes, I. a. M., Koolen, B. B., Wessels, L. F. A. et al. (2013). **Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer**

intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. Breast Cancer Res Treat *140*, 63–71.

111. Luo, J., Margolis, K. L., Wactawski-Wende, J., Horn, K., Messina, C., Stefanick et al. (2011). **Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study**. BMJ *342*, d1016.

112. Lyman, G. H., Temin, S., Edge, S. B., Newman, L. A., Turner, R. R., Weaver, D. L. et al. (2014). **Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update**. J Clin Oncol *32*, 1365–1383.

113. Maaskant-Braat, A. J., van de Poll-Franse, L. V., Voogd, A. C., Coebergh, J. W. W., Roumen, R. M., Nolthenius-Puylaert et al. (2011). **Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study**. Breast Cancer Res Treat *127*, 195–203.

114. Madani, S.-H., Payandeh, M., Sadeghi, M., Motamed, H. und Sadeghi, E. (2016). **The correlation between Ki-67 with other prognostic factors in breast cancer: A study in Iranian patients**. Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol *37*, 95–99.

115. Madekivi, V., Boström, P., Aaltonen, R., Vahlberg, T. und Salminen, E. (2017). **The Sentinel Node with Isolated Breast Tumor Cells or Micrometastases. Benefits and Risks of Axillary Dissection**. Anticancer Res *37*, 3757–3762.

116. Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., La Vecchia, C. und Negri, E. (2012). **European cancer mortality predictions for the year 2012**. Ann Oncol *23*, 1044–1052.

117. Masannat, Y., Shenoy, H., Speirs, V., Hanby, A. und Horgan, K. (2006). **Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery**. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol *32*, 381–384.

118. McArthur, H. L., Mahoney, K. M., Morris, P. G., Patil, S., Jacks, L. M., Howard, J., Norton, L. und Hudis, C. A. (2011). **Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer**. Cancer *117*, 5461–5468.

119. McPherson, K., Steel, C. M. und Dixon, J. M. (2000). **ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics**. BMJ *321*, 624–628.

120. Meden, H. (2009). Mammakarzinom: Neue Aspekte Zur Diagnostik Und Therapie, Walter de Gruyter.

121. Mendes, D., Alves, C., Afonso, N., Cardoso, F., Passos-Coelho, J. L., Costa, L. et al. (2015). **The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review**. Breast Cancer Res BCR *17*, doi:10.1186/s13058-015-0648-2.

122. Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., Economou, J. S., Cagle, L. A., Storm, F. K. et al. (1992). **Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma**. Arch Surg Chic Ill 1960 *127*, 392–399.

123. Motomura, K., Inaji, H., Komoike, Y., Kasugai, T., Noguchi, S. und Koyama, H. (1999). **Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients**. Jpn J Clin Oncol *29*, 604–607.

124. Nishimura, R., Osako, T., Okumura, Y., Hayashi, M., Toyozumi, Y. und Arima, N. (2010). **Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer**. Exp Ther Med *1*, 747–754.

125. Noguchi, M. (2008). **Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer**. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol *34*, 129–134.

126. Ogasawara, Y., Ikeda, H., Takahashi, M., Kawasaki, K. und Doihara, H. (2008). **Evaluation of breast lymphatic pathways with indocyanine green fluorescence imaging in patients with breast cancer**. World J Surg *32*, 1924–1929.

127. O'Higgins, N., Linos, D. A., Blichert-Toft, M., Cataliotti, L., de Wolf, C., Rochard, F. et al. (1998). **European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions**. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol *24*, 96–98.

128. Orsaria, P., Varvaras, D., Vanni, G., Pagnani, G., Scaggiante, J., Frusone, F. et al. (2014). **Nodal Status Assessment in Breast Cancer: Strategies of Clinical Grounds and Quality of Life Implications**. Int J Breast Cancer *2014*, doi:10.1155/2014/469803.

129. Osborne, C. K. und Schiff, R. (2005). **Estrogen-Receptor Biology: Continuing Progress and Therapeutic Implications**. J Clin Oncol *23*, 1616–1622.

130. Parise, C. A. und Caggiano, V. (2014). **Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers**. J Cancer Epidemiol *2014*, 469251.

131. Peek, M. C., Kovacs, T., Baker, R., Hamed, H., Kothari, A. und Douek, M. (2016a). **Is blue dye still required during sentinel lymph node biopsy for breast cancer?** ecancermedicalscience *10*, doi:10.3332/ecancer.2016.674.

132. Peek, M. C., Kovacs, T., Baker, R., Hamed, H., Kothari, A. und Douek, M. (2016b). **Is blue dye still required during sentinel lymph node biopsy for breast cancer?** ecancermedicalscience *10*, doi:10.3332/ecancer.2016.674.

133. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J.-H., Davidson, N. E., Geyer, C. E. et al. (2011). **Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *29*, 3366–3373.

134. Petrelli, F. und Barni, S. (2012). **Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better**. Med Oncol Northwood Lond Engl *29*, 503–510.

135. Postacı, H., Zengel, B., Yararbaş, U., Uslu, A., Eliyatkın, N., Akpınar, G., Cengiz, F. und Durusoy, R. (2013). **Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: predictors of axillary and non-sentinel lymph node involvement**. Balk Med J *30*, 415–421.

136. Rebbeck, T. R., Mitra, N., Wan, F., Sinilnikova, O. M., Healey, S., McGuffog, L. et al. (2015). **Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer**. JAMA *313*, 1347–1361.

137. Regierer, A. C. und Possinger, K. (2005). **Mammakarzinom: Manual Diagnostik und Therapie ; mit 69 Tabellen**, Deutscher Ärzteverlag.

138. Remmele, W. (2013). **Pathologie 4: Weibliches Genitale Mamma Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen Infektionskrankheiten des Fetus und des Neugeborenen Tumoren des Kindesalters Endokrine Organe**, Springer-Verlag.

139. Remmele, W. und Stegner, H. E. (1987). **[Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]**. Pathol *8*, 138–140.

140. Reynolds, C., Mick, R., Donohue, J. H., Grant, C. S., Farley, D. R., Callans, L. S. et al. (1999). **Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?** J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *17*, 1720–1726.

141. Riede, U.-N. und Werner, M. (2017). Allgemeine und Spezielle Pathologie, Springer-Verlag.

142. Rodier, J.-F., Velten, M., Wilt, M., Martel, P., Ferron, G., Vaini-Elies, V. et al. (2007). **Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *25*, 3664–3669.

143. Rosen, P. P., Groshen, S., Saigo, P. E., Kinne, D. W. und Hellman, S. (1989). **Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *7*, 1239–1251.

144. Rutgers, E. J. T. (2008). **Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *26*, 698–702.

145. Rydén, L., Heibert Arnlind, M., Vitols, S., Höistad, M. und Ahlgren, J. (2016). **Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials**. Breast Edinb Scotl *26*, 106–114.

146. Sachdev, U., Murphy, K., Derzie, A., Jaffer, S., Bleiweiss, I. J. und Brower, S. (2002). **Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients**. Am J Surg *183*, 213–217.

147. Saphner, T., Tormey, D. C. und Gray, R. (1996). **Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *14*, 2738–2746.

148. Schmoll, H.-J., Höffken, K. und Possinger, K. (2013). **Kompendium Internistische Onkologie: Teil 2: Therapie von Leukämien, Lymphomen, soliden Tumoren, Spezielle Therapiemodalitäten, Regionale Chemotherapie, Notfälle,** Springer-Verlag.

149. Sherman, A. I. und Ter-Pogossian, M. (1953). **Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection**. Cancer *6*, 1238–1240.

150. Silva, O. E., Zurrida, S. und Ortmann, O. (2007). **Brustkrebs: Diagnostik und Therapie** Herausgegeben von O. Ortmann und R. Görse Mit einem Geleitwort von U. Veronesi, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München.

151. Silverstein, M. J., Skinner, K. A. und Lomis, T. J. (2001). **Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma**. World J Surg *25*, 767–772.

152. Sinn, H.-P. und Kreipe, H. (2013). **A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition**. Breast Care *8*, 149–154.

153. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M. et al. (2011). **Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer**. N Engl J Med *365*, 1273–1283.

154. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. und McGuire, W. L. (1987). **Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene**. Science *235*, 177–182.

155. Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., van den Brandt, P. A., Folsom, A. R., Goldbohm, R. A. et al. 1998). **Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies**. JAMA *279*, 535–540.

156. Soerjomataram, I., Louwman, M. W. J., Ribot, J. G., Roukema, J. A. und Coebergh, J. W. W. (2008). **An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer**. Breast Cancer Res Treat *107*, 309–330.

157. Song, W. J., Kim, K. I., Park, S. H., Kwon, M. S., Lee, T. H., Park, H. K. und An, J. S. (2012). **The Risk Factors Influencing between the Early and Late Recurrence in Systemic Recurrent Breast Cancer**. J Breast Cancer *15*, 218–223.

158. Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos et al. (2015). **Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer**. N Engl J Med *372*, 724–734.

159. Tan-Chiu, E., Yothers, G., Romond, E., Geyer, C. E., Ewer, M., Keefe, D. et al. (2005). **Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *23*, 7811–7819.

160. Tanis, P. J., Nieweg, O. E., Valdés Olmos, R. A., Th Rutgers, E. J. und Kroon, B. B. (2001). **History of sentinel node and validation of the technique**. Breast Cancer Res *3*, 109–112.

161. Thangarajah, F., Malter, W., Hamacher, S., Schmidt, M., Krämer, S., Mallmann, P. und Kirn, V. (2016). **Predictors of sentinel lymph node metastases in breast cancer-radioactivity and Ki-67**. Breast Edinb Scotl *30*, 87–91.

162. Toshikawa, C., Koyama, Y., Nagahashi, M., Tatsuda, K., Moro, K., Tsuchida, J. et al. (2015). **Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in the Case of Positive Sentinel Lymph Node Metastasis in Two or Fewer Nodes in Breast Cancer**. J Clin Med Res *7*, 620–626.

163. Truin, W., Roumen, R. M., Siesling, S., van der Heiden-van der Loo, M., Lobbezoo, D. J., Tjan-Heijnen, V. C. und Voogd, A. C. (2016). **Sentinel Lymph Node Biopsy and Isolated Tumor Cells in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer**. Clin Breast Cancer *16*, e75-82.

164. Van Zee, K. J., Manasseh, D.-M. E., Bevilacqua, J. L. B., Boolbol, S. K., Fey, J. V., Tan, L. K., Borgen, P. I. et al. (2003). **A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy**. Ann Surg Oncol *10*, 1140–1151.

165. Vandorpe, T., Smeets, A., Calster, B. V., Hoorde, K. V., Leunen, K., Amant, F. et al. (2011). **Lobular and non-lobular breast cancers differ regarding axillary lymph node metastasis: a cross-sectional study on 4,292 consecutive patients**. Breast Cancer Res Treat *128*, 429–435.

166. Varga, Z. und Noske, A. (2015). **Impact of Modified 2013 ASCO/CAP Guidelines on HER2 Testing in Breast Cancer. One Year Experience**. PLoS ONE *10*, doi:10.1371/journal.pone.0140652.

167. Veronesi, A., Miolo, G., Magri, M. D., Crivellari, D., Scalone, S., Bidoli, E. und Lombardi, D. (2010). **Late tamoxifen in patients previously operated for breast cancer without postoperative tamoxifen: 5-year results of a single institution randomised study**. BMC Cancer *10*, 205.

168. Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M. und Marubini, E. (2002). **Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer**. N Engl J Med *347*, 1227–1232.

169. Viale, G., Maiorano, E., Pruneri, G., Mastropasqua, M. G., Valentini, S., Galimberti, V. et al. (2005a). **Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy**. Ann Surg *241*, 319–325.

170. Viale, G., Zurrida, S., Maiorano, E., Mazzarol, G., Pruneri, G., Paganelli, G. et al. (2005b). **Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution**. Cancer *103*, 492–500.

171. von Minckwitz, G., Untch, M., Nüesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M., Kümmel, S. et al. (2011). **Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials**. Breast Cancer Res Treat *125*, 145–156.

172. Warwick, J., Tabàr, L., Vitak, B. und Duffy, S. W. (2004). **Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study**. Cancer *100*, 1331–1336.

173. Weaver, D. L., Ashikaga, T., Krag, D. N., Skelly, J. M., Anderson, S. J., Harlow, S. P. et al. (2011). **Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer**. N Engl J Med *364*, 412–421.

174. Weiße, Y., Tolkmitt, M., Schnabel, J. und Naumann, D. (2016). **Indocyaningrün – eine Alternative zur Sentinellymphknotenmarkierung beim primären Mammakarzinom?** Senol - Z Für Mammadiagnostik -Ther *13*, A145.

175. Weng, P.-W., Hsu, H.-M., Chen, T.-W., Hsieh, C.-B., Chang, T.-M., Chen, V. T. K. und Yu, J.-C. (2007). **Blue angioedema of eyelip after patent blue injection for lymphatic mapping procedure**. Eur J Cancer Care (Engl) *16*, 390–391.

176. Weyerstahl, T. (2013). **Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe**, Georg Thieme Verlag.

177. WHO | Risk factors (o. J.). WHO, URL: http://www.who.int/topics/risk_factors/en/ [Stand April 2017].

178. Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Hicks, D. G., Allison, K. H., Bartlett, J. M. S., Bilous, M. et al. (2015). **Reply to E.A. Rakha et al**. J Clin Oncol *33*, 1302–1304.

179. Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H. et al. American Society of Clinical Oncology und College of American Pathologists (2013). **Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update**. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol *31*, 3997–4013.

180. Wong, S. L., Edwards, M. J., Chao, C., Tuttle, T. M., Noyes, R. D., Woo, C., Cerrito, P. B., McMasters, K. M. und University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study Group (2001). **Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study**. Arch Surg Chic Ill 1960 *136*, 563–568.

181. Xiong, L., Gazyakan, E., Yang, W., Engel, H., Hünerbein, M., Kneser, U. und Hirche, C. (2014). **Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance**. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol *40*, 843–849.

182. Xue, C., Wang, X., Peng, R., Shi, Y., Qin, T., Liu, D. et al. (2012). **Distribution, clinicopathologic features and survival of breast cancer subtypes in Southern China**. Cancer Sci *103*, 1679–1687.

183. Yang, X. R., Chang-Claude, J., Goode, E. L., Couch, F. J., Nevanlinna, H., Milne, R. L. et al. (2011). **Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies**. JNCI J Natl Cancer Inst *103*, 250–263.

184. Yin, W., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z. und Lu, J. (2011). **Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials**. PloS One *6*, e21030.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Retrospektive Analyse zur Identifikation von Prognosefaktoren für den Sentinel- und Non-Sentinel-Lymphknoten-Status beim invasiven Mammakarzinom“

in der Universitätsfrauenklinik

unter der Anleitung von Prof. Dr. T. Reimer

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen
4. sie weder in der gegenwärtigen, noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

9 Thesen

1. Die Tumorgröße stellt einen starken unabhängigen Prognosefaktor für den SLN- und auch für den Non-SLN-Status dar. Mit steigender Tumorgröße erhöht sich demnach das Risiko für SLN- und auch Non-SLN-Metastasen.

2. Die Tumorgröße hat weiterhin auch einen Einfluss auf das Rezidivrisiko, wonach dieses mit steigender Tumorgröße ebenfalls zunimmt. Jedoch scheint dieser Einfluss nicht unabhängig von anderen Parametern zu sein.

3. Das Grading hat einen deutlichen Einfluss auf den SLN-Status, wonach Patientinnen mit steigendem Tumorgrading ein steigendes Risiko für SLN-Metastasen haben. Allerdings stellt das Grading keinen unabhängigen prognostischen Parameter für den SLN-Status dar.

4. Ein hoher Ki-67-Index geht häufiger mit einem positiven SLN-Status einher, scheint jedoch keinen Einfluss auf das Vorliegen von Non-SLN-Metastasen zu haben. Zusätzlich scheint er das Rezidivrisiko deutlich zu beeinflussen, auch wenn die Unabhängigkeit dieses Vorhersagewertes aus methodischen Gründen in dieser Arbeit nicht validiert werden konnte.

5. Der HER2-Score und der Hormonrezeptorstatus konnte in der vorliegenden Arbeit weder als abhängiger noch als unabhängiger Einflussfaktor für den SLN-Status, den Non-SLN-Status oder das rezidivfreie Überleben identifiziert werden

6. Hinsichtlich des histologischen Phänotyps zeichnete sich ein Trend ab, wonach bei invasiv duktalen Tumoren seltener SLN-Metastasen vorlagen als bei anderen Tumorentitäten. Dieser Trend hielt einer statistischen Signifikanzprüfung allerdings nicht stand. Weiterhin konnte kein Einfluss des histologischen Phänotyps auf den Non-SLN-Status, die Metastasengröße oder das Rezidivrisiko eruiert werden.

7. Patientinnen ohne SLN-Metastasen und Non-SLN-Metasten wurden häufiger brusterhaltend operiert. Beim SLN-Status konnte die OP-Methode als unabhängiger Prognoseparameter für den SLN-Status eruiert werden, was für eine gute operative Indikationsstellung im vorliegenden Kollektiv spricht.

8. Fernmetastasen waren in der untersuchten Population die häufigste Rezidivart und bei Patientinnen mit einem positiven SLN-Status ließen sie sich signifikant häufiger nachweisen. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Non-SLN-Status und dem Auftreten von Fernmetastasen.

9. Als unabhängiger Prognosefaktor für ein Rezidivereignis wurde der axilläre Lymphknoten-Status identifiziert. Patientinnen mit SLN-Metastasen und zusätzlichen Non-SLN-Metastasen hatten das höchste Rezidivrisiko. Das geringste Rezidivrisiko wiesen Patientinnen ganz ohne axilläre Lymphknotenmetastasen auf.

10. Patientinnen mit SLN-Metastasen und zusätzlichen Non-SLN-Metastasen wiesen mit deutlichem Abstand das kürzeste rezidivfreie Überleben auf, gefolgt von denen mit ausschließlich SLN-Metastasen. Patientinnen ganz ohne Lymphknotenmetastasen hatten die längste rezidivfreie Überlebenszeit.

10 Danksagung

Mein größter Dank gilt zunächst Prof. Dr. Reimer für die Überlassung dieses Themas und die kompetente, freundliche und geduldige Betreuung der Arbeit. Besonders die stets kurzfristigen, verständnisvollen und lösungsorientierten Ratschläge haben es mir erst möglich gemacht diese Arbeit zu vollenden.

Weiterhin bin ich Frau Dr. Glass für Ihre wissenschaftliche und hilfsbereite Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten äußerst dankbar.

Darüber hinaus möchte ich Frau Klöcking für die Bereitstellung und Sammlung der Daten des klinischen Krebsregisters danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ein großer Dank gilt meiner Mutter, die mich auf meinem Weg stets unterstützt hat, mir alles ermöglicht hat und ohne die ich heute nicht dastände, wo ich jetzt bin. Zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie, meinem Freund und allen Freunden bedanken für die Unterstützung, die Motivation und die Hilfestellungen, die mir stets entgegengebracht wurden.

11 Tabellarischer Lebenslauf