

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

**Prädiktion von Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen  
bei Mammakarzinompatientinnen mit positivem  
Sentinel-Lymphknoten durch Nomogramme**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Maja Henzel, geborene Guzhova

2017

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Fehm

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-G. Kopp

Tag der Disputation: 01.09.2017

**Widmung**

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
1.1 Das Mammakarzinom .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Prognostische und prädiktive Faktoren.....	1
1.2 Metastasierungswege des Mammakarzinoms .....	2
1.3 Sentinel-Lymphknotenbiopsie .....	3
1.3.1 Lymphabfluss der Mamma.....	3
1.3.2 Operative Therapie der regionären Lymphknoten.....	4
1.3.3 Sentinel-Lymphknotenbiopsie versus Axilladisektion .....	6
1.4 Nomogramme zur Vorhersage der Non-Sentinel- Lymphknotenmetastasen .....	8
1.5 Zielsetzung.....	12
Material und Methoden.....	13
2.1 Patientenkollektiv .....	13
2.2 Operatives Vorgehen .....	15
2.3 Histopathologische Untersuchung der Lymphknoten.....	15
2.4 Statistische Datenanalyse.....	17
2.4.1 Datenbank .....	17
2.4.2 Erstellung des Regressionsmodells .....	18
2.5 Validierung publizierter Nomogramme .....	21
Ergebnisse .....	23
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	23
3.2 Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Entstehung der Non-Sentinel- Lymphknotenmetastasen .....	27
3.3 Erstellung Tübinger Regressionsmodelle.....	42
3.4 Anwendung Tübinger Regressionsmodelle.....	45
3.5 Validierung und Vergleich Tübinger Regressionsmodelle mit anderen Prädiktionsmodellen.....	48
Diskussion .....	53
Zusammenfassung.....	62
Literaturverzeichnis .....	66
Erklärung zum Eigenanteil.....	77

Lebenslauf.....	78
-----------------	----

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Entscheidungsfindung: Sentinel-Lymphknotenbiopsie versus Axilladisektion.....	4
Abb. 2: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs .....	14
Abb. 3: Beispiele einer ROC-Kurve.....	21
Abb. 4: Anzahl tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten im Etablierungskollektiv. .....	28
Abb. 5: Anzahl tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten im Validierungskollektiv. .....	28
Abb. 6: Verteilung der Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße (Mikro- vs. Makrometastase) im Etablierungskollektiv .....	29
Abb. 7: Verteilung der Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße (Mikro vs. Makrometastase) im Validierungskollektiv.....	30
Abb. 8: Kapseldurchbruch im Etablierungskollektiv.....	31
Abb. 9: Kapseldurchbruch im Validierungskollektiv .....	31
Abb. 10: Multizentrität im Etablierungskollektiv.....	33
Abb. 11: Multizentrität im Validierungskollektiv.....	34
Abb. 12: Verteilung histologischer Tumortypen im Etablierungskollektiv.....	34
Abb. 13: Verteilung histologischer Tumortypen im Validierungskollektiv.....	35
Abb. 14: Verteilung der Differenzierungsgrade im Etablierungskollektiv. ....	36
Abb. 15: Verteilung der Differenzierungsgrade im Validierungskollektiv .....	36
Abb. 16: Östrogenrezeptor-Status im Etablierungs- und Validierungskollektiv.	37
Abb. 17: Progesteronrezeptor-Status im Etablierungs- und Validierungskollektiv. .....	38
Abb. 18: Her2-Status im Etablierungs- und Validierungskollektiv.....	39
Abb. 19: Verteilung der Lymphangiosis carcinomatosa im Etablierungskollektiv. .....	40
Abb. 20: Verteilung der Lymphangiosis carcinomatosa im Validierungskollektiv. .....	41
Abb. 21: ROC Kurven:.....	49
Abb. 22: AUC-Werte der bereits publizierten und der neu erstellten Prädiktionsmodelle im Etablierungskollektiv im Vergleich. ....	51
Abb. 23: AUC-Werte der bereits publizierten und der neu erstellten Prädiktionsmodelle im Validierungskollektiv im Vergleich. ....	52

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Validierungsstudien des MSKCC Nomogramms, des Stanford Nomogramms und des Cambridge Modells.....	10
Tabelle 2: Allgemeine Charakteristika Sentinel-Lymphknoten-positiver Patientinnen. ....	23
Tabelle 3: Übersicht über die Variablen Tübinger Regressionsmodelle. ....	43
Tabelle 4: Odds Ratio der Variablen Tübinger Regressionsmodelle. ....	44
Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen und estimate der Formel 4.....	45
Tabelle 6: verwendete Abkürzungen und estimate der Formel 6 .....	47
Tabelle 7: verwendete Abkürzungen und estimate der Formel 7 .....	47
Tabelle 8: Überblick über die verwendeten Variablen .....	48
Tabelle 9: AUC Werte aller untersuchten Prädiktionsmodelle im Vergleich .....	50

## Formelverzeichnis

Formel 1: logistisches Regressionsmodell .....	20
Formel 2: logistisches Regresionsmodel nach Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmatastasen ( $\pi$ ) aufgelöst.....	20
Formel 3: Formel der logistischen Regression des Cambridge Nomogramms. ....	22
Formel 4: Regressionsfunktion für das Tübinger Nomogramm mit 11 Merkmalen .....	45
Formel 5: Beispielrechnung der Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen.....	46
Formel 6: Modell der logistischen Regression für das Tübinger Nomogramm mit 6 Merkmalen.....	46
Formel 7: Modell der logistischen Regression für das Tübinger Nomogramm mit 2 Merkmalen:.....	47

## Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
LK	Lymphknoten
SLN	Sentinel-Lymphknoten
NSLN	Non-Sentinel-Lymphknoten
IDC	Invasiv duktales Karzinom
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
DCIS	Duktales carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
PR	Progesteronrezeptor
Her2	human epidermal growth factor receptor 2
OR	Odds Ratio
SD	Standartabweichung
E	Etablierungskollektiv
V	Validierungskollektiv
Var	Variable
MSKCC	Memorial Sloan–Kettering Cancer Center
SN	Stanford Nomogramm
CM	Cambridge Modell
IHC	Immunhistochemische Färbung
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung

# **Einleitung**

## **1.1 Das Mammakarzinom**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Bei einer Inzidenz von rund 70000 Neuerkrankungen in Deutschland jährlich, erkrankt jede 8. Frau im Laufe Ihres Lebens an Brustkrebs (59). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 87%. Die Mortalität ging in den letzten 10 Jahren zurück. Diese Beobachtung wird einerseits auf die Verbesserung der Therapien zurückgeführt, andererseits trägt möglicherweise die Einführung des Mammographiescreenings zur Mortalitäts-senkung bei (38, 75, 79, 88, 108, 116).

### **1.1.2 Prognostische und prädiktive Faktoren**

#### **Prognostische Faktoren**

Einer der lang etablierten prognostischen Faktoren bei Mammakarzinom ist die Tumorgroße. Einen weiteren prognostischen Faktor stellt der Lymphknotenstatus dar. Dabei korreliert die Prognose mit der Anzahl tumorbefallener Lymphknoten (62). Auch Vorliegen von Fernmetastasen, Alter der Patientin und Übergewicht sind von Bedeutung. Morphologische und tumorbiologische Kriterien wie histologischer Tumortyp, Grading, Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa, Hormonrezeptorstatus, Her2-Status und Proliferationsmarker Ki67 sind für die Prognose relevant. Ebenfalls werden von den aktuellen AGO-Empfehlungen disseminierte und zirkulierende Tumorzellen als Prognosefaktoren genannt. Diese gelten als Surrogat einer minimalen Tumorerkrankung und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (123). Sollten die oben aufgeführten Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen, sollte ein Genexpressionsprofil, wie Oncotype DX®, MammaPrint® oder EndoPredict® hinzugezogen werden.



Für die Planung der systemischen Therapie sind auch **prädiktive Faktoren** bedeutsam, diese sind mit dem Ansprechen auf die jeweilige Therapie assoziiert. Viele prognostische Faktoren spielen auch eine prädiktive Rolle. Nachfolgend werden prädiktive Faktoren für die jeweilige systemische Therapie beschrieben.

Besteht eine Indikation zu einer Chemotherapie sollte nach der aktuellen AGO-Leitlinie die Möglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie erwogen werden. Dabei ist die Chemotherapie bei jungen Patientinnen, Patientinnen mit cT1/cT2-Tumoren, mit negativem Hormonrezeptor- und positivem Her-2/neu-Status und triple-negativen Tumoren besonders erfolgreich. Auch frühes klinisches Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie ist bedeutsam. Das invasiv lobuläre Karzinom ist gegenüber einer Chemotherapie weniger sensibel als das invasiv duktales Karzinom. Tumore mit einer hohen Proliferationsrate, welche anhand der Ki-67-Überexpression festgelegt wird, reagieren in der Regel gut auf die neoadjuvante Chemotherapie. Wie bereits erwähnt, kann ein Genexpressionsprofil als ein weiterer Faktor berücksichtigt werden, wenn anhand der erwähnten Kriterien keine Therapieentscheidung getroffen werden kann (1, 62).

Für die Entscheidung zu einer endokrinen Therapie spielt der Hormonrezeptorstatus eine bedeutende Rolle, dabei scheint das lobuläre Karzinom besser auf die endokrine Therapie anzusprechen. Der entscheidende Faktor der Therapiewahl zwischen Tamoxifen und Aromataseinhibitoren ist der Menopausenstatus.

Der prädiktive Faktor der Anti-Her2-Therapie ist die Überexpression des Her2-Rezeptors.

## **1.2 Metastasierungswege des Mammakarzinoms**

Das Mammakarzinom gehört zu den primär lymphogen metastasierenden Tumoren. 20% - 47% der Mammakarzinompatientinnen weisen bei der Erstdiagnose regionäre Lymphknotenmetastasen auf (6, 21, 40, 43, 51, 55, 68, 72, 100). Auch die hämatogene Metastasierung ist möglich. Die am häufigsten

durch Fernmetastasen betroffenen Organe sind Knochen, Lunge, Pleura, Leber und Gehirn.

Der Nachweis der Fernmetastasen erfolgt in erster Linie mittels bildgebender Verfahren. Bei der Suche nach Lymphknotenmetastasen schließt sich der klinischen Untersuchung und den bildgebenden Verfahren meist der operative Eingriff an.

## **1.3 Sentinel-Lymphknotenbiopsie**

### **1.3.1 Lymphabfluss der Mamma**

Zu den regionären Lymphknoten zählen: ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und parasternale Lymphknoten. Der Befall aller anderen Lymphknoten wird als Fernmetastasierung klassifiziert.

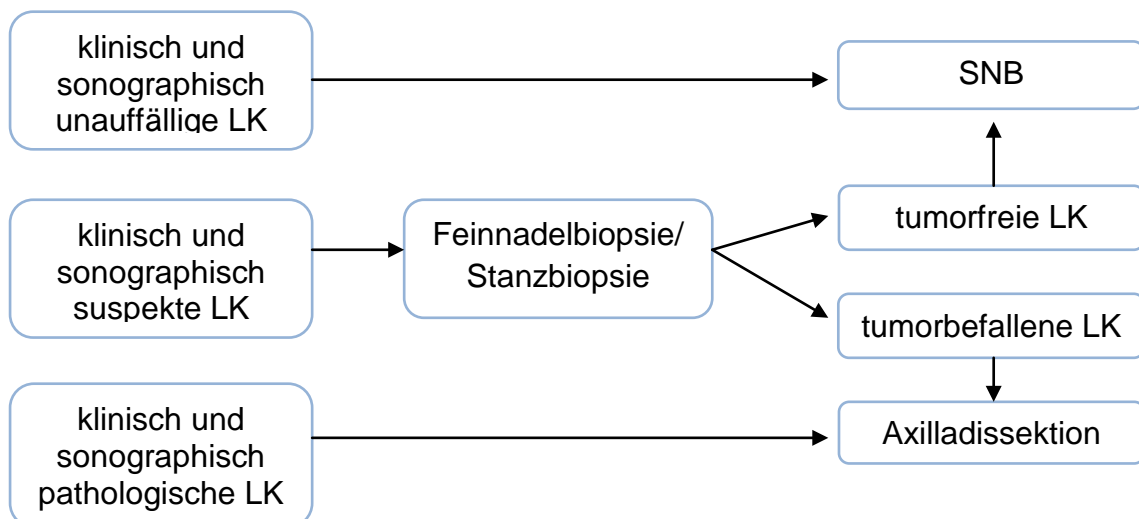
Die axillären Lymphknoten werden nach Berg in 3 Level eingeteilt. Die Leitstruktur für die Einteilung ist der M. pectoralis minor. Die Lymphknoten, die sich lateral des M. pectoralis minor befinden, gehören zu Level I (etwa 8-24 Lymphknoten), jene zwischen dem lateralen und medialen Rand des Muskels und die interpektoralen Lymphknoten (Rotter-Lymphknoten) gehören zu Level II (2-7 Lymphknoten) und die Lymphknoten medial des M. pectoralis minor bzw. die infraklavikulären Lymphknoten gehören zu Level III (1-12 Lymphknoten) (47, 90).

Der Sentinel-Lymphknoten, der sogenannte Wächterlymphknoten, ist der erste abführende Lymphknoten des primären lymphatischen Abflussgebietes bei Lymphknotenmetastasierung eines malignen Tumors (99). Es ist belegt, dass die Lymphe der gesamten Mamma, sowohl des Parenchyms als auch der Haut, in wenige bestimmte Lymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) drainiert (17, 86). Mit Hilfe der Sentinel-Lymphknotenzintigraphie können diese Lymphknoten visualisiert und selektiv entfernt werden.

### 1.3.2 Operative Therapie der regionären Lymphknoten

Bei Vorliegen eines invasiven Mammakarzinoms ist eine axilläre Lymphonodektomie indiziert (63). Früher erfolgte diese mittels einer Axilladisektion. In den letzten Jahrzehnten wurde diese zunehmend durch die weniger radikale Sentinel-Lymphknotenbiopsie verdrängt. 1998 erhielten in den USA nur 6,1% der Patientinnen eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie, 2009 waren es 23% und 2011 mehr als die Hälfte mit 56% (122).

Entsprechend den aktuellen Leitlinien erfolgt die operative Therapie regionärer Lymphknoten bei klinisch und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten mit Hilfe der Sentinel-Lymphknotenentfernung (Abbildung 1). Werden präoperativ die Lymphknoten klinisch oder sonographisch als pathologisch eingestuft, erfolgt eine Axilladisektion (63, 66, 73). Sind die Lymphknoten jedoch sonographisch suspekt, also weder unauffällig noch eindeutig pathologisch, wird die Dignität durch eine sonographiegestützte Feinnadelbiopsie oder durch eine Stanzbiopsie geklärt. Je nach Dignität erfolgt anschließend entweder eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder eine Axilladisektion.



**Abb. 1:** Entscheidungsfindung: Sentinel-Lymphknotenbiopsie versus Axilladisektion. Verwendete Abkürzungen: LK - Lymphknoten; SNB - Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Nach aktueller Studienlage scheint die neoadjuvante Chemotherapie die Detektionsrate der Sentinel-Lymphknoten zu senken. Dies gilt insbesondere für Patientinnen, welche vor der neoadjuvanten Chemotherapie tumorbefallene Lymphknoten aufweisen (15, 16, 41, 58). Als minimaler Standard für die diagnostische Genauigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird eine Falsch-Negativ-Rate von unter 10% angesehen. In der klinischen Situation, vor der Anwendung der neoadjuvanten Chemotherapie, wird diese Anforderung erfüllt. (80, 83, 94). In mehreren Studien steigt jedoch die Falsch-Negativ-Rate nach der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie auf Werte von mehr als 10% (15, 16, 58, 94). Somit wird die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei klinisch und sonographisch unauffälligen Lymphknoten **vor** einer neoadjuvanten Chemotherapie zur Evaluation des Lymphknotenstatus empfohlen (63, 67, 94).

Besteht bei einem ausgedehnten DCIS die Indikation einer Mastektomie, sollte ebenfalls eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden (63). Denn falls nachträglich ein invasives Mammakarzinom festgestellt wird, ist in vielen Fällen eine sekundäre Sentinel-Lymphknotenbiopsie technisch nicht mehr möglich. Diese Empfehlung gilt insbesondere für Frauen mit einem hohen Risiko für eine invasive Komponente (31).

Das Gremium der Deutschen Gesellschaft für Senologie und das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) empfehlen zur Identifizierung der Sentinel-Lymphknoten die Sentinel-Lymphknotenzintigraphie (66, 87). Die Applikation des radioaktiven Tracers kann sowohl am Operationstag (Eintagesprotokoll), als auch am Vortag (Zweitagesprotokoll) erfolgen. Zwar wird beim Eintagesprotokoll eine geringere Menge der Tracersubstanz appliziert, das Zweitagesprotokoll wird aber aus organisatorischen Gründen häufiger angewandt (62).

Bei histologisch gesichertem **Befall der Sentinel-Lymphknoten** erfolgt in der Regel eine Axilladisektion mit Entfernung von durchschnittlich 10 Lymphknoten der Level I und II (63). Dabei weisen jedoch nur 30 - 50% der Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten weitere Lymphknotenmetastasen auf (19, 25,

50, 55, 78, 85, 91, 125). Die restlichen Patientinnen werden übertherapiert und müssen ggf. erhebliche Komplikationen ertragen. Da histologisch befallene Lymphknoten bei einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie präoperativ klinisch unauffällig sind, hat die Axilladisektion aufgrund des fehlenden Einflusses auf das Gesamtüberleben bei klinisch unauffälligen Lymphknoten einen diagnostischen und keinen therapeutischen Wert (1).

Wurde bei einer Patientin mit einem pT1-pT2/cN0-Tumor eine brusterhaltende Therapie mit anschließend geplanter Tangentialbestrahlung durchgeführt und sind höchstens zwei Sentinel-Lymphknoten tumorbefallen, **kann** auf eine Axilladisektion verzichtet werden (35, 36, 37). Liegen in den Sentinel-Lymphknoten lediglich immunhistochemisch nachgewiesene isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen vor, kann ebenfalls auf eine Axilladisektion verzichtet werden (37, 63).

### **1.3.3 Sentinel-Lymphknotenbiopsie versus Axilladisektion**

#### **Axilladisektion**

Bei einer Axilladisektion werden mindestens 10 Lymphknoten der Level I und II entfernt. Die bedeutendsten Komplikationen der Axilladisektion sind Sensibilitätsstörungen (27 %), Schmerzen (23 %), Lymph-Ödeme (21.5 %), Einschränkungen der Beweglichkeit (21.5 %) und der Kraft (18.2 %) (64).

#### **Komplikationen nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Axilladisektion im Vergleich**

Der größte Vorteil der Sentinel-Lymphknotenbiopsie im Vergleich zur Axilladisektion ist die signifikante Reduktion der Morbidität und die Verbesserung der Lebensqualität. Mehrere große randomisierte Studien (28, 30, 74, 81, 118), welche die Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit der Axilladisektion verglichen haben, zeigten dass Patientinnen nach einer Axilladisektion viermal häufiger ein Armlymphödem entwickelten, als Patientinnen nach einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie (5 - 7% vs. 13 – 19.9%) (28, 30, 74). Ebenfalls wurde festgestellt, dass sich bei 12% der Patientinnen

nach einer Axilladisektion der Armumfang um mehr als 2 cm vergrößert hatte. Nach einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde hingegen keine Armumfangzunahme festgestellt (118). Patientinnen nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie hatten in 8.7-11% der Fälle Taubheitsgefühl, Patientinnen nach Axilladisektion in 19-31% der Fälle (30, 74). Außerdem kam es lediglich bei 1% der Patientinnen nach einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie zu Parästhesien im Vergleich zu 68% der Patientinnen nach Axilladisektion (118). Die Patientinnen nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie hatten in 7% der Fälle einen sporadischen und in 1% der Fälle einen kontinuierlichen Axilla-Schmerz im Vergleich zu 34% bzw. 5% nach Axilladisektion. Darüber hinaus hatten die Patientinnen mit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie im Vergleich zu jenen mit der Axilladisektion eine bessere Beweglichkeit im Schulter-Arm-Bereich und berichteten über eine signifikant bessere Lebensqualität (74, 118).

Die Senkung der Morbidität wird nicht durch Einbußen der Sicherheit erkaufte. Die Erfassung der Lymphknotenmetastasen und die Rezidivrate liefern unter der Voraussetzung einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung mindestens genauso gute Ergebnisse wie die Axilladisektion (10, 42, 49, 57, 65, 80, 114). Die axilläre Rezidivrate nach einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Patientinnen mit negativem Nodalstatus (pN0) ist gleich oder niedriger als bei Patientinnen nach einer Axilladisektion (92, 97, 110, 119, 124).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit einer Erfolgsquote von über 96% (62, 67) eine vollständige Erfassung der Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen sowie eine Vermeidung der Morbidität durch Axilladisektion bei nodalnegativen Patientinnen ermöglicht.

Aus diesen Gründen geben die S3-Leitlinien eine klare Empfehlung bezüglich der Nodalstatusbestimmung. Diese soll bei Patientinnen mit klinisch und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten mit Hilfe der Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfolgen.

## **1.4 Nomogramme zur Vorhersage der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen**

Ein Nomogramm wird definiert als eine graphische Darstellung von funktionalen Zusammenhängen mehrerer voneinander abhängiger Größen (99). Es erlaubt mit Hilfe bekannter bzw. einfach messbarer Merkmale (Tumorgröße, Grading) unbekannte bzw. schwer messbare Merkmale (Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen) zu ermitteln.

In der Literatur sind einige Prädiktionsmodelle wie Nomogramme, Regressionsmodelle und Scores dargestellt, welche die Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen bei Mammakarzinom vorhersagen (11, 20, 25, 55, 70, 71, 78, 80, 91, 125). Am häufigsten sind folgende Regressionsmodelle beschrieben: Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogramm (125), Stanford Nomogramm (55) und das Cambridge Modell (91). Diese Modelle wurden in zahlreichen Studien evaluiert (4, 11, 12, 20, 21, 22, 24, 25, 40, 43, 44, 50, 51, 54, 55, 68, 69, 71, 72, 85, 91, 93, 96, 98, 100, 105, 106, 111, 112, 113, 115, 125, 126). Der Hauptvergleichspunkt der Studien war dabei die Voraussagekraft der Modelle, welche anhand der Area under the Curve (AUC) erfasst wurde. In Tabelle 1 sind AUC-Werte einiger dieser Studien zusammengefasst.

Von den drei untersuchten Nomogrammen wurde als erstes das Nomogramm des Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) publiziert (125) (2003). In die Studie wurden Patientinnen mit einem primären, invasiven Mammakarzinom, klinisch unauffälliger Axilla und ohne neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen. Das MSKCC Nomogramm basiert im Vergleich zu den übrigen untersuchten Modellen auf dem Patientenkollektiv mit den meisten Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen (702 SLN-positive Patientinnen). Das MSKCC Nomogramm (125) verwendet folgende zehn Variablen: Gefrierschnitte ja/nein ( $p < 0.001$ ), Tumorgröße ( $p = 0.001$ ), Anzahl tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten ( $p < 0.001$ ), histologische Färbe- und Untersuchungsmethode ( $< 0.001$ ), Anzahl nicht tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten ( $p < 0.001$ ), Invasion der Lymph- oder Blutgefäße ( $p = 0.003$ ),

Multizentrität ( $p=0.060$ ) und positiver Östrogenrezeptor-Status ( $p=0.080$ ). Die Variablen histologischer Tumortyp und Grading wurden zusammen betrachtet ( $p=0.700$ ). Das Signifikanzniveau wurde in der Studie auf 5% festgesetzt (125). Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen werden die Tumorparameter auf der Webseite <http://nomograms.mskcc.org/Breast/Breast-AdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx> eingegeben und das Ergebnis wird internetgestützt berechnet.



**Tabelle 1:** Validierungsstudien des MSKCC Nomogramms, des Stanford Nomogramms und des Cambridge Modells. Soweit in den Studien angegeben, sind in den eckigen Klammern sind die 95% Konfidenzintervalle angeführt.

MSKCC - Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, SN – Stanford Nomogramm, CM – Cambridge Modell.

Studie	Patienten- zahl	AUC MSKCC	AUC SN	AUC CM
Bi X et al. 2015 (12)	509	0.722		
Biolchini F et al. 2015 (11)	105	0.56		
Nadeem RM et al. 2014 (85)	138	0.68	0.69	0.68
Chue KM et al. 2014 (20)	266	0.716 [0.653 - 0.779]		
Liu M et al. 2014 (71)	120	0.688 [0.589 – 0.787]	0.734 [0.644 – 0.825]	
Kuo YL et al. 2013 (68)	324	0.738 [6.82 – 0.793]		
Piñero A et al. 2013 (96)	501	0.684 [0.635 – 0.732]	0.658 [0.607 – 0.709]	
Tanaka S et al. 2013 (115)	89	0.701	0.756	
Qui PF et al. 2012 (100)	416	0.730		
Derici S et al. 2012 (26)	170	0.713 [0.632 – 0.795]	0.534 [0.445 – 0.622]	
Sasada T et al. 2012 (106)	116	0.73		
Lombardi A et al. 2011 (72)	139	0.76 [0.67 – 0.85]	0.70 [0.61 – 0.80]	0.76 [0.68 – 0.85]
Hessman CJ et al. 2011 (43)	179	0.72 [0.63 – 0.81]	0.70 [0.61 – 0.80]	
Hidar S et al. 2011 (44)	87	0.73 [0.60 – 0.86]	0.76 [0.65 – 0.87]	0.67 [0.53 – 0.82]
Gur AS et al. 2010 (40)	607	0.705	0.730	0.711
Coutant C et al. 2009 (21)	561	0.78 [0.76 – 0.81]	0.72 [0.70 – 0.74]	0.73 [0.70 – 0.75]
Klar M et al. 2009 (51)	118	0.78		

Das Stanford Nomogramm wurde im Jahr 2008 publiziert (55). Es wurden Daten von 784 Patientinnen untersucht, welche beim primären, histologisch gesicherten, invasiven Mammakarzinom und klinisch unauffälliger Axilla, eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender Axilladisektion erhalten haben. Davon hatten 285 Patientinnen positive SLN. Anhand dieses Patientenkollektivs wurde ein neues Modell entwickelt, das eine breitere Anwendung als das MSKCC Nomogramm finden sollte. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit für NSLN-Metastasen werden nur drei Variablen benötigt: Tumorgröße (in cm), Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße (in mm) und Lymphgefäßinvasion. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Studie auf 1% festgesetzt. Nur zwei folgende zusammengesetzte Variablen hatten einen p-Wert < 0,01 und waren somit statistisch signifikant: Lymphgefäßinvasion \* Lymphknotenmetastasengröße und Tumorgröße \* (Lymphknotenmetastasengröße)<sup>2</sup>. Alle weiteren einfachen und zusammengesetzten Variablen waren in der Stanford Studie statistisch nicht signifikant (55).

Weiterhin untersuchten wir das im Jahr 2007 publizierte Cambridge Regressionsmodell (91). In der Studie von Pal et al. wurden Daten von 118 SLN-positiven Patientinnen mit folgenden Ausschlusskriterien ausgewertet: sonographische Tumorgröße > 3cm, Voroperationen der Mamma oder Axilla, Zustand nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und klinische Auffälligkeiten der Axilla. Das Modell verwendet folgende drei Variablen: Grading (p=0.050), SLN-Metastasengröße (p=0.027) und Anzahl positiver Sentinel-Lymphknoten (p=0.004).

Bei der Erstellung des Cambridge Regressionsmodells wurde die Formel so schlicht gehalten, dass man zur Berechnung der Ergebnisse keinen Onlinerechner benötigt (s. Formel 3 s 22.). Die Formel wurde in der Publikation veröffentlicht, sodass sich die Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen einfach berechnen lässt.

## 1.5 Zielsetzung

Viele Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten erhalten derzeit noch eine Axilladisektion. In Ausnahmefällen kann darauf verzichtet werden (s.o.). Es weisen jedoch nur 30 - 50% der Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten weitere Lymphknotenmetastasen auf (19, 25, 50, 55, 78, 85, 91, 125). Die restlichen Patientinnen profitieren von der Axilladisektion nicht. Sie werden übertherapiert und müssen ggf. erhebliche Komplikationen ertragen.

Aus diesem Grund ist die Entwicklung eines Prädiktionsmodells zur Voraussage der Wahrscheinlichkeit weiterer tumorbefallener Lymphknoten wichtig.

In der Literatur werden mehrere Prädiktionsmodelle beschrieben, welche den Befall der Non-Sentinel-Lymphknoten vorhersagen (25, 55, 91, 125). Es gibt jedoch bisher kein Modell, welches anhand eines deutschen Patientenkollektivs erstellt wurde und damit den axillären Lymphknotenbefall dieses Kollektivs vorhersagt. Das Ziel der vorliegenden Studie ist daher, ein auf die deutsche Population abgestimmtes Prädiktionsmodell zu erstellen, mit dessen Hilfe bei Sentinel-Lymphknoten-Befall die Wahrscheinlichkeit für den Befall weiterer Lymphknoten vorhergesagt werden kann. Zudem sollen anschließend das erstellte Modell mit den bereits publizierten Modellen bezüglich ihrer Validität in unserem Patientenkollektiv verglichen werden.

# Material und Methoden

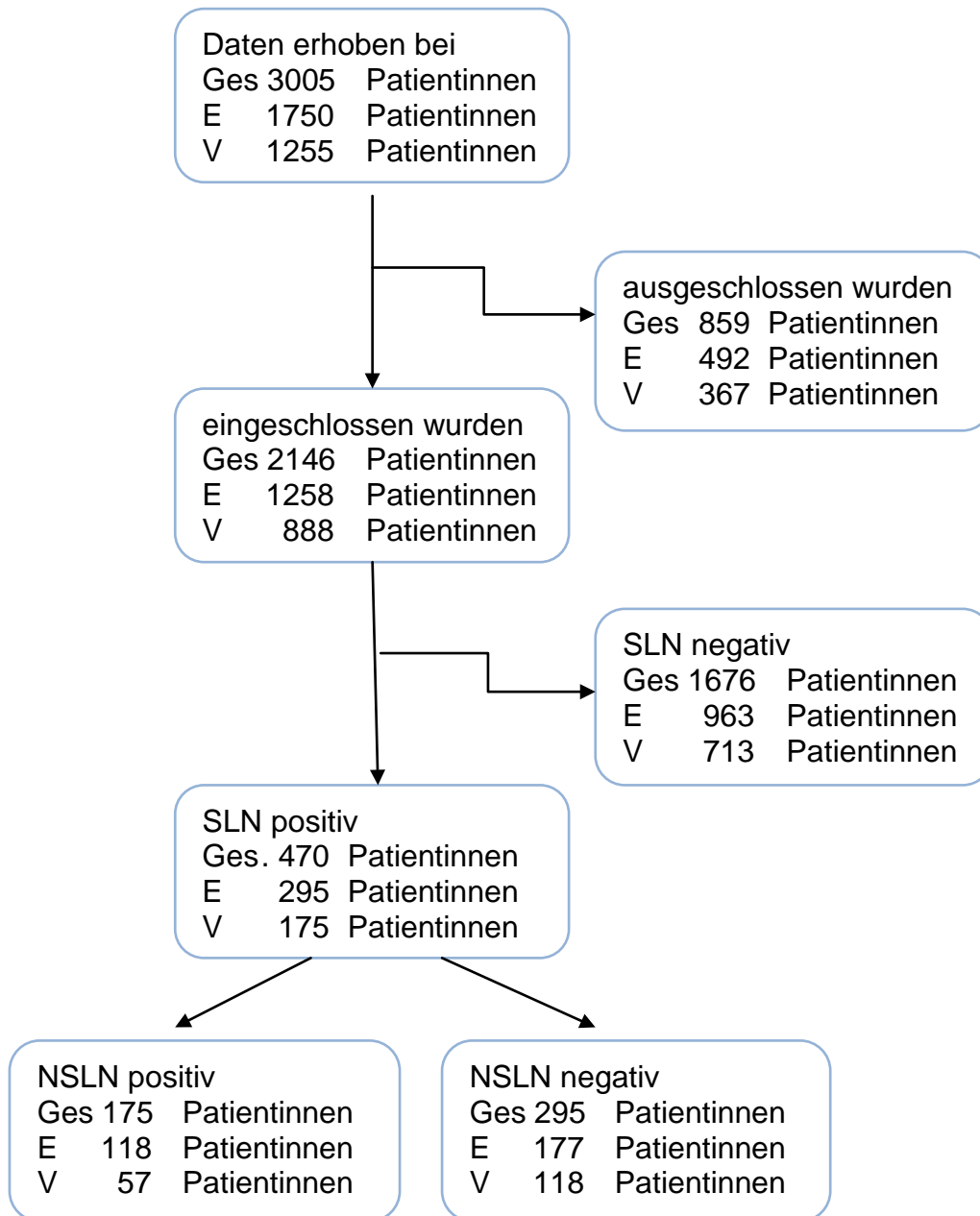
## 2.1 Patientenkollektiv

In der Studie wurden Daten von 1750 primären invasiven Mammakarzinompatientinnen retrospektiv erhoben, bei welchen in den Jahren 2005 bis 2009 die Sentinel-Lymphknotenbiopsie an der Universitätsfrauenklinik Tübingen durchgeführt wurde. Daten dieser Patientinnen ergaben das Etablierungskollektiv und wurden statistisch ausgewertet. Daten von weiteren 1255 Patientinnen, welche in den Jahren 2010 und 2011 operiert wurden, ergaben das Validierungskollektiv.

Bei allen Patientinnen war das Mammakarzinom präoperativ histologisch gesichert (Hochgeschwindigkeitsbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie).

Es galten folgende Ausschlusskriterien: bilaterales Mammakarzinom, Fernmetastasen, Rezidiv, Zustand nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie, Carcinoma in situ. Insgesamt wurden 859 Patientinnen ausgeschlossen, 492 im Etablierungskollektiv und 367 im Validierungskollektiv.

Von insgesamt 2146 eingeschlossenen Patientinnen (1258 im Etablierungskollektiv und 888 im Validierungskollektiv) hatten 470 Patientinnen positive Sentinel-Lymphknoten (295 im Etablierungskollektiv und 175 im Validierungskollektiv). Daten der Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen wurden statistisch ausgewertet. Die Daten des Etablierungskollektivs dienen der Erstellung des Tübinger Regressionsmodells. Die Ergebnisse wurden anschließend anhand des Validierungskollektivs evaluiert. Folgendes Flussdiagramm visualisiert die Beschreibung des Patientenkollektivs.



**Abb. 2:** Graphische Darstellung des Patientenkollektivs: Ges: das gesamte Patientenkollektiv (Etablierungs- und Validierungskollektiv), E: Etablierungskollektiv; V: Validierungskollektiv; SLN: Sentinel-Lymphknoten; NSLN: Non-Sentinel-Lymphknoten.

## **2.2 Operatives Vorgehen**

Das operative Vorgehen richtete sich nach dem Sentina-Protokoll (67). Die Applikation des Tracers erfolgte am Vortag oder in Einzelfällen am Operationstag, in der Regel periareolär. Der verwendete Tracer war ein Technetium-99 basiertes Radiokolloid mit einer Partikelgröße von 20 – 100 nm. Es wurde ein Volumen von 0.1-1.0 ml injiziert. Die Menge des Tracers hing von dem zeitlichen Abstand zwischen der Injektion und der Operation ab. Um eine ausreichende Signalintensität für die intraoperativ verwendete Gammasonde zu gewährleisten (unter der Voraussetzung, dass die Empfindlichkeit für die Detektion mindestens 10cps/kBq beträgt) wurden 150-250 Megabequerel (MBq) injiziert (2-Tagesprotokoll). Anschließend wurde eine Lymphknotenszintigraphie durchgeführt. Dabei wurden die Lokalisation und die voraussichtliche Anzahl an detektierbaren Sentinel-Lymphknoten angegeben. Intraoperativ wurde mit der Handsonde die Stelle der höchsten Aktivität ermittelt und der (die) nuklidspeichernde(n) Lymphknoten selektiv freipräpariert. Nach Abschluss der Operation wurde die Rest-Strahlenaktivität in der Axilla erfasst.

## **2.3 Histopathologische Untersuchung der Lymphknoten**

Die histopathologische Untersuchung der Lymphknoten richtete sich nach der aktuellen S3-Leitlinie, welche sich an den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (73) und des College of American Pathologists (CAP) (32) orientiert.

In der Studie wurden zeitlich versetzt zwei verschiedene Vorgehensweisen zur Aufbereitung der histologischen Schnitte verwendet. Alle Sentinel-Lymphknoten, welche ab dem 16. März 2008 entnommen wurden, wurden nach der neuen Vorgehensweise untersucht.

Die Übersendung des Materials erfolgte frisch. Die Sentinel-Lymphknoten wurden gesondert übersandt, getrennt deklariert und bearbeitet.

## **Makroskopische Beurteilung**

Nach aktuellen S3-Leitlinien sollten die Lymphknoten entlang der Längsachse halbiert oder in Scheiben von 2-3 mm Dicke lamelliert werden. Bis März 2008 wurden die Sentinel-Lymphknoten halbiert, makroskopisch auf Herdbefunde untersucht und die Größe der Herdbefunde wurde dokumentiert. Eine Hälfte des Lymphknotens wurde zur Schnellschnittuntersuchung verwendet, die übrige Hälfte direkt der Paraffineinbettung zugeführt. Ab März 2008 wurde das Vorgehen geändert. Die Sentinel-Lymphknoten wurden in 2 mm dicke Scheiben lamelliert und makroskopisch auf Herdbefunde untersucht. Die Größe der Herdbefunde wurde dokumentiert. Beide Verfahren sind in der Leitlinie beschrieben. Die Änderung wurde durchgeführt um die Metastasendetektionsrate zu steigern.

## **Schnellschnittuntersuchung**

Das Gewebe wurde im OCT-Gefriermedium bei -20°C eingefroren und im Kryostat angeschnitten. Ein Schnitt wurde abgenommen, das Gewebe um 200 µm aufgestuft und auf beschichtete Objektträger aufgezogen. Anschließend wurden die Schnitte mit Hämatoxylin/Eosin gefärbt und sofort begutachtet. Das Ergebnis wurde sofort telefonisch in den OP durchgegeben.

## **Fixierung**

Die Fixierung des Gewebes erfolgte in gepuffertem Formalin für mindestens 24h (Von den ASCO-Leitlinien wird eine Fixationsdauer zwischen 6 und 48h empfohlen).

## **Automatische Entwässerung und Paraffinisierung**

Die automatisierte Entwässerung lief über Nacht, die Paraffineinbettung erfolgte am nächsten Morgen.

## **Aufarbeitung in Stufenschnitten**

**Aktuell:** Es folgte eine komplette Aufarbeitung in Stufenschnitten im 500µm Abstand. Bei jeder Stufe wurde ein Schnitt mit Hämatoxylin/Eosin (HE) gefärbt

und der konventionellen lichtmikroskopischen Untersuchung unterzogen. Von jeder Stufe wurden außerdem zwei Schnitte auf ungefärbten Objektträgern für weitere immunhistochemische Untersuchungen asserviert. Dadurch war eine Abklärung von suspekten Bereichen durch den immunhistochemischen Nachweis von Cytokeratin-positiven Zellen (Antikörper AE1/AE3) auf allen Schnittebenen möglich, auch wenn das Blöckchen bereits aufgestuft war.

### **Bis März 2008:**

Es wurden zwei Stufenschnitte mit 200 µm Abstand angefertigt. Diese wurden mit Hämatoxylin/Eosin (HE) gefärbt und der konventionellen lichtmikroskopischen Untersuchung unterzogen. Bei negativem Metastasennachweis erfolgte eine immunhistochemische Untersuchung mit Anti-Zytokeratin-Antikörpern (AE1/AE3) und Anfertigung von zwei folgenden, weiteren Stufenschnitten zu HE-Untersuchung.

## **2.4 Statistische Datenanalyse**

### **2.4.1 Datenbank**

Die Datenbank wurde mittels Excel erstellt und anschließend in SPSS Version 15.0. für Windows eingelesen und ergänzt. Die Patientendaten wurden den elektronischen Patientenakten (SAP) entnommen. Bei fehlender Angabe des maximalen Durchmessers der Sentinel-Lymphknotenmetastase wurde dieser Lymphknoten lichtmikroskopisch untersucht und der maximale Durchmesser wurde nachträglich bestimmt. Die Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchung wurden durch Frau PD Dr. Staebler (Oberärztin an Universitätsklinikum Tübingen Institut für Pathologie) validiert.

Der Datensatz wurde von Frau PD Dr. Schönfisch (Universitätsfrauenklinik Tübingen) mit Statistikprogramm R Version 2.12.1 ausgewertet. Die Daten aus SPSS Format wurden in das Statistikprogramm R mit Hilfe des Pakets foreign eingelesen.



## **2.4.2 Erstellung des Regressionsmodells**

Mit Hilfe der multivariaten Logistischen Regression wurden drei Varianten des Regressionsmodells erstellt, welche die Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknoten vorhersagen.

### **Regressionsanalyse**

Multivariate Analyseverfahren sind statistische Verfahren zur Analyse der kausalen Zusammenhänge mehrerer Variablen. Das wichtigste und das am häufigsten angewandte Analyseverfahren ist die Regressionsanalyse.

Die *Regressionsanalyse* untersucht den Einfluss von einer oder mehreren Einflussvariablen (unabhängigen Variablen, z.B. Grading oder Tumorgröße) auf die Zielvariable (abhängige Variable, z.B. Befall der Non-Sentinel-Lymphknoten). Damit kann man Zusammenhänge erkennen bzw. erklären oder die Werte der Zielvariablen schätzen.

Hat die Zielvariable, wie in der vorliegenden Studie, nur zwei Ausprägungen „entweder-oder“ wird diese als dichotom bezeichnet. In diesem Fall wird die binäre logistische Regression angewandt. Besitzt die Zielvariable mehrere Ausprägungen, so erfolgt die multinominale logistische Regression.

Die Regressionsanalyse erfolgte in drei Schritten: Formulierung des Modells, Schätzung der Regression und Prüfung der Regressionsfunktion.

### **Formulierung des Modells**

Mit Hilfe der univariaten Analyse wurde untersucht, welche Merkmale die abhängige Variable (Befall / Nichtbefall der Non-Sentinel-Lymphknoten) signifikant beeinflussen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgesetzt. Dazu wurde für alle in der Datenbank enthaltenen Variablen ein p-Wert berechnet. Es wurden der Wilcoxon-Rangsummentest, auch Rangsummentest von Mann und Whitney, „U-Test“, genannt und der Exakte Fisher-Test angewandt. Der p-Wert gibt an, wie wahrscheinlich bei einem bestimmten Testergebnis die Nullhypothese ist. Die Nullhypothese besagt, dass kein Effekt vorliegt. In

unserer Studie besagt die Nullhypothese, dass ein bestimmtes Merkmal z.B. Grading das Vorliegen der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen nicht beeinflusst. Bei einem kleinen p-Wert (in unserer Studie, wie bereits oben erwähnt  $< 0.05$ ) kann die Nullhypothese verworfen werden und das Ergebnis ist statistisch signifikant, d.h. das Merkmal, das einen p-Wert von  $< 0.05$  aufweist, beeinflusst signifikant das Vorliegen der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen.

### **Schätzung der Regressionsfunktion**

Da, wie bereits erwähnt, die abhängige Variable (Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen ja/nein) eine dichotome Variable ist, wurde die binäre logistische Regression angewandt.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde bestimmt, wie stark und in welche Richtung die Einflussvariablen (unabhängigen Variablen) die Zielvariable (abhängige Variable) beeinflussen. Dazu wurde in dieser Studie sowohl forward selection als auch backward selection verwendet. Bei der forward selection beinhaltet das Modell zunächst keine Variablen. Anschließend wurden schrittweise Variablen in die Regression aufgenommen, es wurde jeweils die Variable mit dem geringsten p-Wert aufgenommen, bis alle übrigen aufzunehmenden Variablen über dem F-to-enter von 5% lagen. Bei der backward selection beinhaltet das Modell am Anfang alle Variablen. Diese wurden schrittweise, in jedem Schritt jeweils die Variable mit dem höchsten p-Wert, eliminiert, bis alle in der Regression enthaltenen Variablen unter F-to-remove von 5% lagen. Die Auswahl erfolgte mit Hilfe von Likelihood Ratio Tests.

Zur Berechnung der Zielvariable (NSLN-Metastasen) mit Ausprägungen 1 für ja und 0 für nein entstand ein logistisches Regressionsmodell hier mit  $j$  unabhängigen Variablen (Formel 1).

$$\ln\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = a + b_1 \cdot x_{i1} + b_2 \cdot x_{i2} + \dots + b_j \cdot x_{ij} = a + \sum_j b_j \cdot x_{ij}$$

**Formel 1:** logistisches Regressionsmodell. Dabei sind  $a$  und  $b_j$  die Logit-Koeffizienten,  $a$  ist der Ordinatenabschnitt (intercept) und  $b_j$  sind die Regressionskoeffizienten,  $x_1$  bis  $x_j$  sind die Einflussvariablen (besaßen die Einflussvariablen nur zwei Ausprägungen z.B. Lymphgefäßinvasion ja/nein wurden sie mit 0 und 1 kodiert).  $p_i$  beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass der Zustand „NSLN-Metastasen positiv“ eintritt. Der Ausdruck  $1 - p_i$  beschreibt die Gegenwahrscheinlichkeit, dass der Zustand z.B. „NSLN-Metastasen positiv“ nicht eintritt.

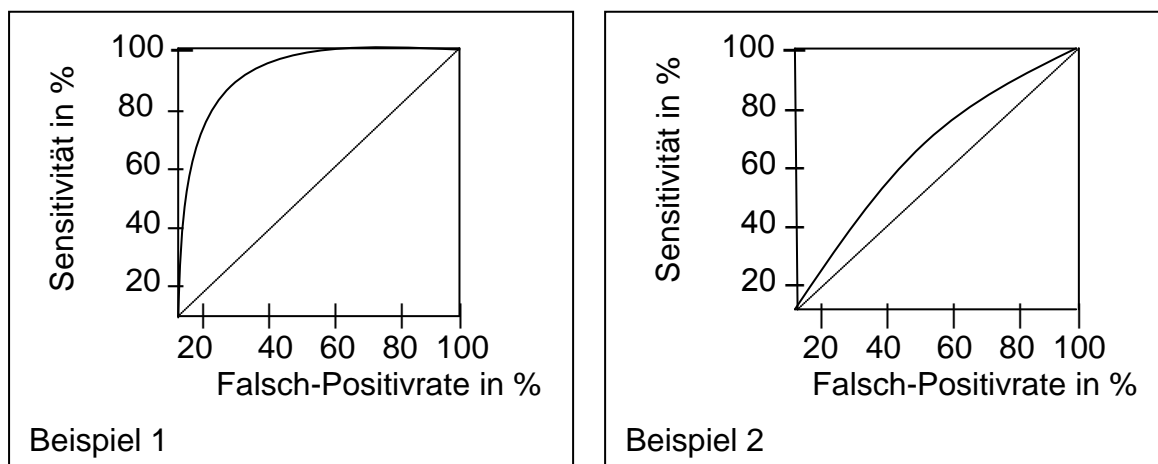
Löst man die Gleichung nach  $p_i$  auf, bekommt man die Formel zur Berechnung der Eintrittswahrscheinlichkeit für positive Non-Sentinel-Lymphknoten (Formel 2).

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-(a+b_1 \cdot x_{i1} + b_2 \cdot x_{i2} + \dots + b_j \cdot x_{ij})}}$$

**Formel 2:** logistisches Regressionsmodell nach Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen ( $p_i$ ) aufgelöst.

Für die **Prüfung der Regressionsfunktion** an sich wurde die Receiver operating characteristic (ROC) – Kurve erstellt. Dabei wurden für jeden berechneten Wert ( $p_i$ ) die Sensitivität und die Falsch-Positiv-Rate ermittelt und in ein Koordinatensystem eingetragen (Abb. 3), in welchem die Ordinate die Sensitivität und Abszisse die Falsch-Positiv-Rate beschreiben. Die Fläche unter der ROC-Kurve, die sogenannte Area under the curve (AUC) spiegelt die Aussagekraft der Regressionsfunktion. Je steiler die Kurve verläuft (Beispiel 1 der Abbildung 3), desto größer ist die Fläche unter der ROC-Kurve, der AUC-Wert nähert der 1, die Aussagekraft der Regression ist hoch. Je dichter die ROC-Kurve an der Diagonale verlä (Beispiel 2 der Abbildung 3), desto geringer ist die Fläche unter der ROC-Kurve, der AUC-Wert nähert sich der 0.5. In diesem Fall ist die Aussagekraft der Regressionsfunktion gering.

In Werten kann das Ergebnis als Area under the curve (AUC) ausgedrückt werden. Denn je näher die Kurve zu der Diagonale verläuft, desto; je mehr sich der AUC-Wert der 1 nähert, desto besser bzw. genauer ist das Ergebnis der Regressionsfunktion.



**Abb. 3:** Beispiele einer ROC-Kurve. Ordinate: Sensitivität in %; Abszisse: Falsch-Positiv-Rate in %; durchgezogene Linie: entspricht der ROC-Kurve; gepunktete Linie markiert die Diagonale. Beispiel 1 zeigt eine hohe AUC, Beispiel 2 zeigt eine geringe AUC (5, 107).

## 2.5 Validierung publizierter Nomogramme

Die in der Einleitung beschriebenen Nomogramme, MSKCC Nomogramm (125), Stanford Nomogramm (55) und das Cambridge Modell (91), wurden im Rahmen der Arbeit erneut validiert und dem neuentwickelten Regressionsmodell gegenübergestellt.

Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinellymphknotenmetastasen mit Hilfe von MSKCC<sup>1</sup> und Stanford Nomogramm (55) müssen die Tumordaten auf den jeweiligen Webseiten manuell eingegeben werden. Um Fehler zu vermeiden, welche bei der manuellen Eingabe der Werte in diese Onlinerechner entstehen könnten, wurde für die Abfrage der berechneten Wahrscheinlichkeiten das Java-Programm (JDK Version 5, Apache httpclient Version 4.1.1 und jdom Version 1.1 (x3)) erstellt, welches eine automatische

Dateneingabe und Ergebnisprotokollierung ermöglichte. Nach einigen Tests wurden 8 Patientinnen mit möglichst verschiedenen Merkmalsausprägungen ausgewählt, welche zum Vergleich per Hand eingegeben wurden. Der Test ergab dieselben vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten.

<sup>1</sup>[nomograms.mskcc.org/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx](http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx)

<sup>1</sup> [www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-calculator](http://www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-calculator)

Die Formel zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit nach dem Cambridge Modell ist veröffentlicht und nachstehend als Formel 3 angeführt:

$$p = \frac{1}{1 + e^{4.19 - 0.62 * \text{Grading} - 0.11 * \text{OMS} - 2.15 * P}}$$

**Formel 3:** Formel der logistischen Regression des Cambridge Modells.

Das Modell enthält drei Einflussvariablen: Grading, Lymphknotenmetastasengröße in mm (OMS) und Anteil der positiven Lymphknoten (P).

Auch bei diesem Modell wurden die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für die 8 Patientinnen geprüft.

Um festzustellen, welches der neu erstellten und der bereits publizierten Prädiktionsmodelle die höchste Voraussagekraft besitzt, wurden diese anhand von AUC-Werten miteinander verglichen.

## Ergebnisse

### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Wie bereits im Kapitel 2.1 Abbildung 2, s. 14 dargestellt, wurden im Etablierungskollektiv Daten von 1750 Patientinnen erhoben. Davon wurden 1258 (72%) Patientinnen in die Studie eingeschlossen. 295 (23%) der eingeschlossenen 1258 Patientinnen hatten positive Sentinel-Lymphknoten. 118 (40%) der 295 Sentinel-positiven Patientinnen hatten zusätzlich positive Non-Sentinel-Lymphknoten. Das Validierungskollektiv enthielt Daten von 1255 Patientinnen, davon wurden 888 (71%) Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Im Validierungskollektiv hatten 175 (20%) der 888 eingeschlossenen Patientinnen positive Sentinel-Lymphknoten und 57 (33%) dieser Patientinnen hatten zusätzlich positive Non-Sentinel-Lymphknoten. Die nachstehende Tabelle beschreibt allgemeine Charakteristika Sentinel-Lymphknoten-positiver Patientinnen. Dabei werden die Merkmale sowohl für alle Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen als auch für einzelne Gruppen (Non-Sentinel-Lymphknoten-positiv und Non-Sentinel-Lymphknoten-negativ Patientinnen) dargestellt. Außerdem wird für jedes Merkmal der p-Wert für den Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen angeführt.

**Tabelle 2:** Allgemeine Charakteristika Sentinel-Lymphknoten-positiver Patientinnen. SLN: Sentinel-Lymphknoten; NSLN: Non-Sentinel-Lymphknoten; IDC: Invasiv duktales Karzinom; ILC: Invasiv lobuläres Karzinom; sonst: sonstige und gemischte Tumore; ER: Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor; Her2: human epidermal growth factor receptor 2; SD: Standard-

abweichung; pos: positiv; neg: negativ; ges: gesamt; IHC:  
 Immunhistochemische Färbung; HE: Hämatoxylin-Eosin-Färbung

	Etablierungskollektiv Anzahl (%), Mittelwert (SD)				Validierungskollektiv Anzahl (%), Mittelwert (SD)			
	NSLN		p-Wert	SLN- pos ges	NSLN		p-Wert	SLN- pos ges
	neg	pos			neg	pos		
<b>Alter zum OP-Zeitpunkt (in Jahren)</b>	56.6 (12.8)	56.9 (11.7)	0.766	56.7 (12.4)	57.4 (12.0)	57.6 (11.5)	0.796	57.5 (11.8)
<b>Tumorgröße (in cm)</b>	1.9 (1.0)	2.7 (1.9)	< 0.001	2.2 (1.5)	2.5 (1.6)	3.0 (2.1)	0.124	2.6 (1.8)
<b>Tumorgröße (TNM)</b>			< 0.001				0.184	
pT1	124 (70)	21 (43)		175 (59)	59 (50)	19 (33)		78 (45)
pT1a	1 (1)	4 (3)		5 (2)	2 (2)	1 (2)		3 (2)
pT1b	23 (13)	9 (8)		32 (11)	10 (8)	2 (4)		12 (7)
pT1c	100 (56)	38 (32)		138 (47)	47 (40)	16 (29)		63 (36)
pT2	50 (28)	55 (47)		105 (36)	50 (42)	28 (50)		78 (45)
pT3	3 (2)	11 (9)		14 (5)	8 (7)	6 (11)		14 (8)
pT4	0 (0)	1 (1)		1 (0)	1 (1)	3 (5)		4 (2)
<b>Histologisch er Tumortyp</b>			0.160				0.541	
IDC	140 (79)	82 (69)		222 (75)	92 (78)	45 (79)		137 (78)
ILC	26 (15)	24 (20)		50 (17)	18 (15)	6 (11)		24 (14)
sonst	11 (6)	12 (10)		23 (8)	8 (7)	6 (11)		14 (8)
<b>Grading</b>			0.483				0.418	
G1	21 (12)	14 (12)		35 (12)	12 (10)	3 (5)		15 (9)
G2	131 (74)	82 (69)		213 (72)	80 (68)	44 (77)		124 (71)
G3	24 (14)	22 (19)		46 (16)	26 (22)	10 (18)		36 (21)
<b>ER-Status</b>			1.000				0.552	
negativ	14 (8)	9 (8)		23 (8)	11 (10)	3 (6)		14 (8)
positiv	162 (92)	108 (92)		270 (92)	103 (90)	51 (94)		154 (92)

	Etablierungskollektiv Anzahl (%), Mittelwert (SD)				Validierungskollektiv Anzahl (%), Mittelwert (SD)			
	NSLN		p-Wert	SLN- pos ges	NSLN		p-Wert	SLN- pos ges
	neg	pos			neg	pos		
<b>PR-Status</b>			0.457				0.844	
negativ	18 (10)	16 (14)		34 (12)	26 (22)	11 (19)		37 (21)
positiv	158 (90)	101 (86)		259 (88)	92 (78)	46 (81)		138 (79)
<b>Her2-Status</b>			0.316				0.814	
negativ	152 (87)	95 (82)		247 (85)	103 (87)	49 (86)		152 (87)
positiv	23 (13)	21 (18)		44 (15)	15 (13)	8 (14)		23 (13)
<b>Lymph- angiosis</b>			0.004				0.023	
L0	147 (84)	82 (69)		229 (78)	87 (74)	31 (55)		118 (68)
L1	28 (16)	36 (31)		64 (22)	31 (26)	25 (45)		56 (32)
<b>Multizentri- tät</b>			0.015				0.256	
unifokal	118 (67)	69 (58)		187 (63)	77 (65)	29 (53)		106 (61)
multifokal	45 (25)	26 (22)		71 (24)	23 (19)	13 (24)		36 (21)
multizentrisch	14 (8)	23 (19)		37 (13)	18 (15)	13 (24)		31 (18)
<b>LK-Status TNM</b>			<0.001				<0.001	
pN1mi	48 (27)	2 (2)		50 (17)	39 (33)	1 (2)		40 (23)
pN1	127 (71)	68 (58)		195 (66)	78 (66)	22 (39)		100 (57)
pN2	2 (1)	38 (32)		40 (14)	1 (1)	28 (49)		29 (17)
pN3	0 (0)	10 (8)		10 (3)	0 (0)	6 (11)		6 (3)
<b>Anzahl entnommen er SLN</b>			0.132				0.995	
= 1	31 (18)	24 (20)		55 (17)	26 (22)	13 (23)		39 (22)
= 2	48 (27)	42 (36)		90 (31)	34 (29)	17 (30)		51 (29)
> 2	98	52		150	58	27		85



	Etablierungskollektiv Anzahl (%), Mittelwert (SD)				Validierungskollektiv Anzahl (%), Mittelwert (SD)			
	NSLN		p-Wert	SLN- pos ges	NSLN		p-Wert	SLN- pos ges
	neg	pos			neg	pos		
	(55)	(44)		(51)	(49)	(47)		(49)
<b>Anzahl tumor- befallener SLN</b>			0.004				<0.001	
= 1	132 (75)	70 (59)		202 (69)	94 (80)	26 (46)		120 (69)
= 2	35 (20)	32 (27)		67 (23)	21 (18)	22 (39)		43 (25)
> 2	10 (6)	16 (14)		26 (9)	3 (3)	9 (16)		12 (7)
<b>Anteil tumor- befallener SLN</b>	0.54 (0.29)	0.67 (0.29)	<0.001	0.59 (0.29)	0.57 (0.29)	0.74 (0.28)	<0.001	0.63 (0.30)
<b>Größe SLN- Metastase in cm</b>	0.6 (0.5)	0.8 (0.7)	0.004	0.7 (0.6)	0.3 (0.3)	0.5 (0.4)	0.058	0.4 (0.3)
<b>SLN- Metastasen- größen- einteilung</b>			<0.001				0.001	
Mikro- metastase	52 (30)	15 (13)		67 (23)	39 (33)	6 (11)		45 (26)
Makro- metastase	124 (67)	103 (87)		227 (77)	79 (67)	51 (89)		130 (74)
<b>Kapsel- durchbruch</b>			0.003				0.007	
liegt nicht vor	156 (89)	88 (76)		244 (94)	97 (82)	35 (62)		132 (76)
liegt vor	19 (11)	28 (24)		47 (16)	21 (18)	21 (38)		42 (24)
<b>Detektions- methode</b>			0.401				0.018	
IHC	48 (27)	28 (24)		76 (26)	32 (27)	6 (11)		38 (22)
nur HE	129 (73)	89 (75)		218 (74)	86 (73)	51 (89)		137 (78)

### **3.2 Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Entstehung der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen**

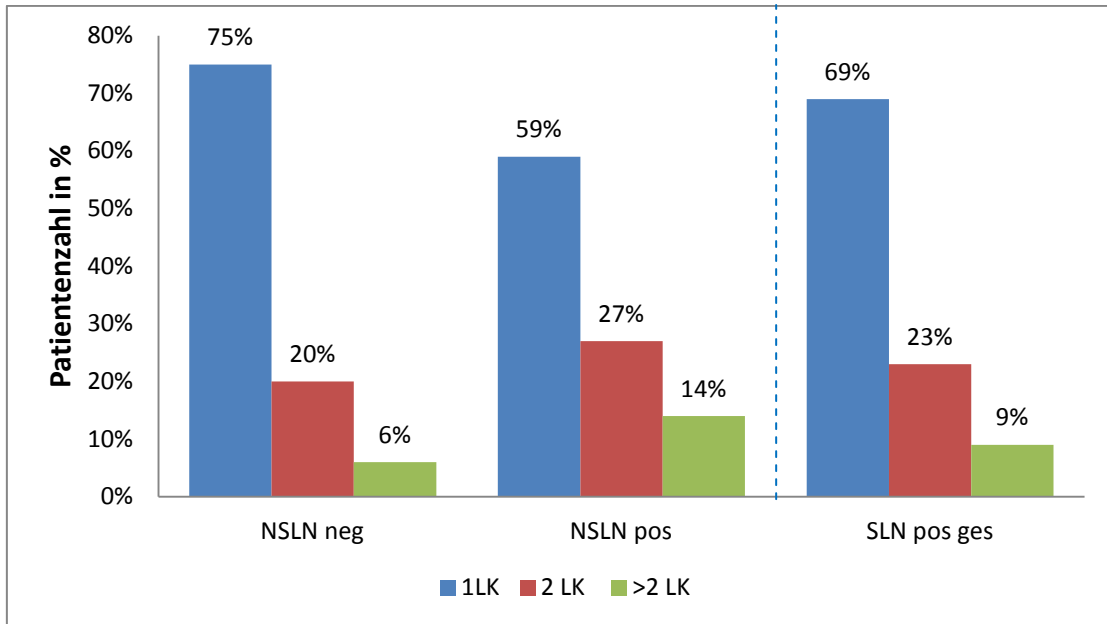
Die Einflussfaktoren wurden unter den Gesichtspunkten *Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv* und *Relevanz für die Entstehung der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen* betrachtet. Die Häufigkeitsverteilung der Einflussfaktoren im Etablierungs- und im Validierungskollektiv wurde in drei Untergruppen angeschaut: bei allen Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen, bei Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen mit Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen und bei Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen ohne weitere Metastasen.

#### **Anzahl der Lymphknotenmetastasen**

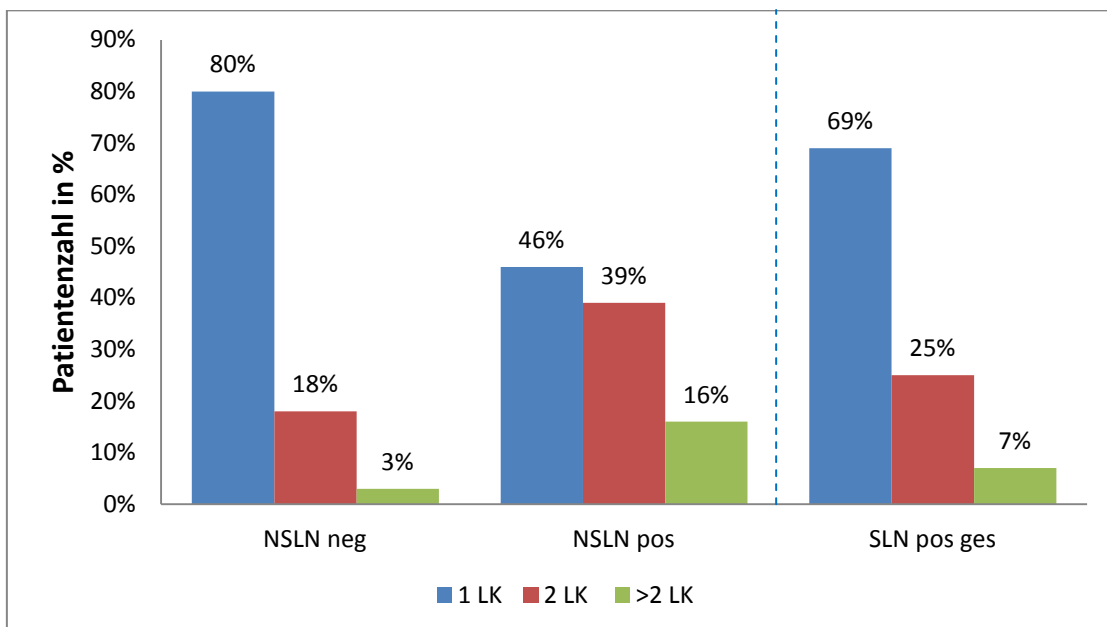
Insgesamt hatten 470 Patientinnen tumorbefallene Lymphknoten (295 im Etablierungskollektiv und 175 im Validierungskollektiv). In den Abbildungen 4 und 5 ist zu beobachten, dass bei Non-Sentinel-negativen Patientinnen häufiger (in 75% bzw. 80%<sup>1</sup> vs. 59% bzw. 46%\*) nur ein Sentinel-Lymphknoten befallen war. Dagegen war bei Non-Sentinel-positiven Patientinnen ein häufigerer Befall von mehr als zwei Lymphknoten zu beobachten (14% bzw. 16%\* vs. 6% bzw. 3%\*). Die univariate statistische Datenanalyse bestätigte diese Beobachtung mit einem signifikanten p-Wert von < 0.001.

---

<sup>1</sup> Mit Stern (\*) sind die Werte des Validierungskollektivs markiert



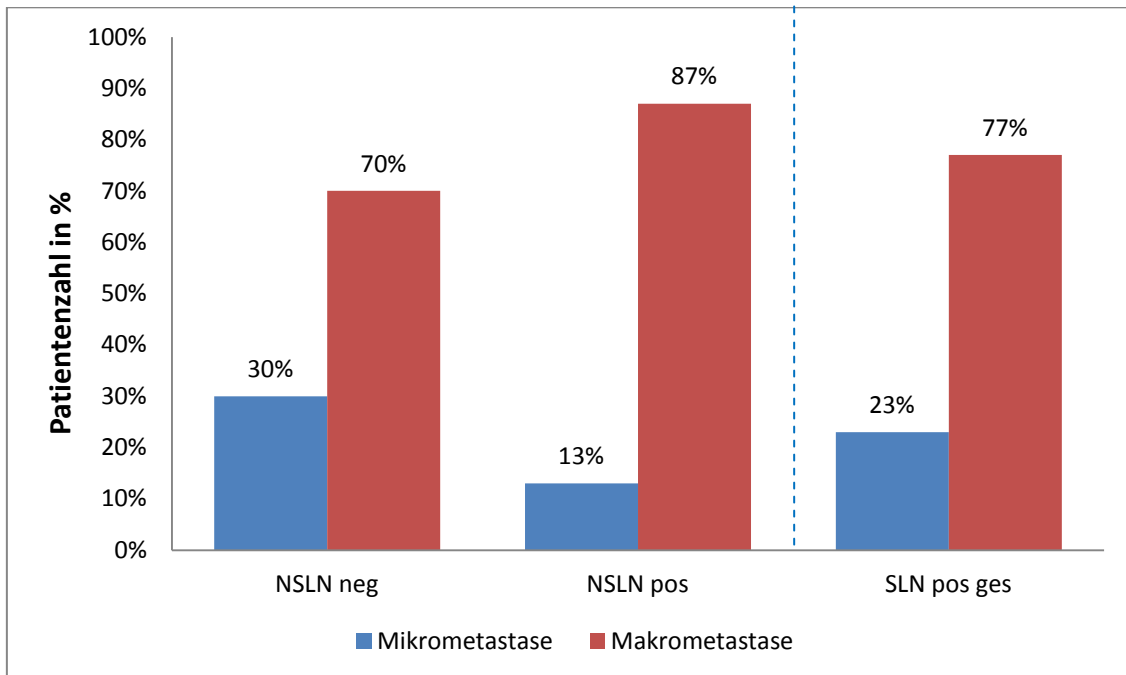
**Abb. 4:** Anzahl tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten im Etablierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.



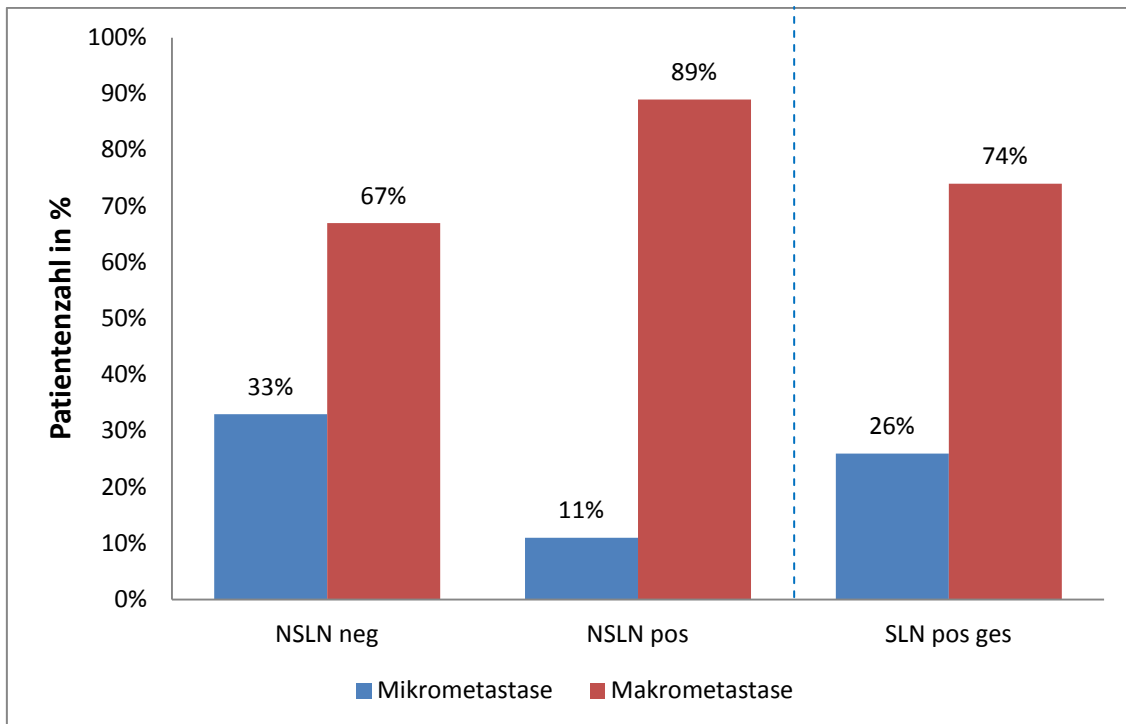
**Abb. 5:** Anzahl tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten im Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

## Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße

In der Patientengruppe mit positiven Non-Sentinel-Lymphknoten lagen signifikant häufiger Makrometastasen vor, als in der Gruppe mit negativen Non-Sentinel-Lymphknoten (87% vs. 70% bzw. 89% vs. 67%, p-Wert < 0.001 bzw. p-Wert\* = 0.001\*).



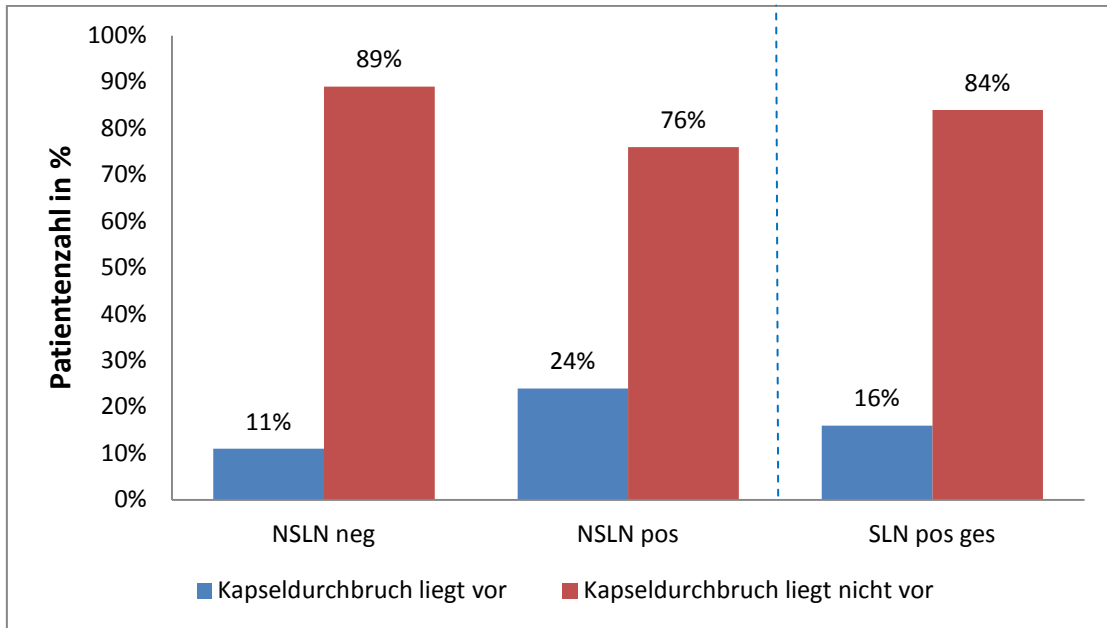
**Abb. 6:** Verteilung der Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße (Mikro- vs. Makrometastase) im Etablierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.



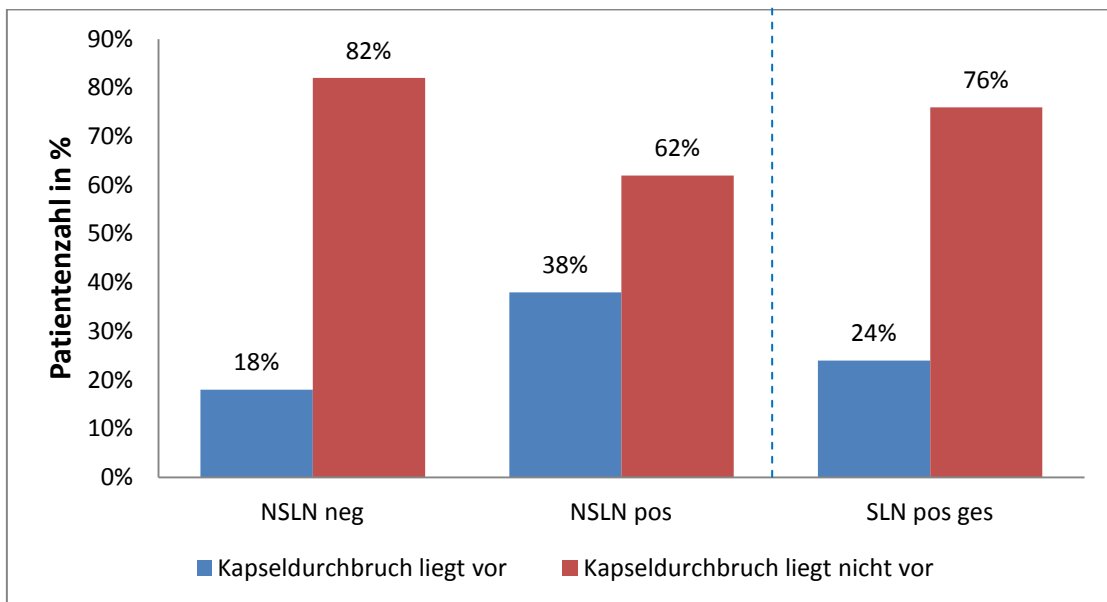
**Abb. 7:** Verteilung der Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße (Mikro vs. Makrometastase) im Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

### Kapseldurchbruch

Ein Kapseldurchbruch lag in der Patientengruppe mit positiven Non-Sentinel-Lymphknoten signifikant häufiger vor, als in der Gruppe mit negativen Non-Sentinel-Lymphknoten (24% vs. 11% bzw. in 38%\* vs. 18%\*, p-Wert = 0.003 bzw. p-Wert\* = 0.007\*).



**Abb. 8:** Kapseldurchbruch im Etablierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.



**Abb. 9:** Kapseldurchbruch im Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

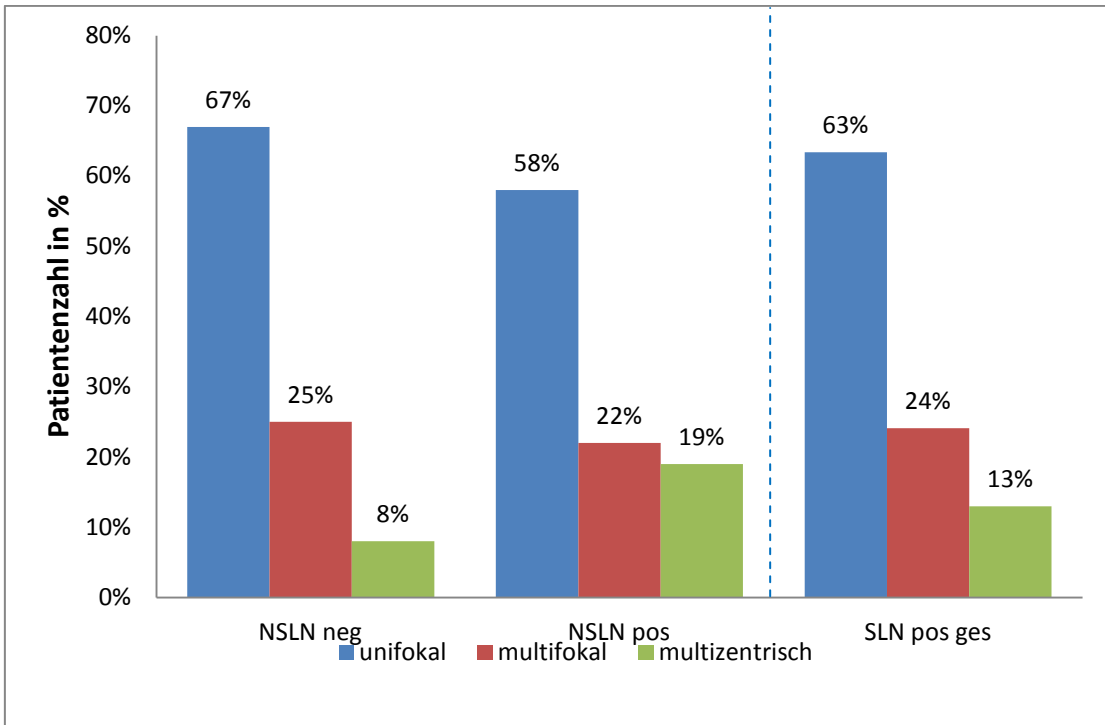
Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

### **Tumorgröße in cm**

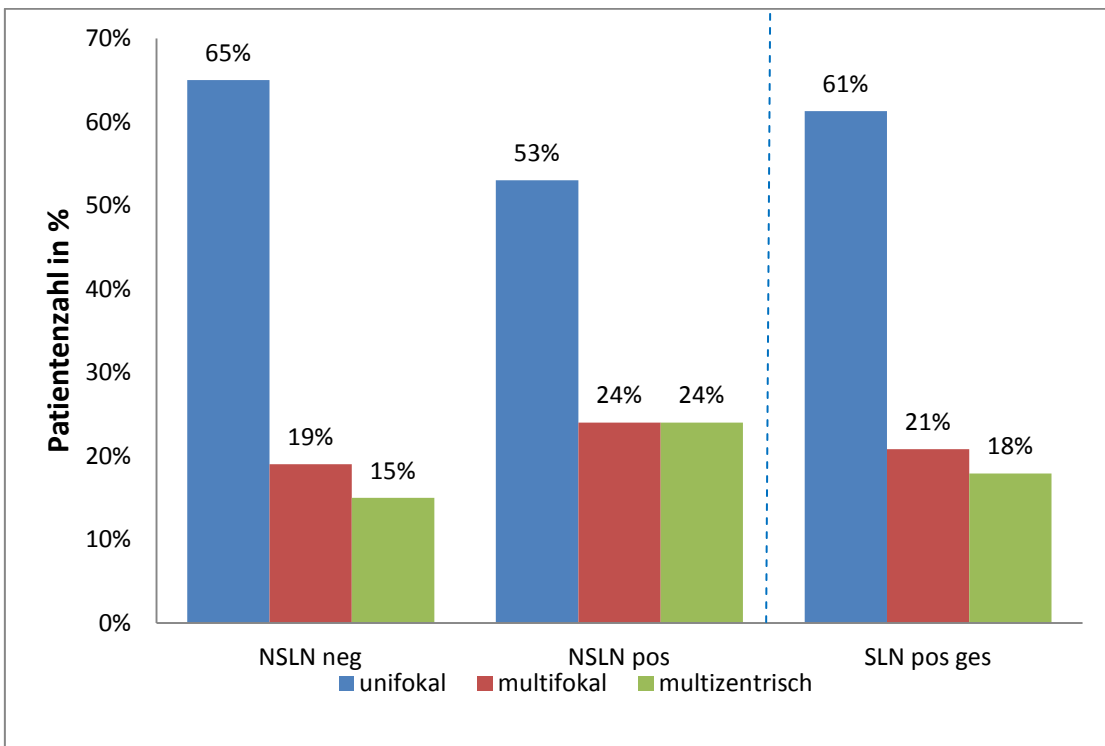
Die mittlere Größe des Primärtumors fiel sowohl im Etablierungs- als auch im Validierungskollektiv bei Patientinnen mit Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen signifikant größer aus, als bei Patientinnen ohne weitere Metastasen (2.7cm vs. 1.9cm bzw. 3cm\* vs. 2.5cm\*, p-Wert <0.001 bzw. p-Wert\* =0.124\*)

### **Multizentrität**

Die meisten Tumore (63% im Etablierungs- bzw. 61%\* im Validierungskollektiv) waren unifokal (Abbildungen 10 und 11). Die zweithäufigsten Tumore waren multifokal (24% im Etablierungskollektiv und 21% im Validierungskollektiv). Am seltensten kamen die multizentrischen Tumore vor mit 13% im Etablierungskollektiv und 18% im Validierungskollektiv. In der Patientengruppe mit Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen lagen signifikant häufiger multizentrische Tumore vor als in der Gruppe ohne weitere Metastasen (19% vs. 8%, bzw. 24%\* vs. 15%\*, p-Wert < 0.001, bzw. p-Wert\* = 0.001).



**Abb. 10:** Multizentrität im Etablierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

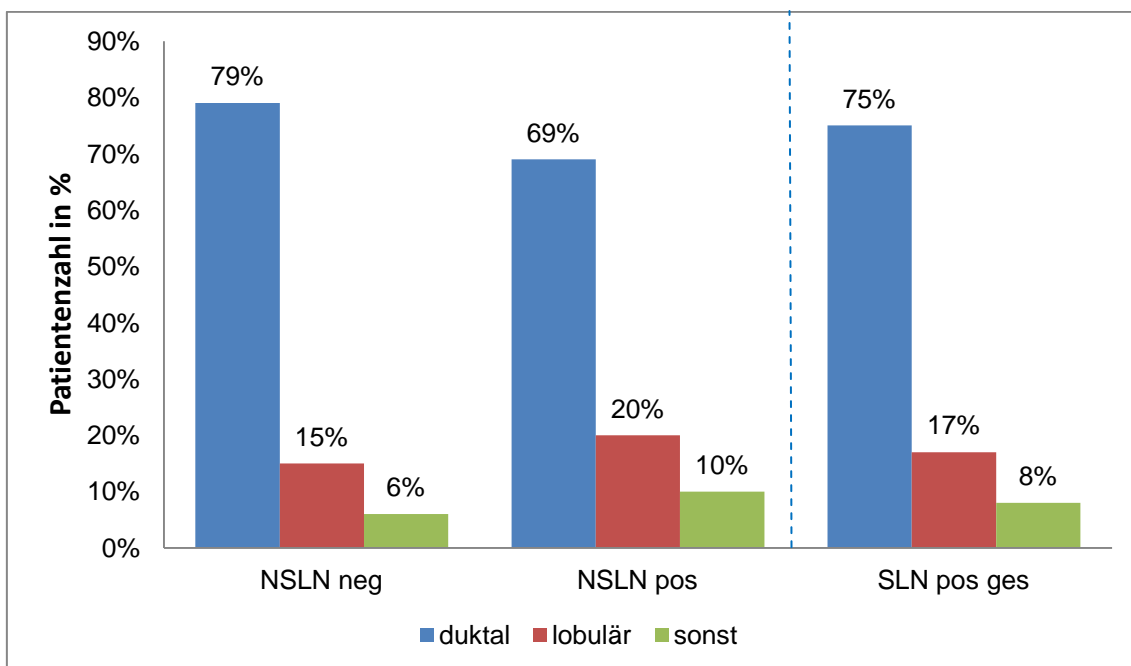




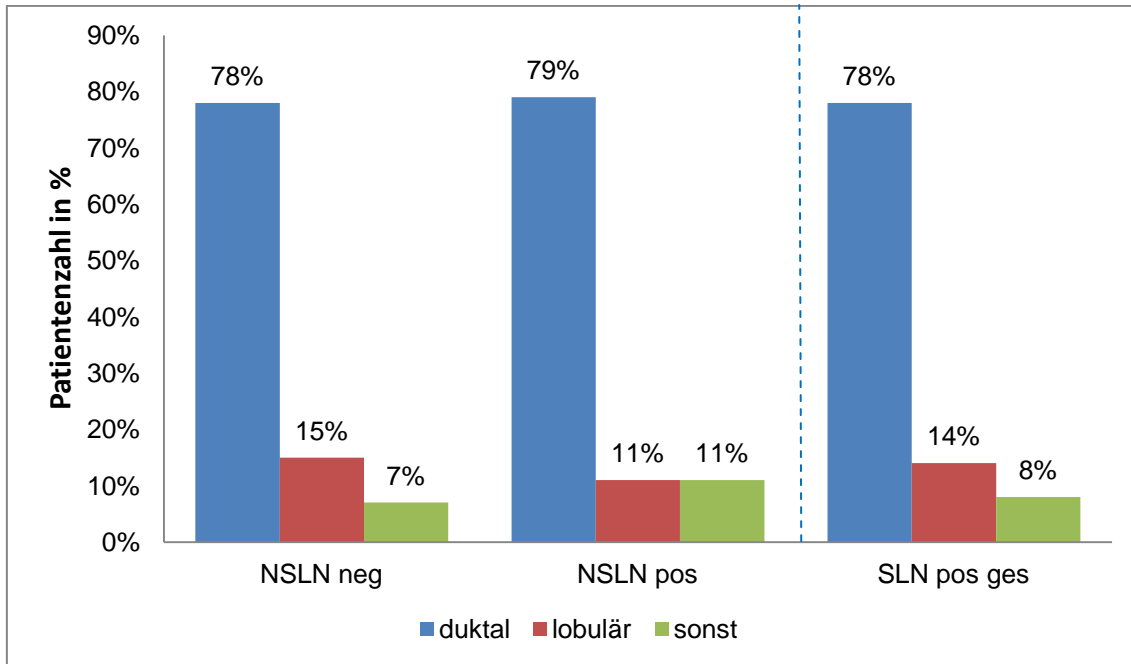
**Abb. 11:** Multizentrität im Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

### Histologischer Tumortyp

Im Etablierungskollektiv hatten Patientinnen mit positiven Non-Sentinel-Lymphknoten vergleichsweise häufiger ein invasiv lobuläres Karzinom, oder sonstige und gemischte Tumore, als die Patientinnen ohne Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen. Im Validierungskollektiv dagegen konnte die Tendenz nicht beobachtet werden. In unserem Patientenkollektiv hatte das Merkmal keinen signifikanten Einfluss auf die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen (p-Wert = 0.241 bzw. p-Wert\* = 0.404\*).



**Abb. 12:** Verteilung histologischer Tumortypen im Etablierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, sonst: sonstige und gemischte Tumore.

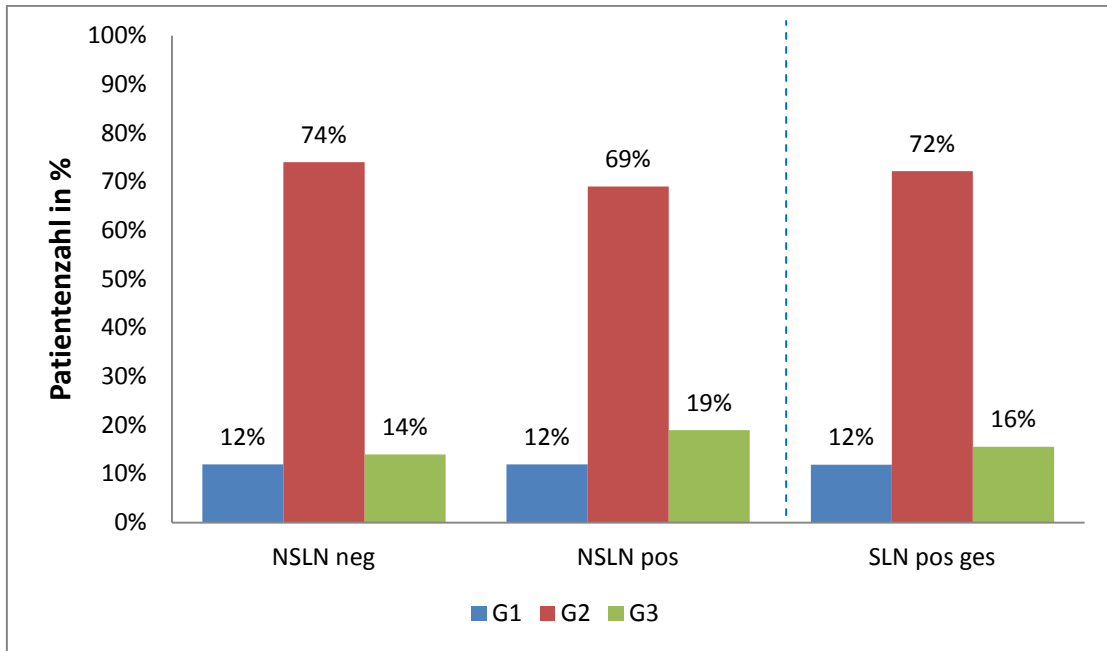


**Abb. 13:** Verteilung histologischer Tumortypen im Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, sonst: sonstige und gemischte Tumore.

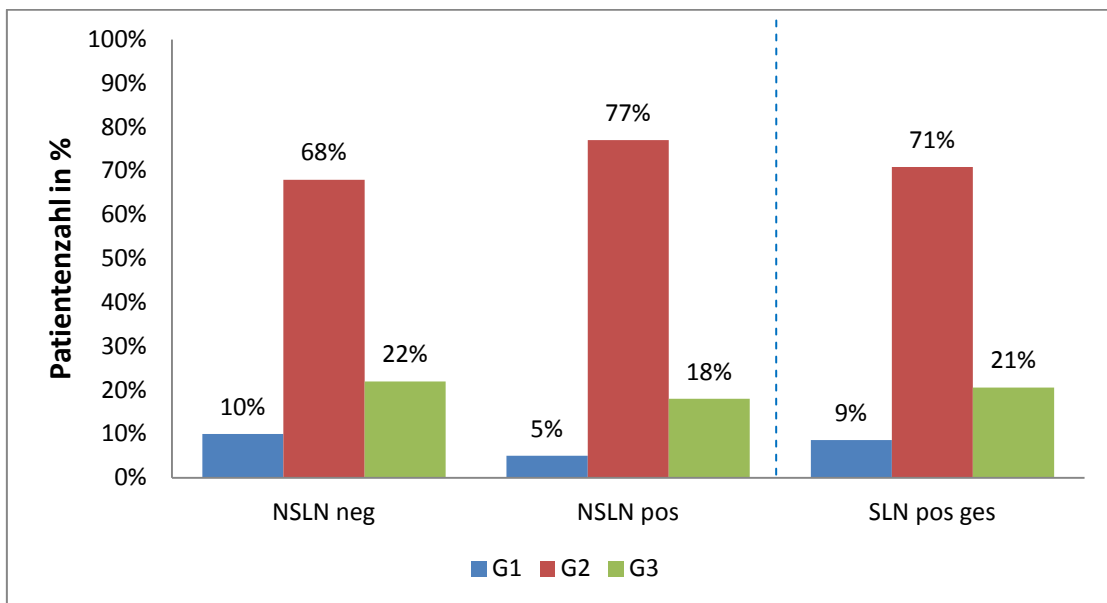
### Grading (Differenzierungsgrad)

Die meisten Tumoren im Etablierungs- und Validierungskollektiv waren G2-Tumoren.

Bei Patientinnen mit Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen lagen im Etablierungskollektiv häufiger G3- (19% vs. 14%), und seltener G2-Tumoren (69% vs. 74%) vor, als im Kollektiv ohne weitere Metastasen. Im Validierungskollektiv zeigte sich jedoch dem entgegengerichtete Tendenz, hier hatten die Patientinnen mit Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen häufiger G2- (77%\* vs. 68%\*) und seltener G3-Tumoren (18%\* vs. 22%\*). Mit einem p-Wert von 0.483 bzw. 0.418\* ist auch dieser Merkmal in unserem Patientenkollektiv nicht statistisch signifikant.



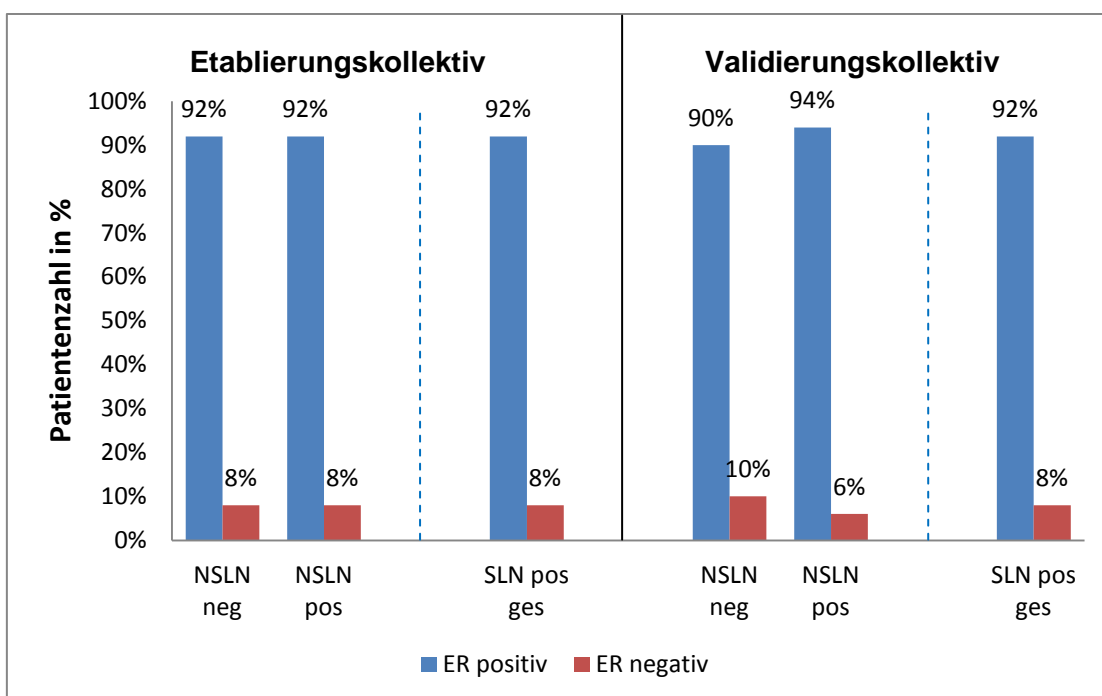
**Abb. 14:** Verteilung der Differenzierungsgrade im Etablierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.



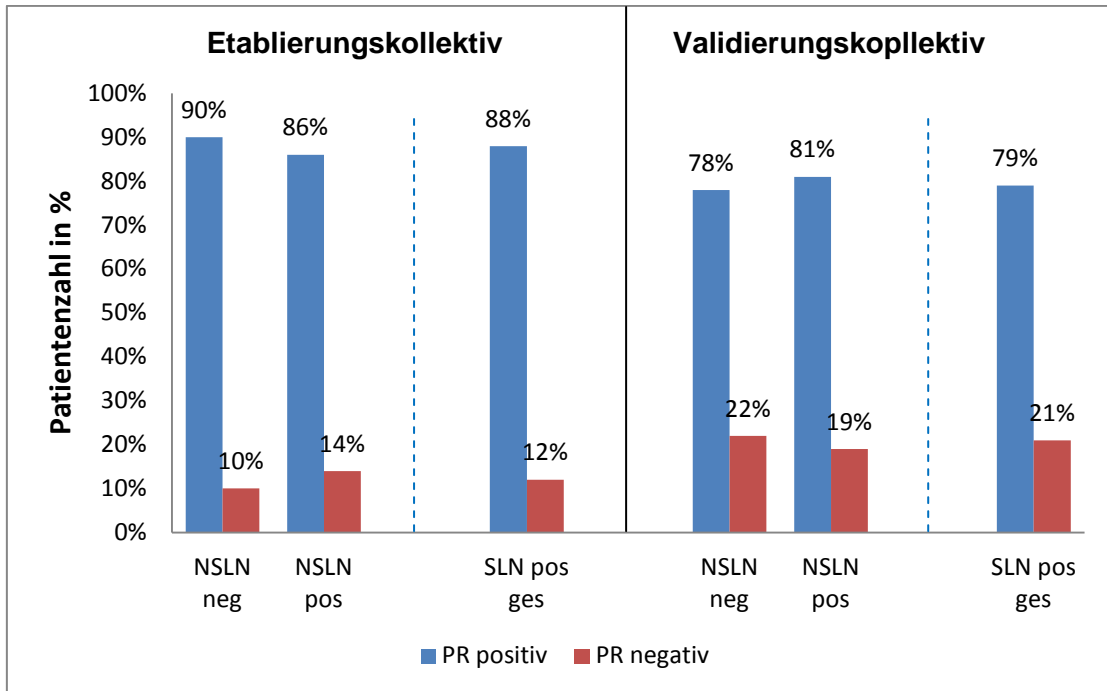
**Abb. 15:** Verteilung der Differenzierungsgrade im Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

## Hormonrezeptor- und Her2-Status

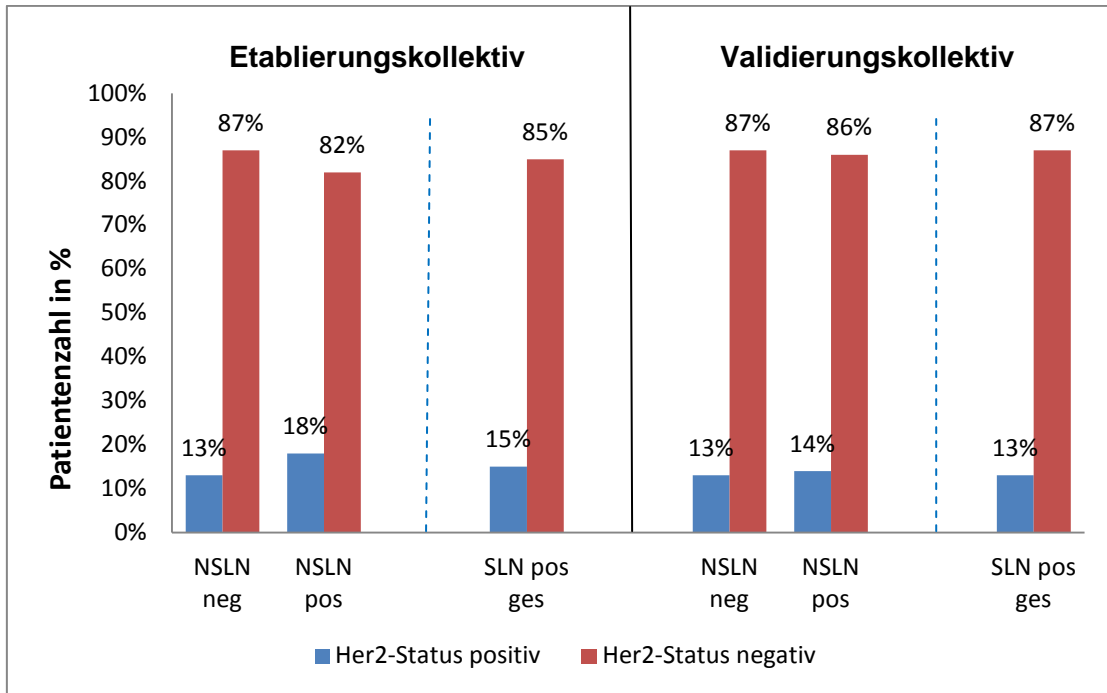
Bezüglich der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen zeigten sowohl der Östrogenrezeptorstatus (p-Wert = 1.000 bzw. p-Wert\* = 0.552\*), als auch Progesteronrezeptorstatus (p-Wert = 0.457 bzw. p-Wert\* = 0.844\*) in unserem Patientenkollektiv keine statistische Signifikanz. Eine Überexpression von Her2-Rezeptor scheint mit Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen assoziiert zu sein (Abb. 18). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich der Einfluss jedoch nicht als statistisch signifikant (p-Wert = 0.316 bzw. p-Wert\* = 0.814\*).



**Abb. 16:** Östrogenrezeptor-Status im Etablierungs- und Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen. ER: Östrogenrezeptor-Status.



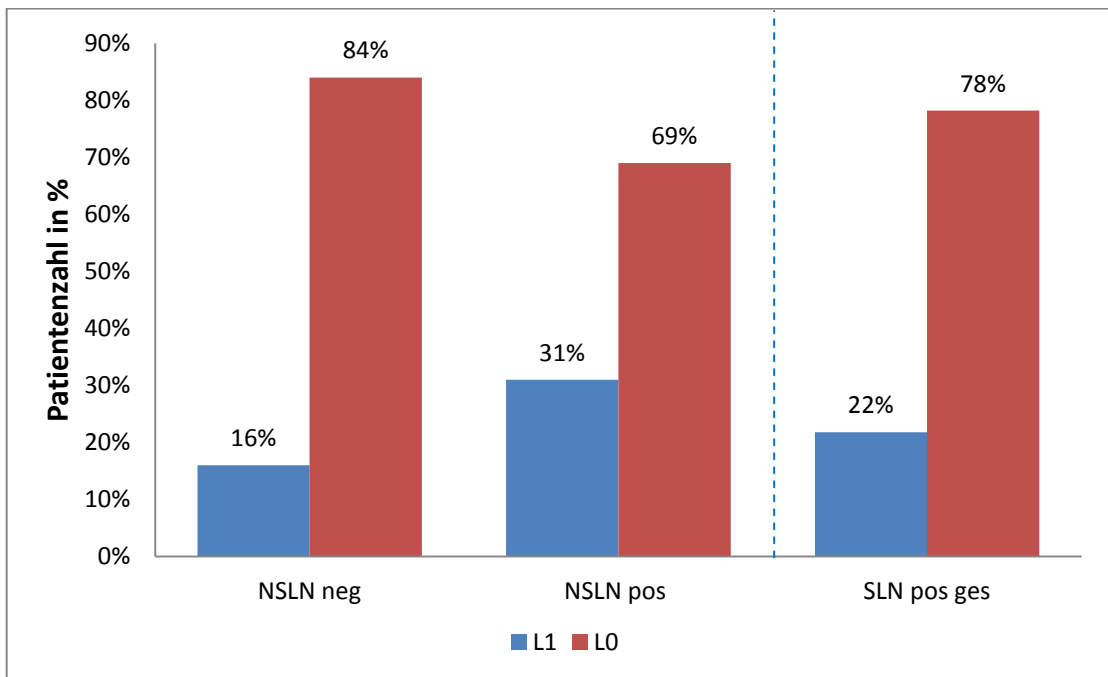
**Abb. 17:** Progesteronrezeptor- Status im Etablierungs- und Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen. PR: Progesteronrezeptor-Status.



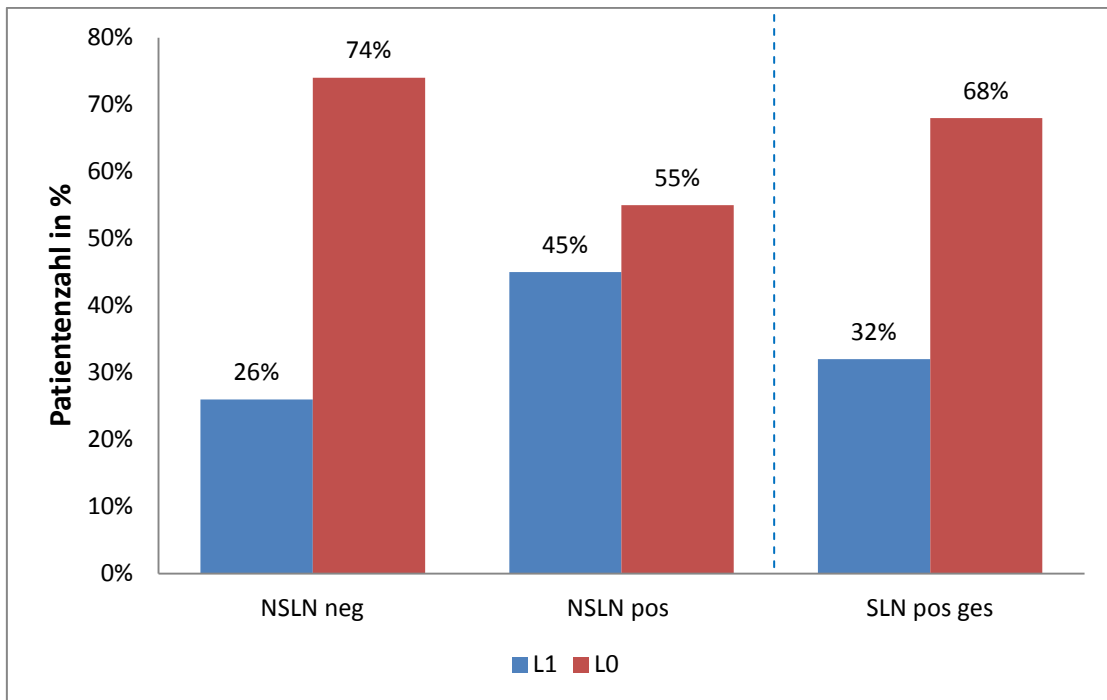
**Abb. 18:** Her2-Status im Etablierungs- und Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.

## Lymphangiosis carcinomatosa

In der Patientengruppe mit positiven Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen lag die Lymphangiosis carcinomatosa signifikant häufiger vor als bei Patientinnen mit tumorfreien Non-Sentinel-Lymphknoten (16% vs. 31% bzw. 26%\* vs. 45%\*, p-Wert = 0.003 bzw. p-Wert\* = 0.007\*)



**Abb. 19:** Verteilung der Lymphangiosis carcinomatosa im Etablierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.



**Abb. 20:** Verteilung der Lymphangiosis carcinomatosa im Validierungskollektiv. NSLN neg.: Non-Sentinel-Lymphknoten-negative Patientinnen, SLN pos. ges.: alle Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen, NSLN pos.: Non-Sentinel-Lymphknoten-positive Patientinnen.



### 3.3 Erstellung Tübinger Regressionsmodelle

Wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, wird die Non-Sentinel-Lymphknoten-Positivität von folgenden Faktoren beeinflusst:

- Tumorgröße in cm ( $p < 0.001$ ) bzw. Tumorgrößeneinteilung nach TNM ( $p < 0.001$ )\*<sup>2</sup>
- Anteil tumorbefallener SLN (Anzahl tumorbefallener SLN / SLN entnommen)\* ( $p = 0.004$ )
- Mikro- vs. Makrometastase ( $p = 0.001$ ) bzw. Lymphknotenmetastasengröße in cm ( $p = 0.004$ )\*
- Lymphangiosis carcinomatosa ( $p = 0.004$ )
- Multizentrität ( $p = 0.015$ )
- Kapseldurchbruch ( $p = 0.003$ )

Folgende Kriterien sind im klinischen Alltag lang etablierte Tumormerkmale, aus diesem Grund wurden sie in die Analyse aufgenommen:

- Histologischer Tumortyp
- Grading
- ER-Status
- PR-Status
- Her2-Status

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden anhand des Etablierungskollektivs (295 SLN-positive Patientinnen) drei Modellvarianten des Regressionsmodells erarbeitet. Die erste Variante enthält alle 11 der oben angeführten Variablen. Die zweite Variante beinhaltet 6 folgende Variablen: Tumorgröße in cm, Anteil tumorbefallener SLN, Mikro- vs. Makrometastase, Lymphangiosis carcinomatosa, Multizentrität und Kapseldurchbruch. Die dritte Variante beinhaltet nur die zwei Variablen: Tumorgröße in cm und Anteil tumorbefallener SLN. In der Tabelle 3 ist die Auflistung der Variablen, welche in den Modellen enthalten sind zusammengefasst. Die Entscheidungsfindung, welche Variablen

---

<sup>2</sup> \* Da die einzelnen Einflussvariablen der Regressionsfunktion nicht voneinander abhängig sein dürfen, wird nur eine Variable genommen

in die Regressionsmodelle aufgenommen werden, basierte auf der Auswahl durch Likelihood Ratio Tests.

**Tabelle 3:** Übersicht über die Variablen Tübinger Regressionsmodelle. Tü 11: Regressionsmodell mit 11 Variablen, Tü 6: Regressionsmodell mit 6 Variablen, Tü 2: Regressionsmodell mit 2 Variablen.

<b>Verwendete Variable</b>	<b>Tü 11</b>	<b>Tü 6</b>	<b>Tü 2</b>
Tumorgröße in cm	x	x	x
Anteil tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten	x	x	x
Mikro- vs. Makrometastase	x	x	
Histologischer Tumortyp (IDC, ILC, sonstige und gemischte Tumore)	x		
Grading	x		
ER-Status	x		
PR-Status	x		
Her2-Status	x		
Lymphangiosis carcinomatosa	x	x	
Multizentrität (unifokal, multifokal, multizentrisch)	x	x	
Kapseldurchbruch	x	x	

Die multivariate Datenanalyse bestätigte, dass die Merkmale Tumorgröße in cm (OR 1.55), Anteil tumorbefallener SLN (OR 4.63), Mikro- vs. Makrometastase (OR 0.41), Lymphangiosis carcinomatosa (OR 2.56) und Kapseldurchbruch (OR 2.23) signifikant mit Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen einhergehen (s. Tabelle 4).

Das Merkmal Multizentrität hat drei Ausprägungen: unifokal, multifokal und multizentrisch. Der Vergleich multizentrisch vs. unifokal (OR 3.21) weist einen p-Wert von unter 0.05 und ist somit signifikant; p-Wert des Vergleichs multifokal vs. unifokal (OR 1.53) liegt jedoch über 0.05.

Die Merkmale histologischer Tumortyp (OR des Vergleichs ILC vs. IDC 1.30; OR des Vergleichs sonstige und gemischte Tumore vs. IDC 1.10), Grading (OR

des Vergleichs G2 vs. G1 0.454; OR des Vergleichs G3 vs. G2 0.55), ER-Status (OR 1.52), PR-Status (OR 1.01) und Her2-Status (OR 1.75) weisen keinen statistischen Zusammenhang mit den Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen auf.

**Tabelle 4:** Odds Ratio der Variablen Tübinger Regressionsmodelle.

	Odds Ratio 11 Variablen	p-Wert 11 Variablen	Odds Ratio 6 Variablen	p-Wert 6 Variablen	Odds Ratio 2 Variablen	p-Wert 2 Variablen
Tumorgröße in cm	1.55	<0.001	1.50	<0.001	1.58	< 0.001
Anteil tumorbefallener SLN	4.63	0.002	4.40	0.002	4.07	0.001
Mikro- vs. Makrometastase	0.41	0.018	0.45	0.024		
ILC vs. IDC	1.30	0.546				
sonstige und gemischte Tumore vs. IDC	1.11	0.841				
G2 vs.G1	0.45	0.075				
G3 vs. G2	0.55	0.293				
ER-Status	1.52	0.510				
PR-Status	1.01	0.978				
Her2-Status	1.75	0.162				
Lymphangiosis carcinomatosa	2.56	0.006	2.35	0.008		
multifokal vs. unifokal	1.53	0.206	1.43	0.270		
multizentrisch vs. unifokal	3.21	0.010	2.74	0.018		
Kapseldurchbruch	2.23	0.037	1.93	0.073		

Var.: Variable; SLN: Sentinel-Lymphknoten; ILC: Invasiv lobuläres Karzinom; IDC: Invasiv duktales Karzinom; ER: Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor.

### 3.4 Anwendung Tübinger Regressionsmodelle

Mit den Logit-Koeffizienten intercept und estimate ( $b_T - b_K$ ) kann die Formel des Tübinger Regressionsmodells aufgestellt werden (Formel 4).

$p_i$

$$= \frac{1}{1 + e^{-(-2.614 + b_T * T + b_S * S + b_{MG} * MG + b_H * H + b_G * G + b_{ER} * ER + b_{PR} * PR + b_{Her2} * Her2 + b_L * L + b_M * M + b_K * K)}}$$

**Formel 4:** Regressionsfunktion für das Tübinger Regressionsmodell mit 11 Merkmalen. Erläuterungen s.u. Tabelle 5

**Tabelle 5:** Verwendete Abkürzungen und estimate der Formel 4

$b_T$ T	0.435 Tumorgröße in cm
$b_S$ S	1.532 Anteil positiver SLN
$b_{MG} * MG$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Makrometastasen vorliegen} \\ -0.882 & \text{falls Mikrometastasen vorliegen} \end{cases}$
$b_H * H$	$\begin{cases} 0 & \text{falls invasiv duktales Karzinom vorliegt} \\ 0.258 & \text{falls invasiv lobuläres Karzinom vorliegt} \\ 0.103 & \text{falls sonstige oder gemischte Tumoren vorliegen} \end{cases}$
$b_G * G$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Grading = G1} \\ -0.790 & \text{falls Grading = G2} \\ -0.600 & \text{falls Grading = G3} \end{cases}$
$b_{ER} * ER$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Östrogenrezeptor-Status negativ} \\ 0.417 & \text{falls Östrogenrezeptor-Status positiv} \end{cases}$
$b_{PR} * PR$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Progesteronrezeptor-Status negativ} \\ 0.014 & \text{falls Progesteronrezeptor-Status positiv} \end{cases}$
$b_{Her2} * Her2$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Her2-Status-Status negativ} \\ 0.557 & \text{falls Her2-Status-Status positiv} \end{cases}$
$b_L * L$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Lymphangiosis carcinomatosa nicht vorliegt} \\ 0.941 & \text{falls Lymphangiosis carcinomatosa vorliegt} \end{cases}$

$b_M * M$	$\begin{cases} 0 & \text{falls ein unifokaler Tumor vorliegt} \\ 0.422 & \text{falls ein multifokaler Tumor vorliegt} \\ 1.167 & \text{falls ein multizentrischer Tumor vorliegt} \end{cases}$
$b_K * K$	$\begin{cases} 0 & \text{falls kein Kapseldurchbruch vorliegt} \\ 0.801 & \text{falls ein Kapseldurchbruch vorliegt} \end{cases}$

Die Methode wird mit einem Beispiel veranschaulicht:

Anamnese: Bei einer Patientin wurden drei Sentinel-Lymphknoten entfernt. Zwei davon sind tumorbefallen. Es liegen Makrometastasen vor, welche die Kapsel bereits überschritten haben. Eine Lymphangiosis liegt nicht vor. Der Tumor ist sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptor positiv und Her2 negativ. Es ist ein multizentrisches invasives duktales G2 Karzinom von 2.5 cm Größe.

Die Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen bei befallenem Sentinel Lymphknoten wird folgenderweise berechnet:

$$pi = \frac{1}{1 + e^{-(-2.614 + 2.5 * 0.435 + \frac{2}{3} * 1.532 + 0 + 0 - 0.790 + 0.417 + 0.014 + 0 + 0 + 1.167 + 0.801)}}$$

= 0.75

**Formel 5:** Beispielrechnung der Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen

Das bedeutet, dass bei dieser exemplarischen Patientin die Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen 75% beträgt.

Nachstehend ist die Formel des Regressionsmodells mit sechs Merkmalen dargestellt (Formel 6).

$$pi = \frac{1}{1 + e^{-(-2.572 + b_T * T + b_S * S + b_{MG} * MG + b_L * L + b_M * M + b_K * K)}}$$

**Formel 6:** Modell der logistischen Regression für das Tübinger Regressionsmodells mit 6 Merkmalen

**Tabelle 6:** verwendete Abkürzungen und estimate der Formel 6

$b_T$	0.407
T	Tumorgröße in cm
$b_S$	1.480
S	Anteil positiver SLN
$b_{MG} \cdot MG$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Makrometastasen vorliegen} \\ -0.808 & \text{falls Mikrometastasen vorliegen} \end{cases}$
$b_L \cdot L$	$\begin{cases} 0 & \text{falls Lymphangiosis carcinomatosa nicht vorliegt} \\ 0.856 & \text{falls Lymphangiosis carcinomatosa vorliegt} \end{cases}$
$b_M \cdot M$	$\begin{cases} 0 & \text{falls ein unifokaler Tumor vorliegt} \\ 0.359 & \text{falls ein multifokaler Tumor vorliegt} \\ 1.010 & \text{falls ein multizentrischer Tumor vorliegt} \end{cases}$
$b_K \cdot K$	$\begin{cases} 0 & \text{falls kein Kapseldurchbruch vorliegt} \\ 0.656 & \text{falls ein Kapseldurchbruch vorliegt} \end{cases}$

Anschließend stellt die folgende Formel das Regressionsmodell mit 2 Merkmalen dar (Formel 7).

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-(-2.271 + b_T \cdot T + b_S \cdot S)}}$$

**Formel 7:** Modell der logistischen Regression für das Tübinger Regressionsmodell mit 2 Merkmalen

**Tabelle 7:** verwendete Abkürzungen und estimate der Formel 7

$b_T$	0.454
T	Tumorgröße in cm
$b_S$	1.403
S	Anteil positiver SLN

### 3.5 Validierung und Vergleich Tübinger Regressionsmodelle mit anderen Prädiktionsmodellen

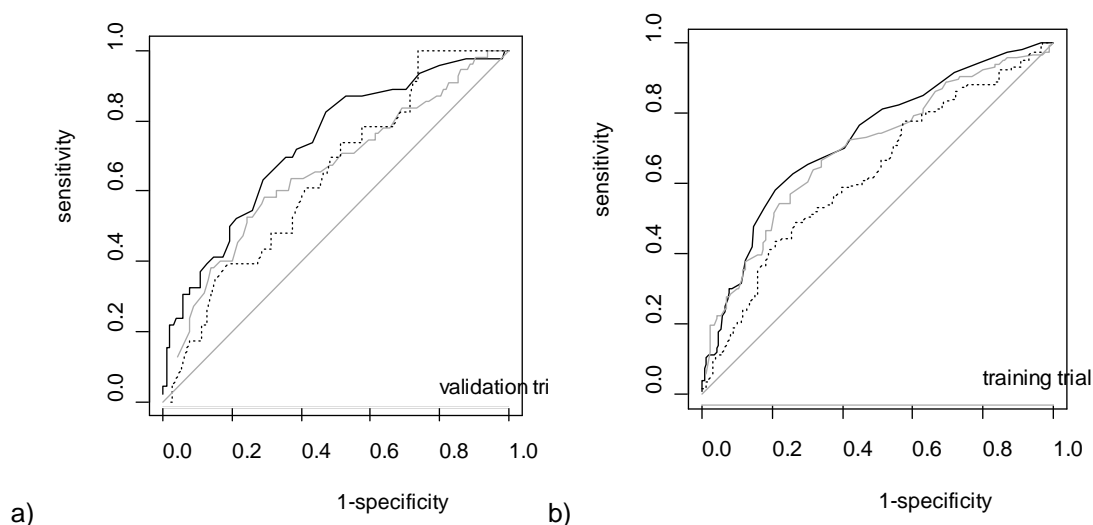
Für den Vergleich Tübinger Regressionsmodelle mit den bereits publizierten Prädiktionsmodellen wurden zunächst zusammenfassend in der Tabelle 8 die Merkmale dargestellt, welche in den Modellen enthalten sind.

**Tabelle 8:** Überblick über die verwendeten Variablen

Verwendete Variablen	Tübinger Modell mit 6 Variablen	Tübinger Modell mit 2 Variablen	Tübinger Modell mit 11 Variablen	MSKCC Nomogramm	Stanford Nomogramm	Cambridge Modell
Tumorgröße in cm	x	x	x	x	x	
Anteil tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten	x	x	x	x <sup>3</sup>		x
Lymphknotenmetastasengröße bzw. Mikro- vs. Makrometastase	x		x		x	x
Histologischer Tumortyp			x	x		
Grading			x	x		x
ER-Status			x	x		
PR-Status			x			
Her2-Status			x			
Lymphangiosis carcinomatosa	x		x	x	x	
Multizentrität	x		x	x		
Kapseldurchbruch	x		x			
Gefrierschnitte ja/nein				x		
histologische Färbe- und Untersuchungsmethode				x		

<sup>3</sup> Beim Sloan-Kettering Nomogramm wird nicht der Anteil tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten, sondern die Anzahl tumorbefallener und die Anzahl nicht tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten separat angegeben.

Die Tübinger Regressionsmodelle und bereits publizierte Prädiktionsmodelle wurden insbesondere unter dem Gesichtspunkt der bestmöglichen Voraussagekraft miteinander verglichen. Diese Fragestellung kann am besten mit dem Vergleich der ROC-Kurven und deren AUC-Werte beantwortet werden. Beim Betrachten der ROC-Kurven (Abb. 21) der bereits publizierten Modelle zeigt das MSKCC Nomogramm sowohl im Etablierungs- als auch im Validierungskollektiv die höchste Voraussagekraft. Die AUC-Werte der Tabelle 9 verdeutlichen das Ergebnis, der AUC-Wert des MSKCC Nomogramms liegt bei 0.73 [0.68, 0.77] im Etablierungs- und bei 0.73 [0.66, 0.80] im Validierungskollektiv. Die AUC-Werte des Stanford Nomogramms lagen mit 0.70 [0.65, 0.74] im Etablierungs- und 0.66 [0.58, 0.73] im Validierungskollektiv im mittleren Bereich. Das Cambridge Modell wies die niedrigsten AUC-Werte auf, 0.63 [0.57, 0.69] im Etablierungs- und 0.64 [0.52, 0.76] im Validierungskollektiv.



**Abb. 21:** ROC Kurven: a) Etablierungskollektiv b) Validierungskollektiv, schwarz: MSKCC Nomogramm, grau: Stanford Nomogramm und gepunktet: Cambridge Modell.

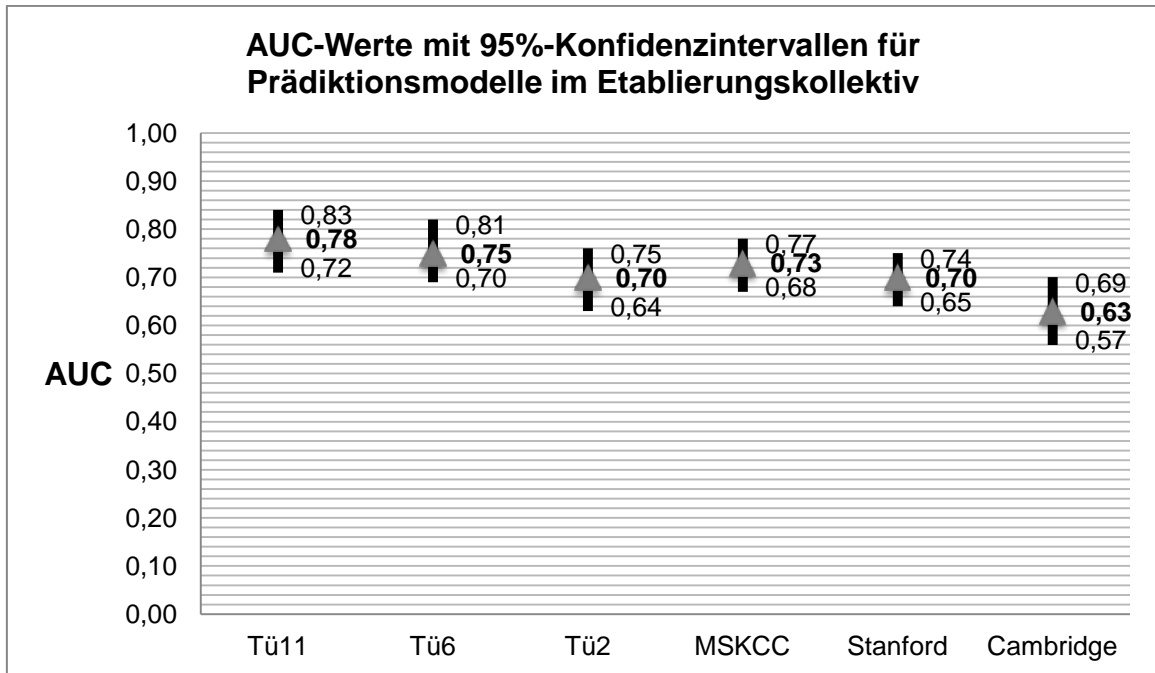
Im Vergleich der bereits publizierten Modelle mit Tübinger Regressionsmodellen kann man beobachten, dass das Modell mit 11 Merkmalen im Etablierungskollektiv, den höchsten AUC-Wert von 0,78 [0.72 – 0.83] aufweist. Dem Modell folgen das Tübinger Regressionsmodell mit 6 Merkmalen mit einem AUC-Wert von 0.75 [0.70 - 0.81] und MSKCC



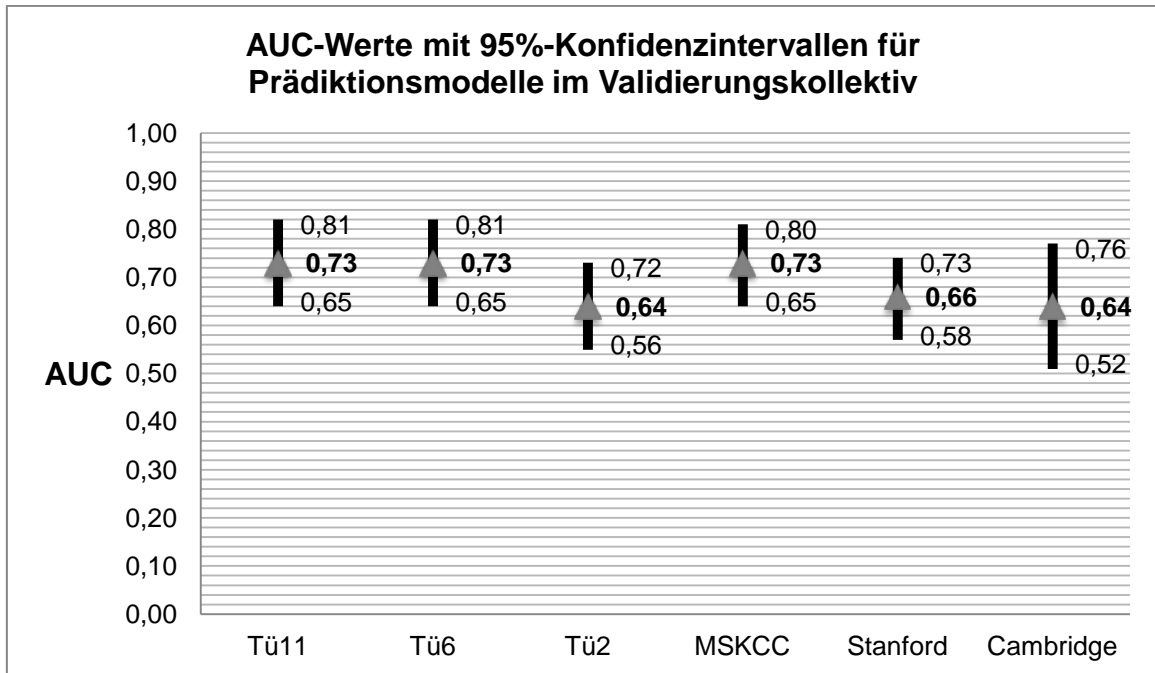
Nomogramm mit einem AUC-Wert von 0.73 [0.68 - 0.77]. Im Validierungskollektiv konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Tübinger Regressionsmodellen mit 11 und 6 Merkmalen, sowie dem MSKCC Nomogramm beobachtet werden.

**Tabelle 9:** AUC Werte aller untersuchten Prädiktionsmodelle im Vergleich

Prädiktionsmodell	AUC	
	Etablierungskollektiv	Validierungskollektiv
Modell mit 11 Merkmalen	0.78 [0.72 - 0.83]	0.73 [0.65 - 0.81]
Modell mit 6 Merkmalen	0.75 [0.70 - 0.81]	0.73 [0.65 - 0.81]
Modell mit 2 Merkmalen	0.70 [0.64 - 0.75]	0.64 [0.56 - 0.72]
MSKCC Nomogramm	0.73 [0.68 - 0.77]	0.73 [0.66 - 0.80]
Stanford Nomogramm	0.70 [0.65 - 0.74]	0.66 [0.58 - 0.73]
Cambridge Modell	0.63 [0.57 - 0.69]	0.64 [0.52 - 0.76]



**Abb. 22:** AUC-Werte mit 95% Konfidenzintervallen der bereits publizierten und der neu erstellten Prädiktionsmodelle im Etablierungskollektiv im Vergleich. Tü 11: Tübinger Modell mit 11 Merkmalen, Tü 6: Tübinger Modell mit 6 Merkmalen, Tü 2: Tübinger Modell mit 2 Merkmalen



**Abb. 23:** AUC-Werte mit 95% Konfidenzintervallen der bereits publizierten und der neu erstellten Prädiktionsmodelle im Validierungskollektiv im Vergleich. Tü 11: Tübinger Modell mit 11 Merkmalen, Tü 6: Tübinger Modell mit 6 Merkmalen, Tü 2: Tübinger Modell mit 2 Merkmalen

## Diskussion

Der Nodalstatus ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren des primären Mammakarzinoms (1, 61, 62, 121). Laut S3-Leitlinie soll die Nodalstatusbestimmung mit Hilfe der Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfolgen. Bei einem Befall der Sentinel-Lymphknoten folgt meist die Axilladisektion, welche mit einer höheren Morbidität verbunden ist. Es kann zu Sensibilitätsstörungen, Schmerzen, Ödemen und zu Einschränkungen der Beweglichkeit und der Kraft kommen (30, 64, 74, 118).

50-70% der SLN-positiven Patientinnen haben keine weiteren Lymphknotenmetastasen (19, 25, 50, 55, 78, 85, 91, 125). In diesen Fällen ist die Axilladisektion als Übertherapie mit erhöhter Morbidität der Patientinnen zu bewerten.

Einige Studien haben gezeigt, dass im Falle eines T1/T2 Tumors und eines Befalls von höchstens zwei Sentinel-Lymphknoten bei einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Tangentialbestrahlung auf eine Axilladisektion verzichtet werden **kann** (35, 36, 37, 63). Die S-3 Leitlinie kritisiert jedoch, dass diese Patientinnen-Gruppe nicht ausreichend definiert ist. Zur Entscheidungsfindung können weitere Kriterien herangezogen werden, wobei die Leitlinie auf Verwendung von Nomogrammen hinweist.

In der Literatur sind Prädiktionsmodelle beschrieben, welche die Wahrscheinlichkeit des Befalls weiterer Lymphknoten bei positiven Sentinel-Lymphknoten berechnen (11, 20, 25, 55, 70, 71, 78, 80, 91, 125). Am häufigsten validiert sind MSKCC Nomogramm (125), Stanford Nomogramm (55) und Cambridge Modell (91). Wir haben anhand eines Patientenkollektivs drei für die deutsche Population gültige Regressionsmodelle erstellt, mit Hilfe derer man bei einem Befall der Sentinel-Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit für den Befall weiterer Lymphknoten vorhersagen kann.

Des Weiteren haben wir vergleichend analysiert, welches der neu entwickelten und der bereits publizierten Prädiktionsmodelle die beste Voraussagekraft besitzt, um das geeignetste Modell zu bestimmen. Dabei wurden folgende

Modelle miteinander verglichen: die drei neu entwickelten Tübinger Regressionsmodelle mit elf, sechs und mit zwei Variablen, MSKCC Nomogramm (125), Stanford Nomogramm (55) und Cambridge Modell (91).

### **Einflussfaktoren auf die Metastasierung in die Non-Sentinel-Lymphknoten**

In zahlreichen Studien wurden Faktoren untersucht, welche die Metastasierung in die Non-Sentinel-Lymphknoten beeinflussen. In der Literatur werden diese in zwei Kategorien unterteilt, Charakteristika des Primärtumors und Charakteristika der Sentinel-Lymphknotenmetastase.

Das am häufigsten verwendete Merkmal des Primärtumors ist die Tumorgröße. Mit steigender Tumorgröße scheint die Aggressivität des Tumors und damit dessen Metastasierungsfreudigkeit zu steigen. Dieses Tumorverhalten wird durch zahlreiche Publikationen bestätigt (6, 18, 25, 27, 46, 55, 78, 80, 104, 125). Das Merkmal Tumorgröße wurde sowohl in das MSKCC (125) als auch in das Stanford Nomogramm (55) aufgenommen. Auch unsere Studie konnte bestätigen, dass die Tumorgröße mit einem p-Wert von  $< 0.001$  statistisch signifikant mit den Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen einhergeht.

Die Lymphangiosis carcinomatosa zählt ebenfalls zu den wichtigen Einflussfaktoren. Erlangt der Tumor die Fähigkeit Lymphgefäße zu infiltrieren, steigt die Wahrscheinlichkeit für die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen signifikant. Auch dieses wichtige Merkmal wurde in das MSKCC (125) und das Stanford Nomogramm (55) aufgenommen und zeigte auch in unserer Studie einen signifikanten Einfluss auf die die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen. In der Literatur sind mehrere Arbeiten beschrieben, welche den Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa auf die lymphogene Ausbreitung zeigen (21, 27, 46, 55, 70, 76, 78, 80, 104, 125). Überraschend ist, dass auch dieses wichtige Tumormerkmal im Cambridge Modell (91) nicht berücksichtigt wird.

Beim Betrachten der Einflussfaktoren, welche zu den Merkmalen der Sentinel-Lymphknotenmetastasen gehören, kann man feststellen, dass hierbei die Tumorlast entscheidend ist. Dabei sind zwei Merkmale von Bedeutung. Entsprechend der oben genannten Tumorgröße des Primärtumors steigt

ebenfalls mit der Größe der Sentinel-Lymphknotenmetastase die Wahrscheinlichkeit für den Befall weiterer Lymphknoten (6, 25, 46, 55, 70, 78, 80, 91), dieser Zusammenhang wird sowohl im Cambridge (91) und Stanford Nomogramm berücksichtigt. In das MSKCC Nomogramm (125) konnte dieses Merkmal nicht einbezogen werden, da die Kriterien für die Bestimmung der Metastasengröße, insbesondere bei mehreren kleineren Zellverbänden zu diesem Zeitpunkt im MSKCC nicht normiert waren. Auch in unserer Studie ist die Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße ein wichtiger Einflussfaktor. Interessanterweise wurde bei der multivariaten Datenanalyse das Merkmal Mikro- vs. Makrometastase (p-Wert = 0.001) und nicht das Merkmal Lymphknotenmetastasengröße in cm (p-Wert = 0.004) aufgenommen, obwohl das erste eine kategorisierende Variable ist, und damit weniger Information trägt. Somit scheint der Zusammenhang zwischen der Lymphknotenmetastasengröße und Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen nicht linear zu sein.

Auch mit dem steigenden Anteil tumorbefallener von allen entnommenen Sentinel-Lymphknoten, erhöht sich die Tumormasse und damit auch die Wahrscheinlichkeit für die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen. Dieses Tumorverhalten bestätigte sich sowohl in unserer als auch in zahlreichen weiteren Studien (6, 18, 25, 70, 78, 80, 91, 125) und wird auch bei MSKCC (125) und Cambridge Modell (91) berücksichtigt. Im Stanford Nomogramm (55) wurde nicht der Anteil tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten untersucht, sondern es wurden die Anzahl entnommener und die Anzahl tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten unterschieden, diese Merkmale wurden aber dort nicht in das Modell aufgenommen. Die Odds Ratio des Merkmals Anteil tumorbefallener SLN weist in unserer Studie mit einem Wert von 4.629 im Modell mit 11 Variablen und 4.066 im Modell mit 2 Variablen den höchsten Absolutwert auf, und scheint somit unter den dichotomen Merkmalen den größten Einfluss auf die Non-Sentinelmetastasierung zu besitzen.

Die Fähigkeit des Tumors, die Lymphknotenkapsel zu durchbrechen, scheint mit der weiteren Lymphknotenmetastasierung zusammenzuhängen (27, 78, 80, 104). Im Cambridge Modell (91) wurde dieses Merkmal dagegen nicht

berücksichtigt. In den Publikationen zu den Stanford (55) und MSKCC Nomogramm (125) wurde das Merkmal Kapseldurchbruch nicht untersucht. In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen.

Die Multizentrität wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Studien, wie auch das MSKCC Nomogramm zeigen, dass dieses Merkmal das Vorliegen der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen signifikant beeinflusst (78, 105, 125). In anderen Studien, wie zum Beispiel im Cambridge Modell, wird das Merkmal Multizentrität jedoch nicht als signifikant bewertet (80, 91). Das Stanford Nomogramm (55) nimmt dieses Merkmal nicht auf. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass ein multifokaler Tumor keine höhere Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen besitzt als ein unifokaler Tumor; der Unterschied zwischen einem multizentrischen Tumor und einem unifokalen Tumor ist jedoch statistisch signifikant. Aus diesem Grund ist die Multizentrität ein weiterer wichtiger Einflussfaktor.

Grading ist zwar ein im klinischen Alltag etablierter Prognosefaktor, die Studienergebnisse sind jedoch sehr uneinheitlich. In einigen Studien, wie auch im Cambridge Modell scheint es mit dem Vorliegen der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen einherzugehen (78, 91), in anderen Studien, wie z. B. dem MSKCC Nomogramm dagegen nicht (80, 104, 125). In der univariaten Analyse des Stanford Nomogramms (55) konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, in der multivariaten Analyse bestätigte sich dieser nicht mehr. Auch in unserer Studie scheint das Grading keinen Einfluss auf die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen zu haben.

Im Stanford Nomogramm (55) waren Östrogen- und Progesteronrezeptor in der univariaten Analyse als signifikant bewertet, wurden jedoch bei der multivariaten Analyse nicht in das Nomogramm aufgenommen. In der Studie von Mittendorf et al. (80) war der Her2-Status in der univariaten Analyse signifikant, wurde aber ähnlich wie die Hormonrezeptoren im Stanford Nomogramm, nicht in das Nomogramm aufgenommen. Sowohl in unserer Studie, als auch in zahlreichen weiteren (55, 78, 80, 91, 104, 125) scheinen die Merkmale ER-,

PR- und Her2-Status bei der Entstehung der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen eher eine untergeordnete Rolle zu spielen.

### **Beurteilung Tübinger Regressionsmodelle**

Mit Hilfe der multivariaten Analyseverfahren wurden drei Tübinger Regressionsmodelle erstellt. Das Modell mit elf Merkmalen enthält alle untersuchten Variablen, Tumorgröße in cm, Anteil positiver SLN, Makro- vs. Mikrometastase, histologischer Tumortyp, Grading, Östrogenrezeptor-Status, Progesteronrezeptor-Status, Her2-Status, Lymphangiosis carcinomatosa, Multizentrität und Kapseldurchbruch. Das zweite Modell enthält nur diejenigen Variablen, welche die Wahrscheinlichkeit für die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen signifikant beeinflussen, Tumorgröße in cm, Anteil positiver SLN, Makro- vs. Mikrometastase, Lymphangiosis carcinomatosa, Multizentrität und Kapseldurchbruch. Durch das Modell mit zwei Variablen wollten wir zeigen, dass sich die Wahrscheinlichkeit für die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen auch mit nur zwei Variablen vorhersagen lässt. Dafür wurden in das Modell zwei sehr starke Einflussfaktoren, Tumorgröße und prozentueller Anteil tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten, aufgenommen.

Die drei Tübinger Regressionsmodelle wurden anhand der ROC-Kurven und deren AUC-Werte miteinander verglichen. Im Etablierungskollektiv besitzt das Modell mit elf Variablen die höchste Voraussagekraft mit einem AUC-Wert von 0.78. Das zweitbeste Modell im Etablierungskollektiv ist das Modell mit sechs Variablen mit einem AUC-Wert von 0.75. Den niedrigsten AUC-Wert hatte das Modell mit zwei Variablen, der im Etablierungskollektiv bei 0.70 und im Validierungskollektiv bei 0.64 lag. Das Modell mit zwei Variablen besitzt, im Vergleich zu den anderen Tübinger Regressionsmodellen, zwar die niedrigste Voraussagekraft, kann jedoch bei Vorliegen von nur zwei Variablen die Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen angeben.

Die Tatsache, dass im Etablierungskollektiv das Modell mit elf Merkmalen den höchsten AUC-Wert aufweist und das Modell mit zwei Merkmalen den niedrigsten, ist nicht überraschend. Die ROC-Kurven bei der internen



Validierung des Etablierungskollektivs wurden an Hand des Kollektivs erstellt, welches der Erstellung der Regressionsmodelle diente. Unter dieser Bedingung steigert die Anzahl der Merkmale die Voraussagekraft des Modells. An das Validierungskollektiv sind die Daten jedoch nicht angepasst. Dies gibt die Möglichkeit den Unterschied zwischen dem Modell mit elf mit sechs und mit zwei Merkmalen zu validieren.

Van Zee et al. beschrieb in ihrer Arbeit eine Steigerung der Aussagekraft des MSKCC Nomogramms durch Aufnahme einer Variablen mit grenzwertiger Signifikanz (125). Der p-Wert der Variable Östrogenrezeptor-Status betrug in der Studie 0.08 und lag somit über dem Signifikanzniveau von 0.05. In der Arbeit wird auf eine Publikation von Gann et al. hingewiesen, welche ein ähnliches Phänomen aufzeigt (33). In unserer Studie konnten wir dieses Phänomen nicht feststellen. Interessanterweise liegen die AUC-Werte des Regressionsmodells mit elf und jenes mit sechs Variablen im Validierungskollektiv mit einem Wert von 0.73 sehr nah beieinander. Somit benötigt das Modell mit sechs Variablen weniger Informationen, liefert jedoch ähnlich gute Voraussagekraft.

### **Vergleich Tübinger Regressionsmodelle mit anderen Prädiktionsmodellen**

Wir haben die neu erstellten Regressionsmodelle mit den bereits publizierten verglichen. In den Modellen wurden teilweise ähnliche Variablen in die Modelle aufgenommen (s. Tab 9). Dies ist ein Zeichen für die Wichtigkeit dieser Merkmale.

Da die Voraussagekraft beim Vergleich das wichtigste Entscheidungskriterium war, wurden die Modelle anhand ihrer AUC-Werte miteinander verglichen. Ein weiteres Kriterium war die klinische Anwendbarkeit.

Den höchsten AUC-Wert von 0.73 weisen folgende drei Prädiktionsmodelle auf: Tübinger Regressionsmodelle mit elf und mit sechs Variablen und das MSKCC Nomogramm (125).

Das Tübinger Regressionsmodell mit elf Variablen ist das umfangreichste. Durch Aufnahme möglichst vieler Variablen sollte eine höhere Aussagekraft erreicht werden. Dieses Modell ist jedoch in seiner Anwendung am aufwendigsten.

Durch die Begrenzung der Variablenzahl im Tübinger Modell mit 6 Variablen, konnte die Anwenderfreundlichkeit verbessert werden. Wie bereits erwähnt, übt diese Reduzierung keinen starken Effekt auf die Reduzierung der Voraussagekraft des Modells aus. Somit kann man dieses Modell besonders hervorheben.

Für die Anwendung des MSKCC Nomogramms müssen 9 Variablen angegeben werden. Somit ist es das zweitumfangreichste in unserer Studie untersuchte Nomogramm. Ein weiterer Nachteil der Anwendung des MSKCC Nomogramms ist der eingeschränkte Wertebereich für die Eingabe der Variablenwerte. Für die Variable Tumorgröße (Pathological Size) kann man nur Werte zwischen 0.1 bis 9.0 cm eingeben. In unserer Studie gab es jedoch drei Patientinnen, die einen größeren Tumor hatten. Die Eingabe der Anzahl positiver Lymphknoten (Number of Positive Sentinel Lymph Nodes) ist auf 7 Lymphknoten limitiert. Durch den eingeschränkten Wertebereich kann die Wahrscheinlichkeit für NSLN-Metastasen nicht für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen vorhergesagt werden. Eine weitere, in der Literatur schon mehrmals erwähnte Einschränkung ist das Fehlen der Mikrometastasen als ein prädiktiver Faktor. Auch in unserer Studie erwies sich dieses Merkmal als ein starker prädiktiver Faktor. Andererseits ist der erstellte online-calculator im klinischen Alltag praktikabel und daher ein großer Vorteil dieses Nomogramms. Darüber hinaus ist das MSKCC Nomogramm das meistvalidierte Nomogramm. Die Studien liefern ähnlich gute Ergebnisse mit AUC-Werten zwischen 0.68 (96) und 0.78 (21, 51). Diese Ergebnisse zeichnen das MSKCC Nomogramm als ein stabiles, gut geeignetes Schätzverfahren für die Wahrscheinlichkeit von Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen aus.

Das Stanford Nomogramm (55) wies in unserer Studie mit einem AUC-Wert von 0.70 [0.65, 0.74] für das Etablierungskollektiv und 0.66 [0.58, 0.73] für das

Validierungskollektiv eine etwas niedrigere Voraussagekraft auf, als die drei besten Prädiktionsmodelle. Bei der studieneigenen Validierung in der Arbeit von Kohrt et al. wurde ein AUC-Wert von 0.83 beschrieben. In weiteren Studien schwankte der AUC-Wert zwischen 0.534 (26) und 0.76 (44). Einer der möglichen Gründe für das deutlich schlechtere Ergebnis in unserem Kollektiv im Vergleich zu der studieneigenen Validierung, ist der Mikrometastasenanteil. Während in der Studie von Kohrt et al. 70% der Patientinnen Mikrometastasen hatten, lag der Anteil in unserer Studie lediglich bei 23%. Sein klarer Vorteil ist jedoch die Praktikabilität: das Stanford Nomogramm verwendet nur drei Variablen und die Berechnung der Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen erfolgt durch einen Onlinerechner.

Zuletzt wurde das Cambridge Modell (91) untersucht. Dieses Prädiktionsmodell wies in unserer Studie die niedrigste Voraussagekraft auf, mit einem AUC-Wert von 0.63 [0.57, 0.69] für das Etablierungskollektiv und 0,64 [0.52, 0.76] für das Validierungskollektiv. In der Literatur sind AUC-Werte zwischen 0.67 (44) und 0.74 beschrieben (72). Somit hatte das Cambridge Modell in unserer Studie, im Vergleich zu den bisher publizierten Ergebnissen, den niedrigsten AUC-Wert. Die Anwendung der Formel ist durch die Einschränkung auf drei Variablen relativ einfach. Insgesamt betrachtet lässt sich jedoch sagen, dass das Cambridge Modell im Vergleich zu den anderen in unserer Studie untersuchten Prädiktionsmodellen für die Vorhersage der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen am wenigsten geeignet ist.

Bei der Verwendung der Prädiktionsmodelle ist ein wichtiger Punkt, welcher auch von Van Zee et al. erwähnt wurde, zu beachten (125). Das Modell berechnet nur die Wahrscheinlichkeit für die Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen, gibt jedoch keine Empfehlung darüber ab, ab welcher Wahrscheinlichkeit die Axilladisektion durchgeführt werden soll. Zwar können die Cut-off-Werte (Prozentwerte der Wahrscheinlichkeit, ab welcher das Testergebnis als positiv gewertet wird), bei der Entscheidungsfindung behilflich sein, eine endgültige Entscheidung müssen aber der behandelnde Arzt und die Patientin unter der Berücksichtigung der Gesamtsituation treffen. Dabei sind

das Alter der Patientin, Begleiterkrankungen und die Anwendung adjuvanter systemischer Therapie weitere wichtige Anhaltspunkte.

Bei der Berechnung der Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen können das Tübinger Regressionsmodell mit sechs und mit elf Merkmalen und das MSKCC Nomogramm präferiert werden. Wünschenswert ist die Regressionsmodelle auf ihre klinische Anwendbarkeit und Voraussagekraft in weiteren Validierungsstudien zu prüfen.

## Zusammenfassung

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist ein etabliertes Verfahren zur Nodalstatusbestimmung bei Mammakarzinom. Sind die Sentinel-Lymphknoten tumorfrei, kann auf die Axilladisektion verzichtet werden. Dieses Verfahren führte zu einer signifikanten Reduktion der Morbidität und der Verbesserung der Lebensqualität. Es stellt sich jedoch die Frage nach dem optimalen Vorgehen im Fall von positiven Sentinel-Lymphknoten. Die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie besagen, dass im Falle von positiven Sentinel-Lymphknoten eine Axilladisektion angezeigt ist. Da nur 30 – 50 % der SLN-positiven Patientinnen Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen aufweisen werden bis zu 70% der Patientinnen mit positiven SLN übertherapiert und müssen ggf. erhebliche daraus resultierende Komplikationen tragen, wie Sensibilitätsstörungen, Schmerzen, Lymphödem und Einschränkungen der Beweglichkeit und der Kraft. Nach Stand der aktuellen S3-Leitlinie kann bei Patientinnen mit T1/T2 Tumor und einem Befall von höchstens zwei Sentinel-Lymphknoten bei einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Tangentialbestrahlung auf eine Axilladisektion verzichtet werden. Die Leitlinie kritisiert jedoch, dass die Patientengruppe nicht ausreichend definiert ist, und weist auf die Verwendung von Nomogrammen hin. In der Literatur sind Prädiktionsmodelle beschrieben, welche die Wahrscheinlichkeit der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen voraussagen. Für die deutsche Population ist jedoch bisher kein Modell erstellt worden.

Es wurden retrospektiv Daten von 3005 Patientinnen erfasst, welche in den Jahren 2005 - 2011 an Universitätsfrauenklinik Tübingen bei invasivem Mammakarzinom eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erhielten. Daten von 1750 Patientinnen, welche in den Jahren 2005-2009 operiert wurden, ergaben das Etablierungskollektiv, das der Erstellung der Regressionsmodelle diente, Daten von weiteren 1255 Patientinnen, welche in den Jahren 2010 und 2011 operiert wurden, ergaben das Validierungskollektiv, anhand dessen die externe Validierung durchgeführt wurde. Von insgesamt 2146 eingeschlossenen Patientinnen (1258 im Etablierungskollektiv und 888 im Validierungskollektiv)

hatten 470 Patientinnen positive Sentinel-Lymphknoten (295 im Etablierungskollektiv und 175 im Validierungskollektiv). Daten der Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen wurden statistisch ausgewertet.

Zur Erstellung des Regressionsmodells wurde mit Hilfe der univariaten Analyse untersucht, welche Merkmale die Non-Sentinel-Lymphknoten-Positivität signifikant beeinflussen. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Folgende Merkmale beeinflussen signifikant die Non-Sentinel-Lymphknoten-Positivität: Tumorgröße, Anzahl positiver Sentinel-Lymphknoten, Anzahl entnommener Sentinel-Lymphknoten, Anteil positiver Sentinel-Lymphknoten, Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße (Mikro- vs. Makrometastase), Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße in cm, Lymphangiosis carcinomatosa, Multizentrität, Kapseldurchbruch. Des Weiteren wurden folgende Merkmale in die multivariate Analyse aufgenommen: histologischer Tumortyp, Differenzierungsgrad (Grading), Östrogenrezeptor-Status, Progesteronrezeptor-Status und Her2-Status.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden drei Formeln zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen bei Sentinel-Lymphknoten-positiven Patientinnen erarbeitet. Als am besten geeignet zeigte sich das Regressionsmodell mit 6 Merkmalen. Das Modell beinhaltet folgende Merkmale: maximale Karzinomgröße, Anteil positiver Sentinel-Lymphknoten, Metastasengrößeneinteilung Makro- versus Mikrometastase, Lymphangiosis carcinomatosa, Multizentrität und Kapseldurchbruch. Das entstandene Modell zeigte beim Etablierungskollektiv ein AUC von 0.75 [0.70, 0.81] und beim Validierungskollektiv 0.73 [0.65, 0.81] auf.

Darüber hinaus wurden folgende drei Prädiktionsmodelle zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen untersucht und miteinander verglichen: MSKCC Nomogramm, Stanford Nomogramm und Cambridge Modell. Anschließend wurden die drei untersuchten Prädiktionsmodelle und das Tübinger Regressionsmodell anhand eines Validierungskollektivs evaluiert.

Der AUC-Wert des Cambridge Modells betrug 0.63 [0.57, 0.69] für das Etablierungskollektiv und 0,64 [0.52, 0.76] für das Validierungskollektiv. Dieses Modell zeigte sich daher als nicht dafür geeignet, die Wahrscheinlichkeit für Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen vorauszusagen. Für das Stanford Nomogramm wurde der AUC-Wert von 0.70 [0.65, 0.74] für das Etablierungskollektiv und 0.66 [0.58, 0.73] für das Validierungskollektiv ausgerechnet. Damit ist es zwar ein geeignetes, jedoch nur das zweitbeste Nomogramm. Das MSKCC Nomogramm lieferte den höchsten AUC-Wert von 0.73 [0.68, 0.77] für das Etablierungskollektiv und 0.73 [0.66, 0.80] für das Validierungskollektiv. Von den drei untersuchten Prädiktionsmodellen zeigte es sich somit als das geeignetste zur Berechnung der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen.

Tübinger Regressionsmodelle mit elf und sechs Variablen stellen ein Instrument dar, welches mit einer guten Wahrscheinlichkeit die Non-Sentinel-Lymphknoten-Positivität voraussagt. Sie sind auf die Daten der deutschen Population bezogen und somit am besten an diese angepasst. Des Weiteren besitzt das MSKCC Nomogramm eine gute Voraussagekraft und ist damit für die Berechnung der Non-Sentinel-Lymphknotenmetastasen ebenfalls geeignet.

## Literaturverzeichnis

1. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2015.
2. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Kalbheim E, Koller M, König K, Kreienberg R, Kühn T, Lebeau A, Nass-Griegoleit I, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz-Wendtland R, Wagner U, Kopp I (2008) update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 135 (3): 339-354.
3. Alex JC, Krag DN (1993) Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surgical Oncology* 2 (3): 137-143.
4. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, Benamor M, Freneaux P, Salmon RJ; Institut Curie Breast Cancer Study Group, Sigal-Zafrani B (2007) Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of nonsentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Annals Surgical Oncology* 14: 2195–201.
5. Backhaus K., Erichson B., Plinke W., Weiber R. (1996) *Multivariate Analysemethoden eine anwendungsorientierte Einführung* 8. Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
6. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S (2005) An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Research and Treatment* 91(2):113-119.
7. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP, Bedrosian I, Fraker DL, Bauer TL, Czerniecki BJ (2002) Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 9(2): 169-176.
8. Bauerfeind I, Kühn T (2003) Die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung beim Mammakarzinom. *JOURNAL ONKOLOGIE Zeitschrift online - Ausgabe 02-03*.
9. Bauerfeind I, Kuehn T (2007) Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles Studienkonzept. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 67(1): 22-27.
10. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M (2001) Multicentre study of detection and falsenegative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *British Journal of Surgery* 88 (12):1644-1648.
11. Biolchini F, Vicentini M, Di Felice E, Giovanardi F, Antonio L, Rossi PG, Annessi V (2015) Axillary nodal metastases in Italian early breast cancer patients with positive sentinel lymph node: can axillary node dissection be avoided by using predictive nomograms? *Tumori* 101(3):298-305.
12. Bi X, Wang Y, Li M, Chen P, Zhou Z, Liu Y, Zhao T, Zhang Z, Wang C, Sun X, Qiu P (2015) Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in



- sentinel lymph node-positive breast-cancer patients. *Onco Targets and Therapy*. 8:487-493.
13. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S (1998) Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *Journal of the American College of Surgeons* 186: 275–283.
  14. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ (2000) Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Annals of Surgery* 232 (1):81-89.
  15. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Lepetross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology (2013) Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial (2013) *JAMA* 310(14):1455-61.
  16. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes IS, Madarnas Y, SenGupta SK, Verma S; Members of the Breast Cancer Disease Site Group (2015) Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Current Oncology* 22(1):S54-66.
  17. Chagpar AB, Martin RC 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, McMasters KM (2004) Validation of Subareolar and Periareolar Injection Techniques for Breast Sentinel Lymph Node Biopsy. *Archives of Surgery* 139:614-620.
  18. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, McMasters KM (2006) Prediction of sentinel lymph node-only disease in women with invasive breast cancer. *The American Journal of Surgery* 192(6):882-887.
  19. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE (1999) Do All Patients With Sentinel Node Metastasis From Breast Carcinoma Need Complete Axillary Node Dissection? *Annals of Surgery* 229(4): 536–541.
  20. Chue KM, Yong WS, Thike AA, Ahmed SS, Li HH, Wong CY, Ho GH, Madhukumar P, Tan BK, Ong KW, Tan PH (2014) Predicting the likelihood of additional lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer: validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) nomogram. *Journal of Clinical Pathology* 67(2):112-119.
  21. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, Seince N, Thomas V, Levêque J, Barranger E, Darai E, Uzan S, Houvenaeghel G, Rouzier R (2009) Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients With Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology* 27(17):2800-2808.
  22. Cripe MH, Beran LC, Liang WC, Sickle-Santanello BJ (2006) The likelihood of additional nodal disease following a positive sentinel

- lymph node biopsy in breast cancer patients: validation of a nomogram. *The American Journal of Surgery* 192:484–487.
23. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltas B, Bussolati G (2004) Metaanalysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *British Journal of Surgery* 91 (10):1245-1252.
  24. Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI (2007) Evaluation of three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Annals of Surgical Oncology* 14:1014–1019.
  25. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, Zakaria S, Hoskin T, Barnes S, Roberts MV, Lucas PC, Oh K, Koker M, Sabel MS, Newman LA (2005) Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *The American Journal of Surgery* 190(4):543-550.
  26. Derici S, Sevinc A, Harmancioglu O, Saydam S, Kocdor M, Aksoy S, Egeli T, Canda T, Ellidokuz H, Derici S (2012) Validation of Three Breast Cancer Nomograms and a New Formula for Predicting Non-sentinel Lymph Node Status. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 13(12):6181-6185.
  27. Dingemans SA, de Rooij PD, van der Vuurst de Vries RM, Budel LM, Contant CM, van der Pool AE. (2016) Validation of Six Nomograms for Predicting Non-sentinel Lymph Node Metastases in a Dutch Breast Cancer Population. *Annals of Surgical Oncology* 23(2):477-481.
  28. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S (2013) Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 14(6):500-515.
  29. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, Boni L, Limonta G, Garancini S, Palma DD (2006) Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World Journal of Surgical Oncology* 4:79.
  30. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE (2006) Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 95 (3):279-293.
  31. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, Crow JR, Yi M, Mittendorf EA, Bedrosian I, Caudle AS, Babiera GV, Krishnamurthy S, Kuerer HM, Hunt KK (2015) Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? *Annals of Surgical Oncology* 22(13):4270-4279.
  32. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ (2000) Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 124(7):966-978.
  33. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, Winchester DJ, Winchester DP

- (1999) Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer* 86:1511–1519.
34. Gentilini O, Trifiro G, Soteldo J, Luini A, Intra M, Galimberti V, Veronesi P, Silva L, Gandini S, Paganelli G, Veronesi U (2006) Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *European Journal of Surgical Oncology* 32 (5):507-510.
  35. Giuliano A E, McCall L, Beitsch P, Whitworth P W, Blumencranz P, Leitch A M, Saha S, Hunt K K, Morrow M, Ballman K (2010) Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Annals of Surgery* 252(3):426-432.
  36. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305(6):569-575.
  37. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members (2011) Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Annals of Oncology* 22(8):1736-1747.
  38. Gotzsche PC, Jorgensen KJ (2013) Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6:CD001877.
  39. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group (2006) Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Research and Treatment* 99 (2): 203-208.
  40. Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydogan F, Gokgoz S, Gulluoglu BM, Aksaz E, Ozbas S, Baskan S, Koyuncu A, Soran A (2010) Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *European Journal of Surgical Oncology* 36(1):30-35.
  41. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke G, Svan Dalen T, van Diest PJ, van den Bongard HJ, Peeters PH, Rutgers EJ (2015) Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *European Journal of Cancer* 51(8):915-921.
  42. Helms G, Kühn T, Moser L, Remmel E, Kreienberg R (2009) Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection – data from prospective randomized trial. *European Journal of Surgical Oncology* 35:778-785.
  43. Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM, Jensen AJ, Diggs BS, Troxell

- ML, Vetto JT (2011) Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer. *Archives of Surgery* 146(9):1035-1040.
44. Hidar S, Harrabi I, Benregaya L, Fatnassi R, Khelifi A, Benabdelkader A, Trabelsi A, Bouaouina N, Ben Ahmed S, Bibi M, Khairi H (2011) Validation of nomograms to predict the risk of non-sentinel lymph node metastases in North African Tunisian breast cancer patients with sentinel node involvement. *The Breast* 20(1):26-30.
  45. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS 3rd (1999) Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Annals of Surgery* 229(4): 528–535.
  46. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, Kuerer HM, Singletary SE, Babiera G, Meric F, Akins JS, Neely J, Ross MI (2003) Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 10(3):248-254.
  47. Jakesz R, Frey M (2007) *Mammakarzinom operative Behandlungskonzepte*. Springer Verlag, Wien ISBN 978-3-211-29683-7
  48. Kern KA (1999): Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *Journal of the American College of Surgeons* 189 (6): 539-545.
  49. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH (2006) Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 106 (1):4-16.
  50. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, Stumpf M, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D (2008) The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Research and Treatment* 112 (3): 523-531.
  51. Klar M, Foeldi M, Markert S, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D (2009) Good prediction of the likelihood for sentinel lymph node metastasis by using the MSKCC nomogram in a German breast cancer population. *Annals of Surgical Oncology* 16(5):1136-1142.
  52. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S (1999) Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Annals of Surgery* 229: 860–864.
  53. Knauer M, Konsstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Postlberger S, Reitsamer R, Schrenk P (2006) Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy-a multi-institutional validation study. *Journal of Clinical Oncology* 24(21): 3374-3380.
  54. Kocsis L, Svébis M, Boross G, Sinkó M, Maráz R, Rajtár M, Cserni G (2004) Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *The American Journal of Surgery* 70:1019–1024.
  55. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS; Bay

- Area SLN Study (2008) New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BioMedCentral Cancer* 8:66.
56. Krag D, Weaver D, Alex J, Fairbank J (1993) Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology* 2(6): 335-340.
  57. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P (1998) The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. *The New England Journal of Medicine* 339 (14):941-946.
  58. Krag D N, Anderson S J, Julian T B, Brown A M, Harlow S P, Costantino J P, Ashikaga T, Weaver D L, Mamounas E P, Jalovec L M, Frazier T G, Noyes R D, Robidoux A, Scarth H M, Wolmark N (2010) Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 11(10):927-993.
  59. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
  60. Kreienberg R, Alt D, Jonat W, Möbus V und Volm T (2006) Management des Mammakarzinoms. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
  61. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 1. Aktualisierung 2008. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
  62. Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T (2010) Mammakarzinom: Interdisziplinär. 4. Auflage Springer-Verlag 2010.
  63. Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V.
  64. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R (2000) 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 Research and Treatment* 64(3): 275-286.
  65. Kuehn T, Vogl FD, Helms GV, Pueckler S, Schirrmeister H, Strueber R, Koretz K, Kreienberg R (2004) Sentinel Node-Biopsy is a reliable method for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *European Journal of Surgical Oncology* 30:252-259.
  66. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D (2005) A concept for the clinical implementation of

- sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 103 (3):451-461.
67. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, Minckwitz Gv, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M (2013) Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Oncology* 14(7):609-618.
  68. Kuo YL, Chen WC, Yao WJ, Cheng L, Hsu HP, Lai HW, Kuo SJ, Chen DR, Chang TW (2013) Validation of Memorial Sloan–Kettering Cancer Center nomogram for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison. *International Journal of Surgery*. 11(7):538-543.
  69. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, Hunt KK, Ross MI, Kuerer HM, Singletary SE, Babiera GV, Ames FC, Feig B, Lucci A, Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F (2006) Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Annals of Surgical Oncology* 13:310–320.
  70. Levent Yeniay, Erdem Carti, Can Karaca, Osman Zekioglu, Ulkem Ararbas, Rasih Yilmaz, Murat Kapkac (2012) A New and Simple Predictive Formula for Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients with Positive Sentinel Lymph Nodes, and Validation of 3 Different Nomograms in Turkish Breast Cancer Patients. *Breast Care* 7:397–402.
  71. Liu M, Wang S, Pan L, Yang D, Xie F, Liu P, Guo J, Zhang J, Zhou B (2014) A new model for predicting non-sentinel lymph node status in Chinese sentinel lymph node positive breast cancer patients. *PLOS One* 9(8):e104117.
  72. Lombardi A, Maggi S, Lo Russo M, Scopinaro F, Di Stefano D, Pittau MG, Tiberi S, Amanti C (2011) Non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node: validation of five nomograms and development of a new predictive model. *Tumori* 97(6):749-755.
  73. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23 (30):7703-7720.
  74. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Eil PJ (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Journal of National Cancer Institute* 98 (9):599-609.
  75. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG,

- Wilcox M, and The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (2013) The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England) October 2012 *British Journal of Cancer* 108(11): 2205–2240.
76. Mattfeldt T, Kestler HA, Sinn HP (2004) Prediction of the axillary lymph node status in mammary cancer on the basis of clinicopathological data and flow cytometry. *Medical & Biological Engineering & Computing* 42(6):733-9.
  77. Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ, Munz DL (2003) Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30:651–656.
  78. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Boross G, Sejbien I, Regitnig P, Luschin-Ebengreuth G, Žgajnar J, Perhavec A, Gazic B, Lázár G, Takács T, Vörös A, Saidan ZA, Nadeem RM, Castellano I, Sapino A, Bianchi S, Vezzosi V, Barranger E, Lousquy R, Arisio R, Foschini MP, Imoto S, Kamma H, Tvedskov TF, Kroman N, Jensen MB, Audisio RA, Cserni G (2012) international Multicenter tool to Predict the risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast cancer. *Journal of National Cancer Institute* 104(24):1888-1896.
  79. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C (2002) The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Annals of Internal Medicine* 137(5 Part 1):305-312.
  80. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, Bassett R, Degnim AC, Harrell R, Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Babiera GV, Kuerer HM, Hwang RF (2012) Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Annals of Surgery* 255(1):109-115.
  81. Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP (2015) Lymphoscintigraphy and Sentinel Nodes. *The Journal of Nuclear Medicine* 56(6):901-907.
  82. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ (1992) Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Archives of Surgery* 127(4): 392-399.
  83. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ (1999) Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma. *Annals of Surgery* 230(4): 453-63.
  84. Mosbah R, Raimond E, Pelissier A, Hocedez C, Graesslin O (2015) Relevance of the sentinel lymph node biopsy in breast multifocal and multicentric cancer. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43(5):375-82.
  85. Nadeem RM, Gudur LD, Saidan ZA. *Clin Breast Cancer* (2014) An

- independent assessment of the 7 nomograms for predicting the probability of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in a cohort of British patients with breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 14(4):272-279.
86. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J (2001) Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Annals of Surgical Oncology* 8:837–843.
  87. NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2009) Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment.
  88. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, Lynge E; Euroscreen Working Group (2012) Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *Journal of Medical Screening* 19 (1):33–41
  89. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS 3rd (1998) Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Journal of the American College of Surgeons* 186(4): 423-427.
  90. Ostertag H, Eidtmann H, Jonat W (2000) Neuere Operationstechniken in der Axilla bei Patientinnen mit Mammakarzinom New procedures in the axilla in patients with breast cancers. *Der Gynäkologe* 33(4): 246-254.
  91. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD (2008) A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *British Journal of Surgery* 95(3): 302–309.
  92. Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB (2006) Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *Journal of Surgical Oncology* 93(2): 129–132.
  93. Parra van la RF, Ernst MF, Bevilacqua JL, Mol SJ, Van Zee KJ, Broekman JM, Bosscha K (2009) Validation of a Nomogram to Predict the Risk of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Node Biopsy: Validation of the MSKCC Breast Nomogram. *Annals of Surgical Oncology* 16:1128–1135.
  94. Patten DK, Zacharioudakis KE, Chauhan H, Cleator SJ, Hadjiminis DJ (2015) Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Are the current false negative rates acceptable? *Breast* S0960-9776(15)00041-7.
  95. Pelosi E, Bellò M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R, Bisi G (2004) Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Early-Stage Breast Cancer: Comparison of Periareolar and Subdermal/Peritumoral Injection Techniques. *The Journal of Nuclear Medicine* 45(2): 220-225.
  96. Piñero A, Canteras M, Moreno A, Vicente F, Giménez J, Tocino A, Iglesias E, Vidal-Sicart S, Santamaría L, Lorenzo M, García M, Ramirez D (2013) Multicenter validation of two nomograms to predict non-sentinel node involvement in breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 15(2):117-123.



97. Ploeg van der IM, Kroon BB, Antonini N, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE (2008) Axillary and Extra-axillary Lymph Node Recurrences after a Tumor-Negative Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Intralesional Tracer Administration. *Annals of Surgical Oncology* 15(4):1025-31.
98. Ponzone R, Maggiorotto F, Mariani L, Jacomuzzi ME, Magistris A, Mininanni P, Biglia N, Sismondi P (2007) Comparison of two models for the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer. *The American Journal of Surgery* 193:686–692.
99. PSYCHREMBEL, Willibald; DORNBLÜTH, Otto (Hrsg.)(2004) *Klinisches Wörterbuch*. 260.; neu bearb. Auflg. Berlin; New York: de Gruyter.
100. Qiu PF, Liu JJ, Wang YS, Yang GR, Liu YB, Sun X, Wang CJ, Zhang ZP (2012) Risk Factors for Sentinel Lymph Node Metastasis and Validation Study of the MSKCC Nomogram in Breast Cancer Patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 42 (11): 1002-1007.
101. Ramon M. Cabanas MD (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39(2): 456–466.
102. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Brémond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, de Lara CT, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S (2007) Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *Journal of Clinical Oncology* 25(24):3664-3669.
103. Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG (1999) In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology* 25:347–351.
104. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK (2004) Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *The American Journal of Surgery* 70(2):101-105.
105. Sanjuán A, Escaramís G, Vidal-Sicart S, Illa M, Zanón G, Pahisa J, Rubí S, Velasco M, Santamaría G, Farrús B, Muñoz M, García Y, Fernández PL, Pons F (2010) Predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement: evaluation of two scoring systems. *The Breast Journal* 16(2):134-140.
106. Sasada T, Murakami S, Kataoka T, Ohara M, Ozaki S, Okada M, Ohdan H (2012) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram to predict the risk of non-sentinel lymph node metastasis in Japanese breast cancer patients. *Surgery Today* 42(3):245-249.
107. Scherendera C.F.G. (2008) *Regressionsanalyse mit SPSS*. Oldenburg Verlag GmbH, München.
108. Schopper D, de Wolf C (2009) How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *European Journal of Cancer* 45(11):1916-1923.
109. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S (2002) Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast

- cancer. *Surgery* 131(3): 277-286.
110. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ (2005) Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Annals of Surgical Oncology* 12(1): 29-33.
  111. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJ (2005) Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Annals of Surgical Oncology* 12:1066–1072.
  112. Soni NK, Carmalt HL, Gillett DJ, Spillane AJ (2005) Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel lymph node positivity. *European Journal of Surgical Oncology* 31:958–964.
  113. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ (2005) Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Annals of Surgical Oncology* 12:654–659.
  114. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R (2001) Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Annals of Surgery* 233 (1):51-59.
  115. Tanaka S, Sato N, Fujioka H, Takahashi Y, Kimura K, Iwamoto M (2013) Validation of online calculators to predict the non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Surgery Today* 43(2):163-170.
  116. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, Birtwhistle R, Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Gault M, Liu YY (2011) Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *Canadian Medical Association Journal* 183(17):1991-2001.
  117. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D (1999) Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *Journal of National Cancer Institute* 91: 368–373.
  118. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R (2003) A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 349(6): 546-553.
  119. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrada S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Rita Vento A, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensz N (2005) Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *European Journal of Cancer* 41(2):231-237.
  120. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S,

- Galimberti V, Zurrída S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazzarol G (2005) Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Annals of Surgery* 241 (2):319-325.
121. Vijayakumar V, Boerner PS, Jani AB, Vijayakumar S (2005) A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. *Nuclear Medicine Communications* 26(5): 395-405.
122. Yao K, Liederbach E, Pesce C, Wang CH, Winchester DJ (2015) Impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial on the Number of Axillary Nodes Removed for Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 221(1):71-81.
123. Wallwiener M, Hartkopf AD, Krawczyk N, Deutsch TM, Taran F-A, Brucker SY, Rack B, Müller V, Schneeweiss A, Janni W, Fehm TN (2015) Isolierte Tumorzellen beim Mammakarzinom Ein Update zur Bedeutung zirkulierender Tumorzellen im Blut und isolierter Tumorzellen im Knochenmark in der adjuvanten und der metastasierten Situation. *FRAUENARZT* 56 (6): 496-501.
124. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, Maravegias K, Capitano G, Nitti D, Lise M (2005) Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology* 31(7): 715-720.
125. Zee Van KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW (2003) A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Annals of Surgical Oncology* 10(10): 1140-1151.
126. Zgajnar J, Perhavec A, Hocevar M, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Pohar M, (2007) Low performance of the MSKCC nomogram in preoperatively ultrasonically negative axillary lymph node in breast cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 96:547–553.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde unter Betreuung von Frau Prof. Fehm durchgeführt. Frau Prof. Fehm hatte die Studie konzipiert, hatte zudem die Arbeit als Doktormutter mitbetreut und das Manuskript korrigiert

Frau PD Dr. med. Gruber hatte die Doktorarbeit, inklusiv Manuskripterstellung betreut.

Ich, als Doktorandin hatte die Datentabelle erstellt, hatte bei fehlender Angabe die Bestimmung der Sentinel-Lymphknotenmetastasengröße durchgeführt und das Manuskript selbständig verfasst.

Frau PD Dr. rer. nat. Schöfnisch hatte die statistische Datenanalyse durchgeführt, die Regressionsmodelle erstellt und den statistischen Teil der schriftlichen Doktorarbeit überprüft.

Frau PD Dr. med. Staebler hatte die Patientendaten zur Verfügung gestellt und die mikroskopische Aufarbeitung der Proben betreut.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 09.03.2017

Maja Henzel

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Maja Henzel

Geboren am 07.08.1984 in St. Petersburg, Russland  
verheiratet, zwei Kinder

## Schulbildung

09/1991 - 07/1998	Allgemeinbildende Schule in St. Petersburg, Russland
09/1998 - 07/2002	Schelztor-Gymnasium Esslingen
09/2002 - 07/2004	Leibniz-Gymnasium Stuttgart Allgemeine Hochschulreife

## Studium

10/2004 - 05/2013	Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
19.09.2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.05.2013	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.06.2013	Approbation als Ärztin

## Promotion

03/2010-03/2017	Promotion an der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Thema „Prädiktion von Non-Sentinel- Lymphknotenmetastasen bei Mammakarzinom- patientinnen mit positivem Sentinel-Lymphknoten durch Nomogramme“
-----------------	--

## Beruflicher Werdegang

Seit 08/2013	Assistenzärztin für Frauenheilkunde in der Filderklinik, Filderstadt
--------------	---

Stuttgart, 09.03.2017

Maja Henzel