

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-
Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Die prognostische Relevanz der
intramammären
Tumorlokalisation beim
Mammakarzinom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maren Kristina Schmidt

aus

Tettnang

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. W. Janni

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. D. Hölzel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. B. Rack

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2005

Für meine Familie

1	Einleitung	1
2	Fragestellungen.....	2
3	Grundlagen	3
3.1	Morphologie, Lokalisation und Ausbreitung des Mammakarzinoms	3
3.2	Prognosefaktoren des Mammakarzinoms.....	5
3.2.1	Etablierte Prognosefaktoren.....	6
3.2.2	Neue Prognosefaktoren.....	11
3.3	Die Bedeutung des Sentinel-Lymphknoten	14
4	Patientengut und Methoden.....	16
4.1	Patientenkollektiv	16
4.1.1	Einschlusskriterien.....	16
4.1.2	Ausschlusskriterien.....	16
4.1.3	Primärcharakteristika des Patientenkollektivs.....	17
4.1.4	Therapie	19
4.1.5	Nachbeobachtung	20
4.2	Beschreibung der statistischen Auswertung	22
4.2.1	Erhebungsbögen zur Datenerfassung	22
4.2.2	Statistische Methoden.....	23
5	Ergebnisse	25
5.1	Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs	25
5.1.1	Tumorlokalisierung.....	26
5.1.2	Axillärer Lymphknotenstatus	27
5.1.3	Altersverteilung	28

5.1.4	Tumorgröße und Staging	29
5.1.5	Histologie.....	31
5.1.6	Grading	31
5.1.7	Hormonrezeptorstatus.....	32
5.1.8	Prävalenz von Lymphangiosis carcinomatosa und Blutgefäßeinbrüchen	33
5.1.9	Operationsverfahren	33
5.1.10	Postoperative Therapie	34
5.1.11	Rezidiv.....	35
5.1.12	Ausscheiden aus der Nachbeobachtung.....	36
5.2	Primärcharakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisation .	37
5.3	Korrelation der Tumorlokalisation zum axillären Lymphknotenstatus	39
5.4	Korrelation der Tumorlokalisation zur Prognose.....	41
5.4.1	Univariate Analyse des rezidivfreien Überlebens	41
5.4.2	Univariate Analyse des Gesamtüberlebens	42
5.4.3	Multivariate Analyse des rezidivfreien Überlebens	43
5.4.4	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens.....	44
6	Diskussion.....	47
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
6.2	Tumorlokalisation und axillärer Lymphknotenbefall	47
6.3	Der parasternale Lymphknotenbefall beim Mammakarzinom	50
6.4	Die Bedeutung des Sentinel-Lymphknotens beim Mammakarzinom	52
6.5	Tumorlokalisation und Gesamtprognose	54
6.6	Einschränkungen und Vorteile dieser Arbeit	57
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	58

8	Literaturverzeichnis.....	60
9	Anhang	74
9.1	Verzeichnis der Abbildungen	74
9.2	Verzeichnis der Tabellen.....	75
9.3	Lymphknotenklassifikation Level I-III	76
9.4	Mamma-Datenerhebungsbogen	76
9.5	Danksagung	79
9.6	Lebenslauf	80

1 Einleitung

Brustkrebs ist das häufigste Karzinom der Frau in den Industrieländern; weltweit ist die Inzidenz in den letzten Jahren sogar gestiegen [119]. Etwa jede zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom.

Daher ist es von großem Interesse, die Therapie des Brustkrebses ständig zu aktualisieren und individuell zu verbessern. So genannte Prognosefaktoren können eine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf machen und für die Wahl der adjuvanten Therapie entscheidend sein. Der wichtigste Prognosefaktor beim Mammakarzinom und einer der entscheidenden Faktoren für die postoperative Therapie ist der axilläre Lymphknotenstatus [32,38,120]. Die Ergebnisse aktueller Untersuchungen zeigen, dass das Vorkommen von axillären Lymphknotenmetastasen nicht nur auf einen späten Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung hinweist, sondern auch als Merkmal für einen eher aggressiv wachsenden Tumortyp gewertet werden kann [54].

Die Anzahl der befallenen Lymphknoten in der Axilla ist daher wichtig für den weiteren Krankheitsverlauf der Patientin; sie wird jedoch auch durch die intramammäre Tumorlokalisation beeinflusst. Es ist bekannt, dass Patientinnen mit einer medialen Tumorlokalisation ein deutlich geringeres Risiko für das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen in der Axilla haben als Frauen mit einem lateral gelegenen Tumor in der Brust [35,57,70,117,120].

Allerdings ist die Bedeutung der Tumorlokalisation in der Brust als eigenständiger Prognosefaktor nicht genau geklärt. Auch in der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben über die prognostische Relevanz der Tumorlokalisation. Während einige Studien einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf zeigen konnten [70,120], konnten andere Untersuchungen keine prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation nachweisen [35,117].

2 Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einem Kollektiv von 2414 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie der I. Frauenklinik der Universität München den Einfluss der intramammären Tumorlokalisation auf den Krankheitsverlauf, auf den axillären Lymphknotenstatus sowie auf die Überlebensprognose zu untersuchen.

Diese Ergebnisse mögen dazu beitragen, dass die Tumorlokalisation als weiteres Kriterium für eine optimale individuelle Therapie vor allem bei nodalnegativen Patientinnen bestätigt oder ausgeschlossen werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher folgende Fragen untersucht:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der intramammären Tumorlokalisation beim Mammakarzinom und der Metastasierung in axilläre Lymphknoten?
- Wie beeinflusst die Tumorlokalisation den Krankheitsverlauf hinsichtlich der Prognose für die Patientin?

3 Grundlagen

3.1 Morphologie, Lokalisation und Ausbreitung des Mammakarzinoms

Etwa 75% der Karzinome gehen vom Gängepithel der Brustdrüse aus. Sie sind somit als invasiv-duktales Karzinom zu klassifizieren. Seltener kommen invasiv-lobuläre Karzinome, muzinöse Karzinome und als Sonderformen der Morbus Paget der Mamille vor [83,119].

In 48% der Fälle tritt das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten der Brust auf, in 17% im Bereich der Mamille, in 15% im oberen inneren Quadranten, in 11% der Fälle im äußeren unteren Quadranten und nur bei 6% der Patientinnen ist der Tumor im inneren unteren Quadranten lokalisiert, wie Abbildung 1 zeigt. In vielen Fällen entsteht ein Mammakarzinom auch multizentrisch, was einen weiteren Tumor in einem anderen Quadranten der Brust als dem des Sitzes des Primärherdes bedeutet. Die Inzidenz hierfür schwankt je nach Tumorgröße und histologischem Typ zwischen 13 und 74%. Die lobulär-invasiven Karzinome sind deutlich häufiger multizentrisch als die duktal-invasiven Karzinome [119].

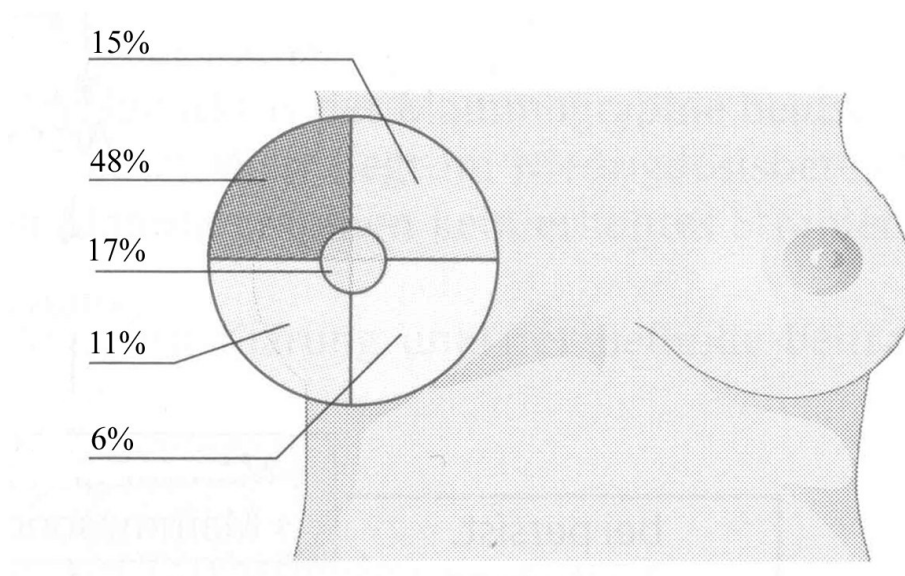


Abbildung 1: Tumorklassifizierung in den Quadranten der Brust [60]

Bei der Erstbehandlung eines Mammakarzinoms muss man damit rechnen, dass in vielen Fällen eine zu dem Zeitpunkt klinisch noch nicht nachweisbare Metastasierung über den lokoregionären Bereich hinaus besteht. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt vor allem in die axillären Lymphknoten (etwa 50% der invasiven Karzinome), aber auch in die supraklavikulären und retrosternalen Lymphknoten [59,119] wie Abbildung 2 verdeutlicht.

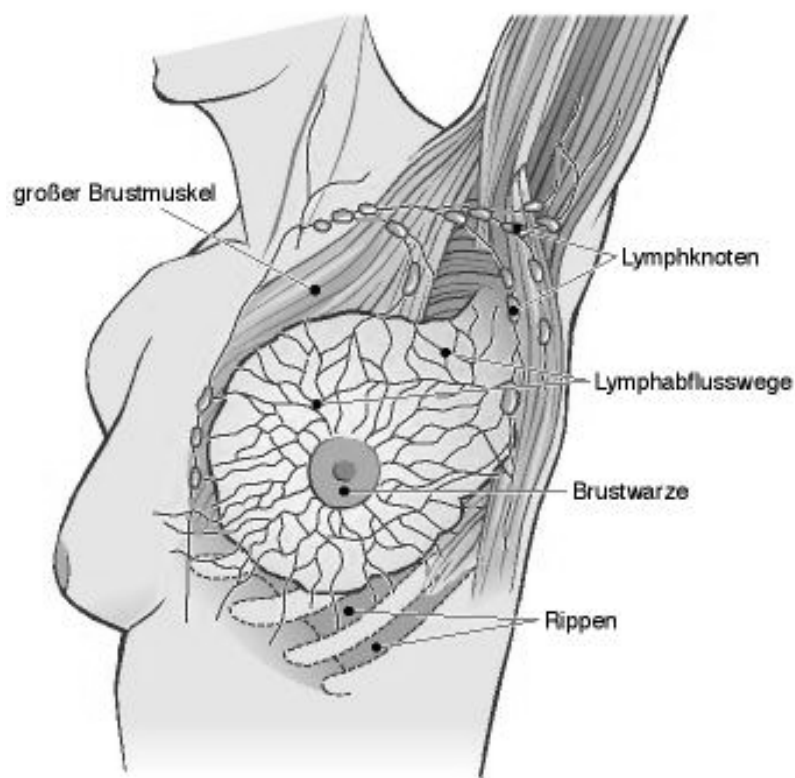


Abbildung 2: Lymphabflusswege der weiblichen Brust [5]

Die hämatogene Metastasierung, die von sehr wichtiger prognostischer Relevanz ist, erfolgt vor allem in das Skelettsystem (Wirbelsäule vor Becken, Rippen und langen Röhrenknochen), sie findet sich aber auch in Leber, Lunge und Pleura, ZNS und in den Ovarien [119].

3.2 Prognosefaktoren des Mammakarzinoms

Zur optimierten individuellen Therapie des Mammakarzinoms wird die Prognose anhand exakt bestimmbarer morphologischer und klinischer Kriterien abgeschätzt. Nur durch solche Kriterien ist es möglich eine begründete Indikation für eine adjuvante Radio- und Chemotherapie nach einer chirurgischen Therapie zu stellen. Ebenso richtet sich die Wahl des operativen Vorgehens nach solchen Kriterien.

Nach Nagel und Mitarbeitern ist ein Prognosefaktor „ein biologischer, histopathologischer, biochemischer oder klinischer Parameter, der den Verlauf von Mammakarzinomen beeinflusst oder einen engen Zusammenhang mit dem Verlauf und auch mit Therapieergebnissen zeigt“ [74]. Dabei können sich einzelne Prognosefaktoren auch gegenseitig beeinflussen, indem sie sich verstärken oder auch relativieren.

In den letzten Jahren wurde eine ganze Anzahl von neuen, oft mit kostenaufwendigen Methoden zu bestimmenden Prognosefaktoren eingeführt, ohne dass dabei wie Brockmann und Reitzig schreiben, ein wirklicher, das individuelle Risiko für ein Tumorrezidiv beschreibender Faktor gefunden werden konnte [17,18]. Das betrifft vor allem die nodalnegativen Karzinome.

Während Prognosefaktoren den Krankheitsverlauf für die einzelne Patientin abschätzen können, dienen prädiktive Faktoren dazu, den Therapieerfolg vorherzusagen. Bis jetzt gibt es nur ein paar evidenz-basierte Faktoren, die heute zur Erstellung von Therapiekonzepten beim Mammakarzinom zum Einsatz kommen sollten. Das sind beispielsweise der positive Hormonrezeptorstatus als Voraussetzung einer endokrinen Therapie, der Her2/neu-Status für eine Antikörpertherapie mit dem humanisierten Antikörper Herceptin (Trastuzumab) oder der Menopausenstatus der einzelnen Patientin für den Erfolg einer ovariellen Ablation [45].

3.2.1 Etablierte Prognosefaktoren

Im Folgenden werden die wichtigsten etablierten prognostischen Faktoren und ihre Bedeutung für das Mammakarzinom kurz dargestellt:

Tumorgröße: Mit zunehmender Tumorgröße steigt auch die Wahrscheinlichkeit eines Befalls axillärer Lymphknoten mit Tumorzellen, das Risiko für ein Rezidiv und das Auftreten von Fernmetastasen [2,3,24,31,88].

In der Metaanalyse von Carter und Mitarbeitern wurde an einem Kollektiv von 24740 Patientinnen ein Lymphknotenbefall von 60% bei einer Tumorgröße über 6 cm nachgewiesen. Carter konnte dadurch zeigen, dass Tumorgröße und Lymphknotenstatus zwar unabhängige, aber additive Prognosefaktoren darstellen. Mit zunehmender Tumorgröße sank die Überlebensrate unabhängig vom Lymphknotenstatus. Vergrößerte sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten, so sank die Überlebensrate unabhängig von der Tumorgröße. Dies zeigt, dass eine Ausbreitung nicht ausschließlich über die Lymphknoten in der Axilla erfolgt. Die Autoren fanden bei 13464 Patientinnen ohne Befall der axillären Lymphknoten eine 5-Jahresüberlebensrate von 98,8% bei Tumoren kleiner als 1 cm, bei Karzinomen über 2 cm war die 5-Jahresüberlebensrate nur noch 87,1% und fiel auf 82,2% bei Karzinomen, die über 5 cm groß waren [21].

Rosner und Lane stellten bei 408 Patientinnen mit Mammakarzinom die Tumorgröße als den stärksten Prognosefaktor fest: Sie konnten eine 10-Jahresrezidivrate von 4% bei Mammakarzinomen unter 1 cm, von 16% bei Karzinomen zwischen 1 und 2 cm und von 29% für Tumore zwischen 2 und 5 cm nachweisen [90].

Tsangaris et al. fanden ebenfalls einen signifikanten prognostischen Einfluss der Tumorgröße, der bei Karzinomen bis 2 cm Größe die Bedeutung des Hormonrezeptorstatus übertraf [106].

Axillärer Lymphknotenstatus: Nach dem heutigen Wissensstand besteht kein Zweifel, dass der axilläre Lymphknotenstatus einer der wichtigsten prognostischen Parameter ist [3,24,38,59,79,80].

Je nachdem, ob der Primärtumor in einem inneren oder einem äußeren Quadranten der Brust auftritt, ist der erste Lymphknoten im Abflussgebiet der Mamma mehr in der Axilla oder parasternal zu suchen [57,70,119]. Bei etwa 50% aller invasiven Mammakarzinome konnten in verschiedenen Statistiken histologisch befallene Lymphknoten in der Axilla gefunden werden. Betroffen waren vor allem Lymphknoten der Level I und II (Anhang 9.3). Bei der brusterhaltenden Therapie war die axilläre Lymphonodektomie der Level I und II neben der Quadrantenresektion für das Staging des Tumors obligatorisch bis zur Einführung der Sentinel-Lymphonodektomie. Die zusätzliche Resektion des Level III hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit [105]. Nach gründlicher histologischer Aufarbeitung kann eine zuverlässige Aussage über den Befall der Lymphknoten mit Tumorzellen gemacht werden (pN der TNM-Klassifikation). Der Lymphknotenstatus der Axilla ist mitentscheidend für die Indikation einer adjuvanten Therapie bei Brustkrebs.

Fisher und Mitarbeiter fanden signifikante Unterschiede des krankheitsfreien Intervalls und der 5-Jahresüberlebensrate zwischen Patientinnen mit ein bis drei metastatisch befallenen Lymphknoten in der Axilla und denjenigen mit negativem axillären Lymphknotenbefund. Bei mehr als vier befallenen Lymphknoten sank die Überlebensrate um 77% [32]. Eine schlechtere Prognose zeigt sich vor allem bei zunehmender Anzahl der befallenen Lymphknoten, wie mehrere Arbeitsgruppen nachweisen konnten [54,73]. Gaglia et al. konnten nicht nur einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten und dem krankheitsfreien Überleben, sondern auch eine höhere Rezidivrate bei mehr als vier befallenen Lymphknoten nachweisen [38].

Die scheinbaren Widersprüche hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der Anzahl der befallenen Lymphknoten sind sicher zum Teil methodisch bedingt. Voraussetzungen beim Vergleich des Krankheitsverlaufs von Patientinnen mit unterschiedlich befallenen Lymphknoten sind vergleichbare operative Vorgehensweisen und die Präparation des axillären Fettgewebes, sowie die histologische Präparation der

Lymphknoten [4]. Es ist jedoch eher unwahrscheinlich, dass bei der intraoperativen Lymphonodektomie ausgerechnet die nicht metastatisch befallenen Lymphknoten entfernt und die befallenen Lymphknoten belassen werden.

Insgesamt muss also der Lymphknotenbefall überhaupt und vor allem eine Zahl von mehr als 3 befallenen Lymphknoten als prognostisch ungünstiges Kriterium mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen gewertet werden.

Histologischer Tumortyp: Die Klassifizierung des histologischen Tumortyps beschreibt den Phänotyp des Karzinoms und zielt nicht auf pathogenetische Zusammenhänge. Dennoch kommt diesem eine prognostische Bedeutung zu.

Bei der Untersuchung der Auswirkungen des histologischen Tumortyps auf den Krankheitsverlauf sind Untersuchungen vor 1981 nicht hilfreich. Das liegt daran, dass von der WHO erst seit 1981 eine verbindliche Nomenklatur der Mammakarzinome vorgelegt wird. Erst danach ist ein Vergleich auf der Basis der histologischen Klassifikation möglich. Darauf aufbauend wurden ergänzende Subklassifizierungen entwickelt. Ziel war es, die dominierende Gruppe der invasiv-duktales Karzinome, die mit 65-80% die größte Gruppe bilden [39,87], zu differenzieren. Die 10-Jahresüberlebensraten für diese Gruppe werden mit 65-70% angegeben. Eine etwas günstigere Prognose weisen die invasiv-duktales Mammakarzinome mit prädominierender intraduktaler Komponente auf. Der intraduktale Anteil erhöht allerdings deutlich das Risiko eines Rezidivs [93]. Ein prognostisch günstiges Verhalten wird für die muzinösen Karzinome [39], wie auch für die medullären Karzinome bestätigt [12,29].

Ebenfalls als prognostisch günstig wird das Vorkommen von tubulären Karzinomen beschrieben. Nach Ellis et al. sollte ein rein tubulärer Typ nur bei einer Tubulusbildung von mehr als 90% diagnostiziert werden [29]. Es werden 5-Jahresüberlebensraten von fast 100% angegeben. Bei gemischten tubulären Karzinomen mit 50% tubulären Anteilen sinkt die 5-Jahresüberlebensrate auf 93% [6].

Histologisches Grading: Die klinische Relevanz des histopathologischen Differenzierungsgrades (Grading) wird von Schumacher und Mitarbeitern so zusammengefasst: „das Grading spaltet eine kleine Gruppe mit guter Prognose und eine kleine Gruppe mit schlechter Prognose ab. Die meisten Frauen bleiben in einer „intermediären Gruppe“ [95]. Für diese Gruppe braucht man andere Parameter, um sie weiter prognostisch zu differenzieren.

Das Grading wird als Maß für den Differenzierungsgrad angegeben. Es bezieht sich auf das Wachstumsmuster und auf zytologische Charakteristika und wird mit 1 = gut differenziert, 2 = mäßig differenziert und 3 = schlecht differenziert angegeben und korreliert mit der Prognose [10,11,68,82].

Hormonrezeptorstatus: In etwa zwei Dritteln aller Mammakarzinome können spezifische Rezeptoren für Östrogen und Progesteron nachgewiesen werden [23]. Der Nachweis positiver Hormonrezeptoren zeigt ein hormonabhängiges Wachstum der Mammakarzinomzellen. Es konnte gezeigt werden, dass hormonrezeptornegative Karzinome mit einer erhöhten Proliferationsrate einhergehen und sogar früher rezidivieren können [81,119].

Der Hormonrezeptor besitzt sowohl prognostische als auch prädiktive Bedeutung: Aus klinischer Sicht ist die Kenntnis der Hormonrezeptoren im Hinblick auf die Effektivität einer antihormonellen Therapie wichtig.

Alter: Der ungünstige prognostische Einfluss eines niedrigen Erkrankungsalters beim Mammakarzinom ist heute anerkannt [16,30] und wurde durch einige multivariate Untersuchungen abgesichert [14,107]. Eine Untersuchung an 31594 Patientinnen aus Norwegen zeigte, dass die Prognose signifikant schlechter war, wenn die Frauen jünger als 35 oder älter als 75 Jahre alt waren [47]. Rosner und Lane stellten ebenfalls ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben für Frauen über 50 Jahren fest [90]. Die Unterschiede wurden noch deutlicher, wenn eine Einteilung in drei Altersklassen erfolgte: bis 35 Jahre, 35-50 Jahre und über 50 Jahre. Hier wiesen die jüngeren Patientinnen eine deutlich ungünstigere Prognose auf. Die Autoren konnten außerdem zeigen, dass der prognostische Einfluss des Alters auch in den einzelnen T-

Klassen noch nachweisbar war. Da das Erkrankungsalter häufig mit anderen Faktoren (wie Hormonrezeptorstatus und histopathologisches Grading) korreliert, kann der prognostische Einfluss jedoch in der multivariaten Analyse durch andere unabhängige Faktoren überdeckt werden.

Bonnier et al. wiesen in ihrem Patientengut ebenfalls nach, dass Frauen unter 35 Jahren signifikant schlechtere Überlebensraten hatten [14]. Auch hatten die jüngeren Frauen häufiger Lokalrezidive, häufiger größere Tumore und mehr G3 Karzinome. Das Vorkommen von axillären Lymphknotenmetastasen war bei den Frauen unter 35 Jahren ebenfalls häufiger als bei älteren Patientinnen.

Der Menopausenstatus allein besitzt keine eigenständige prognostische Bedeutung. Heute ist bekannt, dass in der Prämenopause Mammakarzinome mit ungünstigen prognostischen Faktoren häufiger als in der Postmenopause vorkommen. Postmenopausal finden sich die meisten hormonrezeptorpositiven Karzinome. In der Perimenopause (bis zu 5 Jahren nach der letzten Periode) kommen dagegen sehr selten hoch rezeptorpositive Tumore vor [74].

Blut- und Lymphgefäßinvasion: Ein Karzinomeinbruch in Lymphgefäße (so genannte Lymphangiosis carcinomatosa) oder in kleine Blutgefäße weist auf eine schlechtere Prognose hin; dieses Kriterium wurde jedoch nur bei vergleichsweise wenigen Studien untersucht: Roses et al. [89] wiesen bei 122 Mammakarzinomen im Stadium T1N0M0 einen prädiktiven Wert der Lymphangiosis carcinomatosa und des histologischen Tumortyps nach, jedoch nicht des histologischen Gradings. Auch Bettelheim et al. fanden eine ähnlich ausgeprägte Senkung der Überlebenskurven bei Patientinnen mit Blut- und/oder Lymphgefäßinvasion [9]. Lauria und Mitarbeiter bestätigten die ausgesprochen große prognostische Aussagekraft der Gefäßinvasion, wiesen jedoch einschränkend auf die niedrige Prävalenz dieses Merkmals hin [67].

3.2.2 Neue Prognosefaktoren

Eine Vielzahl von möglichen neuen prognostischen Faktoren war in den letzten Jahren Ziel der Forschung, insbesondere zu Markern der Tumorprogression, zur Tumorzellkinetik und zu Interaktionen der Tumorzellen mit ihrer Umgebung. Jedoch wurden die Erwartungen hinsichtlich eines neuen Prognosefaktors, der in Konkurrenz mit den klassischen Parametern treten könnte, trotz eindrucksvoller Ergebnisse weitgehend enttäuscht. Im Folgenden werden einige dieser neuen Prognosefaktoren anhand der Literatur kurz beschrieben:

Plasminogen-Aktivatoren: Plasminogen gehört zu den inaktiven Proteasen des Tumorzellstromas, welches durch Einwirkung eines Aktivators zu enzymatisch aktivem Plasmin wird. Das Plasminogen-Aktivatoren-System steuert den Auf- und Abbau der extrazellulären Matrix. Der Plasminogen-Aktivator vom Urokinasetyp (uPA) wird in seiner Wirkung vom Inhibitor Typ 1 (PAI-1) limitiert. Diese Aktivatoren können mit immunhistochemischen Methoden nachgewiesen werden. Nach Harbeck et al. sind uPA und PAI-1 „die einzigen neuen Faktoren, die den höchsten Level of Evidence erreicht haben und für die alle Kriterien zur Evaluierung prognostischer Faktoren erfüllt sind“ [45]. Jaenicke et al. fanden in ihrer Studie sowohl für uPA als auch für PAI-1 eine unabhängige Prognoserelevanz für nodalnegative Mammakarzinome [49,50]. Ein hoher Spiegel dieser Aktivatoren wird mit einer raschen Krankheitsprogression in Verbindung gebracht [48,102]. Die Plasminogen-Aktivatoren können zur Entscheidung der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie bei nodalnegativen Karzinomen mit einbezogen werden. Eine Metaanalyse von Look et al. bestätigte an einem Patientengut von 8377 Frauen, dass eine hohe Konzentration von uPA und/oder PAI-1 im Tumorgewebe mit einem kürzeren Gesamtüberleben und einem erhöhten Metastasierungsrisiko einhergeht [71]. Die Möglichkeit, dass ein hoher uPA-Spiegel Neovaskularisationen und einen Einbruch des Tumors in Blutgefäße induziert, wurde diskutiert. Eine retrospektive Studie von Harbeck und Mitarbeitern konnte außerdem zeigen, dass Patientinnen mit einem erhöhten uPA/ PAI-1 Spiegel einen größeren

Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben als Frauen mit einem niedrigen uPA/ PAI-1 [46].

Isolierte Tumorzellen im Knochenmark: Tumorabsiedelungen in einer Größe von weniger als 2 mm (Mikrometastasen) im Knochenmark entziehen sich ihrer Entdeckung durch die Routinediagnostik. Diese Zellen können mit Antikörpern gegen Zytokeratinkomponenten nachgewiesen werden. Dieser immunzytochemische Nachweis hat eine hohe Sensitivität und Spezifität. Obwohl der Nachweis von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark bereits 1997 als M1i Eingang in die TNM-Klassifikation gefunden hat, kann keine genaue Bewertung über die prognostische Relevanz oder eine klinische Therapieempfehlung gemacht werden [37]. Auch eine Korrelation zwischen Tumorzellen im Knochenmark und in den axillären Lymphknoten wurde bestätigt [26], obwohl Stoisek und Mitarbeiter in einer Studie feststellten, dass der Nachweis von Mikrometastasen in Lymphknoten keinen Unterschied im weiteren Krankheitsverlauf im Vergleich zu nodalnegativen Patientinnen zeigte [101]. Die zusammenfassende statistische Bewertung der prognostischen Bedeutung der Tumorzellen im Knochenmark beim Mammakarzinom ergibt in verschiedenen Studien unter anderem in einer Poolanalyse mit Daten von über 4000 Patientinnen aus 8 Zentren ein erhöhtes relatives Risiko für ein kürzeres rezidivfreies Überleben bei Patientinnen mit disseminierten Tumorzellen im Knochenmark [26,45,51,53]. Da jedoch die Mehrzahl aller Mammakarzinompatientinnen nach den aktuellen Konsensusempfehlungen eine adjuvante systemische Therapie erhält, ist die therapeutische Relevanz des Knochenmarkstatus, der nur speziellen Zentren vorbehalten ist, begrenzt [53]. Weitere mögliche klinische Einsatzgebiete wären während der onkologischen Nachsorge oder als Monitoring systemischer Therapien durch wiederholte Knochenmarkspunktionen denkbar [45,51,53]. Der Einsatz dieser immunzytochemischen Methode in der Routinediagnostik ist zurzeit jedoch wenig sinnvoll und wird vor allem in laufenden klinischen Studien untersucht.

Ki-67, proliferationsassoziiertes nukleäres Antigen: Ki-67 ist ein relativ einfacher, quantifizierbarer Indikator der Zellkinetik. Er erkennt ein nukleäres Antigen, das in allen Zellteilungsphasen mit Ausnahme der G₀-Phase vorhanden ist. Als Vorteil von Ki-67 gilt die Markierung einer Tumorzelle als wachstumsaktiv, auch wenn sie sich nicht im Zustand der Mitose befindet. Eine Studie von Sahin und Mitarbeitern zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen Ki-67 und dem Krankheitsverlauf nodalnegativer Patientinnen [92]. Über die Verwendung von Ki-67 als Prognosefaktor liegen jedoch noch nicht genügend Daten vor [37,45].

Tumor-Suppressor-Gen p53: Tumor-Suppressor-Gene sind physiologische Barrieren gegen unkontrolliertes Zellwachstum. Aus den funktionellen biologischen Untersuchungen wird dem p53-Protein eine wichtige Schutzfunktion für das menschliche Genom zugeordnet. Molekularbiologische Veränderungen dieses Proteins durch Punktmutation oder den Einbau viraler DNS führen zu Funktionsverlusten. Eine verbindliche Aussage zur prognostischen Relevanz einer p53-Akkumulation speziell beim Mammakarzinom bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

Weitere prognostische Faktoren: Die Beschreibung aller neuen Faktoren, die auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht werden, würde den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten. Daher werden nachfolgend einige weitere Parameter genannt, die eine prognostische Relevanz haben, jedoch nicht als klassische Prognosefaktoren angesehen werden.

Das HER-2/neu-Onkogen kodiert für membranständige Rezeptoren für EGF (epidermal growth factor). Viele Arbeitsgruppen haben sich seit der Entdeckung dieses Onkogens 1987 mit der prognostischen Relevanz beim Mammakarzinom beschäftigt. Etwa 25% der invasiven Mammakarzinome zeigen eine Überexpression dieses Onkoproteins [45]. Es ist bekannt, dass die Expression von HER-2/neu bei nodalpositiven Karzinomen mit dem Gesamtüberleben und der rezidivfreien Zeit korreliert [15,103,104,119]. Eine frühzeitige Bestimmung des HER-2/neu Status ist im Hinblick auf eine spätere Therapie mit dem Antikörper Herceptin (Trastuzumab) von Bedeutung.

Weitere neue Prognosefaktoren, wie andere zellkinetische Parameter (z.B. MIB1, Ploidie, usw.) oder neue molekulare Ansätze wie etwa der Nachweis von Cyclin-E als prognostische Aussage einer endokrinen Therapie [100] sind zurzeit noch Gegenstand der Forschung.

3.3 Die Bedeutung des Sentinel-Lymphknoten

Bei Brustkrebs muss nicht nur die Brust operiert werden, sondern es müssen auch die regionären Lymphknoten in erster Linie in der Axilla entfernt werden, da diese möglicherweise von Tumor befallen sind. Bisher wurde bei allen Patientinnen die vollständige Entfernung aller Lymphknoten der Achselhöhle der Level I und II durchgeführt. Heute ist es bei einer Gruppe von Frauen mit kleinen Tumoren und bei Fehlen von vergrößerten Lymphknoten in der Axilla möglich, auf die vollständige Entfernung aller Lymphknoten zu verzichten. Dafür wird das seit einigen Jahren erprobte Sentinel-Lymphknoten-Konzept eingesetzt. Mittels einer schwach radioaktiven Substanz und eines Blaufarbstoffs wird der erste drainierende Lymphknoten der Axilla intraoperativ nachgewiesen und entfernt. Dieser Lymphknoten wird auch als Wächter- oder Pförtner-Lymphknoten bezeichnet. International hat sich der Begriff des Sentinel-Lymphknotens durchgesetzt.

Dieser Begriff wurde erstmals 1977 von Cabanas verwendet, um die erste Lymphabflussstation beim Peniskarzinom zu beschreiben [20]. Morton und Mitarbeiter konnten als erstes die Bedeutung des Sentinel-Lymphknotens beim malignen Melanom zeigen. Sie markierten den Sentinel-Lymphknoten mit in den Tumor injiziertem blauem Farbstoff und konnten ihn so intraoperativ identifizieren [73]. Giuliano et al. untersuchten daraufhin 1996 mit dieser Technik den Sentinel-Lymphknoten beim Mammakarzinom [40]. Die Nachteile der Farbstoffmarkierung lagen in der schwierigen und oft langwierigen Suche des Sentinel-Lymphknoten, das nur erfahrenen Operateuren vorbehalten war und dem großen Operationsfeld, da man diese Lymphknotenstation präoperativ nicht lokalisieren konnte. Um die Identifizierung des Sentinel-Lymphknotens zu verbessern, wurde er später mit einer leicht radioaktiv markierten Substanz markiert. Man konnte ihn dann mit einer handgeführten Gammasonde

intraoperativ aufsuchen, exstirpieren und mittels Schnellschnitt untersuchen. Vorteile bei dieser einfachen Technik sind eine hohe Anzahl an identifizierten Sentinel-Lymphknoten, eine kleine Prozentzahl falsch negativer Befunde und keine Beeinträchtigung des Operationsteams durch radioaktive Strahlung [118].

Mehrere Studien haben den Wert und die Reproduzierbarkeit dieser Methode bestätigt [61,72,112,114,115]. Auf dem letzten Kongress der ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2004 wurde der Stellenwert des Sentinel-Lymphknotens gegenüber der axillären Lymphknotendisektion weiter gestärkt. Dieses minimal-invasive Verfahren erhöht die Lebensqualität der Patientinnen und mindert auch die Kosten in der Brustkrebstherapie durch kürzere Klinikaufenthalte.

Eine klinische Bedeutung des Sentinel-Konzepts könnte auch weiterhin die Möglichkeit des Stagings vor einer adjuvanten oder auch neoadjuvanten Chemotherapie sein [7,91,94]. Jedoch fehlen bisher evidenz-basierte Langzeitergebnisse und klar gestellte Indikationen für eine Sentinel-Lymphonodektomie [115]. Dieses Verfahren ist unter anderem bei multifokalen Tumoren, Schwangeren oder klinisch feststellbaren Lymphknotenmetastasen kontraindiziert [63].

In Zukunft kann vielleicht das Sentinel-Lymphknoten-Konzept die axilläre Lymphonodektomie bei nodalnegativen Patientinnen mit allen unerwünschten Nebenwirkungen als Staging ersetzen.

4 Patientengut und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Einschlusskriterien

In dieser Arbeit wurden von insgesamt 2414 Mammakarzinompatientinnen Daten erhoben und ausgewertet. Einbezogen wurden Patientinnen, die im Zeitraum von 1967 bis zum Jahr 2000 wegen eines Mammakarzinoms operativ therapiert wurden. Von insgesamt 4768 Frauen erfüllten 2414 die Auswahlkriterien für die folgende Arbeit. In das Patientenkollektiv aufgenommen wurden Frauen, die innerhalb des genannten Zeitraums entweder in der gynäkologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses in Berlin-Charlottenburg (bis 1987) oder in der I. Frauenklinik des Klinikums Innenstadt in München (ab 1987) behandelt wurden. Die wichtigsten Kriterien beinhalteten das Mammakarzinom als Primärtumor der Klasse UICC I-III frei von Fernmetastasen, ebenso eine operative Therapie mit R₀-Resektion eines monofokalen Tumors und die Durchführung einer axillären Lymphknotendissektion mit Entfernung von mindestens fünf Lymphknoten.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht in das Kollektiv aufgenommen wurden Patientinnen, deren Tumorlokalisierung unbekannt, zentral, multifokal oder innerhalb eines 15° Winkels zur Grenze der äußeren und inneren Quadranten war. Ebenso wurden Patientinnen mit einer primären Fernmetastasierung ausgeschlossen.

4.1.3 Primärcharakteristika des Patientenkollektivs

Die tumor- und patientenspezifischen Daten wurden gesammelt und in folgende Kategorien eingeteilt: Epidemiologie, Nachsorge, Krankengeschichte, operatives Vorgehen, Histopathologie des Tumors, Lymphknotenbeteiligung, Hormonrezeptorstatus, prognostische Faktoren, adjuvante Therapie, Komplikationen und Rezidive. Die Stadieneinteilung, das so genannte „Staging“, erfolgte nach der TNM-Klassifikation, die von der UICC (Union Internationale contre le Cancer) erarbeitet wurde [97,98,108]. Bei der Interpretation der Daten ist besonders zu berücksichtigen, dass ab 1987 eine modifizierte Einteilung der Tumorgröße eingeführt wurde. Davor wurden die T1-Tumore nur in T1a/1b (ohne bzw. mit Fixation zur Muskelfaszie/zum Muskel) unterteilt, die pN1- Stadien jeweils noch in (i), (ii) und (iii) entsprechend $\leq 0,5$ cm, 0,5-1 cm und 1-2 cm. Inzwischen ist nach Singletary et al. die sechste Auflage der TNM-Klassifikation entstanden, in der der Sentinel-Lymphknoten, die Anzahl der axillären Lymphknoten und immunhistochemische Eigenschaften ebenfalls einbezogen werden [96]. Da in dieser Arbeit jedoch nur Patientinnen bis zum Jahre 2000 eingeschlossen wurden, wird für diese Arbeit die bis dahin gültige Klassifikation verwendet:

pT - Primärtumor

pT X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT 0	kein Anhalt für Primärtumor
pT is	Carcinoma in situ
pT 1	Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
pT 1a	Tumor bis 0,5 cm
pT 1b	Tumor 0,5-1cm
pT 1c	Tumor 1-2 cm
pT 2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT 4a	mit Ausdehnung auf Brustwand
pT 4b	mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT 4d	inflammatorisches Karzinom

pN – Regionäre Lymphknoten

pN X	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN 0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN 1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN 1a	nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
pN 1b	Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
pN 1b i	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
pN 1b ii	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
pN 1b iii	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
pN 1b iv	Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
pN 2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander an andere Strukturen fixiert
pN 3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM – Fernmetastasierung

pM X	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM 0	keine Fernmetastasen
pM 1	Fernmetastasen

Alternativ zum pN-Status wird weiterhin nach der von der St. Gallerer Consensus Conference vorgeschlagenen Einteilung der befallenen Lymphknoten zwischen keinen, 1-3, 4-9, 10 oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten unterschieden [25]. Diese Unterteilung findet sich ebenfalls in der sechsten Auflage der TNM-Klassifikation von 2003 [96].

Das histopathologische Grading ist eine Abschätzung des pathomorphologischen Malignitätsgrades für die prognostische Beurteilung des Mammakarzinoms. Hierzu wurde die geläufige Einteilung von Bloom und Richardson verwendet [11]:

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- Gx: Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

4.1.4 Therapie

Die primäre Therapie der Patientinnen bestand in einer operativen Behandlung, wobei ein Teil des Patientenkollektivs ($n = 948$) brusterhaltend im Sinne einer Quadrantektomie operiert wurde. Der andere Teil ($n = 1466$) unterzog sich einer modifiziert radikalen Mastektomie. Alle Operationen führten zu einer vollständigen (R_0) Resektion des Tumors. Die Voraussetzungen für eine brusterhaltende Therapie waren ein im Vergleich zum Brustvolumen kleiner Tumor, ebenso eine freie Beweglichkeit des Tumors gegenüber der Muskulatur und der Haut, sowie die Bereitschaft der Patientin zur postoperativen Brustbestrahlung.

Zusätzlich zur Tumorentfernung wurde eine in der gleichen Sitzung durchgeführte axilläre Lymphknotenausräumung der Level I-II (siehe Anhang 9.3) durchgeführt. Hierbei wurden durchschnittlich zehn Lymphknoten entfernt. Wenn diese Lymphknoten bereits makroskopisch befallen waren, wurden weitere Lymphknoten des Level III medial des Musculus pectoralis minor mitentfernt. Die Lymphknoten wurden durch Lamellierung feingeweblich untersucht und zur weiteren Therapieplanung die Hormonrezeptoren im Tumorgewebe bestimmt.

Eine postoperative Bestrahlung der Brust mit Telekobalt erhielten alle 948 Patientinnen mit brusterhaltender Operation. In dem Kollektiv der mastektomierten Patientinnen erfolgte bei 38% ($n = 510$) eine Brustwandbestrahlung. Eine Erklärung hierfür ist die standardmäßig durchgeführte Bestrahlung bei allen mastektomierten Patientinnen bis 1979, wobei nach 1979 nur noch Patientinnen mit einer Lymphangiosis carcinomatosa im Tumorgebiet bestrahlt wurden. Eine Radiotherapie der Axilla erfolgte bei keiner Patientin. Die Bestrahlung der intramammär gelegenen Lymphknoten wurde bei Patientinnen mit medialer Lokalisation des Primärtumors durchgeführt. Bei mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten erfolgte die Radiatio der supra- und infraklavikulären Lymphabflussgebiete. Bestrahlt wurde mit 50 Gy, aufgeteilt in 25 Fraktionen.

Entsprechend den zum Zeitpunkt der Primärtherapie geltenden Richtlinien des Tumorzentrums erhielten prämenopausale Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall in der Regel eine adjuvante Chemotherapie und postmenopausale

Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus eine adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen.

Wurden ein bis drei metastatisch befallene Lymphknoten nachgewiesen, erhielt die Patientin sechs Mal innerhalb eines halben Jahres das klassische Mailänder CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil):

1. Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. Tag 1 + 8
2. Methotrexat 40 mg/m² i.v. Tag 1 + 8
3. 5-Fluoruracil 600 mg/m² i.v. Tag 1 + 8

Wiederholung: alle 4 Wochen, Therapiedauer: 6 Zyklen

Waren mehr als drei Lymphknoten metastatisch befallen, wurde das NC-Schema (Novantron, Cyclophosphamid) angewandt:

1. Novantron 12 mg/m² i.v. Tag 1
2. Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1

Wiederholung: alle 3 Wochen, Therapiedauer: 6 Zyklen

Alternativ zum NC-Schema wurde das EC-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid) verabreicht, und zwar standardgemäß in vier Zyklen:

1. Epirubicin 90 mg/m² i.v. Tag 1
2. Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1

Wiederholung: alle 3 Wochen, Therapiedauer: 4 Zyklen

Patientinnen ohne metastasierte Lymphknoten und 224 nodalpositive Patientinnen in der Anfangszeit des Kollektivs bekamen keine adjuvante Chemotherapie.

4.1.5 Nachbeobachtung

Die Tumornachsorge der Patientinnen nach Entlassung erfolgte in den onkologischen Abteilungen der genannten Studienorte, vor allem in der onkologischen Ambulanz der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Nachkontrolle fand

postoperativ nach sechs Wochen, im 1.-3. Jahr alle drei Monate, im 4. und 5. Jahr alle sechs Monate und ab dem 6. Jahr jährlich statt. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden gemäß den „Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome“ des Tumorzentrums München durchgeführt [28,55].

In dieser Nachsorgesprechstunde standen vor allem die Zwischenanamnese, die klinische Untersuchung der operierten und der kontralateral gelegenen Brust und der Lymphabflussgebiete der Mammæ im Vordergrund. Eine Mammographie erfolgte in den ersten drei Jahren halbjährlich, danach im jährlichen Abstand. Alle sechs Monate kam außerdem eine gynäkologische Untersuchung, und jedes Jahr eine Sonographie der operierten Brust und der Axilla und auch der kontralateralen Brust hinzu. Zusätzliche Untersuchungen wie Skelettszintigraphie, Röntgenzielaufnahme, Röntgen-Thoraxaufnahme, Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Ultraschall wurden bei Verdacht auf Rezidiv oder Fernmetastasierung durchgeführt.

Falls die Patientinnen nicht an den genannten Kliniken weiter betreut wurden, konnten die entsprechenden Nachsorgebefunde von den Hausärzten oder Gynäkologen eingeholt werden. Die Nachbeobachtungszeit der Patientinnen endete mit jenem Zeitpunkt, an dem die Patientin nicht mehr in der onkologischen Sprechstunde erschien oder verstarb. Als Ereignis bei den Gesamtüberlebenskurven wurden lediglich jene Todesfälle gewertet, die kausal mit der Erkrankung des Mammakarzinoms in Verbindung standen.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 80 Monate (6,7 Jahre) mit einer Standardabweichung von 58 Monaten. Alle Todesfälle wurden vom bayerischen Krebsregister erfasst und hinsichtlich der Todesursache klassifiziert.

4.2 Beschreibung der statistischen Auswertung

4.2.1 Erhebungsbögen zur Datenerfassung

In einer kontinuierlich gepflegten Datenbank wurden zeitgleich zur Behandlung der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen pro Patientin verschiedene Angaben erfasst. Hierfür wurden sämtliche Aufzeichnungen ambulanter präoperativer Untersuchungen, Krankengeschichten des stationären Aufenthalts (unter anderem mit Operationsberichten, Histologiebefunden und Ergebnissen des Metastasenscreenings) sowie auch Berichte der ambulanten und stationären Nachbehandlung ausgewertet. Dabei berücksichtigte man die Dokumentation sowohl der Strahlenabteilung als auch der nachfolgenden Tumorsprechstunde der Klinik.

Bezüglich der in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen wurde Anfang der 90-er Jahre ein groß angelegtes Follow-up erhoben. Eine weitere Nachforschung war aufgrund der Klinikschließung in den Folgejahren nicht mehr möglich.

Waren Unterlagen unvollständig, so wurden die behandelnden Frauen- bzw. Hausärzte und andere Krankenhäuser angeschrieben und mittels eines Fragebogens um eine Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten.

Im Folgenden ein kurzer Überblick über die bei dieser Arbeit verwendeten Patientenerhebungsbögen, welche zusätzlich im Anhang unter 9.4 abgebildet sind:

Bogen 1 enthält als Basisdokumentation epidemiologische Grunddaten wie Personendaten, Erstdatum und Seitenlokalisierung des Tumors, Verlauf (Nachsorgeverhalten, Nachbeobachtungszeit, Rezidivaufreten), Angaben über Überleben und Tod, sowie Todesursache bzw. Gründe für das Ausscheiden aus der Studie.

In **Bogen 2 und 3** sind alle Diagnosen der prä- und postoperativen Maßnahmen erfasst. Dazu gehören insbesondere die Anamnese (gynäkologische Anamnese, prätherapeutische Diagnostik), Operationsmodalitäten, intraoperative Diagnostik, Tumorcharakteristika (wie Tumorgröße, Tumorbegleitreaktionen), histologische Zusatzdaten und Prognosefaktoren (wie Gefäßinvasion, Tumornekrose) und

histologisches Grading. Außerdem ein detaillierter Lymphknotenstatus und histologische Grunddaten wie der Hormonrezeptorgehalt.

Bogen 4 enthält Angaben über Form und Ausmaß der adjuvanten Therapie sowie postoperative Komplikationen. Weiterhin beinhaltet er eine detaillierte Rezidivverfassung (Zeitpunkt ihres Auftretens, Lokalisation und Therapie). Auch die Remission bzw. Progression der Erkrankung nach Rezidivtherapie wird registriert.

In **Bogen 5** schließlich befindet sich die Adresse des jeweils betreuenden Hausarztes.

4.2.2 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden in die Computermaske (siehe Anhang 9.4) eingegeben, kodiert und an eine Datenbank (D-Base) weitergegeben. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und Fehlerkorrektur statt. Die Qualitätskontrolle der Daten erfolgte durch die Nachprüfung der Originalunterlagen.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Computer Software „Statistical Package for the Social Sciences Version 11,5“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Weiterhin fand zur Bearbeitung von Diagrammen und Tabellen das Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft Verwendung.

Die univariate Analyse des Einflusses von Tumorlokalisation auf das Überleben erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Verfahren [58]. Hierbei interessierte das Zeitintervall zwischen Startereignis - in unserer Untersuchung der Tag der operativen Erstbehandlung der an Brustkrebs erkrankten Frau - und einem Zielereignis - in unserer Studie der Tod der Patientin an den Folgen ihres Karzinoms oder das Auftreten eines Rezidivs.

Die durch Teilkollektive erhaltenen Kurven wurden mit Hilfe des log-rank-Tests miteinander verglichen und auf Signifikanz überprüft, wobei als Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ definiert wurde [84].

Die multivariate Analyse diente dem Vergleich der Wertigkeit und der Unabhängigkeit einzelner Parameter im Hinblick auf das Überleben und wurde mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt [27]. Das binäre logistische Regressionsmodell wurde

für die multivariate Risikoerhebung für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen verwendet. Zur Prüfung der Beziehung kategoriabler Variablen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson oder der Fisher-Test (in Abhängigkeit der Fallzahlen) angewandt. Der zweiseitige T-Test wurde eingesetzt, um Mittelwerte kontinuierlicher Größen zu vergleichen.

5 Ergebnisse

5.1 Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs

Bei dem in 4.1 beschriebenen Patientenkollektiv wurden patienten-, tumor- und auch therapiebezogene Parameter erhoben.

Das Follow-up (Zeit zwischen Operationsdatum und Datum der letzten Nachsorge/ Ausscheiden/ etc.) dieses Patientengutes erstreckte sich bis Dezember 2001, wobei die mittlere Nachbeobachtungszeit 80 Monate (6,7 Jahre) und das längste Follow-up 592,4 Monate (49,4 Jahre) betrug.

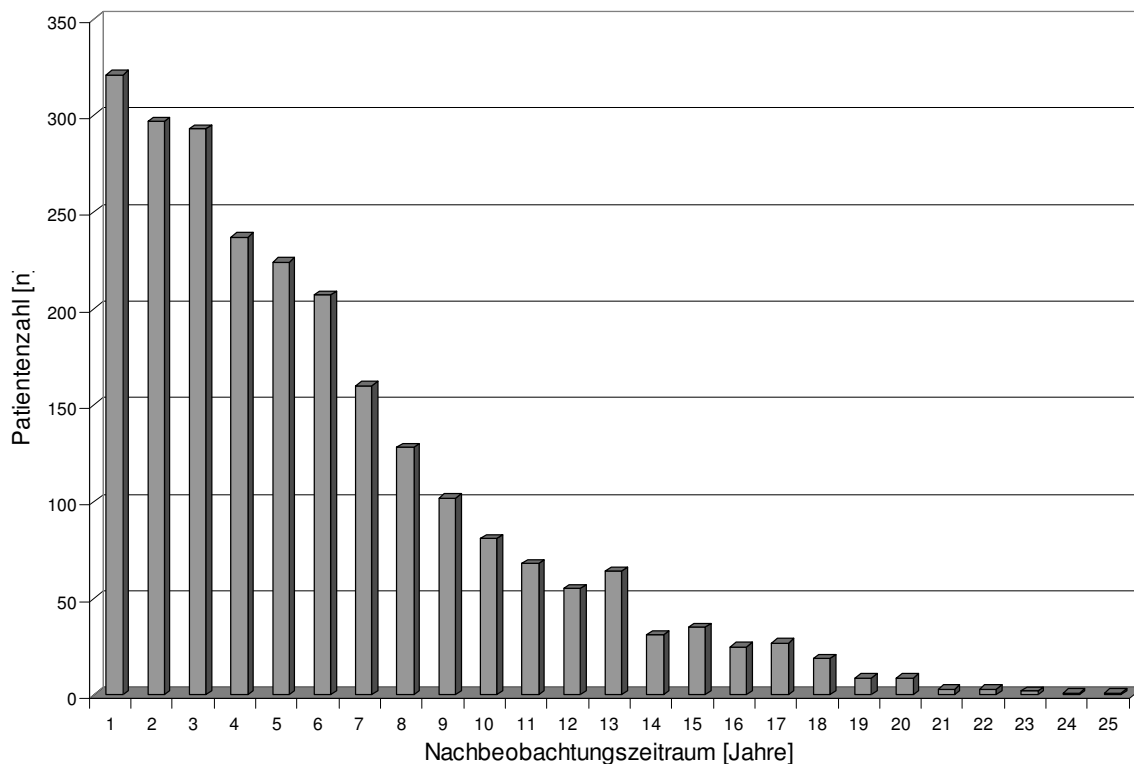


Abbildung 3: Nachbeobachtungszeitraum unseres Patientengutes in Monaten

Im Folgenden wird ein Überblick über die Primärcharakteristika des Gesamtkollektivs hinsichtlich Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Daten und Parameter vorgestellt.

5.1.1 Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors (n = 2414) befand sich bei 33,6% (n = 810) der Patientinnen in den medial gelegenen Quadranten und bei 66,4% (n = 1604) innerhalb der lateralen Quadranten der betroffenen Brust. Einen Überblick über die genaue Verteilung gibt Tabelle 1. Am häufigsten (48,1%) war bei den Patientinnen der äußere obere Quadrant betroffen. Seltener lag der Tumor im unteren inneren Quadranten (5,4%).

Tabelle 1: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation	Anzahl	Prozent
oben-außen	1161	48,1%
unten-außen	251	10,4%
unten-innen	130	5,4%
oben-innen	362	15,0%
innen zwischen den Quadranten	318	13,2%
außen zwischen den Quadranten	192	7,9%
Gesamt	2414	100%

Weiterhin war der Primärtumor bei 362 Frauen (15%) im oberen inneren Quadranten und bei 251 Frauen (10,4%) im unteren äußeren Quadranten der betroffenen Brust lokalisiert. In insgesamt 21,1% der Fälle lag der Tumor zwischen den Quadranten. Die folgende Abbildung 4 verdeutlicht diese Verteilung:

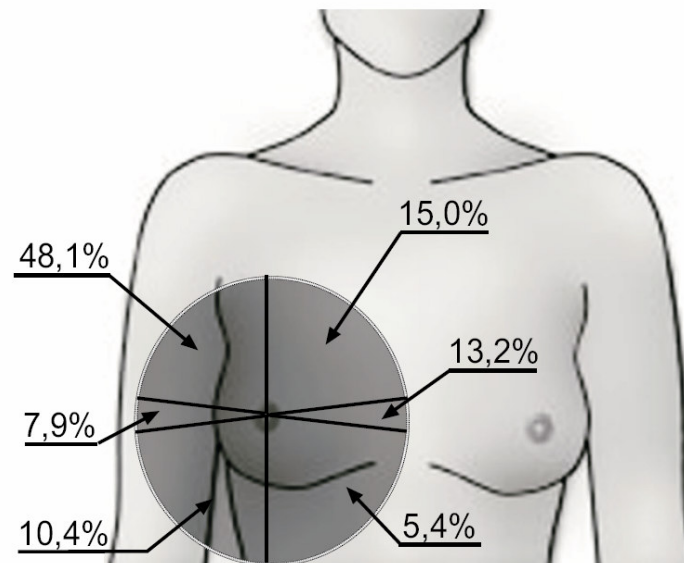


Abbildung 4: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors

5.1.2 Axillärer Lymphknotenstatus

In unserem Patientenkollektiv wurden intraoperativ mindestens fünf und höchstens 52 Lymphknoten (durchschnittlich zehn) entfernt. Der Hauptanteil des Kollektivs (60%, n = 1448) war frei von Tumorstreue in die Axilla und wurde als nodalnegativ befunden. Ein positiver Lymphknotenstatus wurde dagegen bei 966 Patientinnen (40%) gefunden. Einen Überblick über die absolute Häufigkeitsverteilung der metastasierten Lymphknoten gibt die folgende Tabelle 2:

Tabelle 2: Verteilung des Lymphknotenstatus

Lymphknotenstatus	Häufigkeit	Prozent
pN 0	1.447	59,9
pN 1	6	0,2
pN 1a	87	3,6
pN 1b	4	0,2
pN 1b i	262	10,9
pN 1b ii	86	3,6
pN 1b iii	393	16,3
pN 1b iv	45	1,9
pN 2	83	3,4
gesamt	2.414	100,0

Die Gruppe der nodalpositiven Patientinnen wurde weiterhin in Patientinnen mit ein bis zu drei vom Tumor befallenen Lymphknoten unterteilt, hierzu zählten insgesamt 22,4% (n = 540) der Patientinnen, wobei hier die größte Untergruppe des Gesamtkollektivs mit 287 Patientinnen (11,9%) diejenigen mit nur einem befallenen Lymphknoten war. Die nächste Untergruppe (11,3%) schließt 275 Patientinnen mit vier bis zu neun, und eine weitere Gruppe (6,3%) 151 mit mindestens zehn positiven Lymphknoten mit ein. Abbildung 5 veranschaulicht dies.

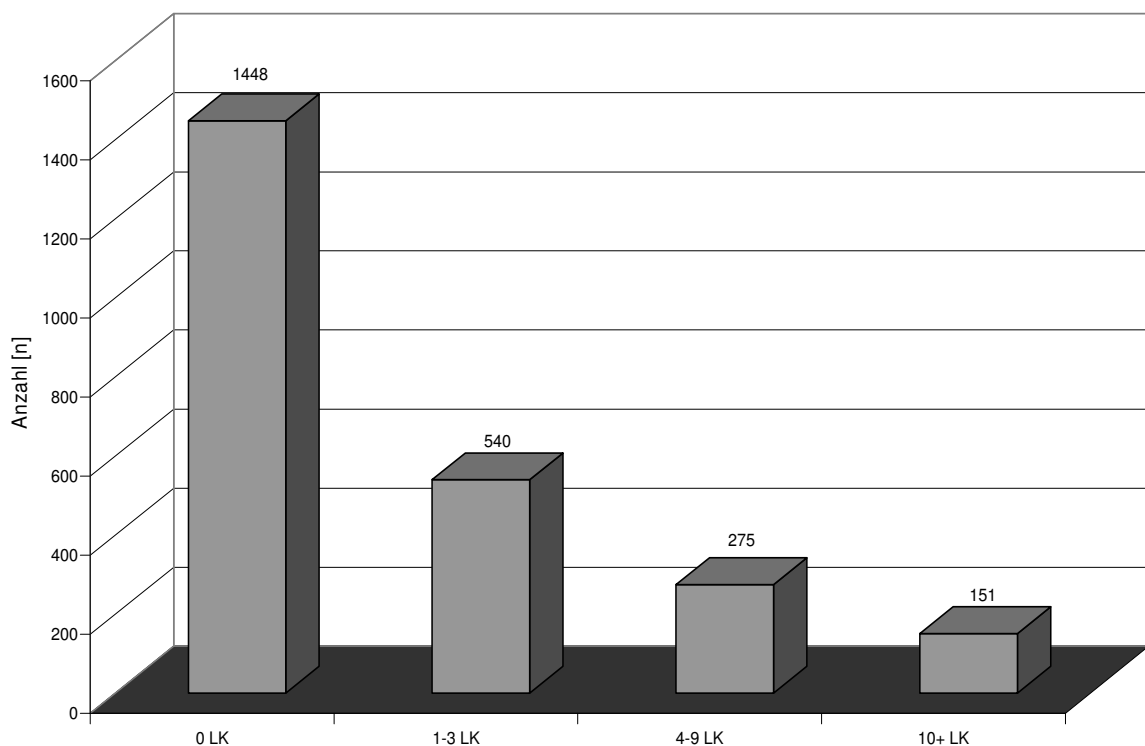


Abbildung 5: Verteilung der metastasierten Lymphknoten

5.1.3 Altersverteilung

In Bezug auf das Alter ergab sich folgende Aufteilung: Die jüngste Patientin war 24 Jahre, die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 91 Jahre alt. Das statistische Mittel lag bei 56,9 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,74 Jahren. Bei der Altersverteilung ist weiterhin interessant, dass nur 20,3% (n = 491) der

Patienten unter 45 Jahren waren, der größte Anteil der Patientinnen lag mit 79,7% (n = 1923) über 46 Jahren. Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung des Kollektivs in 10-Jahresabständen.

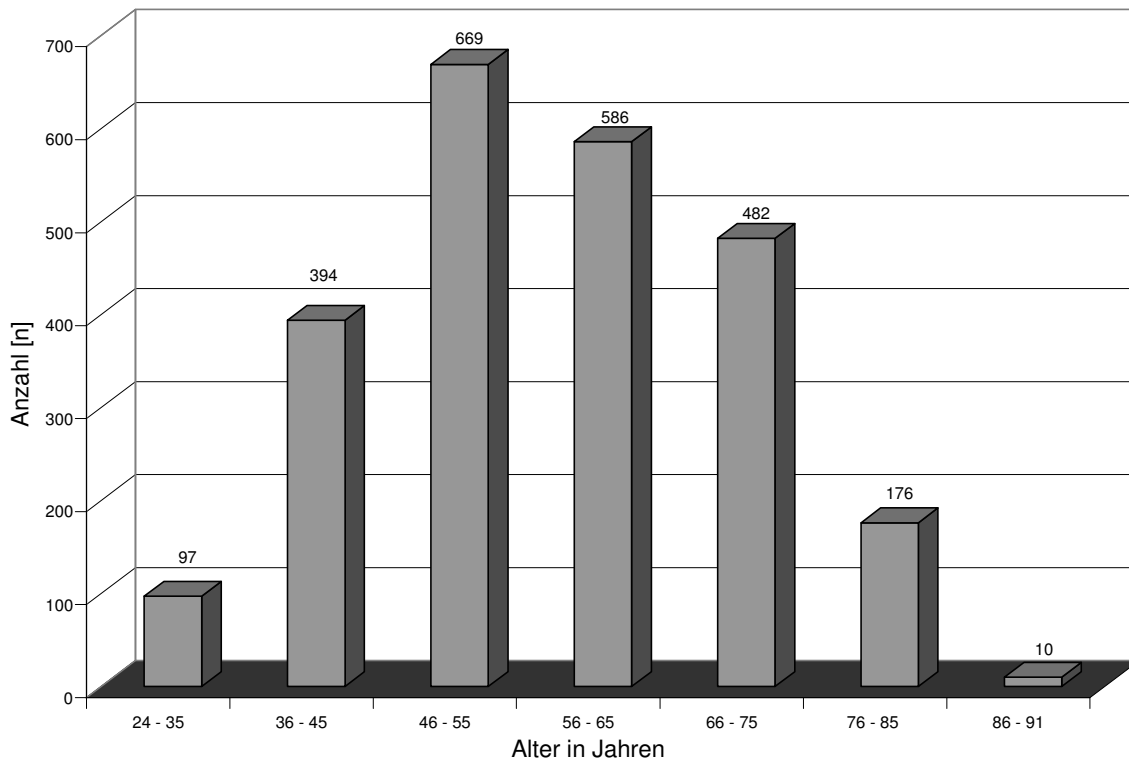


Abbildung 6: Altersverteilung des Patientenkollektivs

5.1.4 Tumorgröße und Staging

Im Bezug auf die Größe des Primärtumors wurden hier Gesamtgrößen mit Werten bis 99 mm ermittelt. Die anteilmäßig größte Gruppe bestand aus 219 Patientinnen mit einem Tumor von 15 mm Größe (9,1%). Der statistische Mittelwert lag bei 19,5 mm. Die histologische Einteilung der Größe des Primärtumors erfolgte nach der TNM-Klassifikation. Danach konnte der Großteil des Kollektivs von insgesamt 1494 Tumoren in das Stadium pT 1a-c eingeteilt werden, die restlichen 920 (38%) Patientinnen hatten einen Tumor der Gruppe pT 2-4.

Tabelle 3: Verteilung der Tumorgröße

Tumorgröße	Häufigkeit	Prozent
pT 1a	107	4,4
pT 1b	342	14,2
pT 1c	1.045	43,3
pT 2	829	34,3
pT 3	57	2,4
pT 4	34	1,4
gesamt	2.414	100,0

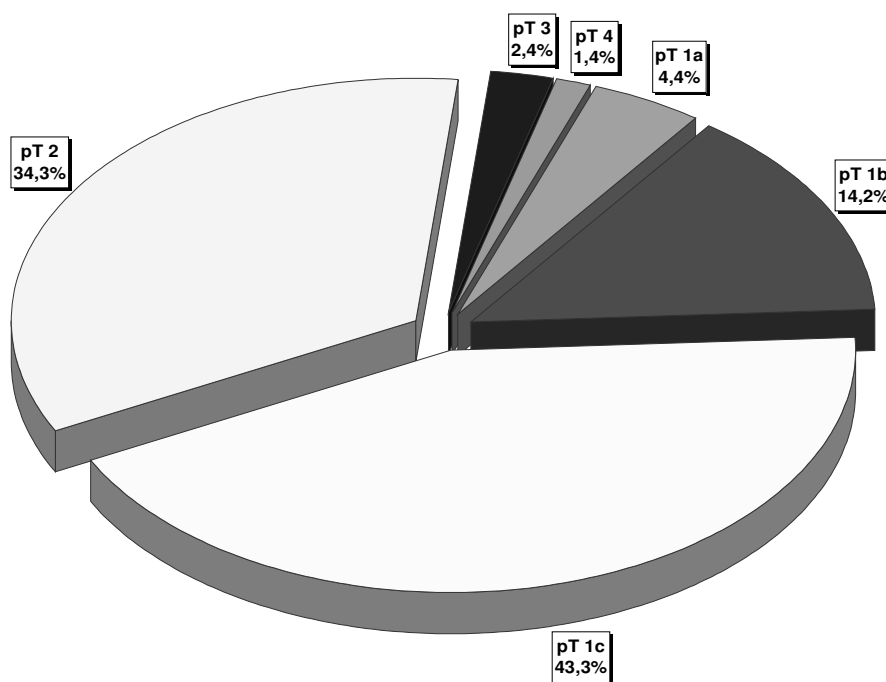
**Abbildung 7:** Prozentuale Verteilung der Tumorgröße

Tabelle 3 und Abbildung 7 zeigen die genaue Verteilung der Tumorgröße. In der Gruppe von Tumoren bis 2 cm Größe (pT1) waren insgesamt 107 Fälle (4,4%) der Untergruppe pT1a zuzuordnen, weitere 342 (14,2%) in pT1b und der Großteil mit 1045 (43,3%) Fällen in die Untergruppe von 1-2 cm Größe (pT1c). Bei 34,3% (n = 829) der Frauen war der Tumor 2-5 cm groß (pT2) und nur bei 57 (2,4%) Patientinnen war das Karzinom größer als 5 cm. In 1,4% der Fälle hatte der Tumor bereits die Brustwand oder die Haut befallen.

5.1.5 Histologie

Histologisch wurden die Tumore in differenzierte und undifferenzierte Gangkarzinome, die Sonderform medulläres Karzinom, in lobuläre Karzinome und in Sarkome unterteilt. Das medulläre Karzinom und das medulläre Karzinom mit lymphoidem Stroma wurden zur Vereinfachung zusammengefasst, da laut Berg die morphologischen und die prognostischen Unterschiede minimal sind [8].

Folgende feingewebliche Aufteilung ergab sich aus unserem Patientenkollektiv:

Tabelle 4: Histologische Verteilung

Histologie		Anzahl	Prozent
duktale Karzinome	differenziert	410	16,9%
	undifferenziert	1477	61,2%
lobuläre Karzinome		325	13,5%
Sarkom		4	0,2%
medulläres Karzinom		175	7,5%
fehlend		23	0,7%
gesamt		2414	100%

In der Mehrzahl der Fälle (61,2%) wurde ein undifferenziertes Gangkarzinom diagnostiziert, gefolgt vom differenzierten Karzinom (16,9%).

Bei den invasiven Tumoren (n = 2387) führt wiederum das Gangkarzinom mit 78,2%, gefolgt vom lobulären Karzinom mit 13,5%. An dritter Stelle liegt das medulläre Karzinom mit 7,5%. Sehr selten (0,2%) wurde ein Sarkom diagnostiziert.

5.1.6 Grading

Die Einteilung des histopathologischen Gradings erfolgte zur Beurteilung des Malignitätsgrades des Tumors. Insgesamt wurden 2259 Fälle aus dem Kollektiv in die Stadien 1-3 eingeteilt, bei 155 (6,4%) der Patientinnen konnte das histopathologische Grading von den Pathologen nicht bestimmt werden (Gx). In Bezug zum Gesamtkollektiv wurden 1501 der Betroffenen, also 62,2% in die Gruppe mit Grading

1-2, also der gut bis mäßig differenzierten Neoplasien eingeteilt, weitere 31,4% (n = 758) umfasst die Gruppe mit schlecht differenzierten Tumoren (Grading 3), siehe Abbildung 8.

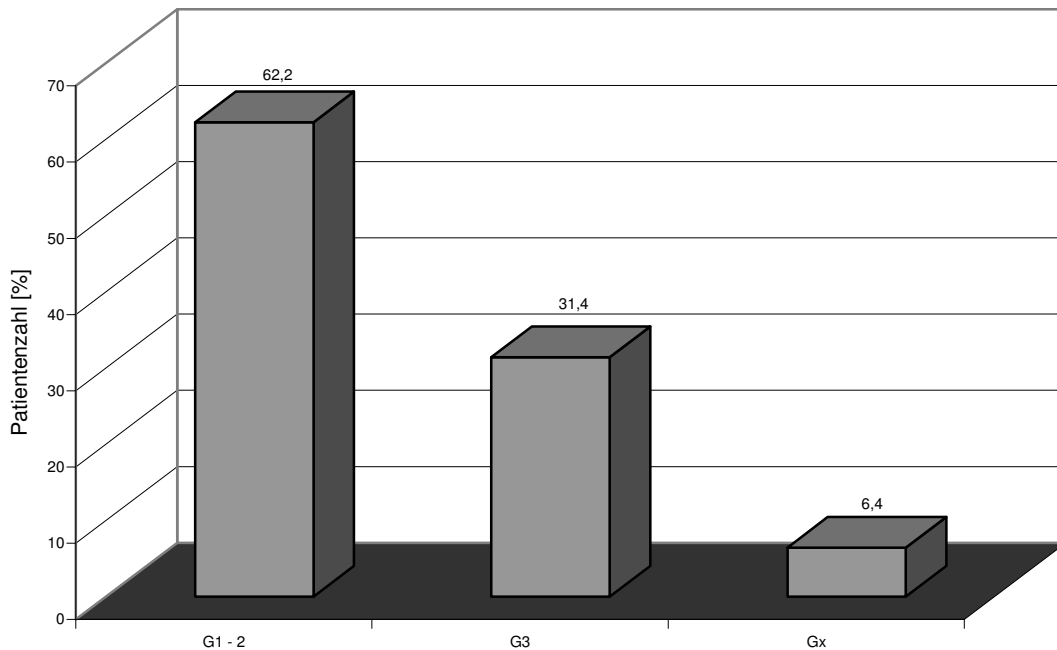


Abbildung 8: Verteilung des Grading

5.1.7 Hormonrezeptorstatus

Der Östrogenrezeptorstatus konnte bei insgesamt 1905 der untersuchten Patientinnen histologisch bestimmt werden, davon wurden 46% (n = 1111) positiv für den Östrogenrezeptor im Tumorgewebe beurteilt. Bei 794 (32,9%) konnte kein positiver Rezeptorstatus für Östrogen nachgewiesen werden, bei 21,1% (n = 509) des Gesamtkollektivs konnte aufgrund fehlender Untersuchungen kein Rezeptorstatus erhoben werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung des Hormonrezeptorstatus

Östrogenrezeptor	Anzahl	Prozent
positiv	1111	46,0%
negativ	794	32,9%
fehlend	509	21,10%
gesamt	2414	100%

5.1.8 Prävalenz von Lymphangiosis carcinomatosa und Blutgefäßeinbrüchen

Alle Patientinnen wurden weiterhin auf eine Lymphangiosis carcinomatosa und auf einen Blutgefäßeinbruch des Tumors hin untersucht. Bei 74,2%, also der größten Fraktion mit 1792 Patientinnen, wurde keine Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert.

Der Nachweis eines Gefäßeinbruches des Tumors konnte nur bei 114 der 2414 Patientinnen festgestellt werden; 2300 Frauen blieben frei von dieser Diagnose.

5.1.9 Operationsverfahren

In dem beschriebenen Gesamtkollektiv wurden alle Mammakarzinompatientinnen in unterschiedliche Operationsverfahren eingeteilt: die brusterhaltende Operation oder die modifiziert radikale Mastektomie mit jeweils einer Lymphknotendissektion der ipsilateralen Axilla, in der Regel Lymphknotenlevel I und II. Bei allen Patientinnen dieses Kollektivs wurde ein brusterhaltendes Vorgehen angestrebt. Insgesamt erhielten 948 (39,3%) der Betroffenen eine brusterhaltende Therapie mit Quadrantenresektion und 1466 (60,7%) eine Mastektomie (Tabelle 6).

Tabelle 6: Operatives Vorgehen

Operatives Vorgehen	Anzahl	Prozent
BET (brusterhaltende Therapie)	752	31,2%
BET + sek. Nachresektion	88	3,6%
BET + sek. Lymphonodektomie	84	3,5%
BET + sek. Mastektomie	226	9,4%
BET (sek. Nachresektion abgelehnt)	1	0,0%
BET (sek. Mastektomie abgelehnt)	23	1,0%
Mastektomie	1229	50,9%
andere	11	0,4%
gesamt	2414	100,0%

Bei 776 Frauen (81,8% der brusterhaltenden Therapien) blieb die in einer Sitzung durchgeführte brusterhaltende Therapie (BET) auch die einzige Operation. Jedoch musste in Einzelfällen nach Erhalt des histologischen Befundes dieses Vorgehen modifiziert werden, in der Regel, weil der maligne Tumor nahe an oder über die Schnittränder hinaus reichte: So erfolgte in 88 Fällen (9,3%) eine Nachresektion, bei 84 Patientinnen (8,9%) wurde eine sekundäre Lymphonodektomie durchgeführt. Dass die axillären Lymphknoten erst in einer zweiten Sitzung entfernt wurden, lag zumeist darin begründet, dass die Malignität des Tumors bei der ersten Operation ungewiss war, und zuerst die histologische Aufarbeitung abgewartet wurde. 24 Patientinnen (2,5%) lehnten trotz intensiver Aufklärung über das erhöhte Risiko die sekundäre Nachresektion oder Mastektomie ab. Sie wurden bei den 948 Frauen mit BET einberechnet.

5.1.10 Postoperative Therapie

Bei 643 Patientinnen (26,6%) wurde keine weitere Therapie vorgenommen, sei es auf ärztliche Empfehlung hin oder aufgrund der Verweigerung der Patientin, weitere Therapien durchführen zu lassen.

In 56% (n = 1351) der Fälle fand eine postoperative Bestrahlung statt, meistens mit 50 Gy Strahlendosis. Davon erhielten 195 Patientinnen (8,1%) zusätzlich eine Chemotherapie, 219 Patientinnen (9,1%) wurden zusätzlich mit Hormonpräparaten therapiert.

239 Frauen (9,9%) bekamen ausschließlich eine Chemotherapie. Mit einer Hormontherapie allein wurden 156 Patientinnen (6,5%) behandelt. In diesen Fällen wurde meist die Strahlentherapie abgelehnt, oder es wurde wegen hohen Alters und/oder schwieriger Durchführbarkeit einer ambulanten Bestrahlung auf diese verzichtet. In fünf Fällen (0,2%) erhielten die Patientinnen eine kombinierte Hormon- und Chemotherapie. Bei zehn Fällen konnte die Nachbehandlung nicht erhoben werden. Die folgende Tabelle 7 gibt einen Überblick über die an die Operation angeschlossenen Therapien.

Tabelle 7: Postoperative Therapie

Postoperative Therapie	Anzahl	Prozent
keine	643	26,6%
Radiatio allein	937	38,8%
Radiatio + Chemotherapie	195	8,1%
Radiatio + Hormontherapie	219	9,1%
Chemotherapie allein	239	9,9%
Hormontherapie allein	156	6,5%
Chemotherapie + Hormontherapie	5	0,2%
keine Angaben	20	0,8%
gesamt	2414	100,0%

5.1.11 Rezidiv

In den meisten Fällen (78%) blieben die Patientinnen frei von einem erneuten Tumorbefall, 531 Frauen (22%) bekamen jedoch ein Rezidiv, entweder ein lokales Rezidiv nach einer BET oder einer Mastektomie, was in 203 (8,4%) Fällen vorkam, oder wie bei 316 Patientinnen ein generalisiertes Rezidiv in der kontralateralen Brust, Axilla, in der Lunge, Leber oder im Knochen (13%).

5.1.12 Ausscheiden aus der Nachbeobachtung

Hinsichtlich des Ausscheidens aus unserer Nachbeobachtung ergab sich folgendes Ergebnis: Von den 2414 brusterhaltend oder mit einer Mastektomie operierten Patientinnen sind im Verlauf des Nachsorgezeitraums 531 Frauen (22%) verstorben, wobei bei 337 (29%) dieser operierten Patientinnen die Todesursache eine Folge des Mammakarzinoms war (Tab. 8). Weitere 217 der 531 verstorbenen Patientinnen verschieden aufgrund anderer bzw. nicht bekannter Erkrankungen. Der Median des Follow-up beträgt 64,8 Monate.

Tabelle 8: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen

operierte Patienten		2414	Prozent
verstorbene Patientinnen		554	22,9%
	am Mammakarzinom verstorben	337	14,0%
	an anderer Erkrankung verstorben	142	5,9%
	Todesursache unbekannt	75	3,1%

5.2 Primärcharakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisation

Das Gesamtkollektiv wurde weiterhin in zwei Untergruppen eingeteilt und miteinander verglichen. So wurden Patientinnen mit lateralen (66,4%) und medial gelegenen Tumoren (33,6%) hinsichtlich verschiedener Parameter auf ihre Korrelation hin überprüft, was in den folgenden Tabellen noch einmal aufgezeigt wird. Die Untergruppen waren hinsichtlich Alter ($p = 0,97$), Tumor Staging ($p = 0,81$), Tumorgröße ($p = 0,88$) und Grading ($p = 0,42$) nicht signifikant unterschiedlich. Das histopathologische Grading war in 155 Fällen nicht vorhanden.

Tabelle 9: Charakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisation I

Tumorlokalisation	lateral [n]	medial [n]	p-Wert
Patientenzahl	1604 (66,4%)	810 (33,6%)	
Alter	56,9	56,9	0,97
Tumor Staging			
pT 1a-b	990 (61,7%)	504 (62,2%)	0,81
pT 2-4	614 (38,3%)	306 (37,8%)	
Tumorgröße (cm)	1,9	1,9	0,88
Grading			
G 1-2	1002 (67,0%)	499 (65,3%)	0,42
G 3	493 (33,0%)	265 (34,7%)	

Im Bezug auf den Östrogenrezeptorstatus ($p = 0,23$) und einen Tumoreinbruch in die Gefäße ($p = 0,58$) zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den beiden Untergruppen. Der Östrogenrezeptorstatus war jedoch bei 509 Patientinnen nicht verfügbar. Dagegen war das Vorkommen einer Lymphangiosis carcinomatosa im Tumorareal bei Patientinnen mit medial gelegenen Tumoren tendenziell, aber nicht signifikant häufiger (27% gg. 24%, $p = 0,07$).

Tabelle 10: Charakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisation II

Tumorlokalisation	lateral [n]	medial [n]	p-Wert
Patientenzahl	1604 (66,4%)	810 (33,6%)	
Östrogenrezeptorstatus positiv negativ	735 (59,3%) 504 (40,7%)	376 (56,5%) 290 (43,5%)	0,23
Lymphangiosis carcinomatosa vorhanden nicht vorhanden	1172 (73,1%) 432 (26,9%)	620 (76,5%) 190 (23,5%)	0,07
Gefäßeinbruch vorhanden nicht vorhanden	1531 (95,4%) 73 (4,6%)	769 (94,9%) 41 (5,1%)	0,58

Die operative Therapie ($p = 0,53$), die Radiotherapie ($p = 0,23$) und die adjuvante Hormontherapie ($p = 0,26$) war zwischen den Gruppen ebenfalls ausgewogen, lediglich die adjuvante Chemotherapie wurde tendenziell, aber nicht signifikant häufiger bei Patientinnen mit lateraler Tumorlokalisation durchgeführt (19,1% vs. 16,3%, $p = 0,09$).

Tabelle 11: Charakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisation III

Tumorlokalisation	lateral [n]	medial [n]	p-Wert
Patientenzahl	1604 (66,4%)	810 (33,6%)	
Operationsverfahren Brusterhaltend Mastektomie	637 (39,7%) 967 (60,3%)	311 (38,4%) 499 (61,6%)	0,53
Radiotherapie durchgeführt nicht durchgeführt	897 (55,9%) 707 (44,1%)	432 (53,3%) 378 (46,7%)	0,23
Adjuvante Therapie Hormontherapie Chemotherapie	262 (16,3%) 307 (19,1%)	118 (14,6%) 132 (16,3%)	0,26 0,09

5.3 Korrelation der Tumorlokalisation zum axillären Lymphknotenstatus

Es konnte eine deutlich signifikante Korrelation des Lymphknotenbefalls in der Axilla mit einem lateral gelegenen Tumor in der Brust nachgewiesen werden. Während im Kollektiv mit lateraler Tumorlokalisation nur 57,2% (n = 918) frei von axillären Lymphknotenmetastasen waren, konnte bei 65,4% (n = 530) der Patientinnen mit medial gelegenen Tumoren kein Befall der axillären Lymphknoten nachgewiesen werden (p < 0,0001).

Die Anzahl der durchschnittlich betroffenen Lymphknoten war in der lateralen Subgruppe signifikant höher (um 29%) im Vergleich zur Subgruppe mit den medial gelegenen Tumoren (2,2 gg. 1,7, p = 0,003, siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Patientendaten hinsichtlich des axillären Lymphknotenbefalls bei Patientinnen mit lateraler und medialer Tumorlokalisation.

Tumorlokalisation	Lateral [n]	Medial [n]	p-Wert
Anzahl der Lymphknotenmetastasen			
nicht vorhanden (N0)	918 (57,2%)	530 (65,4%)	< 0,0001
1-3	363 (22,6%)	177 (21,9%)	
4-9	214 (13,3%)	61 (7,5%)	
≥ 10	109 (6,8%)	42 (5,2%)	
durchschnittlich befallene Lymphknoten	2,2	1,7	0,003

In Subgruppenanalysen dieser beiden Untergruppen konnte ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von axillären Lymphknotenmetastasen zwischen lateralen und medialen Tumorsitz bei Untergruppen von Patientinnen mit kleinen ebenso wie mit großen Primärtumoren beobachtet werden (pT 1a-b, p = 0,004, pT 2-4, p = 0,006), ebenso bei gutem bis mäßigem (G1-2, p = 0,01) wie mit schlechtem histopathologischem Grading (G3, p = 0,004) sowie auch bei positivem (p = 0,014) wie bei negativem Östrogenrezeptorstatus (p = 0,001).

Tabelle 13: Multivariates Regressionsmodell für die Risikoerfassung einer Lymphknotenbeteiligung

	Wald Statistik	Signifikanz	RR (95% CI)
Tumorlokalisation Medial (810/2414) gg. Lateral (1604/2414)	5,5	0,02	1,42 (1,06-1,92)
Grading G1-2 (1501/2414) gg. G3 (758/2414)	12,1	< 0,0001	1,67 (1,25-2,23)
Tumorgröße pT1a-c (1494/2414) gg. pT2-4 (920/2414)	41,7	< 0,0001	2,55 (1,92-3,38)
Hormonrezeptorstatus Negativ (794/2414) gg. Positiv (1111/2414)	0,1	0,77	§ ²

Das binäre logistische Regressionsmodell wurde für die Risikoerhebung einer axillären Lymphknotenbeteiligung hinsichtlich der Tumorlokalisation, des histopathologischen Gradings, der Tumorgröße und des Hormonrezeptorstatus verwendet (Tabelle 13). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Tumorlokalisation ($p = 0,02$) nach der Tumorgröße und dem histopathologischen Grading (beide $p < 0,0001$) ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen war. Das bedeutet, je größer und schlechter differenziert das Karzinom war, desto größer ist das Risiko von Metastasen in den Lymphknoten der Axilla. Ebenso ist eine laterale

¹ Die Wald Statistik wurde als allgemeine loglineare Analyse verwendet

² Bei § konnte kein RR erhoben werden, da die Variablen nicht signifikant (also $p > 0,005$) im Bezug auf das multivariate Modell waren.

Lokalisation des Primärtumors ein bedeutender Risikofaktor für eine axilläre Lymphknotenmetastasierung. Hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus konnte jedoch keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($p = 0,77$).

5.4 Korrelation der Tumorlokalisierung zur Prognose

5.4.1 Univariate Analyse des rezidivfreien Überlebens

Die prognostische Bedeutung der intramammären Tumorlokalisierung wurde univariat mittels der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse untersucht. Diese Überlebenskurven vergleichen die Zeit von der Erstuntersuchung bis zum Auftreten eines Ereignisses [58]. Im Folgenden wurden zwei verschiedene Ereignisse analysiert: das Tumorrezidiv als begrenzendes Ereignis für das rezidivfreie Überleben und der karzinomverursachte Tod einer Patientin als Ereignis für das Gesamtüberleben. Das „rezidivfreie Überleben“ wird definiert als das Überleben bis zum Auftreten des ersten Tumorrezidivs, unabhängig davon, wo das Rezidiv auftritt. Zensierte Werte bedeuten, dass dieses Ereignis nicht aufgezeichnet wurde, die Patientinnen also zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben waren. Das Konfidenzintervall beschreibt den Bereich, der den theoretischen Wert des Parameters mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% beinhaltet (95% CI). Die mediane Beobachtungszeit der Karzinompatientinnen betrug 6,7 Jahre. Zum Ende der Datenerhebung hin waren noch 2077 Patientinnen, also 86% des Gesamtkollektivs am Leben, 14% ($n = 337$) waren dagegen bereits verstorben.

Hinsichtlich eines Tumorrezidivs waren 349, also 21,8% der Patientinnen, mit einem lateralen Primärtumor und 22,5% ($n = 182$) von allen mit einem medial gelegenen Primärtumor betroffen. Diese beiden Gruppen unterscheiden sich also hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs nicht signifikant voneinander ($p = 0,69$).

In der hierzu erstellten Kaplan-Meier-Überlebenskurve konnte ebenfalls keine Korrelation der Tumorlokalisierung mit dem rezidivfreien Überleben gefunden werden ($p = 0,43$). Die rezidivfreie Überlebenszeit der Gruppe mit dem lateralen Tumor betrug durchschnittlich 272 Monate (238-279, 95% CI), die rezidivfreie Überlebenszeit der Karzinompatientinnen mit medialer Tumorlokalisierung lag im Durchschnitt bei 258

Monaten (236-279, 95% CI). Im Gesamtkollektiv der Patientinnen waren 5 Jahre nach Erstdiagnose noch rund 67% der Patientinnen am Leben.

Abbildung 9 vergleicht die Überlebenszeit mit der Überlebenswahrscheinlichkeit (100%). Es sind zwei Kurven für die beiden Untergruppen der Tumorlokalisation dargestellt.

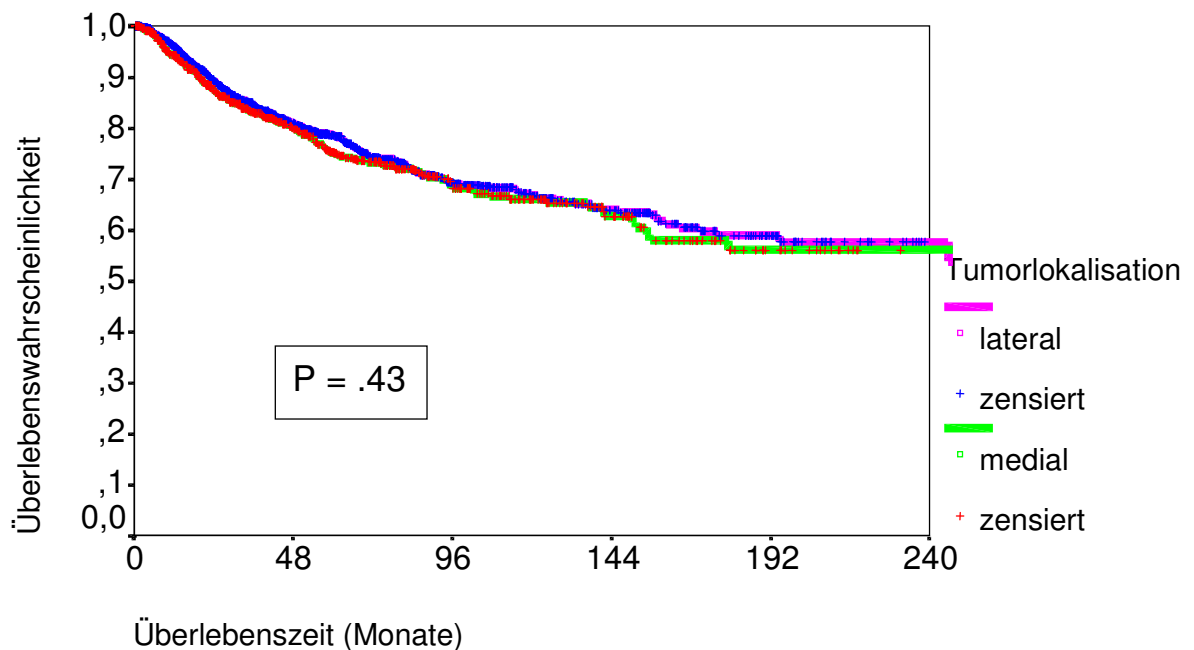


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben der Patientinnen mit lateraler und medial gelegenen Tumoren

5.4.2 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens

In der Kaplan-Meier-Analyse mit dem festgelegten Zeitintervall bis zum Eintritt des tumorbedingten Todesfalles wurden ebenfalls beide Untergruppen des Gesamtkollektivs miteinander verglichen. In der Gruppe mit den lateralen gelegenen Tumoren verstarben 231 (14,4%) der Patientinnen an ihrem Karzinom, in der Gruppe mit den medialen Tumoren verstarben 13,3%, also 106 von insgesamt 810 Patientinnen auf diese Weise. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 356 Monate (295-417, 95% CI) bei lateraler Tumorlokalisation und 291 Monate (262-319, 95% CI) bei den medialen

Karzinomen der Brust. Eine statistische Signifikanz, die ein schlechteres Überleben der Patientinnen mit medialen gegenüber lateralen Tumoren belegt, kann zum gegenwärtigen Nachbeobachtungszeitraum nicht festgestellt werden ($p = 0,57$). Abbildung 10 veranschaulicht dies noch einmal.

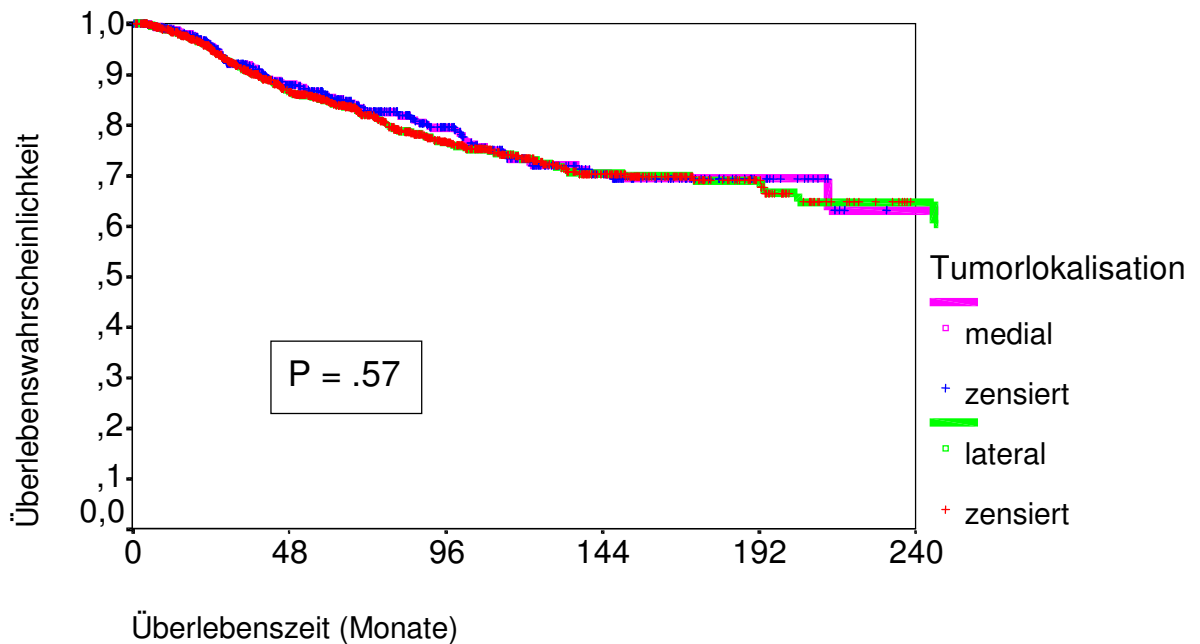


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit medial und lateral gelegenen Tumoren

5.4.3 Multivariate Analyse des rezidivfreien Überlebens

Die Cox-Regressionsanalyse wurde mit dem Ziel der Prüfung einer unabhängigen prognostischen Signifikanz von verschiedenen Tumorparametern für das Überleben im Gesamtkollektiv durchgeführt [27].

Hinsichtlich eines Tumorrezidivs, also eines Wiederauftretens eines therapierten Tumors innerhalb von 6 Monaten, konnten die Tumorgröße, das histopathologische Grading und der axilläre Lymphknotenstatus als signifikante Risikofaktoren

nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Die Tumorlokalisation korrelierte nicht mit einem Rezidiv ($p = 0,16$).

Aufgrund der deutlichen Korrelation zwischen der Tumorlokalisation und dem Tumorbefall der axillären Lymphknoten wurden zusätzlich getrennte Cox-Regressionsanalysen für Patientinnen mit medialen und lateralen Tumoren hinsichtlich der bereits genannten Parameter durchgeführt:

Der Nodalstatus bestätigte sich als signifikanter Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben sowohl bei Patientinnen mit einer lateralen Tumorlokalisation als auch bei Patientinnen mit einem medialen Tumor: Das relative Risiko für ein Tumorrezidiv bezogen auf die Lymphknoten in der Axilla betrug bei Patientinnen mit medial lokalisierten Tumoren 2,09 (1,52-2,87, 95% CI) und **2,35** (1,84-2,99, 95% CI) bei lateralen Tumoren. Diese Ergebnisse deuten an, dass die prognostische Relevanz des axillären Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit medialen Tumoren geringer ist als bei Patientinnen mit lateralen Tumoren.

5.4.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Um eine Aussage über den Einfluss einer systemischen Therapie oder einer Radiotherapie auf das Gesamtüberleben treffen zu können, wurden diese multivariaten Cox-Regressionsanalysen für jene 1600 Fälle ohne systemische Therapie (davon waren 1376 Patientinnen nodalnegativ) und für die 1084 Fälle ohne Strahlentherapie (bei 129 Fällen nach brusterhaltender Therapie und bei 956 mastektomierten Patientinnen) wiederholt. Bei diesen Subgruppenanalysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im tumorfreien Überleben bei medial und lateral lokalisierten Tumoren, sowohl bei den Fällen ohne systemische Therapie ($p = 0,12$), als auch in der nicht bestrahlten Gruppe ($p = 0,22$). Die Kaplan-Meier-Analyse der Patientinnen ohne systemische Therapie oder Bestrahlung konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation der Tumorlokalisation (medial $p = 0,18$ und lateral $p = 0,45$) mit dem Gesamtüberleben nachweisen.

Die Tumorgröße, das histopathologische Grading und der axilläre Lymphknotenstatus korrelierten als unabhängige Risikofaktoren signifikant mit einem tumorbedingten Tod

der Patientinnen ($p < 0,0001$). Das bedeutet, je größer der Tumor und je schlechter der Differenzierungsgrad war, desto schlechter war die Prognose für das Gesamtüberleben. Einen beträchtlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte auch der Nodalstatus, das heißt, je mehr Lymphknoten vom Tumor befallen waren, desto deutlicher verschlechterte sich die Prognose. Das relative Risiko für einen karzinomverursachten Tod erhöht sich auf 2,77 (1,80-4,27, 95% CI) für die medialen Tumore und sogar auf **3,51** (2,53-4,89, 95% CI) für die lateralen Karzinome, wie Tabelle 14 darstellt. Diese Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass die prognostische Relevanz des axillären Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit medialen Tumoren geringer ist als bei Patientinnen mit lateralen Tumoren.

Die Tabelle 14 zeigt die Multivarianzanalyse mit Signifikanz und **relativem Risiko RR** für das Gesamtüberleben der beiden Tumorlokalisationsgruppen hinsichtlich Alter, Grading, Tumorgröße und Lymphknotenmetastasen. Bezogen auf das Alter konnte kein relatives Risiko ermittelt werden. Es korrelierte auch nicht mit der Tumorlokalisation ($p > 0,05$). Das Grading war in 155 Fällen nicht vorhanden. Bei einer lateralen Tumorlokalisation betrug das relative Risiko 1,82 (1,37- 2,41, 95% CI). Bei der Tumorgröße zeigte sich wieder eine signifikante Korrelation. Für mediale Tumoren ergab sich ein relatives Risiko von 2,19 (1,42-3,36, 95% CI) und für lateral gelegene Tumore ein RR von 2,34 (1,7-3,19, 95% CI) für das Gesamtüberleben.

Weiterhin konnte die Tumorlokalisation als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben wieder ausgeschlossen werden ($p = 0,98$).

Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben der Patientinnen mit medialer und lateraler Tumorlokalisation

	mediale Lokalisation		laterale Lokalisation	
	Signifikanz	RR (95% CI)	Signifikanz	RR (95% CI)
Alter (Jahre) ≤ 45 (491/2414) gg. >45 (1923/2414)	0,66	§ ²	0,11	§
Grading G1-2 (1501/2414) gg. G 3 (758/2414)	0,11	§	< 0,0001	1,82 (1,37 – 2,41)
Tumorgroße pT1a-c (1494/2414) gg. pT2 – pT4 (920/2414)	< 0,0001	2,19 (1,42 – 3,36)	< 0,0001	2,34 (1,7 – 3,19)
Lymphknotenmetastasen nicht vorhanden (pN0, 1448/2414) gg. vorhanden (pN1-2, 966/2414)	< 0,0001	2,77 (1,80 – 4,27)	< 0,0001	3,51 (2,53 – 4,89)

² Bei § konnte kein RR erhoben werden, da die Variablen nicht signifikant (also $p > 0,005$) im Bezug auf das multivariate Modell waren.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Untersuchung an 2414 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom bestätigt den Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation in der Brust und dem metastatischen Befall axillärer Lymphknoten. Ebenso konnten die Größe des Tumors und das histopathologische Grading als signifikante Prognosefaktoren für das Mammakarzinom bestätigt werden. Die Tumorlokalisation selbst ist jedoch nicht ausschlaggebend für den Krankheitsverlauf und konnte in verschiedenen statistischen Untersuchungen nicht als Prognosefaktor für das Mammakarzinom bestätigt werden.

6.2 Tumorlokalisation und axillärer Lymphknotenbefall

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen beim Mammakarzinom eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Tumormetastasierung in die axillären Lymphknoten und der Lokalisation des Primärtumors in der Brust: lateral gelegene Tumoren metastasierten häufiger in die Axilla. Dieser Zusammenhang bestätigt die überwiegende Meinung in der Literatur über die Beziehung zwischen der Tumorlokalisation in der Brust und dem axillären Lymphknotenbefall:

Fowble und Mitarbeiter zeigten in einer Untersuchung an 886 Patientinnen, dass die Tumorlokalisation signifikant mit dem axillären Lymphknotenstatus korreliert ($p = 0,003$): Waren die äußeren Quadranten der Brust befallen, metastasierte der Tumor häufiger in die axillären Lymphknoten (38%) als bei einem Tumorsitz in den inneren Quadranten der Mamma (24%). Patientinnen mit einem Befall der inneren Quadranten der Brust dagegen waren in den meisten Fällen (76%) nodalnegativ im Gegensatz zu den außen gelegenen Tumoren (62%) [35]. Kambouris zeigte 1996 ebenfalls, dass Größe und Lokalisation eines Mammakarzinoms die Metastasierung in die axillären Lymphknoten beeinflusst. Er konnte sogar den speziell oberen äußeren Quadranten der Brust als häufigste Lokalisation für axilläre Lymphknotenmetastasen angeben [57]. Zucali et al. wiesen 1998 in einer weiteren Studie nach, dass bei 2400

Mammakarzinompatientinnen das Vorkommen von axillären Lymphknotenmetastasen bei lateral gelegenen Tumoren häufiger (38,1%) war als bei medial gelegenen Tumoren (26,3%). Die inneren Tumore waren ebenfalls signifikant häufiger nodalnegativ (73,3% vs. 61,9%) [120]. Lohrisch et al. untersuchten den Einfluss der Tumorlokalisation bei fast 7000 Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom und konnten eine signifikant häufigere Metastasierung der lateral gelegenen Tumore in die axillären Lymphknoten bestätigen ($p < 0,0001$) [70].

Eine Reihe früherer Studien hat sich bereits mit der Frage beschäftigt, ob die Lokalisation des Karzinoms auch eine Auswirkung auf die Anzahl der befallenen Lymphknoten hat. Vier Studien zwischen 1984 und 2000 mit über 9000 Fällen konnten belegen, dass eine mediale Tumorlokalisation mit einer geringeren Anzahl an axillären Lymphknotenmetastasen als bei einem lateral gelegenen Tumor einhergeht. Fowble sowie Lohrisch und Zucali und Mitarbeiter konnten in den bereits genannten Untersuchungen eine deutlich höhere Anzahl von Lymphknotenmetastasen bei Frauen mit lateral gelegenen Tumoren in der Mamma nachweisen als bei einem medialen Tumorsitz [35,70,120].

In der vorliegenden Arbeit konnte diese Relation bestätigt werden: Diejenigen Patientinnen mit einem lateral gelegenen Tumor hatten in 20,1% der Fälle vier oder mehr tumorbefallene Lymphknoten, dagegen hatten dies nur 12,7% in der Gruppe mit medialer Tumorlokalisation, obwohl andere Prognosefaktoren zwischen diesen beiden Gruppen ausgewogen waren. Nur in einer Arbeit des National Cancer Institute in Mailand, Italien, von Cascinelli und Mitarbeitern konnte kein Zusammenhang zwischen dem Tumorsitz und der Anzahl der axillär befallenen Lymphknoten gefunden werden [22]. Dies bezog sich jedoch auf eine vergleichsweise kleine Studie von 1968-1970 mit 753 Fällen, in der nur makroskopisch auffällige Lymphknoten ausgewählt, in Paraffin eingebettet und untersucht worden waren. Aus diesem Grund waren dann nur fünf Lymphknoten pro Patientin untersucht worden. In unserer Untersuchung wurden durch eine systematische Axilladisektion jedoch durchschnittlich zehn Lymphknoten entfernt und untersucht. Dies dürfte in einer genaueren Beurteilung der Anzahl der metastasierten Lymphknoten resultieren.

In der Literatur hat sich der axilläre Lymphknotenbefall als Prognosefaktor für das Mammakarzinom vielfach bestätigt [3,24,38,79,80]. Die Auswirkung der intramammären Tumorlokalisation auf den axillären Lymphknotenbefall kann somit einen wichtigen Einfluss auf die systemische und auch lokoregionäre Therapie haben. Viele Untersuchungen über die Bedeutung der Anzahl metastasierter Lymphknoten für die Prognose der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom [3,32,33,38,54,111] gaben den Anlass für internationale Richtlinien zur systemischen Behandlung [13,41,42]. Je nachdem ob und wie viele axilläre Lymphknoten befallen sind, werden die Patienten in unterschiedliche Gruppen eingestuft, nach denen sich die Therapie richtet. Der Lymphknotenstatus in der Axilla ist also entscheidend für die Indikation einer adjuvanten Therapie bei Brustkrebs. Die Auswahl und Dosis der Polychemotherapie richtet sich häufig nach dem Ausmaß des Tumorbefalls in der Axilla. Recht et al. vertreten die Ansicht, dass bei einer Anzahl von mindestens vier befallenen Lymphknoten alle Patientinnen eine Bestrahlung eines supraklavikulären Feldes erhalten sollten, da bei diesen Patientinnen ein höheres Risiko für eine Metastasierung in die supraklavikulären Lymphregionen erfolgt [86].

So kann aber auch die Gefahr bestehen, dass bei einer beträchtlichen Anzahl von Patientinnen mit einem medial gelegenen Tumor intraoperativ die Anzahl der axillären Lymphknoten unterschätzt wird, was wiederum zu einer unzureichenden systemischen Therapie führen könnte: Sosa und Mitarbeiter wiesen auf die Gefahr einer falschen Tumoreinteilung bei Patientinnen, denen weniger Lymphknoten aufgrund der Tumorlokalisation entfernt wurden, hin. Sie konnten an einer Gruppe von 464 Frauen mit Mammakarzinom einen deutlichen Unterschied im Überleben zwischen der Gruppe mit weniger als zehn befallenen Lymphknoten und der Gruppe mit mehr als zehn oder sogar 15 Lymphknoten nachweisen [99]. Wenn aufgrund eines medial in der Brust gelegenen Mammakarzinoms also die Lymphknotenmetastasenzahl intraoperativ unterschätzt werden, könnte so nicht nur die weitere Therapie, sondern auch das Überleben der Patientin beeinflusst werden.

6.3 Der parasternale Lymphknotenbefall beim Mammakarzinom

Ein Befall der parasternalen Lymphknoten wird in der Regel histologisch nicht nachgewiesen und ist deutlich seltener als der axilläre Lymphknotenbefall. Diese Lymphknoten befinden sich hinter dem Sternum entlang der Arteria mammaria interna und wurden in der fünften Auflage des „AJCC Cancer Staging Manual“ erstmals als N3 klassifiziert [34]. In der neuesten, sechsten Auflage des „AJCC Cancer Staging Manual“ wird die Metastasierung in die parasternalen Lymphknoten neu klassifiziert: Mikrometastasen, die durch eine Sentinel-Lymphonodektomie entdeckt werden, finden als N1 Eingang in die neue Klassifikation. Werden größere Lymphknoten nachgewiesen, werden sie als N3, wenn die Patientin keinen axillären Lymphknotenbefall hat, als N2 klassifiziert [96].

Ältere Studien konnten parasternale Lymphknoten bei 10% der Patientinnen mit negativem axillären Lymphknotenstatus und bei 20-50% der bereits als nodalpositiv befundenen Patientinnen nachweisen [65,109]. Neuere Studien tendieren jedoch zu geringeren Raten [77,78].

Diese parasternalen Lymphknoten können aber leicht übersehen werden und daher die Entscheidung über eine adjuvante Therapie nicht beeinflussen. Sind parasternale Lymphknoten metastatisch befallen, haben die Patientinnen aber abhängig vom axillären Nodalstatus eine deutlich schlechtere Überlebensprognose [76]. Veronesi et al. konnten nachweisen, dass Patientinnen mit positiven Lymphknoten sowohl in der Axilla als auch parasternal eine viel schlechtere Prognose haben. Das Vorkommen von parasternalen Lymphknoten war deutlich häufiger bei jüngeren Frauen, großen Tumoren und bei axillärem Lymphknotenbefall zu finden. Ebenso korreliert die Zahl der Mammaria-interna-Lymphknoten deutlich mit dem Überleben [110].

Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Metastasierung in die parasternalen Lymphknoten mit Alter, Tumorgöße und der Metastasierung in die axillären Lymphknoten korreliert aber nicht mit der Lokalisation des Primärtumors [19,43,69,78].

In einigen Zentren werden bei nodalnegativen Karzinomen mit mediozentraler Lokalisation die parasternalen Lymphknoten mit in die Therapie einbezogen. Eine Bestrahlung des parasternalen Lymphabflussgebietes ist eindeutig indiziert, wenn im CT oder MR vergrößerte parasternale Lymphknoten (pN3b) gefunden werden [69]. Einige randomisierte Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob die Therapie der parasternalen Lymphknoten das Ergebnis für die Patientinnen verbessert: Eine Erhöhung der Überlebensrate und Verminderung der Fernmetastasierung nach Parasternalbestrahlung des nodalnegativen Mammakarzinoms ist jedoch auch bei medialem Tumorsitz nicht sicher nachgewiesen.

Fowble und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung an 1383 Frauen keinen signifikanten Vorteil der Parasternalbestrahlung für das Gesamtüberleben oder für die Fernmetastasierung bei Mammakarzinompatientinnen nachweisen, speziell bei Frauen mit axillären Lymphknotenmetastasen und medialem Tumorsitz in der Brust. 114 Patientinnen aus diesem Kollektiv erhielten als zusätzliche Therapie eine Bestrahlung des parasternalen Lymphabflussgebietes. Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus konnten unabhängig von der Tumorlokalisierung keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate gegenüber der nichtbestrahlten Gruppe zeigen (72% vs. 76% 10-Jahresüberlebensrate, $p = 0,76$) [36]. Risikogruppen, die dennoch von einer Parasternalbestrahlung profitieren könnten, sind noch nicht definiert [69].

Ebenso konnte die zusätzliche operative Entfernung der parasternalen Lymphknoten im Vergleich zur normalen radikalen Mastektomie keinen Vorteil zeigen: Lacour et al. konnten bereits in einer Untersuchung von 1976 an Patientinnen mit einer radikalen Mastektomie und Patientinnen mit einer zusätzlichen Entfernung der parasternalen Lymphknoten keine Verbesserung der Überlebensprognose zeigen [65]. Auch Veronesi und Mitarbeiter konnten keinen Vorteil einer Lymphknotenentfernung der parasternalen Lymphknoten zusätzlich zur Mastektomie beim Mammakarzinom nachweisen. In einer Arbeit von 1981 veröffentlichten Veronesi et al. die Ergebnisse einer Langzeituntersuchung an einer Gruppe von 737 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die sich entweder einer radikalen Mastektomie nach Halsted oder einer radikalen Mastektomie nach Halsted mit Entfernung der parasternalen Lymphknoten unterzogen. Dieses Gesamtkollektiv erhielt keine adjuvante Bestrahlung oder Chemotherapie. Nach zehn Jahren konnte kein Unterschied im rezidivfreien

Überleben zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (Mastektomie 49,7% vs. Mastektomie und parasternale Lymphknotenentfernung 47,3%, $p = 0,51$). Im Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Vorteil einer zusätzlichen parasternalen Lymphknotenentfernung (Mastektomie 60,7% vs. Mastektomie und parasternale Lymphknotenentfernung 57,0%, $p = 0,50$) [109]. In einer Arbeit von 1999 zeigten Veronesi und seine Mitarbeiter, dass sich nach 30 Jahren in diesem Gesamtkollektiv immer noch kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine zusätzliche parasternale Lymphknotendisektion zeigen konnte. In dem inzwischen an dem Primärtumor verstorbenen Kollektiv von 395 Frauen waren beide Untergruppen gleichmäßig verteilt (201 mit Mastektomie vs. 194 mit Mastektomie und parasternale Lymphknotenentfernung) [113]. Es besteht daher für die Autoren auch keine Indikation für eine routinemäßige Entfernung der parasternalen Lymphknoten.

Ein Tumorrezidiv bei nodalpositiven Patientinnen ist in parasternalen Lymphknoten selten zu finden, auch wenn diese nicht bestrahlt wurden [33,66]. Zwei groß angelegte Studien beschäftigen sich seit 1996 und 2000 mit der Bedeutung von parasternaler und supraklavikulärer Bestrahlung nach einer BET oder Mastektomie. Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

6.4 Die Bedeutung des Sentinel-Lymphknotens beim Mammakarzinom

Der Lymphknotenstatus der Axilla ist entscheidend für das Staging und die Indikation einer adjuvanten Therapie. Bei nodalnegativen Patientinnen könnte jedoch die axilläre Lymphonodektomie mit unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden. Auf dem jährlichen Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2004 in New Orleans wurden erste Ergebnisse des IBCSG Trial 10-93 präsentiert, das den Einsatz der Sentinel-Lymphonodektomie (SLN) bei Patientinnen über 60 Jahren prospektiv randomisiert untersuchte: Eine SLN hat im Vergleich zu einer axillären Dissektion bei Mammakarzinom deutlich weniger Bewegungseinschränkungen postoperativ (15% im Vergleich zu 38%), weniger Sensibilitätsstörungen postoperativ (9% im Vergleich zu 30%) und bedeutet für die Patientinnen einen kürzeren durchschnittlichen

Krankenhausaufenthalt (3,1 Tage vs. 5,4 Tage). Diese Daten bestätigen eine patientenfreundliche und kosteneffektive Technik.

Der Sentinel-Lymphknoten stellt also ein viel versprechendes Konzept für die operative Entfernung der axillären Lymphknoten dar. Kühn und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung an 1124 Frauen, die sich einer SLN unterzogen, nachweisen, dass das Konzept des Sentinel-Lymphknotens mit einem hohen Nachweis der befallenen Lymphknoten (85%) einhergeht. Somit kann mit dieser Technik eine klare Aussage über den axillären Lymphknotenstatus gemacht werden [64]. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten ist eine Axilladisektion empfehlenswert. Als eine Alternative kann auch eine Bestrahlung der Axilla durchgeführt werden.

Veronesi et al. konnten ebenfalls mit dem Sentinel-Lymphknoten im Vergleich zur Axilladisektion weniger Spät komplikationen belegen. Sie wiesen nach, dass die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie eine sichere und genaue Methode ist, um bei primärem Brustkrebs die axillären Lymphknoten auf axilläre Metastasen hin zu untersuchen [116]. Daher steht die Optimierung des Konzepts des Sentinel-Lymphknotens zurzeit im Mittelpunkt des Interesses der Forschung in der operativen onkologischen Gynäkologie. Genaue Indikationen und eine einheitliche Standardtechnik sollten noch bestimmt werden. Verschieden Techniken, die Erfahrung des Operateurs, hohes Alter und ein hoher BMI der Patientinnen beeinflussen die Erfolgsrate der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie [31,61]. Ahrendt al. konnte sogar in einer Untersuchung an 174 Fällen nachweisen, dass die Tumorlokalisation einen zusätzlichen Einfluss auf die Erfolgsrate des Sentinel hat: Das Auffinden des Sentinel war bei Tumoren aus dem unteren inneren Quadranten der Brust am schwierigsten [1]. Krause et al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Lokalisation des Sentinel-Lymphknotens und wiesen sogar einen variableren Lymphabfluss der medialen Tumoren in der Brust nach [62].

Auch wenn die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens mehr und mehr zum Standardverfahren wird, bleiben einige Fragen offen, zum Beispiel die Rolle des Sentinel nach einer neoadjuvanten Therapie, oder ob eine Axillarevision bei Mikrometastasierung in den Sentinel-Lymphknoten das Überleben beeinflusst. Mit einigen dieser Fragen beschäftigen sich aktuelle Arbeiten, zum Beispiel die Z0010 und

die Z0011 Studien des „American College of Surgeons“, deren Ergebnisse noch nicht vorliegen [96].

Die Technik des Sentinel-Lymphknotens ist bei parasternaler Metastasierung immer noch Gegenstand der Forschung, und sollte außer in klinischen Studien nicht in der Routine angewendet werden [43]. Eine Biopsie der parasternalen Lymphknoten könnte technisch schwieriger sein und hat ein zusätzliches Risiko [79]. Eine vorausgehende Lymphoszintigraphie könnte für die Suche hilfreich sein; auch Untersuchungen für eine Feinnadelpunktion oder Pilotstudien mit endoskopischer Sentinel-Biopsie bei parasternalen Lymphknoten sind in Erprobung [80].

6.5 Tumorlokalisierung und Gesamtprognose

Die Auswirkung der Tumorlokalisierung in den unterschiedlichen Quadranten der Brust auf die Prognose eines Mammakarzinoms wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit zweifeln die Aussage von früheren Untersuchungen an, die einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Tumors und der Prognose für die Patientin nachweisen konnten:

In einer Untersuchung im National Cancer Institute in Mailand konnten Zucali und Mitarbeiter an einem Kollektiv von 2396 Fällen zeigen, dass vor allem Patientinnen mit einer medialen Tumorlokalisierung keine oder weniger Lymphknotenmetastasen in der Axilla hatten. 61,9% der Frauen waren nodalpositiv im Vergleich zu Frauen mit lateralen Tumoren (73,7%), und nur 5,2% hatten mehr als vier positive Lymphknoten im Vergleich zu lateralen Tumoren mit 10,9%. Patientinnen mit einem medial gelegenen Karzinom hatten dennoch ein um 20% erhöhtes Risiko, verglichen mit den anderen Lokalisationen, an ihrem Tumor zu sterben [120]. Vorausgesetzt, dass in dieser Studie die nodalnegativen Patientinnen keine adjuvante Therapie erhielten, könnte hier ein systematischer Fehler in der Therapie angenommen werden, da so mehr Patientinnen mit lateralen Tumoren eine adjuvante Therapie erhielten als diejenigen mit medialer Tumorlokalisierung. Möglicherweise lassen sich so diese gegenteiligen Ergebnisse zu unserer Arbeit erklären.

Die bereits beschriebene sekundäre Auswirkung der Tumorlokalisation auf eine adjuvante Therapie könnte den Unterschied unserer Ergebnisse zu der folgenden Studie erklären: In einer ähnlichen Untersuchung an einem größeren Patientinnenkollektiv ($n = 7697$) von Lohrisch et al. hatten wesentlich weniger Patientinnen mit einem Tumor in der lateralen Hälfte der Brust keinen Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der Axilla (63% vs. 75% bei medialen Tumoren, $p < 0,0001$). Sie zeigen zwar einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen medialen und lateralen Tumoren, in einer zusätzlichen Untersuchung der Patientinnen ohne adjuvante Therapie konnten sie aber keinen Unterschied weder im rezidivfreien Überleben ($p = 0,60$) noch im Gesamtüberleben ($p = 0,69$) in der Tumorlokalisation nachweisen [70]. Diese Ergebnisse bekräftigen zusätzlich die Möglichkeit eines Therapiefehlers in den Studien. Diese Überlegungen werden auch von einer Untersuchung Veronesis unterstützt, der kein vermehrtes Vorkommen von befallenen parasternalen Lymphknoten bei medial gelegenen Tumoren zeigen konnte [110].

Kamakura und Mitarbeiter fanden sogar eine deutlich schlechtere Prognose und höhere Rezidivraten bei Patientinnen mit einem Tumor innerhalb der beiden unteren Quadranten [56]. Jedoch waren in diesen Quadranten signifikant kleinere Karzinome lokalisiert, und diese Frauen bekamen auch eine deutlich geringere Dosis in der adjuvanten Chemotherapie, was eher mit der Prognose zusammenhängen könnte.

In unserer Untersuchung an 2414 Patientinnen korreliert die Tumorlokalisation des Primärtumors weder mit dem krankheitsfreiem Überleben noch mit dem Gesamtüberleben, sowohl in der univariaten Analyse (mit $p = 0,41$ im Vergleich zu $p = 0,57$) als auch in der multivariaten Analyse (mit $p = 0,16$ für das krankheitsfreie Überleben und $p = 0,98$ für das Gesamtüberleben der Patientinnen). Auch in Subgruppenanalysen mit den Patientinnen ohne Bestrahlung und/oder adjuvante Therapie korreliert der Standort des Tumors nicht mit dem Überleben. Am häufigsten war der Tumor im oberen äußeren Quadranten lokalisiert (48%). Diese Verteilung zeigt sich auch in anderen Studien, Veronesi und Vitucci konnten sogar bei 60% einen Sitz im oberen äußeren Quadranten nachweisen [109,117].

Eine Reihe früherer Studien zur Bedeutung der Tumorlokalisation konnte eine prognostische Relevanz für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben beim

Mammakarzinom ausschließen. So war schon in der Arbeit von Fisher 1985 kein Zusammenhang mit dem weiteren Krankheitsverlauf nachzuweisen [33]. Fowble et al. zeigten in einer Untersuchung an 886 Patientinnen, dass ein medial gelegener Tumor nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Tumorrezidiv korreliert, und die Lokalisation zwar wichtig für eine axilläre Metastasierung ist aber keinen signifikanten Prognosefaktor für den weiteren Verlauf darstellt [35]. Auch Vitucci konnte in einer Arbeit von 2000 keine Korrelation der unterschiedlichen betroffenen Quadranten der Brust mit dem Gesamtüberleben nachweisen. Lediglich die Tumorgröße und der axilläre Lymphknotenstatus wurden wiederum als wichtigste Prognosefaktoren bestätigt [117].

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und der Literatur lässt sich zusammenfassend vermuten, dass keine ausreichenden Hinweise gefunden wurden, um die intramammäre Tumorlokalisierung als einen relevanten Prognosefaktor für das Überleben beim primären Mammakarzinom zu definieren. Verschiedene Überlebensraten bei medialen und lateralen Tumoren in der Brust, die in anderen Studien gefunden wurden, resultieren wahrscheinlich aus der unterschiedlich verabreichten postoperativen Therapie, die durch den Zusammenhang der Tumorlokalisierung mit dem axillären Nodalstatus begründet war. Obwohl zurzeit die Tumorlokalisierung keine Rolle in der Entscheidung über eine adjuvante Therapie spielt, sollte diese Hypothese bedacht werden, wenn man die therapeutische Entscheidung nur anhand der befallenen axillären Lymphknoten trifft. Man sollte daher nicht vergessen, dass die Patientinnen mit medial gelegenen Tumoren und weniger häufigen nodalpositiven Befunden eine unzureichende systemische Therapie erhalten könnten.

6.6 Einschränkungen und Vorteile dieser Arbeit

Die retrospektive Datenerhebung der vorliegenden Arbeit mit einem langen Beobachtungszeitraum und unterschiedlich guter Dokumentation der Eingangsdaten ist kritisch zu sehen. So war zum Beispiel das Grading oder der Hormonrezeptorstatus bei einigen Patientinnen nicht vorhanden, was aber vermutlich geringen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit haben sollte. Zudem erhielten nur wenige Frauen in unserem Kollektiv eine systemische Therapie. Aus Sicht der aktuellen Therapieempfehlungen [41,42] wurden die Patientinnen bis 1985 ungenügend therapiert, da sich die endokrine Therapie bis 1985 noch nicht ausreichend durchgesetzt hatte. In Subgruppenanalysen der Fälle vor und nach 1985 konnte aber gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied im tumorfreien Überleben bei medial und lateral lokalisierten Tumoren besteht.

Zu den Vorteilen dieser Arbeit zählt die mit 2414 Personen erfasste hohe Fallzahl mit einem langen Nachbeobachtungszeitraum. Die Qualitätskontrolle der Daten erfolgte durch die Nachprüfung der Originalunterlagen. Die Daten wurden außerdem mit dem Krebsregister verglichen und verifiziert. Ferner waren in den untersuchten Untergruppen der Tumorlokalisation die Tumorgröße und das histopathologische Grading in etwa gleich verteilt, so dass eine repräsentative Aussage über die Tumorlokalisation als prognostischen Faktor getroffen werden konnte.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Anzahl axillärer Lymphknotenmetastasen beim Mammakarzinom ist ein signifikanter, unabhängiger Prognoseparameter für den weiteren Krankheitsverlauf und wird von der intramammären Tumorlokalisation beeinflusst. Die Bedeutung der Tumorlokalisation als eigenständiger Prognosefaktor wird jedoch kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der intramammären Tumorlokalisation des Brustkrebs auf die Metastasierung in die axillären Lymphknoten sowie auf die Überlebensprognose sowohl bei Frauen mit als auch ohne systemische und lokoregionäre Therapie durch univariate und multivariate Analysen untersucht.

Es wurde eine retrospektive Evaluation an 2414 Patientinnen mit einem Mammakarzinom der Klasse UICC I-III durchgeführt, die an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie an der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen 1967 und 2000 eine primäre operative Therapie erhielten, die aus der R₀-Resektion eines monofokalen Tumors und einer axillären Lymphknotendissektion mit Entfernung von mindestens fünf Lymphknoten bestand. Nicht in das Kollektiv aufgenommen wurden Patientinnen, deren Tumoren unbekannter oder zentraler Lokalisation, multifokal oder innerhalb eines 15°-Sektors zur Grenze zwischen äußerem und innerem Quadranten waren. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 6,7 Jahre.

Die intramammäre Tumorlokalisation war bei 33,6% (n = 810) der Patientinnen innerhalb der medialen Quadranten der Brust, bei 66,4% (n = 1604) der Frauen war der Tumor lateral in der Brust gelegen. Die Tumorgröße, das histopathologische Grading und der Östrogenrezeptorstatus waren zwischen Frauen mit medialen und lateralen Tumoren relativ gleich verteilt. Die Metastasierung in die axillären Lymphknoten stand deutlich in Zusammenhang mit einer lateralen Tumorlokalisation (p < 0,0001). Im Durchschnitt waren bei lateral gelegenen Tumoren 2,2 axilläre Lymphknoten befallen, und bei medialem Tumorsitz im Durchschnitt 1,7 Lymphknoten (p = 0,003). In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit den Kovariaten Tumorlokalisation, Grading, Tumorgröße und Hormonrezeptorstatus wurde die Tumorlokalisation als signifikanter Risikofaktor für den Befall der axillären Lymphknoten bestätigt (p = 0,02).

Die Tumorlokalisation korrelierte in der univariaten Analyse aber weder mit dem rezidivfreien Überleben ($p = 0,43$) noch mit dem Gesamtüberleben ($p = 0,57$). Ebenso konnte in der multivariaten Analyse keine Korrelation der Tumorlokalisation mit dem rezidivfreien Überleben ($p = 0,16$) oder dem Gesamtüberleben ($p = 0,98$) nachgewiesen werden. Auch in der Kaplan-Meier-Analyse von Patientinnen ohne systemische Therapie konnte keine Korrelation zwischen Tumorlokalisation mit dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden ($p = 0,18$). In den Subgruppenanalysen bei Patientinnen ohne systemische Therapie wurde ebenfalls kein Unterschied im tumorfreien Überleben gefunden ($p = 0,12$).

Zusammenfassend bestätigt diese Untersuchung an 2414 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom den Zusammenhang zwischen intramammärer Tumorlokalisation und metastatischem Befall axillärer Lymphknoten. Die Tumorlokalisation ist jedoch nicht ausschlaggebend für den Krankheitsverlauf und wurde in verschiedenen statistischen Untersuchungen nicht als Prognosefaktor für das Mammakarzinom bestätigt.

Die prognostische Relevanz der intramammären Tumorlokalisation, die in anderen Studien gefunden wurde, resultiert vermutlich aus einer inadäquaten postoperativen Therapie, die aus dem Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und axillärem Nodalstatus resultiert. Der Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und axillärer Metastasierung sollte berücksichtigt werden, wenn adjuvante Therapieentscheidungen ausschließlich anhand des Lymphknotenstatus getroffen werden.

8 Literaturverzeichnis

1. G.M. Ahrendt, P. Laud, J. Tjoe, D. Eastwood, A.P. Walker, M.F. Otterson, and P. N. Redlich. Does breast tumor location influence success of sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll.Surg.* 194 (3):278-284, 2002.
2. R. Arriagada, L. E. Rutqvist, L. Skoog, H. Johansson, and A. Kramar. Prognostic factors and natural history in lymph node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 21 (2):101-109, 1992.
3. E.N. Atkinson, B.W. Brown, and E.D. Montague. Tumor volume, nodal status, and metastasis in breast cancer in women. *J.Natl.Cancer Inst.* 76 (2):171-178, 1986.
4. C.K. Axelsson, H.T. Mouridsen, and K. Zedeler. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur.J.Cancer* 28A (8-9):1415-1418, 1992.
5. Baur H., Schwarz-Boeger U., and Kiechle M.B. Lymphabflusswege der weiblichen Brust. BSMO- Bertelsmann Springer Medizin Online GmbH. 2000. http://www2.lifeline.de/yavivo/Erkrankungen/GG_Brustkrebs/15Anatomie/10Lymphabflusswege.html
6. Bässler R. Mamma. In: Remmele, W. (Hrsg.): Pathologie. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York:2(4):242, 1997.
7. I. Bedrosian, C. Reynolds, R. Mick, L.S. Callans, C.S. Grant, J.H. Donohue, D.R. Farley, R. Heller, E. Conant, S.G. Orel, T. Lawton, D.L. Fraker, and B.J. Czerniecki. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 88 (11):2540-2545, 2000.
8. J.W. Berg and R.V. Hutter. Breast cancer. *Cancer* 75 (1 Suppl):257-269, 1995.
9. R. Bettelheim, H.G. Penman, H. Thornton-Jones, and A.M. Neville. Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br.J Cancer* 50 (6):771-777, 1984.

10. R. Bilik, C. Mor, Y. Wolloch, and M. Dintsman. Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer (T1N0M0). *Am.J.Surg.* 151 (4):460-464, 1986.
11. H.J. Bloom and W. W. Richardson. 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 (3):359-377, 1957.
12. H.J. Bloom, W. W. Richardson, and J. R. Field. Host resistance and survival in carcinoma of breast: a study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1,411 cases of breast cancer followed for 20 years. *Br.Med.J* 3 (716):181-188, 1970.
13. J.L. Blum, S. E. Jones, J. W. Fay, N. Senzer, and R. G. Menzel. Guidelines for systemic therapy of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 43 (3):259-276, 1997.
14. P. Bonnier, S. Romain, C. Charpin, C. Lejeune, N. Tubiana, P.M. Martin, and L. Piana. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int.J Cancer* 62 (2):138-144, 1995.
15. A. Borg, A. K. Tandon, H. Sigurdsson, G.M. Clark, M. Ferno, S. A. Fuqua, D. Killander, and W. L. McGuire. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res.* 50 (14):4332-4337, 1990.
16. J. Borger, H. Kemperman, A. Hart, H. Peterse, J. van Dongen, and H. Bartelink. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin.Oncol.* 12 (4):653-660, 1994.
17. B. Brockmann and P. Reitzig. ["Prognostic factors" in breast cancer--1]. *Z.Arztl.Fortbild.(Jena)* 88 (2):111-114, 1994.
18. B. Brockmann, P. Reitzig, A. Dietzmann, and P. Cyganiak. [Prognostic factors of metastatic breast cancer--2]. *Z.Arztl.Fortbild.(Jena)* 88 (4):305-309, 1994.
19. D.R. Byrd, L.K. Dunnwald, D.A. Mankoff, B.O. Anderson, R. E. Moe, R. S. Yeung, E. K. Schubert, and J. F. Eary. Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann.Surg.Oncol.* 8 (3):234-240, 2001.

20. R.M. Cabanas. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39 (2):456-466, 1977.
21. C.L. Carter, C. Allen, and D.E. Henson. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63 (1):181-187, 1989.
22. N. Cascinelli, M. Greco, R. Bufalino, C. Clemente, D. Galluzzo, V. delle-Donne, R. De Lellis, V. Sacchini, and U. Veronesi. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 23 (6):795-799, 1987.
23. G.M. Clark, C.K. Osborne, and W.L. McGuire. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin.Oncol.* 2 (10):1102-1109, 1984.
24. Y.U. Collan, M.J. Eskelinen, S.A. Nordling, P. Lipponen, E. Pesonen, L.M. Kumpusalo, P. Pajarinen, and K.O. Kettunen. Prognostic studies in breast cancer. Multivariate combination of nodal status, proliferation index, tumor size, and DNA ploidy. *Acta Oncol.* 33 (8):873-878, 1994.
25. Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA.* 254(24):3461-3463, 1985.
26. R.J. Cote, P.P. Rosen, M.L. Lesser, L.J. Old, and M.P. Osborne. Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult bone marrow micrometastases. *J Clin.Oncol.* 9 (10):1749-1756, 1991.
27. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 34:187-220, 1972.
28. Eiermann W. et al. Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms. MANUAL Mammakarzinom. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag München . 53-60, 2001.
29. I.O. Ellis, M. Galea, N. Broughton, A. Locker, R.W. Blamey, and C.W. Elston. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 20 (6):479-489, 1992.

30. I.S. Fentiman, D. Hyland, M.A. Chaudary, and W.M. Gregory. Prognosis of patients with breast cancers up to 1 cm in diameter. *Eur.J Cancer* 32A (3):417-420, 1996.
31. B. Fisher, N.H. Slack, and I.D. Bross. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 24 (5):1071-1080, 1969.
32. B. Fisher, M. Bauer, D. L. Wickerham, C.K. Redmond, E.R. Fisher, A.B. Cruz, R. Foster, B. Gardner, H. Lerner, R. Margolese. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 52 (9):1551-1557, 1983.
33. B. Fisher, C. Redmond, E.R. Fisher, M. Bauer, N. Wolmark, D.L. Wickerham, M. Deutsch, E. Montague, R. Margolese, and R. Foster. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N.Engl.J.Med.* 312 (11):674-681, 1985.
34. ID Fleming, JS Cooper, Henson DE, and et al. AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, PA:Lippincott-Raven. 5, 1997.
35. B. Fowble, L.J. Solin, D.J. Schultz, and M.C. Weiss. Breast recurrence and survival related to primary tumor location in patients undergoing conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 23 (5):933-939, 1992.
36. B. Fowble, A. Hanlon, G. Freedman, N. Nicolaou, J. Hoffman, E. Sigurdson, M. Boraas, M. Torosian, and L. Goldstein. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 47 (4):883-894, 2000.
37. Funke I, Classen M, and Eiermann G. Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom. In: Schriftenreihe des Tumorzentrums München mit Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge onkologischer Erkrankungen. Mammakarzinome. H. Sauer. 7(7):34, 1998.
38. P. Gaglia, R. Bussone, B. Caldarola, M. Lai, A. Jayme, and L. Caldarola. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and

- disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 23 (6):849-854, 1987.
39. H.S. Gallager. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. *Cancer* 53 (3 Suppl):623-629, 1984.
40. A.E. Giuliano. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. *J.Surg.Oncol.* 62 (2):75-77, 1996.
41. A. Goldhirsch, J.H. Glick, R.D. Gelber, and H.J. Senn. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 90 (21):1601-1608, 1998.
42. A. Goldhirsch, J. H. Glick, R. D. Gelber, A. S. Coates, and H. J. Senn. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J.Clin.Oncol.* 19 (18):3817-3827, 2001.
43. A. Goyal and R. E. Mansel. Current status of sentinel lymph node biopsy in solid malignancies. *World J Surg.Oncol.* 2 (1):9, 2004.
44. H. Lindner and et al. Radioonkologische Behandlung. MANUAL Mammakarzinom. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag München. 96-103, 2003.
45. N. Harbeck et al. Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. MANUAL Mammakarzinome. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag München. 67-71, 2003.
46. N. Harbeck, R.E. Kates, M.P. Look, M.E. Meijer-Van Gelder, J.G. Klijn, A. Kruger, M. Kiechle, F. Janicke, M. Schmitt, and J.A. Foekens. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res.* 62 (16):4617-4622, 2002.
47. H. Host and E. Lund. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 57 (11):2217-2221, 1986.

48. M. Iberti, F. Musante, G. Spinoglio, Volpe M. Della, P. Iacovoni, A. Ortensia, A. Piacentino, and G. V. Veronesi. [Use of urokinase in the occlusion of arteriovenous fistulae for chronic hemodialysis]. *Minerva Nefrol.* 30 (4):207-211, 1983.
49. F. Janicke and H. Graeff. [Adjuvant therapy of breast cancer: present status and the significance of new prognostic factors]. *Rontgenpraxis* 46 (12):371-377, 1993.
50. F. Janicke, M. Schmitt, L. Pache, K. Ulm, N. Harbeck, H. Hofler, and H. Graeff. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 24 (3):195-208, 1993.
51. W. Janni, F. Hepp, D. Rjosk, C. Kentenich, B. Strobl, C. Schindlbeck, P. Hantschmann, H. Sommer, K. Pantel, and S. Braun. The fate and prognostic value of occult metastatic cells in the bone marrow of patients with breast carcinoma between primary treatment and recurrence. *Cancer* 92 (1):46-53, 2001.
52. W. Janni, B. Rack, H. Sommer, M. Schmidt, B. Strobl, D. Rjosk, E. Klanner, W. Thieleke, B. Gerber, K. Friese, and T. Dimpfl. Intra-mammary tumor location does not influence prognosis but influences the prevalence of axillary lymph-node metastases. *J Cancer Res.Clin.Oncol.* 129 (9):503-510, 2003.
53. W. Janni. Persistierende Tumorzellen im Knochenmark als Surrogatmarker für ein erhöhtes Rezidivrisiko. *Onkologie heute* 4:18, 2004.
54. I. Jatoi, S.G. Hilsenbeck, G.M. Clark, and C.K. Osborne. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 17 (8):2334-2340, 1999.
55. S. Kahlert et al. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. MANUAL Mammakarzinome. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag München. 111-124, 2003.
56. T. Kamakura, K. Akazawa, Y. Nomura, K. Sugimachi, and Y. Nose. Poor prognosis of lower quadrant breast carcinoma. Nishi Nippon Study Group on

- Adjuvant Chemo-endocrine Therapy for Breast Cancer. *J Surg.Oncol.* 61 (4):295-299, 1996.
57. A.A. Kambouris. Axillary node metastases in relation to size and location of breast cancers: analysis of 147 patients. *Am.Surg.* 62 (7):519-524, 1996.
58. Kaplan EL and Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958.
59. K. Kett, K. Szilagyi, B. Anga, A.G. Kett, and K. Kiralyfalvi. Axillary lymph drainage as a prognostic factor of survival in breast cancer. *Lymphology* 35 (4):161-170, 2002.
60. Kirschbaum M.et al. Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart-New York: Thieme Verlag. 455, 2001.
61. D. Krag, D. Weaver, T. Ashikaga, F. Moffat, V.S. Klimberg, C. Shriver, S. Feldman, R. Kusminsky, M. Gadd, J. Kuhn, S. Harlow, and P. Beitsch. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N.Engl.J.Med.* 339 (14):941-946, 1998.
62. A. Krause, S. Dunkelmann, J. Makovitzky, I. Kuchenmeister, C. Schumichen, T. Reimer, K. Friese, and B. Gerber. [Detection of atypical site of "sentinel lymph nodes" by lymph drainage scintigraphy in patients with breast carcinoma]. *Zentralbl.Gynakol.* 122 (10):514-518, 2000.
63. H. Krontiras and K.I. Bland. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surg.Oncol.* 12 (3):207-210, 2003.
64. T. Kuehn, F.D. Vogl, G. Helms, S.V. Pueckler, H. Schirrmeister, R. Strueber, K. Koretz, and R. Kreienberg. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur.J Surg.Oncol.* 30 (3):252-259, 2004.
65. J. Lacour, P. Bucalossi, E. Cacers, G. Jacobelli, T. Koszarowski, M. Le, C. Rumeau-Rouquette, and U. Veronesi. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Five-year results of an international cooperative study. *Cancer* 37 (1):206-214, 1976.

66. A.O. Langlands, R.J. Prescott, and T. Hamilton. A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br.J Surg.* 67 (3):170-174, 1980.
67. R. Lauria, F. Perrone, C. Carlomagno, M. De Laurentiis, A. Morabito, C. Gallo, E. Varriale, G. Pettinato, L. Panico, G. Petrella, and . The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 76 (10):1772-1778, 1995.
68. Doussal Le, V.M. Tubiana-Hulin, S. Friedman, K. Hacene, F. Spyrtatos, and M. Brunet. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 64 (9):1914-1921, 1989.
69. H. Lindner and et al. Radioonkologische Behandlung. MANUAL Mammakarzinom des Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag München. 96-103, 2003.
70. C. Lohrisch, J. Jackson, A. Jones, D. Mates, and I.A. Olivotto. Relationship between tumor location and relapse in 6,781 women with early invasive breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 18 (15):2828-2835, 2000.
71. M.P. Look, W.L. van Putten, M.J. Duffy, N. Harbeck, I.J. Christensen, C. Thomssen, R. Kates, F. Spyrtatos, M. Ferno, S. Eppenberger-Castori, C.G. Sweep, K. Ulm, J.P. Peyrat, P.M. Martin, H. Magdelenat, N. Brunner, C. Duggan, B.W. Lisboa, P.O. Bendahl, V. Quillien, A. Daver, G. Ricolleau, M.E. Meijer-Van Gelder, P. Manders, W.E. Fiets, M. A. Blankenstein, P. Broet, S. Romain, G. Daxenbichler, G. Windbichler, T. Cufer, S. Borstnar, W. Kueng, L. V. Beex, J. G. Klijn, N. O'Higgins, U. Eppenberger, F. Janicke, M. Schmitt, and J.A. Foekens. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl.Cancer Inst.* 94 (2):116-128, 2002.
72. K.M. McMasters, A.E. Giuliano, M.I. Ross, D.S. Reintgen, K.K. Hunt, D.R. Byrd, V.S. Klimberg, P.W. Whitworth, L. C. Tafra, and M. J. Edwards. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N.Engl.J.Med.* 339 (14):990-995, 1998.

73. D.L. Morton, D.R. Wen, J.H. Wong, J.S. Economou, L.A. Cagle, F.K. Storm, L.J. Foshag, and A.J. Cochran. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch.Surg.* 127 (4):392-399, 1992.
74. Nagel GA, Holtkamp W, and Wander HE. Biologische und klinische Prognosefaktoren metastasierender Mammakarzinome in: Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M (Hrsg.): Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung. Aktuelle Onkologie 8, München-Bern-Wien:1983. p 105.
75. T. Nemoto, J. Vana, R.N. Bedwani, H.W. Baker, F.H. McGregor, and G.P. Murphy. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 45 (12):2917-2924, 1980.
76. M. Noguchi, N. Ohta, N. Koyasaki, T. Taniya, I. Miyazaki, and Y. Mizukami. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer* 68 (9):1918-1925, 1991.
77. M. Noguchi, T. Taniya, N. Koyasaki, and I. Miyazaki. A multivariate analysis of en bloc extended radical mastectomy versus conventional radical mastectomy in operable breast cancer. *Int.Surg.* 77 (1):48-54, 1992.
78. M. Noguchi, N. Ohta, M. Thomas, H. Kitagawa, and I. Miyazaki. Risk of internal mammary lymph node metastases and its prognostic value in breast cancer patients. *J Surg.Oncol.* 52 (1):26-30, 1993.
79. M. Noguchi, K. Tsugawa, and K. Miwa. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg.Oncol.* 73 (2):75-80, 2000.
80. Ogawa Y and et al. Thoracoscopic internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgical Endoscopy* 17 (2):315-319, 2003.
81. Osborne C.K. Rezeptors. In: Breasz Diseases, edited by Harris J.R., Hellman, Henderson, and Kinne, Philadelphia: Lippincott, 1991, p. 327-346.
82. F.F. Parl and W. D. Dupont. A retrospective cohort study of Histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 50 (11):2410-2416, 1982.
83. C. Percy, J. L. Young, Jr., C. Muir, L. Ries, B. F. Hankey, L. H. Sobin, and J. W. Berg. Cancer. Introduction. *Cancer* 75 (1 Suppl):140-146, 1995.

84. R. Peto, M.C. Pike, P. Armitage, N.E. Breslow, D.R. Cox, S.V. Howard, N. Mantel, K. McPherson, J. Peto, and P.G. Smith. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br.J Cancer* 35 (1):1-39, 1977.
85. A. Recht, R. Gray, N. E. Davidson, B.L. Fowble, L.J. Solin, F.J. Cummings, G. Falkson, H.C. Falkson, S.G. Taylor, and D.C. Tormey. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin.Oncol.* 17 (6):1689-1700, 1999.
86. A. Recht, S.B. Edge, L.J. Solin, D.S. Robinson, A. Estabrook, R.E. Fine, G.F. Fleming, S. Formenti, C. Hudis, J.J. Kirshner, D.A. Krause, R.R. Kuske, A.S. Langer, G.W. Sledge, Jr., T.J. Whelan, and D.G. Pfister. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin.Oncol.* 19 (5):1539-1569, 2001.
87. P.P. Rosen. The pathological classification of human mammary carcinoma: past, present and future. *Ann.Clin.Lab Sci.* 9 (2):144-156, 1979.
88. P.P. Rosen, S. Groshen, P.E. Saigo, D.W. Kinne, and S. Hellman. 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.* 7 (9):1239-1251, 1989.
89. D.F. Roses, D.A. Bell, T.J. Flotte, R. Taylor, H. Ratech, and N. Dubin. Pathologic predictors of recurrence in stage 1 (T1N0M0) breast cancer. *Am J Clin.Pathol.* 78 (6):817-820, 1982.
90. D. Rosner and W.W. Lane. Should all patients with node-negative breast cancer receive adjuvant therapy? Identifying additional subsets of low-risk patients who are highly curable by surgery alone. *Cancer* 68 (7):1482-1494, 1991.
91. M.S. Sabel, A.F. Schott, C.G. Kleer, S. Merajver, V.M. Cimmino, K.M. Diehl, D.F. Hayes, A.E. Chang, and L.J. Pierce. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am.J.Surg.* 186 (2):102-105, 2003.

92. A.A. Sahin, J. Ro, J.Y. Ro, M.B. Blick, A.K. el Naggar, N.G. Ordonez, H.A. Fritsche, T.L. Smith, G.N. Hortobagyi, and A.G. Ayala. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. *Cancer* 68 (3):549-557, 1991.
93. S.J. Schnitt, J.L. Connolly, J.R. Harris, S. Hellman, and R.B. Cohen. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 53 (5):1049-1057, 1984.
94. P. Schrenk, G. Hochreiner, M. Fridrik, and W. Wayand. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J.* 9 (4):282-287, 2003.
95. M. Schumacher, C. Schmoor, W. Sauerbrei, A. Schauer, L. Ummenhofer, W. Gatzemeier, and H. Rauschecker. The prognostic effect of histological tumor grade in node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 25 (3):235-245, 1993.
96. S.E. Singletary and F.L. Greene. Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification. *Semin.Surg.Oncol.* 21 (1):53-59, 2003.
97. L.H. Sobin and I.D. Fleming. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 80 (9):1803-1804, 1997.
98. L.H. Sobin. Frequently asked questions regarding the application of the TNM classification. TNM/Prognostic Factors Project (International Union Against Cancer [UICC]). *Cancer* 85 (6):1405-1406, 1999.
99. J.A. Sosa, M. Diener-West, Y. Gusev, M.A. Choti, J.R. Lange, W.C. Dooley, and M.A. Zeiger. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 5 (2):140-149, 1998.
100. P.N. Span, V.C. Tjan-Heijnen, P. Manders, L.V. Beex, and C.G. Sweep. Cyclin-E is a strong predictor of endocrine therapy failure in human breast cancer. *Oncogene* 22 (31):4898-4904, 2003.

101. Stoisek P, Gerber B, and Kasper M. Zur prognostischen Bedeutung von Mikrometastasen in axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom. *Pathologe* 17:433-439, 1996.
102. C.G. Sweep, J. Geurts-Moespot, N. Grebenschikov, J.H. de Witte, J.J. Heuvel, M. Schmitt, M.J. Duffy, F. Janicke, M.D. Kramer, J.A. Foekens, N. Brunner, G. Brugal, A.N. Pedersen, and T.J. Benraad. External quality assessment of trans-European multicentre antigen determinations (enzyme-linked immunosorbent assay) of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type 1 inhibitor (PAI-1) in human breast cancer tissue extracts. *Br.J.Cancer* 78 (11):1434-1441, 1998.
103. S. Toikkanen and H. Joensuu. HER-2/neu oncoprotein as a prognostic factor in breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 10 (11):1817, 1992.
104. S. Toikkanen, H. Helin, J. Isola, and H. Joensuu. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J.Clin.Oncol.* 10 (7):1044-1048, 1992.
105. T. Tominaga, S. Takashima, and M. Danno. Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer. *Br.J Surg.* 91 (1):38-43, 2004.
106. T.N. Tsangaris, S.M. Knox, and J.H. Cheek. Tumor hormone receptor status and recurrences in premenopausal patients with node-negative breast carcinoma. *Cancer* 69 (4):984-987, 1992.
107. A. Tsuchiya, R. Abe, M. Kanno, T. Ohtake, T. Fukushima, T. Nomizu, and I. Kimijima. Role of age as a prognostic factor in breast cancer. *Surg.Today* 27 (3):213-216, 1997.
108. UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1992.
109. U. Veronesi and P. Valagussa. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 47 (1):170-175, 1981.
110. U. Veronesi, N. Cascinelli, R. Bufalino, A. Morabito, M. Greco, D. Galluzzo, Donne Delle, V, R. De Lellis, P. Piotti, V. Sacchini. Risk of internal mammary

- lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann.Surg.* 198 (6):681-684, 1983.
111. U. Veronesi, A. Luini, V. Galimberti, S. Marchini, V. Sacchini, and F. Rilke. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 16 (2):127-133, 1990.
112. U. Veronesi, G. Paganelli, V. Galimberti, G. Viale, S. Zurrada, M. Bedoni, A. Costa, C. De Cicco, J. G. Geraghty, A. Luini, V. Sacchini, and P. Veronesi. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349 (9069):1864-1867, 1997.
113. U. Veronesi, E. Marubini, L. Mariani, P. Valagussa, and R. Zucali. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur.J.Cancer* 35 (9):1320-1325, 1999.
114. U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale, V. Galimberti, A. Luini, S. Zurrada, C. Robertson, V. Sacchini, P. Veronesi, E. Orvieto, C. De Cicco, M. Intra, G. Tosi, and D. Scarpa. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J.Natl.Cancer Inst.* 91 (4):368-373, 1999.
115. U. Veronesi and S. Zurrada. Present and future of sentinel node lymphadenectomy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 157:221-227, 2000.
116. U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale, A. Luini, S. Zurrada, V. Galimberti, M. Intra, P. Veronesi, C. Robertson, P. Maisonneuve, G. Renne, C. De Cicco, F. De Lucia, and R. Gennari. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N.Engl.J Med.* 349 (6):546-553, 2003.
117. C. Vitucci, C. Tirelli, F. Graziano, and E. Santoro. Results of conservative surgery for limited-sized infiltrating breast cancer: analysis of 962 tested patients: 24 years of experience. *J.Surg.Oncol.* 74 (2):108-115, 2000.

-
118. W.A. Waddington, M.R. Keshtgar, I. Taylor, S.R. Lakhani, M.D. Short, and P.J. Ell. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur.J.Nucl.Med.* 27 (4):377-391, 2000.
 119. Wulf K.-H. and Schmidt-Matthiesen H. Spezielle gynäkologische Onkologie II. Urban & Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore:3(3):136-148, 1996.
 120. R. Zucali, L. Mariani, E. Marubini, R. Kenda, L. Lozza, F. Rilke, and U. Veronesi. Early breast cancer: evaluation of the prognostic role of the site of the primary tumor. *J.Clin.Oncol.* 16 (4):1363-1366, 1998.

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Tumorlokalisierung in den Quadranten der Brust	3
Abbildung 2: Lymphabflusswege der weiblichen Brust	4
Abbildung 3: Nachbeobachtungszeitraum unseres Patientengutes in Monaten.....	25
Abbildung 4: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors	27
Abbildung 5: Verteilung der metastasierten Lymphknoten	28
Abbildung 6: Altersverteilung des Patientenkollektivs	29
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der TumorgroÙe	30
Abbildung 8: Verteilung des Grading	32
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben der Patientinnen	42
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen ...	43

9.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors.....	26
Tabelle 2: Verteilung des Lymphknotenstatus	27
Tabelle 3: Verteilung der Tumorgröße.....	30
Tabelle 4: Histologische Verteilung.....	31
Tabelle 5: Verteilung des Hormonrezeptorstatus	33
Tabelle 6: Operatives Vorgehen	34
Tabelle 7: Postoperative Therapie	35
Tabelle 8: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen.....	36
Tabelle 9: Charakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisierung I.....	37
Tabelle 10: Charakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisierung II.....	38
Tabelle 11: Charakteristika in Korrelation zur Tumorlokalisierung III	38
Tabelle 12: Patientendaten hinsichtlich des axillären Lymphknotenbefalls bei Patientinnen mit lateraler und medialer Tumorlokalisierung.	39
Tabelle 13: Multivariates Regressionsmodell für die Risikoerfassung einer Lymphknotenbeteiligung.....	40
Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben der Patientinnen mit medialer und lateraler Tumorlokalisierung.....	46

9.3 Lymphknotenklassifikation Level I-III

- Level I: alle Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor
- Level II: zwischen medialem und lateralem Rand des M. pectoralis minor und des M. interpectoralis gelegene Lymphknoten
- Level III: Lymphknoten medial des medialen Randes des M. pectoralis minor einschließlich der als subklavikulär, infraklavikulär oder apikal bezeichneten Lymphknoten

9.4 Mamma-Datenerhebungsbogen

The screenshot displays the 'Mamma-Datenbank' software interface. The main window is titled 'NEUER SATZ' and contains two main sections: 'BASISDOKUMENTATION' and 'VERLAUF'. The 'BASISDOKUMENTATION' section includes fields for Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter (in Jahren), Histo-Nr., 2. Histo-Nr., Journal-Nr., Tumorpaß-Nr., Erstdatum, and Seite. The 'VERLAUF' section includes fields for letztes Datum, Rezidiv, Nachsorge ausgeschieden, Beobachtungszeit in Monaten, Ursache, and Bemerkung. On the right side, there are three buttons: 'Neue Patientin', 'Suche Patientin', and 'Patientin löschen'. The interface also shows a menu bar at the top with options like 'Bearbeitung', 'Suchen', 'Sortierung', 'Datenauswahl', 'Ausgabe', 'Sonstiges', 'Studie (Dr. Rjosk)', and 'Ende'. At the bottom, there is a status bar with 'Datensatz: 1 von 1' and 'Formularansicht'.

Mamma-Datenbank _ □ ×

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ × ▲

Seite 2/5

ANAMNESE

Periodendauer	<input type="text"/>	Mammographie	<input type="text"/>	zusätzl. Mammadiagnostik	<input type="text"/>
Familienanamnese	<input type="text"/>	Zytologie	<input type="text"/>		
Klinische Diagnose	<input type="text"/>	Sonographie	<input type="text"/>		
Lokalisation	<input type="text"/>	Operabilität	<input type="text"/>		
Klinik	<input type="text"/>	Primärtherapie	<input type="text"/>		

OPERATION

Schnellschnitt	<input type="text"/>	OP-Art	<input type="text"/>
		Kontralaterale PE	<input type="text"/>

HISTOLOGIE

Tumorgöße (in mm)	<input type="text"/>	TYP:	<input type="text"/>
Ca in situ als/um Primärtum.	<input type="text"/>		

BEGLEITREAKTION

Tumorfront	<input type="text"/>	Tumorverteilung	<input type="text"/>
Lymphangiosis	<input type="text"/>	Infiltration	<input type="text"/>
Blutgefäßeinbruch	<input type="text"/>	Absetzungsrand	<input type="text"/>
Lymphozytäre Reaktion	<input type="text"/>	Grading	<input type="text"/>
Tumornekrose	<input type="text"/>	Grading (Summe)	<input type="text"/>

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht NF

Mamma-Datenbank _ □ ×

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ × ▲

Seite 3/5

LYMPHKNOTEN

Gesamtanzahl	<input type="text"/>	Gesamtmetastasen	<input type="text"/>
Level I	<input type="text"/>	Level II	<input type="text"/>
Level III	<input type="text"/>		
Anzahl	<input type="text"/>		
Metastasen	<input type="text"/>		
Zusatz	<input type="text"/>		

pTNM-Klassifikation pT pN pM

Fernmetastasen (Op-Zeit)

REZEPTOREN

Östrogen	<input type="text"/>	Östrogen	<input type="text"/>
Progesteron	<input type="text"/>	Progesteron	<input type="text"/>
KI 67	<input type="text"/>	KI 67	<input type="text"/>
CERB	<input type="text"/>	CERB	<input type="text"/>
EGF	<input type="text"/>	EGF	<input type="text"/>
P-53	<input type="text"/>	P-53	<input type="text"/>
Stammhalter 1	<input type="text"/>	Stammhalter 1	<input type="text"/>
Stammhalter 2	<input type="text"/>	Stammhalter 2	<input type="text"/>

KNOCHENMARKSPUNKTION

Datum	ck-pos	Anzahl
1. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
3. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
4. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
5. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
6. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht NF

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

NACHBEHANDLUNG

Nachbehandlung Chemotherapie

Strahlentherapie Hormontherapie

KOMPLIKATIONEN

post-op. Komplikationen Beginn

Armödem Ende

Strahlenfolgen

Extramammäre

REZIDIVERFASSUNG

Rezidiv

Auftreten

Rezidiv-Lokalisation

Kombinationen

Rezidiv-Therapie

Rezidiv-Verlauf

Remissionsdauer (Mon)

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Seite 4/5

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

ADRESSE

Anrede

Titel

Nachname

Vorname

Straße

Postleitzahl Ort

Telefon

Anrede

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Seite 5/5

9.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit so tatkräftig unterstützt haben:

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater, Herr Priv. Doz. Dr. med. W. Janni für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas und die tatkräftige Unterstützung meiner Arbeit, die begleitende fachliche Hilfe bei der Aufarbeitung des Materials und nicht zuletzt für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge und Anregungen bei der Korrektur.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Frau Dr. med. Brigitte Rack für ihre sehr engagierte, sachkundige und umfassende Dissertationsbetreuung. Sie zeigte unermüdliches Engagement und war mir mit ihrem großen Fachwissen jederzeit mit Rat und Tat behilflich.

Außerdem danke ich dem Team des Labors für Tumorimmunologie der I. Frauenklinik für die freundliche und geduldige Hilfe bei der Einführung in die Patientenerfassung und Dateneingabe.

Abschließend gebührt mein besonderer Dank meiner Familie für die Unterstützung bei dieser Arbeit und während meines ganzen Studiums.

Maren Schmidt

München, Juni 2005

9.6 Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienname:	Schmidt
Vorname:	Maren Kristina
Geburtsdatum:	07.07.1978
Geburtsort:	Tett nang
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Eltern:	Dr. med. Dirk Schmidt, Gynäkologe Dr. med. Angela Schmidt-Menard, Anästhesistin

Schulbildung

1985-1989	Grundschule in Kressbronn a. B.
1989-1997	Gymnasium in Lindau a. B.

Hochschulausbildung

10/97	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08/99	Ärztliche Vorprüfung
08/00	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/03	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung <ul style="list-style-type: none">• I. PJ-Tertial: Chirurgie, Cabrini Medical Center New York, USA• II. PJ-Tertial: Gynäkologie, I. UFK München• II. PJ-Tertial: Innere Medizin, Kantonsspital Basel, Schweiz
05/04	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

seit 07/04	Ärztin im Praktikum
seit 10/04	Assistenzärztin der I. Frauenklinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorstand: Prof. Dr. med. K. Friese)

Promotion

seit 2002	Thema: „Die prognostische Relevanz der intramammären Tumorlokalisation beim Mammakarzinom“ I. Frauenklinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorstand: Prof. Dr. med. K. Friese)
-----------	---