

Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Direktor: Professor E. F. Solomayer

DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT DES PRÄOPERATIVEN AXILLASTAGINGS BEIM MAMMAKARZINOM

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2014

vorgelegt von

Doctor-medic Adela-Cristina Stoenescu

geb. am 02.04.1984

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität des Saarlandes

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität des Saarlandes

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung: Mammakarzinom	3
1. Epidemiologie	5
2. Pathomorphologie	6
3. Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation	8
4. Histologischer Differenzierungsgrad	9
5. Hormonrezeptorstatus	10
6. Her2/neu-Status	10
II. Diagnostik und Therapie der axillären Lymphknotenmetastasen	11
1. Axillärer Lymphknotenstatus als Prognosefaktor beim Mammakarzinom	11
2. Präoperative klinische und apparative Diagnostik des Nodalstatus	12
2.1. Palpation der Axilla	12
2.2. Axillasonographie	12
2.3. Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten Lymphknoten	13
2.4. Sonstige Methoden	14
3. Operative Therapie der Axilla	14
4. Radiotherapie der regionalen Lymphabflusswege	15
III. Fragestellungen der Arbeit	16
IV. Material und Methodik	16
V. Ergebnisse	19
1. Patientencharakteristika: Alterstruktur und Menopausenstatus	19
2. Tumorcharakteristika	20
2.1. Tumorstadium nach TNM-Klassifikation	21
2.2. Rezeptorstatus	23
2.3. Grading	17
3. Klinische Untersuchung der Axilla	25
4. Axillasonographie	26
a. Zusammenhang zwischen dem palpatorischen und	

dem sonographischen Lymphknotenstatus	27
5. Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten Lymphknoten	28
a. Zusammenhang zwischen dem präoperativen palpatorischen Lymphknotenstatus und der invasiven Bestimmung des Lymphknotenbefalls mittels Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie	29
b. Zusammenhang zwischen dem sonographischen Lymphknotenstatus und der invasiven Bestimmung des Lymphknotenbefalls mittels Ultraschall-gesteuerter Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie	30
6. Postoperative Histologie der entfernten axillären Lymphknoten	33
a. Zusammenhang zwischen dem klinisch palpatorischen und dem postoperativen histologischen Lymphknotenstatus	36
b. Zusammenhang zwischen dem sonographischen und dem postoperativen histologischen Lymphknotenstatus	37
c. Zusammenhang zwischen dem präoperativen zytologischen beziehungsweise histologischen Ergebnissen der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der axillären Lymphknoten und dem postoperativen histologischen Lymphknotenbefall	39
VI. Diskussion	42
1. Palpation der Axilla	44
2. Axillasonographie	45
3. Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten Lymphknoten	46
4. Überblick über die Sensitivität der verschiedenen Methoden	47
VII. Zusammenfassung	50
VIII. Literaturverzeichnis	51
IX. Danksagung	60

I. EINLEITUNG

1. Die Epidemiologie des Mammakarzinoms

Mit weltweit 1.4 Millionen neuen Fällen weltweit pro Jahr ist das Mammakarzinom die am häufigsten diagnostizierte bösartige Erkrankung bei Frauen (1). Bei 18 % der jährlichen Krebsneuerkrankungen der Frau handelt es sich um ein Mammakarzinom. Jährlich sterben weltweit 460000 Frauen an Brustkrebs. In Deutschland gibt es mehr als 72000 Neuerkrankungen pro Jahr und das Mammakarzinom macht 32 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Die epidemiologischen Daten basieren auf Rechnungen lokaler Tumorregister. Bei Erstdiagnose befinden sich die meisten Patientinnen in der Postmenopause. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren (13).

Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt mit dem Alter. In den prämenopausalen Jahren zeigt sich weltweit eine steigende Tendenz der Inzidenz mit etwa 8 % - 9 % pro Jahr (2, 3). Die Inzidenz verdoppelt sich alle 10 Jahre bis zur Menopause. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Erkrankungsrisiko, diese Tendenz verlangsamt sich nach der Menopause. In der Postmenopause zeichnet sich ein Plateau der steigenden Tendenz mit ca. 2 % - 3 % pro Jahr ab (3).

Die internationale Inzidenz des Mammakarzinoms ist sehr unterschiedlich. In den USA und Nord-Europa liegt die Inzidenz am höchsten, gefolgt von Süd-, Ost-Europa und Südamerika, und liegt am niedrigsten in Asien. Epidemiologische Studien haben bewiesen, dass die Inzidenz des Mammakarzinoms bei afrikanischen Frauen niedriger ist im Vergleich zu den europäischen Frauen.

Seit 1950 steigt die Inzidenz des Mammakarzinoms sowohl in Ländern mit einem niedrigen Mammakarzinomrisiko, als auch in westlichen Ländern mit einem hohen Risiko weiter an. Zum Teil kann man die steigende Tendenz durch die häufige Anwendung der Mammographie und durch Verbesserung der Screening-Methoden erklären. Obwohl die Inzidenz des Mammakarzinoms weiterhin steigt, wurde festgestellt, dass die Mortalität durch die Fortschritte der Diagnoseverfahren und der Therapie stetig abnimmt.

2. Die Pathomorphologie des Mammakarzinoms

Die Mammakarzinome sind eine heterogene Gruppe von Läsionen mit verschiedenen Subtypen, die sich klinisch und morphologisch untereinander unterscheiden. Die bestehenden histologischen Klassifikationssysteme sind weit davon entfernt, die genaue Prognosevorhersage exakt einzuschätzen (5).

Die In-situ-Karzinome der Brust sind entweder duktal oder lobulär. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt primär im Wachstumsmuster und in den zytologischen Merkmalen der Läsionen und nicht in ihrer anatomischen Lage innerhalb des duktales Systems der Brust.

Die invasiven Mammakarzinome bestehen aus mehreren histologischen Subtypen. Die folgenden geschätzten prozentualen Anteile wurden von der SEER-Datenbank („Surveillance Epidemiology and End Result“) des „National Cancer Institute“ entnommen. In der epidemiologischen Studie wurden 135157 Frauen mit Mammakarzinom von 1992 bis 2001 rekrutiert (4).

- Invasiv duktal – 76%
- Invasiv lobulär – 8%
- Duktal/lobulär – 7%
- Muzinös – 2.4%
- Tubulär – 1.5%
- Medulär – 1.2%
- Papillär – 1%

Morphologisch identische Mammakarzinome können unterschiedliche klinische Ergebnisse, sowie unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie nachweisen. Dies könnte man durch die verschiedenen molekularen Subgruppen der histologisch ähnlichen Mammakarzinom-Subtypen erklären. Die molekulare Klassifikation ist als prädiktiver Faktor für verschiedene Therapien des Mammakarzinoms von zunehmender Bedeutung (6).

Mindestens drei wichtige molekulare Subtypen von Mammakarzinomen werden derzeit erfasst. Diese Subtypen entsprechen unterschiedlichen Tumorbiologien:

- Luminal A-Typ (40%) und B-Typ (20%)

- Her 2-Typ (10-20%)
- Basal-Zell-Typ (10-20%)

Die luminalen Subtypen besitzen im Zellkern Hormonrezeptoren. Sie exprimieren luminal CK8/18, Östrogenrezeptoren und Gene die mit der Aktivierung verbunden sind, wie LIV1 und CCND1 (7).

Luminal A-Karzinome sind Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiv, Her2-negativ, CK5/6 und EGFR-negativ (8) und weisen eine niedrige Zellteilungsrate auf (Ki67 < 20 %). Luminal A ist der häufigste Subtyp. Er ist mit einer guten Prognose, niedrigem Rezidivrisiko und gutem Ansprechen auf die Hormontherapie assoziiert. Ein Mammakarzinom vom Luminal A-Typ spricht jedoch weniger gut auf eine adjuvante Chemotherapie an.

Luminal-B-Tumoren sind Östrogenrezeptor- und / oder Progesteronrezeptor-positiv, Her2-negativ oder positiv, CK5/6 negativ und haben eine hohe oder niedrige Zellteilungsrate (Ki67 >, beziehungsweise < 20%). Das Ansprechen auf Chemotherapie ist besser als beim Luminal A-Typ. Allerdings haben diese Tumoren eine schlechtere Prognose als die Luminal A-Typen und ein höheres Rezidivrisiko.

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus (Östrogen und Progesteron), der Her2-Amplifikation und der Ki67 Antigen-Expression ist standard und wichtig für die Einschätzung der Prognose und für die Planung der weiteren Therapie.

Her2-positive Tumoren sind Her2-positiv, Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ, CK5/6 und EGFR negativ (10). Die Überexpression von Her2 in Zellkernen ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Diese Tumoren zeigen ein sehr gutes Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen. Die schlechte Prognose ist mit dem hohen Rezidivrisiko verbunden.

Basal-like (oder triple negative) Tumoren sind CK 5/6- und/oder EGFR-positiv, Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ und Her2-negativ (10). Diese Karzinome sind in der Regel sehr aggressiv, high-grade, mit p53-Mutation. Verschiedene Studien haben die schlechte Prognose dieses Subtyps bewiesen (11). Es ist noch unklar, ob diese Prognose durch den Mangel an therapeutischen Optionen oder durch die Aggressivität des Karzinoms verursacht wird (12). Allerdings zeigen diese Karzinome ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie.

3. Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach TNM-Klassifikation (31)

Die Bestimmung des Erkrankungsstadiums erfolgt durch Erhebung des Tumorstadiums nach der pTNM-Klassifikation, nach „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC). Es werden die Tumorgröße (T), der Lymphknotenbefall (N) und die Fernmetastasierung (M) erfasst.

pT - Primärtumor

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ (DCIS, LCIS, Paget)
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1mic	Mikroinvasion 0.1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1a	mehr als 0.1 cm, aber nicht mehr als 0.5 cm in größter Ausdehnung
pT1b	mehr als 0.5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
pT1c	mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut, soweit unter pT4a bis pT4d beschrieben
pT4a	Ausdehnung auf die Brustwand
pT4b	Ödem oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut und gleicher Brust
pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT4d	Inflammatorisches Mammakarzinom

pN - Regionäre Lymphknoten

pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
pN0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen

pN1	Metastase(n) in Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN1a	nur Mikrometastasen (keine größer als 0.2 cm)
pN1b	Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0.2 cm
pN 2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN3	Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

pM - Fernmetastasierung

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

4. Die Kriterien des histologischen Differenzierungsgrads: Bloom-Richardson-Grading (15) modifiziert durch Elston und Ellis (18)

Der Grad eines Mammakarzinoms ist für das aggressive Potential des Karzinoms repräsentativ. Das Grading wird durch die Beurteilung der Kerne der Tumorzellen nach folgendem Schema berechnet:

- Tubuläre Differenzierung: gut ; mäßig ; gering (1-3 Punkte)
- Zellkernpolymorphie: gering ; mäßig ; stark (1-3 Punkte)
- Mitoseanzahl: 0 bis 9 ; 10 bis 19 ; mehr als 20 (1-3 Punkte)

Bewertung:

3-5 Punkte = gut differenziertes Karzinom, G1

6-7 Punkte = mäßig differenziertes Karzinom, G2

8-9 Punkte = wenig differenziertes Karzinom, G3

Die gut differenzierten Karzinome sind weniger aggressiv als die schlecht differenzierten Karzinome. Viele Studien haben eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Grading und dem krankheitsfreien Überleben beim

Mammakarzinom, unabhängig vom axillären Lymphknotenbefall, gezeigt (17; 18; 19).

5. Der Hormonrezeptorstatus

Rezeptoren für Östrogen und Progesteron werden bei etwa 2/3 aller Mammakarzinome nachgewiesen (32). Die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden nach den S3-Leitlinien für Mammakarzinome immunhistochemisch bestimmt, vorzugsweise am Gewebe der Stanzbiopsie. Dieses Verfahren hat einen hohen prädiktiven Wert.

Die Hormontherapie bringt einen therapeutischen Nutzen beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom. Alle Therapieentscheidungen werden heutzutage abhängig vom Hormonrezeptorstatus getroffen.

6. Der Her2/neu-Status

Das Her2/neu-Protein ist ein Wachstumsfaktorrezeptorprotein, das wichtige Aspekte der Zellphysiologie, des Zellwachstums, sowie der Zelldifferenzierung reguliert und wird immunhistochemisch bestimmt. Eine Überexpression besteht in 20 % der Fälle, ist mit einer schlechteren Prognose und aggressivem Krankheitsverlauf assoziiert. Die Her2/neu-positive Mammakarzinome metastasieren häufiger und führen häufiger und schneller zum Tod der Patientinnen als HER2-neu-negative Karzinome.

Bei einem schwach positiven Ergebnis wird eine Genanalyse zur Sicherung der Her2/neu-Expression durchgeführt. Es stehen die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), die Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) und die Silver-in-situ-Hybridisierung zur Verfügung.

Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG), der die Dimerisierung von Her2-neu und somit die Aktivierung der Signalwege hemmt. Die HERA-Studie zeigt, dass durch seine Einführung in der Therapie des Mammakarzinoms, das Outcome dieser Patientinnen deutlich verbessert wurde.

II. DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER AXILLÄREN LYMPHKNOTENMETASTASEN BEI MAMMAKARZINOM

1. Der axilläre Lymphknotenstatus als Prognosefaktor bei Mammakarzinom

Der axilläre Lymphknotenstatus ist einer der aussagekräftigsten Prognoseparameter beim Mammakarzinom. Viele Literaturquellen bezeichnen den Lymphknotenstatus als wichtigsten Vorhersagewert für das Gesamtüberleben und die Metastasierung des Mammakarzinoms (20; 21; 24). Von einer prognostischen Bedeutung ist insbesondere die Anzahl infiltrierter Lymphknoten. Ein Lymphknotenbefall von mehr als vier Lymphknoten ist mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Die lymphogene Ausbreitung des Mammakarzinoms ist abhängig von der Lokalisation des Tumors. Klinisch werden regionäre Lymphknoten der Axilla in drei Level unterteilt (22):

- Level I: Lymphknoten am lateralen Rand des Musculus pectoralis minor,
- Level II: Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor und interpektorale Lymphknoten zwischen dem Musculus pectoralis major und minor,
- Level III: Lymphknoten medial und kranial des medialen Randes des Musculus pectoralis minor, einschließlich subklavikuläre, intraklavikuläre oder apikale Lymphknoten.

Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem axillären Lymphknotenbefall (29). 5 % der Mammakarzinome im Stadium T1a metastasieren in axilläre Lymphknoten, 16 % im Stadium T1b, 28 % im Stadium T1c, 47 % im Stadium T2, 68 % im Stadium T3 und 86 % im Stadium T4 (30).

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall wurde in der Literatur eine Überlebensrate von 75 % beobachtet. Die Ergebnisse basieren auf einer Studie mit einem Follow-up von 30 Jahren (23).

Bei Metastasenbefall der Lymphknoten Level I und II wurde eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 50 % beschrieben, bei zusätzlichem Befall von Level III von nur 30 %.

In der Therapieplanung des Mammakarzinoms ist die prätherapeutische Abklärung des axillären Lymphknotenbefalls essentiell. Das Konzept der Sentinel-Node-Biopsie wurde als Standardstrategie für das Axillastaging in frühen Stadien des Mammakarzinoms anerkannt (25).

Die postoperative adjuvante Therapie sollte abhängig von der Anzahl der infiltrierten Lymphknoten, der Tumorgroße, dem histologischen Differenzierungsgrad, der Gefäßinvasion, dem Alter der Patientin und dem Rezeptorstatus ausgewählt werden (26).

2. Die präoperative klinische und apparative Diagnostik des axillären Nodalstatus

2.1. Die Palpation der Axilla

In der Literatur wurde die Aussagekraft der klinischen Untersuchung der Axilla beim Mammakarzinom als eingeschränkt bewertet. Eher selten, in 10-50 % der Fälle, kann der Lymphknotenbefall klinisch erkannt werden (27; 28).

2.2. Die Axillasonographie

Der Ultraschall hat sich als nützliches diagnostisches Verfahren für das Axillastaging erwiesen (35). Durch Sonographie, in Kombination mit der Palpation, wird die Sensitivität der Detektion des axillären Lymphknotenbefalls auf bis zu 82 % erhöht (36).

Eines der größten Probleme der invasiven Diagnostik der Axilla durch Sentinel-Node-Biopsie ist die Präsenz der falsch-negativen Ergebnisse. Diese führen dazu, dass die Axilladissektion bei Patienten mit negativer Sentinel-Node-Biopsie nicht durchgeführt wird, trotz axillärer Metastasen. Es wurde nachgewiesen, dass 1-15 % der Patienten mit einer negativen Sentinel-Node-Biopsie infiltrierte regionale Lymphknoten aufweisen (49).

Die Axillasonographie wird weltweit für das Axillastaging benutzt. Sie ist einfach, schnell durchführbar, günstiger als andere Methoden und nicht invasiv. Die morphologischen Kriterien zur Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus sind:

- Größe und Durchmesser des Lymphknotens
- Volumen
- Lymphknotenkonfiguration
- Konturen
- Gesamtechogenität (echoreich oder homogen bei freien Lymphknoten und echoarm oder inhomogen bei infiltrierten Lymphknoten)
- Infiltrierendes Verhalten.

Wegen einer relativ niedrigen Sensitivität wird die Ultraschalluntersuchung nicht routinemäßig und systematisch eingesetzt. Wegen der Senkung von falsch-negativen Ergebnissen in der Sentinel-Node-Biopsie, steigt das Interesse an der präoperativen sonographischen Bestimmung der axillären Lymphknotenmetastasen (50).

2.3. Die ultraschallgestützte Feinnadelaspirations-Zytologie und ultraschallgestützte Biopsie der suspekten axillären Lymphknoten

Die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspirationszytologie beziehungsweise Biopsie ist eine schnelle und unkomplizierte Methode für das Axillastaging. In vereinzelt Zentren hat diese Methode das operative Vorgehen ersetzt, da es weniger invasiv und günstiger für die Therapieplanung ist. Trotz der steigenden evidenzbasierten Daten, die das Nicht-Durchführen der Operation in bestimmten Fällen favorisieren, wird die perkutane Axilladiagnostik noch nicht in vielen Zentren routinemäßig durchgeführt (37; 38; 39).

Die Sensitivität der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie zur Detektion befallener Lymphknoten liegt in der Literatur zwischen 43% und 94%, die Spezifität zwischen 96 % und 100 % (33). Die Patienten, bei denen ein operativer Eingriff vermieden werden sollte, sind diejenigen, die am meisten von einer Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie profitieren können. Im Vergleich zur Sentinel-Node-Biopsie kann jedoch die Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie aufgrund der falsch-negativen Ergebnisse und der damit verbundenen

niedrigen Sensitivität, die Axillalymphonodektomie nicht ersetzen. Patienten mit negativen Befunden sollten für ein besseres Staging durch eine Sentinel-Node-Biopsie evaluiert werden.

Ob eine Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie auch bei kleinen Tumoren durchgeführt werden sollte ist noch unklar. Einige Autoren empfehlen dieses Vorgehen bei allen Patienten die für eine Sentinel-Node-Biopsie geeignet sind (39; 37), andere Autoren nur bei Patienten mit suspekten Lymphknoten (38).

2.4. Sonstige Methoden (Mammographie, MRT, PET/CT)

Als wichtigste Untersuchungsmethode für die Früherkennung des Mammakarzinoms hat sich die Mammographie durchgesetzt. Auch für die Darstellung der positiven axillären Lymphknoten bleibt die Mammographie eine zuverlässige diagnostische Bildgebung.

Präoperatives MRT und PET/CT sind andere mögliche nicht-invasive Methoden die zur Abklärung eines unklaren Befundes dienen können. Beide haben sich ausreichend präzise für die Darstellung der axillären Lymphknoten gezeigt (41; 42; 43). Wegen den hohen Kosten und bislang nur unbefriedigender Sensitivität (80 %) werden beide Methoden selten benutzt und können die Sentinel-Node-Biopsie in absehbarer Zeit nicht ersetzen (44).

Diese Methoden haben eine unzureichende Sensitivität und Spezifität um eine klare Diagnose zu stellen. Die Sensitivität der Mammographie liegt beispielweise zwischen 18 und 41 %, die Spezifität zwischen 80 und 90 % (51). Die Sensitivität des Computertomogramms liegt bei ca. 50 % und die Spezifität bei 75 % (52).

3. Die operative Therapie der Axilla

Heutzutage haben sich die Sentinel-Node Biopsie und / oder die Axilladisektion (Axilladisektion, Level I + II) als Goldstandard für das Axillastaging durchgesetzt (34). Für die klinisch nodal-positiven Patienten ist die Axilladisektion die Therapie

der Wahl, da ein stark befallener Sentinel-Lymphknoten möglicherweise durch Radionuklid- oder Farbmarkierung nicht identifiziert werden kann (45). Die klinisch-negativen Lymphknoten werden zuerst mittels Sentinel-Node-Biopsie evaluiert. Die Sentinel-Node-Biopsie ist bei nodal-positiven Patientinnen, hinsichtlich der lokalen Kontrolle, gleichwertig mit der Axilladisektion und hat eine signifikant reduzierte Morbidität. Falls eine Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert wird, ist eine Axilladisektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten zur Verhinderung der Fernmetastasierung indiziert (34).

Es ist allgemein anerkannt, dass die Axilladisektion, sowohl bei negativer Sentinel-Node-Biopsie, als auch bei durch isolierte Tumorzellen oder durch Mikrometastasen infiltrierte Sentinel-Lymphknoten, nicht notwendig ist (46; 47).

4. Die Radiotherapie der regionalen Lymphabflusswege

Die interdisziplinären S3-Leitlinien (2012) empfehlen eine Strahlentherapie der Axilla in folgenden Fällen:

- Resttumor in der Axilla,
- eindeutiger klinischer Befall und nicht erfolgte Axilladisektion.

Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen bei:

- > 3 befallenen axillären Lymphknoten (>pN2a)
- Befall des Levels III der Axilla
- Resttumor in der Axilla

Falls die Indikation zur Bestrahlung gestellt wird, wird eine Radiatio mit etwa 50 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt.

Auf dem ASCO 2013 wurde die AMAROS Studie vorgestellt. Es ist eine Phase III Studie, die die axilläre Radiotherapie mit der Lymphonodektomie bei Patientinnen mit frühen Stadien des Mammakarzinoms vergleicht. Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall mit einem geringen Risiko für Lymphödem bei Patientinnen die eine Radiotherapie der Axilla bekommen haben.

III. FRAGESTELLUNGEN

Wie vorher beschrieben, ist der axilläre Lymphknotenstatus einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei Frauen mit Mammakarzinom. Der Goldstandard für das Axillastaging sind die Sentinel-Node-Biopsie und die Axilladissektion.

Die nicht-invasive Abklärung des axillären Lymphknotenbefalls im Rahmen der präoperativen Diagnostik ist eine der größten Herausforderungen in der Therapie des Mammakarzinoms. Damit operative Interventionen, aufwändige nuklearmedizinische Verfahren und überflüssige Kosten vermieden werden können, sind nicht-invasive diagnostische Maßnahmen mit einer klaren Aussage über den Lymphknotenstatus notwendig.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Aussagekraft der präoperativen axillären Diagnostik zu beurteilen. Es wird überprüft ob die Axillasonographie, die Feinnadelaspiration oder Biopsie der suspekten Lymphknoten die axilläre Metastasierung sicher vorhersagen kann. Es werden die Detektionsraten der verschiedenen Methoden des präoperativen axillären Stagings analysiert.

Um Informationen über die diagnostische Vorhersagekraft der einzelnen Methoden zu erhalten, sollten mögliche Korrelationen zwischen den verschiedenen Diagnosemethoden aufgedeckt werden. Anschließend werden die histologischen Ergebnisse ausgewertet.

Desweiteren soll herausgefunden werden, ob die ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion beziehungsweise Biopsie der auffälligen Lymphknoten beim Mammakarzinom die Zahl der falsch-negativen beziehungsweise positiven Ergebnisse verringern kann. Die Daten werden mit bisher veröffentlichten Studien verglichen.

Uns beschäftigt die Frage, ob wir risikolos die Sentinel-Node-Biopsie bei einem ausgewählten Kollektiv von Patienten vermeiden können.

IV. MATERIAL UND METHODEN

Diese Arbeit bezieht sich auf einer Datenbank mit Erhebungen von insgesamt 586 Patientinnen mit primärem invasivem Mammakarzinom, sowie Carcinoma in situ der Brust, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2012 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin an der Universität des Saarlandes behandelt wurden.

Zur präoperativen Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus wurden eine klinische Untersuchung der Axilla, eine digitale Mammographie sowie eine Axillasonographie durchgeführt. Als additive Verfahren zur Diagnosesicherung bei unklaren axillären Befunden erfolgte die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration oder Biopsie der suspekten Lymphknoten. Die präoperative Diagnostik wurde näher analysiert.

Intraoperativ erfolgte eine Sentinel-Node-Biopsie mit Schnellschnittuntersuchung und gegebenenfalls eine axilläre Lymphonodektomie.

Desweiteren wurde eine Umfelddiagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt. Diese bestand in einer Leber-sonographie (oder CT Abdomen), Röntgenthoraxuntersuchung (oder CT Thorax) und einer Skelettszintigraphie.

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm SAS („Statistical analysis System“), Version 9.2 verwendet.

Die Sensitivität einer diagnostischen Methode wurde festgelegt als Anteil der Patientinnen mit korrekt diagnostizierten Lymphknotenmetastasen an der Gesamtheit aller Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen. Sie gibt das Verhältnis zwischen den entdeckten nodal-positiven Patienten zu den tatsächlich nodal-positiven Patienten an und wird in Prozent angegeben (zwischen 0 und 100 %). Im Idealfall hat ein Test eine Sensitivität von 100 %.

Umgekehrt, wird die Spezifität einer Methode festgelegt als Anteil der korrekt diagnostizierten nodal-negativen Patientinnen an der Gesamtheit aller nodal-negativen Patientinnen.

Der negative prädiktive Wert einer Methode wurde festgelegt als Anteil der nodal-negativen Patientinnen an der Gesamtheit aller Patientinnen mit unauffälligem axillären Lymphnotenstatus im Rahmen der Untersuchung.

Der positive prädiktive Wert einer Methode wurde festgelegt als Anteil der nodal-positiven Patientinnen an der Gesamtheit aller Patientinnen mit diagnostisch suspektem axillären Lymphknotenstatus im Rahmen der Untersuchung.

V. ERGEBNISSE

1. *Patientencharakteristika*

Die Alterstruktur und der Menopausenstatus bei Erstdiagnose

Das mittlere Alter der Patientinnen bei der Tumordiagnose betrug 61 Jahren. Die älteste Patientin war 92 und die jüngste 32 Jahre alt (IQR: 51.00 – 72.00). Die Alterstruktur des Patientenkollektivs ist in der Tabelle 1 und Abb. 1 zusammengefasst.

Alter (Jahre)	Patientenzahl	Prozent
30 - <40	23	3.92
40 - <50	99	16.89
50 - <60	169	28.84
60 - <70	127	21.67
70 - <80	114	19.45
80 - <90	50	8.53
90+	4	0.68

Tabelle 1: Altersverteilung der Patientinnen in 10-Jahres-Schritten

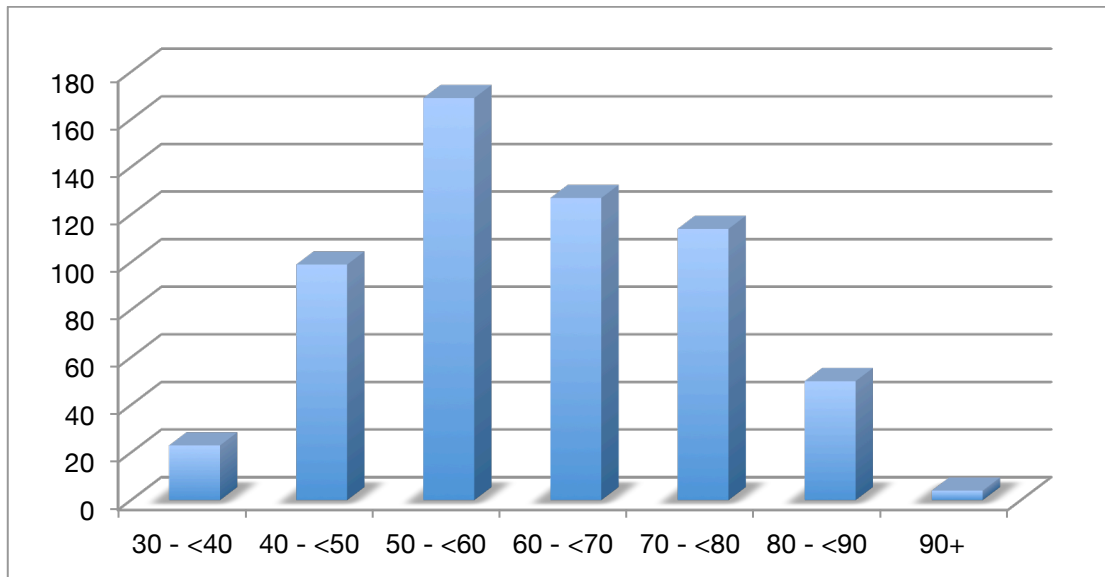


Abb. 1: Altersverteilung der Patientinnen in 10-Jahres-Schritten

Der Menopausenstatus bezieht sich auf die klinisch-anamnestischen Angaben. Es wurde keine laborchemische Bestimmung von Hormonwerten durchgeführt. 73.8 % der Patientinnen befanden sich in der Postmenopause.

Menopausenstatus	Patientenzahl	Prozent
Perimenopausal	35	5.97
Postmenopausal	433	73.89
Prämenopausal	117	19.97

Tabelle 2: Menopausenstatus bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv

2. Tumorcharakteristika

Von den insgesamt 586 Patienten wiesen 534 (91.12 %) ein invasives Mammakarzinom und 52 (8.87 %) ein Carcinoma in situ auf.

2.1. Das Tumorstadium nach TNM-Klassifikation (nach UICC)

In der Tabelle 3 und Abb. 2 ist die postoperative Tumorgröße der Patientinnen mit Mammakarzinom dargestellt. Patientinnen mit Carcinoma in situ wurden nicht berücksichtigt. Die Mehrzahl waren pT1-Karzinome. Infolge einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigte sich bei 16 Patientinnen einen T0-Tumor. Bei insgesamt 7 Patientinnen war die histologische Tumorgröße unbekannt, diese wurden nicht in unserer Klinik operiert.

Tumorgröße	Patientenzahl	Prozent
ypT0	16	2.74
pT1	297	50.77
pT2	157	26.84
pT3	27	4.62
pT4	29	4.96
pTx	7	1.19

Tabelle 3: Einteilung der histologischen Tumorgröße

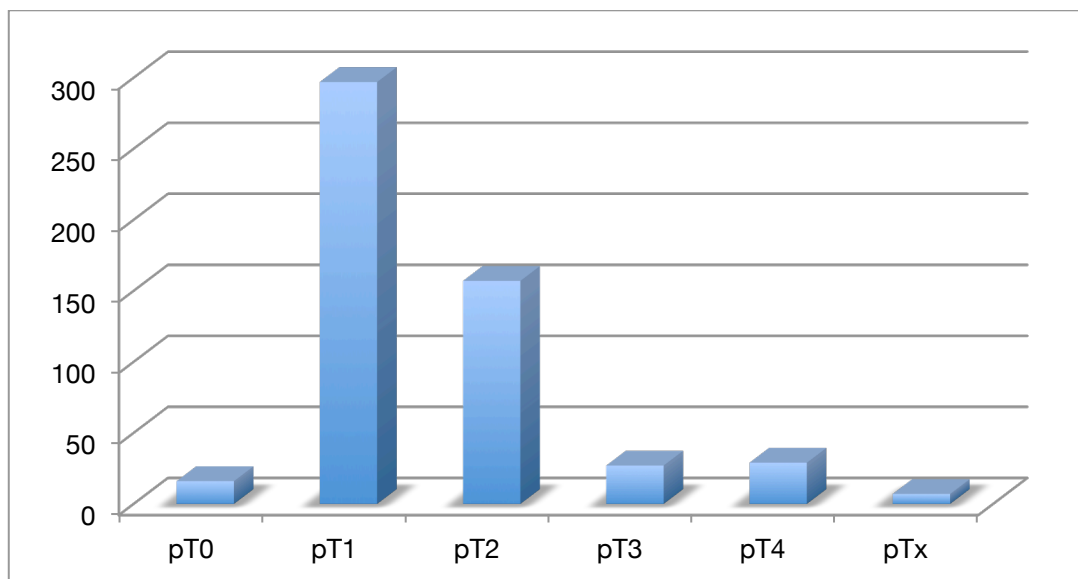


Abb. 2: Einteilung der histologischen Tumorgröße

Die Verteilung des Nodalstatus ist in der Tabelle 4 und Abb. 3 dokumentiert. 400 Patienten des Gesamtkollektivs waren nodal negativ. Ausgewertet wurde die histologische Abklärung bei allen Patientinnen mit sowohl invasivem Mammakarzinom, als auch Carcinoma in situ. Von den 22 Patientinnen mit pNx, 19 waren sonographisch nodal positiv. In diesen Fällen erfolgte keine Axilladisektion in unserer Klinik, der histologische Lymphknotenbefall konnte daher nicht beurteilt werden.

Nodalstatus	Patientenzahl	Prozent
pN0	400	68.61
pN1	123	21.10
pN2	20	3.43
pN3	19	3.26
pNx	22	3.76

Tabelle 4: Einteilung des histologischen Nodalstatus

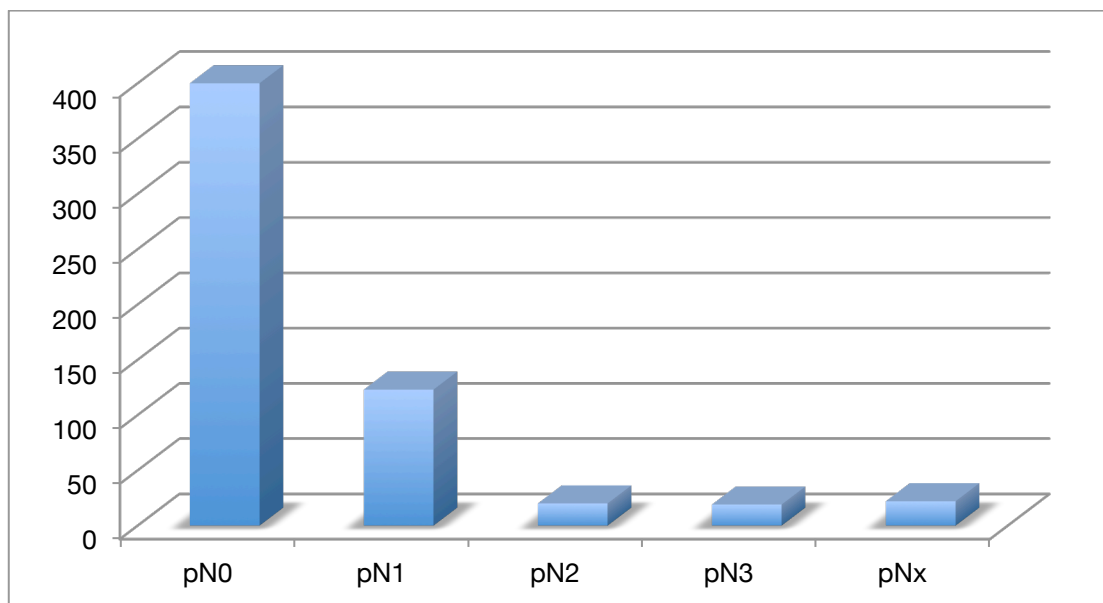


Abb. 3: Einteilung des histologischen Nodalstatus

Die Tabelle 5 stellt die Fernmetastasierung dar.

Metastasierung	Patientenzahl	Prozent
M0	538	95.05
M1	28	4.95

Tabelle 5: Einteilung der Metastasierung

2.2. *Der Rezeptorstatus*

Bei der immunhistochemischen Östrogen- und Progesteronrezeptorbestimmung wurden alle Tumorzellen mit Nachweis von ≥ 1 % positiven Rezeptoren als positiv bewertet. Die folgenden zwei Tabellen beschreiben die Einteilung des Hormonrezeptorstatus.

Östrogenrezeptorstatus	Patientenzahl	Prozent
Negativ	109	18.60
Positiv	477	81.40

Tabelle 6: Übersicht über den Östrogenrezeptorstatus

Progesteronrezeptorstatus	Patientenzahl	Prozent
Positiv	370	63.14
Negativ	213	36.35

Tabelle 7: Übersicht über den Progesteronrezeptorstatus

Der Her2/neu-Status wurde bei invasiven Mammakarzinomen mit immunohistochemischen Methoden nachgewiesen. Berücksichtigt wurden Färbesignale der Zellmembran. Die Markierung, die weniger als 10 % der Tumorzellen betraf, wurde als negativ bewertet. Die Fälle bei denen mindestens 30 % der Zellen eine starke Anfärbung anzeigten, wurden als positiv bewertet. Bei

mäßig überexprimierenden Karzinomen wurde eine entsprechende Genamplifikation durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) dargestellt. Die folgende Tabelle beschreibt die Verteilung auf die Her2/neu-Rezeptorgruppen. Bei insgesamt 9 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom war der Her2/neu-Rezeptorstatus nicht dokumentiert, die histologische Abklärung wurde ex domo durchgeführt.

Her2/neu-Rezeptorstatus	Patientenzahl	Prozent
Positiv	89	16.57
Negativ	436	81.19

Tabelle 8: Übersicht über den Her2/neu-Rezeptorstatus

2.3. *Der histologische Differenzierungsgrad (Grading)*

Das Vorkommen der histopathologischen Gradingstufen im Gesamtkollektiv wurde in der Tabelle 9 und Abb. 4 dargestellt. Bei 17 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom war das Grading unbekannt.

Grading	Patientenzahl	Prozent
G1	61	11.80
G2	339	65.57
G3	117	22.63

Tabelle 9: Verteilung des Tumorigradings

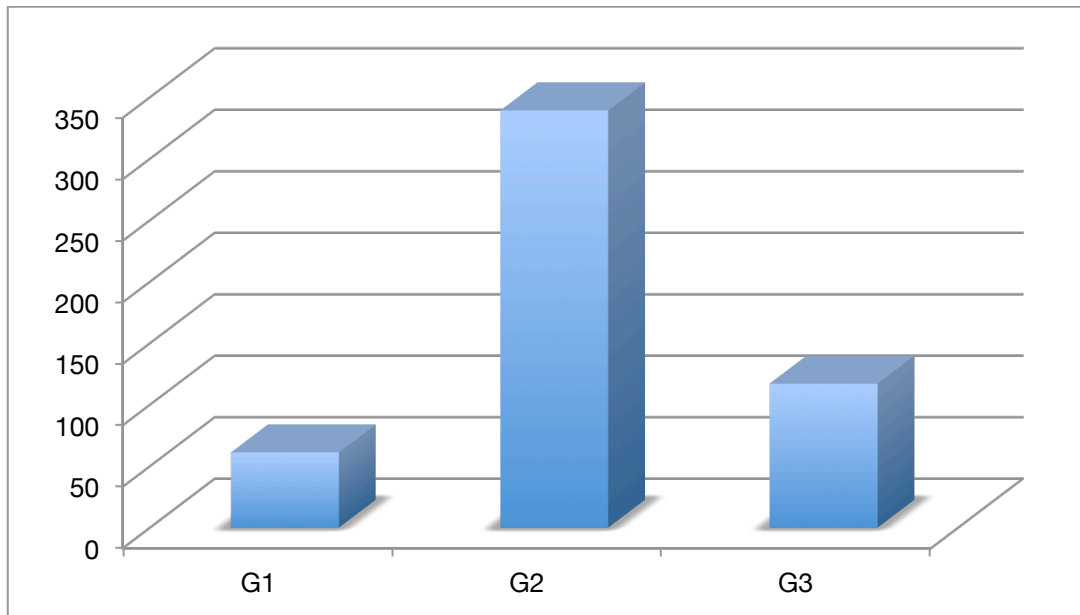


Abb. 4: Verteilung des Tumorgradings

3. Die Palpation der Axilla

Die Palpation erfolgte bei der Erstdiagnose durch einen Arzt. Die Einteilung des palpatorisch erhobenen Lymphknotenstatus wurde in der folgenden Tabelle dargestellt:

Palpatorischer Lymphknotenstatus	Patientenzahl	Prozent
unauffällig	495	84.76
suspekt	72	12.33
unklar	17	2.81

Tabelle 10: Palpation der Axilla zur Beurteilung des Lymphknotenstatus

Bei fast allen Patientinnen lagen Daten über die Palpation der Axilla vor, in 2 Fällen waren keine Angaben über die klinische Untersuchung der Axilla vorhanden.

Der Tabelle lässt sich entnehmen, dass 495 Patientinnen (84.76 %) prätherapeutisch einen palpatorisch unauffälligen Axillabefund hatten.

4. Die Axillasonographie

Bei 568 Patientinnen waren die Befunde der Axillasonographie dokumentiert, 2 wurden ex domo durchgeführt. 169 (29.75 %) Patienten zeigten bei der präoperativen Ultraschalluntersuchung malignitätsverdächtige Lymphknoten (Tabelle 11).

Sonographischer Lymphknotenstatus	Patientenzahl	Prozent
unauffällig	397	69.89
suspekt	169	29.75
ex domo	2	0.35

Tabelle 11: Sonographischer Lymphknotenstatus

Die sonographisch auffällige Lymphknotenzahl wurde den Kategorien 1 bis 4+ (4 oder mehr als 4 suspekten Lymphknoten) zugeordnet. Aus der Tabelle 12 geht hervor, dass 398 (70.82 %), von insgesamt 562 Patienten mit vorliegenden vollständigen Sonographiebefunden, einen unauffälligen Lymphknotenstatus aufwiesen. In 93 Fällen zeigte sich sonographisch ein suspekter Lymphknoten (16.55 %), in 12 Fällen zwei suspekte Lymphknoten (2.14 %), in 6 Fällen 3 Lymphknoten (1.07 %) und in 53 Fällen mehr als 3 sonographisch suspekten Knoten (9.43 %).

Hier wurden sowohl die Daten von Frauen mit invasivem Karzinom, als auch von Patientinnen mit Carcinoma in situ berücksichtigt. Bei 24 Patientinnen war die sonographische Lymphknotenzahl unklar.

Sonographisch auffällige Lymphknotenzahl	Patientenzahl	Prozent
0 Lymphknoten	398	70.82
1 Lymphknoten	93	16.55
2 Lymphknoten	12	2.14
3 Lymphknoten	6	1.07

Sonographisch auffällige Lymphknotenzahl	Patientenzahl	Prozent
4+ Lymphknoten	53	9.43

Tabelle 12: Verteilung der auffälligen sonographischen axillären Lymphknotenzahl

4.1. Zusammenhang zwischen dem palpatorischen und dem sonographischen Lymphknotenstatus

Die Tabellen 13 und 14 stellen die Korrelation zwischen klinischem und sonographischem Lymphknotenstatus dar, mit einem statistischen Kappa-Koeffizient von 0.4694, ASE von 0.0408, $p < 0.0001$.

Patientenzahl Prozent	Sonographisch auffälliger Lymphknotenzahl					
	0	1	2	3	4+	Gesamt
Palpatorischer Lymphknotenstatus						
suspekt	3 0.53	23 4.09	4 0.71	2 0.36	36 6.41	68 12.12
unauffällig	394 70.23	70 12.47	8 1.42	4 0.71	17 3.03	493 87.88
Gesamt	397 70.77	93 16.57	12 2.14	6 1.07	53 9.44	561 100.00

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen klinischem und sonographischem Lymphknotenstatus

Die klinischen und sonographischen Befunde von insgesamt 561 Patientinnen wurden verglichen und als unauffällig oder suspekt eingestuft. In 25 Fällen waren keine vollständigen, weder klinische noch sonographische, Daten vorhanden.

Von den 493 Fällen mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus, zeigte sich sonographisch in 99 Fällen ein malignitätsverdächtiger Befund: in 70 Fälle ergab die Sonographie einen suspekten Lymphknoten der Axilla, in 8 Fällen zwei suspekte Lymphknoten, in 4 Fällen drei suspekte Lymphknoten und in 17 Fälle mehr als 3 suspekte Lymphknoten.

Von den 68 Fällen mit palpatorisch suspekten Lymphknoten, zeigte sich sonographisch in 3 Fällen einen unauffälliger Befund.

Patientenzahl Prozent	Sonographischer Lymphknotenstatus		
	unauffällig	suspekt	Gesamt
Palpatorischer Lymphknotenstatus			
unauffällig	394 70.23	99 17.65	493 87.88
suspekt	3 0.53	65 11.59	68 12.12
Gesamt	397 70.77	164 29.23	561 100.00

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen klinischem und sonographischem Lymphknotenstatus

5. Die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration (FNA) / Biopsie (USNB) der suspekten Lymphknoten

In 118 Fällen wurde eine präoperative Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der auffälligen axillären Lymphknoten durchgeführt. Es ergab sich bei 67 Patientinnen (56.7 %) ein pathologischen Befund. 31 Patientinnen (26.27 %) hatten ein unauffälliges Ergebnis und in 20 Fällen (16.94 %) konnte durch die Untersuchung keine klare Aussage bezüglich der Metastasierung der Lymphknoten getroffen werden.

Die zytologischen beziehungsweise histologischen Ergebnisse sind in der Tabelle 15 dargestellt.

FNA / USNB	Patientenzahl	Prozent
pathologisch	67	56.77
unauffällig	31	26.27
fraglich	1	0.84

FNA / USNB	Patientenzahl	Prozent
nicht repräsentativ	19	16.10

Tabelle 15: Zytologischer/ histologischer präoperativer Lymphknotenstatus mittels FNA / USNB

5.1. Zusammenhang zwischen dem präoperativen palpatorischen Lymphknotenstatus und der invasiven Bestimmung des Lymphknotenbefalls mittels Feinnadelaspiration (FNA) beziehungsweise Biopsie (USNB)

Die Tabellen 16 und 17 stellen den Zusammenhang zwischen dem klinischen Lymphknotenstatus und der zytologischen beziehungsweise histologischen Abklärung des axillären Lymphknotenbefalls mittels Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie dar, mit einem statistischen Kappa-Koeffizient von 0.3545, ASE von 0.0766, $p < 0.0001$.

In den 73 Fällen mit einem unauffälligen palpatorischen Befund konnte die Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie in 28 Fällen den palpatorischen Befund bestätigen, in 31 Fällen zeigte sich eine pathologische Zyto-beziehungsweise Histologie und in 14 Fällen war das Ergebnis unklar.

In den 45 Fällen mit palpatorisch suspekten axillären Lymphknoten ergab die Feinnadelaspirations-Zytologie beziehungsweise Biopsie in 36 Fällen einen pathologischen Befund.

Patientenzahl Prozent	FNA / USNB				
	fraglich	nicht repräsentativ	pathologisch	unauffällig	Gesamt
Klinischer Lymphknotenstatus					
suspekt	0 0.00	6 5.04	36 30.25	3 2.52	45 38.66
unauffällig	1 0.84	13 10.92	31 26.05	28 23.53	73 61.34

Patientenzahl Prozent	FNA / USNB				
	fraglich	nicht repräsentativ	pathologisch	unauffällig	Gesamt
Klinischer Lymphknotenstatus					
Gesamt	1 0.84	19 16.10	67 56.77	31 26.27	118 100.00

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen klinischem Lymphknotenstatus und den präoperativen Ergebnissen der FNA / USNB

In der folgenden Tabelle wurden die unklaren zytologischen beziehungsweise histologischen Befunde der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie ignoriert:

Patientenzahl Prozent	FNA / USNB		
	negativ	positiv	Gesamt
Klinischer Lymphknotenstatus			
negativ	28 28.57	31 31.63	59 60.20
positiv	3 3.06	36 36.73	39 39.80
Gesamt	31 31.63	67 68.37	98 100.00

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen klinischem Lymphknotenstatus und den präoperativen Ergebnissen der FNA / USNB

5.2. Zusammenhang zwischen dem sonographischen Lymphknotenstatus und der invasiven Bestimmung des Lymphknotenbefalls mittels ultraschallgesteuerter Feinnadelaspiration (FNA) beziehungsweise Biopsie (USNB)

Die Tabellen 18 und 19 stellen die Korrelation zwischen dem sonographischen Lymphknotenstatus und den präoperativen zytologischen beziehungsweise

histologischen Ergebnisse der ultraschallgesteuerten Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie dar, mit einem statistischen Kappa-Koeffizient von 0.2074, ASE von 0.0811, $p < 0.0001$.

Aussagen zur Sonographie der Axilla und zur Abklärung des Lymphknotenbefalls mittels FNA / USNB konnten bei 117 Patientinnen getroffen werden.

Es waren fünf Fälle mit unauffälliger Axillasonographie bei denen eine Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie durchgeführt wurde. Alle zytologischen beziehungsweise histologischen Befunde waren negativ.

Bei 66 Patientinnen mit einem sonographisch suspekten Lymphknoten, zeigte die Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie in 35 Fälle einen pathologischen Befund und in 18 Fälle freie Lymphknoten. 13 zytologische beziehungsweise histologische Befunde waren unklar.

Die Sonographie zeigte in 10 Fälle zwei auffällige Lymphknoten. Die Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie einer oder beider Lymphknoten ergab in 4 Fälle ein pathologisches Ergebnis und in 3 Fälle einen unauffälligen Befund. In den anderen Fällen war das gewonnene Material nicht repräsentativ.

In 3 Fällen mit drei sonographisch suspekten Lymphknoten, zeigte die Feinnadelaspiration bei allen drei Patientinnen ein pathologisches Resultat.

In den 34 Fällen mit mehr als 3 sonographisch suspekten Lymphknoten und Vorliegen des zytologische beziehungsweise histologische Befundes der zytologischen Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie, hat sich in 24 Fällen ein pathologischer Befund ergeben und in 5 Fällen war das Ergebnis unauffällig.

Patientenzahl Prozent	FNA / USNB				
	fraglich	nicht repräsentativ	pathologisch	unauffällig	Gesamt
0	0 0.00	0 0.00	0 0.00	5 4.27	5 4.27
1	1 0.85	12 10.25	35 29.91	18 15.38	66 56.41

Patientenzahl Prozent	FNA / USNB				
	fraglich	nicht repräsentativ	pathologisch	unauffällig	Gesamt
2	0 0.00	3 2.56	4 3.41	3 2.56	10 8.54
3	0 0.00	0 0.00	3 2.56	0 0.00	3 2.56
4+	0 0.00	4 3.41	24 20.51	5 4.27	34 29.05
Gesamt	1 0.85	19 16.23	66 56.41	31 26.49	117 100.00

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen sonographischem Lymphknotenstatus und präoperativem zytologischen / histologischen Lymphknotenstatus mittels FNA /USNB

Ausgenommen der unklaren zytologischen beziehungsweise histologischen Ergebnisse der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie, konnten folgenden Daten festgestellt werden:

Patientenzahl Prozent	FNA / USNB		
	negativ	positiv	Gesamt
Sonographischer Lymphknotenstatus			
negativ	5 5.15	0 0.00	5 5.15
positiv	26 26.80	66 68.04	92 94.85
Gesamt	31 31.96	66 68.04	97 100.00

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen sonographischem Lymphknotenstatus und präoperativem zytologischen / histologischen Lymphknotenstatus mittels FNA /USNB

6. Die postoperative Histologie der entfernten Lymphknoten

541 Patienten hatten eine histologische operative Abklärung des Lymphknotenstatus. Im Rahmen des axillären Stagings wurde zunächst eine Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt. Ohne neoadjuvante Therapie erfolgte bei einem positiven intraoperativen Schnellschnitt der Lymphknoten die konventionelle Axilladissektion (Anzahl der entfernten Lymphknoten siehe Tabelle 20). Die Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der intraoperativ entfernten Lymphknoten lassen sich der Tabelle 21 entnehmen.

Entfernte Lymphknoten	Patientenzahl	Prozent
0	39	7.21
1	90	16.64
2	96	17.74
3	86	15.90
4	43	7.95
5	25	4.62
6	12	2.22
7	18	3.33
8	17	3.14
9	15	2.77
10	13	2.40
11	15	2.77
12	13	2.40
13	14	2.59
14	9	1.66
15	10	1.85
16	4	0.74

Entfernte Lymphknoten	Patientenzahl	Prozent
17	2	0.37
18	2	0.37
19	6	1.11
20	4	0.74
22	2	0.37
23	2	0.37
26	1	0.18
28	1	0.18
29	2	0.37

Tabelle 20: Anzahl der operativ entfernten Lymphknoten

Bei der histologischen Untersuchung zeigten sich bei 156 (31.90 %) Patientinnen positive Lymphknoten. Die Verteilung war folgendermaßen: 66 Patienten (13.50%) zeigten einen infiltrierten Lymphknoten, 27 zwei infiltrierten Lymphknoten (5.52 %), 27 drei infiltrierten Lymphknoten (5.52 %), 4 vier infiltrierten Lymphknoten (0.82 %), 4 fünf infiltrierten Lymphknoten (0.82 %) und 28 mehr als fünf infiltrierten Lymphknoten (5.69 %).

Postoperativ histologisch infiltrierte Lymphknoten	Patientenzahl	Prozent
0	333	68.10
1	66	13.50
2	27	5.52
3	27	5.52
4	4	0.82
5	4	0.82
6	6	1.23

7	3	0.61
8	3	0.61
9	3	0.61
10	4	0.82
11	1	0.20
12	1	0.20
13	2	0.41
14	1	0.20
15	1	0.20
17	1	0.20
18	1	0.20
29	1	0.20

Tabelle 21: Postoperativ befallene Lymphknoten

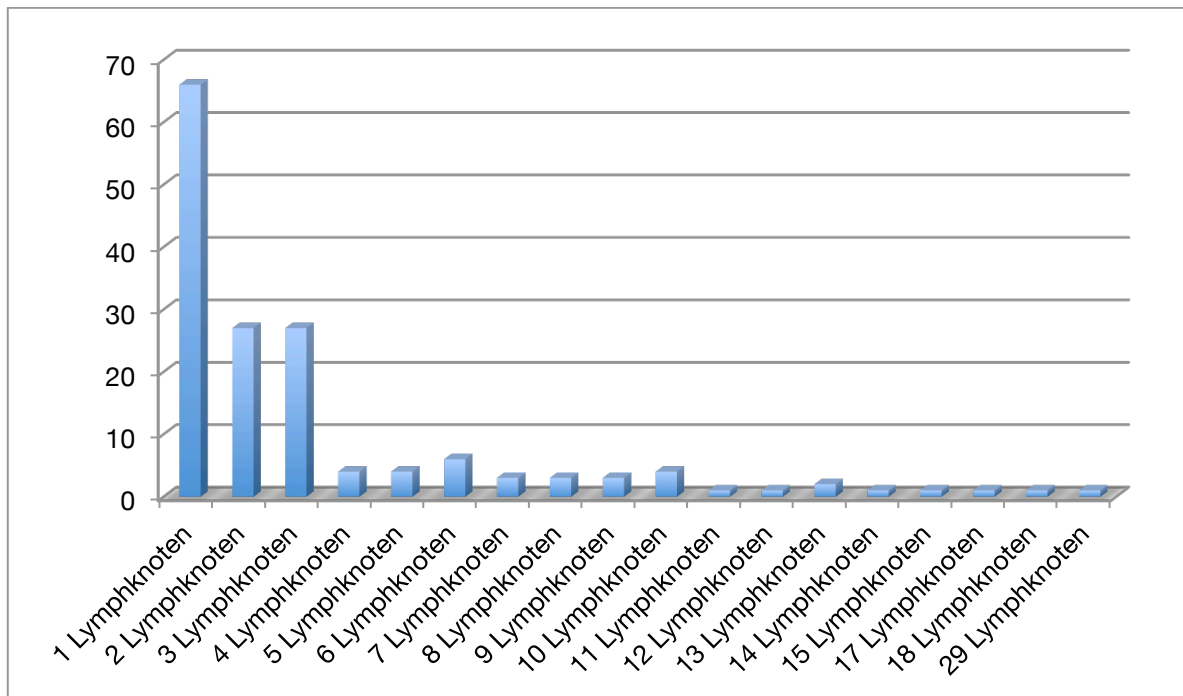


Abb. 5: Übersicht über die Fälle mit postoperativ histologisch positive Lymphknoten

6.1. *Zusammenhang zwischen dem klinisch palpatorischen und dem postoperativen histologischen Lymphknotenstatus*

Die Tabellen 22 und 23 stellen die Korrelation zwischen dem klinisch palpatorischen Lymphknotenstatus und dem postoperativen histologischen Lymphknotenstatus dar, mit einem statistischen Kappa-Koeffizient von 0.2701, ASE von 0.0455, $p < 0.0001$. Es lagen die Daten von 492 Patienten vor.

Von 423 Patienten mit klinisch unauffälligem Befund, ergab die histologische Untersuchung der Lymphknoten in 106 Fällen infiltrierte Lymphknoten. In 315 Fällen waren die Lymphknoten unauffällig. 2 Patienten wurden ex domo operiert. In diesen beiden Fällen fehlten die Angaben bezüglich des Lymphknotenbefalls.

In den 54 Fällen mit klinisch suspekten Lymphknoten, zeigte die Histologie in 17 Fällen keine Metastasierung.

Patientenzahl Prozent	Histologischer Lymphknotenstatus			
		ex domo	nicht befallen	Gesamt
Palpatorischer Lymphknotenstatus	befallen			
ex domo	10 2.03	0 0.00	5 1.02	15 3.05
suspekt	37 7.52	0 0.00	17 3.46	54 10.98
unauffällig	106 21.54	2 0.41	315 64.02	423 85.98
Gesamt	153 31.10	2 0.41	337 68.50	492 100.00

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen klinischem und postoperativem histologischen Lymphknotenstatus

Wenn man die unklaren Befunde nicht berücksichtigt, ergeben sich folgende Ergebnisse:

Patientenzahl Prozent	Histologischer Lymphknotenstatus		
	negativ	positiv	Gesamt
Palpatorischer Lymphknotenstatus			
negativ	292 69.03	97 22.93	389 91.96
positiv	5 1.18	29 6.86	34 8.04
Gesamt	297 70.21	126 29.79	423 100.00

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen klinischen und postoperativen histologischen Lymphknotenstatus

Aus diesen Daten wurden folgende Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft der Palpation als diagnostisches Verfahren berechnet:

- Sensitivität: 23 %,
- Spezifität: 98 %,
- Positiver prädiktiver Wert: 85 %,
- Negativer prädiktiver Wert: 75 %.

6.2. Zusammenhang zwischen dem sonographischen und dem postoperativen histologischen Lymphknotenstatus

Bei 474 Patientinnen gab es Aussagen über die präoperative Sonographie und die postoperative Histologie der Lymphknoten. Die Tabellen 24 und 25 stellen den Zusammenhang zwischen dem sonographischen und dem postoperativen histologischen Lymphknotenbefall dar, mit einem statistischen Kappa-Koeffizient von 0.5027, ASE von 0.0471, $p = 0.0620$.

Bei 82 Patientinnen wurde präoperativ ein Lymphknoten als suspekt beurteilt. Die Histologie bestätigte in 51 Fällen diesen Verdacht. 31 Patientinnen hatten nicht befallene Lymphknoten.

In 10 Fällen mit zwei sonographisch suspekten Lymphknoten, zeigte die postoperative Histologie in 6 Fällen befallene Lymphknoten und in 4 Fällen waren die Patientinnen nodal-negativ.

Von 6 Fällen bei denen die präoperative Sonographie 3 suspekten Lymphknoten ergab, bestätigte die Histologie in der Hälfte der Fälle den positiven Befund.

Es waren 43 Fälle mit sonographisch mehr als drei auffälligen Lymphknoten. Die postoperative Histologie zeigte bei 27 Patientinnen befallene Lymphknoten und in 16 Fällen war die Axilla nicht metastasiert.

Patientenzahl Prozent	Histologischer Lymphknotenstatus			
	befallen	ex domo	nicht befallen	Gesamt
Sonographisch suspekter Lymphknotenzahl				
0	53 11.18	2 0.42	278 58.65	333 70.25
1	51 10.76	0 0.00	31 6.54	82 17.30
2	6 1.27	0 0.00	4 0.84	10 2.11
3	3 0.63	0 0.00	3 0.63	6 1.27
4+	27 5.70	0 0.00	16 3.38	43 9.07
Gesamt	140 29.54	2 0.42	332 70.04	474 100.00

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen sonographischem und postoperativem histologischen Lymphknotenstatus

Von den 333 Patientinnen mit unauffälliger axillärer Ultraschalluntersuchung, wurde der sonographische Befund in 278 Fällen bestätigt. 2 Patientinnen wurden ex domo behandelt. In 53 Fällen lag eine lymphatische Metastasierung vor.

Bei einer näheren Betrachtung dieser 53 Fälle, konnte man feststellen, dass es sich in 19 Fällen um eine Mikrometastasierung der Lymphknoten handelte und nur 8 Patientinnen axilläre Metastasen > 3 mm aufwiesen. Bei den restlichen war die Größe der Lymphknotenmetastasen nicht beschrieben. Nur 6 Patientinnen wiesen mehr als 2 positive Lymphknoten auf.

Patientenzahl Prozent	Histologischer Lymphknotenstatus		
	negativ	positiv	Gesamt
Sonographischer Lymphknotenstatus			
negativ	278 58.89	53 11.22	331 70.12
positiv	54 11.44	87 18.43	141 29.87
Gesamt	332 70.33	140 29.66	472 100.00

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen sonographischem und postoperativen histologischem Lymphknotenstatus

Diese Daten führen zu folgender diagnostischer Aussagekraft der Sonographie:

- Sensitivität: 62 %,
- Spezifität: 83 %,
- Positiver prädiktiver Wert: 61 %,
- Negativer prädiktiver Wert: 83 %.

6.3. Zusammenhang zwischen dem präoperativen zytologischen beziehungsweise histologischen Ergebniss der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der axillären Lymphknoten und dem postoperativen histologischen Lymphknotenbefall

In 104 Fällen wurde sowohl eine invasive Abklärung mittels Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten Lymphknoten durchgeführt, als auch eine

operative Abklärung des Nodalstatus. Die zytologischen beziehungsweise histologischen Befunde waren in unserer Datenbank vorhanden. Die Tabellen 26 und 27 stellen die Korrelation zwischen den präoperativen Ergebnissen der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der axillären malignitätsverdächtigen Lymphknoten und dem postoperativ histologischen Lymphknotenbefall dar, mit einem statistischen Kappa-Koeffizient von 0.5976, ASE von 0.1004, $p = 0.0009$.

Patientenzahl Prozent	Histologischer Lymphknotenstatus		
	befallen	nicht befallen	Gesamt
FNA / USNB			
fraglich	1 0.96	0 0.00	1 0.96
nicht repräsentativ	7 6.73	10 9.62	17 16.35
pathologisch	44 42.31	14 13.46	58 55.77
unauffällig	13 12.50	15 14.42	28 26.92
Gesamt	65 62.50	39 37.50	104 100.00

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen den präoperativ zytologischen / histologischen Ergebnissen der axillären FNA / USNB und dem postoperativen histologischen Lymphknotenstatus

Die Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten Lymphknoten zeigte in 58 Fällen einen pathologischen Befund. Die postoperativ durchgeführte Histologie bestätigte den Befund in 44 Fällen. 14 Patientinnen waren aber nodal-negativ.

Von 28 Fällen mit unauffälliger Punktion der Lymphknoten, zeigte sich histologisch in 13 Fällen befallene Lymphknoten und in 15 Fällen keine Metastasierung.

Es gab 18 unklare präoperative zytologische beziehungsweise histologische Befunde.

Ohne Berücksichtigung der unklaren Ergebnisse, zeigen sich folgenden Daten.

Patientenzahl Prozent	Histologischer Lymphknotenstatus		
	negativ	positiv	Gesamt
FNA / USNB			
negativ	15 17.44	13 15.11	28 32.55
positiv	14 16.27	44 51.16	58 67.44
Gesamt	29 33.72	57 66.27	86 100.00

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen den präoperativen zytologischen / histologischen Ergebnissen der axillären FNA / USNB und dem postoperativen histologischen Lymphknotenstatus

Die Aussagekraft der axillären Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten Lymphknoten stellt sich wie folgt dar:

- Sensitivität: 77 %,
- Spezifität: 51 %,
- Positiver prädiktiver Wert: 75 %,
- Negativer prädiktiver Wert: 53 %.

VI. DISKUSSION

Der Lymphknotenstatus stellt den wichtigsten prognostischen Faktor für den Verlauf beim Mammakarzinom dar. Für die Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus können verschiedene Methoden genutzt werden. Zur Bestimmung der Aussagekraft der diagnostischen Methoden sind die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert wichtige Parameter.

Ziel der Studie war die Wertigkeit der Axillalpalpation, der axillären Sonographie und der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie zu ermitteln. Es handelte sich ausschließlich um diagnostische Methoden, bei denen jeder Befund als unauffällig oder suspekt beziehungsweise pathologisch eingestuft wurde, und anschließend mit dem postoperativen histologischen Befund verglichen wurde. Die Ergebnisse werden zusammenfassend in der Tabelle 28 dargestellt.

	Palpation	Sonographie	FNA / USNB
Sensitivität	23 %	62 %	77 %
Spezifität	98 %	83 %	51 %
Positiver prädiktiver Wert	85 %	61 %	75 %
Negativer prädiktiver Wert	75 %	83 %	53 %

Tabelle 28: Aussagekraft der präoperativen Diagnostik der Axilla

Unsere Studie bezieht sich auf eine Anzahl von 586 Patientinnen. Diese Patientenzahl ist deutlich höher als in den meisten bisher publizierten Studien.

Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über einige Studien mit einem vergleichbaren Studiendesign dar, die in den letzten Jahren publiziert wurden.

Studie	Jahr der Publikation	Patienten zahl	Sonographie		FNA / USNB	
			Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
Rattay et al. (63)	2012	348	56 %	90 %	76 %	100 %

Studie	Jahr der Publikation	Patienten zahl	Sonographie		FNA / USNB	
Park et al. (64)	2011	382	56 %	81 %	39 %	95 %
Luparia et al. (65)	2010	427	72 %	93 %	88 %	100 %
Cowher et al. (66)	2008	152	54 %	96 %	54 %	95 %
Jain et al. (67)	2007	68	69 %	100 %	89 %	100 %
Hinson et al. (68)	2007	168	81 %	69 %	82 %	100 %

Tabelle 29: Übersicht über Arbeiten mit vergleichbaren Design

Eine ähnliche Studie führte 2012 auch Rattay et al. (63), bei einem Gesamtkollektiv von 348 Patienten durch. Dabei zeigte sich eine Sensitivität der Axillasonographie von 56 %, deutlich niedriger als unsere Sensitivität. Die Spezifität der Sonographie war 90 %, der positive prädiktive Wert 78 % und der negative prädiktive Wert 76 %. Die Feinnadelaspiration der suspekten Lymphknoten zeigte eine Sensitivität von 76 %, eine Spezifität von 100 %, einen positiven prädiktiven Wert von 100 % und einen negativen prädiktiven Wert von 48 %. Wegen dem positiven prädiktiven Wert der Feinnadelaspiration von 100 % haben Rattay et al. die Vermeidung der Sentinel-Node-Biopsie mit sofortiger Durchführung der Axilladisektion bei pathologischer Feinnadelaspiration empfohlen. In unsere Studie lag der positive prädiktive Wert bei 75 %.

Eine andere Studie von Park et al. (64), die ebenfalls die Axillasonographie und Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten Lymphknoten untersuchte, kam zu vergleichbaren Ergebnissen mit unserer Studie in der Ultraschalluntersuchung. Allerdings, zeigte die Feinnadelaspiration eine Sensitivität von nur 39 %, eine Spezifität von 95 %, ein positiver prädiktiver Wert von 82 % und ein negativer prädiktiver Wert von 75 %. Wegen der geringen Sensitivität war die Feinnadelaspiration in dieser Studie nicht ausreichend aussagekräftig.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den Studien von Luparia et al. (65) oder Hinson et al. (68), so findet sich dort eine höhere Sensitivität sowohl der Sonographie, als auch der axillären Feinnadelaspiration. Allerdings war das Patientenkollektiv in diesen zwei Studien deutlich kleiner (Tabelle 29). Die Autoren

haben die ultraschallgesteuerte Biopsie der suspekten Lymphknoten als Alternative zur präneoadjuvanten Sentinel-Node-Biopsie empfohlen. Die Axilladisektion bei pathologischer Histologie in der stanzbiptischen Abklärung wäre der reinen Durchführung einer Sentinel-Node-Biopsie überlegen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Ergebnisse nicht in großem Maße von denen in den anderen Studien beschriebenen Ergebnissen abweichen. Auffällig ist jedoch, dass in vielen Studien die axilläre Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie zu keinem Anstieg der Sensitivität führte (64, 66, 68). In unserer Studie zeigte sich eine Steigerung der Sensitivität von 62 % auf 77 %, in den Fällen, in denen die Sonographie mit einer Feinnadelaspiration oder Biopsie der suspekten Lymphknoten kombiniert wurde (Tabelle 29).

1. Die Palpation der Axilla

Die tastbaren axillären Lymphknoten wurden oft als einziges Kriterium in der Entscheidung benutzt, ob eine Sentinel-Node-Biopsie oder Axilladisektion durchgeführt wird, obwohl bekannt ist, dass die Axillapalpation allein eine niedrigere Sensitivität als die Kombination mit der Sonographie aufweist (28). Metastasierte Lymphknoten sind oft nicht tastbar und reaktive Lymphknoten können als metastasiert eingeschätzt werden. Wegen den hohen Raten an falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen wurde diese Methode durch die Ultraschalluntersuchung der Axilla ergänzt.

In unserer Studie, lag die Sensitivität der Palpation bei 23 %. Die Aussagekraft der klinischen Untersuchung der Axilla ist sehr gering. Es ist eine insuffiziente Methode für die Beurteilung des axillären Lymphknotenbefalls. Überraschenderweise zeigte sich eine hohe Spezifität der Palpation von 98 %. In den insgesamt 297 Fällen mit negativer Histologie, konnte der axilläre Status in 292 Fällen palpatorisch korrekt evaluiert werden. Mit einer Sensitivität von 23 % und einer Spezifität von 98 % liegen die Ergebnisse in ähnlichen Bereich wie die Ergebnisse anderer Studien (48).

Wie beschrieben, liegen der positive prädiktive Wert der Palpation der Axilla in der Literatur zwischen 61 und 84 % und der negative prädiktive Wert zwischen 50 und

60 % (54, 53, 36). Mit einem positiven prädiktiven Wert von 85 % und einem negativen prädiktiven Wert von 75 %, war die Aussagekraft der Axillapalpation in unsere Studie etwas besser.

2. Die Axillasonographie

Die Axillasonographie wird heutzutage additiv zur Mammographie und Sentinel-Node-Biopsie in der Diagnostik des Mammakarzinoms und des Lymphknotenbefalls durchgeführt.

In unserer Studie wurde in 62 % der Fälle mit präoperativ suspektem Lymphknotenstatus der Verdacht histologisch bestätigt. Von diesen 62 %, zeigten 37.8 % der Fälle einen verdächtigen Lymphknoten, 4.2 % hatten zwei verdächtige Lymphknoten, 2.1 % drei Lymphknoten und 19.2 % multiple Lymphknoten. 83 % der Patienten mit negativem Lymphknotenbefall waren bei der präoperativen Ultraschalluntersuchung unauffällig. Mit einer Sensitivität von 62 % und einer Spezifität von 83 % zeigt sich die Axillasonographie in unserer Auswertung mäßig sensitiv, aber dafür recht spezifisch in der Diagnose des axillären Lymphknotenbefalls und ist somit für die präoperative Dignitätseinschätzung der Axilla gut geeignet.

In der Literatur liegt die Sensitivität zwischen 66 % und 82 % und die Spezifität zwischen 44 % und 97 % (33).

Von den Lymphknoten die während des Ultraschalls als verdächtig bewertet wurden, ergab die endgültige Histologie in 61 % der Fälle eine metastatische Infiltration. Bei den sonographisch negativen Lymphknoten zeigte sich in 16 % der Fälle ein positiver histologischer Lymphknotenbefall.

Wegen der relativ niedrigen Sensitivität ist die Axillasonographie nicht dafür geeignet, eine exakte Aussage über den axillären Lymphknotenbefall zu treffen.

3. Die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der suspekten axillären Lymphknoten

Zur Optimierung der axillären Diagnostik haben zahlreiche Studien die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie der axillären Lymphknoten untersucht. In der Literatur liegt die Sensitivität der ultraschallgestützten Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie meistens zwischen 50 und 80 % (55, 56, 57, 58, 59). In der Metaanalyse von Houssami et al. (2011) lag die Sensitivität der Methode bei 75 % und die Spezifität bei 98 %. Es wurden 2397 Feinnadelaspirationen beziehungsweise Biopsien bei 4830 Patienten durchgeführt, mit einer medianen Prävalenz der Lymphknotenmetastase von 47.2 % (59). In einer anderen Studie von Leenders (2012), lag die Sensitivität jedoch zwischen 6 und 63 %. Es wurden alle Patienten mit Mammakarzinomen rekrutiert, unabhängig vom klinischen Lymphknotenstatus. Dies bedeutet dass nicht nur die Patienten mit auffälligem Lymphknotenbefall im Rahmen der Sonographie bei denen eine Feinnadelaspiration oder Biopsie durchgeführt wurde betrachtet wurden (60).

Die Durchführung einer Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie im Rahmen der präoperativen Sonographie hat die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung von 62 % auf 77 % erhöht. Allerdings ist die Anzahl der Patienten die von der Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie profitiert haben niedrig. Es wurden nur die Fälle berücksichtigt, in denen eine Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie technisch möglich war und in denen ausreichend Material für eine klare Diagnosestellung gewonnen wurde.

Da in 14 Fällen ein falsch-positives Ergebnis vorlag, lag die Spezifität in unsere Studie bei nur 51% und war deutlich niedriger als in anderen Studien. Die positiven Feinnadelaspiration-Zytologien haben einen positiven prädiktiven Wert von 75 %. Die negativen Befunde sind nicht ausreichend zuverlässig wegen den großen Zahl der falsch-negativen Ergebnisse (negativer prädiktiver Wert 53 %). Eine negative Feinnadelaspiration schließt somit eine Metastasierung nicht aus.

4. Überblick über die Sensitivität der verschiedenen Methoden

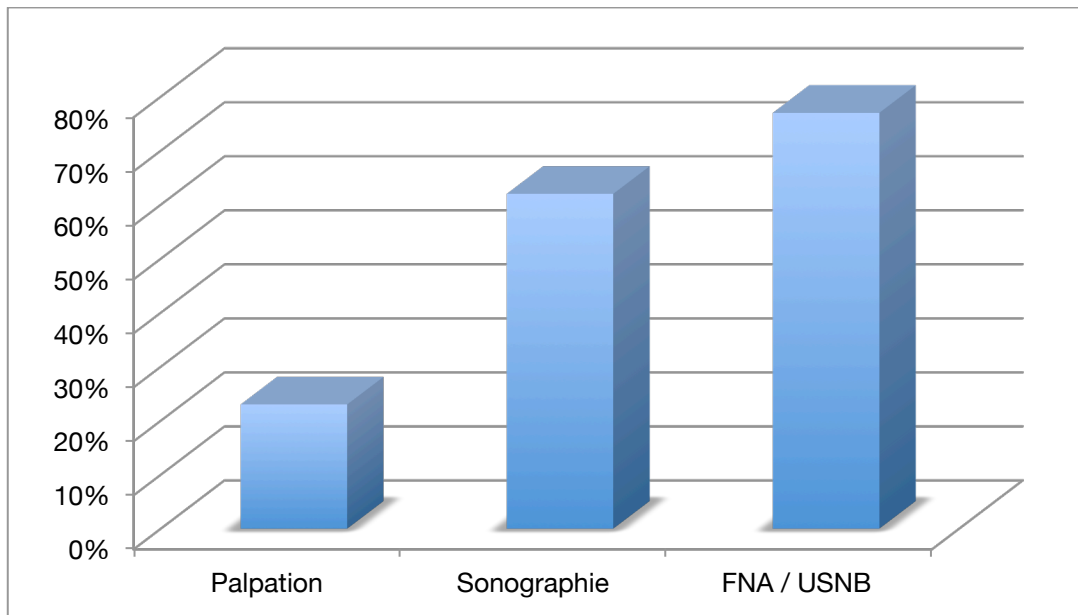


Abb. 6: Sensitivität der verschiedenen diagnostischen Methoden zur präoperativen Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus

In Abb. 6 ist dargestellt, wie sich die Sensitivität der präoperativen Axilladiagnostik geändert hat, wenn die Palpation mit dem Ultraschall und mit der Ultraschall-gestützten Feinnadelaspiration oder Biopsie kombiniert wird. In den Daten der vorliegenden Arbeit betrug die Sensitivität für die Palpation der Axilla 23 % und wurde durch die Ultraschalluntersuchung deutlich verbessert. Die Sensitivität stieg auf einem Wert von 62 %. Die Palpation der Axilla ergab 97 falsch-negative Ergebnisse von insgesamt 389 Untersuchungen. Die Axillasonographie zeigte in 53 Fällen falsch-negative Befunde, von insgesamt 331 Untersuchungen.

Die Sensitivität ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Unsere Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der bestehenden Literatur überein (Tabelle 29) und zeigen deutliche Vorteile durch Anwendung der ultraschallgesteuerten Feinnadelaspiration im Rahmen des präoperativen Stagings der Axilla. Die Sensitivität wurde durch diese Methode verbessert und betrug 77 %. Sie stellt eine minimal-invasive, günstige, einfache und nicht zeitintensive Methode

zur Beurteilung des axillären Lymphknotenbefalls dar, die eine erhebliche Steigerung der Sensitivität ermöglicht.

Es stellt sich die Frage ob die Sensitivität des Axillastagings durch andere bildgebende Verfahren optimiert werden könnte. Die Palpation, die Mammographie, die Sonographie und die MRT-Untersuchung wurden in einer Studie von Valente et al. verglichen (2012). Es konnte keine Vorteile der MRT bezüglich der falsch-negativen Ergebnisse beobachtet werden (61). Eine Studie von Ueda et al. hat 2008 das PET-CT der Axilla mit der Axillasonographie verglichen und zeigte eine ähnliche Aussagekraft der beide Methoden für die Bestimmung des axillären Lymphknotenbefalls (62).

Eine andere wichtige Frage ist, ob ein operatives Staging der klinisch und sonographisch unauffälligen Axilla in den frühen Stadien des Mammakarzinoms noch notwendig ist. Die Ergebnisse der zukünftigen, prospektiven randomisierten Studien SOUND und INSEMA werden erwartet.

In der SOUND Studie wird die Sentinel-Node-Biopsie mit der Axillasonographie verglichen (69). Es ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie. Patientinnen mit einem Mammakarzinom kleiner als 2 cm werden rekrutiert. Bei allen Patientinnen werden eine Axillasonographie und anschließend eine Sentinel-Node-Biopsie, sowie eine brusterhaltende Operation durchgeführt. Falls sich bei der Axillasonographie einen fraglichen (nicht suspekten) Lymphknoten zeigt, erfolgt eine Feinnadelaspirationszytologie. Patienten mit sonographisch oder zytologisch negativem Lymphknotenbefund werden in zwei Arme randomisiert:

Arm 1: Sentinel-Node-Biopsie +/- Axilladisektion oder

Arm 2: kein chirurgisches Axillastaging.

Falls die Histologie einen freien Lymphknoten, isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen ergibt, wird keine Axilladisektion durchgeführt. Im Falle von Makrometastasen der Sentinel-Lymphknoten erfolgt anschließend eine Axilladisektion.

Es werden die krankheitsfreie, rezidivfreie, sowie metastasenfremie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben beurteilt. Die Studie hat 2012 in Italien begonnen.

In der INSEMA Studie werden Mammakarzinom-Patientinnen im Stadium I oder II bei denen eine axilläre Sentinel-Node-Biopsie und eine brusterhaltende Operation geplant sind eingeschlossen (70). Es soll bewiesen werden, dass eine eingeschränkte Axillachirurgie das krankheitsfreie Überleben nicht verschlechtert. Ähnlich wie bei der SOUND Studie, wird im Rahmen der Randomisierung die axilläre Sentinel-Node-Biopsie versus keine Axillaoperation verglichen. Die Studie wird Ende September 2015 abgeschlossen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit, wurden die Ergebnisse des präoperativen Axillastagings aus der Universitätsfrauenklinik Homburg vorgestellt. Die Kombination aus der klinischen Untersuchung der Axilla, der axillären Ultraschalluntersuchung und der ultraschallgesteuerten Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie wurden zum präoperativen axillären Staging und zur Planung der weiteren Behandlung der Erkrankung zwischen Januar 2010 und Dezember 2012 bei 586 Patientinnen mit Mammakarzinom und Carcinoma in situ in unserer Klinik durchgeführt.

Die Axillasonographie in Kombination mit einer ultraschallgesteuerten Feinnadelaspiration beziehungsweise Biopsie hat eine Sensitivität von 77 % gezeigt. Sie ist leicht durchführbar und zudem kann durch diese Methode ein operativer Eingriff, im Falle von Kontraindikationen für eine Sentinel-Node-Biopsie oder bei Inoperabilität bei Patientinnen mit Mammakarzinom, vermieden werden. Ältere Patientinnen mit kleinen (≤ 2 cm), östrogenrezeptor-positiven und klinisch nodal-negativen Mammakarzinomen, die eine endokrine Therapie bekommen werden, könnten ohne eine chirurgische Intervention erfolgreich therapiert werden.

Die Axillasonographie dient als wichtiges bildgebendes Verfahren zur Primärdiagnostik und zeigte einen positiven prädiktiven Wert von 61 %. Daraus ergibt sich, dass unauffällige Ultraschallbefunde axilläre Lymphknotenmetastasen nicht endgültig ausschliessen können. Die Sensitivität für die Feststellung von Malignität liegt bei 62 %, weshalb sich die Axillasonographie allein nicht als ausreichend präzise erwiesen hat.

Unsere Daten zum präoperativen Axillastaging haben gezeigt, dass die Palpation, die Sonographie, sowie die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration zuverlässige Methoden der präoperativen Axilladiagnostik sind.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. J. Ferlay, H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D. M. Parkin, "GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancerbase No, 10," International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2010 Moolgavkar SH, Day NE.
2. Stevens RG. Two-stage model for carcinogenesis: Epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst.* Sep 1980;65(3):559-69.
3. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* Nov 15 2000;152(10):950-64.
4. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
5. Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: Clinical implications. *Br J Cancer* 2004;90:1120-4.
6. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuellar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Molecular classification of breast cancer. *Cir Cir* 2008;76:87-93.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Rijn M van de, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
8. Al Tamimi DM, Shawarby MA, Ahmed A, Hassan AK, AlOdaini AA. Protein expression profile and prevalence pattern of the molecular classes of breast cancer: A Saudi population based study. *BMC Cancer* 2010;10:223.
9. Goldhirsch A et al: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24: 2206-23.

10. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al., Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444-55.
11. Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, et al. Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004(Suppl):Abstr 9510.
12. Brenton JD, Carey LD, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-60.
13. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 8. Auflage 2012; 64 – 67.
14. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: 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 2011. *Ann Oncol* 22:1736-1747, 2011.
15. Bloom, H.J. and Richardson W.W. (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br. J. Cancer*, 11, 359-377.
16. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *CANCER* 1989; 63(1):181-187.
17. Le D, V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *CANCER* 1989; 64(9):1914-1921.

18. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403-410.
19. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 2001; 28(1):53-67.
20. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J CLIN ONCOL* 2000; 18(10):2059-2069.
21. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *CANCER* 1989; 63(1):181-187.
22. Bender HG, Schnürich H-G. Diagnostik und Therapie von malignen Tumoren und deren Vorstadien an der Mamma. In: Bender HG (Hrsg.): *Gynäkologische Onkologie*, 347-375, Thieme, Stuttgart, New York, 1991.
23. Frank Adair, John Berg, Lourdes Joubert, Guy F. Robbins, Long-term followup of breast cancer patients: The 30-year report, *Cancer* 1974; 33 (4),;1145-1150.
24. Fisher, B.; Bauer, M.; Wickerham, D.L.; Margolese, R.; Poisson, R.; Shibata, H.; Volk, H. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An MSABP update. *Cancer* 1983, 52, 1551–1557.
25. Veronesi, U.; Paganelli, G.; Viale, G.; Luini, A.; Zurrada, S.; Galimberti, V.; Intra, M.; Veronesi, P.; Robertson, C.; Maisonneuve, P. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 546–553.
26. Goldhirsch, A.; Glick, J.H.; Gelber, R.D.; Coates, A.S.; Thurlimann, B.; Senn, H.J. Members P. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann. Oncol.* 2005, 16, 1569–1583.

27. Black RB, Steele RJC, Collins WCJ, Forrest APM: Site, size and significance of palpable metastatic and 'reactive' nodes in operable breast cancer. *Clin Oncol* 8: 127–135, 1982.
28. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynec Obstet* 152: 765–772, 1981.
29. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, Ichikawa L, Carney PA, Kerlikowske K et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006;106:732-42.
30. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J.Surg.* 2001;25:767-72.
31. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *CANCER* 1997; 80(9):1803-1804.
32. Bässler R. Mamma. In: Remmele W, editor. *Pathologie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1997.
33. S Avlarez, E Anorbe, P Alcorta, F Lopez, I Alonso, J Cortes, Role of Sonography in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review. *AJR*:186, 2006; 1342-1348.
34. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol.* 1999;112(5):627–34.
35. Jung J, Park H, Park J, Kim H. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *J Surg.* 2010;80(4):271–5.

36. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mitra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1996;22(2):140–3.
37. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer—correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008; 246:81–89.
38. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:31–35.
39. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 2003; 39:170–174.
40. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of non-palpable axillary node metastasis in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997;21:270–4.
41. Mameri CS, Kemp C, Goldman SM, Sobral LA, Ajzen S. Impact of breast MRI on surgical treatment, axillary approach, and systemic therapy for breast cancer. *Breast J.* 2008;14:236–244.
42. Peare R, Staff RT, Heys SD. The use of FDG-PET in assessing axillary lymph node status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:281–290.
43. Gil-Rendo A, Zornoza G, García-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg.* 2006;93:707–712.

44. S O Hwang, S-W Lee, H J Kim, W W Kim, H Y Park, J H Jung, The Comparative Study of Ultrasonography, Contrast-Enhanced MRI, and ¹⁸F-FDG PET/CT for Detecting Axillary Lymph Node Metastasis in T1 Breast Cancer, *J Breast Cancer*, 2013, 16(3): 315-321.
45. de Kanter AY, Menke-Pluijmers MB, Henzen-Logmans SC, et al. Reasons for failure to identify positive sentinel nodes in breast cancer patients with significant nodal involvement. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:498-501.
46. Krag DN et al.: Sentinel Lymph node dissection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: overall survival findings from NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-933.
47. Giuliano AE et al.: Axillary dissection versus no axillary dissection in woman with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569-575.
48. Dees, EC; Shulman, LN; Souba, WW (1997): Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann surg.* 226. Jg., H. 3, 279-87.
49. Fraile M, Rull M, Julian FJ, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000; 11:701-705.
50. de Kanter AY, van Geel AN, Paul MA, et al. Controlled introduction of the sentinel node biopsy in breast cancer in a multi-centre setting: the role of a coordinator for quality control. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:652-656.
51. Lam WWM, yang WT, Chan YL, et al.: Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99m. ultrasound and conventional mammography. *Eur. J. Nucl. Med.* 23: 496, 1996.

52. March DE, Wechster RJ, Kurtz AB et al.: CT pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma. *J. Comput Assist. Tomogr.* 15: 440,1991.
53. De Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, et al. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:240.
54. Lannig C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:281.
55. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1310-3.
56. Britton PD, Provenzano E, Barter S, et al. Ultrasound guided percutaneous axillary lymph node core biopsy: how often is the sentinel lymph node being biopsied? *Breast* 2009; 18:13-6.
57. Britton PD, Goud A, Godward S, et al. Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *Eur Radiol* 2009; 19:561-9.
58. Holwitt DM, Swatske ME, Gillanders WE, et al. Scientific Presentation Award: the combination of axillary ultrasound and ultrasound-guided biopsy is an accurate predictor of axillary stage in clinically node-negative breast cancer patients. *Am J Surg* 2008; 196:477-82.
59. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011; 254:243-51.
60. Leenders MWH, Broeders M, Croese C, Richir MC, Go HLS, Meijer S, langenhorst BLAM, Schreuers WH. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer. To do or not to do? *Breast* 2012; 21: 578-583.

61. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, Rayhanabad JA, Weng-Grumley JG, Ji L, Holmes DR, Sposto R, Sener SF. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19:1825-1830.
62. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, Kondo T, Hama Y, Tamura K, Ishida J, Abe Y, Mochizuki H. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography (18F-FDG-PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:165.
63. Rattay T, Muttalib M, Khalifa E, Duncan A, Parker S: Clinical utility of routine pre-operative axillary ultrasound and fine needle aspiration cytology in patient selection for sentinel lymph node biopsy. *Breast* 2012, 21:210-214.
64. Park SH, Kim MJ, Park B-W, Moon HJ, Kwak JY, Kim E-K: Impact of preoperative ultrasonography and fine-needle aspiration of axillary lymph nodes on surgical management of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011, 18:738-744.
65. Luparia A, Campanino P, Cotti R, et al. Role of axillary ultrasound in the preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients affected by breast carcinoma. *Radiol Med* 2010; 115: 225-237.
66. Cowher MS, Erb KM, Poller W, Julian TB. Correlation of the use of axillary ultrasound and lymph node needle biopsy with surgical lymph node pathology in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 756-759.
67. Jain A, Haisfield-Wolfe ME, Lange J, et al. The role of ultrasound-guided fine needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 462-471.

68. Hinson JL, McGrath P, Moore A, et al. The critical role of axillary ultrasound and aspiration biopsy in the management of breast cancer patients with clinically negative axilla. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 250-255.

69. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound) *The Breast*. 2012;21:678–81.

70. Gerber B, Heintze K, Stubert J, Dieterich M, Hartmann S, Stachs A, Reimer T: Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: Is it still standard today? *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 613-624.

IX. DANKSAGUNG

Die Arbeit entstand in der Zeit von 2012 bis 2014 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. F. Solomayer für die freundliche Überlassung des Themas und die nette Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Herrn Dr. C. Gerlinger danke ich für die engagierte Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein Dank gilt allen, die mir direkt oder indirekt bei Erstellung der Arbeit behilflich waren.