

Aus der Frauenklinik des Klinikums Traunstein

Lehrkrankenhaus der LMU München

Chefarzt: Prof. Dr. med. Christian Schindlbeck

**Vergleich der kompletten Axilladisektion versus Verzicht darauf
bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom
und ein bis zwei Tumor-befallenen Wächterlymphknoten**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cäcilia Loidl

aus

Prien am Chiemsee

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Schindlbeck

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Rachel Würstlein

Mitbetreuung durch den promovierten
Mitarbeiter: -

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2021

Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Einführung.....	1
1.2. Entwicklungen im Bereich der Mammachirurgie und der Axilladisektion: Geschichtlicher Abriss.....	3
1.3. Prognostische/Prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms.....	8
1.3.1. Tumorgröße und Lymphknotenstatus (T- und N-Stadium).....	8
1.3.2. Grading.....	9
1.3.3. Hormonrezeptoren.....	10
1.3.4. HER2.....	11
1.3.5. Ki67.....	13
1.3.6. Tumorbiologie (Histologischer Subtyp).....	14
1.3.7. Neue tumorbiologische Faktoren: Intrinsische Subtypen/Gentests..	16
1.3.8. Alter/Menopause.....	17
1.3.9. Genexpressionsanalysen/Multi-Gen-Assays.....	19
1.4. Therapiestandards.....	21
1.5. Forschung im Bereich Radiotherapie & AMAROS-Studie.....	23
1.6. ACOSOG Z0011-Studie.....	25
2. Zielsetzung.....	28
3. Patienten und Methoden.....	29
3.1. Patientinnenkollektiv.....	29
3.2. Methoden und Fragebogen.....	31
3.3. Statistische Auswertung.....	33
4. Ergebnisse.....	34
4.1. Vergleich der beiden Gruppen (SLND vs. ALND).....	34
4.2. Vergleich der Interventionen.....	36
4.3. Überlebensanalyse.....	39
4.3.1. Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven.....	39

4.3.2. Subgruppenanalyse	52
4.4. Fragebogenauswertung	61
5. Diskussion	63
5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	63
5.2. Diskussion der Methoden.....	64
5.3. Diskussion der Ergebnisse.....	67
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	71
7. Literaturverzeichnis	73
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	87
9. Anhang	89
9.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	89
9.2. Fragebogen.....	90
9.3. Statistische Auswertung	96
10. Danksagung	125
11. Eidesstattliche Versicherung	126

1. Einleitung

1.1. Einführung

Brustkrebs ist mit über 1,5 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr das weltweit häufigste Tumorleiden unter Frauen. Über eine halbe Million Sterbefälle jährlich machen ganze 14,7% der tumorbedingten Mortalität aus.(1) Bei Frauen im Alter von 20 - 59 Jahren ist der Brustkrebs die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung weltweit, unter allen Todesursachen ist er unter den zehn häufigsten.(2) Alleine für Deutschland wird die Inzidenz (2012) auf 70170 geschätzt.(3) Damit macht Brustkrebs mehr als 30% aller neu auftretenden Krebserkrankungen bei deutschen Frauen aus.(4) Eine von acht Frauen wird in ihrem Leben ein Mammakarzinom entwickeln.(3)

Laut dem Tumorregister München, das Daten von 1998 bis 2014 ausgewertet hat, liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 63,7 Jahren, wobei das Erkrankungsrisiko mit dem Alter ansteigt.(5) Somit gewinnt das Mammakarzinom durch den demographischen Wandel immer mehr an Bedeutung. Ebenso über die Zeit ansteigend ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidives, wobei das 5-Jahres-Survival nach einer Metastase mit 19,7% im Gegensatz zum Lymphknotenrezidiv (35,0%) und dem Lokalrezidiv (49,8%) am geringsten ist. Das gesamte 5-Jahres-Überleben liegt bei 86,5%.(6)

Mit der Einführung des Mammographie-Screenings 2005 stiegen die Erkrankungsraten aufgrund von zusätzlichen Diagnosen sehr früher Tumoren zunächst an (Abb. 1), seit 2009 sind die Zahlen wieder rückläufig. Ebenso sinkt die Mortalität aufgrund von Fortschritten in der Therapie kontinuierlich.(3)



Abbildung 1: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose (Deutschland 2011-2012)

Das Brustkrebs-Screening ist eine sekundär präventive Maßnahme, die zum Ziel hat, die Brustkrebsmortalität zu senken und die Lebensqualität erkrankter Frauen zu verbessern.(7) Es beinhaltet neben der Brust-Selbstuntersuchung für Frauen ab 30 Jahren die klinische Brustuntersuchung (Inspektion, Palpation und Beurteilung des Lymphabflusses) sowie zwischen 50 und 70 Jahren ein 2-jährliches Mammographie-Screening.(8) Dabei gilt die Mammographie als "einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode".(7)

1.2. Entwicklungen im Bereich der Mammachirurgie und der Axilladisektion: Geschichtlicher Abriss

Gerade im Bereich früher Brustkrebsstadien, die aufgrund der Einführung des Mammographie-Screenings und verbesserter diagnostischer Möglichkeiten zunehmend an Bedeutung gewinnen, befindet sich die Medizin im Wandel. Von der Mastektomie über die Einführung der Brust-erhaltenden Therapie (BET) und der Sentinelknotendisektion (SLND)¹ bis hin zu den Ergebnissen der AMAROS- und Z0011-Studie (9, 10) geht der Trend zu immer geringerer Invasivität.

Als erster Meilenstein im Bereich der Mammachirurgie wird die radikale Mastektomie von William Stewart Halsted Ende des 19. Jahrhunderts angesehen (s. Abb. 2).(11) Da er das Mammakarzinom als lokal begrenzte Erkrankung sah, begründete er die Entfernung der Brust mit Haut, der axillären Lymphknoten sowie des Musculus Pectoralis Major als Standardtherapie.(12, 13)

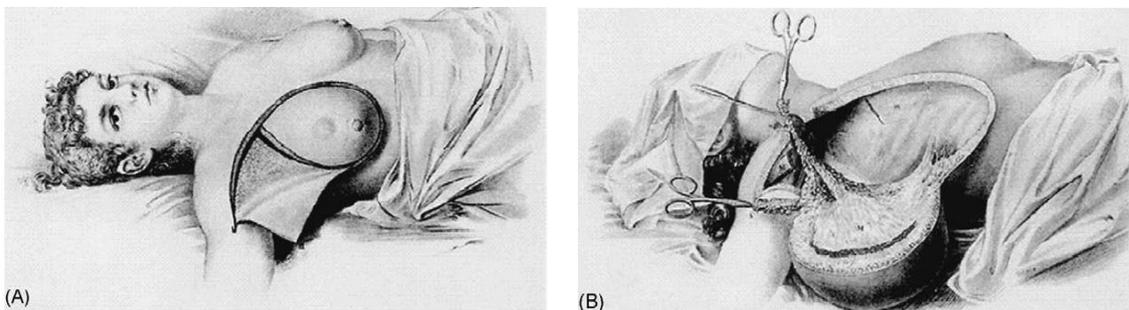


Abbildung 2: Radikale Mastektomie nach Halsted

Mit zunehmendem Verständnis des Mammakarzinoms als systemische Erkrankung trat die lokale operative Radikalität zusehens in den Hintergrund. So führte David Patey 1948 zunächst die modifizierte radikale Mastektomie ein, bei der der Musculus Pectoralis Major erhalten blieb.(14) 1990 schließlich wurde die Brusterhaltende Therapie (BET) mit anschließender Bestrahlung der Brust als bevorzugte Therapie bei frühen invasiven, später auch bei nicht-

¹ SLND steht für Sentinel Lymph Node Dissection, also Entfernung des Sentinelknotens (Sentineldissektion). Dies ist der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet der Brust.

invasiven Mammakarzinomen etabliert.(13, 15) In den letzten Jahren konnte die Indikation einer BET zunehmend ausgeweitet werden, indem immer mehr onkoplastische Verfahren eingesetzt wurden. Durch Reduktionsplastiken, oft auch der kontralateralen Brust, und Lappenplastiken können heute auch Patientinnen brusterhaltend therapiert werden, bei denen früher aus ästhetischen Gründen auf eine Mastektomie zurückgegriffen werden musste (z.B. Makromastie, Multifokalität, große Tumoren).(16, 17)

Die immer geringer werdende operative Radikalität (auch in der Achsel, s.u.) ging mit einer zunehmenden Verbesserung weiterer Therapiestrategien einher. Im Bereich der Radiotherapie beispielsweise wurde die IORT (Intraoperative Radiotherapie) entwickelt, bei der während der Operation in wenigen Minuten gezielt das Tumorbett bestrahlt wird.(18) Forschungen im Bereich der Chemotherapeutika befassen sich zunehmend mit dem Einsatz neoadjuvanter Chemotherapieregime. Zunächst nur bei inoperablen Tumoren eingesetzt, zeigen sich immer mehr Vorteile eines präoperativen Einsatzes von Zytostatika auch bei operablen Tumoren. Während sich keine Nachteile im OS und DFS² zeigen, ermöglicht die neoadjuvante Chemotherapie durch Verkleinerung des Tumors mehr Patientinnen eine Operation bzw. eine BET. Zudem stellt das Ansprechen des Tumors auf neoadjuvant applizierte Chemotherapeutika ein wertvolles Prognoseinstrument dar.(19, 20)

Neben der stetigen Weiterentwicklung von Radio- und Chemotherapie stehen beim Mammakarzinom auch Hormon- und Antikörpertherapien im Fokus. Nachdem bereits im 18. Jahrhundert die Hemmung der Hormonstimulation von Mammakarzinomen beispielsweise durch Oophorektomien erreicht wurde, fand in den 1970ern Tamoxifen Einzug in die Brustkrebstherapie. Es inhibiert den Einfluss von Östrogen auf Brustzellen und somit die Stimulation des Wachstums der Karzinomzellen.(18) Ein weiteres wichtiges Standbein der Brustkrebstherapie ist die Antikörpertherapie, beginnend um die Jahrhundertwende mit Trastuzumab, einem HER2-Antikörper (s. 1.3.4 HER2).(18)

² OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); DFS = Disease-free Survival (Krankheitsfreies Überleben)

Wie bereits beschrieben, war seit Halsted die radikale Mastektomie, bei der Brust, Pektoralismuskel und axilläre Lymphknoten (ALND)³ entfernt wurden, die Standardbehandlung bei Brustkrebs.(11) Auch aus heutiger Sicht bringt die ALND sowohl diagnostische als auch therapeutische Vorteile mit sich. So wird der Nodalstatus, obwohl immer mehr durch die Tumorbilogie ersetzt, als ehemals wichtigster prognostischer Marker weiterhin in die adjuvante Therapieplanung miteinbezogen.(21) Therapeutisch ergab sich eine bessere regionale Kontrolle, was sowohl zu einem gesteigerten Gesamtüberleben als auch Rezidiv-freien Überleben führte.(22)

Dennoch wurde die Axilladisektion kontrovers diskutiert: Kim et al. zeigten, dass nur etwa die Hälfte der Patientinnen mit positiven Sentinelknoten auch weitere axilläre Metastasen aufweisen.(23) Zudem zeigte sich im direkten Vergleich von ALND und SLND eine erhöhte Morbidität bei mit ALND behandelten Patienten. Die häufigsten Ereignisse waren dabei Wundinfektionen, Schmerzen, axilläre Serome, Parästhesien, Lymphödeme des Armes und eine eingeschränkte Schulterbeweglichkeit.(24–27)

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde die Axilladisektion bei frühem Brustkrebs in einigen Studien weitergehend mit alternativen Behandlungsmethoden verglichen, beispielsweise mit der Sentineldissektion (28, 29), axillärer Radiotherapie (30) oder keiner Intervention in der Achsel (31–33). In diesen Studien zeigten sich jeweils vergleichbare Daten bezüglich des Outcome in den zu vergleichenden Gruppen, weshalb die standardmäßige Durchführung einer ALND bei frühem Brustkrebs zunehmend an Bedeutung verlor.

³ ALND bedeutet Axillary Lymph Node Dissection, also die Entfernung des Sentinelknotens und weiterer Achsellymphknoten (Axilladisektion).

Seit der Einführung der Sentinelknotendisektion durch Giuliano 1994 (34) bei klinisch negativer Axilla wurde die ALND nur noch bei klinisch auffälligen Lymphknotenmetastasen oder positiver Sentinelbiopsie durchgeführt.(35, 36) Seitdem sinkt die Anzahl der durchgeführten Axilladisektionen sowohl in der prä-Z0011-Ära (37) als auch in der post-Z0011-Ära (38–41) zugunsten steigender Zahlen alleiniger SLNDs kontinuierlich (s. Abb. 3).

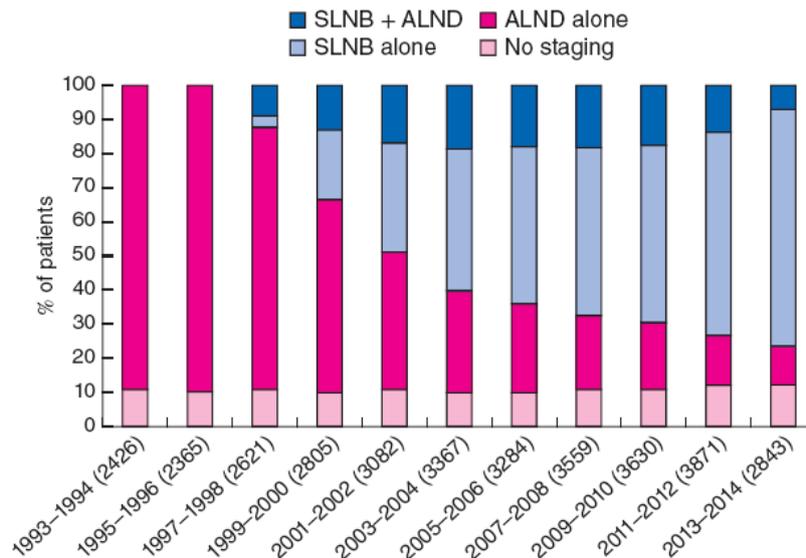


Abbildung 3: Zeitliche Entwicklung der Verfahren SLND und ALND

Heute sollte bei klinisch palpablen oder sonographisch auffälligen Lymphknotenmetastasen eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden, bei klinisch unauffälliger Axilla wird eine Sentinelbiopsie durchgeführt.(42) Fiel diese positiv aus, wurde bis vor kurzem (s.u.) eine weitere operative Therapie der Axilla eingeleitet: Im Falle von Makrometastasen sollte eine ALND, d.h. die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus Level I und II⁴, durchgeführt werden.(8) Auch dieses Konzept wurde inzwischen revidiert.

Während die AMAROS-Studie die axilläre Radiotherapie als Ersatz für die Axilladisektion (ALND) bei frühen Brustkrebsstadien untersuchte (9), erprobte

⁴ Die axillären Lymphknoten werden nach ihrer Lage in der Axilla von kaudal nach kranial in 3 verschiedene Level eingeteilt.(43)

die Z0011-Studie die ALND im Vergleich zu einem kompletten Verzicht auf weitere Interventionen in der Achsel. Letzteres verringerte nicht nur die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie dessen Kosten, sondern erhöhte auch maßgeblich die Quality of Life der Patientinnen.(10) Entsprechend folgte 2017 die Empfehlung, bei frühen Brustkrebsstadien und 1-2 positiven Sentinellymphknoten auf eine Axilladisektion zu verzichten.(44, 45)

Die Z0011-Studie stellte damit zwar die Überlegenheit des Verzichtes auf eine Axilladisektion bei Patientinnen mit frühen Tumoren (T1-2, palpatorisch N0 mit 1-2 positiven Sentinellymphknoten) dar, verzichtete jedoch auf eine Subgruppenanalyse besonders aggressiver Tumoren. Da jedoch immer mehr Tumoren in einem frühen Stadium entdeckt wurden, stieg auch für diese Subgruppen die Relevanz einer konkreten Handlungsempfehlung. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, innerhalb des untersuchten Patientinnenkollektives das durch verschiedene Prognosefaktoren begründete Risiko für das Eintreten von Endpunkten (Fernmetastasen, Lokalrezidive, Axillarezidive und den Tod) abzuschätzen und somit die Anwendbarkeit der Ergebnisse der Z0011-Studie auch in Subgruppen besonders schlechter Prognose zu überprüfen.

1.3. Prognostische/Prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

Um den Einfluss verschiedener prognostischer und prädiktiver Faktoren von Mammakarzinomen auf deren Outcome ermitteln zu können, sollen zunächst die einzelnen Faktoren genauer erläutert werden.

1.3.1. Tumorgroße und Lymphknotenstatus (T- und N-Stadium)

Die T- und N-Kategorien wurden traditionell als zwei der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Outcome angesehen (die N-Kategorie dabei an erster Stelle), sowohl im Bezug auf Rezidive/Metastasen als auch für das Überleben.

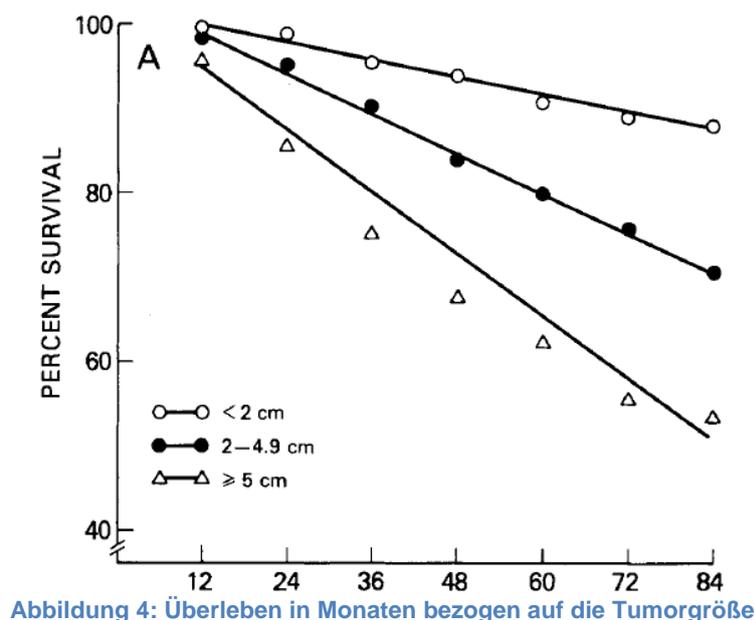


Abb. 4 beschreibt, wie mit steigender Tumorgroße die Überlebensraten absinken. Die 5-Jahres-Überlebensraten beispielsweise liegen bei Tumorgroße <2cm bei 91,3%, in der 2-5cm - Gruppe bei 79,8% und bei Tumoren >5cm bereits nur noch bei 62,7%.(46)

In dieser Arbeit werden Tumoren T1 (≤ 2 cm) bis T2 (> 2 cm, ≤ 5 cm) untersucht, hier annähernd durch die oberen beiden Graphen dargestellt. Analog sind mit wachsender Tumorgroße auch steigende Rezidivraten zu verzeichnen.(47-49)

Zudem korreliert die Größe eines Tumors positiv mit der Anzahl der involvierten Lymphknoten.(47, 48, 50)

Im Bezug auf den Lymphknotenstatus gilt: Je mehr Nodi befallen sind, desto schlechter ist die Prognose. Mit steigender Anzahl an Tumor-positiven Lymphknoten erhöhen sich die Rezidivraten, gleichsam sinkt das Überleben.(46–51) Stankov et al. identifizieren in diesem Sinne einen positiven Nodalstatus als wichtigen Prognosefaktor für frühe (bis 2 Jahre) Rezidive und Metastasen (OR = 3,47).(47–51)

1.3.2. Grading

Die histopathologische Beurteilung des Tumors bzgl. Drüsenbildung, Kernmorphologie und Mitoserate erlauben eine Einteilung in drei Grade, die mit einer steigenden Malignität verbunden sind (s. Tab. 1).(52) Aktuell findet das Grading nach Elston und Ellis Anwendung.(53) Das Grading ist schon lange als wichtiger prognostischer Faktor bekannt. So beschrieben Bloom und Richardson, dass mit steigendem Grad des Tumors die Überlebensraten der Trägerinnen sinken (s. Abb. 5).(54)

Grad	Bedeutung
G1	gut differenziert/wenig maligne
G2	mäßig differenziert/mäßig maligne
G3	schlecht differenziert/hoch maligne

Tabelle 1: Grading des Mamma-CA

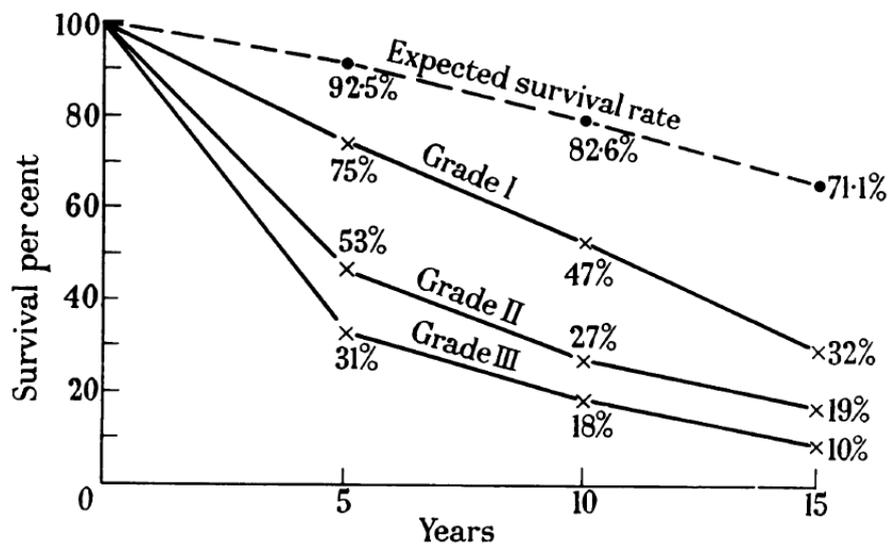


Abbildung 5: Überleben (in Jahren) im Bezug auf das Grading

Spätere Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse (55) und ergaben mit steigendem Grading auch sinkende Raten an Brustkrebs-spezifischem Überleben (56), Rezidiv-freiem Überleben und krankheitsfreiem Überleben (53).

Somit wurden nicht nur das Überleben, sondern auch die Bildung von Metastasen und Rezidiven maßgeblich durch die Differenzierung beeinflusst. Während Tumoren höheren Grades frühere Metastasen und Rezidive bedingten (57, 58), waren Tumoren niedrigeren Grades mit wenigen und späten Ereignissen assoziiert (57, 59). Fitzpatrick et al. beispielsweise gaben die durchschnittliche Zeit bis zu einem Rezidiv für G1-Tumoren mit 5,0 Jahren, für G2-Tumoren mit 3,8 Jahren und für G3-Tumoren mit 2,0 Jahren an.(58)

1.3.3. Hormonrezeptoren

Schon lange war der negative Einfluss fehlender Hormonrezeptoren auf das Überleben und das Auftreten von Rezidiven bekannt, was sich auch in neueren Untersuchungen bestätigte.(60, 61)

Unter den Östrogenrezeptoren (ER) unterscheidet man ER α , der in 50-80% der Mammakarzinome auftritt, von ER β . Die hormonelle Aktivierung von ER α fördert proliferative Mechanismen, sowohl in der normalen Brustentwicklung als auch beim duktalem Mamma-Ca.(62) Er stellt jedoch auch einen Angriffspunkt antihormoneller Therapie dar. Dessen Fehlen wird folglich mit einer schlechten

Prognose assoziiert.(60) Dahingegen besitzt ER β anti-proliferative Eigenschaften und wird u.a. von Tumor-infiltrierenden Leukozyten (TILs) exprimiert.(62) Auch von der Expression von ER β wurden prognostisch positive Effekte berichtet.(63)

Zuletzt wurde der Fokus auch auf die Erforschung des Progesteronrezeptors gelegt. Dabei war wiederholt ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Expression des Progesteronrezeptors (PR) und der Lebenserwartung der Tumorträgerin zu beobachten: So geht ein negativer PR-Status mit einer schlechteren Prognose für das Brustkrebs-spezifische Überleben, Gesamt-Überleben und krankheitsfreie Überleben einher.(64–66) Außerdem ist das Fehlen von Progesteronrezeptoren mit einem höheren Rezidiv- und Fernmetastasen-Risiko assoziiert.(67, 61) Bendrat et al. stellten das Verhältnis PR/ER in hormonrezeptorpositiven Fällen als wichtigen Faktor in der Vorhersage des Outcomes dar, wobei ein hoher Quotient als günstig angegeben wurde.(68) Diese Ergebnisse werden im Allgemeinen dem guten Ansprechen einer antihormonellen Therapie, also einer Therapie spezifisch gegen Östrogen- und Progesteronrezeptoren gerichtet, zugeschrieben.

1.3.4. HER2

Unter HER2, HER2/neu oder c-ErbB2 versteht man den Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, also einen Wachstumsfaktorrezeptor, den (oder dessen Gen) 12-32% der Mammakarzinome vermehrt exprimieren. Dies führt zu gesteigerter Mitose, Neoangiogenese, Tumorzellmigration und Invasion bei gleichzeitig inhibierter Apoptose.(52) Zudem ist eine HER2-Überexpression mit prognostisch schlechten Faktoren wie einem hohem Grading und gesteigerten Wachstumsraten assoziiert.(69)

Dadurch kommt die in der Abb. 6 dargestellte Korrelation zwischen steigendem HER2-Score, hier immunhistochemisch erfasst, und sinkender Überlebensrate zustande.

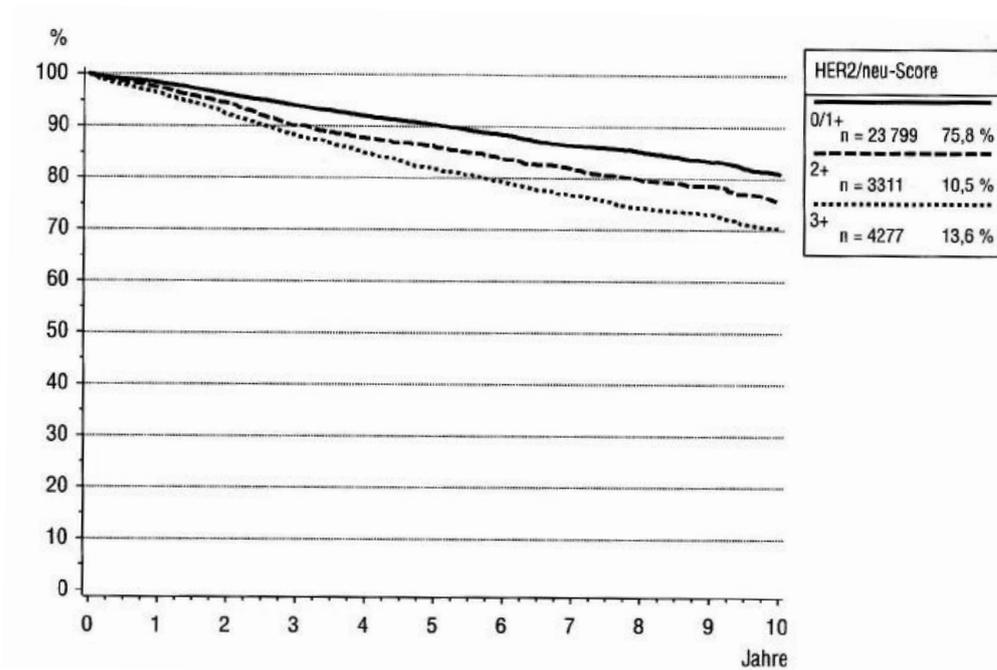


Abbildung 6: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom HER2/neu-Score

Beispielhaft erwähnt seien Werte des relativen 5-Jahres-Überlebens, das sich bei HER2-negativen (Score 0/1+)⁵ Patientinnen auf 90,4% beläuft, bei schwach HER2-Positiven (2+) auf 86,1% und bei stark HER2-Positiven (3+) auf nur noch 81,8%.(52) Nicht nur das Overall Survival, auch die Zeit bis zum ersten Rezidiv ist bei HER2-Positivität signifikant erniedrigt.(70)

Vor allem HER2+ Tumoren sind jedoch auch Angriffspunkt spezifischer Anti-HER2-Therapie, beispielsweise durch den Anti-HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab (Herceptin), was die Prognose HER2-positiver Tumoren enorm verbesserte.(69) Derzeit befinden sich viele weitere HER2-spezifische Therapien in Entwicklung. Kürzlich zur Therapie zugelassene Stoffe sind beispielsweise Pertuzumab und T-DM1. Pertuzumab, ebenfalls ein Anti-HER2-Antikörper, verhindert die Dimerisation von HER2 und HER3, was das potenteste HER2-Heterodimer darstellt.(71) Daher wird Pertuzumab derzeit in

⁵ Der Score-Wert gibt die Stärke der Ausprägung von HER2-Rezeptoren an (0 bis 3+).

Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan bevorzugt als Erstlinientherapie bei metastasiertem Brustkrebs verwendet.(72) Swain et al. randomisierten in der CLEOPATRA-Studie Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in eine DT-Gruppe (Therapie mit Docetaxel, Trastuzumab und Placebo) und eine DTP-Gruppe (Therapie mit Docetaxel, Trastuzumab und Pertuzumab). Mit einem Follow-Up von 50 Monaten stellten sie sowohl ein besseres Rezidiv-freies Überleben (HR 0,68) als auch ein höheres Overall Survival (+15,7 Monate) in der DTP-Gruppe fest. (73)

T-DM1 gehört zur Gruppe der ADC (antibody-drug conjugates) und besteht aus einem Chemotherapeutikum, das über einen Linker an Trastuzumab gebunden ist und somit gezielt in HER2+ Zellen wirken kann. Bei einem Rezidiv unter adjuvanter Trastuzumab-Therapie kann es während oder kurz nach dieser Trastuzumab-Therapie Anwendung finden.(72) In der TH3RESA-Studie beispielsweise wurde T-DM1 als Therapie bei Auftreten eines Rezidives nach mindestens zwei HER2-spezifischen Therapien empfohlen, da es das Overall Survival (22,7 vs. 15,8 Monate) im Vergleich zur Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes signifikant steigerte.(74)

1.3.5. Ki67

Ki67 ist ein nukleäres Protein, das in sich teilenden Zellen vorkommt. Es wird während des Zellzyklus in verschiedenem Ausmaß exprimiert, mit einem Maximum während der Mitose.(75) Damit ist es ein Proliferationsmarker für Zellen, der auch in gesundem Brustgewebe in geringem Maße (<3%) auftritt.(75, 76) Bemerkenswert ist, dass unter normalen Umständen fast nur ER- Zellen Ki67 enthalten und folglich ER+ Zellen kaum proliferieren. Im erkrankten Gewebe ist diese Unterscheidung jedoch aufgehoben.(77)

Eine hohe Ki67-Expression wird als Zeichen einer schlechten Prognose interpretiert, dient jedoch in seiner Funktion in der Zellproliferation als möglicher Angriffspunkt einer Chemotherapie. Außerdem wird sein Wert im Verlauf als Marker für die Effektivität einer Behandlung genutzt.(75) Die Ki67-Expression ist außerdem mit prognostisch und prädiktiv ungünstigen Faktoren wie ER-, HER2+, hohem Grading und Lymphknotenbeteiligung assoziiert.(78)

Zahlreiche Studien belegten den negativen prognostischen Effekt einer hohen Ki67-Expression. So wurden sowohl kürzere Zeiträume für das krankheitsfreie Überleben (DFS) (75, 78–85) als auch für das Gesamtüberleben (OS) (75, 78, 79, 84, 85) angegeben.

Zurrída et al. (2013) untersuchten klinisch nodal-negativen, frühen Brustkrebs, bei dem auf eine Axilladissektion verzichtet wurde. Patienten mit axillärer Radiotherapie (ART) wurden mit Patienten ohne ART verglichen. Die Studie sah den negativen Effekt einer hohen Ki67-Expression auf das DFS⁶ hauptsächlich bei den Patienten, bei denen auf eine ART verzichtet wurde. Daraus schlossen sie, dass die ART einer negativen Prognose einer Ki67-Expression bei Patienten ohne ALND entgegenwirkt. (80)

1.3.6. Tumorbologie (Histologischer Subtyp)

Ein Merkmal von Brustkrebs ist dessen histologischer Subtyp. Die häufigsten der invasiven Typen sind:

- NST ("no special type", ehemals invasiv duktales Karzinom = IDC): 40-75%
Das "NST" wird meist als Referenzkategorie zur Risikostratifizierung der weiteren Subtypen verwendet.
 - invasiv lobuläres Karzinom: 5-15%
 - medulläres Karzinom: 1-7%
 - tubuläres Karzinom: 1-2%
 - muzinöses Karzinom: 1-2%
 - papilläres Karzinom: 1-2%
 - andere, z.B. invasiv mikropapilläres Karzinom: <1%
- [modifiziert nach Bauerfeind (2015), S. 67]

Laut einer Studie von 2005 sind lobuläre und duktal/lobuläre Karzinome eher mit prognostisch negativen Faktoren wie Nodalpositivität, fortgeschrittener

⁶ DFS = Disease free survival, also krankheitsfreies Überleben

Größe und höherem Staging verbunden als NSTs, wohingegen sich muzinöse, tubuläre und medulläre Tumoren weniger fortgeschritten zeigen.(86)

Bomeisl et al. (2015) verglichen den histologischen Typ mit dem Oncotype DX Score, der eine Einschätzung des Fernmetastasenrisikos lieferte (s. 1.3.9.). Unter den Erwähnten stand das NST bezüglich des Fernmetastasenrisikos an erster Stelle, gefolgt von muzinös, invasiv lobulär, duktal/lobulär, tubulär und duktal/muzinös.(87)

Eine Studie über das Mortalitätsrisiko bezogen auf den histologischen Subtyp zeigte ein absteigendes Risiko für lobuläre (HR = 0,93), muzinöse (HR = 0,69), medulläre (HR = 0,50) und tubuläre (HR = 0,47) Tumoren im Vergleich zum NST (Patientinnen \geq 50 Jahre, Daten für jüngere Patientinnen vergleichbar).(88)

Zusammenfassend gibt es zwar Faktoren, die die einzelnen histologischen Typen in ihrem Einfluss auf das Outcome unterscheiden, jedoch kann keine abschließende Regel bzgl. des von ihnen ausgehenden Risikos gebildet werden. Hervorzuheben ist das besonders hohe Fernmetastasen- und Mortalitätsrisiko bei NSTs. Diese beiden Endpunkte standen in der vorliegenden Arbeit im Fokus der Untersuchungen.

1.3.7. Neue tumorbiologische Faktoren: Intrinsische Subtypen/Gentests

Eine neue Ebene der Klassifikation und Risikostratifizierung von Mammatumoren stellen Genanalysen dar. Anhand derer (annähernd auch durch Immunhistochemie) wurden neue Tumorsubtypen definiert, von denen man sich eine bessere Risikoeinschätzung und optimale Therapieanpassung verspricht.

Luminal: Luminale Tumoren exprimieren viele Gene ähnlich zu den luminalen Zellen der Brust, darunter für Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren. Man unterscheidet:

- **Luminal A** (50-60%): ER+ und/oder PR+, HER2-, Ki67 <14%
Luminal A Tumoren haben eine gute Prognose.
- **Luminal B** (15-20%): ER+, HER2-, Ki67 >14% oder ER+, HER2+
Durch die höhere Expression von Proliferations- oder Wachstumsrezeptorgenen haben Luminal B-Tumoren eine schlechtere Prognose als Luminal A.
- **HER2+** (15-20%): Die hohe Expression des HER2-Protoonkogenes verbunden mit negativen Hormonrezeptoren bedingt eine stärkere Aggressivität der HER2+ Tumoren.
- **Basal-like** (8-37%): Der immunhistochemisch bestimmte Basal-like-Typ entspricht größtenteils dem durch Genexpressionsanalysen definierten Triple-negativen Karzinom, d. h. ER-, PR-, HER2-. Er gilt ebenfalls als aggressiv.(52, 89)

Der Luminal A-Subtyp hat bzgl. des Überlebens die beste Prognose, gefolgt von Luminal B, Triple-Negativ und HER2+.(56, 90) Außerdem zeigen die Nicht-Luminal A-Tumoren ein aggressiveres Rezidiv- und Metastasenverhalten als Luminal A Tumoren.(91, 92)

1.3.8. Alter/Menopause

Wie aus Abb. 7 ersichtlich ist, steigt das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, mit dem Alter.

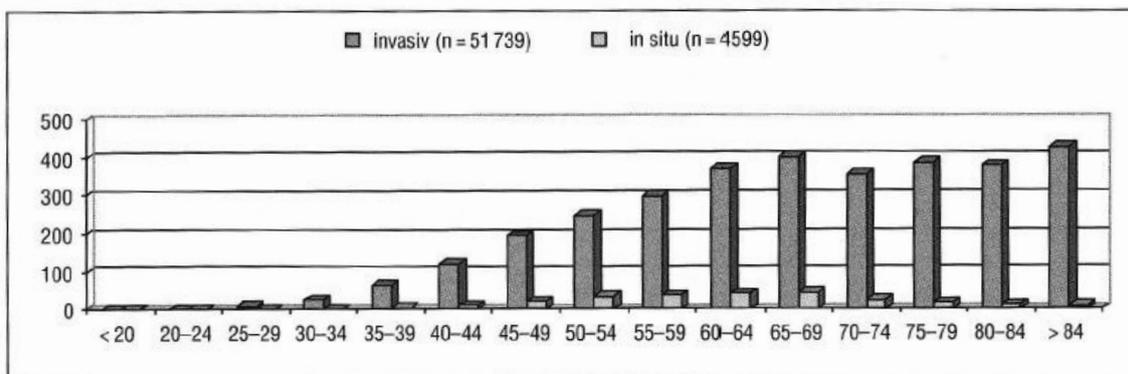


Abbildung 7: Altersspezifische Inzidenzen vom Mammakarzinom

So tritt Brustkrebs zwar seltener in jungem Alter auf, präsentiert sich dann aber oft sowohl in fortgeschritteneren Stadien als auch mit einem aggressiveren biologischen Verhalten als bei Patientinnen mit hohem Diagnosealter. Das durchschnittlich höhere Stadium junger Patientinnen bei Diagnosestellung ist unter anderem durch meist erst im Alter von 40 bis 50 Jahren beginnende Screeningprogramme zu erklären.(93)

Die aggressive Biologie äußert sich mitunter in der häufigeren Ausbildung von prognostisch ungünstigen molekularen Subtypen, namentlich HER2+ und Triple-negativ⁷ (94–99) und seltener Hormonrezeptor-positiven Tumoren (100, 97). McGuire et al. beschreiben beispielsweise die höchste Inzidenzrate bis zum 60. Lebensjahr bei Triple-negativen Tumoren, danach einen Shift zu dem prognostisch günstigen Luminal A-Typ (s. Kap. 1.3.8).(93) Zudem besitzen prämenopausale Patientinnen durchschnittlich höhere Werte des Proliferationsmarkers Ki67.(101) Ein weiterer wichtiger Faktor ist eine für junge Patientinnen erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine genetische Disposition bei Auftreten eines Mammakarzinomes, beispielsweise BRCA1 oder BRCA2.(98, 93) All dies führt zusammenfassend bei Tumoren in jungem Alter zu einem

⁷ dreifach negativ, also ER-/PR-/HER2-

hohen Risiko eines lokalen oder systemischen Rezidives sowie einer erhöhten Sterblichkeit.(93, 97–99, 102)

Im Umkehrschluss bilden die älteren, postmenopausalen Patientinnen ein Kollektiv mit Karzinomen besserer Prognose aufgrund von niedrigeren Stadien und einer günstigeren Prognose, damit verbunden niedrigeren Rezidiv- und Mortalitätsraten, im Vergleich zu jungen Patientinnen. Dies legt nahe, gerade in dieser Gruppe eine weniger radikale operative axilläre Therapie anzustreben. Martelli et al. zeigen in diesem Sinne, dass klinisch nodal-negative Patientinnen höheren Alters (≥ 70 Jahre) keinen Überlebensvorteil durch eine ALND haben und damit in dieser Gruppe darauf verzichtet werden kann.(103)

1.3.9. Genexpressionsanalysen/Multi-Gen-Assays

All diese prognostischen und prädiktiven Faktoren weisen unterschiedliche Gewichtungen und Skalen auf und sind dabei größtenteils voneinander abhängig. Die Entscheidung über die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidives und somit für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie wird bisher in Zusammenschau dieser Faktoren getroffen. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives kann jedoch nur bedingt eine prädiktive Aussage über den Nutzen einer Chemotherapie treffen. Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, wurden multivariate Modelle entwickelt, die mittels Genexpressionsanalysen die Proliferationsrate eines malignen Tumors und damit dessen Ansprechen auf Chemotherapeutika bestimmen.(104)

Im Moment befinden sich verschiedene Genexpressionsanalysen (wie z.B. Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict) in Gebrauch, die als Prognoseinstrumente für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben sowie das Therapieansprechen dienen (s. Tab. 2). Die verschiedenen Assays unterscheiden sich hauptsächlich in der Zusammensetzung der untersuchten Gene. Da jedoch überwiegend Gene im Kontext von Zellproliferation, Tumorinvasion, Östrogen- und HER2-Rezeptoren untersucht werden, besitzen sie ähnliche prognostische Aussagekraft.(52, 89)

Tabelle 2 zeigt eine Auswahl der klinisch validierten und deshalb von der AGO empfohlenen Multi-Gen-Assays. Sie sollen zur Abschätzung der Prognose "nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen".(105) Da durch Genanalysen u.a. die sehr aussagekräftigen prognostischen Faktoren Tumorgöße und Nodalstatus nicht repräsentiert werden, sollten diese Multi-Gen-Assays nicht absolut, sondern komplementär zu diesen Faktoren betrachtet werden, zumal die verschiedenen Assays oft untereinander nicht übereinstimmende Ergebnisse liefern.(104, 105)

	MammaPrint®	Oncotype DX®	Endopredict®	Prosigna® (PAM 50)
Anbieter	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoString
Empfohlen für	N+/-, <70 Jahre	N+/-, HR+, HER2-	N+/-, HR+, HER2-	N+/-, HR+, HER2-
Art des Assays	70-Gen Assay	21-Gen Assay	11-Gen Assay	50-Gen Assay
Prädiktive Aussagekraft bzgl. adjuvanter Chemotherapie	-	✓	?	?
Prognostische Aussagekraft nach 5 Jahren (späte Rezidive)	?	✓	✓	✓

Tabelle 2: Von der AGO empfohlene Multi-Gen-Assays (Auswahl, 2020)

Am 20. Juni 2019 fällte der Gemeinsame Bundesausschuss die Entscheidung, künftig den OncotypeDX zu einer Regelleistung der Gesetzlichen Krankenkassen zu machen. (106) Der Test gibt das Rezidivrisiko anhand eines Wertes von 0-100 (Recurrence Score) an. Voraussetzung ist, dass es sich um ein primäres Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives, nodalnegatives und nicht metastasiertes Mammakarzinom handelt, bei dem die bisher zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie herangezogenen Faktoren alleine keinen eindeutigen Weg vorzeichnen. (106) Grundlage hierfür waren unter anderem die Ergebnisse der TAILORx-Studie (DFS, OS; Follow-Up 9 Jahre). Sie definierte unter o.g. Einschlusskriterien konkrete Handlungsanweisungen in Abhängigkeit des Recurrence Score und des Alters der Patientin. Je höher der Recurrence Score, also das Rezidivrisiko, desto wahrscheinlicher profitiert eine Patientin von einer adjuvanten Chemotherapie und vice versa. (107) Erste Studien mit nodalpositiven Patientinnen wie die PlanB-Studie deuten an, dass man bei niedrigem Recurrence Score auch hier auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten kann. (108) Konkrete Handlungsempfehlungen ließen sich hieraus jedoch noch nicht ableiten.

1.4. Therapiestandards

Zunächst ein Überblick über für diese Arbeit relevante aktuelle Standards der Brustkrebstherapie. Aus operativer Sicht wird grundsätzlich versucht, den Tumor im Gesunden (R0⁸) zu reseziieren. Falls möglich, wird eine sog. Brust-erhaltende Therapie (BET) angestrebt. Ist eine alleinige Entfernung des Tumors nicht möglich (zum Beispiel bei Kontraindikation zur Nachbestrahlung oder auf Wunsch) wird eine ME (Mastektomie) bzw. MRM (Modifiziert radikale Mastektomie), also Entfernung der Brust, meist in Verbindung mit Rekonstruktionsverfahren, durchgeführt. (44) Im Einzugsgebiet des Tumorregisters München wurden bisher etwa 76% der Patientinnen mit einer BET behandelt, 20-30% erhielten eine Mastektomie.(52)

Unabhängig von der chirurgischen Intervention in der Brust wird bei klinisch unauffälliger Axilla außerdem eine Sentinelknotenentfernung durchgeführt, sowohl zur histologischen Tumorklassifikation (N-Stadium) als auch zur Prognoseabschätzung mit anschließender Therapieplanung. Sentinellymphknoten sind die ersten sich im Lymphabflussgebiet des Tumors befindenden Lymphknoten, detektiert über einen radioaktiven Tracer oder alternativ durch Lymphazurin oder Patentblau. Falls keine karzinomatösen Zellen darin entdeckt werden, verzichtet man auf eine komplette Axilladissektion. Ansonsten wurden bis vor kurzem mindestens 10 Lymphknoten aus Level I und II reseziert.(52) Die S3-Leitlinie zum Mammakarzinom schränkt die Indikation zur ALND seit 2017 wie folgt ein:

Bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangenziale Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladissektion verzichtet werden. (44)

Bei palpatorisch oder sonographisch auffälliger Axilla sollte eine Stanzbiopsie zur weiteren Therapieplanung durchgeführt und analog verfahren werden.(42)

⁸ keine Tumorzellen am Resektionsrand.

Sowohl nach BET als auch nach Mastektomie kann eine Bestrahlung eingesetzt werden. Nach einer BET wird routinemäßig die Restbrust mit angrenzender Thoraxwand bestrahlt, mit zusätzlicher Boost-Bestrahlung des Tumorbettes. Auch nach Mastektomie kann eine Brustwandbestrahlung folgen, um das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs zu senken. Bei Befall der Axilla und gleichzeitigem Verzicht auf eine ALND oder bei einem axillären Resttumor wird auch der regionale Lymphabfluss bestrahlt.(8)

Um die Rezidivrate und die Mortalität zu senken, werden außerdem Chemotherapie, endokrine Therapie und Anti-HER2-Antikörpertherapie in Kombination oder Sequenz vor oder nach der OP eingesetzt. Dabei wirkt die endokrine Therapie speziell auf ER+ und/oder PR+ Tumoren, die Antikörpertherapie wird bei HER2-Überexpression eingesetzt.(8)

1.5. Forschung im Bereich Radiotherapie & AMAROS-Studie

Durch bessere Untersuchungsmethoden und Vorsorgeprogramme wird Brustkrebs in immer früheren Stadien entdeckt.(109, 110) Veronesi et al. zeigten, dass in frühen Formen von Mammakarzinomen trotz geschätzten ~20% Patientinnen mit axillären Metastasen diese sich oft nicht klinisch manifestieren.(33) Folglich muss eine Überbehandlung von frühem Brustkrebs durch eine Axilladisektion aufgrund der damit verbundenen Morbiditäten unbedingt vermieden werden.(24–27) In diesem Zusammenhang ergab sich die Frage, ob eine axilläre Radiotherapie in solch frühen Krebsformen die Axilladisektion ablösen kann.

Mehrere kleine Studien zeigten bereits früh, dass die Radiotherapie bei frühen Karzinomen eine Alternative zur ALND ist.(31, 111, 112) 2014 stellte dann die AMAROS-Studie einen Meilenstein in der Erforschung der axillären Radiotherapie bei Mammakarzinomen dar. Sie randomisierte Patientinnen mit T1-2 Tumoren ohne palpable Lymphadenopathie in zwei annähernd gleich große Kollektive, die mit ALND bzw. Bestrahlung der Achsel behandelt wurden. Der primäre Endpunkt, die 5-Jahres-Rezidivrate in der Achsel, war wegen der unerwartet geringen Rate an Rezidiven unterpower (ALND vs RT: 0,43% vs 1,19%). Unter den sekundären Endpunkten zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied in der Rate der Lymphödeme. So war letztere zu jedem gemessenen Zeitpunkt signifikant höher in der ALND-Gruppe, nach 5 Jahren sogar mehr als doppelt so hoch (23% vs 11%). Die anderen Endpunkte

- krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren (86,9% vs 82,7%),
- Gesamtüberleben nach 5 Jahren (93,3% vs 92,5%),
- Schulterbeweglichkeit und
- Quality of Life

zeigten keinen signifikanten Unterschied.(9)

Diese Ergebnisse warfen die Diskussion auf, ob in Patientinnen T1-2, palpatorisch N0 mit positiven Sentinellymphknoten die ALND durch eine axilläre Radiotherapie ersetzt werden kann mit dem Ziel, die Morbiditäten einer ALND zu umgehen.

1.6. ACOSOG Z0011-Studie

Die Z0011-Studie von 2011 stellte einen weiteren großen Schritt in Richtung Reduktion der Invasivität und Belastung einer Brustkrebsbehandlung dar. Sie untersuchte, ob es entgegen den damals geltenden Leitlinien Fälle von Mamma-Tumoren mit positiven Sentinelknoten gab, die keiner weiteren Therapie der Achsel bedürfen. Giuliano et al. randomisierten dazu 891 Patientinnen mit T1-2 Tumoren ohne palpable Lymphadenopathie und durch Operation entfernten Sentinellymphknoten, davon 1-2 positiv, sowie Brusterhaltender Therapie, tangentialer Bestrahlung der Brust und adjuvanter systemischer Therapie in zwei Kollektive. Davon unterzog sich das eine einer Axilladissektion (445 Patienten) und das andere keiner weiteren axillären Intervention (446 Patienten). Als primäre Endpunkte dienten das Gesamtüberleben sowie das Auftreten operativer Morbidität, der sekundäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben.

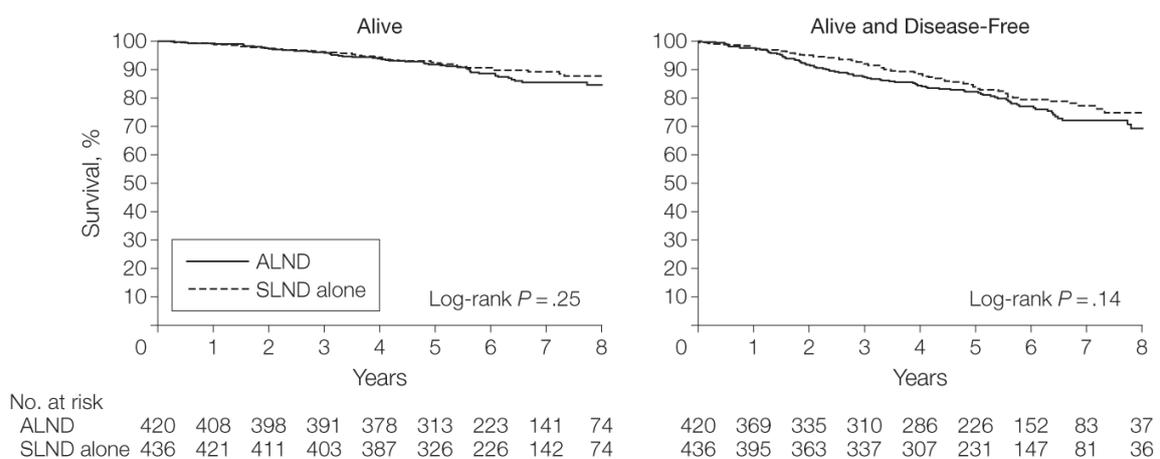


Abbildung 8: Vergleich der ALND- und der reinen SLND-Gruppe im Hinblick auf Overall Survival und Disease-free Survival

Wie bereits bei der AMAROS-Studie, wurden weder im Gesamtüberleben (SLND vs ALND: 92,5% vs 91,8% mit einer HR von 0,79), noch im krankheitsfreien Überleben nach 5 Jahren (83,9% vs 82,2% mit einer HR von 0,82), noch im Auftreten axillärer Rezidive (3,1% vs 1,6%) signifikante Unterschiede offenbar (s. Abb. 8 und 9). Lediglich die operative Morbidität (Wundinfektion, Serome, Parästhesien) war mit 70% in der ALND-Gruppe

signifikant höher als bei Behandlung mit SLND (25%). Ebenso zeigte sich im Kollektiv mit Axilladisektion ein erhöhtes Auftreten von Lymphödemen.(10)

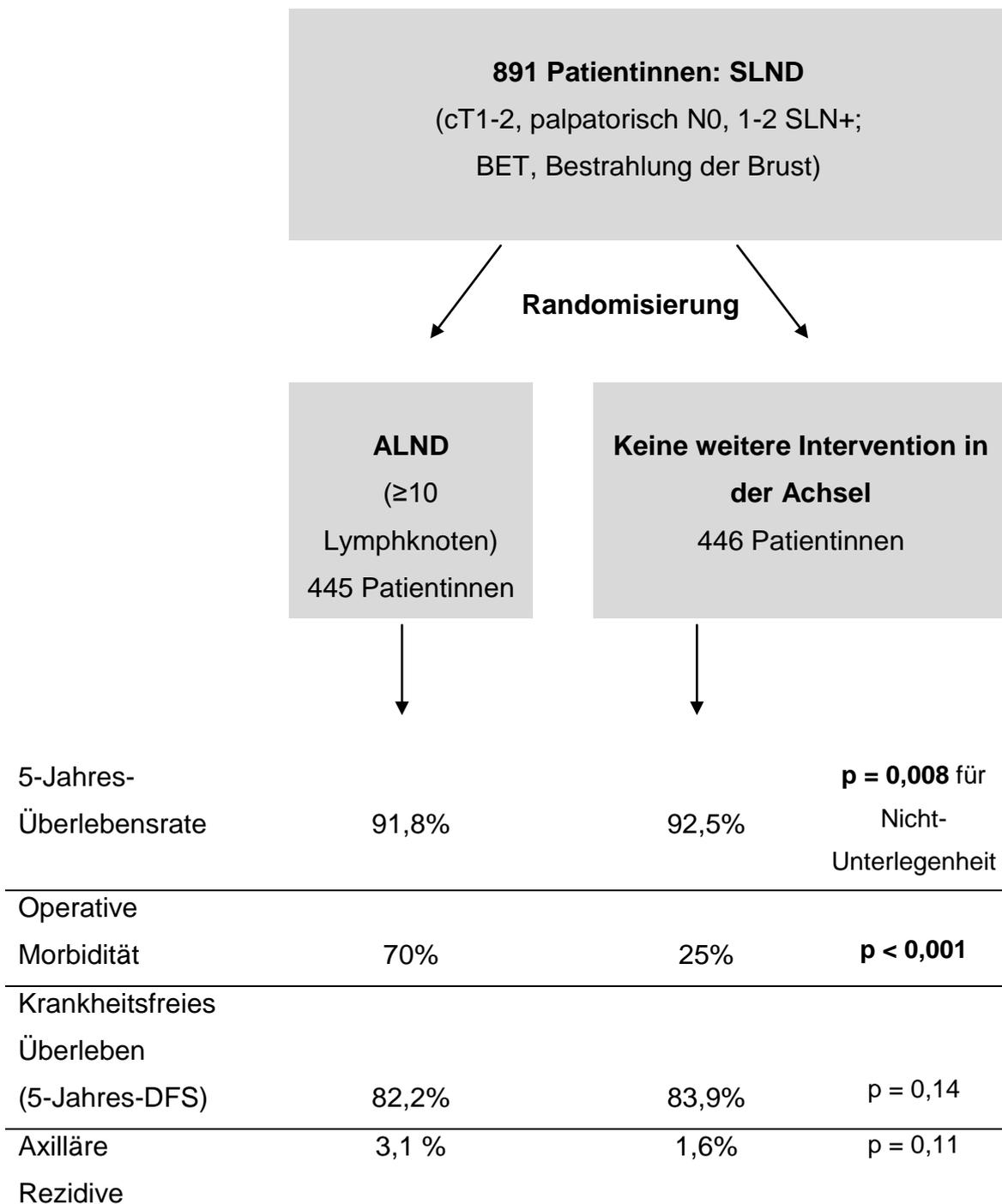


Abbildung 9: Vorgehen und Ergebnisse der Z0011-Studie

Diese Ergebnisse erstaunten umso mehr, als dass im Arm mit ALND noch bei 27,3% der Patienten weitere Lymphknotenmetastasen gefunden wurden.(10)

Folglich mussten auch ähnlich viele Patienten, die nur einer SLND unterzogen wurden, weitere Lymphknotenmetastasen aufweisen, die nicht entfernt wurden. Dies legt nahe, dass das Auftreten von Lymphknotenmetastasen im untersuchten Kollektiv keinen Einfluss auf das Auftreten von Metastasen und das Gesamtüberleben hat.

Die 2016 veröffentlichten 10-Jahres-Ergebnisse unterstützen die bisherigen Ergebnisse: weder im Auftreten lokoregionärer Rezidive, noch im krankheitsfreien Überleben (80,3% vs. 78,3%) oder Gesamtüberleben (86,3% vs. 83,6%) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Therapie-Armen.(113) Folglich könnte in der Theorie bei Patientinnen, die die genannten Einschlusskriterien erfüllen, selbst bei 1-2 positiven Sentinelknoten auf eine Axilladisektion verzichtet werden.

In der Literatur finden sich dafür verschiedene Erklärungsansätze. Eine Hypothese, die bereits erwähnt wurde, postuliert, dass bei frühem Brustkrebs Metastasen sich oft nie klinisch präsentieren werden.(33) Desweiteren wird argumentiert, dass die Bestrahlung der Brust, die ein Einschlusskriterium der Z0011-Studie darstellt, ebenso einen Einfluss auf die Achsel ausübt. So beschreiben Reznik et al., dass bei Standardbestrahlung der Brust die Lymphknoten von Level I 66%, Level II 44% und Level III 31% der vorgeschriebenen Strahlendosis erhalten.(114) Eine weitere Hypothese stützt sich auf den Einfluss der systemischen Therapie auf die Achsel, die bei positiver Sentineldissektion verabreicht wird.(115)

Dies sind jedoch alles nur Versuche, die Ergebnisse der Z0011-Studie zu erklären. Obwohl der Sachverhalt noch nicht zufriedenstellend analysiert werden konnte, verzichtete die Z0011-Studie auf eine genauere Untersuchung der Tumorbiologie der in Wirklichkeit sehr heterogenen Gruppe an Mammatumoren. Daher stellte sich die Frage, ob die Z0011-Ergebnisse universal auf alle den Einschlusskriterien entsprechenden Mammatumoren angewendet werden konnten, oder ob es etwa Subgruppen gab, die doch eine Axilladisektion benötigten.

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendbarkeit der Ergebnisse der Z0011-Studie auf verschiedene Tumor- und Patientencharakteristika in frühen Formen von Brustkrebs zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass Mammakarzinome derzeit die häufigsten Tumoren der Frau darstellen und aufgrund von Vorsorgeuntersuchungen und verbesserter Diagnostik vor allem frühe Formen des Mamma-CAs erkannt werden. Die Z0011-Studie kam der steigenden Nachfrage nach möglichst geringer Invasivität der Behandlung einerseits damit entgegen, dass sie die Notwendigkeit der operativen Therapie der Achsel bei frühem Brustkrebs limitierte. Andererseits war nicht sicher, ob jene Ergebnisse vorbehaltlos auf alle - vor allem aggressive - Subtypen von Tumoren (innerhalb der Einschlusskriterien) mit prognostisch und prädiktiv negativen Tumor- und Patientencharakteristika angewendet werden konnten.

Deshalb sollte langfristig geklärt werden, ob Mammakarzinome innerhalb der Z0011-Kriterien mit besonders negativen Tumor- und Patientencharakteristika weiterhin ohne eine ALND behandelt werden sollten, oder ob bei diesen Tumoren nicht doch eine Axilladisektion vonnöten war. Um dies zu erreichen, wurde eine retrospektive Untersuchung eines Kollektives von 88 Patientinnen, die unter Z0011-Kriterien wahlweise mit ALND oder lediglich SLND behandelt wurden, im Hinblick auf verschiedene Tumor- und Patientencharakteristika durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen war es, innerhalb des untersuchten Kollektives einen möglichen Zusammenhang zwischen Tumorgroße, Nodalstadium, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2neu-Status, Ki67-Status und Histologischem Subtyp auf der einen Seite und Rezidivrate/Survival auf der anderen Seite aufzudecken und somit mögliche Subgruppen zu identifizieren, auf die sich die Handlungsempfehlungen der Z0011-Studie nicht vorbehaltlos anwenden ließen.

Um die Relevanz eines Vergleiches zwischen SLND und ALND einzuschätzen, wurde außerdem ein Fragebogen verschickt, der die subjektive Morbidität und Komplikationen der beiden Verfahren vergleichen sollte (s. Anhang).

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientinnenkollektiv

Insgesamt unterzogen sich am Klinikum Traunstein vom 01.01.2006 bis zum 01.04.2016 1181 Patientinnen der operativen Therapie eines Mammakarzinoms. Von diesen konnten nach Anwendung der Einschlusskriterien schließlich 88 Patientinnen (Durchschnittsalter 63 Jahre) in die Analysen aufgenommen werden.

Da sich die vorliegende Arbeit an der Z0011-Studie orientiert, hielten sich die Ein- und Ausschlusskriterien größtenteils an diese. Genauer wurden alle Patientinnen, auf die die folgenden Kriterien zutrafen, in die Untersuchungen eingeschlossen:

- klinische/pathologische Tumorgröße bis maximal 5cm (c/pT1-2)
- keine palpable Lymphadenopathie
- keine Fernmetastasen (M0)
- keine neoadjuvante Therapie
- 1-2 positive Sentinellymphknoten nach intraoperativer Schnellschnittuntersuchung.

Außerdem unterzogen sich alle einer Brusterhaltenden Therapie, tangentialer Bestrahlung der Brust und einer leitliniengerechten systemischen Nachbehandlung.

Abweichungen von den Einschlusskriterien der Z0011-Studie ergaben sich wie folgt: In die Z0011-Studie wurden Patientinnen mit klinischer Tumorgröße bis 5cm eingeschlossen (cT1-2), in die aktuellen Untersuchungen sowohl klinische als auch pathologische Tumorgrößen bis 5cm (cT1-2/pT1-2). Dies war in Ermangelung an dokumentierten klinischen Tumorstadien aufgrund der retrospektiven Untersuchungstechnik nötig. Da aber alle Patientinnen gemäß der Z0011-Studie behandelt wurden, mussten diese zunächst auch klinisch eine Tumorgröße von bis zu 5cm aufgewiesen haben.

Karzinomata in situ (DCIS/LCIS) sind klinisch meist nicht tastbar und begründen in der Regel keine Axilladisektion. (44) Daher wurden sie von den Untersuchungen ausgeschlossen.

Abb. 10 erläutert in Zahlen den Auswahlprozess der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patientinnen.

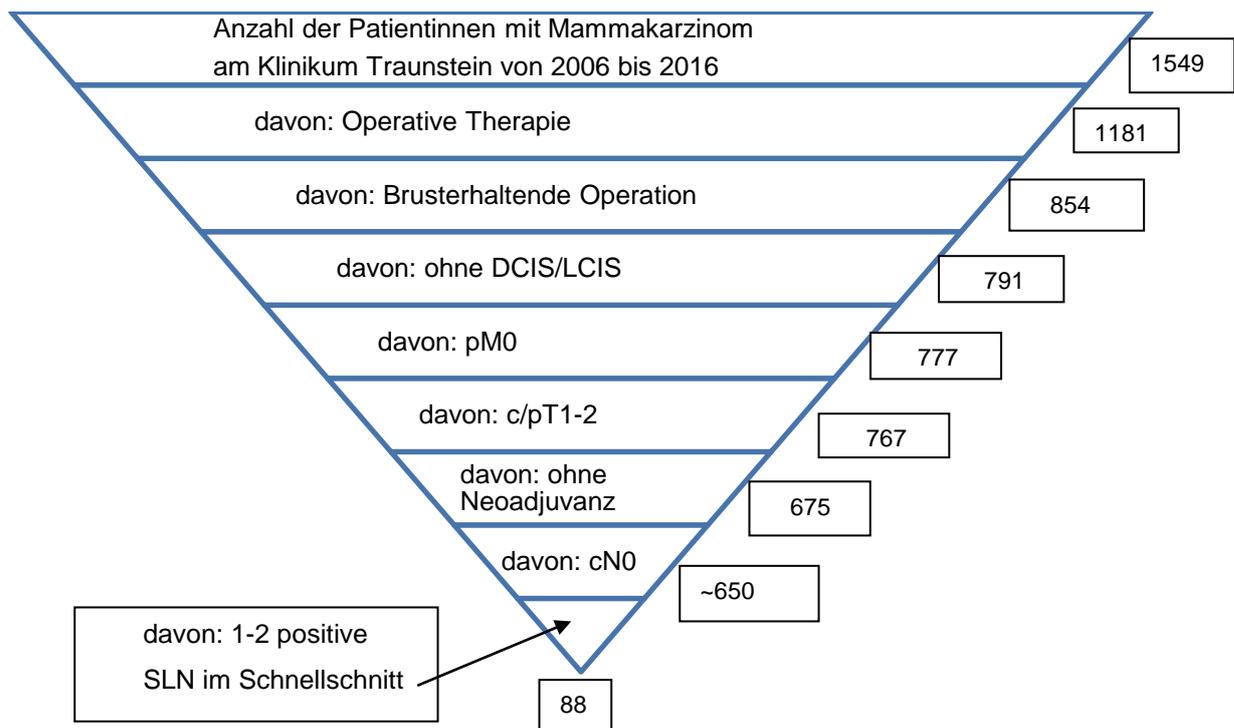


Abbildung 10: Auswahl des Patientinnenkollektives des Klinikums Traunstein 2006-2016

Alle Patientinnen entsprachen vor der operativen Versorgung den präoperativ zu erhebenden Kriterien der Z0011-Studie (cT1-2, palpatorisch N0, M0), sollten eine BET erhalten und waren nicht mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt worden. Sie waren vor der BET eingehend über die Möglichkeiten einer reinen SLND oder aber einer kompletten ALND, falls sich intraoperativ ein bis zwei befallene Lymphknoten zeigen würden, aufgeklärt worden. Zusammen mit dem aufklärenden Arzt war das weitere Procedere beim Eintreten dieses Falles festgelegt worden. Intraoperativ erhielt jede Patientin zunächst eine Sentinelknotendisektion mit Schnellschnittuntersuchung. Bei nicht mehr als zwei befallenen Lymphknoten erfolgte, wie vorab festgelegt, entweder eine komplette ALND (57 Patientinnen) oder keine weitere Lymphknotenentfernung (31 Patientinnen).

3.2. Methoden und Fragebogen

Es handelte sich um eine retrospektive Auswertung bereits im Rahmen der Brustkrebsbehandlung erhobener Daten. Diese lagen pseudonymisiert vor und wurden sowohl aus der klinikinternen Datenbank als auch aus den Datenbanken des Tumorregisters München (TRM) abgerufen.

Aus Arztbriefen, der internen Datenbank des Klinikums Traunstein und Daten des TRM wurden sowohl tumorspezifische Daten extrahiert, nämlich:

- Anzahl untersuchter Lymphknoten
- Anzahl positiver Lymphknoten
- Anzahl untersuchter Sentinelknoten
- Anzahl positiver Sentinelknoten
- Ki67-Expression
- Histologischer Subtyp
- T-Stadium
- N-Stadium
- Grading
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- Her2neu
- Intrinsischer Subtyp

als auch Patientinnen-spezifische Daten, nämlich:

- Geburts-, Diagnose- und Operationsdatum
- Menopausenstatus
- letztes bekanntes Überlebensdatum
- Lokalrezidiv-, Axillarezidiv- und Fernmetastasenstatus und ggf. das entsprechende Datum.

Aus den vorhandenen Daten wurde das Diagnosealter als Differenz zwischen Diagnosedatum und Geburtsdatum [$\text{Diagn_Alter} = \text{Diagn_Dat} - \text{Geb_Dat}$] berechnet und in drei Kategorien [Diagn_Alter_Kat] eingeteilt.

- Kategorie 1: 0 bis ausschließlich 40 Jahre
- Kategorie 2: 40 bis ausschließlich 50 Jahre
- Kategorie 3: 50+ Jahre

Außerdem wurden zur Vereinfachung folgende Kategorien gebildet:

- Ki67: 1 [$\leq 15\%$], 2 [$>15\%$]
- ER/PR: 0 = negativ [0], 1 = positiv [1-12]
- Her2: 1 = negativ [0], 2 = positiv [1-3]

Als Endpunkte dienten in der vorliegenden Arbeit das (erstmalige) Auftreten von

- Axillarezidiv
- Lokalrezidiv
- Fernmetastasen und
- Tod.

Die Überlebenszeit wurde als Differenz aus Survival-Datum und Diagnosedatum definiert [$\text{Überleb_Dauer} = \text{Surv_Dat} - \text{Diagn_Dat}$], analog die Dauer bis zum Auftreten eines Axillarezidives [$\text{AR_Dauer} = \text{Axilla_Rez} - \text{Diagn_Dat}$], Lokalrezidives [$\text{LR_Dauer} = \text{LokalRez} - \text{Diagn_Dat}$] und einer Fernmetastase [$\text{FM_Dauer} = \text{Fernmet} - \text{Diagn_Dat}$].

Die letzten Überlebens- bzw. rezidivfreien Daten wurden aus den genannten Datenbanken übernommen. Zudem wurde jeder (noch lebenden) Patientin ein Fragebogen per Post zugeschickt, in dem die Morbidität kurz nach der Operation sowie im aktuellen Verlauf erfragt wurde (s. Anhang). Ziel war es, die Auswirkungen einer SLND und ALND im Vergleich anhand des eigenen

Patientenkollektives zu erfragen. 76 Patientinnen erhielten einen Brief, es lag eine Rücklaufquote von durchschnittlich 43,4%, etwa gleichmäßig auf die zu vergleichenden Patientinnenkollektive verteilt (ALND: 43,8% vs SLND: 42,9%), vor. Bei Rückerhalt eines Fragebogens und gleichzeitigem Nicht-Vorliegen von Follow-Up-Daten aus 2016 wurde das Datum der Unterschrift der Einverständniserklärung jeweils als letztes Follow-Up-Datum angesehen.

Jeder Patientin wurde zur Sicherung der Pseudonymität eine Nummer der Masterliste zugeordnet, die auch auf den Fragebögen vermerkt war. Der Fragebogen befindet sich im Anhang. Er orientiert sich an den FACT-B+4 und SF-36 Fragebögen.(116, 117)

3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 23.0.0.0 durchgeführt.

Die deskriptiven Analysen erfolgten mittels absoluten und relativen Häufigkeiten und Mittelwerten. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Chi²- und t-Tests berechnet. Anhand von Kaplan-Meier-Kurven/Log-Rank-Tests wurden zum einen die Interventionen (SLND und ALND) als auch der Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf das Überleben und das Auftreten von Lokalrezidiven verglichen. Die Prognosefaktoren mit besonders negativen Auswirkungen auf die Endpunkte wurden wiederum mit Kaplan-Meier-Kurven zwischen den beiden Interventionen verglichen. Anhand derer wurden Subgruppen mit möglichst negativen Merkmalen gebildet und mittels Kaplan-Meier-Kurven begutachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der beiden Gruppen (SLND vs. ALND)

Von den 88 Patientinnen hatten 72 ein invasiv duktales Carcinom/NST, 12 ein invasiv lobuläres Carcinom. Je 2 Frauen besaßen ein invasiv mikropapilläres bzw. tubuläres Karzinom.

Charakteristikum	Signifikanz
Alter	
Menopausenstatus	0,257
Östrogenrezeptorstatus	0,324
Progesteronrezeptorstatus	0,527
HER2neu-Score	0,020
Ki67-Index	0,081
Intrinsischer Subtyp	0,163
Grading	0,098
T-Stadium	0,106
Fernmetastasen	-
Invasiv duktales Karzinom/NST	0,671
Invasiv lobuläres Karzinom	0,791
Invasiv mikropapilläres Karzinom	0,658
Tubuläres Karzinom	0,658
Immunreaktiver Score (ER)	0,134
Immunreaktiver Score (PR)	0,553

Tabelle 3: Signifikanz der Unterschiede verschiedener Tumor- und Patientencharakteristika zwischen der SLND- und ALND-Gruppe (fett gedruckt: statistisch signifikant)

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, unterschieden sich beiden Gruppen nicht im Alter bzw. ihrem Menopausenstatus bei Diagnosestellung. Auch das Auftreten der Tumorcharakteristika entsprach sich größtenteils in beiden Gruppen, lediglich der HER2neu-Score wies einen signifikanten Unterschied auf. Dies war

vermutlich auf die geringen Gruppengrößen zurückzuführen. Die ausführlichen statistischen Berechnung befinden sich im Anhang.

4.2. Vergleich der Interventionen

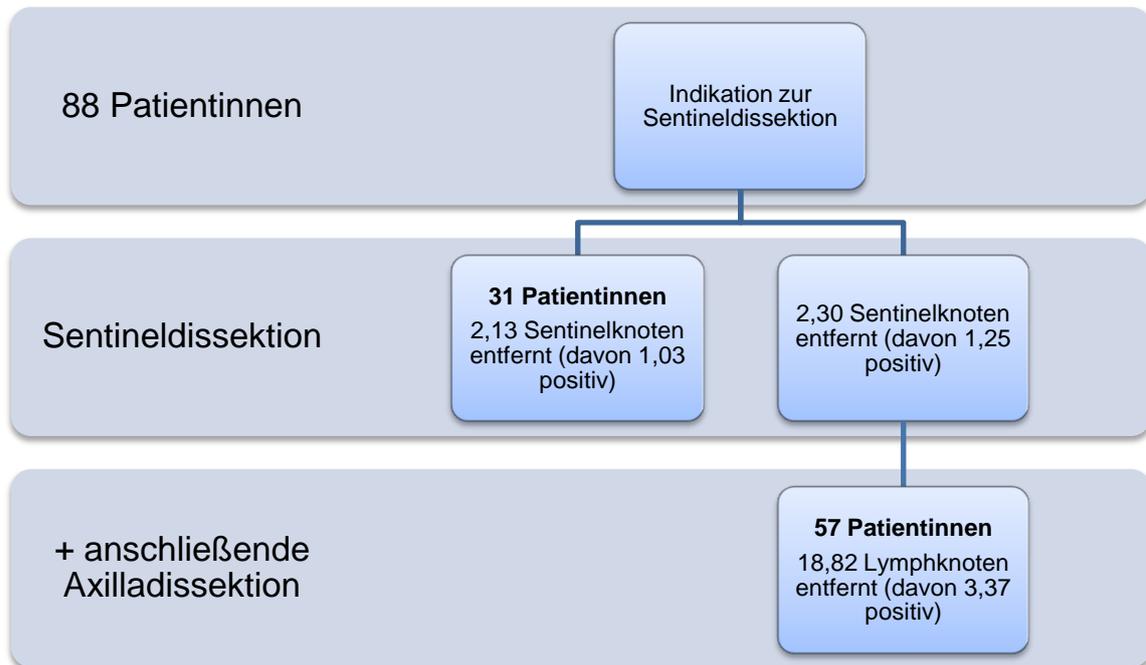


Abbildung 11: Sentinel- und Axilladisektion im untersuchten Kollektiv

In beiden Gruppen wurden zunächst Sentinelknoten entnommen. Von den 88 Patientinnen wurden 31 (35,2%) rein mit einer Sentinelldissektion und 57 (64,8%) mit Sentinelldissektion und einer anschließenden Axilladisektion behandelt. In der SLND-Gruppe wurden im Mittel 2,13 (SD 1,384) Knoten entfernt; davon 1,03 (SD 0,180) positive. In der ALND-Gruppe wurden durchschnittlich 2,30 (SD 1,133) Sentinelknoten entnommen, darunter 1,25 (SD 0,434) tumorbefallen. Damit gab es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der entfernten Sentinelknoten, jedoch in der Anzahl der gesamten tumor-positiven Lymphknoten: Wie zu erwarten war, wurden im ALND-Kollektiv insgesamt mehr Lymphknoten (durchschnittlich 18,82; SD 6,806) entfernt als bei den SLND-Patienten (2,26; SD 1,413), dementsprechend wurden auch

mehr positive Knoten entdeckt (ALND: 3,37; SD 6,224 vs. SLND: 1,06; SD 0,250).⁹ Für die exakten Statistiken siehe Anhang.

Bemerkenswert ist, dass bei zwei Dritteln der mit ALND Behandelten (66,7%) trotz kompletter Axilladisektion lediglich ein oder zwei positive Lymphknoten insgesamt gefunden werden konnten, also in etwa so viele wie durchschnittlich bei reiner Sentineldissektion (s. Tab. 4). Auch in der Literatur fanden sich Hinweise, dass nur etwa die Hälfte der Patientinnen mit positiven Sentinelknoten auch weitere axilläre Metastasen aufweisen.⁽²³⁾ Gleichzeitig bedeutete dies aber auch, dass bei 33,3% der Patientinnen im ALND-Arm weitere positive Lymphknoten gefunden wurden, was in etwa den Ergebnissen der Z0011-Studie entsprach.⁽¹⁰⁾

Anzahl positiver Lymphknoten im ALND-Kollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Anzahl	1	28	49,1	49,1
	2	10	17,5	66,7
	3	7	12,3	78,9
	4	2	3,5	82,5
	5	4	7,0	89,5
	6	1	1,8	91,2
	7	1	1,8	93,0
	8	2	3,5	96,5
	24	1	1,8	98,2
	42	1	1,8	100,0
	Gesamt	57	100,0	

Tabelle 4: Anzahl positiver Lymphknoten im ALND-Kollektiv

⁹ Von den Patientinnen mit reiner SLND wurden drei Frauen (Ifdn 74, 79, 91) weitere Non-Sentinel-Nodes entnommen, ohne dass dies einer kompletten Axilladisektion gleichkam. Dies erklärt die unterschiedlichen Zahlen der untersuchten/positiven Sentinelknoten nach Sentineldissektion und der untersuchten/positiven Knoten insgesamt in dem Kollektiv ohne ALND.

Wie bereits erläutert, war der Verzicht auf eine Axilladisektion bei 1-2 positiven Sentinelknoten ein recht neues Konzept. Aus diesem Grund zeigte sich im untersuchten Patientinnenkollektiv eine starke Häufung dieser Intervention in der jüngeren Zeit (ab ca. 2012), wohingegen die früheren Behandlungen zu einer kompletten Axilladisektion tendierten (s. Abb. 11).

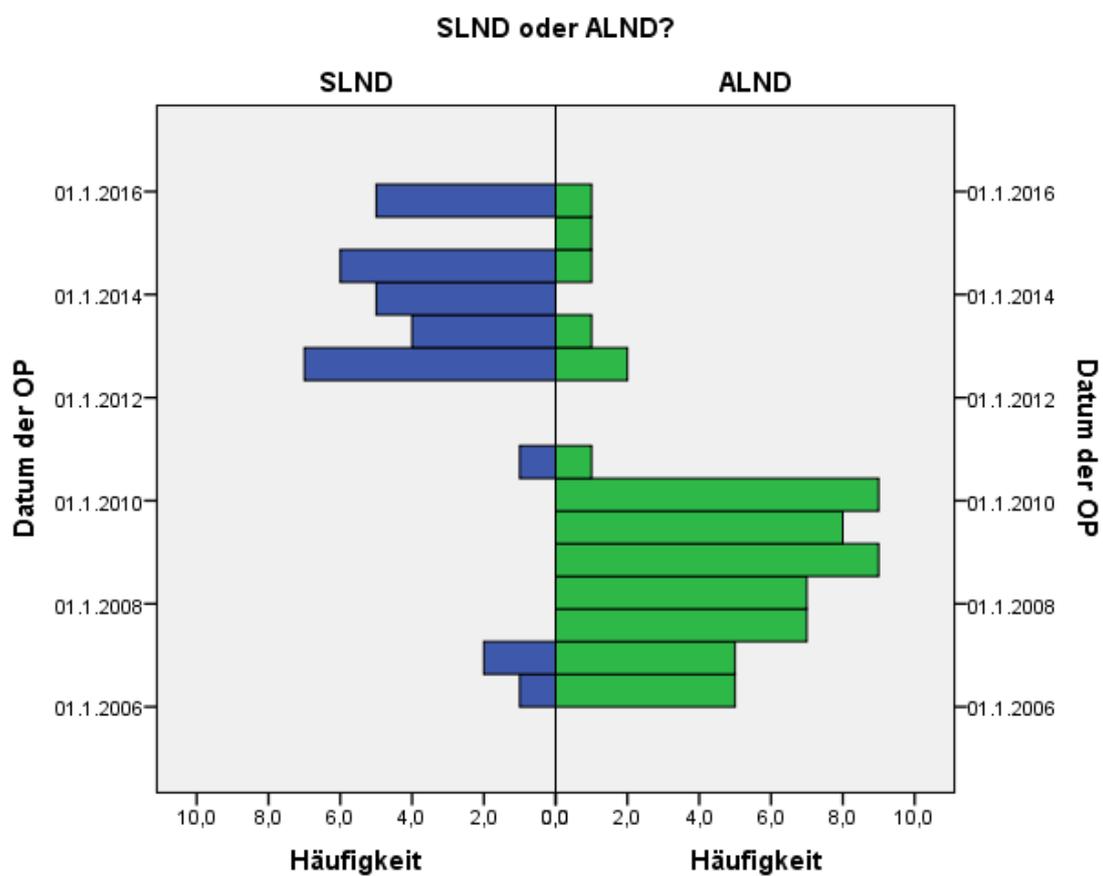


Abbildung 12: Durchführung von SLND und ALND in Abhängigkeit vom Jahr

4.3. Überlebensanalyse

4.3.1. Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven

SLND versus ALND

Zunächst sollte ein möglicher Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen (SLND und ALND) bezüglich ihrer Überlebens-, Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrate untersucht werden. Dazu bot sich der Kaplan-Meier-Schätzer/Log-Rank-Test an. Es ergab sich kein (signifikanter) Unterschied in den Überlebens-, Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten zwischen der SLND- und der ALND-Gruppe (s. Anhang). Ein Axillarezidiv trat in keiner der beiden Gruppen auf.

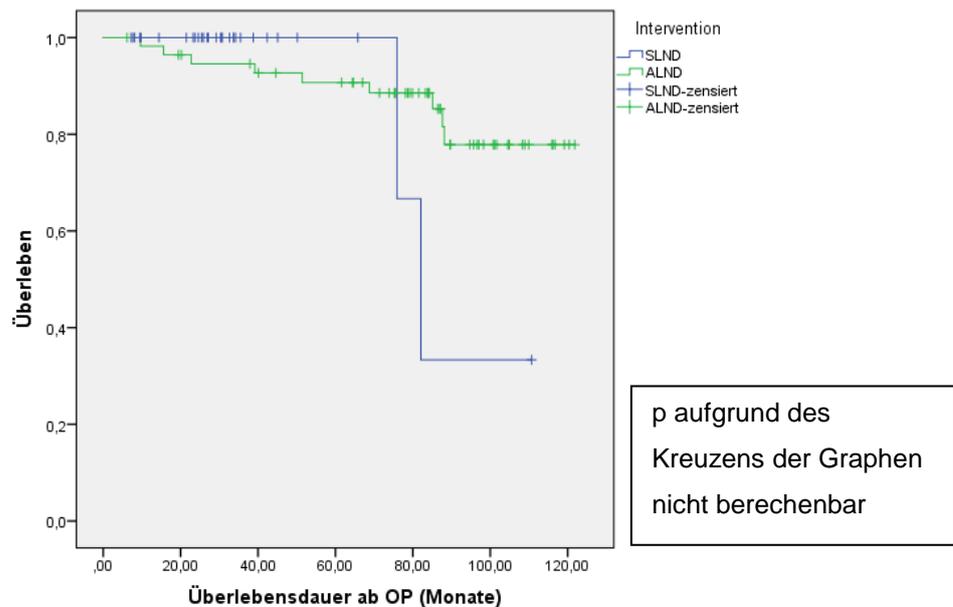


Abbildung 13: Überlebenskurven SLND vs ALND

⇒ Kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten in den beiden Interventionsgruppen.

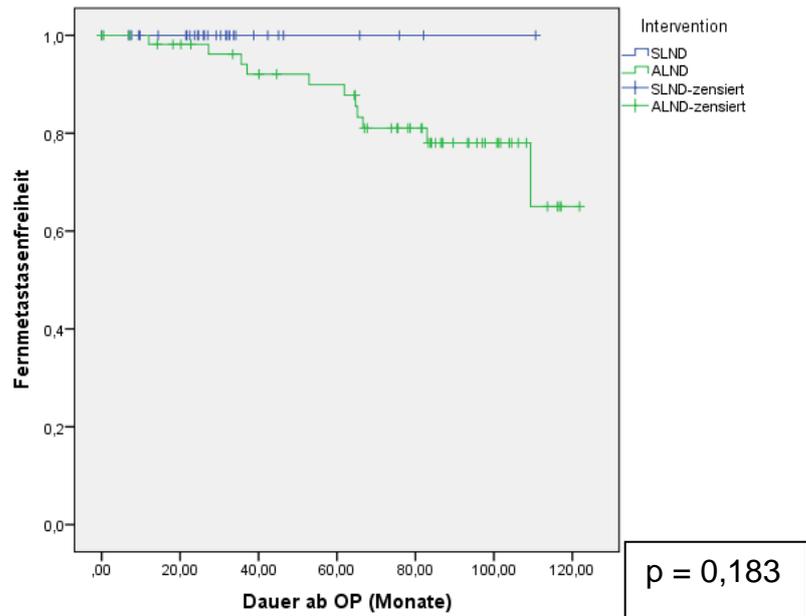


Abbildung 14: Fernmetastasenfreiheit SLND vs ALND

⇒ Kein signifikanter Unterschied zwischen den Fernmetastasenraten in den beiden Interventionsgruppen.

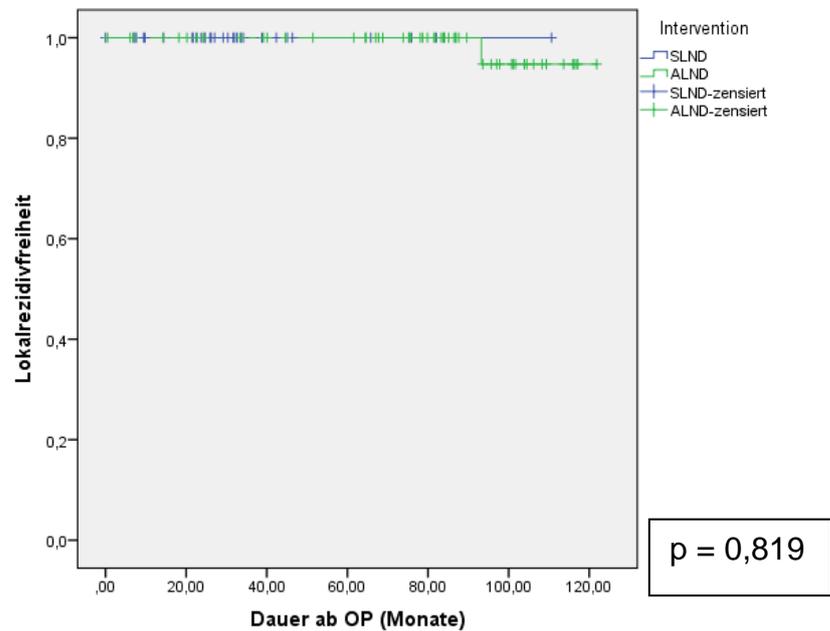


Abbildung 15: Lokalrezidivfreiheit SLND vs ALND

⇒ Kein signifikanter Unterschied zwischen den Lokalrezidivfreiheitsraten in den beiden Interventionsgruppen.

Prognosefaktoren

Im Folgenden interessiert der Einfluss der einzelnen Prognosefaktoren auf die Endpunkte Tod und Metastasierung. Dazu wurde für jeden Prognosefaktor eine Kaplan-Meier-Kurve pro Endpunkt (Überleben, Fernmetastasenfreiheit) entworfen. Da es lediglich ein Lokalrezidiv und kein Axillarezidiv gab, wurden dazu keine Berechnungen durchgeführt. Bei sich kreuzenden Graphen durften keine Log-Rank-Tests zum Aufdecken eines eventuell signifikanten Unterschiedes durchgeführt werden, bei den sich nicht kreuzenden Graphen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. Anhang); aus diesem Grund wurden die Graphen visuell beurteilt. Die genauen Analysen befinden sich im Anhang. Die einzelnen Kaplan-Meier-Kurven stellten sich wie folgt dar:

a. Tumorgroße (T)

Pathologisch kleinere Tumoren (pT1a/pT1b) wiesen wie zu erwarten ein besseres Overall Survival (Abb. 16) und eine bessere Fernmetastasenfreiheit (Abb. 17) auf als größere Tumoren (pT1c/pT2).

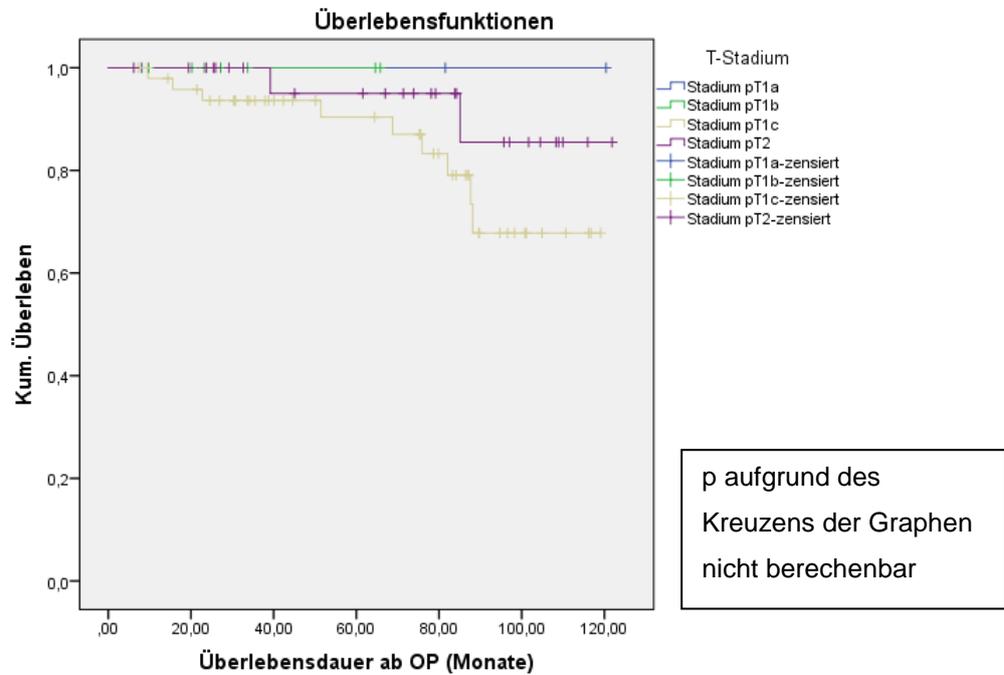


Abbildung 16: Überleben nach T-Stadium

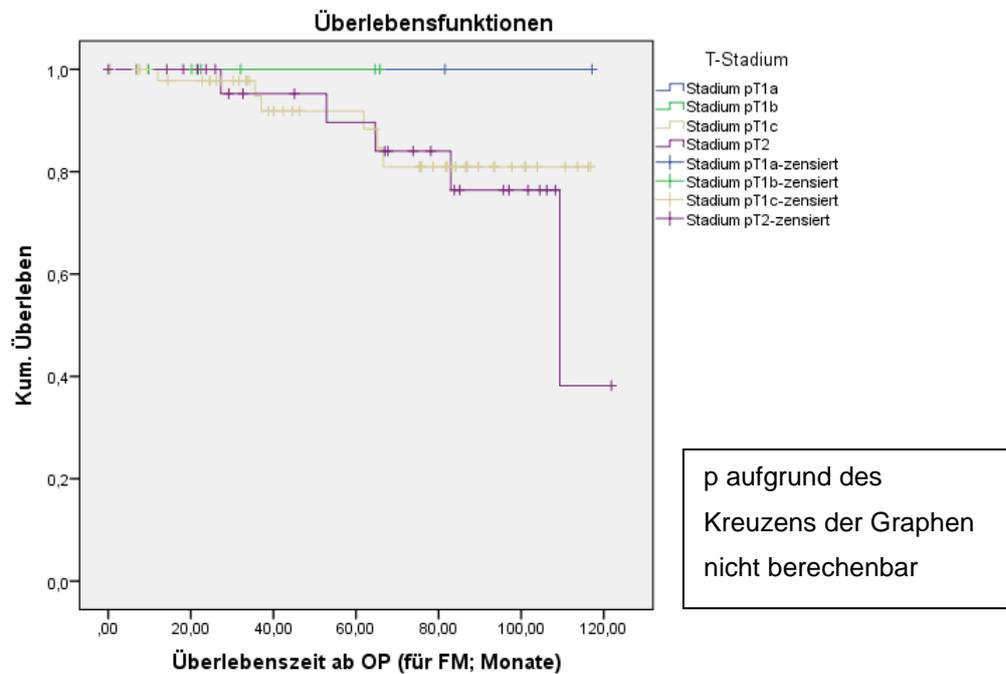


Abbildung 11: Fernmetastasenfreiheit nach T-Stadium

b. Grading (G)

Eine geringere Differenzierung bedeutete tendenziell ein schlechteres Overall Survival (Abb. 18), bezüglich der Fernmetastasenfreiheit konnten keine Aussagen getroffen werden, da sich die Graphen vermehrt kreuzten (Abb. 19).

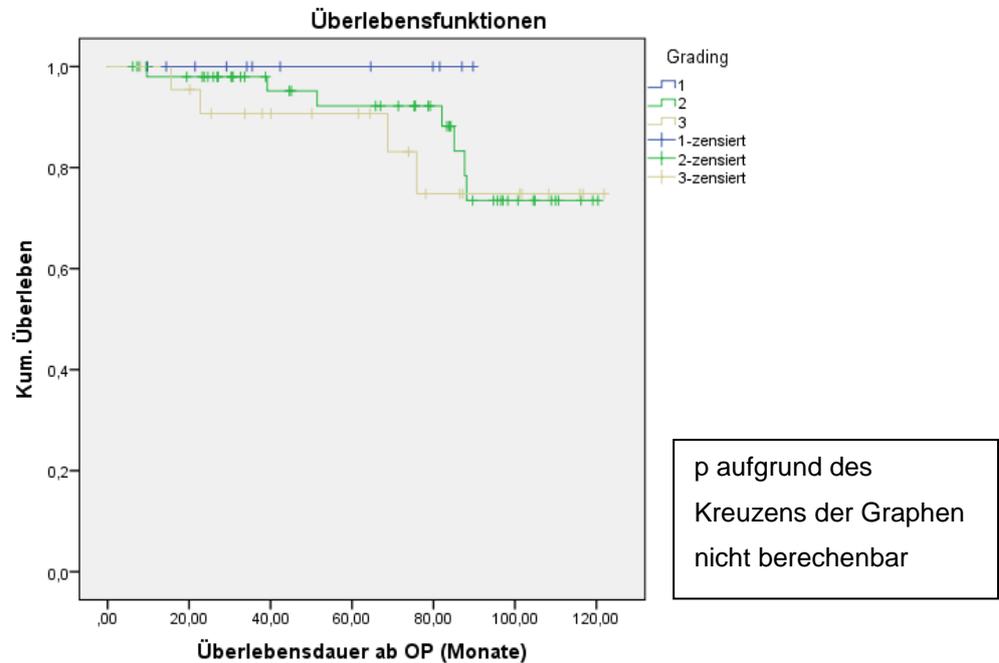


Abbildung 12: Überleben nach Grading

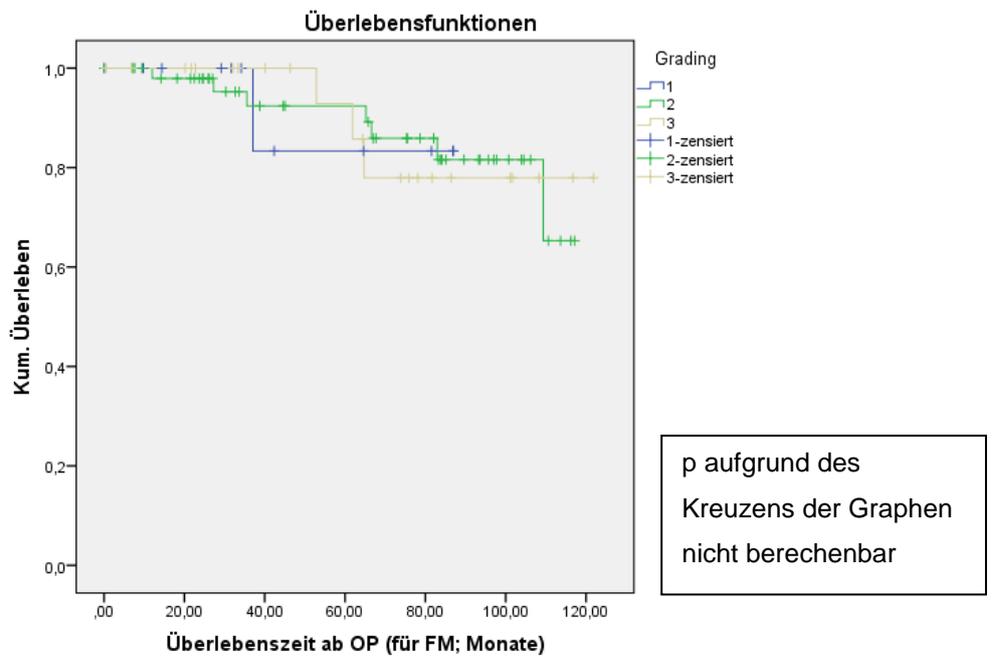


Abbildung 19: Fernmetastasenfreiheit nach Grading

c. Östrogenrezeptor (ER)

Es konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden.

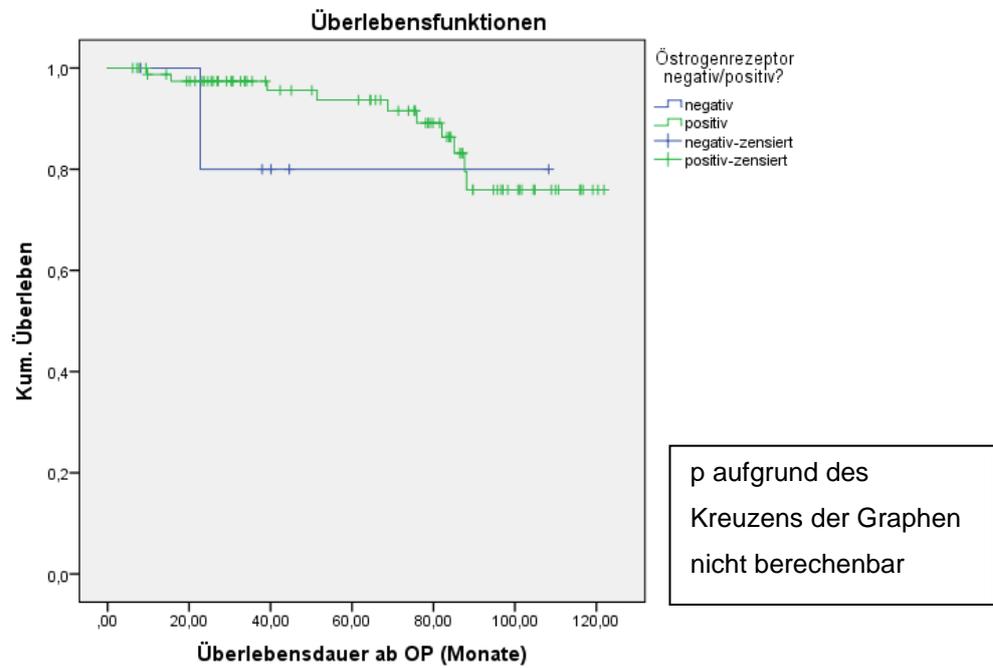


Abbildung 20: Überleben nach Östrogenrezeptorstatus

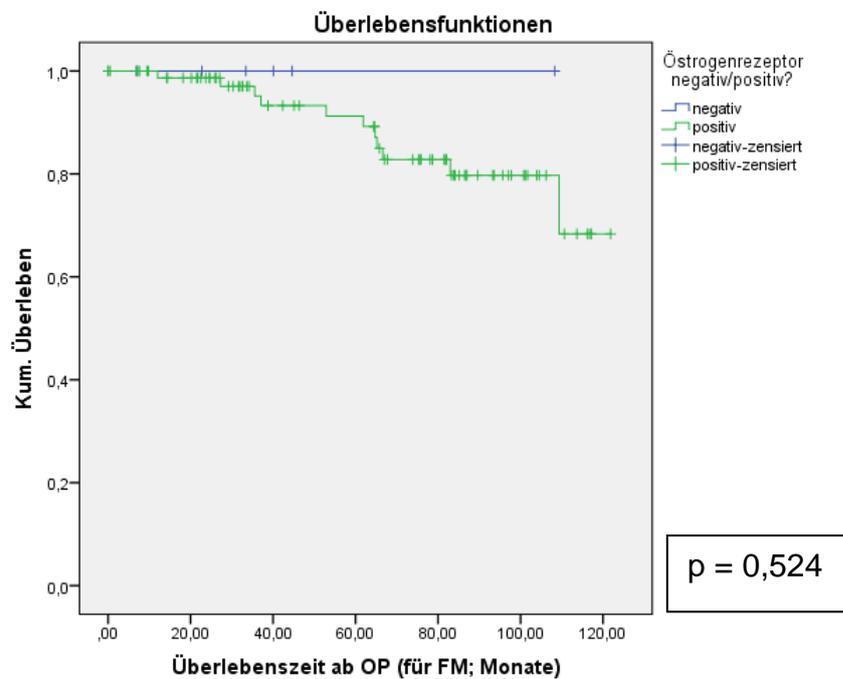


Abbildung 21: Fernmetastasenfreiheit nach Östrogenrezeptorstatus

d. Progesteronrezeptor (PR)

Es konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden.

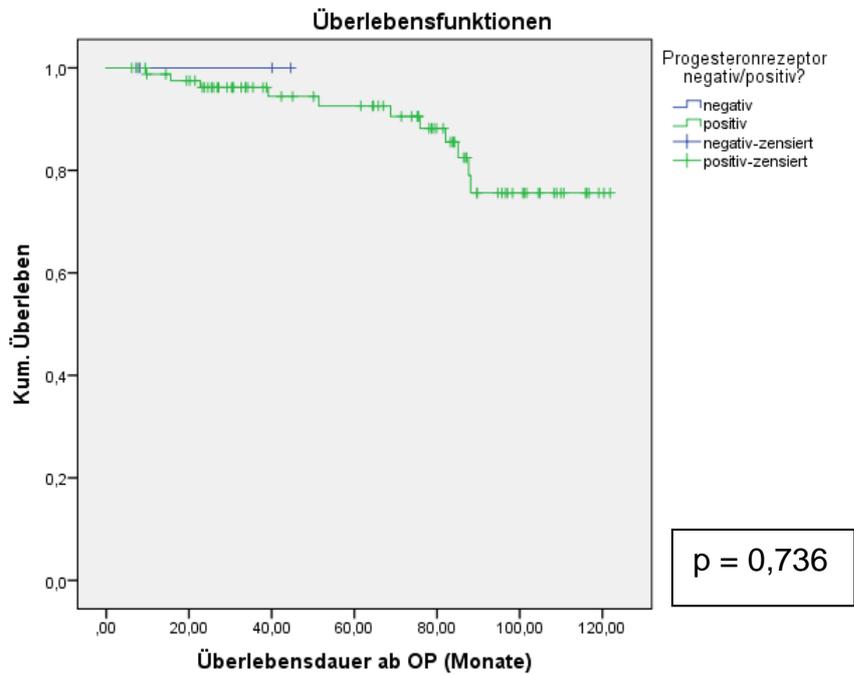


Abbildung 22: Überleben nach Progesteronrezeptorstatus

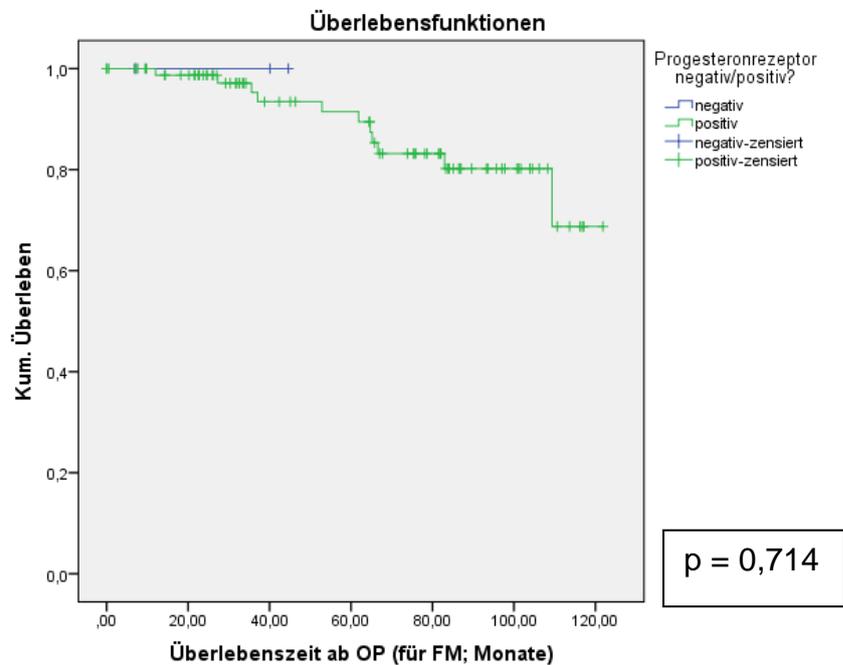


Abbildung 23: Fernmetasenfreiheit nach Progesteronrezeptorstatus

e. HER2

Es konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden.

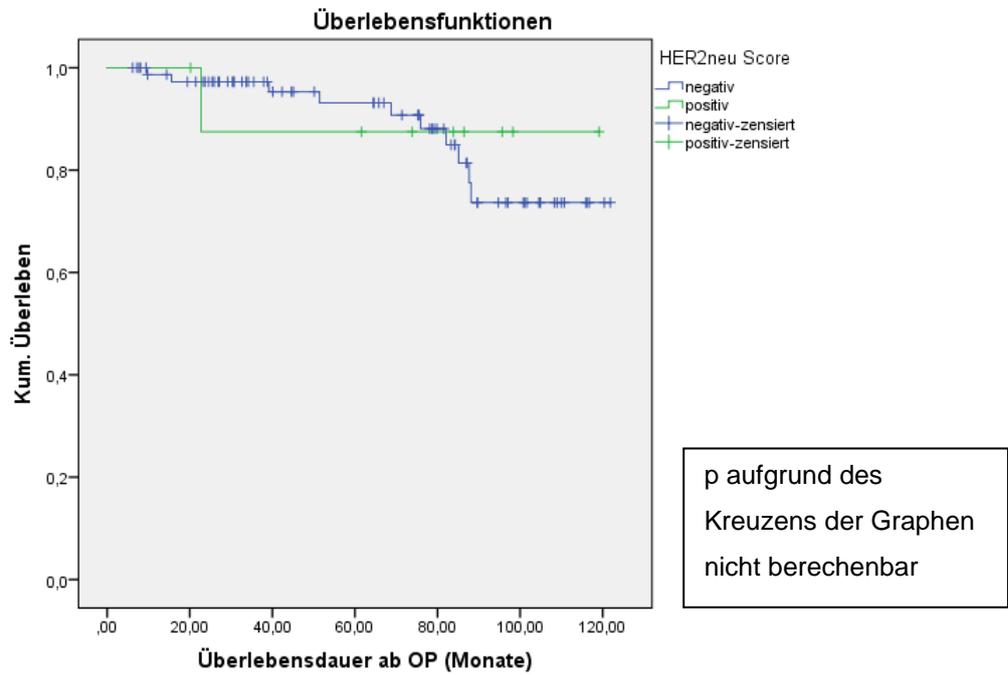


Abbildung 24: Überleben nach HER2neu-Score

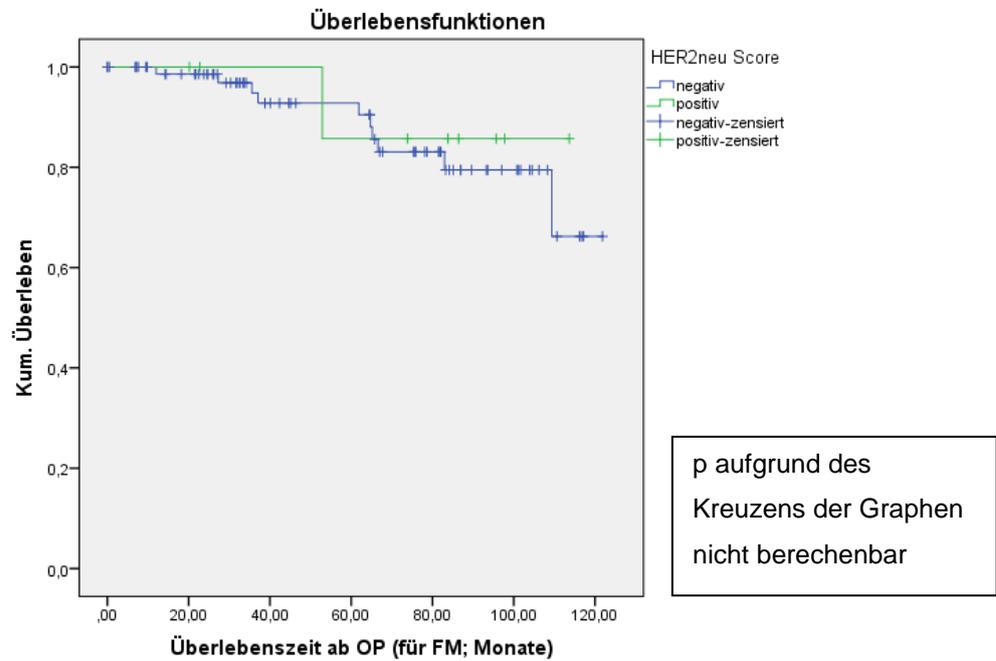


Abbildung 25: Fernmetastasenfreiheit nach HER2neu-Score

f. Ki67

Eine geringe Ki67-Expression war mit einem besseren Overall Survival und Fernmetastasen-freiem Überleben assoziiert.

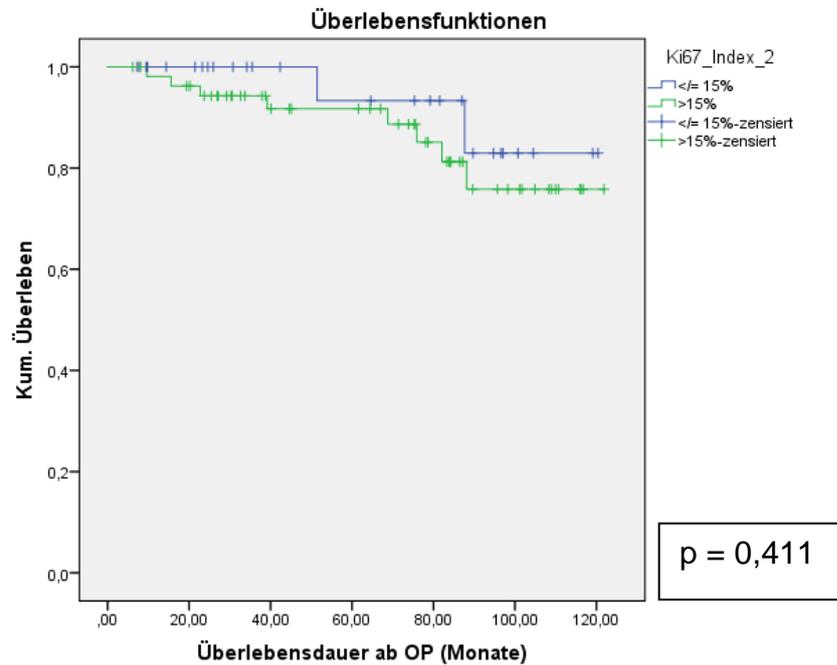


Abbildung 26: Überleben nach Ki67-Index

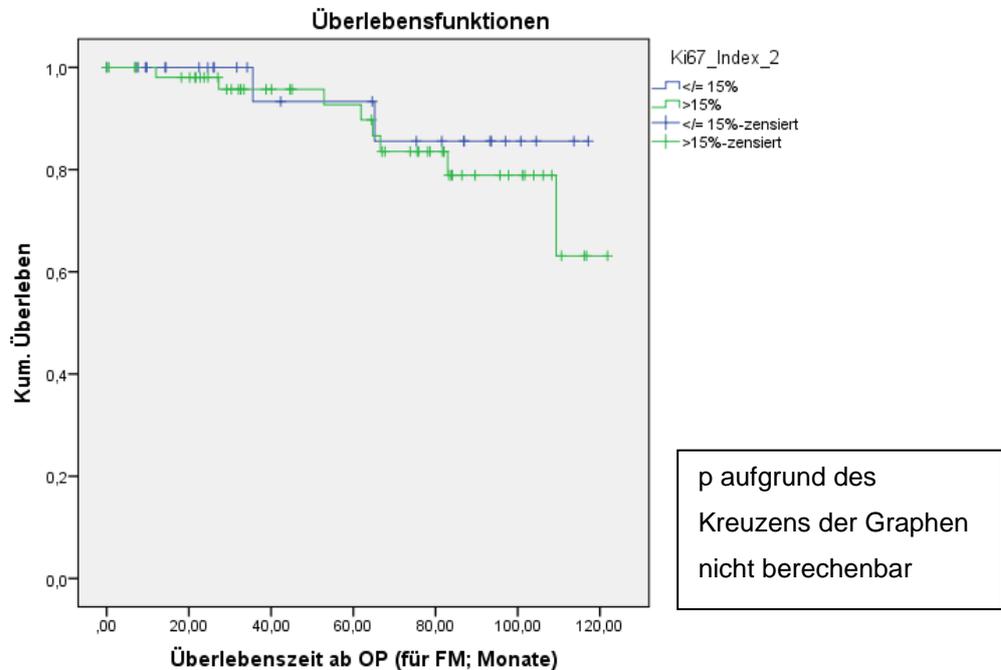


Abbildung 27: Fernmetastasenfreiheit nach Ki67-Index

g. Histologischer Subtyp

Es konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden.

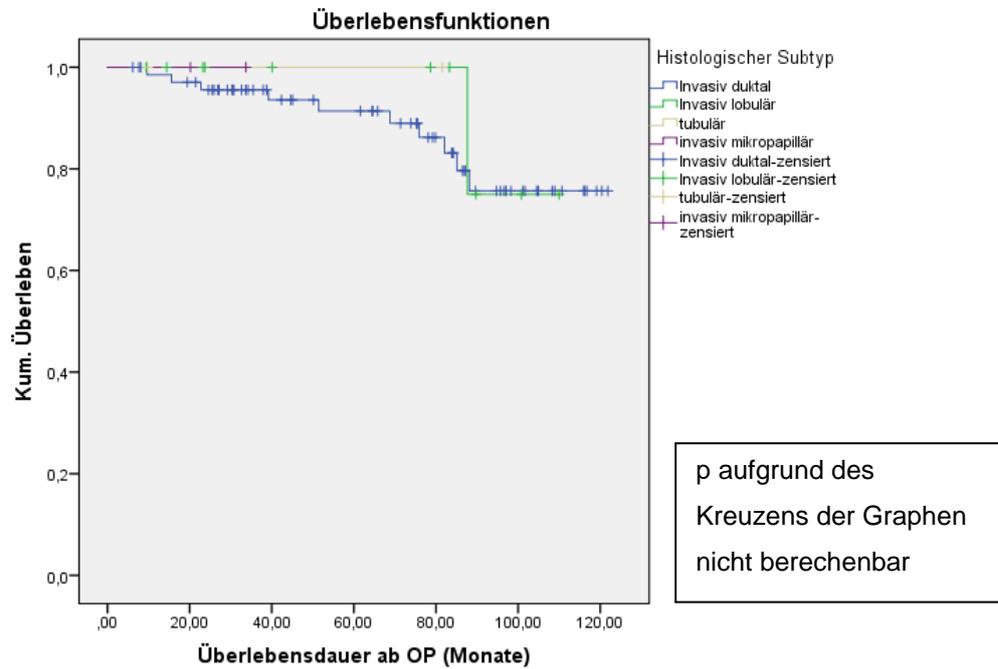


Abbildung 28: Überleben nach histologischem Subtyp

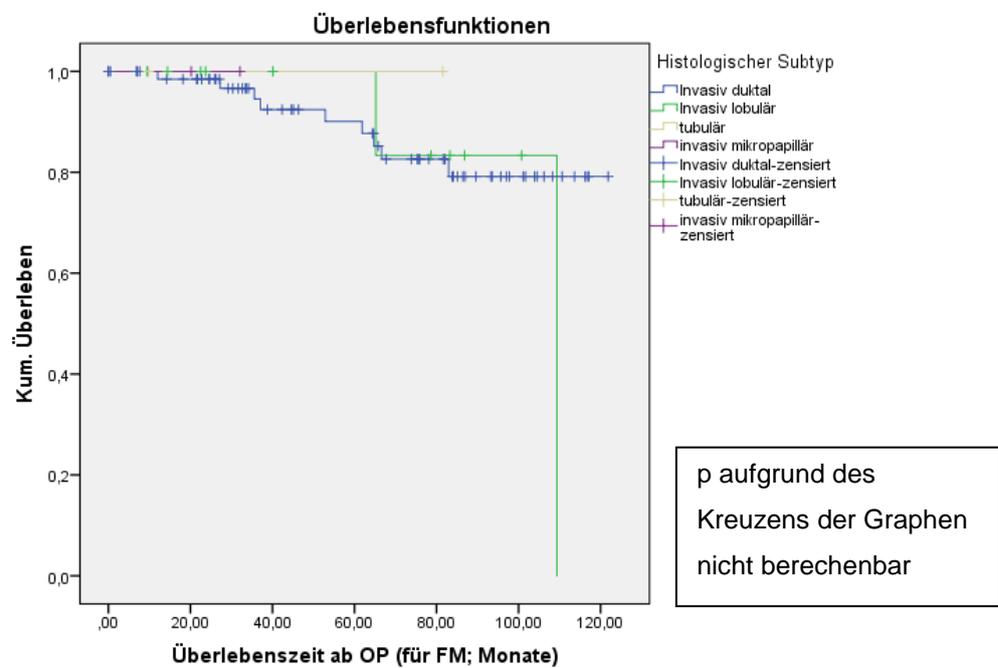


Abbildung 29: Fernmetastasenfreiheit nach histologischem Subtyp

h. Intrinsische Subtypen

Luminal A - Tumoren waren mit einem besseren Overall Survival und Fernmetastasen-freiem Überleben vergesellschaftet als Luminal B - Tumoren.

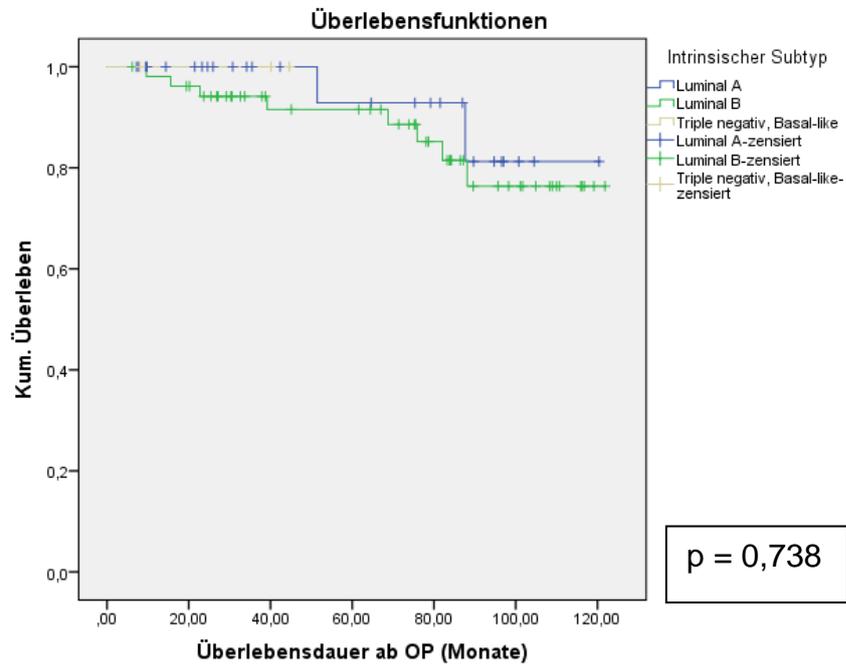


Abbildung 30: Überleben nach intrinsischem Subtyp

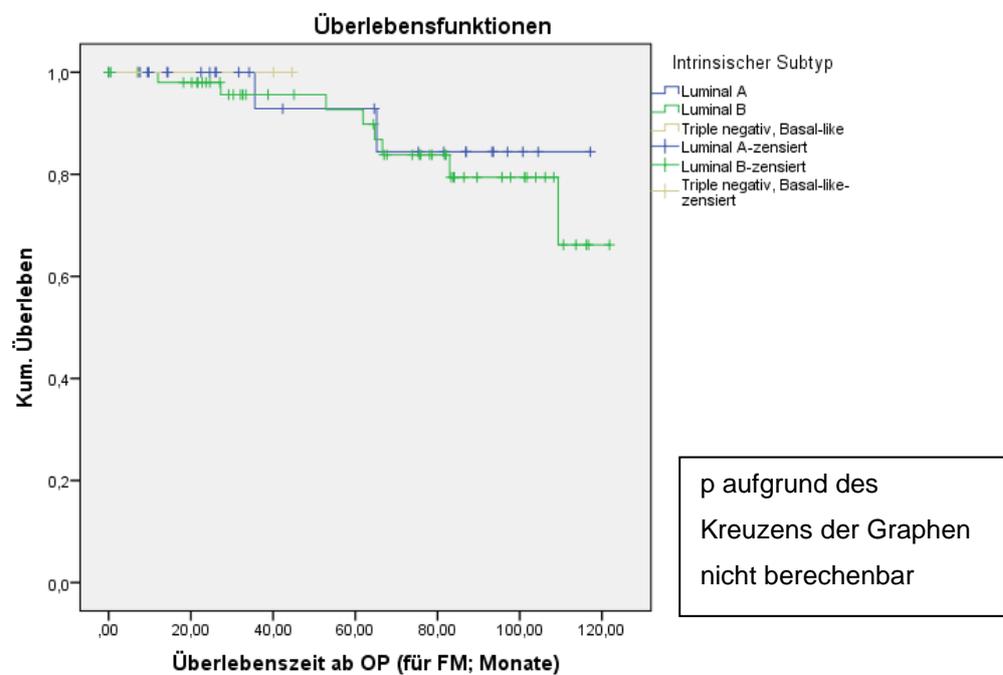


Abbildung 31: Fernmetastasenfreiheit nach intrinsischem Subtyp

i. Alter

Es zeigte sich ein tendenziell schlechteres Überleben mit steigendem Lebensalter bei Diagnosestellung, was jedoch im Zusammenhang mit nicht tumor-assoziierten Todesursachen stehen konnte (Overall Survival; Abb. 32).

Weiterhin neigten die in höherem Patientinnenalter diagnostizierten Tumoren zu einer besseren Fernmetastasenfreiheit im Verlauf (Abb. 33).

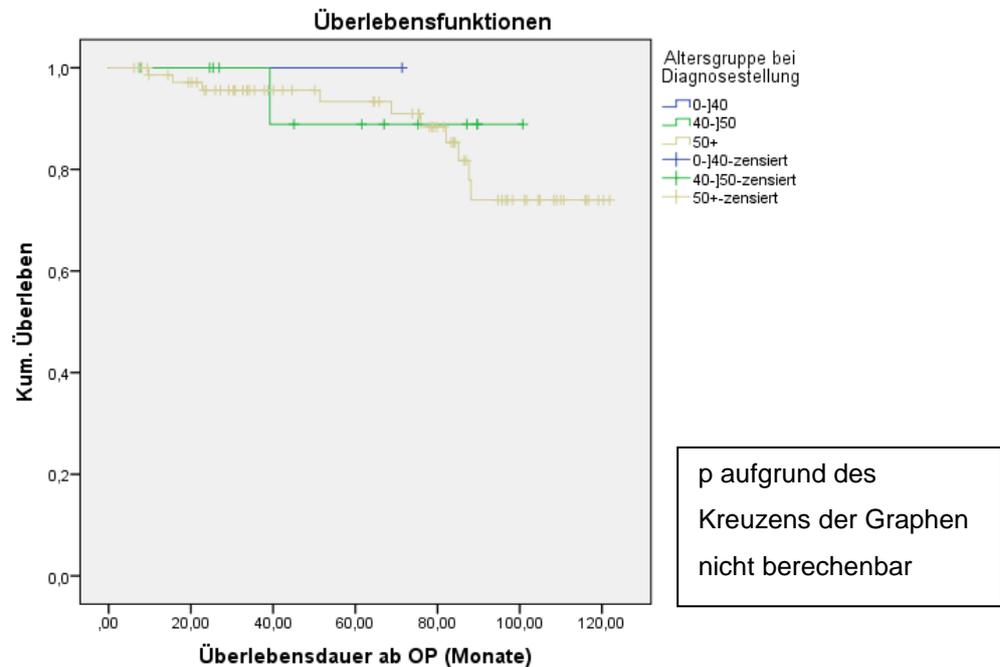


Abbildung 32: Überleben (OS) nach Altersgruppen

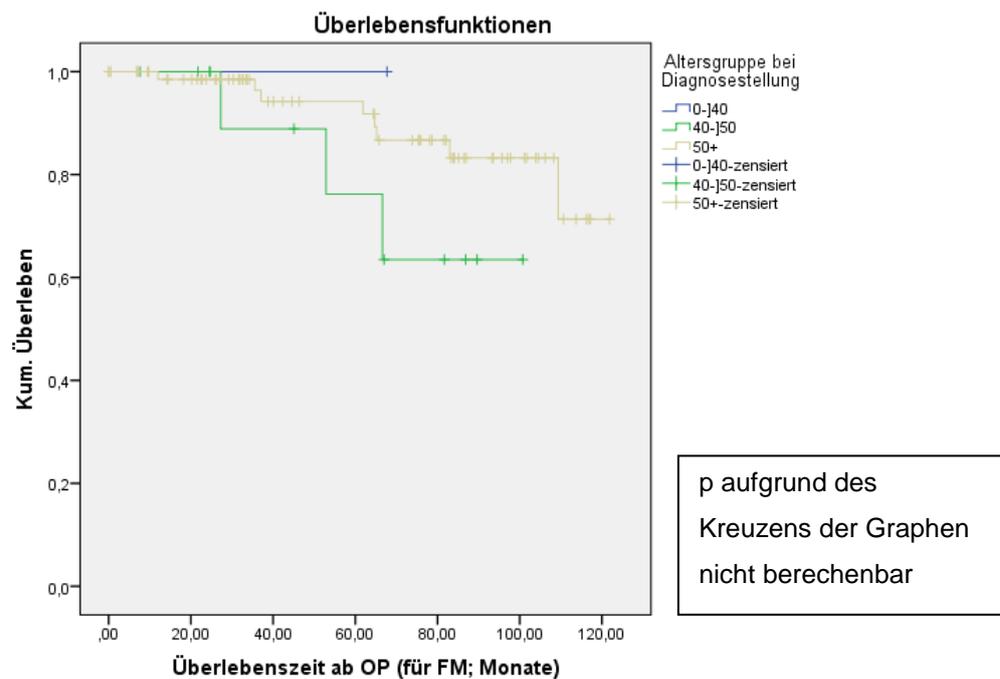


Abbildung 33: Fernmetastasenfreiheit nach Altersgruppen

j. Menopause

Postmenopausal diagnostizierte Patientinnen zeigten ein besseres Overall Survival und eine längere Fernmetastasenfreiheit als prämenopausale Patientinnen (Abb. 34 & 35).

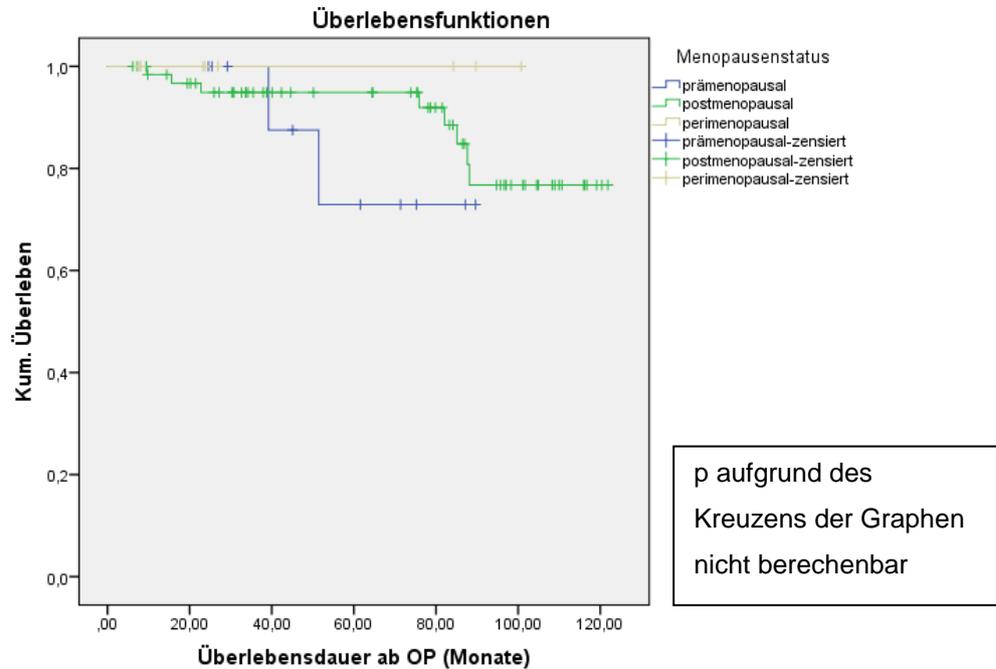


Abbildung 34: Überleben nach Menopausenstatus

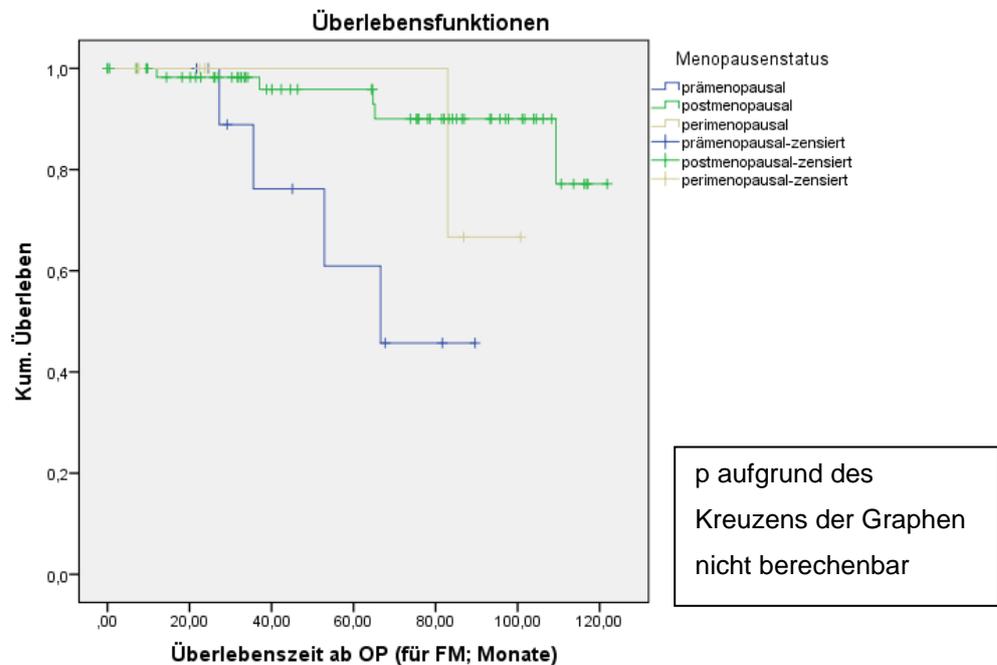


Abbildung 35: Fernmetastasenfreiheit nach Menopausenstatus

4.3.2. Subgruppenanalyse

Aus den vorangegangenen Analysen mittels Kaplan-Meier-Schätzer ergaben sich als mögliche negative Einflussfaktoren auf das Overall Survival und die Fernmetastasenfreiheit im untersuchten Kollektiv folgende Parameter:

- junges Alter/Prämenopausalität bei Diagnosestellung
- größerer Tumor (pT1c/pT2)
- Ki67 > 15%
- hohes Grading (G2/G3) im Bezug auf das Overall Survival.

Nun sollte festgestellt werden, ob diese möglich negativen Einflussfaktoren in beiden Interventionsgruppen (SLND und ALND) einen ähnlich schlechten Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Fernmetastasenfreiheit ausübten, oder ob es hier zwischen den Interventionsgruppen zu unterscheiden galt. Es folgen die Kaplan-Meier-Kurven, für genauere Berechnungen sei auf den Anhang verwiesen.

a) **Junges Alter (0 –]50):** Die bei Diagnosestellung prämenopausalen/jungen Patientinnen ließen sich hinsichtlich ihrer Intervention (SLND oder ALND) nicht sinnvoll vergleichen, da das Follow-Up der SLND-Gruppe zu kurz war. Rechnerisch ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abb. 36-39).

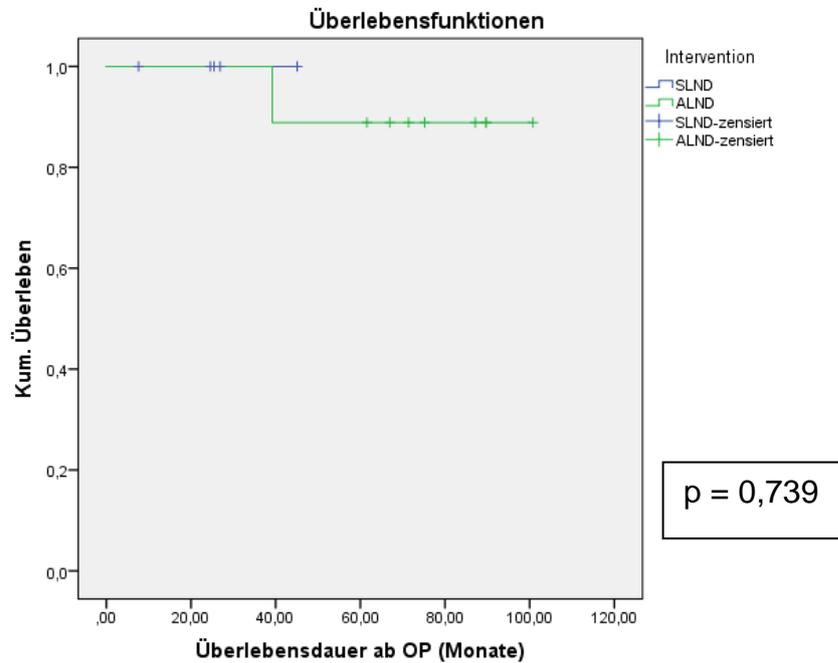


Abbildung 36: Überleben nach Intervention (nur junge Patientinnen)

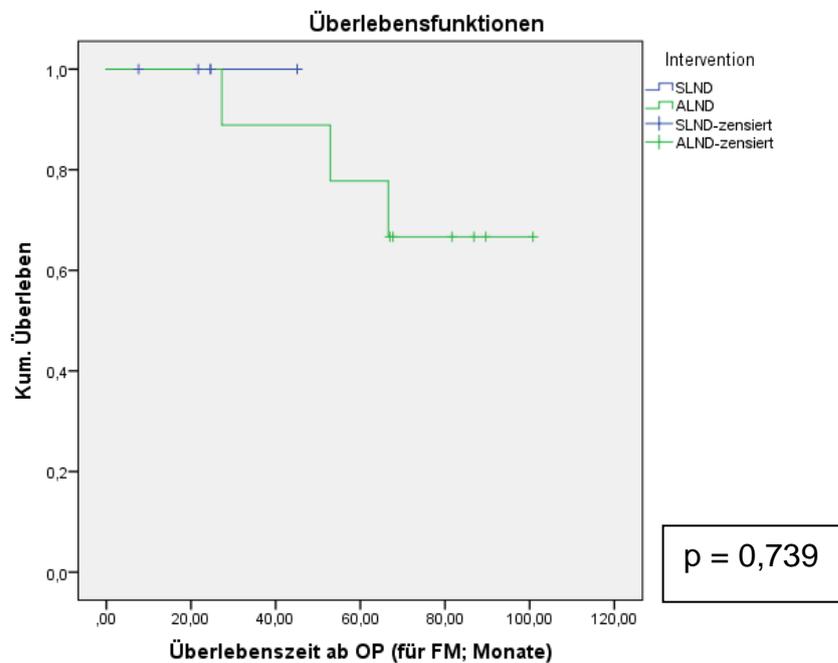


Abbildung 37: Fernmetastasenfreiheit nach Intervention (nur junge Patientinnen)

Prämenopausalität: s.o.

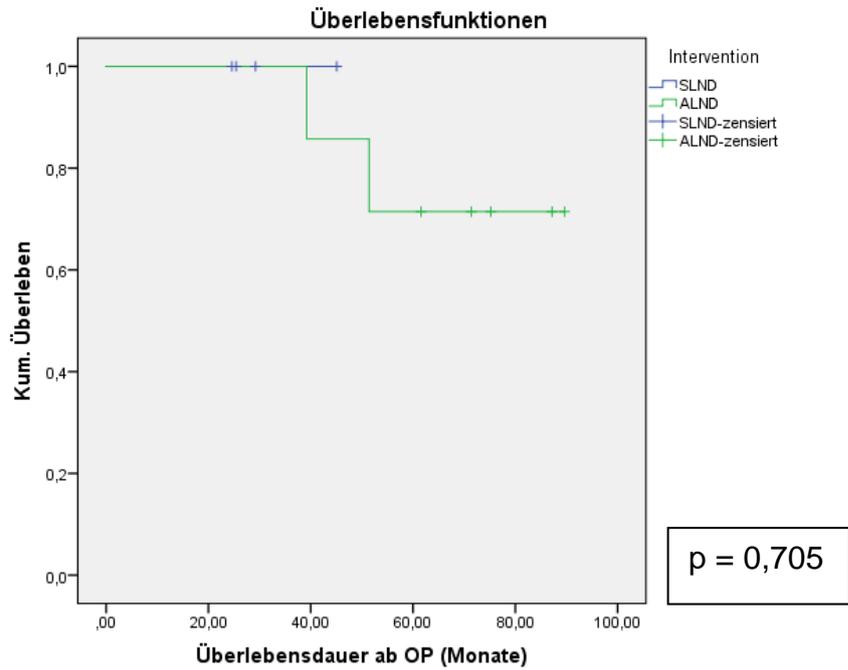


Abbildung 38: Überleben nach Intervention (nur prämenopausale Patientinnen)

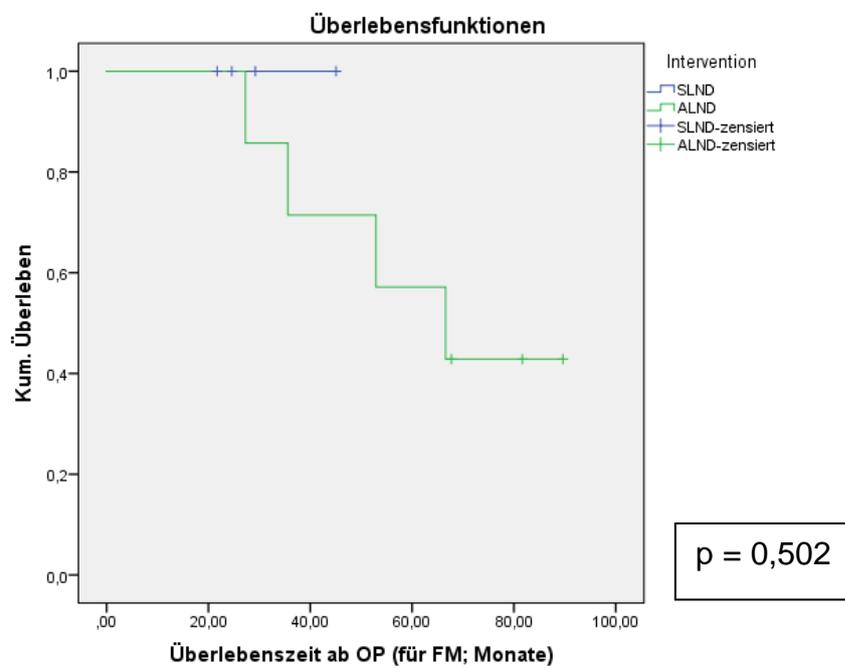


Abbildung 39: Fernmetastasierungsfreiheit nach Intervention (nur prämenopausale Patientinnen)

b) Größerer Tumor (pT1c/pT2):

Größere Tumoren tendierten zu besseren Ergebnissen in Bezug auf Überleben und Fernmetastasenfreiheit in der SLND-Gruppe.

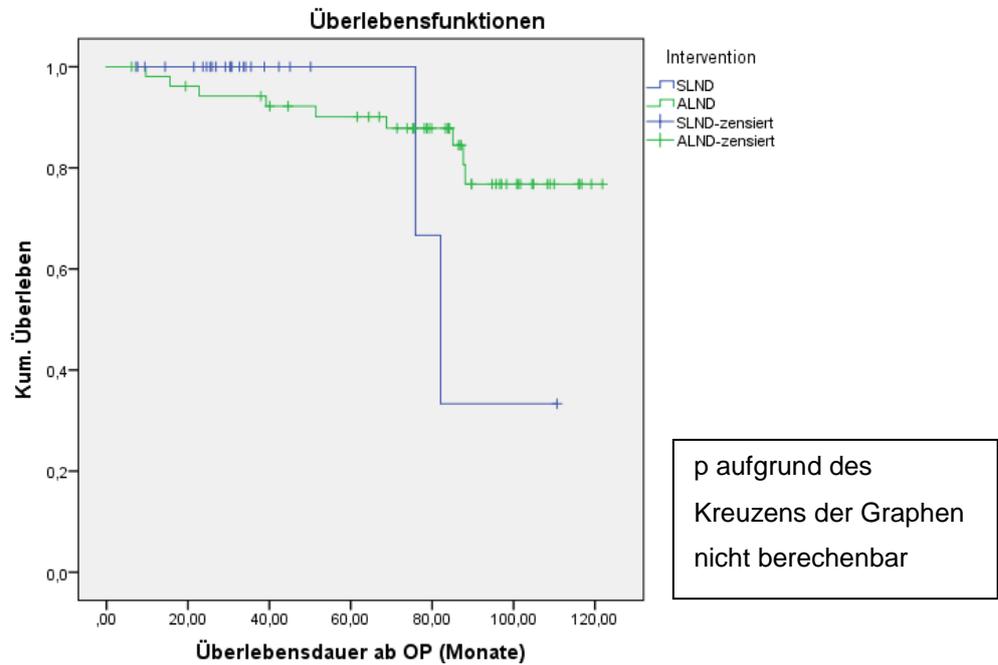


Abbildung 40: Überleben nach Intervention (nur pT1c/pT2 Tumoren)

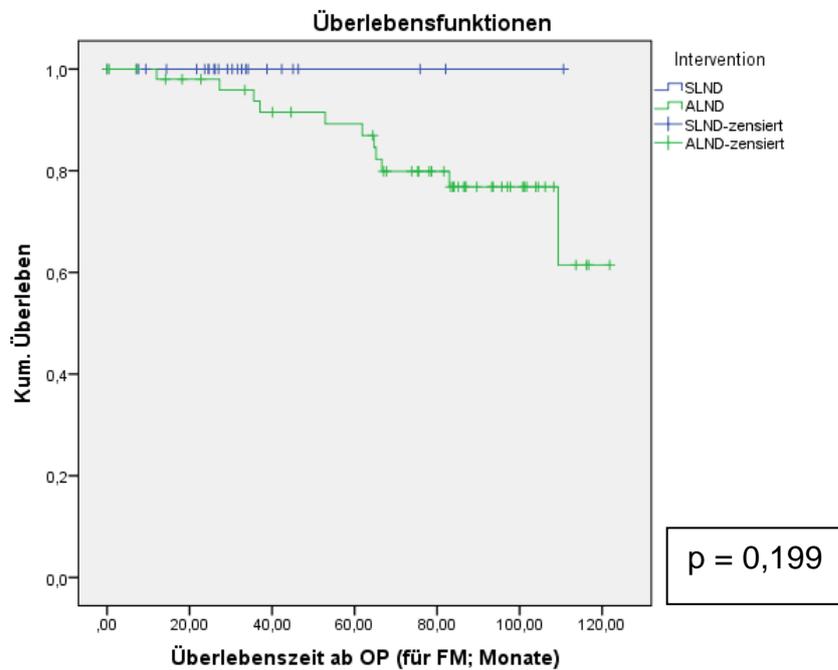


Abbildung 41: Fernmetastasenfreiheit nach Intervention (nur pT1c/pT2 Tumoren)

c) Hohes Grading (G2/3):

Patientinnen mit Tumoren höheren Gradings neigten in Verbindung mit einer Axilladisektion zu einer erhöhten Sterblichkeit.

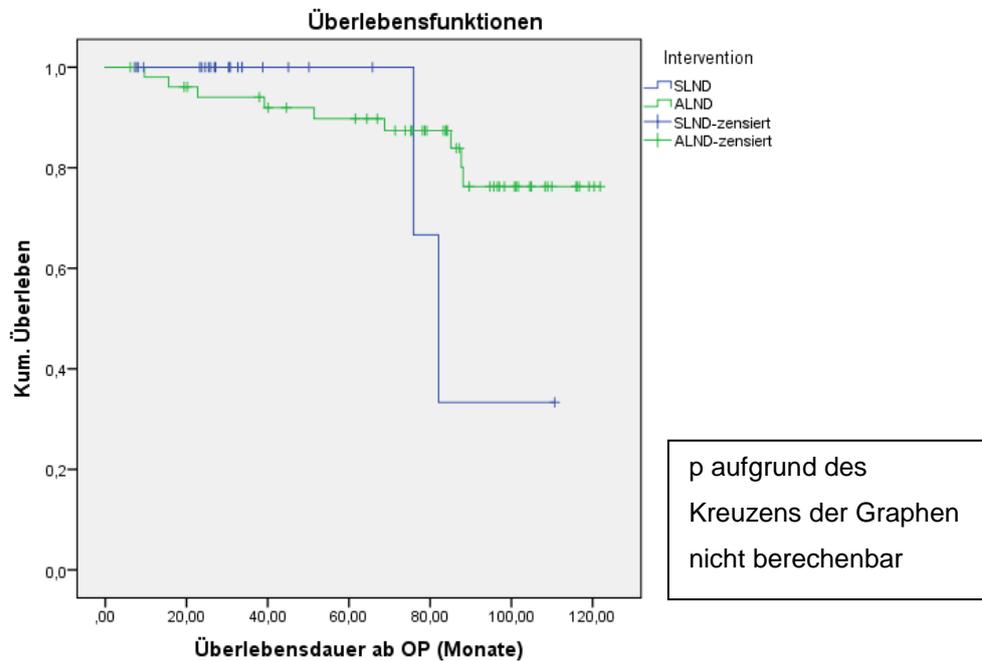


Abbildung 42: Überleben nach Intervention (nur G2/3)

d) Ki67 > 15%:

Auch in dieser Untergruppe führte eine ALND zu einem schlechteren Survival sowie einer früheren Fernmetastasierung.

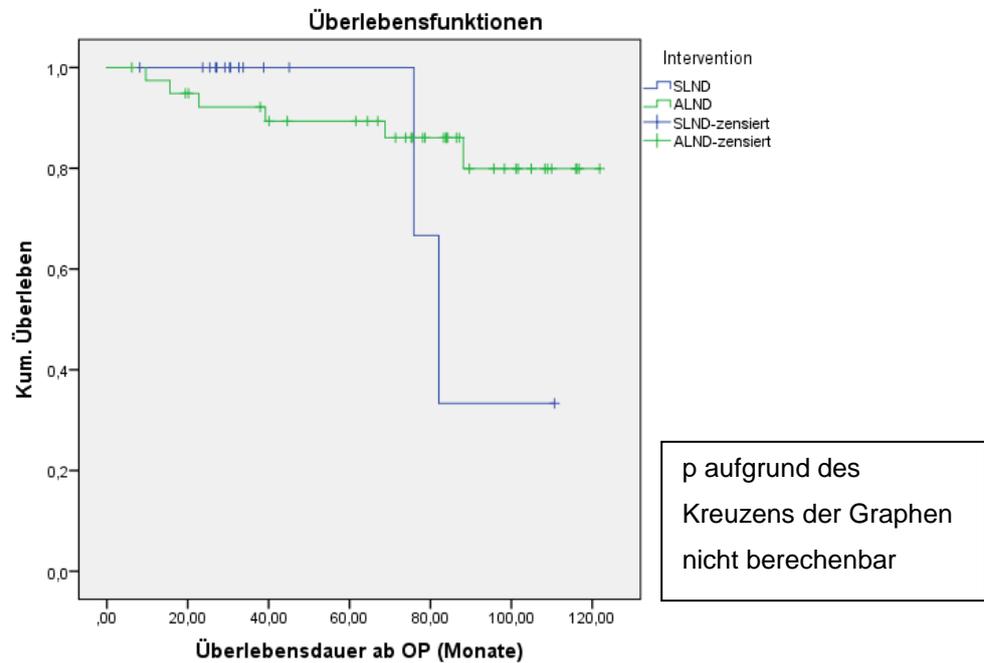


Abbildung 43: Überleben nach Intervention (nur Ki67>15%)

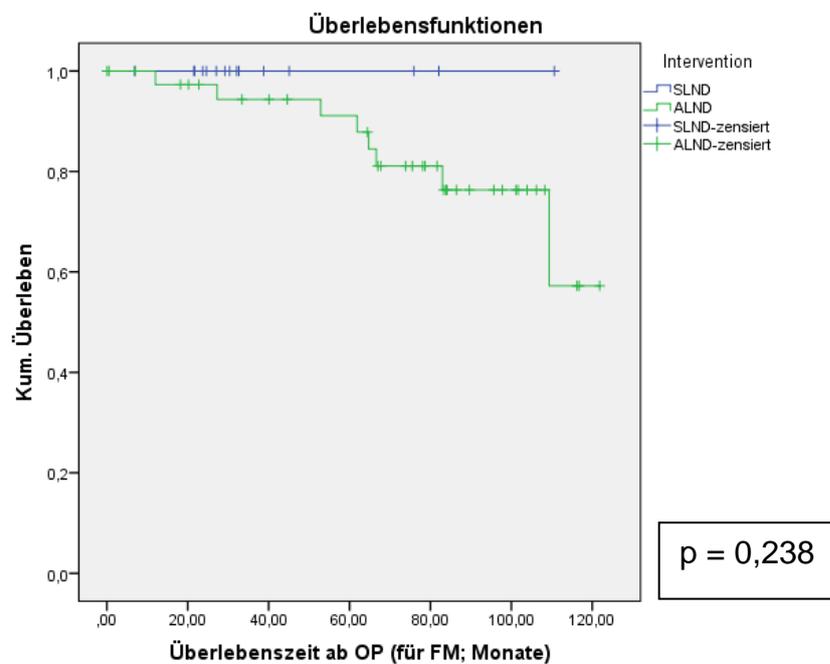


Abbildung 44: Fernmetastasenfreiheit nach Intervention (nur Ki67>15%)

Aus der aktuellen Literatur und mithilfe der oben berechneten Kaplan-Meier-Schätzer ließen sich exemplarisch Untergruppen mit besonders schlechten Prognosefaktoren erstellen. Ziel war es, zu überprüfen, ob Patientinnen mit besonders ungünstigen Konstellationen in Abhängigkeit von der bei ihnen durchgeführten Intervention (SLND/ALND) ein unterschiedliches Outcome zeigten. Falls das der Fall wäre, könnte man die Ergebnisse der Z0011-Studie nicht vorbehaltlos auf diese Patientinnen anwenden.

Gruppe 1: Eine besonders ungünstige Konstellation war beispielsweise: Prä- oder Perimenopausalität, Ki67>15%, Histologischer Subtyp: NST. 12 der 88 Patientinnen erfüllten im untersuchten Datensatz diese Kriterien (Abb. 43 & 44).

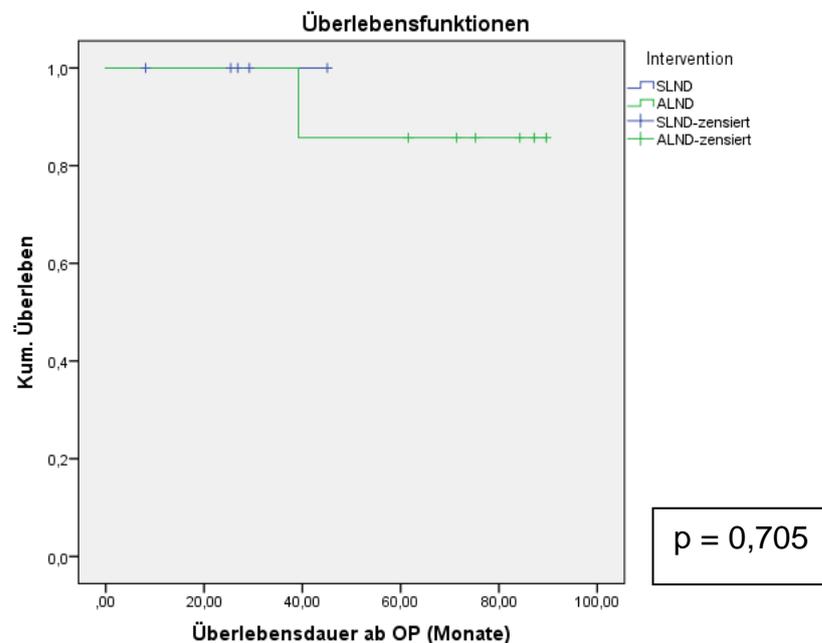


Abbildung 44: Überleben bei besonders ungünstiger Konstellation, Beispiel 1

Patientinnen mit diesen Merkmalen zeigten rechnerisch keinen signifikanten Unterschied im Überleben, waren sie mit einer SLND oder einer ALND behandelt worden. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Fernmetastasierungsfreiheit:

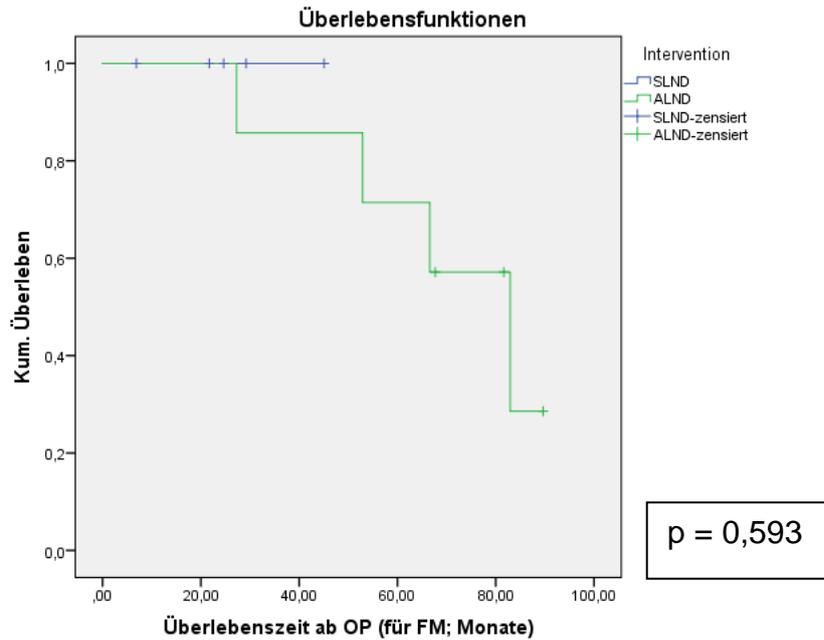


Abbildung 45: Fernmetastasierungsfreiheit bei besonders ungünstiger Konstellation, Beispiel 1

Gruppe 2: Eine weitere besonders ungünstige Konstellation, vor allem auf die vorangehenden Berechnungen gestützt, war wie folgt: prämenopausal, pT1c/pT2, G2/3, Ki67>15%. Dies entsprach einer Gruppe von acht Patientinnen, davon 2 mit SLND und 6 mit ALND (Abb. 45 & 46).

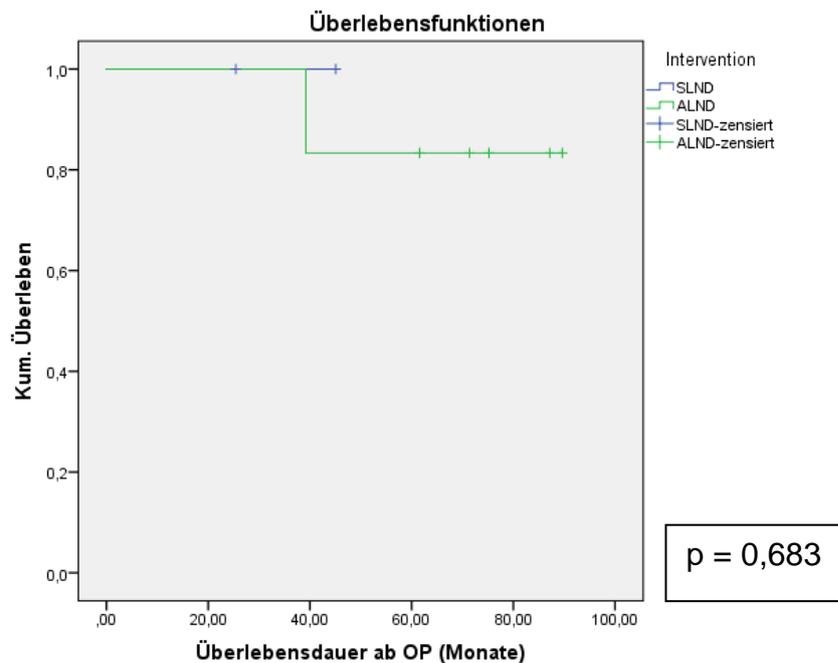


Abbildung 46: Überleben bei besonders ungünstiger Konstellation, Beispiel 2

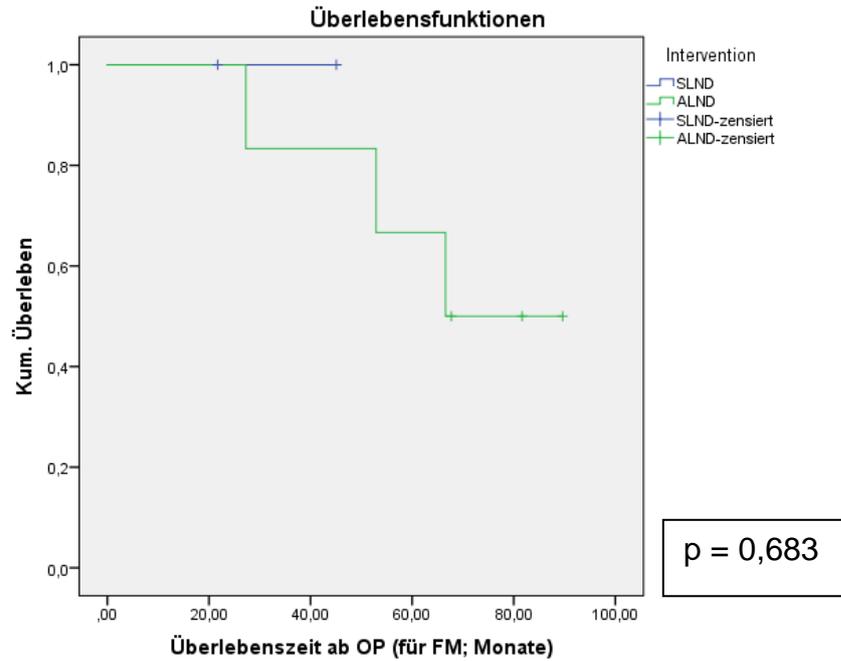


Abbildung 47: Fernmetastasierungsfreiheit bei besonders ungünstiger Konstellation, Beispiel 2

Wie die p-Werte andeuten, konnte auch in der zweiten Gruppe kein signifikanter Unterschied im Überleben und der Fernmetastasierungsfreiheit gefunden werden. Zusammengefasst zeigte sich in beiden exemplarisch gebildeten Patientinnengruppen mit besonders ungünstigen Charakteristika jeweils kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Fernmetastasierungsfreiheit zwischen der ALND- und der SLND-Intervention. Zumindest im Bezug auf diese beiden Endpunkte deuten die Ergebnisse an, dass auch bei Patientinnen mit mehreren schlechten prognostischen und prädiktiven Faktoren die Intervention (SLND/ALND) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Fernmetastierungsfreiheit hat. Es zeigt sich lediglich ein tendenziell leicht schlechteres Outcome bei kompletter ALND. Dies sollte in Zukunft tiefergehend untersucht werden.

4.4. Fragebogenauswertung

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse beschrieben, für die exakten statistischen Berechnungen siehe Anhang.

33 Fragebögen wurden beantwortet, davon 12 von Patientinnen mit reiner SLND. Diese waren im Schnitt bei der Operation 58 Jahre alt (Minimum 47 Jahre; Maximum 74 Jahre; SD 8,6 Jahre). Die restlichen 21 Fragebögen wurden von ALND-Patientinnen bearbeitet, die bei der Operation durchschnittlich 64 Jahre alt waren (Minimum 39 Jahre; Maximum 83 Jahre; SD 12,2 Jahre). Da dies keinen signifikanten Unterschied begründete, war das Alter beider Gruppen in etwa vergleichbar. In der SLND-Gruppe lag die Operation im Mittel 26 Monate (SD 13 Monate) zurück, in der ALND-Gruppe 82 Monate (SD 31 Monate). Dies ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,000$), was der späteren Einführung der SLND (s. Kap. 4.2.) geschuldet war.

A. Gesundheit und Wohlbefinden nach der Operation: Direkt postoperativ tendierten Patientinnen mit einer kompletten ALND zu einem schlechteren Wohlbefinden als Patientinnen mit reiner SLND. So ergaben sich öfter Armschwellungen ($P=0,005$) und Kribbelparästhesien/Taubheit ($p=0,025$), außerdem gaben die ALND-Patientinnen auch subjektiv ein schlechteres Wohlbefinden postoperativ ($p=0,037$) an als das Vergleichskollektiv mit SLND. Nicht-signifikante Tendenzen zugunsten einer SLND ergaben sich im Bereich der postoperativen Funktionseinschränkung ($p=0,366$) und der Anzahl der nötigen Seropunktionen ($p=0,757$). Bei 0 von 11 Patienten mit SLND und 1 von 21 Patienten mit ALND kam es postoperativ zu einer Wundinfektion ($p=0,462$). Eine Tendenz zugunsten einer ALND gab es lediglich bei der Frage nach postoperativen Achselschmerzen ($p=0,855$).

B. Gesundheit und Wohlbefinden im Verlauf: Hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufgedeckt werden. Infektionen des Operationsgebietes hatten 0 von 12 (SLND) sowie 1 von 21 (ALND) Patientinnen ($p=0,443$), zu einer Revisions-OP kam es bei 0 von 12 (SLND)

und 4 von 21 (ALND) Patientinnen ($p=0,107$). Zu einer Einschränkung im Alltag ($p=0,612$) und der sportlichen Leistung ($p=0,740$) kam es gleichsam in beiden Gruppen.

D. (Körperliche) Gesundheit und Wohlbefinden in den letzten 4 Wochen: Auch beim körperlichen Wohlbefinden in den letzten vier Wochen ergab sich eine leichte, jedoch nicht statistisch signifikante, Tendenz zugunsten der SLND-Gruppe. Sowohl insgesamt ($p=0,129$) als auch direkt im Vergleich zu vor der Brustkrebsbehandlung (0,803) beschreiben SLND-Patientinnen ihre Gesundheit besser im Vergleich zu den ALND-Patientinnen. An aktuellen Symptomen berichten durchschnittlich weniger Patientinnen mit SLND von Müdigkeit/Kraftlosigkeit ($p=0,420$) als auch Steifigkeit/Bewegungseinschränkung ($p=0,262$) sowie einer Lymphschwellung ($p=0,279$) des betroffenen Armes. Unter derzeitigen Schmerzen leiden 6 von 12 SLND-Patientinnen und 9 von 18 ALND-Patientinnen, also anteilig gleich viele, und unter Taubheit/Kribbeln 3 von 12 SLND- sowie 7 von 19 ALND-Patientinnen ($p=0,492$).

E. Psychische Gesundheit und Wohlbefinden in den letzten 4 Wochen: Es ergab sich weiterhin, dass Patientinnen mit einer ALND die Nachwirkungen ihrer Operation in den letzten vier Wochen vor Bearbeiten des Fragebogens schlechter akzeptierten ($p=0,043$). Außerdem waren sie mit ihrer Lebensqualität unzufriedener als die Patientinnen mit SLND ($p=0,029$) und fühlten sich infolge ihrer Behandlung tendenziell eher krank ($p=0,250$). Bei den Fragen nach Energielosigkeit/Erschöpftheit ($p=0,909$) und der Inanspruchnahme psychotherapeutischer Hilfe ($p=0,347$) ergaben sich nicht signifikante Trends pro ALND.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patientinnen mit einer ALND sowohl postoperativ als auch im weiteren Verlauf tendenziell ein schlechteres Wohlbefinden angaben als Patientinnen mit SLND. Diese Ergebnisse waren in Analogie zur derzeitigen Literaturlage (s.o.) zu sehen.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse der Z0011-Studie anhand eigener Patientinnendaten retrospektiv zu überprüfen und anschließend den Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf das Outcome zu untersuchen. Da die Z0011-Studie ihr Patientinnenkollektiv nicht näher nach tumorbiologischen Faktoren untersuchte, wäre es nämlich denkbar, dass es in der SLND-Gruppe doch eine Subgruppe gab, die von einer kompletten Axilladissektion profitieren würde.

Dazu wurden zwei Gruppen von Brustkrebspatientinnen mit (entsprechend der Z0011-Studie) cT1-2, klinisch negativer Axilla, 1-2 positiven Sentinellymphknoten ohne Fernmetastasen oder neoadjuvante Therapie, die entweder mit reiner SLND oder kompletter ALND behandelt wurden, retrospektiv verglichen.

Zwischen den beiden Gruppen konnten analog der Z0011-Studie keine Unterschiede im Outcome (hier den Überlebens-, Lokalrezidiv- und Fernmetastaseraten) aufgedeckt werden.(10, 113) Deshalb interessierte nun die Frage, ob es möglicherweise spezielle Prognosefaktoren oder Subgruppierungen mit besonders schlechter Prognose gab, bei denen die Art der Intervention nun doch einen Unterschied im Outcome begründet. Dazu wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen verschiedene Prognosefaktoren im untersuchten Kollektiv identifiziert, die am ehesten einen negativen Einfluss auf das Overall Survival und die Fernmetastasierung hatten (junges Alter/Prämenopausalität, größerer Tumor, Ki67>15%, hohes Grading). Mit diesen und bekannten negativen Prognosefaktoren aus der Literatur wurden daraufhin Subgruppen erstellt und auf erwähnte Outcomepunkte hin begutachtet. Innerhalb dieser konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ALND- und dem SLND-Arm festgestellt werden. Die Auswertung des Fragebogens ergab ein tendenziell schlechteres Wohlbefinden der

Patientinnen mit ALND als mit SLND, was in Analogie zur aktuellen Studienlage zu sehen ist.(24–27, 118, 119)

Zukünftig sollten die Berechnungen anhand eines größeren Kollektives erneut durchgeführt werden, um die Ergebnisse anhand anderer statistischer Methoden zu verifizieren (s.u.).

5.2. Diskussion der Methoden

Die in dieser Arbeit analysierten Daten stammten sowohl aus der Datenbank des Brustzentrums bzw. des Onkologischen Zentrums des Klinikums Traunstein und des Tumorregisters München als auch aus einem eigens angefertigten Fragebogen (s. Anhang).

Die Einschlusskriterien entsprachen größtenteils denen der Z0011-Studie.(10) Die Entscheidung, die Patientinnen entweder mit einer reinen SLND oder einer kompletten ALND zu behandeln, erfolgte nach deren persönlichen Präferenzen auf Grundlage einer Beratung durch den behandelnden Arzt. Somit kam es nicht, wie jedoch bei der Z0011-Studie, zu einer statistisch wünschenswerten Randomisierung.(10) Dennoch entsprachen sich die beiden Gruppen größtenteils in ihren Tumor- und Patientencharakteristika, weshalb von statistisch vergleichbaren Kollektiven ausgegangen werden konnte.

Die retrospektive 10-Jahres-Analyse brachte zwar fehlende Daten mit sich, zum Beispiel lag der Wert der Ki67-Expression nur in etwa einem Drittel der Fälle vor, gleichzeitig aber erlaubte die Datensammlung aus mehreren Quellen eine hohe Aktualität der vorhandenen Follow Up-Daten.

Die Tumordaten des Klinikums Traunstein wurden bis 2012 mit MADOS, anschließend mit AlcedisMED und ab 2017 mit dem GTDS (Gießener Tumordokumentationssystem) archiviert. Bei jedem Systemwechsel ergaben sich Unvollständigkeiten und Ungenauigkeiten bei der Datenmigration, sodass wenige Patientinnen fälschlicherweise in die Untersuchungen aufgenommen

oder davon ausgeschlossen wurden. Dies zeigte sich bei stichprobenartigen Kontrollen nach Abschluss aller Berechnungen, sodass eine Korrektur nicht mehr möglich war. Die ursprüngliche Datenerhebung erfolgte 2016 mit AlcedisMED, die Analyse der genauen Fallzahlen unter 3.1. *Patientinnenkollektiv* mittels GTDS. Daher können genannte Zahlen leicht von den ursprünglichen abweichen. Bei Kontrollen war die Migration des cN0-Status in das GTDS sehr fehlerbehaftet, sodass hier nur näherungsweise eine Anzahl ermittelt werden konnte.

Ein Problem stellte außerdem die niedrige Fallzahl dar, weil dadurch die statistische Auswertung nicht im geplanten Maße durchgeführt werden konnte. Weiterhin war es nicht möglich, einen eventuell Brustkrebs-bedingten Tod aller Patientinnen zu eruieren, sodass auf das Overall Survival zurückgegriffen werden musste. Dies schränkte die Aussagekraft der Analysen ein.

Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und, damit einhergehend, einer geringen Anzahl an Ereignissen, konnte für die Analyse besonders schlechter Prognosefaktoren nicht die statistisch aussagekräftigere und deshalb zunächst angestrebte Cox-Regression angewendet werden. Dies konnte jedoch durch mehrfache Analyse mit Kaplan-Meier-Kurven umgangen werden. Außerdem war es zur Analyse der Überlebens-Kurven nicht möglich, sich auf signifikante Unterschiede zu berufen, da es häufig zu einem Kreuzen der Graphen kam und somit die Durchführung des Log Rank-Tests unzulässig war. Auch dies ist vermutlich auf Verzerrungen durch die zu geringe Patientenzahl zurückzuführen. Stattdessen wurden die Graphen visuell beurteilt. Das bereits erwähnte Kreuzen der Graphen in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven (s. Kap. 4.3.1.) war oft durch wenige Patientinnen bedingt, was vermutlich der insgesamt geringen Zahl an untersuchten Patientinnen zuzuschreiben war. Dieser Umstand machte eine sinnvolle Interpretation oft schwierig. Beispielhaft seien hier die Kurven der Überlebensdauer im Unterkapitel "SLND vs. ALND" und die Kaplan-Meier-Kurven der Untersuchungen zu HER2 erwähnt. In erstgenannter Überlebenskurve fand eine Kreuzung durch den Tod zweier Patientinnen statt, die möglicherweise aufgrund eines fortgeschrittenen Alters bei Diagnosestellung bald einen nicht Tumor-bedingten Tod erlitten. Bei der

Untersuchung einer größeren Anzahl an Patientinnen würden solche Fälle weniger ins Gewicht fallen.

Ein weiteres Problem war, dass die durchschnittliche Follow Up-Periode der SLND-Patientinnen um einiges kürzer als die der ALND-Patientinnen war, was einen Vergleich oftmals schwierig machte. Wie in Kap. 4.2. dargestellt, häuften sich die ALND-Fälle zu Beginn des untersuchten Zeitraumes, während die SLND-Fälle eher gegen Ende auftraten. Dies führte zu einem Mangel an Langzeit-Follow Up-Daten der SLND-Gruppe, was eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen einschränkte. Das gleiche Problem ergab sich bei der Auswertung des Fragebogens.

Dieser wurde erstellt, um noch aktuellere Ergebnisse und ein subjektives Follow Up der beiden Interventionsarme des eigenen Patientinnenkollektives zu erhalten. Er orientierte sich mit einigen Fragen an den bereits etablierten Fragenkatalogen FACT-B+4 und SF-36.(116, 117) Zunächst stellte sich die Frage, diese vorhandenen Fragebogeninstrumente zu verwenden, jedoch musste gleichzeitig auf einen beschränkten Umfang geachtet werden, um die Motivation der Teilnehmer nicht unnötig einzuschränken und so eine möglichst hohe Rücklaufquote zu erzielen. Deshalb wurde in Anlehnung an genannte Fragebögen eine eigene Umfrage gestaltet. Die ~43% Teilnahmebereitschaft waren durchaus zufriedenstellend, aber ausbaufähig. Vorteile der bereits etablierten Fragebögen wären eine gesicherte Objektivität, Validität und Reliabilität gewesen, die im Rahmen des selbst erstellten Fragebogens nicht überprüft wurden. Zudem wäre eine Bewertung der abgefragten Parameter anhand von Scores möglich gewesen, die aussagekräftigere Ergebnisse versprochen hätten als die Überprüfung jeder Frage für sich. Dennoch brachte auch die Analyse des selbst erstellten Fragebogens wertvolle Ergebnisse.

Zukünftige Untersuchungen sollten eine prospektive Untersuchung durchführen, um sowohl höchstaktuelle, randomisierte und vollständige Daten zu erhalten als auch die Motivation zur Beantwortung der Fragebögen durch persönliche Aufklärung und Gespräche zu maximieren. Zudem sollte ein größeres Kollektiv

untersucht werden, um statistische Berechnungen unproblematisch durchführen zu können.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

Zunächst konnten die Ergebnisse der Z0011-Studie bestätigt werden: Patientinnen mit den beschriebenen besonders frühen Formen von Brustkrebs profitierten auch bei positivem Sentinelknoten nicht von einer Axilladisektion, zumal eine Axilladisektion eine erhöhte Morbidität mit sich brachte. Im Bezug auf das Überleben, die Fernmetastasenfreiheit ($p=0,183$) und Lokalrezidivfreiheit ($p=0,819$) ergab sich nämlich kein signifikanter Unterschied zwischen der SLND- und der ALND-Gruppe.

Untermauert wurde dies dadurch, dass nur 33,3% der Patientinnen mit ALND mehr als 1-2 positive Lymphknoten aufwiesen, also im Vergleich zur reinen SLND keine zusätzlichen befallenen Lymphknoten gefunden werden konnten. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der Z0011-Studie (27,3%).(10) In Zusammenschau mit den zahlreichen Nebenwirkungen einer ALND führte dies zur Frage nach der Sinnhaftigkeit einer ALND im untersuchten Patientinnenkollektiv.

Ziel war es, die Ergebnisse der Z0011-Studie auch im Hinblick auf besonders schlechte prognostische und prädiktive Faktoren zu verifizieren, da dieser Ansatz in der Z0011-Studie fehlte.(10) Dazu wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven mögliche negative Prognosefaktoren identifiziert, die dann sowohl einzeln als auch in Gruppen weiter untersucht wurden. Die visuelle Beurteilung der Kurven brachte auf der einen Seite Ergebnisse, die mit den Erkenntnissen aus der Literatur übereinstimmten:

- ein tendenziell schlechteres Overall Survival mit steigendem Grading (53–55, 120),
- ein besseres OS und Fernmetastasen-freies Überleben bei geringerer Ki67-Expression (75, 76, 78–81, 85, 121),

- ein besseres OS und Fernmetastasen-freies Überleben bei Luminal A-Tumoren im Vergleich zu Luminal B-Tumoren (56, 90–92),
- ein längeres Fernmetastasen-freies Überleben bei Diagnosen in höherem Alter/postmenopausal (94, 122, 123).

Auf der anderen Seite wurden durch die Graphen auch sinnwidrige Sachverhalte dargestellt:

- ein längeres Fernmetastasen-freies Überleben (insbesondere bei größeren Tumoren: pT1c/T2) bei SLND im Vergleich zu ALND (10, 22),
- höhere Sterblichkeit bei Tumoren höheren Gradings (G2/3) und größeren Tumoren (pT1c/T2) in Verbindung mit ALND als mit SLND (10, 22),
- ein besseres Überleben mit steigendem T-Stadium und Progesteronrezeptornegativität (124–127),
- eine längere Fernmetastasenfreiheit bei Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptornegativität (128).

Am Ende konnte innerhalb mehrerer Subgruppen mit besonders schlechten Prognosefaktoren kein Unterschied zwischen der SLND- und der ALND-Gruppe im Hinblick auf das Outcome (Überleben, Fernmetastasenfreiheit) festgestellt werden. Damit weisen unsere Daten darauf hin, dass auch bei Hochrisikogruppen innerhalb des untersuchten Patientinnenkollektives bei 1-2 befallenen Lymphknoten auf eine komplette Axilladisektion verzichtet werden kann. Dass 33,3% der Patienten mit einer ALND zusätzliche tumorpositive Lymphknoten aufwiesen und trotzdem kein Unterschied im Outcome zwischen der ALND- und SLND-Gruppe aufgedeckt werden konnte, bedeutet auch, dass in den vorliegenden Fällen der zusätzliche Lymphknotenbefall wohl keinen Einfluss auf das Überleben sowie die Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrate hatte.

Der Fragebogen wurde erstellt, um die Auswirkungen einer SLND und einer ALND auf das Leben der betroffenen Patientinnen zu untersuchen. 12 Fragebögen wurden vom SLND-Arm beantwortet, 21 vom ALND-Arm. Hier

wäre eine bessere Ausgewogenheit wünschenswert gewesen, was jedoch keinen negativen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Im Alter der Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (SLND: 58 Jahre; ALND: 64 Jahre), jedoch im zeitlichen Abstand zur Operation. Während in der SLND-Gruppe die Operation durchschnittlich 26 Monate zurücklag, waren es in der ALND-Gruppe 82 Monate. Grund dafür war die spätere Einführung der SLND (s. Kap. 4.2.).

Die Patientinnen mit einer kompletten ALND gaben zum einen postoperativ ein schlechteres Wohlbefinden, mehr Armschwellungen und öfter Kribbelparästhesien/Taubheit an. Zum anderen erlebten diese eine insgesamt schlechtere Lebensqualität und akzeptierten die Nachwirkungen der Operation zum Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens schlechter. Auch die nicht-signifikanten Ergebnisse sprachen größtenteils für eine SLND (postoperative Funktionseinschränkungen, Anzahl der Seropunktionen, Gesundheit insgesamt, Gesundheit im Vergleich zu vor der Brustkrebsbehandlung, aktuelle Müdigkeit/Kraftlosigkeit sowie Steifigkeit/Bewegungseinschränkung und Lymphödeme). Wenige (nicht signifikante) Ergebnisse sprachen für eine ALND (postoperative Achselschmerzen, aktuelle Energielosigkeit/Erschöpftheit und Inanspruchnahme psychotherapeutischer Hilfe).

Der Großteil der Ergebnisse des Fragebogens steht in Analogie zum derzeitigen Forschungsstand.(24–27, 118, 119) Die anderen Ergebnisse, die nicht mit dem bereits bestehenden Wissen in Einklang zu bringen sind, sind nicht signifikant und vermutlich auf die geringe Anzahl an Patientinnen zurückzuführen.

Laut unseren Daten sind die Ergebnisse der Z0011-Studie ausnahmslos auf alle Patientinnen mit Mammakarzinomen cT1-2, palpatorisch N0, M0 und 1-2 positiven Sentinellymphknoten anwendbar, sofern sie entsprechend behandelt werden (keine neoadjuvante Therapie; BET, tangential Bestrahlung der Brust, leitliniengerechte systemische Nachbehandlung) - also auch auf jene mit besonders schlechten prognostischen und prädiktiven Faktoren. Folglich kann jeder einzelnen dieser Brustkrebspatientinnen eine komplette Axilladisektion erspart werden, was eine niedrigere Morbidität und somit bessere

Verträglichkeit mit sich bringt. Dies geschieht ohne Inkaufnahme eines höheren Risikos für Fernmetastasen oder einer erhöhten Mortalität im Vergleich zur kompletten Axilladissektion. Bei all diesen Patientinnen sollte die axilläre Intervention dementsprechend weiterhin bei der schonenderen SLND belassen werden.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Invasivität der operativen Brustkrebsbehandlung nimmt seit Halsteds radikaler Mastektomie mit kompletter Axilladisektion immer weiter ab. Im Bezug auf die Brust selbst war die Etablierung der Brusterhaltenden Therapie als Standardverfahren ein wichtiger Schritt. Bei der operativen Therapie der Axilla stellte die Einführung der Sentineldissektion einen Meilenstein dar, deren Auswirkungen jedoch kürzlich durch die Z0011-Studie eingeschränkt wurden: bei T1-2, palpatorisch nodal-negativen Patientinnen mit 1-2 positiven Sentinellymphknoten (sowie Brusterhaltender Therapie, tangentialer Bestrahlung der Brust und adjuvanter systemischer Therapie) konnte auf eine komplette Axilladisektion ohne Verluste im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben verzichtet werden. Jedoch wurde auf eine Analyse der Auswirkungen und Limitationen verschiedener prognostischer und prädiktiver Faktoren verzichtet, was in dieser Arbeit nachgeholt werden sollte.

Zu diesem Zweck wurden Daten von 88 Brustkrebspatientinnen, die sich in den Jahren 2006 bis 2016 in der Frauenklinik des Klinikums Traunstein in Behandlung befanden, aus den Datenbanken sowohl des Klinikums Traunstein als auch des Tumorregisters München eingeholt. Die untersuchten Daten beliefen sich zum einen auf patientinnenspezifische Daten wie Alter und Menopausenstatus bei Diagnose, zum anderen auch tumorspezifische Daten, beispielsweise Ki67-Expression, Histologischer Subtyp, TNM-Klassifikation, Grading, Hormonrezeptor-Status, HER2neu-Expression und Intrinsischer Subtyp. Außerdem wurde ein Fragebogen zur Erfassung des subjektiven Erlebens erstellt.

Zunächst konnten die Ergebnisse der Z0011-Studie bestätigt werden: die SLND-Gruppe (31 Patientinnen) als auch die ALND-Gruppe (57 Patientinnen) hatten ein ähnliches Outcome (Survival-, Lokalrezidiv- und Fernmetastaseraten), jedoch brachte die ALND eine vermehrte Morbidität mit sich (s. Fragebogen): So berichteten ALND-Patientinnen beispielsweise direkt postoperativ über ein schlechteres Wohlbefinden ($p=0,037$), mehr Armschwellungen ($p=0,005$) und mehr Kribbelparästhesien/Taubheit ($p=0,025$).

Außerdem akzeptierten sie im Langzeitverlauf die Nachwirkungen ihrer Operation schlechter ($p=0,043$) und waren mit ihrer Lebensqualität unzufriedener ($p=0,029$). Dies wurde durch die Erkenntnis gestützt, dass sich bei 66,7% der mit einer ALND Behandelten insgesamt nur ein bis zwei positive Achsellymphknoten fanden, sich also im Vergleich zu einer reinen Sentineldissektion keine zusätzlichen befallenen Sentinelknoten zeigten. Dann wurden negative Prognosefaktoren identifiziert (wie junges Alter/Prämenopausalität, größerer Tumor, $Ki67>15\%$, hohes Grading im Bezug auf das Overall Survival) und mit diesen Subgruppen besonders schlechter Prognose gebildet. Innerhalb dieser Gruppen konnten keine Unterschiede im Outcome (Überleben, Fernmetastasenfreiheit) zwischen dem ALND- und dem SLND-Arm gefunden werden. Unsere Daten deuten somit an, dass innerhalb unseres Kollektives auch bei Vorliegen von Risikofaktoren die SLND allein gleich gute Outcome-Daten zeigt wie die komplette ALND. Somit könnte auch Patientinnen mit diesen tumorbiologischen Faktoren die alleinige SLND auch bei 1-2 befallenen Lymphknoten empfohlen werden.

Die Untersuchungen bestätigten die Ergebnisse der Z0011-Studie, ohne sie im Hinblick auf unterschiedliche prognostische und prädiktive Faktoren zu limitieren. Um einen möglichen Unterschied zwischen den Interventionsgruppen doch noch aufdecken zu können, sollten die Berechnungen anhand eines größeren Kollektives in einem prospektiven Setting wiederholt werden.

Bald werden auch die Ergebnisse der INSEMA-Studie erwartet. Sie untersucht in einer der Z0011-Studie und somit auch der vorliegenden Arbeit sehr ähnlichen Studienpopulation (klinisch/sonographisch N0, T1-2, Brusterhaltende Therapie, postoperative Radiatio der Brust, adäquate systemische Nachbehandlung, keine Fernmetastasen, keine neoadjuvante Therapie) unter anderem den kompletten Verzicht auf ein operatives axilläres Staging - also auch den Verzicht auf eine Sentinelknoten-Entfernung. (129) Bei entsprechenden Ergebnissen könnte diese Studie den Weg für eine weitere Reduktion der Invasivität der Brustkrebsbehandlung ebnen.

7. Literaturverzeichnis

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: World [zuletzt geprüft am 23.05.2016]. Abrufbar unter der URL:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. World Health Organization. Women's health: Fact sheet N°334; 2013. Abrufbar unter der URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/>.
3. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C et al. Krebs in Deutschland 2011/2012: Robert Koch-Institut; 2015.
4. Bertz J, Wolf U, Barnes B, Kraywinkel K, Haberland J, Dahm S. "Krebs in Deutschland" 2015 - Aktuelles zum Krebsgeschehen: Zentrum für Krebsregisterdaten; Robert Koch-Institut; 2016 [zuletzt geprüft am 23.05.2016].
5. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen): Inzidenz und Mortalität: Tumorregister München; 2016 Apr 13. Abrufbar unter der URL:http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
6. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen): Survival: Tumorregister München; 2016 Apr 12 [zuletzt geprüft am 23.05.2016]. Abrufbar unter der URL:http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
7. Albert US. Stufe-3-Leitlinie: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland; 1. Aktualisierung 2008; 2008 Feb 20 [zuletzt geprüft am 22.09.2017]. Abrufbar unter der URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001_S3_Brustkrebs-Fruherkennung_lang_02-2008_02-2011.pdf.
8. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion 3.0; Juli 2012 [zuletzt geprüft am 24.05.2016]. Abrufbar unter der URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
9. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde, Cornelis J H, Mansel RE et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive

sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12):1303–10.

10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA (The Journal of the American Medical Association)* 2011; 305(6):569–75. Abruflbar unter der URL:<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=645514>.

11. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Annals of Surgery* 1907; 46(1):1–19.

12. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: From the earliest times through to the end of the 20th century. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009; 145(1):3–8.

13. Julian TB, Venditti CA, Duggal S. Landmark clinical trials influencing surgical management of non-invasive and invasive breast cancer. *The Breast Journal* 2015; 21(1):60–6.

14. Patey DH, Dyson WH. The Prognosis of Carcinoma of the Breast in Relation to the Type of Operation Performed. *Br J Cancer* 1948; 2(1):7–13.

15. NIH Consensus Statement Online. Treatment of Early-Stage Breast Cancer; 1990 [zuletzt geprüflt am 09.05.2018]. Abruflbar unter der URL:<https://consensus.nih.gov/1990/1990EarlyStageBreastCancer081html.htm>.

16. Franceschini G, Terribile D, Magno S, Fabbri C, Accetta C, Di Leone A et al. Update on oncoplastic breast surgery. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16(11):1530–40.

17. Emirođlu M, Sert İ, İnal A. The Role of Oncoplastic Breast Surgery in Breast Cancer Treatment. *The journal of breast health* 2015; 11(1):1–9.

18. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in breast cancer treatment. *The Breast Journal* 2015; 21(1):3–12.

19. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surgical oncology clinics of North America* 2014; 23(3):505–23.

20. Untch M, Konecny GE, Paepke S, Minckwitz G von. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2014; 23(5):526–37.
21. Kühn T. Mammakarzinom: Stellenwert des axillaren Stagings. *Der Gynäkologe* 2011; 44(12):999–1004.
22. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill ADK, Kell MR, Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2015; 153(2):235–40.
23. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106(1):4–16.
24. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(24):3657–63.
25. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102(2):111–8.
26. Gill G, The SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-Lymph-Node-Based Management or Routine Axillary Clearance? One-Year Outcomes of Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (SNAC): A Randomized Controlled Surgical Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2009; 16(2):266–75.
27. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN et al. Patient-Reported Outcomes in Sentinel Node-Negative Adjuvant Breast Cancer Patients Receiving Sentinel-Node Biopsy or Axillary Dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Phase III Protocol B-32. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(25):3929–36.
28. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall

survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2010; 11(10):927–33.

29. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Annals of Surgery* 2010; 251(4):595–600.

30. Louis-Sylvestre C. Axillary Treatment in Conservative Management of Operable Breast Cancer: Dissection or Radiotherapy? Results of a Randomized Study With 15 Years of Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 22(1):97–101.

31. Fisher Bernard, Jeong Jong-Hyeon, Anderson Stewart, Bryant John, Fisher Edwin R., Wolmark Norman. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. *New England Journal of Medicine* 2002; (347):567–75.

32. Rudenstam C-M, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P et al. Randomized Trial Comparing Axillary Clearance Versus No Axillary Clearance in Older Patients With Breast Cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(3):337–44.

33. Veronesi U. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: A randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Annals of Oncology* 2005; 16(3):383–8.

34. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Annals of Surgery* 1994; 220(3):391–401.

35. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94(10):2542–51.

36. Lyman GH. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(30):7703–20.

37. Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, Stewart A, Leitch M, Ward E. Disparities and Trends in Sentinel Lymph Node Biopsy Among Early-Stage Breast Cancer Patients (1998-2005). *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(7):462–74.
38. Subhedar P, Stempel M, Eaton A, Morrow M, Gemignani ML. Do the ACOSOG Z0011 Criteria Affect the Number of Sentinel Lymph Nodes Removed? *Ann Surg Oncol* 2015; 22(S3):470–5.
39. Yao K, Liederbach E, Pesce C, Wang C-H, Winchester DJ. Impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial on the Number of Axillary Nodes Removed for Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2015; 221(1):71–81.
40. Gondos A, Jansen L, Heil J, Schneeweiss A, Voogd AC, Frisell J et al. Time trends in axilla management among early breast cancer patients: Persisting major variation in clinical practice across European centers. *Acta Oncologica* 2016:1–8.
41. Joyce DP, Lowery AJ, McGrath-Soo LB, Downey E, Kelly L, O'Donoghue GT et al. Management of the axilla: Has Z0011 had an impact? *Ir J Med Sci* 2016; 185(1):145–9.
42. Harlow SP, Weaver DL. Overview of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: UpToDate; 2017 [zuletzt geprüft am 08.05.2018]. Abrufbar unter der URL:https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sentinel-lymph-node-biopsy-in-breast-cancer?topicRef=813&source=see_link.
43. Possinger K, Dr. med. Anne C. Regierer. Facharzt Hämatologie Onkologie: 19 Mammakarzinom und gynäkologische Malignome. 3 Aufl.; 2015.
44. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.2, 2020AWMF Registernummer:032-045OL, [zuletzt geprüft am 12.05.2020]. Abrufbar unter der URL:<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
45. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kurzversion4.0; 2017. AWMF Registernummer: 032-045OL [zuletzt geprüft am 28.05.2020]. Abrufbar unter

der

URL:[http://www.leitlinienprogramm-](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/)

[onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/).

46. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1):181–7.

47. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist* 2004; 9(6):606–16.

48. Biganzoli L. Prognostic and predictive factors. *Cancer treatment and research* 2009; 151:13–30.

49. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic Factors in Breast Cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2000; (124):966–78.

50. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 107(3):309–30.

51. Stankov A, Bargallo-Rocha JE, Silvio AN-S, Ramirez MT, Stankova-Ninova K, Meneses-Garcia A. Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico. *ISRN oncology* 2012; 2012:825258.

52. Bauerfeind I. Mammakarzinome: [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 15. überarbeitete Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2015.

53. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403–10.

54. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11(3):359–77.

55. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 107(3):309–30.

56. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic

cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 140(3):463–73.

57. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast cancer research : BCR* 2010; 12(4):207.

58. Fitzpatrick DJ, Lai CS, Parkyn RF, Walters D, Humeniuk V, Walsh DCA. Time to breast cancer relapse predicted by primary tumour characteristics, not lymph node involvement. *World Journal of Surgery* 2014; 38(7):1668–75.

59. Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49:709–15.

60. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Seminars in Oncology* 1988; 15(2 Suppl 1):20–5.

61. Balduzzi A, Bagnardi V, Rotmensz N, Dellapasqua S, Montagna E, Cardillo A et al. Survival Outcomes in Breast Cancer Patients With Low Estrogen/Progesterone Receptor Expression. *Clinical Breast Cancer* 2014; 14(4):258–64.

62. Huang B, Warner M, Gustafsson J-A. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy. *Molecular and cellular endocrinology* 2015; 418 Pt 3:240–4.

63. Haldosen L-A, Zhao C, Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology* 2014; 382(1):665–72.

64. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *British journal of cancer* 2014; 110(3):565–72.

65. Liu S, Chia SK, Mehl E, Leung S, Rajput A, Cheang MC et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(1):53–61.

66. Kurebayashi J, Kanomata N, Shimo T, Yamashita T, Aogi K, Nishimura R et al. Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity, and high

Ki67 labeling index predict poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone. *Breast Cancer* 2014; 21(2):214–22.

67. Ono M, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Kinoshita T, Tamura K. Prognostic Significance of Progesterone Receptor Expression in Estrogen-Receptor Positive, HER2-Negative, Node-Negative Invasive Breast Cancer With a Low Ki-67 Labeling Index. *Clinical Breast Cancer* 2016.

68. Bendrat K, Fritz P, Müller S, Brockmüller S, Debus A, Friedrichs K et al. Improved Risk Stratification for Breast Cancer Samples Based on the Expression Ratio of the Estrogen and Progesterone Receptor. *Anticancer Research* 2016; 36(8):3855–63.

69. Matsumoto A, Jinno H, Ando T, Fujii T, Nakamura T, Saito J et al. Biological markers of invasive breast cancer. *Japanese journal of clinical oncology* 2016; 46(2):99–105.

70. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785):177–82.

71. Larionov AA. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. *Frontiers in oncology* 2018; 8:89.

72. Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Bellet M, Saura C. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2018; 39:80–8.

73. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(8):724–34.

74. Krop IE, Kim S-B, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero J-M, Badovinac-Crnjevic T et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): Final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(6):743–54.

75. Urruticoechea A. Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(28):7212–20.

76. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I et al. Correlation between Ki67 and Breast Cancer Prognosis. *Oncology* 2013; 84(4):219–25.
77. Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E. Dissociation between Steroid Receptor Expression and Cell Proliferation in the Human Breast. *Cancer research* 1997; 57(22):4987–91.
78. Kilickap S, Kaya Y, Yucel B, Tuncer E, Babacan NA, Elagoz S. Higher Ki67 Expression is Associates With Unfavorable Prognostic Factors and Shorter Survival in Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15(3):1381–5.
79. Azambuja E de, Cardoso F, Castro G de, Colozza M, Mano MS, Durbecq V et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96(10):1504–13.
80. Zurrida S, Bagnardi V, Curigliano G, Mastropasqua MG, Orecchia R, Disalvatore D et al. High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy. *European Journal of Cancer* 2013; 49(15):3083–92.
81. Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M et al. Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups 2014; 14(5):323–9.
82. Sun S-R, Sun J-Z, Chen C, Jiang G, Li Y, Tian W-Q. Quantum dot-based immunofluorescent imaging of Ki67 and identification of prognostic value in HER2-positive (non-luminal) breast cancer. *IJN* 2014:1339.
83. Zong Y, Zhu L, Wu J, Chen X, Huang O, Fei X et al. Progesterone Receptor Status and Ki-67 Index May Predict Early Relapse in Luminal B/HER2 Negative Breast Cancer Patients: A Retrospective Study. *PLoS ONE* 2014; 9(8):e95629.
84. Ohara M, Matsuura K, Akimoto E, Noma M, Doi M, Nishizaka T et al. Prognostic value of Ki67 and p53 in patients with estrogen receptor-positive and human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer: Validation of the cut-off value of the Ki67 labeling index as a predictive factor. *mol clin onc* 2016.

85. Rasmy A, Abozeed W, Elsamany S, Baiomy ME, Nashwa A, Amrallah A et al. Correlation of Preoperative Ki67 and Serum CA15.3 Levels with Outcome in Early Breast Cancers - a Multi Institutional Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016; 17(7):3595–600.
86. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British journal of cancer* 2005; 93(9):1046–52.
87. Bomeisl PE, Thompson CL, Harris LN, Gilmore HL. Comparison of Oncotype DX Recurrence Score by Histologic Types of Breast Carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2015; 139(12):1546–9.
88. Li CI. Risk of Mortality by Histologic Type of Breast Cancer in the United States. *Hormones and Cancer* 2010; 1(3):156–65.
89. Yersal O. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *WJCO* 2014; 5(3):412.
90. Kim H-S, Park I, Cho HJ, Gwak G, Yang K, Bae BN et al. Analysis of the Potent Prognostic Factors in Luminal-Type Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2012; 15(4):401.
91. Chen J, Jiang P, Wang H-j, Zhang J-y, Xu Y, Guo M-h et al. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: a 15-study meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2014; 12:212.
92. Kümmel A, Kümmel S, Barinoff J, Heitz F, Holtschmidt J, Weikel W et al. Prognostic Factors for Local, Loco-regional and Systemic Recurrence in Early-stage Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(07):710–8.
93. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers* 2015; 7(2):908–29.
94. Sabiani L, Houvenaeghel G, Heinemann M, Reyat F, Classe JM, Cohen M et al. Breast cancer in young women: Pathologic features and molecular phenotype. *Breast* 2016; 29:109–16.
95. Kruijf EM de, Bastiaannet E, Rubertá F, Craen AJM de, Kuppen PJK, Smit VTHBM et al. Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular

subtypes between young and elderly breast cancer patients. *Molecular Oncology* 2014; 8(5):1014–25.

96. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *The Oncologist* 2014; 19(10):1076–83.

97. Rosenberg SM, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2015; 24 Suppl 2:S154-8.

98. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2016; 26:87–99.

99. Freedman RA, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2013; 22 Suppl 2:S176-9.

100. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(1):27–36.

101. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 139(2):539–52.

102. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, Sousa B, Pinto AC, Gomes E et al. Breast Cancer Under Age 40: a Different Approach. *Current Treatment Options in Oncology* 2015; 16(4).

103. Martelli G, Miceli R, Daidone MG, Vetrella G, Cerrotta AM, Piromalli D et al. Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Elderly Patients with Breast Cancer and No Palpable Axillary Nodes: Results After 15 Years of Follow-Up. *Annals of Surgical Oncology* 2011; 18(1):125–33.

104. Győrffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: Past, present, future. *Breast cancer research : BCR* 2015; 17:11.

105. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primären und metastasiertem Brustkrebs: Prognostische und prädiktive Faktoren; 2018 [zuletzt geprüft am 11.05.2018].

Abrufbar unter der URL:https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf.

106. Gemeinsamer Bundesausschuss wg-bd. Beschluss: des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemo-therapie beim primären Mammakarzinom; 2019 [zuletzt geprüft am 14.05.2020].

107. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 379(2):111–21.

108. Reimer T, Gluz O, Nitz U, Christgen M, Kates RE, Clemens M et al. Prospektive Phase-III PlanB-Studie: 5 Jahres Daten zum prognostischen Stellenwert von 21-Gen Recurrence-Score, zentralpathologischem Grading, ER, PR, Ki-67 Review beim frühem Hochrisiko HR+/HER2-negativen Mammakarzinom. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2016; 13(02).

109. Tabàr L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grøntoft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiologic Clinics of North America* 1992; 30(1):187–210.

110. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The New Era in Breast Cancer: Invasion, Size, and Nodal Involvement Dramatically Decreasing as a Result of Mammographic Screening. *Archives of Surgery* 1996; 131(3):301–8.

111. Galper S, Recht A, Silver B, Bernardo P, Gelman R, Wong J et al. Is radiation alone adequate treatment to the axilla for patients with limited axillary surgery? implications for treatment after a positive sentinel node biopsy 2000; 48(1):125–32.

112. Hoebbers FJP, Borger JH, Hart AAM, Peterse JL, Rutgers EJT, Lebesque JV. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer* 2000; 88(7):1633–42.

113. Armando E. Giuliano, Kelly Hunt, Karla V. Ballman, Peter D. Beitsch, Pat W. Whitworth, Peter William Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukamal Saha, Linda Mackie McCall, Monica Morrow, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, Department of Breast Surgical Oncology, Division of Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Weill Cornell Medical College, New York, NY, Dallas Surgical Group, Dallas, TX, NRG Oncology/NSABP, ALLIANCE/ACOSOG, and Nashville Breast Center, Nashville, TN et al., Herausgeber. Ten-year survival results of ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance) 2016; 34.
114. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2005; 61(1):163–8.
115. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde, C. J.H., Mansel RE, Bogaerts J et al. Role of Axillary Clearance After a Tumor-Positive Sentinel Node in the Administration of Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(5):731–7.
116. FACIT. FACT-B: Version 4: FACIT.org; 2007 Nov 16 [zuletzt geprüft am 22.09.2017]. Abrufbar unter der URL:<http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42149>.
117. RAND Corporation. 36-Item Short Form Survey: SF-36: RAND Corporation [zuletzt geprüft am 22.09.2017]. Abrufbar unter der URL:https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html.
118. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 95(3):279–93.
119. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(9):599–609.

120. Warwick J, Tabàr L, Vitak B, Duffy SW. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100(7):1331–6.
121. Luporsi E, André F, Spyrtatos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F et al. Ki-67: Level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3):895–915.
122. Colzani E, Johansson ALV, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *British journal of cancer* 2014; 110(5):1378–84.
123. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, Agbaje O, Muhidin A, Gillett C et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer--a surprising inverse relationship. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2014; 50(10):1697–705.
124. Jatoi I, Anderson WF, Jeong Jong-Hyeon, Redmond CK. Breast Cancer Adjuvant Therapy: Time to Consider Its Time-Dependent Effects. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(17):2301–4.
125. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1):181–7.
126. Fisher B, Slack NH, Bross IDF. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24(5):1071–80.
127. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002; 95(4):713–23.
128. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Estrogen Receptors and Distinct Patterns of Breast Cancer Relapse. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78(1):105–18.
129. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1–2) in the Context of Breast Conserving

Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77(02):149–57.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1 (S. 6): aus Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C et al. *Krebs in Deutschland 2011/2012*: Robert Koch-Institut; 2015, S. 76.

Abb. 2 (S. 8): aus Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: From the earliest times through to the end of the 20th century. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009; 145(1):5.

Abb. 3 (S. 11): aus Beek MA, Verheuveel NC, Luiten EJT, Klompenhouwer EG, Rutten HJT, Roumen RMH et al. Two decades of axillary management in breast cancer. *Br J Surg* 2015; 102(13): S. 1659.

Abb. 4 (S. 13): Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): S. 183.

Tab.1 (S. 14): modifiziert nach Bauerfeind I. Mammakarzinome: [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 15. überarbeitete Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2015.

Abb. 5 (S. 15): 1. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11(3):359–77.

Abb. 6 (S. 17): Bauerfeind I. Mammakarzinome: [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 15. überarbeitete Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2015, S. 10.

Abb. 7 (S. 22): Bauerfeind I. Mammakarzinome: [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 15. überarbeitete Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2015, S. 4.

Tab. 2 (S. 25): modifiziert nach AGO e. V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Prognostische und prädiktive Faktoren; Guidelines BreastVersion 2020.1D: AGO e. V. [zuletzt geprüft am 14.05.2020].

Abb. 8 (S. 30): Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA (The Journal of the American Medical Association)* 2011; 305(6):569–75. Abrufbar unter der URL:<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=645514>.

Abb. 9 (S. 31): nach Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA (The Journal of the American Medical Association)* 2011; 305(6):569–75. Abrufbar unter der URL:<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=645514>.

Alle weiteren Abbildungen und Tabellen wurden von der Autorin selbst erstellt.

9. Anhang

9.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALND	Axillary Lymph Node Dissection = Axilladisektion
AR	Axillarezidiv
ART	Axilläre Radiotherapie
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA1/BRCA2	BReast CAncer-Gen 1/2
DFS	Disease-free survival = Krankheitsfreies Überleben
ER	Östrogenrezeptor
ER α / ER β	Östrogenrezeptor α / Östrogenrezeptor β
FM	Fernmetastasen
G	Grading
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HR	Hormonrezeptor
HR (stat.)	Hazard Ratio
IDC	Invasiv duktales Karzinom, heute NST
lfdn	"laufende Nummer" = Nummer der Pat. auf der Masterliste
LR	Lokalrezidiv
Mamma-CA	Mamma-Karzinom, also Brustkrebs
N	Nodalstadium
NST	Mammakarzinome "No special Type"
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival = Gesamtüberleben
PR	Progesteronrezeptor
QoL	Quality of Life
RT	Radiotherapie
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
SLN	Sentinel Lymph Node = Sentinellymphknoten
SLND	Sentinel Lymph Node Dissection = Sentineldissektion
T	Tumorgöße-Stadium
TRM	Tumorregister München

9.2. Fragebogen

KLINIKEN
SÜDOSTBAYERN

FRAUENKLINIK

Chefarzt
Prof. Dr. med. Christian Schindlbeck

Cuno-Niggel-Straße 3
83278 Traunstein

T 0861 - 705-1231

F 0861 - 705-1005

E Christian.Schindlbeck@kliniken-sob.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Fragebogen über

Langzeiteffekte verschiedener Ansätze zur operativen Brustkrebs-Therapie

- Patienteninformation -

Sehr geehrte Patientin,

im Rahmen meines Medizinstudiums an der LMU München arbeite ich derzeit am Klinikum Traunstein an meiner Doktorarbeit im Bereich der operativen Brustkrebs-Therapie unter dem Titel „Vergleich der kompletten Axilladissektion versus Verzicht darauf bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und ein bis zwei Tumor-befallenen Wächterlymphknoten“. Da Sie sich im zu untersuchenden Zeitraum einer Lymphknotenentfernung bei Brustkrebs im Klinikum Traunstein unterzogen haben, würden Sie uns sehr helfen, wenn Sie Ihre Erfahrungen anhand des beiliegenden Fragebogens mit uns teilen.

Medizinischer Hintergrund

Häufig streut Brustkrebs in die Lymphknoten der Achsel. Dabei sind die Lymphknoten, die sich am nächsten an der Brustdrüse befinden, als erstes befallen, weswegen man sie auch als Wächterlymphknoten bezeichnet. Diese werden bei allen Brustkrebspatientinnen auf bösartige Zellen untersucht. Sind die Wächterlymphknoten bereits mit Tumorzellen befallen, werden nach derzeitigem Stand auch die restlichen Achsellymphknoten entfernt; ansonsten belässt man die übrigen Lymphknoten im Körper, weil man davon ausgehen kann, dass auch diese nicht Tumor-befallen sind.

Eine neue Studie hat jedoch gezeigt, dass es bei ein bis zwei befallenen Wächterlymphknoten für die Patientin keinen Unterschied macht, ob die übrigen Achsellymphknoten entfernt werden oder nicht.

Im Klinikum Traunstein werden seit Bekanntwerden dieser Studie bei ein bis zwei tumorpositiven Wächterlymphknoten individuell auf die Patientin abgestimmt entweder alle restlichen Knoten entfernt oder in der Achsel belassen. Diese beiden Behandlungsmethoden sollen nun im Hinblick auf die Auswirkungen auf die Gesundheit unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren des Tumors verglichen werden.

Die Teilnahme ist selbstverständlich auf freiwilliger Basis. Sie können jederzeit mündlich und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zurücknehmen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen.

Alle Angaben werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt. Nach Auswertung der Ergebnisse werden die Fragebögen vernichtet.

Vielen Dank, dass Sie sich für die Beantwortung des Fragebogens Zeit nehmen!

Bitte schicken Sie alle Seiten im beiliegenden, bereits für Sie frankierten Briefumschlag an uns zurück.

Mit freundlichen Grüßen, Cécilia Loidl

Kontakt: C.Loidl@campus.lmu.de

- Einwilligungserklärung -

Titel: „Vergleich der kompletten Axilladisektion versus Verzicht darauf bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und ein bis zwei Tumor-befallenen Wächterlymphknoten“

Die Teilnahme ist selbstverständlich auf freiwilliger Basis.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) - d.h. weder Ihr Name noch ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode - weitergegeben.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Person beschränkt: Prof. Dr. Christian Schindlbeck. Die Fragebögen verbleiben bis zum Ende Studie (in pseudonymisierter Form) bei Cäcilia Loidl und werden danach vernichtet.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben zurücknehmen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen.

„Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

A. Gesundheit und Wohlbefinden nach der Operation

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den Krankenhausaufenthalt nach Ihrer OP.

	<i>sehr</i>			<i>gar nicht</i>	<i>weiß nicht</i>
1. Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit Ihrem Wohlbefinden nach der Operation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hatten Sie nach der Achsel-Operation Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Falls ja, wie lange? _____				
3. Kam es zu einer Schwellung des Armes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Falls ja, wie lange? _____				
4. War der betroffene Arm in seiner Funktion eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Falls ja, wie lange? _____				
5. Hat sich der Arm taub/kribbelig angefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Falls ja, wie lange? _____				
6. Kam es zu einer Wundinfektion?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht				
7. Wie oft musste mit einer Nadel Flüssigkeit aus der Achsel entfernt werden?	_____ mal			<input type="checkbox"/> weiß nicht	

B. Gesundheit und Wohlbefinden im Verlauf

Die folgenden Fragen beziehen sich auf ihre körperliche Gesundheit, wie Sie sie allgemein seit Ihrer Entlassung wahrgenommen haben.

1. Es kam zu einer Infektion des Operationsgebietes.	<input type="checkbox"/> ja falls „ja“: wie oft? _____ mal <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	<input type="checkbox"/> weiß nicht
2. Ich musste nach der ersten Operation nochmals an der betreffenden Brust bzw. Achselhöhle operiert werden.	<input type="checkbox"/> ja falls „ja“: wie oft? _____ mal <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	<input type="checkbox"/> weiß nicht

<p>3. Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung im Alltag eingeschränkt.</p>	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p>falls „ja“: Diese Einschränkung kommt hauptsächlich zustande durch</p> <p><input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Taubheit <input type="checkbox"/> Bewegungseinschränkung <input type="checkbox"/> Armschwellung <input type="checkbox"/> Infektion <input type="checkbox"/> sonstiges: _____ (Mehrfachnennung möglich)</p>
<p>4. Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung in meiner sportlichen Leistung eingeschränkt.</p>	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>
<p>5. Gingen Sie vor Ihrer Erkrankung einer Beschäftigung nach?</p> <p>Falls „ja“:</p> <p>Sind Sie nach Ihrer Erkrankung wieder in Ihren alten Beruf zurückgekehrt?</p> <p>Fühlten Sie sich nach Ihrer Behandlung in der Ausübung Ihres Berufes körperl. eingeschränkt?</p>	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein [dann gleich weiter bei C.]</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>

C. Rezidive/Metastasen

Ist der Brustkrebs nach der Behandlung zurückgekehrt? ja nein

Falls „ja“:

Wo?

Wann (Monat/Jahr)?

gleiche Brust

andere Brust

gleichseitige Achsel

gegenseitige Achsel

andere Organe (sog. Metastasen):

-

-

-

-

D. Gesundheit und Wohlbefinden in den letzten 4 Wochen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf ihre aktuelle körperliche Gesundheit, wie Sie sie speziell in den vergangenen 4 Wochen wahrgenommen haben.

1. Insgesamt würde ich meine Gesundheit als [...] beschreiben.

- sehr gut gut mittel weniger gut schlecht

2. Im Vergleich zu vor der Brustkrebserkrankung ist meine Gesundheit jetzt [...].

- viel besser
 etwas besser
 etwa gleich
 etwas schlechter
 viel schlechter
- weiß nicht

3. Im Moment habe ich folgende Symptome als Folge meiner Behandlung:

a) Schmerzen (auch falls nur bei Bewegung)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> weiß nicht											
	Falls „ja“: An welchen Körperteilen haben Sie die Schmerzen?											
	<i>Körperteil</i>	<i>Intensität</i> [0 = gar nicht, 10 = maximal vorstellbar]										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Taubheit/ Kribbeln	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> weiß nicht											
	Falls „ja“: An welchen Körperteilen verspüren Sie Taubheit/Kribbeln?											
	<i>Körperteil</i>	<i>Intensität</i> [0 = gar nicht, 10 = maximal vorstellbar]										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<i>sehr</i>		<i>gar nicht</i>		<i>weiß nicht</i>
c) Müdigkeit/Kraftlosigkeit des betroffenen Armes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Steifigkeit/Bewegungseinschränkung des betroffenen Armes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Lymphschwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E. Psychische Gesundheit und Wohlbefinden

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, wie Sie sich in den vergangenen 4 Wochen gefühlt haben.

Infolge meiner Behandlung...

	<i>sehr</i>		<i>gar nicht</i>		<i>weiß nicht</i>
...fühle ich mich krank.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...fühle ich mich oft energielos und erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...nahm/nehme ich psychiatrische/psychotherapeutische Hilfe in Anspruch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ich akzeptiere die Nachwirkungen meiner OP.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin mit meiner Lebensqualität zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F. Persönliche Angaben

Ihre Angaben werden pseudonym und streng vertraulich behandelt.

Befinden Sie sich bereits in den Wechseljahren? ja
 nein
 falls „ja“: seit _____ Jahren/Monaten
 (bitte nicht zutreffendes streichen)

Vor wie vielen Jahren wurde bei Ihnen der Brustkrebs (erstmalig) entdeckt? vor _____ Jahren weiß nicht

Bei welchem Arzt waren/sind Sie in Nachbehandlung?

9.3. Statistische Auswertung

Zu 3.2. Methodik und Fragebogen

Intervention			Fragebogen zurückerhalten?		Gesamt
			ja	nein	
SLND	Fragebogen versendet?	nein	0	3	3
		ja	12 (42,9%)	16 (57,1%)	28
	Gesamt		12	19	31
ALND	Fragebogen versendet?	nein	0	9	9
		ja	21 (43,8%)	27 (56,3%)	48
	Gesamt		21	36	57
Gesamt	Fragebogen versendet?	nein	0	12	12
		ja	33 (43,4%)	43 (56,6%)	76
	Gesamt		33	55	88

Zu 4.1. Vergleich der beiden Gruppen (SLND vs. ALND)

Alter:

<i>Gruppenstatistiken</i>				
	SLND oder ALND?	N	Mittelwert	Standardabweichung
Alter bei Diagnosestellung	SLND	31 (35,2%)	63,1680	11,18555
	ALND	57 (64,8%)	62,6611	10,97359

<i>Test bei unabhängigen Stichproben</i>						
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Alter bei Diagnosestellung	Varianzen gleich	,458	,500	,206	86	,838
	Varianzen nicht gleich			,204	60,715	,839

Menopausenstatus:

<i>SLND oder ALND? Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Menopausenstatus	prämenopausal	4 (4,8%)	7 (8,4%)	11 (13,3%)
	postmenopausal	21 (25,3%)	43 (51,8%)	64 (77,1%)
	perimenopausal	5 (6,0%)	3 (3,6%)	8 (9,6%)
Gesamt		30 (36,1%)	53 (63,9%)	83

<i>Chi-Quadrat-Test</i>			
	Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	2,716 ^a	2	,257

-Tumorcharakteristika-

Östrogenrezeptorstatus:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Östrogenrezeptor negativ/positiv?	negativ	1 (1,1%)	5 (5,7%)	6 (6,8%)
	positiv	30 (34,1%)	52 (59,1%)	82 (93,2%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,972 ^a	1	,324

Progesteronrezeptorstatus:

<i>Kreuztabelle</i>				
Anzahl				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Progesteronrezeptor negativ/positiv?	negativ	2 (2,3%)	2 (2,3%)	4 (4,5%)
	positiv	29 (33,0%)	55 (62,5%)	84 (95,5%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,401 ^a	1	,527

HER2neu-Score:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
HER2neu Score	negativ	31 (35,2%)	48 (54,5%)	79 (89,8%)
	positiv	0	9 (10,2%)	9 (10,2%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,452 ^a	1	,020

Ki67_Index:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Ki67_Index_2	<= 15%	13 (15,7%)	15 (18,1%)	28 (33,7%)
	>15%	15 (18,1%)	40 (48,2%)	55 (66,3%)
Gesamt		28 (33,7%)	55 (66,3%)	83

<i>Chi-Quadrat-Test</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,046 ^a	1	,081

Intrinsischer Subtyp:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Intrinsischer Subtyp	Luminal A	13 (14,8%)	14 (15,9%)	27 (30,7%)
	Luminal B	14 (15,9%)	39 (44,3%)	53 (60,2%)
	Triple negativ, Basal-like	1 (1,1%)	2 (2,3%)	3 (3,4%)
	Luminal ?	3 (3,4%)	2 (2,3%)	5 (5,7%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,129	3	,163

Grading:

		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Grading	1	7 (8,0%)	5 (5,7%)	12 (13,6%)
	2	19 (21,6%)	34 (38,6%)	53 (60,2%)
	3	5 (5,7%)	18 (20,5%)	23 (26,1%)
Gesamt		31(35,2%)	57 (64,8%)	88

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	4,651 ^a	2	,098	

T-Stadium:

		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
T-Stadium	Stadium T1a	1 (1,3%)	2 (2,3%)	3 (3,4%)
	Stadium T1b	5 (5,7%)	2 (2,3%)	7 (8,0%)
	Stadium T1c	19 (21,6%)	32 (36,4%)	51 (58,0%)
	Stadium T2	6 (6,8%)	21 (23,9%)	27 (30,7%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	6,118 ^a	3	,106	

Fernmetastasen:

		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Fernmetastasen	nein	27 (33,3%)	54 (66,7%)	81
Gesamt		27 (33,3%)	54 (66,7%)	81

Chi-Quadrat-Test

	Wert
Chi-Quadrat nach Pearson	^a .
Anzahl der gültigen Fälle	81
a. Es werden keine Statistiken berechnet, da Fernmetastasen eine Konstante ist	

Invasiv duktales Karzinom/NST:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
Invasiv duktales Carcinom / NST	nein	6 (6,8%)	9 (10,2%)	15 (17,0%)
	ja	25 (28,4%)	48 (54,5%)	73 (83,0%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>				
		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		,181 ^a	1	,671

Invasiv lobuläres Karzinom:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
invasiv lobuläres Carcinom	nein	26 (29,5%)	49 (55,7%)	75 (85,2%)
	ja	5 (5,7%)	8 (9,0%)	13 (14,8%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>				
		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		,070 ^a	1	,791

Invasiv mikropapilläres Karzinom:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
invasiv mikropapilläres Carcinom	nein	30 (34,1%)	56 (63,6%)	86 (97,7%)
	ja	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,3%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>				
		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		,196 ^a	1	,658

Tubuläres Karzinom:

<i>Kreuztabelle</i>				
		SLND oder ALND?		Gesamt
		SLND	ALND	
tubuläres Carcinom	nein	30 (34,1%)	56 (63,6%)	86 (97,7%)
	ja	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,3%)
Gesamt		31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

<i>Chi-Quadrat-Test</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,196 ^a	1	,658

Immunreaktiver Score:

Gruppenstatistiken					
	SLND oder ALND?	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Immunreaktiver Score (ER)	SLND	31	10,81	2,786	,500
	ALND	57	9,68	4,132	,547
Immunreaktiver Score (PR)	SLND	31	8,26	4,382	,787
	ALND	57	8,79	3,769	,499

Test bei unabhängigen Stichproben						
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Immunreaktiver Score (ER)	Varianzen sind gleich	6,423	,013	1,352	86	,180
	Varianzen sind nicht gleich			1,513	81,917	,134
Immunreaktiver Score (PR)	Varianzen sind gleich	2,023	,159	-,596	86	,553
	Varianzen sind nicht gleich			-,570	54,293	,571

Zu 4.2. Vergleich der Interventionen

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
SLND oder ALND?	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	31	2	29	93,5%
ALND	57	9	48	84,2%
Gesamt	88	11	77	87,5%

<i>Gruppenstatistiken</i>				
	SLND oder ALND?	N	Mittelwert	Standardabw.
Anzahl untersuchter	SLND	31	2,13	1,384
Sentinel Nodes	ALND	57	2,30	1,133
Anzahl positiver	SLND	31	1,03	,180
Sentinel Nodes	ALND	57	1,25	,434
Anzahl untersuchter Lymphknoten gesamt	SLND	31	2,26	1,413
	ALND	57	18,82	6,806
Anzahl positiver Lymphknoten gesamt	SLND	31	1,06	,250
	ALND	57	3,37	6,224

		Levene-Test der Varianz-gleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
Anzahl SLN gesamt	Varianzen gleich	,219	,641	-,618	86	,538
	Varianzen nicht gl.			-,583	52,149	,563
Anzahl positiver SLN	Varianzen gleich	45,791	,000	-2,611	86	,011
	Varianzen nicht gl.			-3,235	81,682	,002
Anzahl untersuchter Lymphknoten	Varianzen gleich	20,980	,000	-13,363	86	,000
	Varianzen nicht gl.			-17,688	64,477	,000
Anzahl positiver Lymphknoten	Varianzen gleich	7,869	,006	-2,055	86	,043
	Varianzen nicht gl.			-2,791	56,331	,007

Zu 4.3. Überlebensanalyse

4.3.1. Kaplan-Meier-Kurven SLND vs. ALND

Tod:

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
SLND oder ALND?	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	SF	95%-KI		S	SF	95%-KI	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
SLND	89,550	8,751	72,398	106,701	82,070	5,043	72,185	91,954
ALND	108,294	4,200	100,061	116,526
Gesamt	108,527	3,636	101,400	115,653

SF = Standardfehler, S = Schätzer

Fernmetastasen:

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
SLND oder ALND?	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	31	0	31	100,0%
ALND	57	11	46	80,7%
Gesamt	88	11	77	87,5%

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,772	1	,183

Lokalrezidiv:

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
SLND oder ALND?	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	31	0	31	100,0%
ALND	57	1	56	98,2%
Gesamt	88	1	87	98,9%

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,053	1	,819

Prognosefaktoren:

	Tod	Fernmetastase	
a. Tumorgroße	nicht berechenbar	nicht berechenbar	
b. Grading	nicht berechenbar	nicht berechenbar	
c. ER	nicht berechenbar	Chi²	Sig.
		Log Rank (Mantel-Cox)	,405 ,524
d. PR	Chi²	Sig.	Chi²
	Log Rank (Mantel-Cox)	,114	,736
			Log Rank (Mantel-Cox)
			,134
			,714
e. HER2	nicht berechenbar	nicht berechenbar	
f. Ki67	Chi²	Sig.	nicht berechenbar
	Log Rank (Mantel-Cox)	,677	,411
g. Histologischer Subtyp	nicht berechenbar	nicht berechenbar	
h. Intrinsischer Subtypen	Chi²	Sig.	nicht berechenbar
	Log Rank (Mantel-Cox)	,607	,738
i. Alter	nicht berechenbar	nicht berechenbar	
j. Menopause	nicht berechenbar	nicht berechenbar	

Zu 4.3.2. Subgruppenanalyse

a) Junges Alter:

- **Überleben**

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	5	0	5	100,0%
ALND	9	1	8	88,9%
Gesamt	14	1	13	92,9%

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,111	1	,739

- **Fernmetastasenfreiheit**

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	5	0	5	100,0%
ALND	9	3	6	66,7%
Gesamt	14	3	11	78,6%

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,111	1	,739

Prämenopausalität:

- **Überleben**

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	4	0	4	100,0%
ALND	7	2	5	71,4%
Gesamt	11	2	9	81,8%

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,143	1	,705

- **Fernmetastasenfreiheit**

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	4	0	4	100,0%
ALND	7	4	3	42,9%
Gesamt	11	4	7	63,6%

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,451	1	,502

b) Größerer Tumor:

- **Überleben**

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	25	2	23	92,0%
ALND	53	9	44	83,0%
Gesamt	78	11	67	85,9%

<i>Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit</i>								
	Mittelwert ^a				Median			
	S	SF	95%-KI		S	SF	95%-KI	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
SLND	89,550	8,751	72,398	106,701	82,070	5,043	72,185	91,954
ALND	107,532	4,425	98,859	116,205
Gesamt	107,676	3,856	100,119	115,234

SF = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall, S = Schätzer

- Fernmetastasenfreiheit

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	25	0	25	100,0%
ALND	53	11	42	79,2%
Gesamt	78	11	67	85,9%

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,648	1	,199

c) Hohes Grading:

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	24	2	22	91,7%
ALND	52	9	43	82,7%
Gesamt	76	11	65	85,5%

<i>Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit</i>								
	Mittelwert ^a				Median			
	S	SF	95%-KI		S	SF	95%-KI	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
SLND	89,550	8,751	72,398	106,701	82,070	5,043	72,185	91,954
ALND	107,148	4,532	98,265	116,030
Gesamt	107,289	3,949	99,548	115,029

S = Schätzer, SF = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

d) Ki67>15%:

• **Überleben**

<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	15	2	13	86,7%
ALND	40	6	34	85,0%
Gesamt	55	8	47	85,5%

<i>Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit</i>								
	Mittelwert ^a				Median			
	S	SF	95%-KI		S	SF	95%-KI	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			SLND	89,550			8,751	72,398
ALND	107,427	5,470	96,706	118,149
Gesamt	107,062	4,748	97,755	116,368

S = Schätzer, SF = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

• **Fernmetastasenfreiheit**

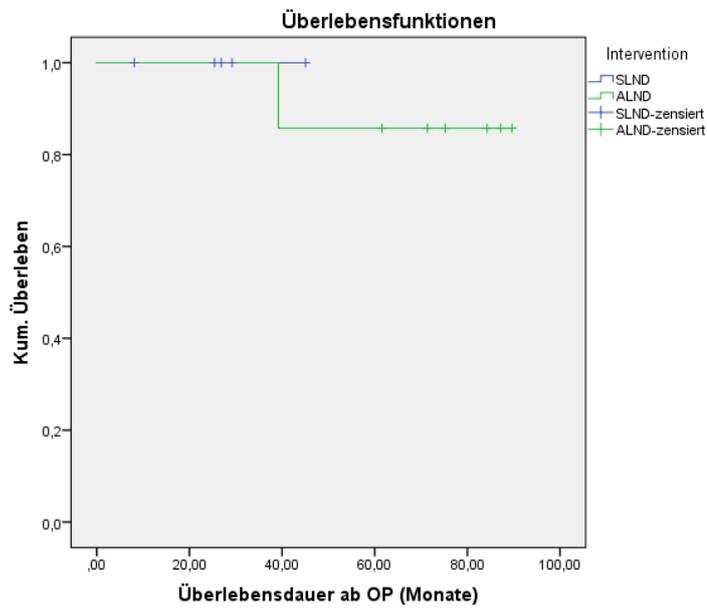
<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	15	0	15	100,0%
ALND	40	8	32	80,0%
Gesamt	55	8	47	85,5%

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,395	1	,238

Besonders ungünstige Prognosefaktoren:

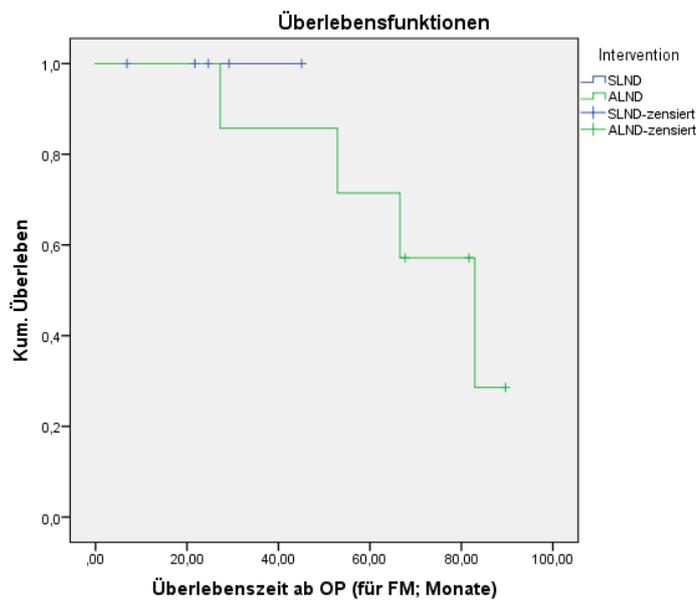
- Gruppe 1 -

Überleben:



Gesamtvergleiche		
	Chi ²	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,143	,705

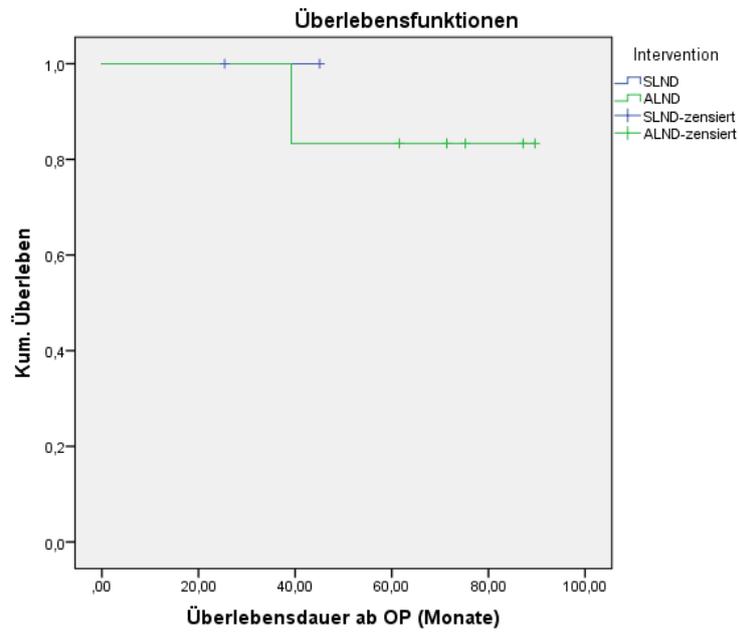
Fernmetastasierung:



Gesamtvergleiche		
	Chi ²	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,286	,593

Gruppe 2 -

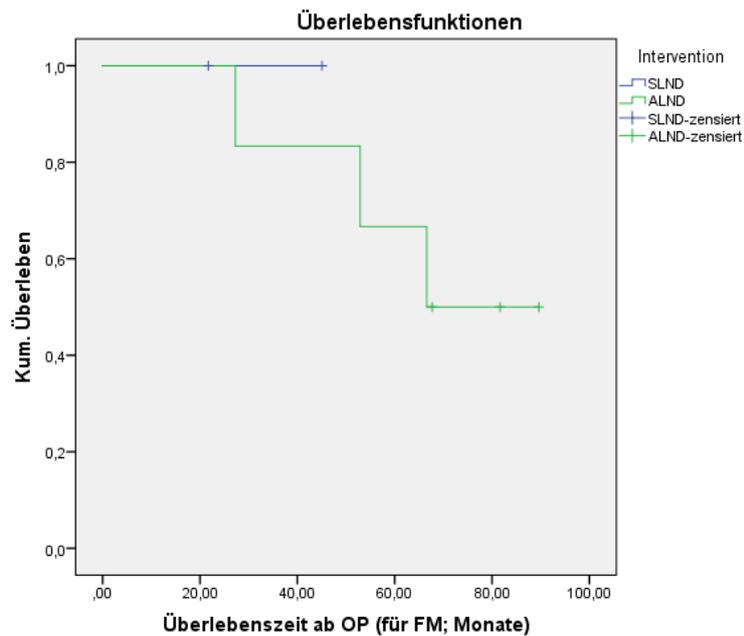
Überleben:



Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	2	0	2	100,0%
ALND	6	1	5	83,3%
Gesamt	8	1	7	87,5%

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,167	1	,683

Fernmetastasierung:



<i>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>				
Intervention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SLND	2	0	2	100,0%
ALND	6	3	3	50,0%
Gesamt	8	3	5	62,5%

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,167	1	,683

Zu 4.4. Fragebogenauswertung

Zusammenfassung

(falls nicht anders angegeben: 1 = sehr, 4 = gar nicht; N = # Patientinnen mit Antwort, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; In Klammern: Anzahl an positiven Antworten bei Ja/Nein-Frage; grün: pro SLND, rot: pro ALND, fett: signifikant)

	SLND (12)			ALND (21)			Signifikanz	
	N	M	SD	N	M	SD	T/Chi ²	p
A. Gesundheit und Wohlbefinden nach der Operation								
1. Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit Ihren Wohlbefinden nach der Operation?	12	1,17	0,389	20	1,55 ⊕	0,605	-2,180	0,037
2. Hatten Sie nach der Achsel-Operation Schmerzen?	11	3,45	0,688	18	3,50	0,618	-0,184	0,855
3. Kam es zu einer Schwellung des Armes?	11	4,00	0,000	18	3,11 ⊕	1,183	3,189	0,005
4. War der betroffene Arm in seiner Funktion eingeschränkt?	11	3,55	0,820	19	3,21	1,032	0,919	0,366
5. Hat sich der Arm taub/kribbelig angefühlt?	10	4,00	0,000	19	3,53 ⊕	0,841	2,455	0,025
6. Kam es zu einer Wundinfektion? (J/N)	11			21			0,541	0,462
7. Wie oft musste mit einer Nadel Flüssigkeit aus der Achsel entfernt werden? (Anzahl)	10	0,30 00	0,948 68	17	0,52 94	2,1828 2	-0,313	0,757
B. Gesundheit und Wohlbefinden im Verlauf								
1. Es kam zu einer Infektion des Operationsgebietes. (J/N)	12 (0)	-	-	21 (1)	-	-	0,589	0,443
2. Ich musste nach der ersten Operation nochmals an der betreffenden Brust bzw. Achselhöhle operiert werden. (J/N)	12 (0)	-	-	21 (4)	-	-	2,601	0,107
3. Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung im Alltag eingeschränkt. (J/N)	12 (4)	-	-	20 (5)	-	-	0,258	0,612
4. Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung in meiner sportlichen Leistung eingeschränkt. (J/N)	12 (3)	-	-	20 (4)	-	-	0,110	0,740
5. Gingen sie vor Ihrer Erkrankung einer Beschäftigung nach? (J/N)	12 (7)	-	-	20 (5)	-	-	3,556	0,059
Falls „ja“: Sind Sie nach Ihrer Erkrankung wieder in Ihren alten Beruf zurückgekehrt? (J/N)	6 (0)	-	-	5 (1)	-	-	1,320	0,251
Falls „ja“: Fühlten Sie sich nach Ihrer	6	-	-	5	-	-	1,320	0,251

Behandlung in der Ausübung Ihres Berufes körperlich eingeschränkt? (J/N)	(0)			(1)					
D. (Körperliche) Gesundheit und Wohlbefinden in den letzten 4 Wochen									
1. Insgesamt würde ich meine Gesundheit als [...] beschreiben. (1=sehr gut, 5=schlecht)	12	2,25	0,754	19	2,79	1,032	-1,563	0,129	
Im Vergleich zu vor der Brustkrebserkrankung ist meine Gesundheit jetzt [...]. (1=viel besser, 5=viel schlechter)	12	3,17	0,937	19	3,26	1,098	-0,252	0,803	
Im Moment habe ich folgende Symptome als Folge meiner Behandlung:									
Schmerzen (J/N)	12 (6)			18 (9)			0,000	1,000	
Taubheit/Kribbeln (J/N)	12 (3)			19 (7)			0,472	0,492	
Müdigkeit/Kraftlosigkeit des betroffenen Armes	8	3,50	0,756	19	3,16	1,068	0,820	0,420	
Steifigkeit/Bewegungseinschränkung des betroffenen Armes	10	3,80	0,422	18	3,56	0,705	1,148	0,262	
Lymphschwellung	10	3,60	0,843	20	3,15	1,137	1,105	0,279	
E. Psychische Gesundheit und Wohlbefinden in den letzten 4 Wochen									
Infolge meiner Behandlung...									
...fühle ich mich krank.	12	3,83	0,389	16	3,50	1,033	1,184	0,250	
...fühle ich mich oft energielos und erschöpft.	11	3,09	0,831	15	3,13	0,990	-0,115	0,909	
...nahm/nehme ich psychotherapeutische Hilfe in Anspruch.	9	3,89	0,333	17	4,00	0,0000	-1,000	0,347	
Ich akzeptiere die Nachwirkungen meiner OP.	10	1,40	0,516	15	2,07 ⊕	0,884	-2,145	0,043	
Ich bin mit meiner Lebensqualität zufrieden.	12	1,50	0,522	19	2,16 ⊕	0,898	-2,295	0,029	

Alter:

<i>Deskriptive Statistik</i>							
Intervention		N	Min.	Max.	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianz
SLND	Alter bei OP	12	47	74	58,33	8,648	74,788
	Gültige Werte (Listenweise)	12					
ALND	Alter bei OP	21	39	83	63,86	12,179	148,329
	Gültige Werte (Listenweise)	21					

<i>Gruppenstatistiken</i>						
	Intervention	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	
Alter bei OP	SLND	12	58,33	8,648	2,496	
	ALND	21	63,86	12,179	2,658	

<i>Test bei unabhängigen Stichproben</i>						
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2- seitig)
Alter bei OP	Varianzen sind gleich	,800	,378	-1,381	31	,177
	Varianzen sind nicht gleich			-1,515	29,337	,140

Dauer seit OP:

<i>Gruppenstatistiken</i>					
	Intervention	N	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Datum Unterschrift - Datum OP (Monate)	SLND	12	25,67	12,702	3,667
	ALND	21	82,24	31,370	6,846

<i>Test bei unabhängigen Stichproben</i>						
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
Datum Unterschrift - Datum OP (Monate)	Varianzen sind gleich	4,855	,035	-5,942	31	,000
	Varianzen sind nicht gleich			-7,285	28,810	,000

A. Gesundheit und Wohlbefinden nach der Operation

<i>Gruppenstatistiken</i>					
	Inter- vention	N	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standardfehler d. Mittelwertes
Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit Ihrem Wohlbefinden nach der Operation?	SLND	12	1,17	,389	,112
	ALND	20	1,55	,605	,135
Hatten Sie nach der Achsel-Operation Schmerzen?	SLND	11	3,45	,688	,207
	ALND	18	3,50	,618	,146
Kam es zu einer Schwellung des Armes?	SLND	11	4,00	,000	,000
	ALND	18	3,11	1,183	,279
War der betroffene Arm in seiner Funktion eingeschränkt?	SLND	11	3,55	,820	,247
	ALND	19	3,21	1,032	,237
Hat sich der Arm taub/kribbelig angefühlt?	SLND	10	4,00	,000	,000
	ALND	19	3,53	,841	,193
Wie oft musste mit einer Nadel Flüssigkeit aus der Achsel entfernt werden? (weiß nicht = -99)	SLND	10	,3000	,94868	,30000
	ALND	17	,5294	2,18282	,52941

<i>Test bei unabhängigen Stichproben</i>						
		Levene-Test der		T-Test für die		
		Varianzgleichheit		Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2- seitig)
Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit Ihrem Wohlbefinden nach der Operation?	Varianzen sind gleich	10,162	,003	-1,959	30	,059
	Varianzen sind nicht gleich			-2,180	29,777	,037
Hatten Sie nach der Achsel-Operation Schmerzen?	Varianzen sind gleich	,162	,691	-,184	27	,855
	Varianzen sind nicht gleich			-,179	19,523	,859
Kam es zu einer Schwellung des Armes?	Varianzen sind gleich	28,913	,000	2,475	27	,020
	Varianzen sind nicht gleich			3,189	17,000	,005
War der betroffene Arm in seiner Funktion eingeschränkt?	Varianzen sind gleich	2,401	,133	,919	28	,366
	Varianzen sind nicht gleich			,978	25,039	,337
Hat sich der Arm taub/kribbelig angefühlt?	Varianzen sind gleich	24,782	,000	1,765	27	,089
	Varianzen sind nicht gleich			2,455	18,000	,025
Wie oft musste mit einer Nadel Flüssigkeit aus der Achsel entfernt werden? (weiß nicht = -99)	Varianzen sind gleich	,508	,482	-,313	25	,757
	Varianzen sind nicht gleich			-,377	23,599	,710

Kam es zu einer Wundinfektion?

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Intervention * Kam es zu einer Wundinfektion?	32	97,0%	1	3,0%	33	100,0%

Kreuztabelle					
			Kam es zu einer Wundinfektion?		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	0	11	11
		Erwartete Anzahl	,3	10,7	11,0
	ALND	Anzahl	1	20	21
		Erwartete Anzahl	,7	20,3	21,0
Gesamt		Anzahl	1	31	32
		Erwartete Anzahl	1,0	31,0	32,0

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,541	1	,462		

B. Gesundheit und Wohlbefinden im Verlauf

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Es kam zu einer Infektion des Operationsgebietes.	33	100,0%	0	0,0%	33	100,0%
Ich musste nach der ersten Operation nochmals an der betreffenden Brust bzw. Achselhöhle operiert werden.	33	100,0%	0	0,0%	33	100,0%
Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung im Alltag eingeschränkt.	32	97,0%	1	3,0%	33	100,0%
Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung in meiner sportlichen Leistung eingeschränkt.	32	97,0%	1	3,0%	33	100,0%
Gingen Sie vor Ihrer Erkrankung einer Beschäftigung nach?	32	97,0%	1	3,0%	33	100,0%
Sind Sie nach Ihrer Erkrankung wieder in Ihren alten Beruf zurückgekehrt?	11	33,3%	2 2	66,7%	33	100,0%
Fühlten Sie sich nach Ihrer Behandlung in der Ausübung Ihres Berufes körperl. eingeschränkt?	11	33,3%	2 2	66,7%	33	100,0%

Es kam zu einer Infektion des Operationsgebietes.

<i>Kreuztabelle</i>					
			Es kam zu einer Infektion des Operationsgebietes.		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	0	12	12
		Erwartete Anzahl	,4	11,6	12,0
	ALND	Anzahl	1	20	21
		Erwartete Anzahl	,6	20,4	21,0
Gesamt		Anzahl	1	32	33
		Erwartete Anzahl	1,0	32,0	33,0

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,589	1	,443
Kontinuitätskorrektur	,000	1	1,000
Likelihood-Quotient	,922	1	,337
Exakter Test nach Fisher			
Zusammenhang linear-mit-linear	,571	1	,450
Anzahl der gültigen Fälle	33		

Ich musste nach der ersten Operation nochmals an der betreffenden Brust bzw. Achselhöhle operiert werden.

<i>Kreuztabelle</i>					
			Ich musste nach der ersten Operation nochmals an der betreffenden Brust bzw. Achselhöhle operiert werden.		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	0	12	12
		Erwartete Anzahl	1,5	10,5	12,0
	ALND	Anzahl	4	17	21
		Erwartete Anzahl	2,5	18,5	21,0
Gesamt		Anzahl	4	29	33
		Erwartete Anzahl	4,0	29,0	33,0

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,601 ^a	1	,107

Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung im Alltag eingeschränkt.

<i>Kreuztabelle</i>					
			Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung im Alltag eingeschränkt.		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	4	8	12
		Erwartete Anzahl	3,4	8,6	12,0
	ALND	Anzahl	5	15	20
		Erwartete Anzahl	5,6	14,4	20,0
Gesamt		Anzahl	9	23	32
		Erwartete Anzahl	9,0	23,0	32,0

<i>Chi-Quadrat-Test</i>				
	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	,258 ^a	1	,612	

Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung in meiner sportlichen Leistung eingeschränkt.

<i>Kreuztabelle</i>					
			Ich fühle mich als Folge meiner Behandlung in meiner sportlichen Leistung eingeschränkt.		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	3	9	12
		Erwartete Anzahl	2,6	9,4	12,0
	ALND	Anzahl	4	16	20
		Erwartete Anzahl	4,4	15,6	20,0
Gesamt		Anzahl	7	25	32
		Erwartete Anzahl	7,0	25,0	32,0

<i>Chi-Quadrat-Test</i>				
	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	,110 ^a	1	,740	

Gingen Sie vor Ihrer Erkrankung einer Beschäftigung nach?

<i>Kreuztabelle</i>					
			Gingen Sie vor Ihrer Erkrankung einer Beschäftigung nach?		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	7	5	12
		Erwartete Anzahl	4,5	7,5	12,0
	ALND	Anzahl	5	15	20
		Erwartete Anzahl	7,5	12,5	20,0
Gesamt		Anzahl	12	20	32
		Erwartete Anzahl	12,0	20,0	32,0

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>				
	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	3,556	1	,059	

Sind Sie nach Ihrer Erkrankung wieder in Ihren alten Beruf zurückgekehrt?

<i>Kreuztabelle</i>					
			Sind Sie nach Ihrer Erkrankung wieder in Ihren alten Beruf zurückgekehrt?		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	6	0	6
		Erwartete Anzahl	5,5	,5	6,0
	ALND	Anzahl	4	1	5
		Erwartete Anzahl	4,5	,5	5,0
Gesamt		Anzahl	10	1	11
		Erwartete Anzahl	10,0	1,0	11,0

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>				
	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	1,320 ^a	1	,251	

Fühlten Sie sich nach Ihrer Behandlung in der Ausübung Ihres Berufes körperl. eingeschränkt?

<i>Kreuztabelle</i>					
			Fühlten Sie sich nach Ihrer Behandlung in der Ausübung Ihres Berufes körperl. eingeschränkt?		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	0	6	6
		Erwartete Anzahl	,5	5,5	6,0
	ALND	Anzahl	1	4	5
		Erwartete Anzahl	,5	4,5	5,0
Gesamt		Anzahl	1	10	11
		Erwartete Anzahl	1,0	10,0	11,0

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>				
	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	1,320 ^a	1	,251	

D. Gesundheit und Wohlbefinden in den letzten 4 Wochen (körperlich)

<i>Gruppenstatistiken</i>					
	Intervention	N	Mittelwert	Standardabw.	Standardfehler des Mittelwertes
Insgesamt würde ich meine Gesundheit als [...] beschreiben. (1=sehr gut, 5=schlecht)	SLND	12	2,25	,754	,218
	ALND	19	2,79	1,032	,237
Im Vergleich zu vor der Brustkrebserkrankung ist meine Gesundheit jetzt [...].(1=viel besser, 5=viel schlechter)	SLND	12	3,17	,937	,271
	ALND	19	3,26	1,098	,252
Symptome: Müdigkeit/Kraftlosigkeit Arm	SLND	8	3,50	,756	,267
	ALND	19	3,16	1,068	,245
Symptome: Steifigkeit/Beweg.einschr. Arm	SLND	10	3,80	,422	,133
	ALND	18	3,56	,705	,166
Symptome: Lymphschwellung	SLND	10	3,60	,843	,267
	ALND	20	3,15	1,137	,254

<i>Test bei unabhängigen Stichproben</i>						
		Levene-Test der		T-Test für die		
		Varianz-gleichheit		Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
Insgesamt würde ich meine Gesundheit als [...] beschreiben.	Varianzen sind gleich	2,569	,120	-1,563	29	,129
	Varianzen sind nicht gleich			-1,678	28,256	,104
Im Vergleich zu vor der Brustkrebserkrankung ist meine Gesundheit jetzt [...].	Varianzen sind gleich	,320	,576	-,252	29	,803
	Varianzen sind nicht gleich			-,261	26,263	,796
Symptome: Müdigkeit/Kraftlosigkeit Arm	Varianzen sind gleich	1,486	,234	,820	25	,420
	Varianzen sind nicht gleich			,944	18,599	,357
Symptome: Steifigkeit/Beweg.-einschr. Arm	Varianzen sind gleich	4,601	,041	,997	26	,328
	Varianzen sind nicht gleich			1,148	25,763	,262
Symptome: Lymphschwellung	Varianzen sind gleich	1,734	,199	1,105	28	,279
	Varianzen sind nicht gleich			1,222	23,567	,234

<i>Verarbeitete Fälle</i>						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Intervention * Symptome: Schmerzen	30	90,9%	3	9,1%	33	100,0%
Intervention * Symptome: Taubheit/Kribbeln	31	93,9%	2	6,1%	33	100,0%

Symptome: Schmerzen

<i>Kreuztabelle</i>					
			Symptome: Schmerzen		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	6	6	12
		Erwartete Anzahl	6,0	6,0	12,0
	ALND	Anzahl	9	9	18
		Erwartete Anzahl	9,0	9,0	18,0
Gesamt		Anzahl	15	15	30
		Erwartete Anzahl	15,0	15,0	30,0

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,000 ^a	1	1,000

Symptome: Taubheit/Kribbeln

<i>Kreuztabelle</i>					
			Symptome: Taubheit/Kribbeln		Gesamt
			ja	nein	
Intervention	SLND	Anzahl	3	9	12
		Erwartete Anzahl	3,9	8,1	12,0
	ALND	Anzahl	7	12	19
		Erwartete Anzahl	6,1	12,9	19,0
Gesamt		Anzahl	10	21	31
		Erwartete Anzahl	10,0	21,0	31,0

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,472 ^a	1	,492

E. Psychische Gesundheit und Wohlbefinden (in den letzten 4 Wochen)

<i>Gruppenstatistiken</i>					
	Intervention	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Infolge meiner Behandlung...fühle ich mich krank.	SLND	12	3,83	,389	,112
	ALND	16	3,50	1,033	,258
Infolge meiner Behandlung...fühle ich mich oft energielos und erschöpft.	SLND	11	3,09	,831	,251
	ALND	15	3,13	,990	,256
Infolge meiner Behandlung...nahm/nehme ich psychiatrische/psychotherapeutische Hilfe in Anspruch.	SLND	9	3,89	,333	,111
	ALND	17	4,00	,000	,000
Ich akzeptiere die Nachwirkungen meiner OP.	SLND	10	1,40	,516	,163
	ALND	15	2,07	,884	,228
Ich bin mit meiner Lebensqualität zufrieden.	SLND	12	1,50	,522	,151
	ALND	19	2,16	,898	,206

<i>T-Test bei unabhängigen Stichproben</i>						
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
Infolge meiner Behandlung...fühle ich mich krank.	Varianzen sind gleich	5,136	,032	1,059	26	,299
	Varianzen sind nicht gleich			1,184	20,230	,250
Infolge meiner Behandlung...fühle ich mich oft energielos und erschöpft.	Varianzen sind gleich	,018	,894	-,115	24	,909
	Varianzen sind nicht gleich			-,118	23,482	,907
Infolge meiner Behandlung...nahm/nehme ich psychiatrische/psychotherapeutische Hilfe in Anspruch.	Varianzen sind gleich	10,248	,004	-1,401	24	,174
	Varianzen sind nicht gleich			-1,000	8,000	,347
Ich akzeptiere die Nachwirkungen meiner OP.	Varianzen sind gleich	,025	,876	-2,145	23	,043
	Varianzen sind nicht gleich			-2,376	22,736	,026
Ich bin mit meiner Lebensqualität zufrieden.	Varianzen sind gleich	,787	,382	-2,295	29	,029
	Varianzen sind nicht gleich			-2,576	28,884	,015

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Unterstützung derjenigen Personen bedanken, durch die diese Arbeit erst ermöglicht wurde.

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. Christian Schindlbeck aus der Frauenklinik des Klinikums Traunstein, der mir als Doktorvater dieses Thema zur Verfügung stellte, für die Begleitung während des gesamten Prozesses der Entstehung dieser Arbeit.

Weiterhin großer Dank geht an die Leiterin des Studiensekretariats am Klinikum Traunstein, Frau Ursula Ghasemi. Herzlichen Dank für die Bereitstellung der Daten, dein stets offenes Ohr für die immer wieder anfallenden Fragen und Probleme und für deine geduldige und herzliche Art.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie größten Dank aussprechen: meiner Schwester Barbara, die mir sowohl in statistischen Fragen als auch moralisch unterstützend jederzeit unter die Arme griff; und meinen Eltern Ila und Rupert, die mich über mein gesamtes Studium und Leben immer begleitet und unterstützt haben.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Cäcilia Loidl, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Vergleich der kompletten Axilladisektion versus Verzicht darauf
bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und
ein bis zwei Tumor-befallenen Wächterlymphknoten**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Schleching, 21.06.2021

Cäcilia Loidl