

Aus dem Zentrum für Brustkrankungen,

Vivantes Klinikum am Urban

Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité – Universitäts-
medizin Berlin

DISSERTATION

„Prognostische und therapeutische Relevanz von Mikrometastasen in Sentinel
Lymphknoten bei Mammakarzinomen“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Suzana Spethmann

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. W. Busch
 2. Prof. Dr. med. M. Untch
 3. Prof. Dr. med. V. Ragosch

Datum der Promotion: 24.02.2012

Meinen Eltern
in Dankbarkeit und Liebe

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Allgemeine Betrachtungen	4
1.2 Historische Entwicklungen in der Therapie des Mammakarzinoms.....	7
1.3 Historische Entwicklung der Sentinel Lymphknoten Methode beim primären Mammakarzinom	8
1.4 Aktuelle Problematik der SN Methode.....	10
1.5 Fragestellung.....	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Definitionen	14
2.1.1 Sentinel Lymphknoten (SN).....	14
2.1.2 Sentinel Lymphknoten Mikrometastase (SNmi)	14
2.1.3 Sentinel Lymphknoten Makrometastase	14
2.1.4 Non Sentinel Lymphknoten (non-SN)	14
2.2 Patienten	14
2.3 Sentinel Lymphknoten Markierung	16
2.3.1 SN- Markierung im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe.....	16
2.3.2 SN- Markierung im Vivantes Klinikum am Urban	16
2.4 Sentinel Lymphknoten Biopsie	16
2.5 Histopathologische Aufarbeitung des Sentinel- und der axillären Lymphknoten 17	
2.5.1 Im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (Prof. Dr. Pickartz)	17
2.5.2 Im Vivantes Klinikum am Urban (Prof. Dr. Loy).....	18
2.6 Erfasste Parameter.....	18

2.7	Bestimmung der Follow-up Daten	20
2.8	Statistische Auswertung	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Allgemeine Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv	22
3.2	Lymphknotenbefall und Mikrometastasierung	23
3.3	Falsch negative Schnellschnittraten	25
3.4	Korrelation von Patientencharakteristika und Tumorparametern zu SN Mikrometastasen.....	26
3.4.1	Vergleich allgemeiner Patientencharakteristika	27
3.4.2	Vergleich von Tumorcharakteristika zwischen SNmi und SN 0	27
3.4.3	Vergleich von Tumorcharakteristika zwischen SNmi und SN Makrometastasen.....	29
3.5	Follow- up Daten	31
3.6	Lokalrezidive nach Mikrometastasierung des SN.....	32
3.7	Periphere Metastasierung nach Mikrometastasierung des SN.....	33
3.8	Mortalität nach Mikrometastasierung des SN.....	33
3.9	Bedeutung der lokalen und adjuvanten Therapie bei SNmi.....	34
3.9.1	Häufigkeit lokaler axillärer Rezidive bei SNmi und fehlender ALN.....	34
3.9.2	Intramammäres Rezidiv bei SNmi und fehlender ALN.....	34
3.9.3	Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate bei SNmi nach Radiatio der Axilla 35	35
3.9.4	Patientinnen ohne Lokaltherapie der SN Mikrometastasen	35
3.9.5	Die Bedeutung von SN Mikrometastasen für die adjuvante systemische Therapie	36
3.10	Zusammenschau aller wesentlichen Studienergebnisse.....	37
4	Diskussion.....	38
5	Zusammenfassung.....	48
6	Literaturverzeichnis	50

7	Abkürzungsverzeichnis.....	59
8	Tabellenverzeichnis.....	61
9	Abbildungsverzeichnis.....	61
10	Selbständigkeitserklärung	62
11	Lebenslauf.....	63
12	Publikation.....	64
13	Danksagung	65

1 EINLEITUNG

1.1 ALLGEMEINE BETRACHTUNGEN

Nach Schätzungen der WHO erkrankten allein im Jahr 2000 über eine Million Frauen weltweit an einem Mammakarzinom. Die Inzidenzraten variieren im Ländervergleich beträchtlich. So sind sie bei ostasiatischen Frauen mit 21/100.000 am niedrigsten, wohingegen in den Vereinigten Staaten eine Rate von 101/100.000 berechnet wurde (1). Bei einer Mortalität von 370.000 Frauen/ Jahr rangiert der Brustkrebs, nach dem Bronchialkarzinom, an zweiter Stelle der Todesursachen infolge von Krebserkrankungen .

In Deutschland waren 2006 ca. 58.000 Frauen von der Erstdiagnose Brustkrebs betroffen. Dies stellt einen Anteil von 29% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen dar. Bei einem mittleren Lebenszeitrisiko von 9,2% erkrankt somit durchschnittlich jede 11.Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom (2).

Trotz kontinuierlicher Erhöhung der relativen 5- Jahres- Gesamtüberlebensrate von 69% Anfang der 1980er auf mittlerweile 81% der Diagnosejahrgänge 2000-2004, gilt das Mamma Karzinom in Deutschland mit durchschnittlich 18.000 Sterbefällen jährlich weiterhin als Haupttodesursache bei Frauen mit krebsbedingten Erkrankungen (3).

Die komplette Entfernung des Tumors sowie die Bestimmung des histologischen axillären Lymphknotenstatus sind seit Jahrzehnten feste Bestandteile der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms.

Denn obwohl mittlerweile diverse Größen und biologische Marker existieren (4), (5), die für die Prognose des Mamma Karzinoms von nachgewiesener Relevanz sind, bleibt der Nodalstatus weiterhin der wichtigste Vorhersagefaktor für das lokoregionäre Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko (6), (7), (5). Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert in direkter Weise mit der Gefahr für ein Rezidiv sowie auch mit der Sterberate. So sinkt die 5- Jahres- Überlebensrate einer Patientin mit positivem Nodalstatus von ≥ 10 metastatisch befallenen Lymphknoten auf 50,8% im Vergleich zu 97,1% bei nodal- negativen Frauen (8).

Der Brustkrebs wird inzwischen in immer früheren Stadien erkannt, nicht zuletzt wegen der stetig steigenden Zahl der an Vorsorgeuntersuchungen und Mammographiescreening- Programmen teilnehmenden Frauen (9), (10). So liegt der Anteil der Frauen, die in Deutschland an einem primären, nodal negativen Mammakarzinom operiert werden, bei annähernd 65%. Berücksichtigt man nun, dass 52% der operierten primären Mammakarzinome T1- Tumore darstellen, steigt die Rate der nicht befallenen Lymphknoten auf ca. 75% (8), womit 2/3 bzw. $\frac{3}{4}$ dieser Patientinnen mit einer klassischen axillären Dissektion operativ übertherapiert wären.

Bis heute ist es nicht gelungen, bildgebende Verfahren zu entwickeln, die in der Lage wären, einen verlässlichen axillären Status zu bestimmen. Somit gilt die chirurgische Lymphknotenentfernung weiterhin als diagnostischer Standard zur histopathologischen Tumorklassifikation sowie der Prognoseabschätzung für das lokale Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko. Sie dient nicht zuletzt auch der lokalen Tumorkontrolle bei metastatischem Axilla- Befall (11).

Der große Nachteil einer axillären Lymphonodektomie besteht in der erheblichen akuten und chronischen Morbidität, die mit ihr einhergeht. Lymphödeme, chronische Schmerzen, Dysästhesien sowie Kraftverlust und Bewegungseinschränkungen im betroffenen Schulter- Arm- Bereich sind Symptome, von denen bis zu 40% der operierten Frauen betroffen sind (12).

Spätestens mit Veröffentlichung der Ergebnisse der NSABP-04- Studie 1981, die keinen Überlebensvorteil nach axillärer Dissektion erbrachte, wurde die Sinnhaftigkeit einer routinemäßig durchgeführten Axilladissektion bei klinisch unauffälliger Achsel in Frage gestellt (13).

Ziel der folgenden zwei Jahrzehnte sollte sein, den operativen Eingriff bei klinisch und sonografisch unauffälliger Axilla möglichst minimal invasiv und gewebeschonend zu gestalten. D.h., ein chirurgisches Vorgehen zu entwickeln, das die operationsbedingte Morbidität im Schulter- Arm- Bereich reduzierte, ohne jedoch die Staginggenauigkeit zu vermindern.

Mit der Sentinel Lymphknoten Biopsie etablierte sich eine im klinischen Alltag praktikierbare und verlässliche OP- Methode (14), (15), (16). Sie erlaubte es, neben einer

hohen Staginggenauigkeit, die nodal- negativen Patientinnen zu identifizieren, denen eine weitere lokale Therapie der Lymphabflusswege erspart werden konnte.

1.2 HISTORISCHE ENTWICKLUNGEN IN DER THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Erst mit Beginn der wissenschaftlichen Etablierung chirurgischer Techniken im 16. Jahrhundert kamen die Mediziner in Europa von der vorherrschenden Meinung ab, das Mammakarzinom sei aufgrund seiner primär infausten Prognose nur in Ausnahmefällen zu operieren. Der französische Chirurg Bernard Peyrilhe formulierte Ende des 18. Jahrhunderts im Rahmen seiner Akademiearbeit die Forderung nach dem Konzept der Radikaloperation bei Brustkrebs (17).

Die Prinzipien dieses chirurgischen Konzepts sollten bis in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts in Form der radikalen Mastektomie nach Halsted Anwendung finden (18). Bei dieser Operation wurde die gesamt betroffene Brustdrüse, beide darunterliegende Pectoralmuskeln sowie die kompletten Lymphknoten der Achselhöhle entfernt.

Da die Krankheit v.a. als lokales Problem verstanden wurde, ging man davon aus, dass mit steigender Radikalität des Eingriffs auch die Heilungschancen zu verbessern waren (19). Als Folge manifestierten sich schwere Thoraxdeformationen und eine hohe Rate an Lymphödemen, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergingen, ohne dass diese Frauen einen nachgewiesenen Überlebensvorteil boten.

Mitte des 20. Jahrhunderts hinterfragte D.H. Patey die Sinnhaftigkeit der vorherrschenden OP- Radikalität und wies im Rahmen seiner Studien nach, dass auch weniger umfangreiche Techniken, bei denen u.a. der M. pectoralis major erhalten blieb, die gleiche Prognose nach sich zogen (20). Bereits Patey war der Meinung, dass in Fällen eines frühen Tumorstadiums die partielle Mastektomie mit axillärer Dissektion bzw. Bestrahlung als Alternative zur Radikal-OP zu erwägen wären.

Denn zu dieser Zeit häuften sich die Daten, die darauf hinwiesen, dass beim Mammakarzinom von einer systemischen Erkrankung auszugehen ist, der mit lokalen Maßnahmen allein nicht beizukommen war. So berichteten bereits 1951 Park und Lees von erfolgversprechenden Gesamtüberlebensraten nach brusterhaltender Therapie (BET) (21). In den frühen 60er werteten mehrere Arbeitsgruppen Daten von Patientinnen nach BET aus und verglichen diese mit einem historischen Kollektiv nach Mastektomie (22), (23), (24). Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamt- und rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden.

Es folgten zwei zukunftsweisende prospektiv randomisierte Studien unter Veronesi (Beginn 1973) und Fisher (Beginn 1976), deren erste Ergebnisse bereits 1977 bzw. 1985 veröffentlicht werden konnten (25), (26). Die Arbeitsgruppe unter Veronesi verglich Frauen nach erfolgter radikaler Mastektomie nach Halstedt mit Patientinnen, die sich einer Quadrantektomie mit axillärer Dissektion und nachfolgender Radiatio unterzogen hatten. Nach 30 Monaten zeigten sich in beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich der Lokalrezidivrate. Die 20 Jahre Nachbeobachtungsdaten ergaben jedoch in der BET-Gruppe eine signifikant höhere Lokalrezidivrate nach 5 Jahren (27). Hierbei ist zu erwähnen, dass Veronesi Patientinnen mit R1- Resektionen inkludiert hatte. Fisher stellte in seiner NSABP-B06 Studie mastektomierte Frauen Patientinnen mit BET und nachfolgender Bestrahlung gegenüber. Nach 20 Jahren fand sich kein signifikanter Unterschied in der Lokalrezidivrate und dem Gesamtüberleben, wobei Fisher keine R1- Resektionen mit in die Auswertung genommen hatte (28).

Diese und weitere Studien belegten somit die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Therapie (eine R0- Resektion vorausgesetzt) mit anschließender Radiatio und der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie bezüglich des Überlebens (29). Die BET fand ihren festen Platz im Therapiekonzept des Mammakarzinoms.

1.3 HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER SENTINEL LYMPHKNOTEN METHODE BEIM PRIMÄREN MAMMAKARZINOM

Spätestens nach Einführung der brusterhaltenden Chirurgie wurde deutlich, dass mit der weiterhin standardmäßig durchgeführten Axilladissektion ein Verfahren erhalten geblieben war, das hauptverantwortlich für die peri- und postoperative Morbidität bei der Behandlung des Mammakarzinoms zeichnete.

Nachdem Fisher et al. 1981 die Ergebnisse der NSABP-04- Studie veröffentlicht hatten und belegen konnten, dass die axilläre Lymphonodektomie bei klinisch unauffälligem Befund zu erheblicher Schulter- Arm- Morbidität führte, ohne von Vorteil für das Gesamtüberleben zu sein (13), mehrten sich die kritischen Stimmen gegen die routinemäßige ALN. Blake Cady postulierte 1984 die Hypothese, Lymphknotenmetastasen seien „Indicators, but not Governors of Survival“ (30), da sich trotz z.T. höherer Lokalrezidivraten bei unbehandelter Axilla keine Unterschiede in den Überlebensraten nachweisen ließen. Studien, die folgten, untermauerten diese Annahme (31), (32), (33).

Konsequenz dieser Erkenntnisse war die Suche nach einer weniger invasiven OP- Methode, die es erlaubte, einen möglichst exakten Lymphknotenstatus der Achselhöhle zu bestimmen, ohne, im Falle einer fehlenden Metastasierung, die bekannt hohe Morbidität verursachen zu müssen.

Bevor die „Sentinel Node Biopsie“ ihren Einzug in die Mammachirurgie erfuhr, beschäftigten sich zunächst andere Fachdisziplinen mit der Darstellung von Lymphbahnen bei Karzinomerkrankungen.

Weinberg et al. gelang es 1950, die Lymphabflusswege des Magens intraoperativ mittels Farbstoffinjektion darzustellen (34). Der Begriff des „Sentinel Node“ wurde erstmalig von E.A Gould 1960 im Zusammenhang mit Parotistumoren erwähnt. Er bewies, dass im Falle einer malignen Infiltration der Ohrspeicheldrüse ein Referenzlymphknoten existierte, bei dessen Befall von einer lymphogenen Ausbreitung in die Halsregion auszugehen und die Indikation zur Neck- Dissection gegeben war (35).

Erst nachdem die Entwicklung bildgebender Verfahren, darunter die Kontrastmittellymphographie, einen deutlichen Fortschritt verzeichnet hatte, erfuhr das Sentinel Node Konzept ein regelrechtes Revival. R.N. Cabanas führte 1977 eine mittels Lymphangiographie gestützte Sentinel Lymphknoten- Biopsie beim Peniskarziom durch (36). Mit der im Anschluss von ihm durchgeführten inguinofemorale Lymphonodektomie konnte er die hohe Sensitivität der Methode bezüglich der Nodalstatusbestimmung belegen. Cabanas ging anhand seiner Ergebnisse sogar so weit, im Falle eines negativen Sentinel Lymphknotens gänzlich von einer weiteren Lymphonodektomie abzuraten.

Mitte der 1980er Jahre begann die Begründung der Methode in der Dermatologie. D. Morton und seine Mitarbeiter verwendeten die Farbstofftechnik zur intraoperativen Identifizierung des Wächterlymphknotens beim malignen Melanom im Stadium I. Die im Anschluss durchgeführten kompletten Lymphknotendissektionen ergaben eine falsch-negative Rate von unter 1% in den Sentinel Lymphknoten (37). Eine wenig invasive OP- Technik war entdeckt und etabliert worden, die es mit einem hohen Grad an Sicherheit ermöglichte, das Patientenkollektiv zu ermitteln, das von einer radikalen Lymphonodektomie profitierte.

1993 veröffentlichten Krag et al. erstmalig die Ergebnisse ihrer Studie, bei der mittels Radionuklidmethode Sentinel Lymphknoten Biopsien beim Mammakarzinom vorge-

nommen worden waren (38). Trotz einer kleinen Fallzahl von 22 Patientinnen zog Krag aus seinen Ergebnissen den Schluss, dass detektierte Sentinel Lymphknoten eine hohe Voraussagekraft für den restlichen axillären Lymphknotenstatus hatten.

Giuliano und seine Mitarbeiter folgten und publizierten die Resultate ihrer Arbeit 1995 (39). Sie hatten bei 174 Frauen mit Mammakarzinom die intraoperative Farbstofftechnik zur Identifizierung des Sentinel Nodes angewandt und kamen zu dem Schluss, dass diese Methode in der Lage sei, die Staginggenauigkeit des Lymphknotenstatus zu erhöhen und damit die Rolle der routinemäßigen axillären Lymphonodektomie in Frage zu stellen.

Es folgten weltweit ein Vielzahl von Studien, die beweisen konnten, dass die Sentinel Lymphknoten- Technik eine hohe Aussagekraft zum axillären Nodalstatus besitzt (40), (41), (42) und bezüglich der lokalen Kontrolle der ALN gleichzusetzen ist (43), (44), vorausgesetzt sie findet unter standardisierten und qualitätsgesicherten Bedingungen statt. Ein weiterer wesentlicher Augenmerk galt der nachgewiesenen signifikanten Reduzierung der Schulter- Arm- Morbidität nach Sentinel Node Biopsy (45), (46).

Nachdem in zahlreichen Vergleichsstudien der Benefit einer SNB beim Mammakarzinom bestätigt worden war, erfuhr sie ihren Einzug in die klinische Praxis. Sowohl die „American Society of Clinical Oncology“ als auch die „Deutsche Gesellschaft für Senologie“ veröffentlichten 2005 im Rahmen der Qualitätssicherung offizielle Leitlinien zur Durchführung der SN- Methode (47), (48).

1.4 AKTUELLE PROBLEMATIK DER SN METHODE

Die Sentinel Node Biopsie gilt als „Standard of Care“ bei klinisch und sonografisch unauffälliger Achselhöhle, da erwiesen ist, dass der histopathologische Befund des Wächterlymphknotens repräsentativ für den gesamten axillären Status ist (49).

Folge der Einführung dieser Methode war, dass es durch die exaktere serielle Aufarbeitung des SN durch geringere Schnittdicken sowie die Anwendung immunohistochemischer Marker zu einem signifikanten Anstieg von detektierten Lymphknotenmetastasen kam (50), (51), (52). Diese gehörten laut TNM- Klassifikation mit einer Größe von 0,2- 2 mm hauptsächlich in die Gruppe der Mikrometastasen (53).

Kontroverse Diskussionen um die prognostische Bedeutung dieser Untergruppe begannen, denn die ursprüngliche Anwendung des Begriffs „Mikrometastase“ resultierte aus der Beobachtung, dass Metastasen diesen geringen Umfangs bisher als nicht klinisch relevant angesehen worden waren (54). Zwei Fragen waren im Rahmen dieses neu entstandenen diagnostischen Dilemmas, wie mit diesen Patientinnen sowohl chirurgisch als auch in der adjuvanten Therapieentscheidung umzugehen sei, zu beantworten.

Zum einen galt es, die Rate an metastatisch befallenen Non- Sentinellymphknoten im Falle einer SN Mikrometastasierung zu ermitteln, um eine Aussage über die lokale Tumorkontrolle zu erhalten. Zahlreiche Studien ergaben bei der histologischen Aufarbeitung der Non Sentinel Lymphknoten einen weiteren metastatischen Befall in 7-33 % der Fälle (55). G. Cserni kam zu einer verlässlicheren Schätzung von ca. 20% metastatischem Non SN -Befall im Falle einer SN Mikrometastasierung, indem er die Gewichtung seiner Metaanalyse auf Studien mit größeren Patientenzahlen setzte (56). In Abhängigkeit von der Rate des Non SN- Befalls bildeten sich zwei Lager aus. Das eine sprach sich für die axilläre Dissektion zum Zwecke der lokalen Tumorkontrolle aus (57), (58). Die Autoren der Arbeiten mit niedrigem Non SN- Befall bzw. geringer axillärer Rezidivrate lehnten die weitere chirurgische Intervention in der Achselhöhle bei fragwürdigem Benefit für die Frauen ab (59), (60), (61).

Der zweite Punkt, der Anlass für zahlreiche Diskussionen bot, war die Frage nach der klinischen Signifikanz der SN Mikrometastasen für das krankheitsfreie bzw. Gesamtüberleben der Frauen. Auch hier kamen unterschiedliche Arbeitsgruppen zu gegensätzlichen Ergebnissen.

U.a. nahmen sich Cox et al. der Fragestellung an und verglichen die follow-up Daten von insgesamt 2408 Patientinnen mit per IHC(Immunhistochemie) nachgewiesenen N1mi, N0(i+) und N0(i-) (62). Das Overall- und Disease- free Survival der Gruppe mit SN Mikrometastasen war signifikant schlechter als bei der metastasenfremen N0(i-)-Gruppe.

Langer und seine Mitarbeiter konnten in ihrer prospektiven Studie 2005 anhand ihrer Ergebnisse belegen, dass sich die Daten zum krankheitsfreien und Gesamtüberleben bei den Patientinnen mit SN Mikrometastasen und ohne konsekutive Lymphonodektomie nicht signifikant von denen der metastasenfremen Gruppe (N0) unterschieden (63). Auch die aktuellste Veröffentlichung der Ergebnisse der ACOSOG-Z0011 Studie von

Giuliano et al. ergab, dass im Falle von T1-2 Mammakarzinomen, die sich bei metastatischem Sentinellymphknotenbefall, d.h. auch SNmi, lediglich einer BET mit anschließender Radiatio und entsprechender systemischer Therapie unterziehen, kein signifikanter Unterschied im Disease-free und Overall-Survival zu der axillär dissezierten Gruppe besteht (64).

Bevor die Sentinel Node Methode sich als Standard etabliert hatte, brachte sich auch in Deutschland die Arbeitsgruppe um W.Jonat in Kiel mit der randomisiert prospektiven „KiSS“-Studie („Klinisch interdisziplinäre Sentinel Studie“) ein, um die onkologische Sicherheit des Verfahrens zu belegen (65).

Die Studie untergliederte sich in drei Stufen. In Stufe 1 galt es, die Sentinel-Biopsie im Rahmen einer Trainingsphase zu etablieren. Gefordert waren mindestens 50 SNB mit anschließender axillärer Lymphonodektomie. Ziel war eine SN-Detektionsrate von mindestens 80% sowie maximal zwei falsch-negative Bestimmungen in den letzten 30 Biopsien. Es folgte die Randomisationsphase als zweite Stufe. Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom bis 2,5 cm und klinisch, sowie sonografisch unauffälliger Axilla wurden präoperativ randomisiert. In Arm A erfolgte nach Sentinel Biopsie grundsätzlich eine Axilladisektion (ALN). In Arm B wurde bei negativem SN lediglich die SNB durchgeführt. Die dritte Phase beinhaltete das 5-Jahres-Follow-up mit regelmäßigen klinischen und sonografischen Kontrollen der Achselhöhle. Studienziele waren somit die axilläre Rezidivrate sowie die Daten zum metastasenfremen und Gesamtüberleben. Es sollten insgesamt 1912 Patientinnen rekrutiert werden, 2003 nahmen bereits 130 Kliniken an der Trainings- und 22 Zentren an der Randomisationsphase teil.

Auch die Klinik für Gynäkologie des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe unter Dr. Michael Wolf etablierte die Sentinel Lymphknoten Methode in ihrer Abteilung im Rahmen der Teilnahme an der „Klinisch interdisziplinären Sentinel Studie“. Die Konsequenz war eine ab dem 01.01.1999 hohe Zahl an gut dokumentierten Sentinel Node Biopsien unter standardisierten und qualitätsgesicherten Bedingungen, die bis zum 31.12.2004 auch von den selben Operateuren durchgeführt worden waren.

Bei den bereits 2005 bestehenden kontroversen Diskussionen um die prognostische und therapeutische Relevanz von Sentinel Lymphknoten Mikrometastasen stellte sich die Frage nach den Schlussfolgerungen für das eigene Patientenkollektiv bezüglich dieser Untergruppe.

1.5 FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Studie war somit, die Datenlage bezüglich der SN Mikrometastasen beim eigenen Patientenkollektiv auszuwerten, um folgende Fragen zu beantworten:

- Rechtfertigen die eigenen Ergebnisse die grundsätzliche Empfehlung zur axillären Dissektion bei ausschließlicher Sentinel Node Mikrometastasierung oder wären die Radiatio der Axilla bzw. keine weitere Lokaltherapie alternative Therapieoptionen?
- Untermauern die eigenen Studiendaten die bestehende Richtlinie, die SN Mikrometastasen im Rahmen der adjuvant systemischen Therapieempfehlungen der Gruppe der nodalpositiven Mammakarzinome(N1) zuzuordnen?

Es ergaben sich folgende Fragestellungen, die es zu beantworten galt:

- ⇒ Wie häufig treten Makro- bzw. Mikrometastasen im Sentinel Lymphknoten (SN) auf?
- ⇒ Wie hoch ist der Anteil weiterer befallener Lymphknoten (Non Sentinel Lymphknoten) bei SN Mikro- bzw. SN Makrometastasen ?
- ⇒ Besteht eine Korrelation bestimmter Tumorparameter zu Mikrometastasen?
- ⇒ Ist der Tumor bei einer SN Mikrometastasierung aggressiver als bei pN0?
- ⇒ Welche Bedeutung haben SN Mikrometastasen für die Gefahr lokoregionärer Rezidive und der systemischen Metastasierung?
- ⇒ Welche prognostische Bewertung erfahren die SN Mikrometastasen für die Indikation einer adjuvanten systemischen Therapie?
- ⇒ Wie häufig sind lokale axilläre Rezidive, wenn bei einer SN Mikrometastasierung
 - keine axilläre Dissektion aber eine Bestrahlung der Axilla vorgenommen worden ist?
 - Keine weitere Lokaltherapie erfolgt war?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 DEFINITIONEN

2.1.1 SENTINEL LYMPHKNOTEN (SN)

Der Sentinel Lymphknoten ist der erste Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall („Wächterlymphknoten“). Er wird nach peritumorale Injektion radioaktiver Tracer und/oder eines Farbstoffes markiert. Alle Lymphknoten, bei denen die Speicherung dieser Substanzen nachgewiesen werden kann, bezeichnet man als Sentinel Lymphknoten.

2.1.2 SENTINEL LYMPHKNOTEN MIKROMETASTASE (SNMI)

Beträgt die Ausdehnung des metastatischen Befalls in einem Lymphknoten 0,2- 2mm, spricht man laut TNM- Klassifikation (UICC 2002) von einer Mikrometastase.

2.1.3 SENTINEL LYMPHKNOTEN MAKROMETASTASE

Überschreitet eine Lymphknotenmetastase im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung den Durchmesser von 2mm, bezeichnet man diese als Makrometastase.

2.1.4 NON SENTINEL LYMPHKNOTEN (NON-SN)

Alle Lymphknoten, die im Rahmen einer Mammakarzinom- Operation entfernt werden, jedoch nicht der Definition eines Sentinel Lymphknotens entsprechen, werden Non Sentinel Lymphknoten genannt. Darunter fallen sowohl die während einer SN- Biopsie entfernten aber nicht speichernden als auch die im Sinne einer Axilladissektion exstirpierten Lymphknoten.

2.2 PATIENTEN

Im Rahmen unserer retrospektiven klinischen Studie wählten wir alle Patientinnen aus, die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2004 wegen eines primären Mammakarzinoms im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (01/1999- 05/2003) bzw. im Vivantes Klinikum am Urban in Berlin operiert worden waren (06/2003- 12/ 2004) und eine SN- Biopsie erhalten hatten.

Von initial 851 Frauen mit Sentinel Lymphknoten- Markierung verblieben nach Herausfiltern aller Fälle mit u.g. Ausschlusskriterien 671 Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Aufgrund eines während dieses Zeitraumes stattgefundenen Wechsels des für die senologische Abteilung verantwortlichen ärztlichen Teams aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe in Berlin/ Kladow in das im März 2003 neueröffnete Zentrum für Brusterkrankungen im Vivantes Klinikum am Urban in Berlin/ Kreuzberg, stammen die erhobenen Daten aus zwei Kliniken bei jedoch identischem Operationsteam.

Die Bedingungen für die Durchführung der SN- Biopsie waren in beiden Kliniken identisch und orientierten sich an den Ein- und Ausschlusskriterien der bereits in der Einleitung vorgestellten KiSS- Studie (65):

Einschlusskriterien:

- Histologisch oder zytologisch gesichertes invasives Mammakarzinom
- Tumorgöße \leq 25 mm (sonografisch und/ oder mammografisch)
- Klinisch und sonografisch kein Anhalt für axilläre Lymphknotenmetastasen

Es waren also Patientinnen mit einem gesicherten Mamma- Karzinom, bei denen wahrscheinlich noch keine lymphogene oder hämatogene Metastasierung eingetreten war. Eingeschlossen wurden auch Frauen, bei denen folgende Konstellationen vorlagen:

- Multifokales Mammakarzinom
- Zustand nach kontralateralem Mammakarzinom
- Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte

Ausschlusskriterien:

- Multizentrisches oder metastasiertes Mammakarzinom
- Doppelseitiges Mammakarzinom
- Zustand nach präoperativer Chemotherapie oder Radiatio
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Präoperativ diagnostizierte Hämangiosis und/ oder Lymphangiosis carcinomatosa
- Größere Voroperationen in der befallenen Mamma

- Voroperationen in der ipsilateralen Axilla
- Anhalt für Lymphknotenmetastasen
- Patientinnen unter 18 Jahren
- Allergie/ Überempfindlichkeit gegen Nanocoll
- Nicht einwilligungsfähige Patientinnen
- Schwangere oder stillende Patientinnen

2.3 SENTINEL LYMPHKNOTEN MARKIERUNG

2.3.1 SN- MARKIERUNG IM GEMEINSCHAFTSKRANKENHAUS HAVELHÖHE

Am Tag vor der Operation wurde die SN- Markierung mittels Technetium nach hausinternem Standard durchgeführt. Der Operateur injizierte nach Tastbefund bzw. ultraschallgestützt 2x2 ml Solo- Nanocoll (technetiumhaltiges Humanalbumin, Partikelgröße bis 80 nm, entsprechend 2x25 MBq) peritumoral, fächerförmig, in das entsprechende Areal der betroffenen Mamma. Nach etwa zwei Stunden erfolgten die Aufnahmen der Lymphabflussszintigrafie mit Hilfe einer Picker Doppelkopfkamera (256x 256 Matrix) in zwei Projektionen (AP und rechts bzw. links lateral) durch den Radiologen.

2.3.2 SN- MARKIERUNG IM VIVANTES KLINIKUM AM URBAN

Auch hier fand die SN- Markierung am Tag vor der Operation statt. Der Radiologe applizierte das Tc99m- Nanocoll (1-2 ml Injektionsvolumen entsprechend 50 MBq) fächerförmig, peritumoral unter sonografischer Kontrolle. Die Lymphabflussszintigrafie wurde frühestens 45 Minuten post injectionem mit einer Einkopf- Gammakamera von Elcint SP4 durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten in einer Ebene, abhängig von der betroffenen Seite, in 30°RAO- oder LAO- Projektion.

2.4 SENTINEL LYMPHKNOTEN BIOPSIE

Die SN- Biopsie wurde in beiden Kliniken einheitlich nach hausinternem Standard durchgeführt:

- Mit der Gammahandsonde (Ethicon „neo 2000“ Gammadetektionssystem) aufsuchen des meistspeichernden Areals in der Axilla.

- Während des Absuchens der Axilla die Spitze der Sonde stets vom Tumorbett weghalten. Ca. 1,5 cm lange Hautinzision über dem meistspeichernden Areal durchführen.
- Identifizierung und Exstirpation des/ der SN mit Hilfe der Sonde.
- Kontrolle des vermeintlichen Sentinels mit der Gammasonde in einiger Entfernung vom OP- Gebiet.
- Befreiung des Sentinels von umgebendem Gewebe.
- Abgabe der Sentinels zur histologischen Schnellschnitt- Untersuchung (der Reihenfolge nach, beginnend mit dem Lymphknoten mit der höchsten Impulszahl).
- Kontrolle des Entnahmegebietes mit der Handsonde bzw. Suche nach weiteren SN.
- Es sollten alle speichernden Lymphknoten entfernt worden sein.
- Versehentlich entfernte, nicht speichernde Lymphknoten, werden gesondert zur histologischen Untersuchung abgegeben.

Im Falle eines während der intraoperativen Schnellschnitt- Untersuchung vom Pathologen diagnostizierten positiven SN- Befalls erfolgte die axilläre Dissektion noch im Rahmen der Erst-OP.

2.5 HISTOPATHOLOGISCHE AUFARBEITUNG DES SENTINEL- UND DER AXILLÄREN LYMPHKNOTEN

2.5.1 IM GEMEINSCHAFTSKRANKENHAUS HAVELHÖHE (PROF. DR. PICKARTZ)

Nach zunächst makroskopischer Bewertung des/ der frischen (unfixierten) SN zerlegte der Pathologe diese in ca. 2mm breite Lamellen, von denen 1-2 mittels Stereolupe für die anschließende Gefrierschnittuntersuchung ausgewählt wurden.

Die Bearbeitung des SN erfolgte nach den damaligen Empfehlungen der EORTC Breast Cancer Cooperative Group: Es wurden mindestens drei Stufen im Abstand von 500µm gefertigt, wobei je Stufe eine H&E Färbung erfolgte und ein Schnitt für die immunhistochemische Reaktion mit Antikörpern gegen Zytokeratine verwendet wurde.

Bei den axillären Lymphknotendissektaten erfolgte bei makroskopisch befallenem Lymphknoten ein Schnitt pro Block. Im Falle eines makroskopisch nicht eindeutigen

Befalls wurden mindestens zwei Schnittstufen pro Block in einem Abstand von ca. 150-200 µm H&E gefärbt.

2.5.2 IM VIVANTES KLINIKUM AM URBAN (PROF. DR. LOY)

Nach Eingang der/ des unfixierten SN erfolgte, nach makroskopischer Begutachtung, die Querlamellierung in einem Abstand von ca. 2mm. Nach palpatorischer und lupenmikroskopischer Beurteilung der Lamellen wählte der Pathologe eine oder zwei Lamellen für die Schnellschnittdiagnose aus.

Im Anschluss wurden die gesamten SN in Paraffin eingebettet, die SS- Lamellen mit Farbe markiert. Es wurden je eine Serie nach H&E- Färbung bzw. immunhistochemischer Markierung (Cytokeratin MNF 116) im Abstand von 180µm erstellt und begutachtet.

Das axilläre Lymphknoten- Gewebe wurde komplett in Formalin eingebettet, um anschließend bei einer Schnittdicke von ca. 250µm sowohl mittels H&E- Färbung als auch immunhistochemisch (Cytokeratin MNF116) beurteilt zu werden.

2.6 ERFASSTE PARAMETER

Bevor mit der Einsicht in die Patientenakten begonnen wurde, legten wir alle zu eruierten, für die Dissertation relevanten Daten fest:

- Alter der Patientin bei der Operation
- Menopausenstatus (prä-/ peri-/ postmenopausal)
- Z.n. kontralateralem Mammakarzinom
- Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte
- Allgemeiner Gesundheitszustand der Patientin klassifiziert gemäß der American Society of Anesthesiologists:
 - 1) Normal, ansonsten gesunde Patientin
 - 2) Milde Systemerkrankung
 - 3) Ernste Systemerkrankung, arbeitsfähig
 - 4) Schwere Systemerkrankung
 - 5) Moribunder Patient
- Tumormarker CA15.3
- Tumorlokalisierung (Seite/ Quadrant)

- Tumorgröße (klinisch/ sonografisch/ mammografisch)
- Ergebnis der Stanzbiopsie
- Zahl/ Lokalisation der szintigrafisch detektierten SN (axillär/ parasternal/ intramammär)
- Datum der Erst- Operation
- Operationstyp (primäre o. sekundäre Ablatio/ brusterhaltende Therapie/ Nachresektion)
- Primäre/ sekundäre axilläre Lymphonodektomie (ALN)
- Zahl entfernter SN
- Zahl entfernter axillärer Lymphknoten
- Schnellschnittergebnis der SN
- Endgültige Histologie der SN (Makro-/ Mikrometastase/ disseminierte isolierte Tumorzellen/ tumorfrei)
- Detektion der SN Mikrometastase mittels H&E oder Immunhistochemie (IHC)
- Non- SN Befall im Falle einer SN- Mikrometastase
- TNM- Formel (Klassifikation nach UICC 2002)
- Tumortyp (invasiv ductales / invasiv lobuäres/ muzinöses/ tubuläres Karzinom/ DCIS/ CLIS)
- Multifokalität
- Tumordifferenzierungsgrad (G1-3 nach Broders)
- Lymphangiosis (L0/ L1)
- Hämangiosis carcinomatosa (V0/V1)
- Hormonrezeptorstatus (immunreaktiver Score nach Remmele)
 - 1) Östrogenrezeptor- Score (ER stark/ mittel/ schwach)
 - 2) Progesteronrezeptor- Score (PR stark/ mittel/ schwach)
- Her-2-neu- Status (Score 0 - 3+)
- Wachstumsfraktion (Ki67 in %)
- Art und Zeitpunkt der adjuvanten/ palliativen Therapie (Radiatio/ Chemotherapie/ antihormonelle Therapie/ GnRH-Analoga/ Antikörpertherapie)
- Therapie bei SN Mikrometastasen (keine/ axilläre Lymphonodektomie/ Radiatio der Lymphabflusswege)
- Auftreten/ Zeitpunkt lokoregionärer Rezidive (Mamma/ Thoraxwand/ Axilla)
- Auftreten/ Zeitpunkt von Fernmetastasen (Leber/ Lunge/ Knochen/Sonstige)

- Tod: Zeitpunkt/ Ursache (Mammakarzinom/ andere Ursache)
- Zeitpunkt/ Ergebnis letzter Nachsorgeuntersuchung (Palpation/ Sonografie/ Mammographie)
- Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes

Aufgrund des Umstandes, dass im Jahre 2002 die TNM- Klassifikation beim Mammakarzinom aktualisiert worden war und somit eine neue N- Einteilung bestand, erfolgte die Umwandlung der bis 2002 nach alter Ordnung dokumentierten Fälle in die neue N- Klassifikation (66), um über einheitliche Daten für die spätere statistische Auswertung zu verfügen.

2.7 BESTIMMUNG DER FOLLOW-UP DATEN

Nach Abschluss der Erhebung sämtlicher Daten aus den Patientenakten schrieben wir alle Frauen mit der Bitte an, an einer Nachuntersuchung (klinische Untersuchung, Befragung, Sonografie) im Rahmen unserer retrospektiven Studie teilzunehmen.

Die Resonanz war hoch, so dass ein Großteil der Patientinnen von uns untersucht (Palpation, Sonografie Mamma/ Axilla durch eine Fachärztin bzw. Weiterbildungsassistentin für Gynäkologie und Geburtshilfe) werden konnte und Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand sowie zum Krankheitsverlauf seit der Erst- Operation Antwort fanden. Dies erfolgte mittels eines von uns dafür konzipierten Follow- up- Bogens, der folgende Inhalte erfragte:

- Datum der Untersuchung/ Befragung
- Palpations- / Sonografiebefund von Mamma/ Thoraxwand/ Axilla (unauffällig/V.a. Rezidiv)
- Art und Dauer der adjuvanten Therapie (Radiatio/ Chemotherapie/ antihormonelle Therapie/ GnRH- Analoga/ Antikörpertherapie)
- Datum und Ergebnisse der letzten Nachsorgeuntersuchung (Rezidiv Axilla/ Mamma/ Thoraxwand, kontralaterales Mamma- Ca, Fernmetastasen)
- Art und Dauer der second- line Chemotherapie bzw. palliativen Therapie

Die Frauen, denen ein persönliches Erscheinen nicht möglich war oder die eine Nachuntersuchung durch uns ablehnten, befragten wir telefonisch mit Hilfe des o.g. Bogens zum aktuellen Befinden bzw. Krankheitsverlauf.

Informationen zum Tod der Patientinnen erhielten wir entweder bereits im Rahmen der Aktendursicht oder durch den telefonischen Kontakt mit Angehörigen, die uns darüber in Kenntnis setzten.

2.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle erhobenen Daten wurden als Variablen definiert und in das Statistikprogramm SPSS (Version 11.0) eingegeben. Mit dem chi- Quadrat- test nach Pearson wurde bei Kreuztabellen geprüft, ob die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$ unterschritten und damit die gefundenen Unterschiede signifikant sind. Bei 4- Felder- Kreuztabellen wurde dafür der exakte Test nach Fischer verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 ALLGEMEINE ÜBERSICHT ÜBER DAS UNTERSUCHTE PATIENTENKOLLEKTIV

Die 671 in die Studie eingeschlossenen Frauen waren im Mittel 56,7 Jahre alt (Range 24- 90 J.) und befanden sich größtenteils bereits in der Postmenopause (67,8%). 90,8% der Patientinnen hatten eine brusterhaltende Operation mit Sentinel Lymphknoten Biopsie (BET + SNB) erhalten, 39,2% wurden bereits primär axillär lymphonodektomiert (ALN), bei 5,8% der Frauen war die sekundäre ALN, bei 10% die sekundäre Ablatio notwendig. Bei der SNB wurden durchschnittlich 2,26 Sentinel Lymphknoten (Range 1- 7), bei der ALN 15,1 (Range 5- 29) Lymphknoten entfernt. Das mittlere Follow-up belief sich in der Gesamtgruppe auf 38,8 Monate (Range 4- 96). Eine genaue Übersicht zu den o.g. allgemeinen Daten findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1 Allgemeine Patientencharakteristika

Allgemeine Patientencharakteristika der 671 Frauen mit SNB	
Alter (Jahre)	
≤ 40 J.	64 (9,5%)
40 – 50 J.	154 (23%)
>50 J.	453 (67,5%)
Menopausenstatus	
Prämenopausal	161 (24%)
Postmenopausal	455 (67,8%)
Perimenopausal	55 (8,2%)
Positive Familienanamnese (bezüglich eines Mamma-Ca)	
CA 15-3 erhöht bei Erstdiagnose	12 (1,8 %)
OP- Typ	
BET	609 (90,8%)
Primäre Ablatio	62 (9,2%)
Sekundäre Ablatio	67 (10%)
Nachresektionen	61 (9,1%)
Primäre ALN	263 (39,2%)
Sekundäre ALN	39 (5,8%)

Anzahl entfernter SN

1-3	577 (86%)
4-7	94 (14%)

Anzahl entfernter Lymphknoten bei ALN

Mittel	15,1
Range	(5- 29)

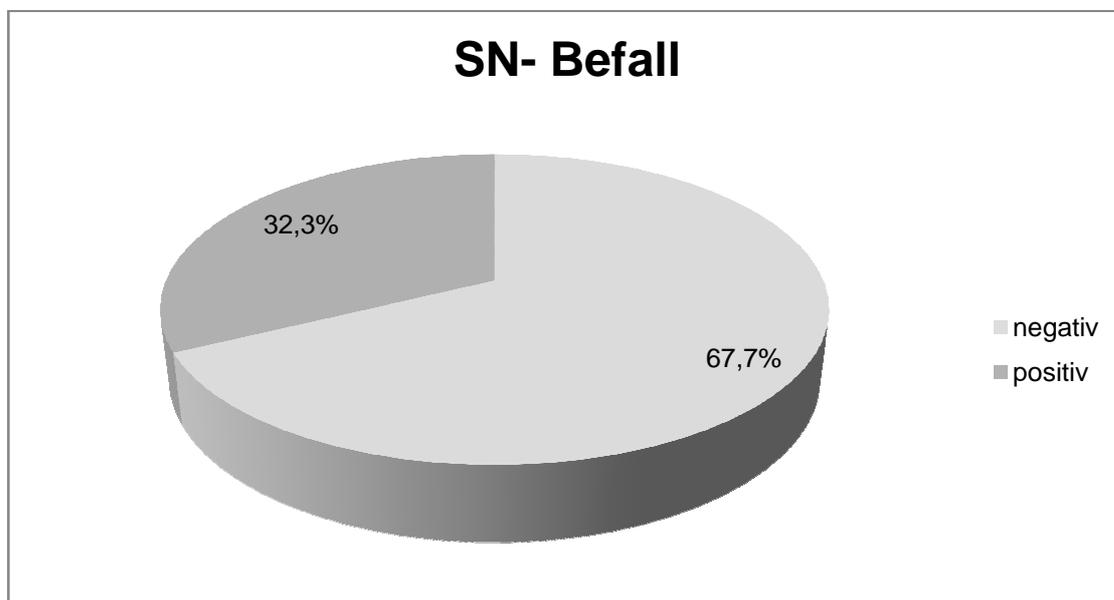
Follow- up (Monate)

Mittel	38,8
Range	(4- 96)

3.2 LYMPHKNOTENBEFALL UND MIKROMETASTASIERUNG

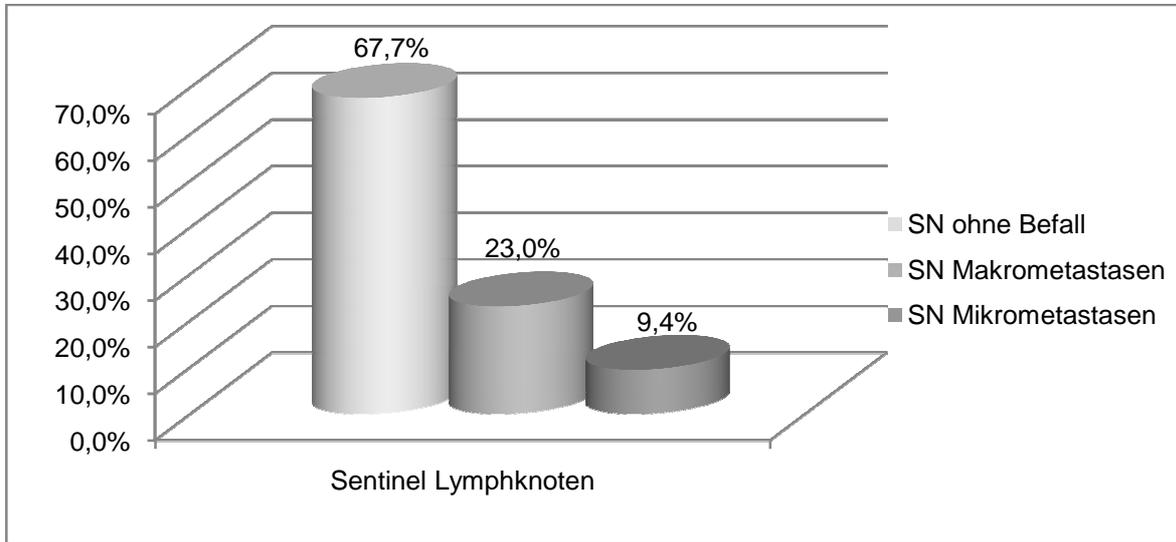
217 von 671 Sentinel Lymphknoten Biopsien (32,2%) waren vergesellschaftet mit einem positiven SN- Befall (Abb1).

Abb. 1 Metastatischer Befall der Sentinel Lymphknoten



Davon waren 154 der Fälle (23%) Makro- und 63 (9,4%) Mikrometastasen (Abb.2). In der Regel fand bei metastatischem Lymphknotenbefall im Anschluss eine axilläre Lymphonodektomie(ALN) statt.

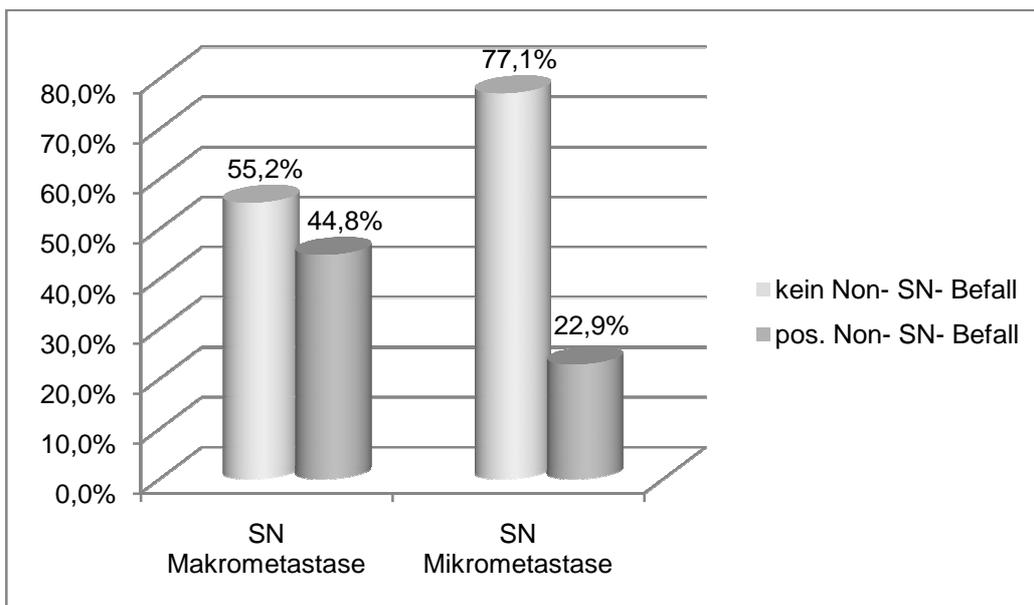
Abb. 2 Metastatischer Befall der SN mit Mikro-/ Makrometastasen



Die hierbei gewonnenen weiteren Lymphknoten (Non- SN) wurden histologisch aufgearbeitet. In der Gruppe der SN- Makrometastasen fanden sich bei 69 von 154 Frauen (44,8%) weitere Lymphknotenmetastasen.

48 der 63 Patientinnen (76,2%) mit SN- Mikrometastasen erhielten eine ALN, hierbei waren 11 Fälle (22,9%) von positivem Non- SN- Befall betroffen (Abb.3).

Abb. 3 Metastatischer Befall von Non- Sentinel Lymphknoten

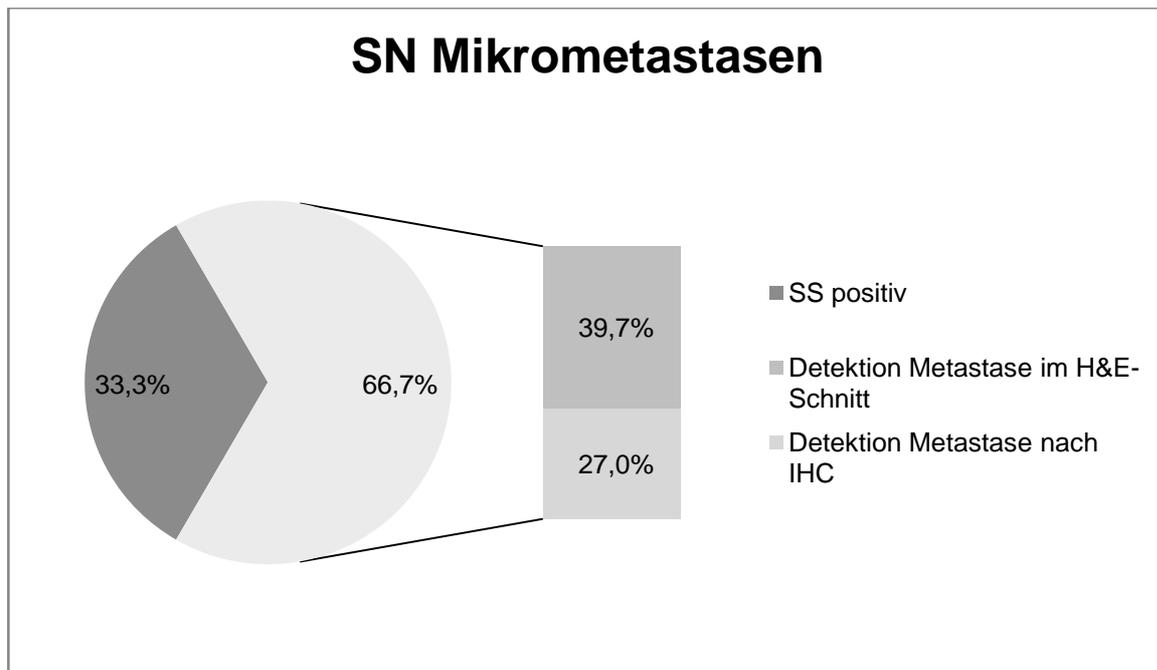


Im Rahmen der Trainingsphase der bereits in der Einleitung erläuterten KiSS- Studie entstand eine Gruppe von Frauen, die trotz negativen SN (pN0(sn)) axillär disseziert worden ist. Hierbei fanden sich in 9 von 106 Fällen metastatisch befallene Lymphknoten im Axilladissektat. Das entspricht einer falsch- negativen SN- Rate von 8,5% .

3.3 FALSCH NEGATIVE SCHNELLSCHNITTRATEN

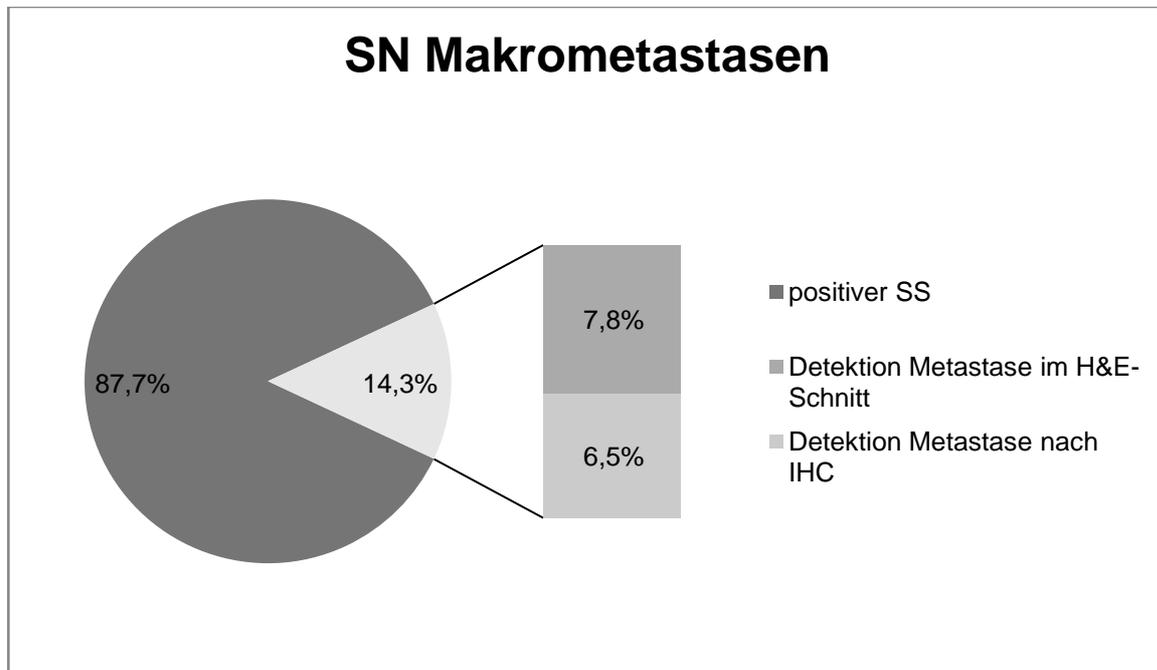
64 der insgesamt 217 SN- Metastasen (29,5%) wurden nicht im Schnellschnitt detektiert. Im Falle der SN- Mikrometastasen waren 42 von 63 Schnellschnitten (66,7%) falsch negativ. Bei 39,7% (25/63) fand sich die Metastase bereits im H&E Schnitt, bei 27% der SN (17/63) erst im Rahmen der immunhistochemischen Untersuchung (IHC)(Abb.4).

Abb. 4 Falsch negative SS- Rate bei SN Mikrometastasen



In der Gruppe der SN- Makrometastasen lag die Rate der falsch negativen Schnellschnitte bei 14,3% (22/154). 7,8% (12/154) der befallenen Lymphknoten diagnostizierte der Pathologe nach der H&E- Färbung, 6,5% (10/154) nach erfolgter immunhistochemischer Markierung IHC (Abb.5).

Abb. 5 Falsch negative Schnellschnittrate bei SN Makrometastasen



3.4 KORRELATION VON PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND TUMORPARAMETERN ZU SN MIKROMETASTASEN

Im Rahmen dieser Studie entstanden drei Gruppen:

1. Frauen mit Sentinel Lymphknoten Mikrometastasen (SNmi) (n=63)
2. Frauen mit Sentinel Lymphknoten Makrometastasen (n=154)
3. Frauen ohne Sentinel Lymphknotenbefall (SN 0) (n=454)

Wir verglichen nun die SNmi jeweils mit der Gruppe 2 und der Gruppe 3 bezüglich bestimmter Patientencharakteristika und Tumorparameter, um schlussendlich eine Aussage über die Aggressivität des Tumors bei SNmi treffen zu können.

Wir suchten nach Korrelationen bei dem Alter der Frauen, dem Menopausenstatus, der Tumorlokalisierung, der Histologie, der Tumorgröße, der Lymphgefäßinvasion, dem Blutgefäßeinbruch, dem Grading, dem Hormonrezeptorstatus, dem Her2neu- Status, der Wachstumsfraktion sowie dem Vorhandensein von Multifokalität.

3.4.1 VERGLEICH ALLGEMEINER PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Betrachtete man das Alter und den Menopausenstatus der Patientinnen in den einzelnen Gruppen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Frauen waren zum größten Teil über 50 Jahre alt und befanden sich in der Postmenopause (Tabelle 2).

Tabelle 2 Vergleich von Patientencharakteristika bei SNmi, SN 0 und SN Makrometastasen

	SNmi (n=63)	SN 0 (n=448)	SNmakro (n=160)	p-Wert
Alter				
≤ 40 J.	8 (12,7%)	43 (9,6%)	13 (8,1%)	0,304
>40-50 J.	17 (27%)	93 (20,8%)	44 (27,5%)	
>50 J.	38 (60,3%)	312 (69,6%)	103 (64,4%)	
Menopausenstatus				
Prämenopausal	17 (27%)	112 (25%)	32 (20%)	0,528
Postmenopausal	42 (66,7%)	302 (67,4%)	111 (69,4%)	
Perimenopausal	4 (6,3%)	34 (7,6%)	17 (10,6%)	

3.4.2 VERGLEICH VON TUMORCHARAKTERISTIKA ZWISCHEN SNMI UND SN 0

Verglich man die Tumorcharakteristika in der Gruppe der SN Mikrometastasen mit denen der SN 0- Gruppe, fand sich lediglich eine signifikant häufiger auftretende Lymphgefäßinvasion (L1: 26/63= 41,3%) bei SNmi als bei den Frauen mit SN 0 (L1: 74/448= 16,5%) ($p < 0,001$). Weitere signifikante Unterschiede bezüglich der Tumoraggressivität ließen sich nicht eruieren (Tabelle 3).

Unabhängig von der Gruppe handelte es sich meist um ein invasiv ductales Mamma Karzinom (SNmi=82,5%; SN 0=81,3%) mit begleitendem DCIS (SNmi=60,3%; SN 0 =54,9%), einer Tumorgröße von pT1c (SNmi=63,5%; SN 0=51,8%) und einem histologischen Grading von G2 (SNmi=55,6%; SN 0=52,5%) bei in der Regel positivem Hormonrezeptorstatus (SNmi=90,5%; SN 0=86,4%).

Tabelle 3 Vergleich von Tumorcharakteristika bei SNmi und SN 0

	SNmi n= 63	SN 0 n= 448	p-Wert
Tumorlokalisation			
Oben außen	45 (71,4%)	230 (51,3%)	0,031
Oben innen	6 (9,5%)	88 (19,6%)	
Unten innen	4 (6,3%)	46 (10,3%)	
Unten außen	8 (12,7%)	68 (15,2%)	
Retroareolär	0 (0%)	16 (3,6%)	
Histologie			
Invasiv ductal	52 (82,5%)	364 (81,3%)	0,858
Invasiv lobulär	9 (14,3%)	64 (14,3%)	
Sonstige	2 (3,2%)	11 (2,45%)	
Begleitendes DCIS	38 (60,3%)	246 (54,9%)	0,629
Tumorgröße			
T1a	0 (0%)	8 (1,8%)	0,397
T1b	6 (9,5%)	80 (17,9%)	
T1c	40 (63,5%)	232 (51,8%)	
T2	16 (25,4%)	121 (27%)	
T3	1 (1,6%)	5 (1,1%)	
T4	0 (0%)	2 (0,4%)	
Lymphgefäßinvasion			
L0	37 (58,7%)	374 (83,5%)	<0,001
L1	26 (41,3%)	74 (16,5%)	
Blutgefäßinvasion			
V0	63 (100%)	444 (99,1%)	0,589
V1	0 (0%)	4 (0,9%)	
Histolog. Grading			
G1	10 (15,9%)	78 (17,4%)	0,904
G2	35 (55,6%)	235 (52,5%)	

G3	18 (28,6%)	135 (30,1%)	
Hormonrezeptorstatus			
HR+	57 (90,5%)	387 (86,4%)	0,246
HR-	6 (9,5%)	61 (13,6%)	
Her2neu- Status			
	n= 55	n= 371	
0	21 (38,2%)	160 (43,1%)	0,572
1+	21 (38,2%)	109 (29,4%)	
2+	4 (7,3%)	39 (10,5%)	
3+	9 (16,4%)	63 (17,0%)	
Wachstumsfraktion			
(Ki67)		n= 444	0,772
≤15%	35 (55,6%)	237 (53,4%)	
16-25%	12 (19,0%)	76 (17,1%)	
>25%	16 (25,4%)	131 (29,5%)	
Multifokales Ca			
Ja	14 (22,2%)	64 (14,3%)	0,078
Nein	49 (77,8%)	384 (85,7%)	

3.4.3 VERGLEICH VON TUMORCHARAKTERISTIKA ZWISCHEN SNMI UND SN MAKROMETASTASEN

Vergleich man nun die Gruppe der SN Makrometastasen mit den SNmi, fanden sich bei keinem der definierten Tumorcharakteristika signifikante Unterschiede (Tabelle 4). Der Tumor befand sich in beiden Kollektiven mehrheitlich oben außen (SNmi=71,4%; SN Makro=57,5%), war invasiv ductal (SNmi=82,5%; SN Makro=83,1%) bei einer Tumorgroße von T1c und T2 (SNmi=63,5% / 25,4%; SN Makro= 48,1% / 43,1%), einem G2-Grading (SNmi=55,6%; SN Makro=58,8%) und positivem Hormonrezeptorstatus (SNmi=90,5%; SN Makro=90,6%). Die Tumor-Wachstumsfraktion lag in beiden Gruppen v.a. im Bereich ≤15% (SNmi=55,6%; SN Makro=49,7%).

Tabelle 4 Vergleich von Tumorcharakteristika bei SNmi und SN Makrometastasen

	SN mit Mikrometas- tase (n=63)	SN mit Makrometas- tase (n=160)	p-Wert
Tumorlokalisation			
Oben außen	45 (71,4%)	92 (57,5%)	0,249
Oben innen	6 (9,5%)	19 (11,9%)	
Unten innen	4 (6,3%)	12 (7,5%)	
Unten außen	8 (12,7%)	28 (17,5%)	
Retroareolär	0 (0,0%)	9 (5,6%)	
Histologie			
Invasiv ductal	52 (82,5%)	133 (83,1%)	0,453
Invasiv lobulär	9 (14,3%)	25 (15,6%)	
Sonstige	2 (3,2%)	2 (1,2%)	
Begleitendes DCIS			
	38 (60,3%)	95 (59,4%)	0,499
Tumorgröße			
T1a	0 (0%)	1 (0,6%)	0,088
T1b	6 (9,5%)	8 (5,0%)	
T1c	40 (63,5%)	77 (48,1%)	
T2	16 (25,4%)	69 (43,1%)	
T3	1 (1,6%)	3 (1,9%)	
T4	0 (0%)	2 (1,3%)	
Lymphgefäßinvasion			
L0	37 (58,7%)	102 (63,8%)	0,332
L1	26 (41,3%)	58 (36,3%)	
Blutgefäßeinbruch			
V0	63 (100%)	156 (97,5%)	0,263
V1	0 (0%)	4 (2,5%)	
Histolog. Grading			
G1	10 (15,9%)	17 (10,6%)	0,549

G2	35 (55,6%)	94 (58,8%)	
G3	18 (28,6%)	49 (30,6%)	
Hormonrezeptorstatus			
HR+	57 (90,5%)	145 (90,6%)	0,573
HR-	6 (9,5%)	15 (9,4%)	
Her2neu-Status			
	n= 55	n= 137	
Negativ	21 (38,2%)	48 (35%)	0,584
1+	21 (38,2%)	46 (33,6%)	
2+	4 (7,3%)	14 (10,2%)	
3+	9 (16,4%)	29 (21,2%)	
Wachstumsfraktion			
(Ki67)		n= 159	
≤15%	35 (55,6%)	79 (49,7%)	0,708
16-25%	12 (19,0%)	38 (23,9%)	
>25%	16 (25,4%)	42 (26,4%)	
Multifokales Ca			
Ja	14 (22,2%)	36 (22,5%)	0,462
Nein	49 (77,8%)	124 (77,5%)	

3.5 FOLLOW-UP DATEN

Die im Rahmen unserer Studie erzielte Rate an Follow-up- Daten betrug insgesamt 78,7%. Das heißt, dass 528/671 Frauen zur Frage nach Lokalrezidiven und Fernmetastasen nachuntersucht und befragt werden konnten. In 531/671 Fällen (79,1%) konnte die Frage nach dem Tod der Patientinnen beantwortet werden .

In den einzelnen Untergruppen sah die Follow-up Rate wie folgt aus:

1. SN Mikrometastasen = 81% (51/63)
2. SN Makrometastasen = 75,6% (121/160)
3. SN ohne Lymphknotenbefall (SN 0) = 79,5% (356/448)

Die mediane Follow-up Zeit betrug in der Gesamtgruppe 38,8 Monate (Range 4- 96 Monate).

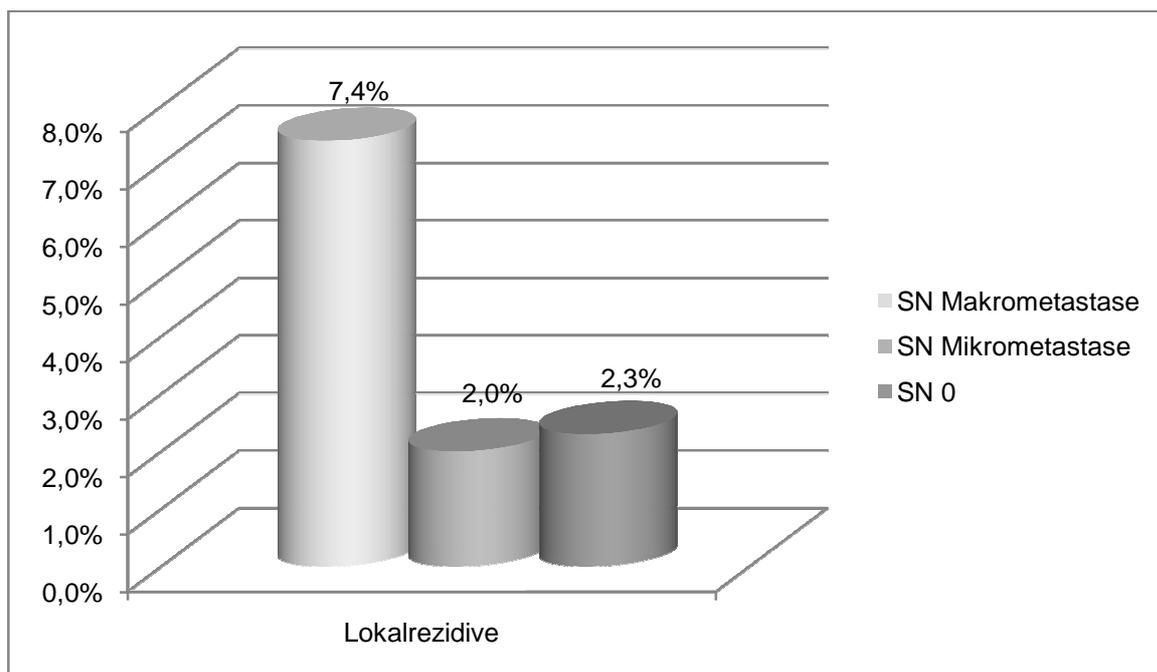
3.6 LOKALREZIDIVE NACH MIKROMETASTASIERUNG DES SN

Um die prognostische Relevanz der SN Mikrometastasen beurteilen zu können, wurden die Daten zur lokoregionären (Axilla, Mamma, Thoraxwand) Rezidivrate in den o.g. Gruppen betrachtet.

Bei einem medianen Follow-up von 40,5 Monaten (Range 9,8- 85,6 Monate) trat in der SNmi- Gruppe ein Mammarezidiv auf ($1/51 = 2,0\%$).

In dem Kollektiv der Frauen mit SN Makrometastasen wurden 9 lokoregionäre Rezidive beobachtet ($9/121 = 7,44\%$). Die Patientinnen ohne SN- Befall (SN 0) waren in 8 von 356 Fällen ($2,25\%$) von Lokalrezidiven betroffen (Abb.6).

Abb. 6 Lokalrezidivrate bei SN Makrometastasen, SNmi und SN 0

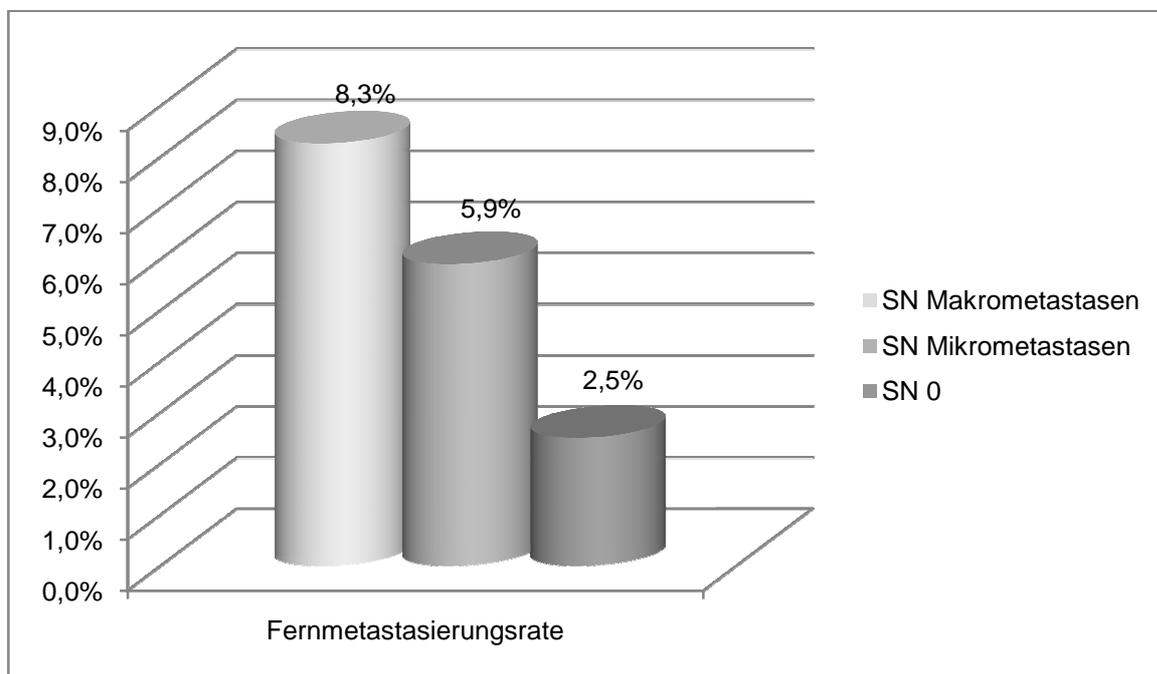


3.7 PERIPHERE METASTASIERUNG NACH MIKROMETASTASIERUNG DES SN

Die Gesamtrate an Fernmetastasierungen betrug in unserer Studie 4,2% (22/528). Hierbei kam es in 7 Fällen zu Filiae in den Lungen, 10 Frauen berichteten von Leber-, 11 von Knochen- und 7 von sonstigen Metastasen (z.B. zerebrale Filiae).

In den Untergruppen ergaben sich folgende Fernmetastasierungsraten: SN Mikrometastasen: $3/51 = 5,88\%$, SN 0: $9/356 = 2,53\%$, SN Makrometastasen: $10/121 = 8,26\%$ (Abb.7).

Abb. 7 Fernmetastasierungsrate bei SN Makrometastasen, SNmi und SN 0

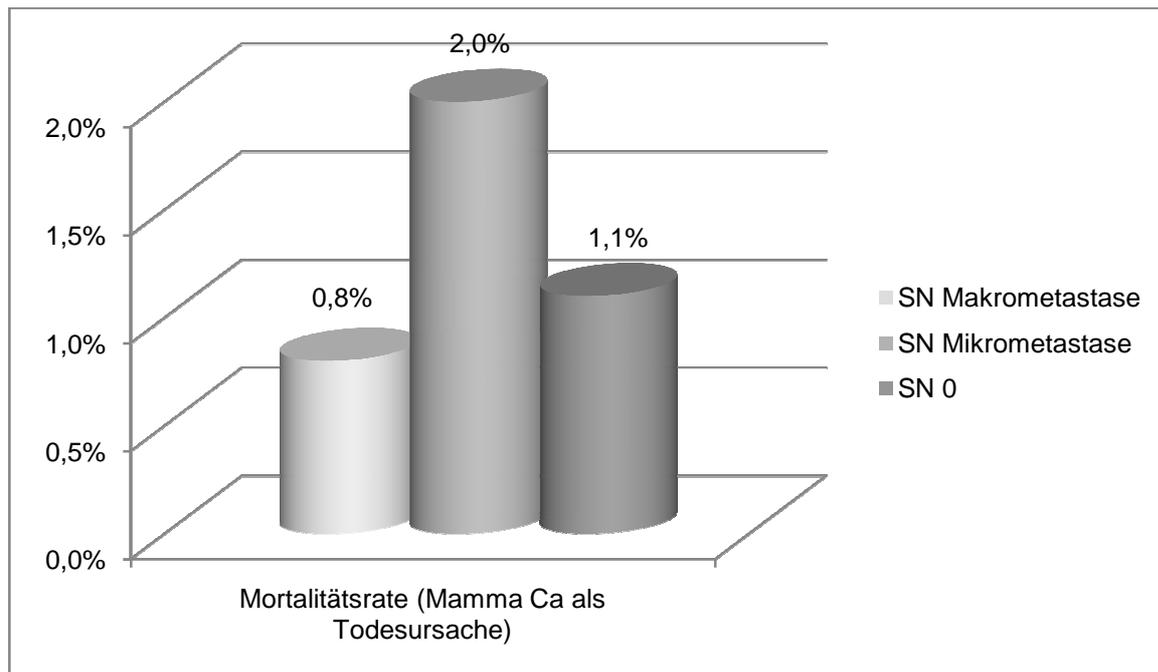


3.8 MORTALITÄT NACH MIKROMETASTASIERUNG DES SN

Bis zum Abschluss unserer Datenerhebung war es zu insgesamt 11 Todesfällen gekommen. In der Gruppe SN 0 waren 4/358 Frauen (1,1%), in der mit SNmi 1/51 (2%) an den Folgen des Mamma Karzinoms verstorben.

Die Gruppe der SN Makrometastasen verzeichnete 6 Todesfälle. 1 Patientin war am Karzinom ($1/122 = 0,8\%$), 5 weitere aufgrund anderer Ursachen verstorben (Abb.8).

Abb. 8 Mortalitätsrate (Todesursache Mamma Ca) bei SN Makrometastasen, SNmi und SN 0



3.9 BEDEUTUNG DER LOKALEN UND ADJUVANTEN THERAPIE BEI SNMI

Wurde im Sentinel Lymphknoten eine ausschließliche Mikrometastase diagnostiziert, erhielten die Patientinnen die Empfehlung einer weiteren Therapie. Aufgrund des positiven axillären Befalls wurde den meisten Frauen die axilläre Lymphonodektomie nahegelegt (48/63). Alternativ erhielt ein Teil die Bestrahlung der Axilla (6/63). Es verblieb eine kleine Gruppe, die jegliche Lokalthherapie ablehnte (9/63).

3.9.1 HÄUFIGKEIT LOKALER AXILLÄRER REZIDIVE BEI SNMI UND FEHLENDER ALN

Von den insgesamt 63 Frauen mit SNmi hatten sich 48 einer axillären Lymphonodektomie (ALN) unterzogen (76,2%). Bei 14 der 15 verbliebenen Patientinnen ohne ALN konnten Follow-up-Daten erhoben werden. In dieser Gruppe kam es bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 35,2 Monaten (Range 13,5- 68,7 Monate) zu keinem axillären Rezidiv.

3.9.2 INTRAMAMMÄRES REZIDIV BEI SNMI UND FEHLENDER ALN

Einer Frau diagnostizierte man nach 43,7 Monaten ein Rezidiv an der Mamma. Es handelte sich um eine 55 j. postmenopausale Patientin, Z.n. BET+ SNB, mit invasiv ductalem Mamma Ca und begleitendem DCIS, pT2(28 mm) G3 pN1mi(sn 1/1) pL0 pV0 R0,

HR neg., Her2neu 3+, Ki67 80%, Z.n. Chemotherapie mit CMF, Z.n. Radiatio der Restbrust + Axilla.

3.9.3 LOKALREZIDIV- UND FERNMTASTASIERUNGSRATE BEI SNMI NACH RADIATIO DER AXILLA

6 der 15 Patientinnen ohne axilläre Lymphonodektomie bei bekannter SN Mikrometastasierung folgten der Empfehlung einer Bestrahlung der betroffenen Axilla. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 45,4 Monaten (Range 20,6- 64,2 Monate) bei 5 der 6 Frauen (1x Kontakt verloren) traten keine axillären Rezidive, Fernmetastasen oder Todesfälle auf. In einem Fall (Pat. Nr.5), der bereits unter 3.9.2 aufgeführt worden ist, kam es nach 43,7 Monaten zu einem Mamma- Rezidiv. Tabelle 4 beschreibt die o.g. Patientinnen nochmals in Form einer Einzelfalldarstellung .

Tabelle 5 Frauen mit SNmi, ohne ALN, mit Radiatio der Axilla

Pat.-Nr.	Alter	OP	Histo	T	G	L	HR	Ki67	Adj.Th.	Follow-up(Mon.)
1	49J.	BET+SNB	IDC	22mm	2	+	+/+	7%	EC/Tam	20,6
2	52J.	BET+SNB	Tub.	16mm	2	-	+/+	10%	EC/Tam	47,1
3	61J.	BET+SNB	IDC	18mm	1	-	+/+	15%	CMF/Tam	64,2
4	47J.	BET+SNB	IDC	23mm	3	-	+/+	30%	CMF/Tam	58,2
5	55J.	BET+SNB	IDC	28mm	3	-	-/-	80%	CMF	43,7

IDC= invasiv ductales Ca; Tub.= tubuläres Ca; T= Tumorgroße; G= histologisches Grading; L= Lymphgefäßinvasion; HR= Hormonrezeptorstatus; Adj.Th.= adjuvante Therapie; EC= Epirubicin+ Cyclophosphamid; CMF= Cyclophosphamid+ Methotrexat+ 5-Fluoruracil; BET+ SNB= brusterhaltende Therapie mit Sentinel Lymphknoten Biopsie.

3.9.4 PATIENTINNEN OHNE LOKALTHERAPIE DER SN MIKROMETASTASEN

In der Gruppe der SNmi verblieben somit 9/63 Frauen (14,3%) ohne Lokalthherapie im Sinne einer ALN oder Axillabestrahlung bei bekannter SN Mikrometastasierung. Auch in diesem Kollektiv stellten sich nach einer mittleren Follow- up- Zeit von 32,7 Monaten (Range 13,5- 68,7 Monate) keine Lokalezidive, Fernmetastasen oder Todesfälle ein. Die Einzelfalldarstellung in Tabelle 5 dient der Veranschaulichung der Patienten- bzw. Tumorcharakteristika dieser Gruppe.

Tabelle 6 Patientinnen mit SNmi ohne Lokalthherapie

Pat.- Nr.	Alter	OP	Histo	T	G	L	HR	Ki67	Adj.Th.	Follow- up(Mon.)
1	66J.	BET+SNB +sek.ME	ILC	5mm	2	-	+/+	10%	Tam.	36,5
2	60J.	BET+SNB	IDC	11mm	1	-	+/+	30%	keine	40,7
3	65J.	BET+SNB	IDC+ DCIS	17mm	2	-	+/+	25%	CMF+AI +Rad.Ma.	44,9
4	40J.	BET+SNB	IDC+ DCIS	15mm	1	+	+/+	25%	Tam+GnRH +Rad.Ma.	13,5
5	57J.	BET+SNB	IDC+ DCIS	11mm	2	-	+/+	10%	CMF+Tam +Rad.Ma.	68,7
6	36J.	BET+SNB	IDC+ DCIS	13mm	2	-	+/+	30%	EC+CMF+Tam +Rad.Ma.	17,8
8	58J.	BET+SNB	IDC+ DCIS	16mm	2	-	+/+	15%	CMF+Tam	27,8
9	80J.	BET+SNB	IDC+ DCIS	18mm	2	-	+/+	3%	Tam+Rad.Ma.	26,7

IDC= invasiv ductales Ca; ILC= invasiv lobuläres Ca; Sonst.= sonstiges Ca; T= Tumorgröße; G= histologisches Grading; L= Lymphgefäßinvasion; HR= Hormonrezeptorstatus; Adj.Th.= adjuvante Therapie; EC= Epirubicin+ Cyclophosphamid; CMF= Cyclophosphamid+ Methotrexat+ 5-Fluoruracil ; AI= Aromatasehemmer; GnRH= GnRH-Analoga; BET+SNB= brusterhaltende Therapie mit Sentinel Lymphknoten Biopsie; ME+ SNB= Mastektomie mit Sentinel Lymphknoten Biopsie; Rad.Ma.= Radiatio der Restbrust

3.9.5 DIE BEDEUTUNG VON SN MIKROMETASTASEN FÜR DIE ADJUVANTE SYSTEMISCHE THERAPIE

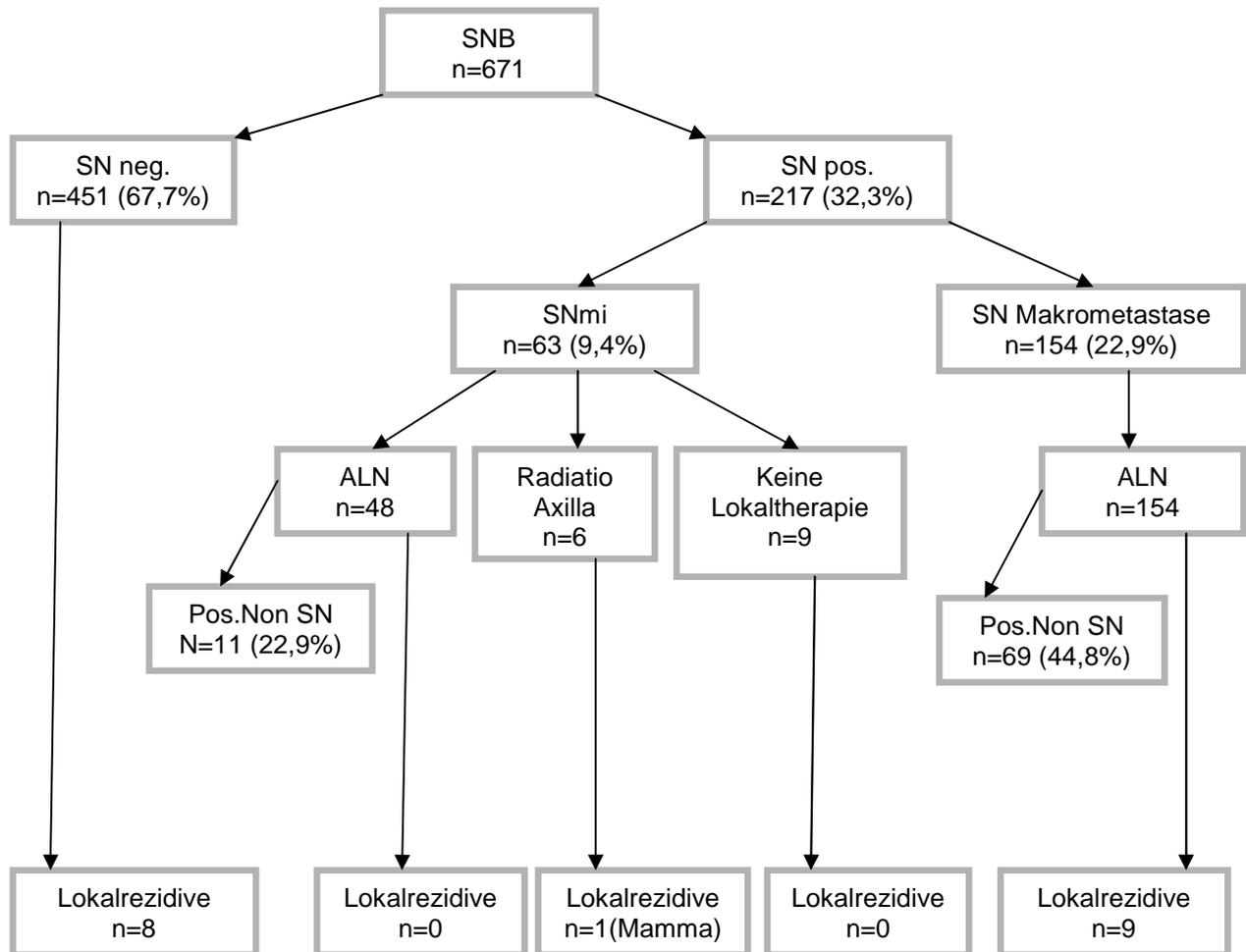
Die im Rahmen unserer Studie betreuten Frauen mit SN Mikrometastasen haben in der Regel, d.h. in 60/63 Fällen (95,2%), eine adjuvante Chemotherapie empfohlen bekommen, 8 dieser 60 Patientinnen (13,3%) lehnten sie ab. 7 dieser 8 Frauen (1x Kontakt verloren) hatten nach einem medianen Follow-up von 28,1 Monaten (Range 12,5- 40,8 Monate) weder lokoregionäre Rezidive noch nachgewiesene Fernmetastasen.

In der Gruppe der SN Makrometastasen wurde in 92,5% der Fälle (148/160) zu einer adjuvant systemischen Therapie geraten. Dagegen erhielten lediglich 32,6% (146/448) der Patientinnen mit metastasenfremden SN (SN 0) die Empfehlung zur Chemotherapie.

3.10 ZUSAMMENSCHAU ALLER WESENTLICHEN STUDIENERGEBNISSE

Das folgende Flowdiagramm dient nochmals der Veranschaulichung der wesentlichen Ergebnisse, die wir im Rahmen unserer Studie gewinnen konnten (Abb.9).

Abb.9 Zusammenfassung der wesentlichen Studienergebnisse



SNB= Sentinel Lymphknotenbiopsie; SN= Sentinel Lymphknoten; SNmi= Sentinel Lymphknoten Mikrometastase; ALN= axilläre Lymphonodektomie; Non SN= Non Sentinel Lymphknoten.

4 DISKUSSION

Die Sentinel Lymphknoten Methode gilt mittlerweile als etablierte Standardmethode, den axillären Lymphknotenstatus beim primären Mammakarzinom zu bestimmen. Die alleinige SNB wird jedoch aus therapeutischer Sicht nur bei negativem Nodalstatus akzeptiert. Im Falle des metastatischen Befalls einer der Sentinel Lymphknoten wird weiterhin die axilläre Lymphonodektomie empfohlen (48). Dies gilt, unter Inkaufnahme einer deutlich erhöhten Morbidität im Schulter- Arm- Bereich (67), auch für die seit Jahren kontrovers diskutierte Untergruppe der SN Mikrometastasen, das heißt bei Metastasen von nur 0,2- 2mm.

In der Einleitung habe ich dargestellt ,dass in den letzten etwa 150 Jahren die lokale operative Therapie des Mammakarzinoms immer schonender geworden ist. Dies bei der Erkenntnis, dass das Mammakarzinom im wesentlichen eine Systemerkrankung ist. Ist es vor diesem Hintergrund noch gerechtfertigt, bei einer lokalen Mikrometastasierung eine komplette Ausräumung der Achsel anzuschließen? Dies war eine der Fragen, zu deren Klärung ich mit meiner Untersuchung beitragen wollte.

Im Falle unserer Untersuchung handelte es sich um eine Uni-Center Studie mit vergleichsweise hoher Fallzahl. Aufgrund eines während dieser Studie stattgefundenen Wechsels des für die senologische Abteilung verantwortlichen ärztlichen Teams aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe in das Zentrum für Brustkrankungen im Vivantes Klinikum am Urban in Berlin, stammen die erhobenen Daten aus zwei Kliniken bei jedoch identischem Operationsteam. Das heißt, dass die technisch- organisatorischen Abläufe sowie die Datenerhebung einem weitgehend identischem Standard folgten, die histopathologischen Untersuchungen jedoch an zwei Pathologischen Instituten erfolgt waren (s. Kap.2.5.1 und 2.5.2).

Somit können wir bei der vorliegenden Studie aufgrund standardisierter und qualitätsgesicherter Voraussetzungen, bedingt durch die Teilnahme an der KiSS- Studie (65), (68), dem durchgehend einheitlichen Ärzteteam und einer bedeutsamen Patientenzahl von einer vergleichsweise hohen Aussagekraft der erhobenen Daten ausgehen.

Wie hoch war die Rate an falsch-negativen Sentinel Lymphknoten?

Unsere Untersuchung schloss 671 Frauen ein, bei denen ein Sentinel Lymphknoten detektiert werden konnte. In 217 Fällen (32,2%) wurde ein positiver Nodalbefall diagnostiziert.

106 der Patientinnen mit negativem SN erhielten im Rahmen der Trainingsphase der oben erwähnten KiSS- Studie die einzeitige axilläre Lymphonodektomie. Hierbei fand sich in neun Fällen ein metastatischer Befall der non SN und somit eine falsch- negativ Rate (FNR) von 8,5% (9/106). Diese entspricht in etwa den Werten, die in anderen Arbeiten veröffentlicht wurden. Kuehn et al. kamen auf eine FNR von 8,2%, Bergkvist und seine Mitarbeiter berichteten von 11% (40) und Veronesis große randomisiert kontrollierte Single Center Studie erreichte eine Rate von 8,95% (69).

Somit kann auch in unserer Arbeit anhand der mit anderen klinisch relevanten Studien vergleichbaren FNR von einer hohen Staginggenauigkeit der Sentinel Lymphknoten Methode ausgegangen werden.

Wie hoch war der Anteil an Sentinel Lymphknoten Mikrometastasen?

Von den 217 Patientinnen mit positivem Sentinel Lymphknoten wiesen in der vorliegenden Arbeit 63 reine Mikrometastasen auf (9,4%). Jüngere Veröffentlichungen berichten von einem ähnlich niedrigen SN Mikrometastasen- Anteil. Langer et al. kommen 2005 auf 12% (63), Cox und seine Mitarbeiter 2008 auf 5% (62). Cserni hingegen beschreibt 2004 in seiner großen, 25 Studien umfassenden Metaanalyse, eine Prävalenz von 8-59% an Mikrometastasen in den SN (56). Diese große Varianz führt er bereits 2003 im Rahmen eines Reviews auf die extreme Variabilität in der Aufarbeitung der Wächterlymphknoten in Europa zurück (50). Die zu der Zeit von der "European Working Group for Breast Screening Pathology" vorausgesetzte Methode, den Lymphknoten in sechs Leveln von 150µm- Schnitten zu evaluieren, war in lediglich einem Bruchteil der pathologischen Institute Standard. Die Schichtdicke der LK-Schnitte variierte von 2- 500µm und auch die Anwendung der immunhistochemischen Aufarbeitung der SN galt nicht als obligatorische Untersuchungsmethode.

In unserer Studie erfolgte die Bearbeitung der Sentinel Lymphknoten im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe nach den damaligen Empfehlungen der EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Das heißt, es wurden mindestens drei Stufen im Abstand

von 500µm gefertigt, wobei je Stufe eine H&E-Färbung oder die immunhistochemische Untersuchung(IHC) durchgeführt wurde. Im Vivantes Klinikum am Urban bettete man sogar die gesamten Sentinel Lymphknoten in Paraffin ein, um sie nach H&E Färbung und IHC bei einer Schnittdicke von nur 180µm zu beurteilen.

Somit kann in Anbetracht der präzisen Aufarbeitung der SN in unserer Arbeit davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Lymphknotenmetastasen detektiert worden und die Rate unerkannter Sentinelmetastasen erdenklich gering ist.

Wie hoch war die Rate an falsch- negativen Schnellschnitten?

Ein weiterer Aspekt, der im Rahmen dieser Studie beleuchtet wurde, war die Rate der falsch negativen intraoperativen Schnellschnittbefunde der Sentinel Lymphknoten. Denn ein niedriger Wert steht dafür, dass eine sekundäre axilläre Dissektion aufgrund eines erst in der endgültigen histologischen Aufarbeitung positiv diagnostizierten SN seltener notwendig wird. Unsere Arbeit ergab, dass 64 der insgesamt 217 SN- Metastasen (29,5%) nicht im Schnellschnitt detektiert worden sind. In der Gruppe der SN Makrometastasen lag die Rate der falsch negativen Schnellschnitte bei 14,3% (22/154), im Falle einer SN Mikrometastase lag der Anteil bei 66,7% (42/63).

Diese Zahlen sind in etwa mit denen jüngerer Veröffentlichungen vergleichbar. Liu et al. kamen in ihrer retrospektiven Singel- Center- Studie auf eine Gesamt- Falschnegativ-Rate im SN-Schnellschnitt von 39,4%, wobei sie bei den SN-Makrometastasen bei 19,7% und den SN Mikrometastasen bei 71,1% lag. Eine gleichzeitig durchgeführte Metaanalyse, die 47 publizierte Studien berücksichtigte, beschreibt einen falschnegativen SN- Schnellschnitt in 27% aller Fälle, in 6% der SN Makrometastasen und 60% der SN Mikrometastasen (70). Auch van de Vrande und seine Mitarbeiter registrieren in ihrer Arbeit eine Rate von 29,4% falsch- negativer SN- Schnellschnitte, davon 16% in der Gruppe der SN Makrometastasen und 38,9% bei den SN Mikrometastasen (71).

Sowohl unsere Zahlen als auch die anderer vergleichbarer Studien verdeutlichen, dass bis heute ein relativ hoher Anteil an falsch negativen Schnellschnitten in der Gruppe der SN Mikrometastasen vorherrscht. Dies ist der Technik des Schnellschnittes und seiner primären Intention geschuldet, eventuelle Makrometastasen bereits intraoperativ mittels weniger Gefrierschnitte zu diagnostizieren. Dass Lymphknotenmetastasen von 0,2-2mm Durchmesser dabei häufig unentdeckt bleiben, ist eine logische Schlussfolgerung.

An dem Standard des intraoperativen Sentinel Lymphknoten- Schnellschnittes sollte trotz dieser Zahlen festgehalten werden, da auch in unserer Studie immerhin 70,5% der Frauen, bedingt durch einen positiven Schnellschnitt, der zweizeitige Eingriff an der Axilla erspart geblieben ist.

Wie hoch war der Anteil befallener Non- Sentinel Lymphknoten?

Den aktuellen Standards entsprechend, fand auch in unserer Studie bei einem positivem Befall der Sentinel Lymphknoten im Anschluss eine axilläre Dissektion statt. In der Gruppe der SN Makrometastasen fanden sich in 44,8% der Fälle weitere LK-Metastasen. Von den 48 Patientinnen (76,2%), die eine ALN aufgrund von SN Mikrometastasen erhalten hatten, waren nur 22,9% (11/48) von einem positiven Non SN- Befall betroffen.

Schon seit Jahren bestätigen diverse Studien, dass der Anteil zusätzlich befallener axillärer Lymphknoten bei positivem SN in der Gruppe der SN Makrometastasen deutlich über dem der SN Mikrometastasen liegt. Viale und seine Mitarbeiter berichteten 2005 in ihrer retrospektiven Single Center Studie mit 1228 Patientinnen von 64,6% SN Makrometastasen und 50,3% weiterem axillärem Befall nach ALN. SN Mikrometastasen fanden sich in 26% der Fälle, davon waren 21,4% von einem weiteren Non SN- Befall betroffen (72). Noguchi sichtete in seinem Review von 2008 Arbeiten, bei denen die Untersucher bei 48-87% der Patientinnen mit SN Makrometastasen einen zusätzlichen Befall der Non Sentinel Lymphknoten nachweisen konnten. In der Gruppe der SN Mikrometastasen belief sich die Rate im Falle von T1 Tumoren auf lediglich 0-22% (73).

In Anbetracht des niedrigen Anteils zusätzlich befallener axillärer Lymphknoten bei einer SN Mikrometastase, muss die Sinnhaftigkeit einer axillären Lymphonodektomie bei dieser Untergruppe zum Zwecke der lokalen Tumorkontrolle hinterfragt werden. Cserni spricht in seiner Metaanalyse von 2004 von lediglich 10-15% positivem Non SN Befall bei SN Mikrometastasen (56), was bedeutet, dass 85-90% der Frauen mit einer ALN übertherapiert waren. In unserer Arbeit lag dieser Anteil damit bei 77,1%.

Gibt eine Mikrometastasierung zusätzliche therapierelevante bedeutsame Informationen über die Aggressivität des Primärtumors?

Zur Beantwortung dieser Frage führten wir den Vergleich von Tumorcharakteristika zwischen der Gruppe der SN Mikrometastasen und der mit metastasenfrenen SN (SN 0) durch, um festzustellen, ob der Tumor im Falle einer SNmi aggressiver war. Unsere Studie ergab nur eine signifikant häufiger auftretende Lymphgefäßinvasion in der SNmi-Gruppe (L1= 41,3%; SN 0: L1= 16,5%; $p < 0,001$). Bezüglich weiterer Tumorvariablen (Histologie, Tumorgöße, Blutgefäßinvasion, histologisches Grading, Hormonrezeptorstatus, Her-2-neu- Status, Wachstumsfraktion) fanden sich keine weiteren signifikanten Unterschiede.

Chapgar und seine Mitarbeiter verglichen in ihrer Arbeit ebenfalls die SNmi- mit der SN 0 –Gruppe hinsichtlich histologischen Gradings, Lymphgefäßinvasion und Hormonrezeptorstatus, fanden jedoch, bei einer relativen kleinen Fallzahl ($n=84$), keine relevanten Differenzen (74). Cox et al. hingegen berichten in ihrer retrospektiven, 2.381 Frauen einschließenden Untersuchung von statistisch signifikanten Unterschieden bei Tumorgöße und Lymphgefäßinvasion zwischen der N1mi- und der N0(i)-Gruppe (62).

Letzten Endes kommen wir anhand der eigenen Ergebnisse zu dem Schluss, dass der Tumor im Falle einer Mikrometastasierung des Sentinel Lymphknoten nicht aggressiver ist als bei metastasenfrenen Lymphknoten. Die häufigere Lymphgefäßinvasion korreliert aus pathophysiologischer Sicht als logische Konsequenz mit dem positiven Lymphknotenbefall, auch im Fall von Mikrometastasen.

Wie hoch war die Rate lokoregionärer Rezidive bei SN Mikrometastasen?

Lag in unserer Studie eine Mikrometastasierung des SN vor, wurde der Patientin in der Regel die axilläre Lymphonodektomie als lokale Zusatztherapie empfohlen. 76% der Frauen (48/63) stimmten der ALN zu. Von den verbliebenen 15 Patientinnen unterzogen sich 6 einer Radiatio der Axilla. In 9 Fällen wurde jegliche weitere Lokaltherapie abgelehnt. Bei einem medianen Follow-up von 40,5 Monaten kam es in der Gesamt-SNmi- Gruppe zu einem Mammarrezidiv (2,0%).

Hierbei handelte es sich allerdings um eine 55 jährige Patientin mit undifferenziertem (G3), invasiv ductalem Mammakarzinom von 28 mm, negativen Hormonrezeptoren, überexprimiertem Her2neu- Rezeptor und einer Wachstumsfraktion von 80%, die nach

erfolgter BET mit SNB (ohne ALN), Radiatio der Restbrust und Axilla sowie einer systemischen Therapie mit CMF nach 44 Monaten ein angesichts dieser ungünstigen Tumoreigenschaften fast zu erwartendes Rezidiv an der Mamma entwickelte.

Sowohl in der SNmi- Untergruppe der ausschließlich axillär bestrahlten Frauen als auch in der ohne weitere Lokalthherapie trat nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 35,2 Monaten kein axilläres Rezidiv auf. Die Lokalrezidivrate in der Gruppe der metastasenfreen SN (SN 0) lag bei vergleichbaren 2,25%. Im Kollektiv der SN Makrometastasen fanden sich 7,4% Lokalrezidive.

Auch Yi et al. machten in ihrer retrospektiven, 26.986 Patientinnen einschließenden Studie, die Beobachtung, dass es in der Gruppe der SN Mikrometastasen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten lokoregionärer ipsilateraler Rezidive gab zwischen den Frauen, die axillär disseziert worden sind und denen, die keine ALN erhalten hatten. Patientinnen mit SN Makrometastasen hingegen entwickelten ohne anschließende ALN signifikant häufiger ipsilaterale, regionale Rezidive (SNB+ ALN: 0,08% vs. SNB:0,2%) (75).

Unabhängig von der Größe der SN Metastasen und der anschließenden Lokalthherapie führt die aktuelle Studienlage zu dem Schluss, dass seit Einführung der Sentinel Lymphknoten Methode die Rate der axillären Rezidive insgesamt sehr gering ist. Bili-moria und seine Mitarbeiter nutzten die Daten der National Cancer Data Base und identifizierten 97.314 Patientinnen, die eine SNB mit oder ohne ALN erhalten hatten. Darunter fand sich auch eine Gruppe nicht axillär dissezierter Frauen im Falle positiver SN (Makro- und Mikrometastasen). Bei einer axillären Gesamtrezidivrate von nur ca. 1% fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der axillären Rezidivrate und des Gesamtüberlebens unter den einzelnen Subgruppen (76). Auch diverse Single- Center- Studien berichteten, bei allerdings kleinen Fallzahlen und relativ kurzem Follow-up, von seltenen oder fehlenden axillären Rezidiven im Falle von SN Metastasen ohne anschließende ALN (61), (77), (78).

In Anbetracht dieser Erkenntnisse und unserer eigenen Studienergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass eine axilläre Lymphonodektomie bei Patientinnen mit ausschließlicher Mikrometastasierung des Sentinel Lymphknotens von äußerst geringem Benefit zu sein scheint. Dies gilt sowohl in Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle als auch auf die klinisch fraglich relevanten Zusatzinformationen nach erfolgter Axilladissektion.

Wie ist die Bedeutung der axillären Mikrometastasierung hinsichtlich einer eventuellen hämatogenen Streuung und damit für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie?

Als weiteren Aspekt für die Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der SN Mikrometastasen betrachteten wir das Auftreten peripherer Metastasen in vorliegender Arbeit. Nach einem medianen Follow-up von 38,8 Monaten traten in der Gruppe der SN Mikrometastasen 3 Fälle von Fernmetastasen auf (5,9%), die Gruppe der SN Makrometastasen kam auf 10 Ereignisse (8,3%) und bei den Frauen mit SN 0 fanden sich 9 Fälle (2,5%). Anhand der sehr geringen Fallzahlen und der vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungszeit können hierzu zwar keine statistisch belegbaren Aussagen getroffen werden, es fällt jedoch auf, dass Fernmetastasen in dem SNmi- Kollektiv tendenziell häufiger als in der SN 0- Gruppe, wiederum seltener als bei den SN- Makrometastasen auftreten.

Cox et al. kamen in ihrer 2381 Frauen einschließenden Studie zu dem Ergebnis, dass das Overall- und Diseasefree- Survival bei Patientinnen mit SN Mikrometastasen signifikant schlechter ist als in der Gruppe der metastasenfremen SN (N0(i-)) (62). Auch die Arbeitsgruppe um Reed veröffentlichte 2009 in ihrer prospektiven Multicenter- Studie Daten, die besagen, dass, bei einem mittleren Follow-up von 5 Jahren, die Anwesenheit von Mikrometastasen im Sentinel Lymphknoten mit einem signifikant häufigerem Auftreten von Fernmetastasen assoziiert war (79).

Gobardhan und seine Mitarbeiter hingegen fanden in ihrer Multicenter Studie mit insgesamt 1411 Patientinnen und einem medianen Follow-up von 6,4 Jahren heraus, dass sich sowohl die Rate an Fernmetastasen als auch das Gesamtüberleben bei SNmi nicht signifikant von der SN 0- Gruppe unterschieden, die Frauen mit SN Makrometastasen aber ein signifikant schlechteres Diseasefree- und Overall Survival aufwiesen (80). Auch Langer et al. fanden in ihrer prospektiven Studie mit 236 SNB und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren heraus, dass es trotz unterlassener Axilladisektion bei den Patientinnen mit SN Mikrometastasen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des metastasenfremen und des Gesamt- Überlebens im Vergleich zu dem SN 0- Kollektiv gab (81).

Nach eingehendem Studium der aktuellen Literatur ist demnach auch heute noch die Meinung der Autoren in Anbetracht der Frage geteilt, ob die alleinige Anwesenheit von

Sentinel Lymphknoten Mikrometastasen ein negatives prognostisches Kriterium für das metastasenfremde und Gesamtüberleben der Frauen darstellt.

Ebenso herrscht weiterhin Uneinigkeit bezüglich der Relevanz von SN Mikrometastasen bei der Entscheidungsfindung zur adjuvanten systemischen Therapie. In unserer Arbeit war die Indikation zur adjuvanten Therapie entsprechend der damals gültigen internationalen Leitlinien erfolgt. Das heißt, dass die Patientinnen mit SN Mikrometastasen als N1 kategorisiert worden sind und in 60/63 Fällen (95,2%) die Empfehlung zu einer adjuvanten Chemotherapie gegeben wurde. 8 der 60 Frauen lehnten diese ab, jedoch traten nach einem medianen Follow-up von 28,1 Monaten in 7 von 8 Fällen (1x Kontakt verloren) weder lokoregionäre Rezidive noch Fernmetastasen auf.

Gobardhan et al. vertreten anhand ihrer Studienergebnisse den Standpunkt, dass SN Mikrometastasen keine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie darstellen sollten (82). In ihrer 703 Frauen einschließenden Arbeit war nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten das Risiko in der SNmi Gruppe höher, Fernmetastasen zu entwickeln. Es bestanden aber keine signifikanten Unterschiede im Overall- und Disease-free-Survival zwischen SN 0 und SNmi, obwohl sich lediglich 26% der Patientinnen mit SNmi einer Chemotherapie unterzogen hatten. Kahn und ihre Mitarbeiter reevaluierten 214 Frauen mit primär histologisch metastasenfremden axillären Lymphknoten mit einem medianen Follow-up von 8 Jahren mittels zusätzlicher H&E-Schnitte sowie immunhistochemischer Untersuchungen. Es fanden sich in 14% Mikrometastasen, jedoch kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien und Gesamtüberleben im Vergleich zur N0-Gruppe, obwohl auch in dieser Studie nur 5% der Frauen eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Kahn war der Meinung, dass die Indikation zur systemischen Therapie allein aufgrund von Mikrometastasen kritisch zu betrachten sei (83).

Aktuellere Studien mit größeren Fallzahlen kamen zu gegenteiligen Ergebnissen und Empfehlungen. In der niederländischen MIRROR-Studie (retrospektive Fall-Kontroll-Studie) waren 2707 Frauen eingeschlossen und in drei Subgruppen unterteilt worden: Die Patientinnen mit SN 0 ohne systemische adjuvante Therapie, die SN(i+)/SNmi-Gruppe ohne adjuvante Therapie und die SN(i+)/SNmi-Gruppe mit adjuvanter Therapie. Nach einem mittleren Follow-up von 5,1 Jahren konnte eine deutlich geringere krankheitsfreie 5-JÜR in dem SN(i+)/SNmi-Kollektiv ohne adjuvante Therapie beobachtet werden, wohingegen die Frauen mit SN(i+)/SNmi und systemischer Therapie

ein signifikant verbessertes disease-free survival aufwiesen (84). Chen et al. kommen in ihrer auf der „Surveillance, epidemiology and end results“ (SEER)- Daten basierenden Untersuchung zu dem Schluss, dass axilläre Lymphknoten- Mikrometastasen prognostisch zwischen N0 und N1 anzusiedeln seien und somit weiterhin in der Planung der adjuvanten Therapie als prognostischer Faktor zu werten sind (85).

Über die Tatsache, dass der Sentinel Lymphknotenstatus eine wichtige Größe für die adjuvante Therapieentscheidung darstellt, ist man sich einig. Angesichts der oben aufgeführten diskrepanten Studienergebnisse sind jedoch größere, prospektiv, randomisierte Studien mit längerem Follow-up zu fordern, um Klarheit darüber zu gewinnen, ob es gerechtfertigt ist, eine Chemotherapie allein aufgrund einer SN Mikrometastase bei ansonsten günstigen Tumorcharakteristika zu indizieren.

In Anbetracht der Ergebnisse unserer Studie kommen wir zu dem Fazit, dass, mit der Einschränkung einer kleinen Fallzahl sowie einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit, die alleinige Mikrometastasierung des Sentinel Lymphknotens keine Bedeutung für die Indikation einer zusätzlichen lokalen oder systemischen Therapie haben sollte.

Spätestens mit Veröffentlichung der Daten der ACOSOG Z0011- Studie fand ein Umdenken bezüglich der Lokalthherapie im Falle von SNmi statt. Denn selbst Patientinnen mit T1-T2 Tumor, klinisch unauffälliger Axilla und makrometastatischem SN- Befall (1-2 SN) ohne anschließende Axilladisektion wiesen nach tangentialer Bestrahlung der Restbrust sowie einer entsprechenden adjuvanten Therapie kein schlechteres Disease-free- oder Overall- Survival auf als die Gruppe mit ALN (64). Auch in der ACOSOG Z0010- Studie, einer prognostischen Multicenter- Studie zur Mikrometastasierung von SN und Knochenmark bei Frauen mit T1/2 N0 M0 Mamma Karzinom kam man zu dem Schluss, dass per Immunhistochemie detektierte Mikrometastasen im SN keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (86).

Aufgrund des mittlerweile weltweit etablierten multimodalen Therapiekonzepts beim invasiven Mammakarzinom, das, neben der chirurgischen brusterhaltenden Sanierung, die Bestrahlung der Restbrust, eine antihormonelle Therapie sowie die Anwendung hochpotenter Chemotherapeutika vorsieht, geht man auch ohne axilläre Lymphonodektomie bei geringem SN Lymphknotenbefall von einer ausreichend sicheren lokalen Tumorkontrolle aus. Internationale Expertengruppen einigten sich bereits 2009 in St. Gallen darauf, dass ausgewählten Patientinnen mit SN Mikrometastasen die axilläre Dis-

sektion erspart bleiben kann (87). Auch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) änderte ihre Leitlinien diesbezüglich im März 2011 (88).

Im Hinblick auf die prognostische Gewichtung bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bleiben die Expertengruppen wiederum auf dem Standpunkt, dass die SN Mikrometastasen als positiver Lymphknotenbefall (= N1) zu werten seien. Denn bezüglich dieser Fragestellung existieren zur Zeit lediglich hochrangige Studien, wie die MIRROR- oder die ACOSOG Z0011- Studie, die belegen, dass ein der SN 0 Gruppe entsprechendes krankheitsfreies und Gesamtüberleben in der SNmi Gruppe erst nach Einbeziehen einer erfolgten Chemotherapie erreicht werden (84), (64).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Sentinel Lymphknoten Biopsie gilt mittlerweile als „Standard of Care“ in der Therapie des primären Mammakarzinoms bei klinisch und sonografisch unauffälliger Axilla. Sie erwies sich als verlässliche Methode für das axilläre Lymphknotenstaging, da nachgewiesen werden konnte, dass der histopathologische Befund des Wächterlymphknotens repräsentativ für den gesamten Status der Achselhöhle ist.

Aufgrund der aus dieser Methode resultierenden exakteren, seriellen Aufarbeitung der Sentinel Lymphknoten kam es zu einem signifikanten Anstieg der Rate an detektierten Mikrometastasen. Diese bilden sowohl bezüglich ihrer prognostischen Relevanz als auch bei der Frage nach der Indikation für weitere lokaltherapeutische Maßnahmen und adjuvante, systemische Therapien Gegenstand kontroverser Diskussionen. Ziel dieser Studie war es, Schlussfolgerungen anhand des eigenen Patientenkollektivs zu ziehen.

In unserer retrospektiven Singlecenter- Studie, die initial in die nationale randomisiert prospektive KiSS- Studie (Klinisch interdisziplinäre Sentinel Studie) eingebettet war, schlossen wir 671 Frauen mit primärem Mammakarzinom ein, die zwischen 1999 und 2004 eine Sentinel Node Biopsie erhalten hatten.

Bei 90,8% der Patientinnen war primär eine brusterhaltende Operation erfolgt. Bei 10% von diesen Patientinnen ergab sich später die Indikation zur sekundären Ablatio.

32,2% der Karzinome wiesen in den Sentinel Lymphknoten Metastasen auf. Dabei handelte es sich bei 9,4% um Mikrometastasen, d.h die maligne Infiltration war nur 0,2 – 2,0 mm groß.

In der Gruppe der Frauen, die trotz negativen SN axillär disseziert worden sind, zeigten sich in 9 von 106 Fällen metastatisch befallene Lymphknoten. Das entspricht einer falsch- negativen SN- Rate von 8,5%.

Im Falle von SN Makrometastasen fanden sich in 44,8% der Fälle weitere metastatisch befallene Non Sentinel Lymphknoten nach axillärer Lymphonodektomie. In der Gruppe der SN Mikrometastasen lag die Rate bei 22,9%.

Bei Vorliegen einer SNmi erfolgte in der Regel eine axilläre Dissektion (48/63 = 76%). 6 von 63 Frauen erhielten lediglich eine Radiatio der Axilla. 9 Patientinnen lehnten jegli-

che weitere Lokalthherapie ab. Mit und ohne lokale Zusatztherapie kam es in dieser Gruppe zu keinem axillären Rezidiv.

Lokalrezidive traten, bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 40,5 Monaten, bei SN Mikrometastasen nicht häufiger auf (2,0%) als bei SN 0 (2,3%), jedoch seltener als in der SN Makrometastasen- Gruppe (7,4%). Die Rate an Fernmetastasen lag im SNmi-Kollektiv bei 5,9%, die der SN Makrometastasen bei 8,3%. In der SN 0 –Gruppe lag der Anteil bei 2,5%.

Nach dem Vergleich von Tumorcharakteristika zwischen der SNmi- und der SN 0-Gruppe zeigte sich, dass der Tumor bei SN Mikrometastasen nicht aggressiver ist als im metastasenfremen SN 0- Kollektiv. Es fand sich bei den SNmi lediglich eine signifikant häufiger auftretende Lymphgefäßinvasion im Primärtumor (SNmi:L1=41,3%; SN0:L1=16,5%).

Nahezu allen Patientinnen mit SN Mikrometastasen wurde eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (60/63), 8 Frauen lehnten diese ab und wiesen nach einem medianen Follow- up von 28,1 Monaten weder Lokalrezidive noch Fernmetastasen auf.

Nach Auswertung unserer oben ausgeführten Studienergebnisse kommen wir, trotz der Einschränkung kleiner Fallzahlen und kurzer Verlaufskontrollen, zu dem Fazit, dass die alleinige Mikrometastase im Sentinel Lymphknoten bei klinisch unauffälliger Axilla und günstigen Tumorkriterien nicht den Ausschlag für die Indikation einer zusätzlichen lokalen oder systemischen Therapie geben sollte.

Hinsichtlich des tatsächlichen Benefits einer adjuvant systemischen Therapie, deren Indikation allein auf dem Vorhandensein einer SNmi basiert, sind weitere große, prospektiv randomisierte Studien zu fordern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Coleman MP, Quaresma M, et al.** Cancer survival in five continents: a world wide population- based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008, 9:730-56.
2. **Giesiepen K., Heitmann C., Janhsen K., Lange C.** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Brustkrebs.* Berlin : Robert Koch Institut, 2005, Heft 25.
3. **Husman G., Kaatsch P., Katalinic A., Haberland J., Wolf U.** *Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends.* Berlin : Robert Koch- Institut, 2010, 7.Ausgabe.
4. **Fisher ER, Anderson S, et al.** Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer.* 2001 April, 15;91(8 Suppl):1679-87.
5. **I., Bauerfeind.** Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammacarcinom. [Buchverf.] Ataseven B, et al. Rack B. *Manual Mammakarzinome.* Tumorzentrum München : Zuckschwerdt Verlag, 2009, 12.Auflage, pp:67-71.
6. **Carter CL, Allen C, Henson DE.** Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989 Jan, 63(1):181-7.
7. **Lin PP, Allison DC, Wainstock J, et al.** Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993 Aug, 11(8):1536-44.
8. **I., Bauerfeind.** Epidemiologie. [Buchverf.] Schrodi S, et al. Engel J. *Manual Mammakarzinome.* München : Zuckschwerdt Verlag, 2009, 12. Auflage. pp:1_11.
9. **Duffy SW, Tabar L, Chen HH, et al.** The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer.* 2002 , Aug 1;95(3):458-69.
10. **Tabar L, Yen MF, et al.** Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet .* 2003, Apr 26; 361(9367):1405-10.

11. **I., Bauerfeind.** Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. [Buchverf.] Anthuber C., et al. Funke I. *Manual Mammakarzinome*. Tumorzentrum München : Zuckschwerdt Verlag, 2009, 12.Auflage, pp:119-29.
12. **Kuehn T, et al.** Long- term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients- clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat.* 2000, 64(3):275- 86.
13. **Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al.** The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981, 152(6):765-72.
14. **Krag DN, Weaver JC, Alex JC, et al.** Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993, 2(6):335-9.
15. **Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., et al.** Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994, 220(3):391-8.
16. **Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H.** Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006, 106(1):4-16.
17. **J.C., Wilmanns.** Zur operativen Behandlung des Mamakarzinoms seit Hippokrates von Kos. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch.* 1995, 35(2): 103-11.
18. **W.S., Halstedt.** A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the John Hopkins Hospital. *Ann Surg.* 1898, 28:557-576.
19. **O.H., Wangensteen.** Super- radical operations for breast cancer in the patient with lymph node involvement. *Proc nat Cancer conf.* 1952, 2:495-97.
20. **Patey D.H., Dyson W.H.** The prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed. *Brit J Cancer.* 1948, 2: 7-13.
21. **Park W.W., Lees J.C.** The absolute curability of cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1951, 93(2):129-52.

22. **Rissanen, P.M.** A comparison of conservative and radical surgery combined with radiotherapie in the treatment of stage I carcinoma of the breast. *Br J Radiol.* 1969, 42(498):423-26.
23. **S., Mustakallio.** Conservative Treatment of breast carcinoma --review of 25 years follow up. *Clin Radiol.* 1972, 23(1): 110-16.
24. **Kurtz J.M., Almaric R., et al.** The second ten years: long- term risks of breast conservation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987, 13(9):1327-32.
25. **Veronesi U., Banfi A., Saccozzi R. , et al.** Conservative treatment of breast cancer: a trial in progress at the Cancer Institute in Milan. *Cancer.* 1977, 39:Suppl:2822-2826.
26. **Fisher B., Bauer M., Margolese R., et al.** Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer . *N Engl J Med.* 1985, 312:665-73.
27. **Veronesi U., Cascinelli N., et al.** Twenty- year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002, 347(16):1227-32.
28. **Fisher B., Anderson S., et al.** Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002, 347(16):1233-41.
29. **EBCTCG.** Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists´Collaborative Group . *N Engl J Med.* 1995, 333(22):1444-55.
30. **B., Cady.** Lymph node metastases_ indicators, but not governors of survival. *Arch Surg.* 1984, 119:1067-72.
31. **Louis- Sylvestre C., Clough K., et al.** Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapie? Results of a randomized study with 15 years follow-up. *J Clin Oncol.* 2004, 22(1):97-101.

32. **Martelli G., Boracchi M., et al.** A randomized trial comparing axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg.* 2005, 242(1):1-6;discussion 7-9.
33. **Rudenstam C.M., Zahrieh D., 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. *J Clin Oncol.* 2006, 24(3):337-44.
34. **Weinberg J., Greaney E.M.** Identification of regional lymph nodes by means of vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 1950, 90:561-67.
35. **Gould E.A., Winship Th., et al.** Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960, 13:77-78.
36. **R.M., Cabanas.** An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977, 39:456-66.
37. **Morton D.L., Wen D.R., et al.** Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992, 127(4):392-99.
38. **Krag D.N., Weaver D.L., et al.** Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol .* 1993, 2:335-40.
39. **Giuliano A.E., et al.** Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer . *Ann Surg.* 1994, 220(3):391-98, discussion:398-401.
40. **Bergkvist L., Frisell J., et al.** Multicentre study of detection and false- negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer . *Br J Surg.* 2001, 88(12):1644-48.
41. **Krag D., Weaver D., Ashikaga T., et al.** The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998, 339(14):941-46.
42. **Kuehn T., Vogl F.D., Helms G., et al.** Sentinel Node- Biopsy is a reliable method for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004, 30:252-59.

43. **Veronesi U., Galimberti V., Mariani L., et al.** Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* . 2005, 41(2):231-37.
44. **Zavagno G., Carcoforo B., et al.** Axillary recurrence after negative sentinel node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2005, 31(7):715-20.
45. **Fleissig A., Fallowfield L.J., 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 Res Treat*. 2006, 95(3):279-93.
46. **Veronesi U., Paganelli G., et al.** A randomized comparison of sentinel- node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003, 349(6):546-53.
47. **Kuehn T, Bembenek A., et al.** Consensus Committee of the German Society of Senology. Concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer*. 1995, 103(3):451-61.
48. **Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., et al.** American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early- stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005, 23(30):7703-20.
49. **Tafra L., Lannin D., Swanson M., et al.** Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* . 2001, 233(1):51-59.
50. **Cserni G., Amendoeira I., Apostolikas N., et al.** Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. European Working Group for Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer*. 2003, 39:1654-67.
51. **Giuliano A.E., Dale P.S., Turner R.R., et al.** Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995, 222:394-401.

52. **G., Cserni.** Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol.* 2002, 55:926-31.
53. **Sobin L.H., Wittekind C., editors.** *TNM Classification of Malignant Tumors.* New York : Wiley-Liss, 2002, 6th edition.
54. **Dowlatshali K., Fan M., Snider H.C., et al.** Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer.* 1997, 80:1188-97.
55. **Bauerfeind I., Himsl I., Kühn Th., et al.** Die Sentinellymphknoten- Entfernung beim Mammakarzinom: Derzeitiger Stand. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch.* 2004, 44:84-91.
56. **Cserni G., Gregori D., Merletti F., et al.** Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer . *Br J Surg.* 2004, 91:1245-52.
57. **Viale G., Maiorano E., Mazzarol G., et al.** Histological detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma . *Cancer.* 2001, 92:1378-84.
58. **den Bakker M.A., van Weezenberg A., et al.** Nonsentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastases: too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol.* 2002, 55:932-35.
59. **Chu K.U., Turner R.R., Hansen N.M., et al.** Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg.* 1999, 229:536-41.
60. **Reynolds C., Mick R., Donohue J.H., et al.** Sentinel lymph node biopsy with metastases: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol.* 1999, 17:1720-26.
61. **Guenther J.M., Hansen N.M., Di Fronzo L.A., et al.** Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg.* 2003, 138:52-56.

62. **Cox C.E., Kiluk J.V., Riker A.I., et al.** Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2008, 206(2):261-68.
63. **Langer I., Marti W.R., Guller U., et al.** Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. *Ann Surg.* 2005, 241(1):152-58.
64. **Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballmann K.V., et al.** Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis- A randomized clinical trial. *JAMA.* 2011, 305(6):569-75.
65. **Ostertag H, Jonat W.** Sentinel- Lymphknoten- Biopsie beim Mammakarzinom. *Der Onkologe.* 2003, 9: 619-624.
66. **Wittekind, C., H.J. Meyer, F. Bootz.** *TNM- Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage.* Berlin, Heidelberg, New York : Springer Verlag, 2002.
67. **Lucci A., McCall L.M., Beitsch P.D., et al.** American College of Surgeons Oncology Group. 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 . *J Clin Oncol.* 2007, 25(24):3657-63.
68. **Kuehn T., Vogl F.D., Helms G., et al.** Sentinel- node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi- institutional trial. *EJSO.* 2004, 30:252-59.
69. **Veronesi U., Viale G., Paganelli G., et al.** Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010, 251(4):595-600.
70. **Liu L.C., Lang J.E., Lu Y., et al.** Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single- institution experience. *Cancer.* 2011, 117(2):250-58.
71. **van de Vrande S., Meijer J., Rijnders A., et al.** The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009, 35(3):276-80.

72. **Viale G., Maiorano E., Pruneri G., et al.** Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg.* 2005, 241:319-25.
73. **M., Noguchi.** Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node- positive breast cancer. *EJSO.* 2008, 34:129-34.
74. **Chapgar A., Middleton L.P., Sahin A.A., et al.** Clinical outcome of patients with lymph node- negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer.* 2005, 103(8):1581-86.
75. **Yi M., Giordano S.H., Meric- Bernstam F., et al.** Trends in outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node- positive breast cancer patients: Experience from the SEER Database. *Ann Surg Oncol.* 2010, 17:343-51.
76. **Billimoria K.Y., Bentrem D.J., Hansen N.M., et al.** Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node- positive breast cancer . *J Clin Oncol.* 2009, 27(18):2946-53.
77. **Fant J.S., Grant M.D., Knox S.M., et al.** Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol.* 2003, 10:126-30.
78. **Pernas S., Gil M., Benitez A., et al.** Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2010, 17(3):772-77.
79. **Reed J., Rosman M., Verbanac K.M., et al.** Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/ Anne Arundel Medical Center sentinel node mul. *J Am Coll Surg.* 2009, 208(3):333-40.
80. **Gobardhan P.D., Elias S.G., Madsen E.V., et al.** Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2011, 18(6):1657-64.

81. **Langer I., Guller U., Viehl C.T., et al.** Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2009, 16(12):3366-74.
82. **Gobardhan P.D., Elias S.G., Madsen E.V.E., et al.** Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol.* 2009, 20(1):41-48.
83. **Kahn H.J., Hanna W.M., Chapman J.A., et al.** Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on Cancer Breast cancer staging system. *The Breast Journal.* 2006, 12(4):294-301.
84. **de Boer M., van Deurzen H.M., van Dijck J., et al.** Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009, 361(7):653-63.
85. **Chen S.L., Hoehne F.M., Giuliano A.E.** The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007, 14(12):3378-84.
86. **Cote R., Giuliano A.E., Hawes D., et al.** ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010, 28(18S):abstr CRA504.
87. **Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., et al.** Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009, 20(8):1319-29.
88. **I., Bauerfeind.** www.ago-online.de/_download/unprotected/g_mamma_11_1_0_d_05_bc_surgery_oncology_aspects.pdf. [Online] März 2011. [Zitat vom: 18. Mai 2011.]

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

○ Abb.	Abbildung
○ AI	Aromataseinhibitor
○ ALN	axilläre Lymphonodektomie
○ BET	brusterhaltende Therapie
○ CA 15-3	Cancer Antigen (Tumormarker)
○ CLIS	lobuläres Carcinoma in situ
○ CMF	Cyclophosphamid+ Methotrexat+ 5- Fluoruracil
○ DCIS	ductales Carcinoma in situ
○ EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
○ G	histologisches Grading
○ Her-2-neu	human epidermal growth factor receptor 2
○ HR +/-	Hormonrezeptorstatus positiv/ negative
○ H&E	Hämatoxylin- Eosin
○ IDC	invasive ductales Carcinom
○ IHC	Immunhistochemie
○ ILC	invasiv lobuläres Carcinom
○ Ki 67	Protein, zellulärer Proliferationsmarker
○ LAO-Projektion	Left Anterior Oblique- Projektion
○ L	Lymphangiosis carcinomatosa
○ MBq	Megabecquerel
○ ME	Mastektomie
○ µm	Mikrometer
○ N 0(i+)	isolierte Tumorzellen im metastasenfrien Lymphknoten
○ non-SN	Non Sentinel Lymphknoten
○ NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
○ OP	Operation
○ R	Resektionsrand
○ Rad.Ma.	Radiatio Mamma

- RAO-Projektion Right Anterior Oblique- Projektion
- SN Sentinel Lymphknoten
- SNB Sentinel Lymphknoten Biopsie
- SNmi Sentinel Lymphknoten Mikrometastase
- SN 0 Sentinel Lymphknoten ohne metastatischen Befall

- Tam Tamoxifen
- Tc Technetium
- TNM Tumor Nodes Metastasen (Klassifikation maligner Tumore)

- Tub. Tubuläres Carcinom
- UICC Union Internationale Contre le Cancer
- V Hämangiosis carcinomatosa
- WHO World Health Organization

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Allgemeine Patientencharakteristika	22
Tabelle 2 Vergleich von Patientencharakteristika bei SNmi, SN 0 und SN Makrometastasen	27
Tabelle 3 Vergleich von Tumorcharakteristika bei SNmi und SN 0	28
Tabelle 4 Vergleich von Tumorcharakteristika bei SNmi und SN Makrometastasen	30
Tabelle 5 Frauen mit SNmi, ohne ALN, mit Radiatio der Axilla.....	35
Tabelle 6 Patientinnen mit SNmi ohne Lokalthherapie	36

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 Metastatischer Befall der Sentinel Lymphknoten	23
Abb. 2 Metastatischer Befall der SN mit Mikro-/ Makrometastasen.....	24
Abb. 3 Metastatischer Befall von Non- Sentinel Lymphknoten	24
Abb. 4 Falsch negative SS- Rate bei SN Mikrometastasen.....	25
Abb. 5 Falsch negative Schnellschnittrate bei SN Makrometastasen.....	26
Abb. 6 Lokalrezidivrate bei SN Makrometastasen, SNmi und SN 0	32
Abb. 7 Fernmetastasierungsrate bei SN Makrometastasen, SNmi und SN 0.....	33
Abb. 8 Mortalitätsrate (Todesursache Mamma Ca) bei SN Makrometastasen, SNmi und SN 0	34

10 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

ERKLÄRUNG

Ich, Suzana Spethmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Prognostische und therapeutische Relevanz von Mikrometastasen in Sentinel Lymphknoten bei Mamma- Karzinomen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

11 LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 PUBLIKATION

Poster:

„Prognostische und therapeutische Relevanz von Mikrometastasen in Sentinel Lymphknoten (SLN) bei Mamma-Carcinomen“

Ercegovic S., Kußmaul J., Stremovskaia T., Wolf M., Busch W.

27. Jahrestagung der “Deutschen Gesellschaft für Senologie“, Lübeck, 21.-23.06.2007, Abstracts, Senologie 2007;2:105-142 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York

13 DANKSAGUNG

Ohne die freundliche Hilfe und Mitarbeit folgender Menschen wäre die Realisierung meiner Promotionsarbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Dr. Michael Wolf, ehem. Chefarzt des Zentrums für Brusterkrankungen im Vivantes Klinikum am Urban, für die Überlassung des Themas zur Durchführung meiner Dissertation.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Busch möchte ich einen besonders großen Dank dafür aussprechen, dass er nicht „locker ließ“, mich stets geduldig und freundlich auf meinem „langen Weg“ begleitete und mir fortwährend den roten Faden durch die Arbeit wies.

Herrn Dipl.-Phys. Jürgen Pachaly danke ich ganz herzlich für seine unendliche Geduld und die unbezahlbare Unterstützung in den statistischen Fragen dieser Arbeit.

Frau Dr. Julia Kußmaul danke ich für den beharrlichen Antrieb und die Konsequenz, mit der sie die Umsetzung unserer Promotionsvorhaben vorantrieb.

Ich danke allen Mitarbeitern des Vivantes Klinikums am Urban sowie des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe, die mir durch ihre freundliche Zuarbeit die Realisierung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, Ana und Mladen Ercegović, meinen Geschwistern, Dr. med. dent. Melitta Buff und Tonci Ercegović, meinem Ehemann und meiner Tochter, Thorsten und Emilia Spethmann, zutiefst für ihre unermüdliche Motivation und Unterstützung sowie den unbeirrbaren Glauben an mich danken.

Meinen beiden am 23.07.2011 geborenen Söhnen Stipe Max und Toni Mladen danke ich für die komplikationslose Schwangerschaft und das „Stillhalten“ bis zur 36+3 SSW.