

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss

Feinnadelaspiration und Stanzbiopsie in der Evaluation des axillären Lymphknotenstatus mit besonderem Fokus auf Patienten mit Mammakarzinom

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Julia Helen Uhlmann

geb. am: 22.09.1988 in Berlin

Inhaltsverzeichnis

I	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
II	TABELLENVERZEICHNIS	VII
III	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	X
1	ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1.1	Zusammenfassung.....	1
1.2	Abstract.....	3
2	EINLEITUNG.....	5
2.1	Das Mammakarzinom.....	5
2.1.1	Epidemiologie	5
2.1.2	Prognosefaktoren.....	6
2.1.3	Anatomie der Lymphabflusswege der Mamma.....	8
2.2	Diagnostische Aspekte bei Patienten mit Mammakarzinom.....	9
2.2.1	Stellenwert der Selbstuntersuchung und klinischen Untersuchung der Brust	12
2.2.2	Bildgebende Verfahren der komplementären Mammakarzinomdiagnostik.....	12
2.2.3	Bedeutung der bildgebenden Verfahren in der Diagnostik des axillären Lymphknotenstatus.....	13
2.3	Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie	15
2.3.1	Historischer Hintergrund des operativen Verfahrens	15
2.3.2	Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und der Vergleich mit der klassischen Axilladisektion.....	16
2.4	Die Feinnadelaspiration.....	18
2.4.1	Historische Aspekte der Feinnadelaspiration	18
2.4.2	Anwendungstechnik der Feinnadelaspiration	19
2.4.3	Vor- und Nachteile der zytologischen Probenentnahmen.....	22

2.4.4	Kontraindikationen der Feinnadelaspiration	24
2.5	Die Stanzbiopsie	25
2.5.1	Stellenwert der Stanzbiopsie.....	25
2.5.2	Anwendungstechnik der Stanzbiopsie.....	25
2.5.3	Kontraindikationen der Stanzbiopsie	27
2.5.4	Vor- und Nachteile der minimalinvasiven histologischen Probenentnahmen	27
2.6	Zielsetzung.....	29
3	PATIENTEN UND METHODEN	30
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.2	Diagnostische Verfahren	31
3.2.1	Klinische Untersuchung	31
3.2.2	Stanzbiopsien und Feinnadelaspirationen.....	32
3.3	Anschließende operative axilläre Verfahren	33
3.4	Datenerfassung	35
3.5	Datenanalyse	38
4	ERGEBNISSE.....	39
4.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs	39
4.2	Das FNA-Patientenkollektiv	43
4.3	Das Stanzbiopsie-Kollektiv	48
4.4	Das Mammakarzinomkollektiv	52
4.4.1	Das Kollektiv mit invasiven Mammakarzinomen.....	52
4.4.2	Das Kollektiv mit nicht-invasiven Mammakarzinomen (Carcinoma in situ).....	58
4.4.3	Die Betrachtung der FNA-Diagnostik innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	59
4.4.4	Die Betrachtung der Stanzbiopsie-Diagnostik innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	67
4.4.5	Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der angewandten Diagnostikmethoden	72

4.5	Das Kollektiv ohne Mammakarzinom.....	77
4.5.1	Die Betrachtung der FNA-Diagnostik innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinomverdacht	78
4.5.2	Die Betrachtung der Stanzbiopsie-Diagnostik innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinomverdacht	82
5	DISKUSSION	84
5.1	Studienaufbau und Kollektiv	85
5.2	Die FNA-Diagnostik innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	88
5.3	Die Stanzbiopsie-Diagnostik innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	96
5.4	Vertrauensbereiche für die Differenz der Sensitivitäten und Spezifitäten beider Verfahren.....	102
5.5	Limitationen der Studie.....	103
5.6	Aussicht.....	104
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	108
7	DANKSAGUNG.....	126
8	LEBENS LAUF	127

I Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1</u>	Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs.....	39
<u>Abbildung 2</u>	Häufigkeitsverteilung der Tastbefunde in der Untersuchung axillärer Lymphknoten innerhalb des Gesamtkollektivs	42
<u>Abbildung 3</u>	Häufigkeitsverteilung der Ultraschallbefunde in der Untersuchung axillärer Lymphknoten innerhalb des Gesamtkollektivs.....	42
<u>Abbildung 4</u>	Häufigkeitsverteilung der axillären Tast- und Ultraschallbefunde innerhalb des FNA-Kollektivs	45
<u>Abbildung 5</u>	Häufigkeitsverteilung der Feinnadelaspirationsergebnisse innerhalb des FNA-Kollektivs	45
<u>Abbildung 6</u>	Häufigkeitsverteilung der im Anschluss an die FNA erfolgten stanzbioptischen und operativen Untersuchungen der auffälligen Lymphknoten	46
<u>Abbildung 7</u>	Häufigkeit der Tast- und Ultraschallbefunde innerhalb des Stanzbiopsie-Kollektivs	50
<u>Abbildung 8</u>	Häufigkeitsverteilung der Stanzbiopsie-Ergebnisse im Stanzbiopsie-Kollektiv	50
<u>Abbildung 9</u>	Häufigkeitsverteilung der im Anschluss an die Stanzbiopsie erfolgten zytologischen und operativen Untersuchungen der auffälligen Lymphknoten	51
<u>Abbildung 10</u>	Häufigkeiten der Histotypen der Mammakarzinome innerhalb des Patientenkollektivs mit invasiven Mammakarzinomen	53
<u>Abbildung 11</u>	Häufigkeitsverteilung der histologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie und Stadien nach FIGO- und UICC-Kriterien innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	56
<u>Abbildung 12</u>	Häufigkeitsverteilung der verschiedenen therapierelevanten Rezeptoren (Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu-Rezeptoren) der Mammakarzinome innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	57

<u>Abbildung 13</u>	Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach negativem FNA-Befund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	61
<u>Abbildung 14</u>	Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach positivem FNA-Befund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs.....	61
<u>Abbildung 15</u>	Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach nicht-repräsentativem FNA-Befund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	62
<u>Abbildung 16</u>	Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach negativem Stanzbiopsiebefund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	68
<u>Abbildung 17</u>	Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach positivem Stanzbiopsiebefund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	69
<u>Abbildung 18</u>	Sensitivität und Spezifität für die Evaluation des Lymphknotenstatus mittels Feinnadelaspiration innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	73
<u>Abbildung 19</u>	Sensitivität und Spezifität für die Evaluation des Lymphknotenstatus mittels Stanzbiopsie innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	75
<u>Abbildung 20</u>	Häufigkeiten der histologischen Befunde innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....	78
<u>Abbildung 21</u>	Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach positivem FNA-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....	79
<u>Abbildung 22</u>	Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach negativem FNA-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....	79
<u>Abbildung 23</u>	Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach nicht-repräsentativem FNA-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom	79

<u>Abbildung 24</u>	Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach positivem Stanzbiopsie-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....	82
<u>Abbildung 25</u>	Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach negativem Stanzbiopsie-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....	82

II Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1</u>	Risikokategorien für Patienten mit Mammakarzinom nach der St. Gallen International Breast Cancer Conference.....	7
<u>Tabelle 2</u>	Lymphknotenlevel der Axilla aus chirurgischer Sicht.....	8
<u>Tabelle 3</u>	TNM-Klassifikation nach UICC-Kriterien.....	10
<u>Tabelle 4</u>	Zell-/Zellkerncharakteristika für die Differenzierung benigner und maligner zytologischer Veränderungen	21
<u>Tabelle 5</u>	Zytologische Befundklassifikation nach den Europäischen Richtlinien zur Qualitätskontrolle des Brustkrebsscreenings und -diagnostik, NHSBSP	22
<u>Tabelle 6</u>	Histopathologische Befundklassifikation nach den Europäischen Richtlinien zur Qualitätskontrolle des Brustkrebsscreenings und –diagnostik, NHSBSP	27
<u>Tabelle 7</u>	Patientenbezogene Variablen der Datenerfassung	37
<u>Tabelle 8</u>	Stadiengruppierung nach FIGO- und UICC-Kriterien.....	37
<u>Tabelle 9</u>	Geschlechtsverteilung innerhalb des gesamten Patientenkollektivs und die Gesamtzahl der einzelnen Probenentnahmen	40
<u>Tabelle 10</u>	Konsultationsgründe des Gesamtkollektivs, das im Verlauf eine axilläre Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie erhielt.....	41
<u>Tabelle 11</u>	Seitenlokalisationen der zytologischen Probenentnahme in der Axilla innerhalb des FNA-Patientenkollektivs	43
<u>Tabelle 12</u>	Gründe der primären Konsultation eines Gynäkologen der Brustsprechstunde innerhalb des FNA-Patientenkollektivs	44
<u>Tabelle 13</u>	Histologie der malignen Erkrankungen innerhalb des FNA-Patientenkollektivs	47
<u>Tabelle 14</u>	Seitenlokalisationen der stanzbiopsischen Probenentnahme in der Axilla innerhalb des Stanzbiopsie-Patientenkollektiv	48
<u>Tabelle 15</u>	Gründe der primären Konsultation eines Gynäkologen der Brustsprechstunde innerhalb des Stanzbiopsie-Patientenkollektivs	49
<u>Tabelle 16</u>	Histologie der malignen Erkrankungen innerhalb des Stanzbiopsie-Patientenkollektivs	52

<u>Tabelle 17</u>	Verteilung der TNM-Klassifikation innerhalb des invasiven Mammakarzinomkollektivs	55
<u>Tabelle 18</u>	Histologische Ergebnisse der an die negativen Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren in der Axilla innerhalb des Kollektivs mit Carcinoma in situ (DCIS).....	59
<u>Tabelle 19</u>	Histologische Ergebnisse der an die negativen Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	63
<u>Tabelle 20</u>	Histologische Ergebnisse der an die positiven Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	65
<u>Tabelle 21</u>	Histologische Ergebnisse der an die nicht-repräsentativen Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	66
<u>Tabelle 22</u>	Histologische Ergebnisse der an die negativen Stanzbiopsien anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	70
<u>Tabelle 23</u>	Histologische Ergebnisse der an die positiven Stanzbiopsien anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs	71
<u>Tabelle 24</u>	Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p (Sensitivität FNA)	73
<u>Tabelle 25</u>	Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p (Spezifität der FNA).....	74
<u>Tabelle 26</u>	Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p (Sensitivität Stanzbiopsie).....	76
<u>Tabelle 27</u>	Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p (Spezifität Stanzbiopsie)	76
<u>Tabelle 28</u>	Vertrauensbereiche der Differenzen der Sensitivität Feinnadelaspiration und Stanzbiopsie.....	77
<u>Tabelle 29</u>	Histologische Ergebnisse der an die negativen Feinnadelaspirationen der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....	80

<u>Tabelle 30</u>	<p>Histologische Ergebnisse der an die positiven Feinnadelaspirationen der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....</p>	81
<u>Tabelle 31</u>	<p>Histologische Ergebnisse der an die nicht-repräsentativen Feinnadelaspirationen der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom.....</p>	81
<u>Tabelle 32</u>	<p>Histologische Ergebnisse der an die negativen und positiven Stanzbiopsien der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom</p>	83

III Abkürzungsverzeichnis

<u>Her2/neu</u>	Human epidermal growth factor receptor 2
<u>Lk</u>	Lymphknoten
<u>G</u>	Grading
<u>V</u>	peritumorale Gefäßinvasion
<u>ER</u>	Östrogenrezeptorstatus
<u>PgR</u>	Progesteronrezeptorstatus
<u>±</u>	positiv
<u>-</u>	negativ
<u>M.</u>	Musculus
<u>UICC</u>	Union internationale contre le cancer
<u>DCIS</u>	duktales Carcinoma in situ
<u>LCIS</u>	lobuläres Carcinoma in situ
<u>A.</u>	Arteria
<u>BI-RADS</u>	Breast Imaging Reporting and Data System
<u>n. Chr.</u>	Nach Christus
<u>FNA</u>	Feinnadelaspiration
<u>ml</u>	Milliliter
<u>cm</u>	Zentimeter
<u>NHSBSP</u>	National Health Service Breast Screening Programme
<u>vgl.</u>	vergleiche
<u>FIGO</u>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<u>IDC</u>	invasiv-duktales Karzinom
<u>ILC</u>	invasiv-lobuläres Karzinom
<u>CIS</u>	Carcinoma in situ
<u>CUP</u>	Cancer of unknown primary
<u>NSCLC</u>	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
<u>CLL</u>	chronische lymphatische Leukämie
<u>PPV</u>	positiver prädiktiver Wert
<u>NPV</u>	negativer prädiktiver Wert
<u>ALND</u>	axillary lymph node dissection
<u>UKS</u>	Universitätsklinikum des Saarlandes

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom stellt für Frauen mit einem Anteil von 25,2 Prozent die häufigste Krebserkrankung weltweit dar. Neben der Ausprägung einer Vielzahl spezifischer Tumorcharakteristika gilt der axilläre Lymphknotenstatus weiterhin als wichtigster prognostischer Faktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit und rezidivfreie Zeit. Die Evaluation des axillären Status ist somit eine wichtige Grundlage der Therapieplanung für Patienten mit Mammakarzinom. Neben der etablierten Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird immer mehr die Frage nach einer kostengünstigeren, weniger zeitaufwendigen und schonenderen Methode zur Untersuchung des axillären Lymphknotenstatus laut. Eine präoperative Diagnostik mittels FNA oder Stanzbiopsie bietet den Patienten die Möglichkeit eines minimalinvasiven Verfahrens sowie das Potential einer Reduktion überflüssiger Operationen.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Genauigkeit beider Verfahren anhand von retrospektiv monozentrisch erhobenen Daten aus den Untersuchungen von 241 Patienten mit in 140 Fällen histologisch nachweisbarem Mammakarzinom. Berücksichtigt wurden Patienten, die sich in der Zeit von Dezember 2009 bis September 2012 im Universitäts-Brustzentrum am Universitätsklinikum des Saarlandes einer FNA beziehungsweise Stanzbiopsie der axillären Lymphknoten unterzogen. Es erfolgte die Erstellung einer Datenbank in Microsoft Excel, in der alle für die Studie relevanten Kerndaten erfasst wurden. Die Patienten wurden je nach Tumorentität und Grunderkrankung in drei Gruppen eingeteilt (invasives Mammakarzinom, nicht invasives Mammakarzinom, ohne Mammakarzinomverdacht), wobei der Fokus der invasiven Mammakarzinomgruppe galt. Es erfolgte eine statistische Auswertung innerhalb der verschiedenen Kollektivgruppen. Durch Korrelation der Ergebnisse des angewandten minimalinvasiven Verfahrens mit dem histologischen Befund der operativ entfernten Lymphknoten ergab sich für die FNA (n=84) innerhalb des invasiven Mammakarzinomkollektivs eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 66,7 Prozent, 76,9 Prozent, 71,1 Prozent und 73 Prozent. Der Ausschluss der falsch-

positiven Befunde nach neoadjuvanter Chemotherapie hatte eine Steigerung der Spezifität auf 90,9 Prozent im FNA-Kollektiv zur Folge. Die entsprechenden Werte der Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die Stanzbiopsie (n=68) waren 94,4 Prozent, 29,4 Prozent, 72,2 Prozent und 73 Prozent, wobei sich nach Ausschluss der falsch-positiven Befunde nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Spezifität von 83,3 Prozent ergab. Auf einem Signifikanzniveau von fünf und einem Prozent konnte bezüglich der Sensitivität zwischen beiden Verfahren ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Alle feinnadelaspirationszytologischen sowie stanzbiopsischen Befunde, die innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinomnachweis mit einem histologischen Befund korreliert werden konnten, entsprachen dem operativ ermittelten Ergebnis. Es lagen somit keine falsch-positiven oder falsch-negativen Befunde in der untersuchten Gruppe vor.

Unterstützend für die Planung und Initiierung der individuellen Therapie sowie zur Steigerung der Effektivität bei notwendiger Operation durch eine mögliche Zeitersparnis erscheint der Einsatz minimalinvasiver Verfahren auf Basis der durchgeführten Studie sinnvoll. Eine generelle Empfehlung für einen Verzicht auf eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei negativem Punktionsresultat kann auch in Anlehnung an die heterogene Studienlage derzeit jedoch noch nicht gegeben werden. Eine Reduktion vor allem der falsch-negativen und nicht repräsentativen Resultate wäre erforderlich. Hierfür könnten eine Verbesserung der präoperativen Detektion entsprechender Sentinel-Lymphknoten sowie die Optimierung der Probengewinnung mit umgehender Qualitätsbeurteilung von besonderer Bedeutung sein. Denn in Hinblick auf die immer weniger invasive Therapieentwicklung rückt die Rolle präoperativer minimalinvasiver Verfahren wie der Feinnadelaspiration und Stanzbiopsie weiter in den Vordergrund.

1.2 Abstract

Fine needle aspiration and core biopsy in the evaluation of axillary nodal status with special emphasis on patients with breast cancer

With the percentage of 25.2, breast cancer is the most common carcinosis of women in the world. There are many different tumor characteristics but axillary nodal status is still deemed to be the most important prognostic factor for survival probability and time without cancer recurrence. This makes evaluation of the nodal status very important for every individual treatment plan for patients with breast cancer. In addition to the well-established method of sentinel lymph node biopsy the question for a more cost-effective, less time-consuming and gentle procedure arises. Preoperative evaluation of the axillary lymph nodes by fine-needle aspiration or core biopsy provides the opportunity of using a minimally invasive method as well as the potential of reducing unnecessary operations.

The aim of this study was to analyze the accuracy of both techniques in a single center study of data of 241 patients undergoing a fine-needle aspiration or core biopsy of the axillary lymph nodes at the Breast Cancer Center of the Department of Gynecology and Obstetrics at the Saarland University Hospital between December, 2009 and September, 2012. A data base was established by means of Microsoft Excel listing all relevant information. Depending on the tumor entity and the underlying disease the main study group was divided into three groups (invasive breast cancer, non-invasive breast cancer, not suspicious for breast cancer) with special focus on the invasive-breast-cancer group. Following the collection of data a statistical evaluation within these three groups was made. By correlating the results of the preoperative minimally invasive method and the histological findings of surgical removed axillary lymph nodes the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of fine-needle aspiration (n=84) were 66.7 percent, 76.9 percent, 71.1 percent and 73 percent. Excluding the false-positive results after neoadjuvant chemotherapy, the specificity was raised up to 90.9 percent. The results for the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of core biopsy (n=68) were 94.4 percent, 29.4 percent, 72.2 percent and 73 percent. Excluding the false-positive results after neoadjuvant

chemotherapy, the specificity was raised up to 83.3 percent. There was a significant difference between the sensitivity of both preoperative minimally invasive techniques based on a five and one percent level of significance.

Within the group of patients without evidence of breast cancer, all preoperative results of fine-needle aspiration and core biopsy which could be matched with the corresponding surgical findings were confirmed. Thus there were no false-positive or false-negative results in this group of patients.

As a supporting method for planning and initiation of an individual treatment, the use of preoperative minimally invasive techniques seems reasonable based on the current study. Also this method might be able to increase the effectiveness of operations through time savings. However, according to current heterogeneous studies a general recommendation to spare sentinel node biopsy following a negative result of fine-needle aspiration or core biopsy cannot be made. A reduction of false-negative and not representative results is necessary. Considering that, improving the preoperative detection of the sentinel lymph nodes as well as optimizing the process of minimally invasive sampling like immediate quality evaluation after taking the probe seems to be of great importance. Taking into account that the development of therapy strategies are becoming less invasive, the role of preoperative minimally invasive methods like fine-needle aspiration and core biopsy will continue to increasingly become a major focus.

2 Einleitung

2.1 Das Mammakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit einem Anteil von 11,9 Prozent aller Malignomerkkrankungen und einer Inzidenz von 1,67 Millionen im Jahre 2012 nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung weltweit. Für Frauen stellt sie mit einem Anteil von 25,2 Prozent sogar die häufigste Krebserkrankung dar. Auf die weibliche Population der Welt bezogen, nahm sie 2012 mit einer Mortalität von 522.000 und folglich einem Anteil von 14,7 Prozent Platz eins in der Todesursachenstatistik durch maligne Erkrankungen ein [46]. Weltweit wird bis zum Jahre 2050 ein Inzidenzanstieg bis 3,2 Millionen Neuerkrankungen erwartet, der zum größten Anteil in weniger entwickelten Ländern zu beobachten, seine Ursache aber auch in der immer älter werdenden Bevölkerung zu finden sein wird [72].

Auch in Deutschland ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frauen. Im Jahre 2010 verzeichnete das Zentrum für Krebsregisterdaten und die Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister rund 70.000 Neuerkrankungen an invasiven Mammakarzinomen und 6500 in situ Tumoren der Brust. Dabei besteht für jede Frau ein Lebenszeitrisiko von 12,9 Prozent, sodass derzeit statistisch betrachtet eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 64 Jahren, während Männer durchschnittlich erst mit 69 Jahren erkranken [78]. Insgesamt ließ sich nach Einführung des Mammographie-Screenings im Jahre 2005 in Deutschland ein deutlicher Inzidenzanstieg erkennen, der seit 2009 eine rückläufige Tendenz zeigt. Nach Meinung der Autoren der Gesundheitsberichterstattung „Krebs in Deutschland 2009/2010“ lässt sich der Inzidenzanstieg als Ausdruck einer erhöhten Erfassungsrate nach Initiierung des Screening-Programms werten. Trotz gestiegener Erkrankungszahlen bei verbesserten Diagnostikmöglichkeiten ist die Mortalitätsrate in den hoch entwickelten Ländern, wie den Vereinigten Staaten und Deutschland, in den letzten zehn bis zwanzig Jahren gesunken. Eine Verbesserung der Therapieoptionen scheint hierfür unter anderem verantwortlich [78; 85; 153].

2.1.2 Prognosefaktoren

Um der weiterhin steigenden Inzidenz und der Bedeutung des Mammakarzinoms als häufigste Todesursache durch Neoplasien der Frau entgegenzuwirken, ist eine frühe Diagnostik und individualisierte Therapie entscheidend. Dabei haben sich in den letzten Jahrzehnten in zahlreichen Studien Faktoren herauskristallisiert, welche die Überlebenswahrscheinlichkeit und die rezidivfreie Zeit der einzelnen Patienten signifikant beeinflussen und somit die Entscheidung für bestimmte Therapieformen vereinfachen. Diese, den Erkrankungsverlauf beeinflussenden, Faktoren werden Prognosefaktoren genannt. Neben dem Alter bei Diagnose spielen zahlreiche tumorspezifische Charakteristika, wie der histologische Tumortyp, die Tumorgroße und die Konzentration von Östrogenrezeptoren, sowie das Vorhandensein von Progesteronrezeptoren eine entscheidende Rolle [27; 31; 32; 52; 97; 130; 137]. In einer Studie von Elston et al. mit 1.830 Patienten konnte zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad des Tumors und der Überlebenswahrscheinlichkeit hergestellt werden [43]. Ki-67, ein nukleäres Protein, welches nur in proliferierenden Zellen nachweisbar ist, gilt ebenfalls als prognostischer Faktor. Dabei zeigte eine Metaanalyse mit 12.155 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hohen Expressionsrate von Ki-67 in Tumorzellen und einer schlechteren Prognose bezüglich krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberlebensrate bei Mammakarzinompatienten im Frühstadium [36; 57]. Ein rezidivfreies Überleben korreliert ebenfalls mit einer Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2/neu), der als zweitwichtigster prognostischer Faktor gilt [116].

Der wichtigste prognostische Faktor jedoch ist der axilläre Lymphknotenstatus, der die Wahl des Therapieverfahrens beeinflusst [71; 112]. Veronesi et al. zeigte in seiner Studie mit 1.232 Patientinnen, dass die Überlebensrate mit steigender Anzahl an betroffenen Lymphknoten signifikant sinkt. Daher stellt die genaue klinische, bildgebende und pathomorphologische Evaluation des axillären Nodalstatus eine wichtige Basis für die individuelle Therapieplanung dar und ist somit wesentlich für das Outcome der Patienten mit Mammakarzinom [163; 173]. Wie mehrere Studien zeigen, konnte ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Tumorgroße und

Wahrscheinlichkeit für einen Tumorzellbefall der axillären Lymphknoten festgestellt werden [28; 157]. Selbst bei einem Kollektiv von Patienten mit einer Mammakarzinomgröße von weniger oder gleich einem Zentimeter wurden in einer prospektiven Studie von Rivadeneira et al. in 18 Prozent der Fälle eine axilläre Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert, sodass eine diagnostische Beurteilung der Lymphknoten selbst bei kleinen Primärtumoren unumgänglich scheint [128]. Der Nodalstatus stellt somit auch ein wichtiges Kriterium für die Einteilung in sogenannte Risikokategorien dar, welche von der St. Gallen International Breast Cancer Conference erstmals 2001 formuliert wurden. Diese Klassifikation teilt die Mammakarzinome in drei therapierelevante Risikokategorien ein: high risk, intermediate risk und low risk (Tabelle 1) [62; 63].

Tabelle 1 Risikokategorien für Patienten mit Mammakarzinom nach der St. Gallen International Breast Cancer Conference [63]

Risikokategorie	N0	N+ (1-3 Lk)	N+ (≥4 Lk)
low risk	<u>alle folgenden Kriterien:</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> - pT ≤ 2cm - G1 - V0 - keine ausgeprägte peritumorale Gefäßinvasion - ER und/oder PgR + - Alter: ≥ 35 Jahre 		
intermediate risk	<u>mind. 1 Kriterium erfüllt:</u>	<u>alle folgenden Kriterien:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> - pT > 2 cm - G2 oder G3 - ausgeprägte peritumorale Gefäßinvasion - ER und PgR – - Her2/neu + - Alter: < 35 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - ER + und/oder PgR + - Her2/neu – 	
high risk		<u>mind. 1 Kriterium erfüllt:</u>	immer
		<ul style="list-style-type: none"> - ER und PgR – - Her2/neu + 	

N = Nodalstatus; Lk = Lymphknoten; pT = histopathologische Klassifizierung des Primärtumors; G = Grading; V = peritumorale Gefäßinvasio.; ER = Östrogenrezeptorstatus; PgR = Progesteronrezeptorstatus; Her2/neu = human epidermal growth factor receptor 2; + = positiv; – = negativ

2.1.3 Anatomie der Lymphabflusswege der Mamma

Bei den Lymphabflussgebieten der Brust wird zwischen einem oberflächlichen System, welches die Lymphe des oberflächlichen Brustdrüsenparenchyms vorwiegend in die axillären Lymphknoten drainiert und einem tiefen System, welches Lymphflüssigkeit sowohl in axilläre als auch in parasternale Lymphknoten drainiert, unterschieden [115]. Die ipsilateralen Lymphknoten der Achselhöhle stellen das Hauptlymphabflussgebiet der Mamma dar. In einer Studie von Vendrell-Torne et al. konnte bezüglich der Drainagegebiete der einzelnen Quadranten der Brust in zwei Drittel der Fälle sogar ein deutlicher Abfluss der Lymphe aus dem unteren inneren Quadranten der Mamma in die Lymphknoten der Achselhöhle festgestellt werden [162]. Der Abfluss erfolgt entlang des lateralen Randes des Musculus pectoralis major in die Nodi axillares pectorales über die Nodi axillares centrales in die Nodi axillares apicales, die um die Vena subclavia lokalisiert sind. In die Nodi parasternales entlang der Arteria thoracica interna drainieren vor allem die medialen Lymphabflusswege und vereinen sich retroclaviculär mit den axillären Lymphabflusswegen. Zudem existiert ein Drainageweg interpectoral zwischen dem Musculus pectoralis major und minor (Rotter-Lymphknoten). Dieser findet Anschluss an die Nodi axillares apicales [123; 135; 158].

Onkochirurgisch betrachtet, wird die Axilla in drei Level eingeteilt, die sich aufgrund der Lage der axillären Lymphknoten, bezogen auf den Musculus pectoralis minor, ergeben. In den überwiegenden Fällen befallen Lymphknotenmetastasen dabei zunächst Level I, gefolgt von Level II und erst spät erfolgt die Metastasierung in Level III [16].

Tabelle 2 Lymphknotenlevel der Axilla aus chirurgischer Sicht [16]

Level	Lokalisation axillärer Lymphknoten
Level I	Lymphknotengruppe lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor
Level II	Lymphknotengruppe posterior des M. pectoralis minor
Level III	Lymphknotengruppe medial des medialen Randes des M. pectoralis minor einschließlich infraklavikuläre Lymphknoten

M. = Musculus

2.2 Diagnostische Aspekte bei Patienten mit Mammakarzinom

Um eine flächendeckende, qualitätsgesicherte Versorgung der Patienten mit Mammakarzinom zu gewährleisten, wurde erstmals 2003 die „Stufe-3-Leitlinie“ zur Brustkrebs-Früherkennung formuliert und seitdem orientierend an den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen aktualisiert und angepasst. Ziel dieser Handlungsempfehlungen ist eine Senkung der Mortalität, Morbidität und möglicherweise Inzidenz durch frühzeitiges Erkennen des Malignoms und dessen präinvasiven Formen mittels geeigneter Screening- und Diagnostikverfahren sowie der Einleitung individualisierter, evidenzbasierter Therapieverfahren [6].

Im Rahmen der Diagnostik des Mammakarzinoms ist eine prätherapeutische Beurteilung des Tumorstadiums unbedingt erforderlich und erfolgt nach der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC), welche die Tumorgroße, den Lymphknotenstatus und eine Fernmetastasierung berücksichtigt (Tabelle 3) [168]. Mit Hilfe dieser Einteilung können Patienten in sehr frühen Stadien eines Mammakarzinoms nicht notwendige diagnostische Verfahren erspart bleiben und folglich eine damit verbundene psychische Belastung potentiell verhindert werden. Auch die Vermeidung einer Übertherapie bei fortgeschrittenen, bereits metastasierten Karzinomen kann durch die Klassifikation erzielt werden [86].

Tabelle 3 TNM-Klassifikation nach UICC-Kriterien [168]

T-Stadium		Tumorausdehnung
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ (DCIS/LCIS/Morbus Paget der Mamille)
T1		Tumor \leq 2 cm in größter Ausdehnung
	T1 mic	Mikroinvasion \leq 0,1 cm in größter Ausdehnung
	T1a	> 0,1 cm bis max. 0,5 cm in größter Ausdehnung
	T1b	> 0,5 cm bis max. 1,0 cm in größter Ausdehnung
	T1c	> 1,0 cm bis max. 2,0 cm in größter Ausdehnung
T2		Tumor > 2 cm und \leq 5 cm in größter Ausdehnung
T3		Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T4		Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut oder inflammatorisches Karzinom
	T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, nicht Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschl. „peau d'orange“), Ulzeration der Haut, Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust
	T4c	Vorliegen T4a und T4b
	T4d	Inflammatorisches Karzinom
N-Stadium		Lymphknotenstatus
Nx		regionäre Lk können nicht beurteilt werden
N0		keine regionären Lk-Metastasen
N1		Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lk Level I & II
N2		Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lk Level I & II, untereinander/an anderen Strukturen fixiert/in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lk entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lk-Metastasen
	N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lk, untereinander/an andere Strukturen fixiert
	N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lk entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer Lk-Metastasen
N3		Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lk (Level III) mit/ohne Beteiligung axillärer Lk der Level I & II/in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lk entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lk-Metastasen der Level I & II/ Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären LK mit/ohne Beteiligung der axillären Lk/der Lk entlang der A. mammaria interna
	N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lk
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lk entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lk-Metastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lk

pN-Stadium	Histopathologischer Lymphknotenstatus
pNx	regionäre Lk können nicht beurteilt werden
pN0	keine regionären Lk-Metastasen
pN1mi	Mikrometastasen (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen ≤ 0,2 cm)
pN1	Metastasen in 1–3 ipsilateralen Lk und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lk entlang der ipsilateralen A. mammaria interna
pN1a	1-3 axillären Lk-Metastasen, mindestens eine > 2,0 mm
pN1b	Mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lk entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
pN1c	pN1a und pN1b
pN2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lk oder in klinisch erkennbaren Lk entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Metastasen
pN2a	Metastasen in axillären 4-9 Lk, mindestens eine > 2,0 mm
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lk entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lk-Metastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lk
pN3b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lk entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lk-Metastase oder Lk-Metastasen in mehr als 2 axillären Lk und in Lk entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinel-Lk(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lk
M-Stadium	Fernmetastasierung
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

DCIS = duktales Carcinoma in situ; **LCIS** = lobuläres Carcinoma in situ; **Lk** = Lymphknoten; **A.** = Arteria

Grundlegend für die Beurteilung der Tumorausbreitung ist zunächst die klinische Untersuchung der Patienten. Zudem sollte die Ausprägung der bereits in Kapitel 2.1.2 erläuterten Prognosefaktoren für die Beurteilung des Verlaufs und möglicher Therapieoptionen untersucht werden.

2.2.1 Stellenwert der Selbstuntersuchung und klinischen Untersuchung der Brust

Als ein wichtiges Element der Diagnostikkette galt lange Zeit die regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust [6]. Jedoch wurde die Effektivität dieses Verfahrens in den letzten Jahren in zahlreichen Studien immer mehr in Frage gestellt, da keine signifikante Reduktion der Brustkrebssterblichkeit nachgewiesen werden konnte [13; 69; 82; 150]. Sie stellt daher keine alternative Methode der Früherkennung dar, sondern ist vielmehr ein Instrument zur Förderung des eigenen Körperbewusstseins („self-awareness“) [122]. Die klinische Brustuntersuchung setzt sich zusammen aus Anamnese, Inspektion und Palpation der Brust und Lymphabflusswege. Sie sollte nach den deutschen Leitlinien der Brustkrebs-Früherkennung ab dem 30. Lebensjahr jährlich angeboten werden und bei einem auffälligen Befund eine weitere bildgebende und gegebenenfalls histologische Diagnostik nach sich ziehen. Die Untersuchung der Achselhöhle mittels Palpation führt regelmäßig zu inkorrekten Befunden, wie unter anderem in einer Studie von Specht et al. mit einer Fehlerrate von 41 Prozent gezeigt wurde, und kann daher nicht als verlässliches Mittel zur Evaluation des axillären Status angesehen werden [147].

2.2.2 Bildgebende Verfahren der komplementären Mammakarzinomdiagnostik

Die Sonographie der Mamma dient sowohl als additives Diagnostikverfahren als auch als Bildgebung der Wahl bei Frauen unter 40 Jahren aufgrund der besseren Darstellbarkeit des vermehrt dichten Brustdrüsengewebes. Hingegen wird die Mammographie als Standardverfahren für Frauen ab dem 40. Lebensjahr sowie als Screeningmethode bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr eingesetzt [6; 21; 132]. Das Röntgenverfahren ist das einzige anerkannte Verfahren zur Diagnostik früher Tumorstadien und Mammakarzinomvorstufen, wobei das Ausmaß der Mortalitätsreduktion in vielen Studien kontrovers diskutiert wird [10; 18; 64; 167]. Vor allem die aus dem Screening resultierende Überdiagnostik sorgt für Diskussion. In einer amerikanischen Datenanalyse eines 30-jährigen Zeitraums machte sie annähernd ein Drittel der neu diagnostizierten Mammakarzinomfälle aus [20].

Anhand der Kriterien des Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) des American College of Radiology wird eine Befundbeschreibung und Interpretation der kranio-kaudal und medio-lateral (oblique) angefertigten Röntgenaufnahmen bereits in vielen Ländern Europas vorgenommen. Das genannte Klassifikationssystem ermöglicht eine einheitliche Befundnomenklatur und Einschätzung bezüglich der Malignitätswahrscheinlichkeit. Um die Beurteilbarkeit und die Aussagekraft der Aufnahme einschätzen zu können, fordert die Klassifikation eine Einteilung des Mammaparenchyms anhand ihres radiologischen Dichtegrads. Weiterhin erfolgt die Charakterisierung einzelner Verdichtungen (in nur einer Ebene sichtbar) oder Herde (in zwei Ebenen sichtbar) [114; 141]. Die Beurteilung der Morphologie und Verteilung von Kalzifikationen ist aufgrund der großen Bedeutung für die Diagnostik invasiver, vor allem jedoch duktaler Carcinomata in situ (DCIS), die in 58 bis 95 Prozent mit Auftreten von Kalzifikationen assoziiert sind, obligat [45; 140]. Seit Einführung des Mammographiescreenings konnte ein Anstieg des Anteils an diagnostizierten DCIS, mit möglichem Potential zur Entwicklung invasiver Formen, von circa fünf Prozent auf bis zu 25 Prozent der radiologisch entdeckten Mammakarzinome beobachtet werden [111; 144].

Für die Beschreibung einer veränderten Parenchymstruktur ohne erkennbaren Herdbefund dient der Terminus der „architektonischen Unruhe“. Zudem wird das Vorliegen von Spezialfällen und Zusatzbefunden, wie zum Beispiel Hauteinziehungen, Retraktion der Mamille, trabekuläre Verdichtung und axilläre Adenopathie, festgehalten werden.

In Zusammenschau aller erhobenen Befunde erfolgt die Einteilung in eine von fünf Kategorien des BI-RADS und liefert so Empfehlungen für das weitere Procedere [114; 141].

2.2.3 Bedeutung der bildgebenden Verfahren

in der Diagnostik des axillären Lymphknotenstatus

Für die präoperative nichtinvasive Evaluation des axillären Nodalstatus ist die Mammographie weniger geeignet. In einer retrospektiven Studie von Valente et al.

mit 244 Patienten mit diagnostiziertem Mammakarzinom betrug die Sensitivität lediglich 21 Prozent [160]. Dies ist unter anderem der unvollständigen Abbildbarkeit der Axilla in den Standardprojektionen und der möglichen Verschiebung der pathologischen Lymphknoten aus der Bildebene geschuldet [93]. Mit einer Spezifität von 99,5 Prozent kann jedoch bei einem positiven Befund der Röntgenuntersuchung mit großer Wahrscheinlichkeit von einem pathologischen axillären Status ausgegangen werden. Eine höhere Sensitivität (44 bis 86 Prozent), jedoch auf Kosten einer geringeren Spezifität (40,5 bis 86,6 Prozent), lässt sich mit der sonographischen Untersuchung der Axilla erzielen, die zurzeit die meistakzeptierte Methode für die präoperative Beurteilung der axillären Lymphknoten bei vorliegendem Mammakarzinom ist [90; 100; 117; 160].

Ein sich sonomorphologisch vorwiegend echoreich darstellender, elliptisch geformter Lymphknoten mit einem zentralen echoreichen Hilus, der wiederum von einem schmalen (ein bis zwei Millimeter), homogenen, echoarmen Kortex umgeben wird, deutet auf einen physiologischen und damit unauffälligen Lymphknoten der Axilla hin. Bei einem Befall der Achselhöhle mit malignen Zellen ist in den meisten Fällen zunächst die Rinde des Lymphknotens betroffen und erst im Verlauf kommt es zu einer sonographisch sichtbaren Architekturänderung des Hilus. Dies ist zurückzuführen auf den physiologischen Lymphfluss vom Kortex in Richtung des Hilus [47; 148; 170]. Hinweise für einen maligne veränderten axillären Lymphknoten sind vor allem eine Zunahme der maximalen Kortexdicke – je nach Studie auf mehr als 2,3 oder drei Millimeter – oder eine fokale oder exzentrische Verbreiterung des Kortex, die laut einer Studie von Bedi et al. als bester Prädiktor für einen malignen Befall angesehen werden kann [14; 29; 38]. Infolge der Kortexverbreiterung kann es zu einer Abnahme des Hilusdurchmessers beziehungsweise, im fortgeschrittenen Stadium, zum sonomorphologisch vollständigen Fehlen der Struktur kommen, sodass der betroffene Lymphknoten im Ultraschallbild echoarm imponiert [14]. Die Veränderung des Verhältnisses zwischen dem größten Längsdurchmesser und dem in gleicher Ebene befindlichen Querdurchmesser führt zu einer zunehmend runden Form des Lymphknotens. Aus dem beschriebenen Quotienten von Länge und Breite des Lymphknotens ergibt sich der sogenannte Solbiati-Index, der mit einem Wert von weniger als zwei als suspekt gilt [145]. Die Veränderung der absoluten Größe

hingegen gibt zwar einen Hinweis auf einen veränderten Lymphknoten, stellt jedoch keinen verlässlichen Parameter bezüglich der Differenzierung zwischen benigner und maligner Abweichung dar [138; 161; 171]. Ein sonographisch unregelmäßig, unscharf begrenzt erscheinender Lymphknoten ist ein Indiz für eine perinodale Extension des Tumors [37]. Weiterhin kann es im Rahmen des Befalls mit malignen Zellen zu einer pathologischen Anordnung und Verteilung der den Lymphknoten versorgenden Blutgefäße kommen, die dopplersonographisch darstellbar sind und ein weiteres Kriterium zur Differenzierung reaktiver und maligner Veränderungen liefern [154; 155].

Jedoch ist, wie bereits erwähnt, die Sensitivität und Spezifität auch dieses Diagnostikverfahrens in der Detektion maligner axillärer Lymphknoten begrenzt. Die alleinige Beurteilung der axillären Lymphknoten mittels klinischer und bildgebender Untersuchungen würde bei 40 Prozent der Patienten in einer Übertherapie resultieren [67]. Bei Patienten mit klinisch unauffälligen Lymphknoten der Achselhöhle gilt die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Goldstandard für das axilläre Staging [55]. Eine deutliche Verbesserung vor allem der Spezifität bei sonomorphologisch maligne imponierenden Lymphknoten lässt sich mittels additiver minimalinvasiver Biopsien erzielen, sodass eine Spezifität von bis zu 100 Prozent erreicht werden kann. Die Kombination dieser Verfahren hat somit das Potential einer Reduktion unnötiger Operationen und kann folglich die Zeit- und Kosteneffektivität steigern [90; 113]. Nach den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist daher für den Fall eines in der klinischen Untersuchung oder in der Bildgebung suspekt erscheinenden axillären Lymphknotens eine prätherapeutische bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Diagnostik mittels Stanzbiopsie oder Feinnadelaspirationszytologie möglich und beeinflusst je nach Befund die Wahl des axillären Therapieverfahrens [8; 86].

2.3 Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie

2.3.1 Historischer Hintergrund des operativen Verfahrens

Bis in die späten 90er Jahre des 20. Jahrhunderts stellte die axilläre Lymphknotendisektion den Goldstandard für das diagnostische und therapeutische

Management der axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom dar [33]. Ab 1993 revolutionierte die praktische Umsetzung der seit den Studien von Gilchrist und Zeidman bestehenden Idee, dass metastatische Tumorzellen einem geordneten und reproduzierbaren Lymphabfluss folgen, die Diagnostik des axillären Nodalstatus beim Mammakarzinom und dessen Behandlung [58; 172]. Angeführt von Giuliano et al., die für die Markierung der axillären Sentinel-Lymphknoten Isosulfanblau verwendeten, und Krag et al., in deren prospektiver Untersuchung eine radioaktive Markierung und anschließende Detektion der Sentinel-Lymphknoten mittels Gammasonde erfolgte, konnten bei erstmaliger Anwendung der Sentinel-Lymphknoten-Technik im Rahmen der Mammakarzinomdiagnostik eine Sensitivität von 88 Prozent beziehungsweise 100 Prozent erreicht werden [59; 84]. Eine Verbesserung der Detektionsrate und Minimierung der falsch-negativen Resultate lässt sich mit der Kombination beider Sentinel-Markierungstechniken (Blaufärbung und Radiokolloidmarkierung) erreichen [104].

Die erstmalige Etablierung des Begriffs „Sentinel“ erfolgte durch Gould et al., der bereits 1960 das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Technik bei Parotistumoren beschrieb [65]. Es folgte eine Studie von Cabana et al., welche die Anwendung des Verfahrens beim Peniskarzinom untersuchte, sowie eine Publikation über den Einsatz der Sentinel-Technik beim malignen Melanom durch Morton, dessen Daten eine entscheidende Rolle für die Akzeptanz des Verfahrens spielten [26; 106].

2.3.2 Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und der Vergleich mit der klassischen Axilladisektion

Die Sentinel-Technik beruht auf dem Konzept der operativen Entfernung und anschließenden pathomorphologischen Beurteilung des beziehungsweise der ersten tumordrainierenden Lymphknoten(s), den sogenannten Sentinel-Lymphknoten, welche die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Tumordinfiltration aufweisen [65]. Bei Tumorfreiheit kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass auch die nachgeschalteten Lymphabflusswege tumorfrei und keine weiteren operativen Maßnahmen notwendig sind [134]. Im Falle eines metastatischen Befalls der Sentinel-Lymphknoten besteht die Möglichkeit des Befalls weiterer Lymphknoten, sodass sich dann, unter Berücksichtigung einiger

Ausnahmen, eine Axilladisektion (ALND) an das minimalinvasive Verfahren anschließen sollte [86].

Entscheidend für die schnelle Integration des Konzepts in den klinischen Alltag der Mammakarzinomdiagnostik und die Aufnahme der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie als festen Bestandteil der „Interdisziplinären S3-Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ war vor allem der Bedarf an einer schonenderen Diagnostikmethode für die Evaluation des axillären Nodalstatus [89]. Heutzutage kann in bis zu 70 Prozent der Fälle aufgrund der Verwendung des minimalinvasiven Verfahrens auf eine Axilladisektion bei vorliegendem Mammakarzinom verzichtet werden. Die Patienten profitieren folglich von einer höheren Lebensqualität aufgrund geringerer Schmerzen, selteneren Armschwellungen und Taubheit sowie besserer Armmobilität bei weiterhin hoher Staginggenauigkeit [19; 83; 164]. In einer von Mansel et al. durchgeführten randomisierten Studie, welche die Morbiditäten der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und der klassischen Axilladisektion vergleicht, war in der Gruppe der Patienten, die lediglich eine Entfernung der Wächterlymphknoten erhalten hatten, nach einem Jahr das Auftreten eines Lymphödems des Arms deutlich seltener. Sensibilitätsstörungen wurden in elf Prozent der Fälle nach Sentinel-Biopsie und in 31 Prozent nach Axilladisektion nachgewiesen. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts nach Anwendung der Sentinel-Technik lag mit 4,1 Tagen 1,2 Tage unter der Durchschnittsaufenthaltsdauer nach klassischer Lymphonodektomie. Infektionen waren nach Entfernung der Wächterlymphknoten seltener als nach einer Axilladisektion [102].

Trotz all der Vorteile, die dieses Verfahren bietet, ist es noch immer eine operative, zeitaufwendige und folglich mit bedeutenden Kosten verbundene Methode zur Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus. Dies treibt die Untersuchung und Analyse weniger invasiver Diagnostikmöglichkeiten an, um durch eine präoperative Diagnostik einem geeigneten Patientenkollektiv die direkte, einzeitige, axilläre Dissektion zu ermöglichen [35; 126; 149].

2.4 Die Feinnadelaspiration

2.4.1 Historische Aspekte der Feinnadelaspiration

Erste Aufzeichnungen über Nadelaspirationsbiopsien stammen aus dem Mittelalter von Abulcasis (936 bis 1013 n. Chr.) und sind in seinem für die Medizin bedeutendem Werk „Kitab al Tasrif“ („The Method of Medicine“) niedergeschrieben. Darin beschreibt er die therapeutische Punktion der Schilddrüse mittels einer Hohladel und begründet den Ursprung der Feinnadelaspiration [142].

Im Jahre 1847 begann der Physiologieprofessor M. Kün aus Straßburg mit dem diagnostischen Einsatz von Aspirationsbiopsien und der mikroskopischen Untersuchung aspirierten Zellmaterials. In den folgenden Jahren wurde die Nadelaspiration vor allem für den Nachweis von Infektionserkrankungen eingesetzt.

H. Leyden wendete die Technik zur transthorakalen Punktion an und nutzte sie 1883 zur Erregerisolation im Rahmen der Pneumoniediagnostik, während es P. Menetrier drei Jahre später mit der Anwendung gelang das Bronchialkarzinom nachzuweisen [9; 142].

Lymphknoten wurden nadelaspirationszytologisch erstmals 1904 von E. D. Greig und A. C. Gray im Rahmen des Nachweises von Trypanosomen bei Patienten, die an der Schlafkrankheit litten, untersucht [66]. Es folgten weitere nodale Punktationen zur Detektion von Leishmanien und Spirochäten [142].

Die Nutzung der Nadelaspirationsbiopsie, die primär nicht dem Nachweis von Mikroorganismen, sondern der Detektion maligne veränderter Lymphknoten dienen sollte, gelang dem Hämatologen G. Ward 1914 in der Diagnostik des Lymphoblastoms [166]. Daran anknüpfend folgte 1921 die systematische Untersuchung nodaler Zellpräparate durch C. Guthrie, die mithilfe einer 21-Gauge-Nadel entnommen, luftgetrocknet und mittels Romanowski-Färbung gefärbt wurden. Sie ermöglichten ihm unter anderem die Diagnostik des Lymphoms, der Leukämie und den Nachweis von Metastasen [68]. Am Memorial Hospital (heute: Memorial Sloan Kettering Cancer Center) in New York City führten der US-amerikanische Chirurg H. E. Martin, sein Mitstreiter E. B. Ellis sowie der Pathologe F. Steward

zahlreiche Punktionen und Untersuchungen verschiedener Gewebe mittels Nadelaspirationen unter Verwendung einer 18-Gauge-Nadel zur Diagnostik verschiedener Neoplasien durch und beschrieben ihre Erfahrungen und die von ihnen ausgebaute Technik 1930 in ihrer Veröffentlichung „Biopsy by needle puncture and aspiration“ [103]. Die heute noch immer gültigen Voraussetzungen für ein optimales Ergebnis der Punktion wurden bereits 1933 von F. Steward formuliert. Sie berücksichtigen neben der Bedeutsamkeit der Korrelation von bekannten klinischen Informationen mit dem Diagnostikbefund des aspirierten Materials auch den Vergleich der Morphologie des Zellausstriches mit der konventionellen Histologie durch den Pathologen. Nicht vernachlässigbar erscheint zudem die kombinierte Interpretation des zytologischen Ausstrichmusters und der detaillierten Zellmerkmale immer unter Berücksichtigung der Limitationen des Verfahrens [9].

Die erstmalige Anwendung der Technik unter Verwendung einer Feinnadel mit einem Durchmesser von einem Millimeter erfolgte jedoch erst 1931 durch den deutschen Pathologen E. Mannheim. Er sah den Vorteil vor allem in der für den Patienten schonenderen, weniger traumatischen Eigenschaften des Verfahrens, da unter anderem keine zusätzliche Inzision mittels Skalpells, wie bei den Untersuchungen von H. Martin und E. Ellis, notwendig war [101].

Nach einer Periode, in der die Diagnostik mittels Feinnadelaspiration (FNA) an Bedeutung verlor und kaum noch eine Rolle spielte, lebte sie Mitte der 50er Jahre mit den maßgeblichen wissenschaftlichen Untersuchungen durch die Schweden N. Soderstrom und S. Franzen sowie durch die Arbeiten von P. Lopes-Cardozo und J. Zajicek wieder auf. In Europa etablierte sich die Verwendung der auch meist heute noch eingesetzten Nadeln von 22-Gauge und dünner [9].

2.4.2 Anwendungstechnik der Feinnadelaspiration

Für das Erzielen einer bestmöglichen Ergebnisverlässlichkeit mittels dieser minimalinvasiven Methodik ist die Zusammenarbeit von erfahrenen Untersuchern und Zytopathologen essentiell [133]. Die für die Feinnadelaspiration heutzutage verwendeten Nadeln mit einem definitionsgemäßen Durchmesser von 21-Gauge und dünner werden für die Materialgewinnung möglichst ultraschallgesteuert oder

unter Palpation im Zentrum der Läsion platziert. Zuvor wird die Punktionslokalisation desinfiziert und mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt [165]. Es erfolgt ein fächerförmiges Vor- und Zurückgleiten der Nadel innerhalb der Läsion mit moderater Geschwindigkeit unter ständiger Beibehaltung eines Unterdrucks, der mithilfe einer aufgesetzten 10-ml-Spritze erzeugt wird. Der Unterdruck ist lediglich notwendig, um das durch die Vorwärtsbewegung der Nadel gelöste Zellmaterial in diese aufzunehmen. Ein Sog von ein bis zwei Millilitern ist dafür ausreichend [98]. Für eine erleichterte Handhabung besteht die Möglichkeit eine Spritzenhalterung (Cameco-Handgriff) unterstützend zu verwenden [49]. Vor dem Entfernen der Nadel aus der zu untersuchenden Läsion ist eine Aufhebung des Unterdrucks wichtig, um eine ausgeprägte Aspiration des Zellmaterials in das Spritzenlumen, aus welchem es für die Diagnostik nur schwer entfernt werden kann, zu verhindern [103]. Neben der Aspirationszytologie besteht die Option der Durchführung einer Feinnadelpunktion ohne Erzeugung eines Unterdrucks mit der sogenannten Kapillartechnik. Diese bietet bei gefäßreichem Gewebe den Vorteil einer verminderten Auftretenswahrscheinlichkeit für eine blutbedingte Verdünnung des Materials. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht in der reduzierten Zellgewinnung und der erhöhten Wahrscheinlichkeit für zellose Proben.

Die Kontamination der gewonnenen Probe mit Blutbestandteilen ist oft nicht vermeidbar. Unter dieser Voraussetzung ist eine zügige Durchführung der Punktion und Präparation des Materials vor Einsetzen einer relevanten Gerinnung, welche die Interpretation der zytologischen Probe erschwert bis unmöglich macht, entscheidend [98]. Um das gewonnene Zellmaterial auf einen Glasobjektträger aufzubringen, wird zunächst die Nadel von der Spritze separiert, die Spritze mit Luft gefüllt und der Inhalt der Nadel mittels Luftdruck auf einen Objektträger aufgetragen und durch leichten Druck und Zug auf dem Material mit einem zweiten Objektträger verteilt [103]. Für die zytologische Beurteilung kann das Material sowohl luftgetrocknet als auch alkoholfixiert werden. Als Färbungen finden die Diff-Quik®-Romanowsky-Giemsa-, die Haematoxylin-Eosin- und die modifizierte Papanicolaou-Färbung am häufigsten Anwendung [165].

Für eine zytologische Differenzierung von benignen und malignen Veränderungen eignen sich bestimmte morphologische Kriterien, die in der folgenden Tabelle nach den Europäischen Richtlinien zur Qualitätskontrolle des Brustkrebscreenings und -diagnostik gegenübergestellt wurden [122].

Tabelle 4 Zell-/Zellkerncharakteristika für die Differenzierung benigner und maligner zytologischer Veränderungen [122]

Eigenschaft	benigne	maligne
<u>Zellverbandcharakteristika</u>		
Zelldichte	gering-moderat	hoch
Zell-Zellkontakt	gut	schlecht
Zellanordnung	einschichtig; Nuklei im gleichmäßigen Abstand	irregulär; Nuklei überlappend
Zelltyp	epitheliale, myoepitheliale, andere Zellen und Stromafragmente	uniforme Zellpopulation
bipolar bare nuclei	häufig vorhanden	nicht auffallend
Zellhintergrund	klar (Ausnahme bei entzündlichem Prozess/Zysten)	unsauber (Zelldebris, Desmoplasie, Leukozyten, Makrophagen)
<u>Zellkerncharakteristika</u>		
Größe	klein	variabel, oft groß
Pleomorphie	selten	häufig
Kernmembran	glatt	irregulär
Nucleoli	undeutlich/vereinzelt, klein	variabel (können multipel, prominent, groß erscheinen)
Chromatin	glatt	verklumpt

Für die zytologische Befundbeschreibung findet europaweit mehrheitlich zur Erzielung einer einheitlichen Nomenklatur die Klassifizierung nach den Europäischen Richtlinien zur Qualitätskontrolle des Brustkrebscreenings und -diagnostik und des National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) Anwendung. Diese unterscheidet fünf Befundkategorien (Tabelle 5) [80]. Ziel der Befundinterpretation und Beschreibung ist dabei, möglichst eine definitive Aussage über eine vorliegende Benignität oder Malignität zu treffen [42; 122].

Tabelle 5 Zytologische Befundklassifikation nach den Europäischen Richtlinien zur Qualitätskontrolle des Brustkrebsscreenings und -diagnostik, NHSBSP [42; 122]

Kategorie	Befund
C1	unzureichend
C2	gutartig
C3	Atypien, wahrscheinlich benigne
C4	malignitätsverdächtig
C5	maligne

2.4.3 Vor- und Nachteile der zytologischen Probenentnahmen

Die minimalinvasive Methodik der FNA zur Gewinnung von Zellmaterial bietet zahlreiche Vorteile für den Patienten und den behandelnden Arzt. Aufgrund der Verwendung der sehr dünnen Nadeln entstehen für den Patienten kaum Schmerzen, was eine Lokalanästhesie verzichtbar macht und folglich zu einer großen Akzeptanz des Verfahrens führt. Neben der Schnelligkeit der Methode, die dem Arzt und Patienten oft noch am selbigen Tag einen Befund liefert und somit eine zügige Therapieplanung ermöglicht, besteht ein großer Vorteil der FNA in seiner Kosteneffektivität. Dafür verantwortlich ist – neben kostengünstigem Equipment und der kurzen notwendigen Aufenthaltsdauer des Patienten in der durchführenden Klinik – die geringe Rate an Wiedervorstellungen aufgrund von Komplikationen. Zudem bietet die FNA die Möglichkeit der zytologischen Diagnostik sowohl oberflächlicher, tastbarer Läsionen als auch tief gelegener, nicht palpabler Veränderungen unter Einsatz einer unterstützenden Bildgebung [5; 9]. Verglichen mit der Stanzbiopsie bietet die FNA vor allem bei kleinen Punktionszielen den Vorteil, dass eine Penetration des zu untersuchenden, veränderten Gewebes vom Untersucher teilweise taktil wahrgenommen werden kann als potentieller Hinweis auf die richtige Nadellokalisation [22]. Vor allem bei enger anatomischer Nachbarschaft zu Nerven und Gefäßen erweist sich die FNA als vorteilhaftes Verfahren [49]. Das benötigte Material stellt keine hohen Ansprüche an die medizinische Technologie und kann daher auch bei nur eingeschränkt vorhandenen Ressourcen angewandt werden. Zudem ist das Erlernen der Untersuchungstechnik mit verhältnismäßig geringem Aufwand möglich. Das Verfahren zeigt nach

Erlangung der notwendigen Erfahrung und Expertise eine gute Genauigkeit in der Differenzierung benigner und maligner Mammaveränderungen [17]. Durch die bestehende Möglichkeit der mehrfachen Punktion des zu untersuchenden Gewebes kann die Wahrscheinlichkeit für die Entnahme repräsentativen Materials deutlich gesteigert werden. Die FNA kann nach Einleitung entsprechender Untersuchungsverfahren zudem Aufschluss über die immunzytochemischen und zytogenetischen Eigenschaften der gewonnenen Zellen geben [143].

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer Komplikationen ist äußerst gering. Zu den häufigsten unerwünschten Folgen des Diagnostikverfahrens zählen eine Schmerzhaftigkeit an Punktionsstelle und lokale Blutungen [5; 9]. Das Auslösen von punktionsbedingten Infektionen ist eine Rarität. Das Risiko der Verschleppung von Tumorzellen durch die Punktion ist minimal [4]. In einer Studie von S. Franzen und J. Zajicek, in der 3.479 Aspirationsbiopsien analysiert wurden, konnten keine klinischen Zeichen einer Tumorschleppung festgestellt werden [51]. Die am Karolinska Krankenhaus in Schweden durchgeführte Studie mit einem Fünf-Jahres-Follow-up von 656 Patienten nach FNA zervikaler Lymphknotenmetastasen ergab ebenfalls keinen klinischen Verdacht auf eine FNA-bedingte Tumorausbreitung [44]. Ein erhöhtes Risiko für eine punktionsbedingte Tumordissemination besteht in Abhängigkeit von der verwendeten Nadeldicke, der Häufigkeit der Läsionspassage und einer fehlenden Bedeckung des suspekten Gewebes mit unverändertem Parenchym [9]. Die Wahl einer dünnen Nadel und das Aufheben des erzeugten Unterdrucks, bevor die Nadel das untersuchte Gewebe verlässt, kann daher das Risiko für eine Tumorzellaussaat in den Stichkanal verringern [142].

Nachteile der feinnadelaspirationszytologischen Diagnostik ergeben sich durch das oft nur spärlich zu gewinnende Material und der damit verbundenen erschwerten Interpretation und Befunderhebung. Der Preis ist dann oft ein gering oder nicht aussagekräftiges Ergebnis. Ebenfalls nachteilig sind die falsch-negativ ausfallenden Befundinterpretationen – häufig verursacht durch eine unzureichende beziehungsweise nicht-repräsentative Entnahme von Zellen infolge einer zum Teil narbigen oder fibrotischen Veränderung des Tumorgewebes – oder dem Verfehlen maligner Zellen mit der Nadel aufgrund kleiner Tumorgöße. Eine fehlerhafte

Aufbereitung und Interpretation der Zellpräparate kann ebenfalls in falsch-negativen Befunden resultieren [79]. Ursächlich dafür sind häufig ein Mangel an Erfahrung und Sachkenntnis der Untersucher und Zytopathologen [17]. Der Verlust der histologischen Architektur der Zellverbände schränkt die Diagnostikmöglichkeiten des zytologischen Präparats ebenfalls ein [9; 103]. Zudem ist eine Aussage über das Ausbreitungsmuster eines Tumors, wie beispielsweise eine Differenzierung zwischen in situ- und invasivem Karzinom nur sehr eingeschränkt möglich [139]. Darüber hinaus gestaltet sich eine auf einem zytologischen Präparat basierende Differenzierung von Dysplasien, Hyperplasien und Neoplasien als schwierig [159; 169]. Die Interpretation der Zellprobe sollte daher immer auch die klinischen und mittels Bildgebung erhobenen Befunde einbeziehen [122].

2.4.4 Kontraindikationen der Feinnadelaspiration

Bei Vorliegen einer antikoagulatorischen Therapie oder einer aus anderer Ursache hervorgehenden, deutlich eingeschränkten Gerinnungsfunktion sollte auf die Durchführung der tiefen feinnadelaspirationszytologischen Untersuchung möglichst verzichtet werden [9]. Pulsierende Gewebe stellen aufgrund der Gefahr der Punktion eines Blutgefäßes eine Kontraindikation für die Feinnadelaspiration dar. Weiterhin existieren spezielle Situationen, in denen unbedingt auf die beschriebene Diagnosetechnik verzichtet werden sollte. Dazu zählen die Lungenpunktion bei Vorliegen eines Lungenemphysems und die Prostatapunktion bei aktiver Prostatitis. Weiterhin besteht die Gefahr der Auslösung einer schweren anaphylaktischen Reaktion bei feinnadelaspirationszytologischer Untersuchung von Hydatidenzysten bei Infektionen mit Echinokokken. Um keine hypertensive Krise auszulösen, sollte bei Verdacht auf ein Phäochromozytom ebenfalls auf eine FNA-Diagnostik verzichtet werden [169].

2.5 Die Stanzbiopsie

2.5.1 Stellenwert der Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie gilt als die Methode, die für die interventionelle, perkutane Diagnostik am häufigsten Anwendung findet [133]. Während die FNA immer mehr für eine zytologische Beurteilung von regionalen- und Fernmetastasen im Rahmen der Mammakarzinomdiagnostik herangezogen wird, hat die stanzbiopsische, histologische Klärung von Brustherden aufgrund der Möglichkeit der Gewinnung kleinvolumiger, histologischer Gewebeproben die zytologische Diagnostik in diesem Rahmen weitgehend abgelöst [105; 108]. Die automatische, stereotaktische Gewinnung von Stanzbiopsien der Brust unter Zuhilfenahme einer Biopsiepistole, die ein schnelles Auslösen der Nadel und Herausstanzen des Zielgewebes ermöglicht, wurde erstmals 1990 von S.H. Parker et al. in einer Studie mit 103 Patienten beschrieben [119]. Drei Jahre später folgte erstmalig eine Analyse sonographisch gesteuerter Stanzbiopsien der Brust mit einer vergleichbaren Ergebnisgenauigkeit mit der von operativen Exzisionsbiopsien [120].

2.5.2 Anwendungstechnik der Stanzbiopsie

Für das histologische Diagnostikverfahren werden Nadeln mit deutlich größerem Lumen als bei der FNA verwendet. Zum Einsatz kommen Größen zwischen zwölf und 18 Gauge, wobei vor allem 14-Gauge-Nadeln für diagnostische Zwecke Anwendung finden [122]. Stanznadeln dieses Durchmessers erbrachten in einer US-amerikanischen Studie mit 57 operativ entfernten Brustherden im Vergleich zu Biopsien mit 16- und 18-Gauge-Nadeln die präzisesten Ergebnisse [109]. Die Verwendung von Stanznadeln, die dünner als 18 Gauge sind, ist bei häufig nur unzureichendem Informationsgehalt wenig sinnvoll [98]. Bei mehrfacher Probenentnahme erleichtert die zusätzliche Verwendung einer Koaxialkanüle die Durchführung und mindert die Gewebetraumatisierung [133]. Ihre Form und Stabilität ermöglicht eine vereinfachte und für den Patienten angenehmere Durchführung der Biopsie. Als Führungskanüle ist ihr Durchmesser entsprechend etwas größer als der der verwendeten Stanzbiopsienadel [48]. Bei geplanter Durchführung beider Techniken, der Stanzbiopsie und der FNA, sollte die Stanzbiopsie auf die FNA folgen, um eine Situation mit eingeschränkten

Interpretationsbedingungen für die Befundung des zytologischen Aspirats durch eine Probenverunreinigung mit Blut zu vermeiden [98].

Prinzipiell sollte die minimalinvasive, histologische Probenentnahme für eine sichere Positionierung der Nadel und Durchführung der Diagnostik unter Sicht mittels geeigneter Bildgebung durchgeführt werden. Je nach Eigenschaften eines zu untersuchenden Brustherdes eignen sich hierfür sowohl die Sonographie und die stereotaktisch-mammographische Darstellung als auch die magnetresonanztomographische Bildgebung [48]. Ab einer Herdgröße von fünf Millimetern gilt die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie als sichere minimalinvasive Diagnostikmethode [133]. Die Punktion abklärungsbedürftiger axillärer Lymphknoten erfolgt ebenfalls unter Ultraschallkontrolle.

Bei der sonographisch gesteuerten Punktion wird die Zielstruktur nach Desinfektion und steriler Abdeckung des zu penetrierenden Hautareals zunächst aufgesucht und dargestellt, um eine geeignete Punktionsrichtung eruiieren zu können. Es folgt die Anästhesie der über dem Herd liegenden subkutanen Haut und entlang des geplanten Stichkanals mittels Lidocain. Nach einer Mikrostichinzision wird die Koaxialnadel unter Sicht bis kurz vor die zu biopsierende Struktur vorgeschoben. Anschließend wird die für die Stanzbiopsie verwendete Nadel über die Führung der Koaxialnadel direkt vor dem Herd platziert, um dann unter Verwendung einer sogenannten Biopsiepistole mit hoher Geschwindigkeit (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie) einen Gewebezylinder aus der gewünschten Zielstruktur zu stanzen. Dieser wird in Formalin fixiert. Für die histologische Befundung erfolgt eine weitere Aufarbeitung der Gewebeprobe mit Paraffin und die Färbung mittels Hämatoxylin-Eosin oder für differentialdiagnostische Untersuchungen mit speziellen immunhistochemischen Färbungen [25; 48; 122].

Unter Berücksichtigung klinischer und bildmorphologischer Befunde findet entsprechend der C-Klassifikation für die zytologische Diagnostik die histopathologische B-Klassifikation Anwendung (Tabelle 6) [42; 122].

Tabelle 6 Histopathologische Befundklassifikation nach den Europäischen Richtlinien zur Qualitätskontrolle des Brustkrebsscreenings und –diagnostik, NHSBSP [42; 122]

Kategorie	Befund
B1	normal/nicht interpretierbar
B2	gutartig
B3	benigne, aber unklares malignes Potential
B4	verdächtig
B5	maligne
B5a	in situ
B5b	invasiv
B5c	unklar, ob in situ oder invasiv

2.5.3 Kontraindikationen der Stanzbiopsie

Die Kontraindikationen für die minimalinvasive Punktion eines histologisch zu untersuchenden Herdes entsprechen weitgehend denen der FNA. Vor allem aufgrund einer erhöhten Nachblutungsgefahr gilt jedoch eine strengere Indikationsstellung für die Durchführung einer diagnostischen Stanzbiopsie [48]. Des Weiteren sollte sowohl bei fehlender Kooperationsfähigkeit von Seiten des Patienten als auch bei einer vorliegenden Allergie gegen Lokalanästhetika möglichst auf die Anwendung der Diagnostikmethode verzichtet werden [133].

2.5.4 Vor- und Nachteile der minimalinvasiven histologischen Probenentnahmen

Ein bemerkenswerter Vorteil der Stanzbiopsie ist die Möglichkeit der histopathologischen Befundung des Probenmaterials mit einer recht hohen diagnostischen Genauigkeit. Aufgrund der geringeren Invasivität geht sie im Vergleich zu einer chirurgischen Biopsie mit einer deutlich geringeren Morbidität und Narbenbildung einher. Sie ermöglicht die Differenzierung von invasiven und nicht-invasiven Karzinomen [50]. Bei steriler Arbeitsweise besteht nahezu keine Gefahr einer punktionsbedingten Infektion [48]. Da die Option besteht, die Biopsieentnahme direkt an die bildgebende Diagnostik anzuschließen, kommt es zu einer deutlichen Zeitersparnis. Die Verbesserung der präoperativen Planung mindert zudem die Zahl unnötiger operativer Eingriffe [94]. Für die Gewinnung von Biopsiematerial bietet die

Stanzbiopsie daher eine sichere und kosteneffiziente Methode [25]. Die Qualität der Probe ist weniger stark von der Expertise des Untersuchers abhängig im Vergleich zur Feinnadelaspiration und stellt geringere Ansprüche an die Erfahrung des untersuchenden Pathologen [2; 96]. Bezogen auf die Punktion von Brustherden besteht, verglichen mit der FNA, eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Gewinnung unzureichenden Materials [156]. Die Stanzbiopsie stellt daher eine sinnvolle ergänzende Diagnostikmethode im Anschluss an ein unbefriedigendes FNA-Ergebnis dar und bietet eine Alternative zur Feinnadelaspiration bei fehlender Expertise auf dem Gebiet der Zytologie [108].

Das Komplikationsrisiko der Untersuchung ist sehr gering [25]. Eine der häufigsten unerwünschten Folgen, die im Rahmen der Untersuchung auftreten, ist die Hämatombildung. Diese tritt im Rahmen der axillären Evaluation des Lymphknotenstatus bei Mammakarzinom im Vergleich zur FNA deutlich häufiger auf (zwei Prozent versus 0,002 Prozent) [125]. Chirurgisch behandlungsbedürftige Hämatome traten in einer multiinstitutionellen Studie von Parker et al. in 0,2 Prozent der Fälle auf [121]. Durch die Punktion ausgelöste Einblutungen können darüber hinaus den Herd maskieren und verhindern so eine zeitnahe Wiederholung der Untersuchung bei unzureichendem, primärem Ergebnis [25].

Eine Literaturanalyse von 2011 bezüglich der Tumorzellverschleppung nach minimalinvasiven Biopsien von Mammakarzinomen konnte keinen Nachweis für eine vermehrte Tumorzellstreuung aufgrund einer stanzbiopsischen Untersuchung im Vergleich zur feinnadelaspirationszytologischen Diagnostik finden, wobei die derzeitige Studienlage keine endgültige Aussage bezüglich dieser Thematik erlaubt [99]. Eine bedeutende Analyse von Diaz et al. bezüglich einer Tumoraussaat nach Stanzbiopsie konnten diese in 37 Prozent der Fälle ermitteln. Allerdings konnte eine signifikante Reduktion der Dislokationsrate mit zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen Biopsie und Evaluation der Tumorzellverschleppung beobachtet werden, was zu der Annahme führte, dass dislozierte Tumorzellen auf Dauer nicht überlebensfähig sind [39]. Zudem kommen F. Liebens et al. in ihrem Review zu dem Schluss, dass kein signifikanter Risikounterschied in der Entwicklung eines Lokalrezidivs nach Stanzbiopsie und operativer Probenentnahme besteht [95].

Verglichen mit der FNA erscheinen die höhere Invasivität sowie die Notwendigkeit der Verwendung von Lokalanästhetika und eines vergleichsweise aufwendigen Equipments, woraus ein deutlich höherer Kosten- und Zeitaufwand hervorgeht, nachteilig [3; 67]. Während die Stanzbiopsie bezüglich der Sensitivität in der Diagnostik von Brustherden der FNA deutlich überlegen ist, zeigt die Datenlage bezüglich der Sensitivität der Stanzbiopsie im Vergleich zur FNA in der Detektion von axillären Lymphknotenmetastasen eine deutliche Diskordanz. Sie reicht von der Feststellung keines signifikanten Unterschieds zwischen beiden Methoden bezüglich der Sensitivität und der falsch-negativ-Rate bis hin zur Aussage, dass das stanzbiopsische Verfahren das deutlich sensitivere Verfahren sei [3; 67; 125; 127]. Eine stanzbiopsisch tumorfreie Axilla sollte nach derzeitiger Datenlage zum Ausschluss eines falsch-negativen Ergebnisses weiterhin mittels einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie abgeklärt werden [2; 127].

2.6 Zielsetzung

Ziel der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten statistischen Untersuchung war die Ermittlung der Gütetestkriterien der beschriebenen minimalinvasiven präoperativen Diagnostikverfahren im Rahmen der axillären Lymphknotendiagnostik im Universitäts-Brustzentrum am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), wobei das Mammakarzinomkollektiv den Schwerpunkt bildete. Elementare Fragestellungen, die es durch die Studie zu beantworten galt, waren:

- Wie gestalten sich Sensitivität und Spezifität der FNA und Stanzbiopsie im Rahmen der präoperativen Lymphknotendiagnostik?
- Welcher positive und negative prädiktive Wert ergibt sich durch das jeweilige Verfahren?
- Wie häufig kommt es zu falsch-positiven und falsch-negativen Proben?
- Welches Verfahren ist auf Basis der an dem Universitäts-Brustzentrum am Universitätsklinikum des Saarlandes ermittelten Daten das geeignetere Verfahren, um ein verlässliches Ergebnis zu erhalten?
- Welche Rolle spielen beide Verfahren als präoperative Diagnostikverfahren auf Grundlage der in der Studie ermittelten Daten und der derzeitigen Entwicklung der Mammakarzinomtherapie?

3 Patienten und Methoden

Durchgeführt wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der die Daten von 250 Patientenfällen analysiert und ausgewertet wurden. Berücksichtigt wurden Patienten, die sich innerhalb des Zeitraumes zwischen dem 14.12.2009 und dem 17.09.2012 im universitären Brustzentrum der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellten. Die Anlässe für eine Vorstellung in der Brustsprechstunde des UKS in Homburg waren für das untersuchte Patientenkollektiv vereinbarte Vorsorge- oder Nachsorgeuntersuchungen nach maligner Tumorerkrankung.

Das von der Deutschen Gesellschaft für Senologie und der Deutschen Krebsgesellschaft seit dem Jahre 2000 zertifizierte Zentrum setzt sich eine qualitätsgesicherte und leitlinienorientierte Versorgung von Brusterkrankungen zum Ziel. Hierfür wird unter anderem großen Wert auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Fachabteilungen gelegt.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein wichtiges Einschlusskriterium für die Auswahl des Patientenkollektivs war eine im Rahmen der Diagnostik durchgeführte Probenentnahme aus einem oder mehreren axillären Lymphknoten innerhalb des erwähnten Zeitraumes im Brustzentrum des UKS. Dabei wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die entweder eine Stanzbiopsie oder eine feinnadelaspirationszytologische Untersuchung der Lymphknoten erhalten hatten. Unerheblich war dabei die zugrundeliegende Primärerkrankung. Somit wurden Patienten mit klinisch oder sonographisch auffälligen axillären Lymphknoten einbezogen, die ein Mammakarzinom oder Rezidiv eines solchen aufwiesen, aber auch Untersuchte mit anderen malignen oder benignen Erkrankungen. Eine geplante neoadjuvante Chemotherapie beeinflusste die Aufnahme in das beobachtete Kollektiv nicht. Patienten mit In-situ-Karzinomen der Brust wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Patienten, die hingegen lediglich eine Zell- beziehungsweise eine Gewebeentnahme der mammären Lymphknoten erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Diagnostische Verfahren

3.2.1 Klinische Untersuchung

Bei Erstkontakt mit dem Patienten erfolgte zunächst eine ausführliche Anamnese und standardisierte klinische Untersuchung der Brust und des zugehörigen Lymphabflussgebiets. Die Untersuchung des Kollektivs erfolgte dabei durch die Gynäkologen des Brustzentrums. Bei allen Patienten wurde im Rahmen ihrer Untersuchung unter anderem ein Tast- und Ultraschallbefund der Mamma und der Axilla erhoben. Für die Studie waren vor allem die Befunde der Axilla ausschlaggebend, sodass diese vordergründig ausgewertet wurden. Die palpatorische Befunderhebung der Mammæ durch den untersuchenden Arzt wurde in hängender Armposition durchgeführt. Für eine sorgfältige Tastuntersuchung der axillären Lymphknoten war eine Abduktion der Arme mit Abstützung der Hände an der Hüfte erforderlich. Die palpatorische Untersuchung des infra- und supraklavikulären Lymphabflussgebietes vervollständigte den zu erhebenden Tastbefund. Differenziert wurde hier zwischen unauffälligen und auffälligen Tastbefunden. Die sonographische Darstellung des Brustdrüsen- und des Lymphknotengewebes erfolgte mit einem Linearschallkopf des Ultraschallgeräts von Hitachi vom Typ HI VISION Preirus®. Die Untersuchung wurde auf dem Rücken liegend unter Elevation des Armes auf ungefähr 120 Grad und leichter Flexion des Ellenbogengelenks durchgeführt, sodass die Hand der jeweils untersuchten Seite über dem Kopf des Patienten zu liegen kam. Die systematische Ultraschalldiagnostik der Brust verlief mäanderförmig zunächst von kranial nach kaudal, von medial nach lateral und anschließend radiär zur Mamille. Im Anschluss daran erfolgte die Darstellung der axillären Strukturen. Hierfür wurde der Schallkopf ebenfalls von medial nach lateral und von ventral nach dorsal in transversaler und sagittaler Schnittebene geführt. Bei einem auffälligen infra- oder supraklavikulären Tastbefund erfolgte auch dort eine sonographische Darstellung der Strukturen. Es erfolgte eine Kategorisierung der sonomorphologischen Befunde. Dabei wurden unauffällige, veränderte – aber nicht suspekte - und suspektes Untersuchungsergebnisse unterschieden. Als suspekt eingestuft wurden Lymphknoten, die eine aufgehobene Mark-Rinden-Grenze, einen Durchmesser von mehr als einem Zentimeter, eine von der Norm deutlich abweichende Form und Struktur des Gewebes und beziehungsweise oder hiläre Atypien aufwiesen. Sowohl

intranodale als auch perinodale Blutgefäße wurden mittels Dopplersonographie detektiert. Die erhobenen Befunde der Tast- und Ultraschalluntersuchung wurden anschließend auf einem standardisierten Patientenuntersuchungsbogen dokumentiert.

3.2.2 Stanzbiopsien und Feinnadelaspirationen

Zur weiteren Abklärung axillär verdächtiger Befunde wurde untersucherabhängig sowie unter Berücksichtigung der Lage und Nähe zu wichtigen axillären Strukturen und Leitungsbahnen eine Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration durchgeführt. Bei einer für eine Probenentnahme anatomisch ungünstigen Lage der axillären Gefäße oder Nerven wurde vorrangig auf das Verfahren der FNA zurückgegriffen.

Für eine stanzbiopsische Untersuchung erfolgte nach vorheriger lokalanästhetischer Infiltration ein mit einem Skalpell durchgeführter kleiner Hautschnitt. Ultraschallkontrolliert wurde das histologisch zu überprüfende Gewebe mit Hilfe eines Biopsiegeräts für Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien (BARD Magnum Core High Speed Stanzbiopsiesystem®, C.R. Bard, Inc.) axillär entnommen. Bei der verwendeten Nadel handelte es sich um eine 12-Gauge-Biopsienadel. Aus den verdächtigen Lymphknoten wurden jeweils mindestens drei Stanzzyylinder gewonnen, die jeweils eine Länge von 15 Millimeter aufwiesen. Für die histologische Untersuchung erfolgte der Transport des in Formalin fixierten Gewebes in das Institut für Allgemeine- und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums in Homburg.

Auch die Feinnadelaspiration erfolgte unter Lokalanästhesie der zu untersuchenden Region. Ein Hautschnitt vor Entnahme der zytologischen Probe war hier nicht notwendig. Unter Darstellung der relevanten Lymphabflusswege mittels Ultraschall erfolgte die Platzierung der 20-Gauge-Nadel in das Mark des zu untersuchenden axillären Lymphknotens. Eine aufgesetzte 5-ml-Spritze ermöglichte dann eine Aspiration des Zellmaterials. Unter Sog wurde die Position der Nadel innerhalb des Lymphknotens mehrfach verändert. Nach Beendigung der Zellentnahme erfolgte der Transport der Nadel und Spritze zunächst in das hauseigene Zytologielabor, in dem eine Aufarbeitung des Materials und eine primäre zytologische Untersuchung

durchgeführt wurden. Zudem erfolgte eine Beurteilung des Materials durch die Pathologen des Instituts für Allgemeine- und Spezielle Pathologie des UKS. Es wurde in der Beurteilung des Zellmaterials unterschieden zwischen negativem (physiologisches Zellbild), positivem (suspektes Zellbild) und nicht-repräsentativem Probenmaterial (insuffiziente Probe, zu wenig Material, kein Lk-Gewebe enthaltendes Material). In wenigen Fällen erfolgte zusätzlich zur feinnadelaspirationszytologischen Untersuchung der axillären Lymphknoten eine stanzbiopsische Entnahme einer Gewebeprobe.

Eine Auflistung aller Patienten, bei denen eine der oben genannten Probenentnahmen durchgeführt wurde, erfolgte innerhalb eines sogenannten Stanzbuches.

Die Probenentnahmen, die bei den Patienten der vorliegenden monozentrischen Studie durchgeführt wurden, erfolgte durch die Gynäkologen des Brustzentrums der Universitätsklinik Homburg nach standardisiertem Schema. Die klinische, sonographische und minimalinvasive Diagnostik wurde dabei fallgebunden jeweils von ein und demselben Untersucher durchgeführt.

3.3 Anschließende operative axilläre Verfahren

Je nach Grundleiden der Untersuchten und histologischem beziehungsweise zytologischem Ergebnis des entnommenen Lymphknotenmaterials folgte auf die minimalinvasiven Diagnostikverfahren ein konservatives oder operatives Therapieverfahren. Patientinnen der Studie mit einem operablen Mammakarzinom unterzogen sich abhängig von Tumorausdehnung und -lage, vorliegender Lymphangiosis carcinomatosa und individueller Situation überwiegend einem brusterhaltenden Verfahren. In wenigen Fällen war eine Ablatio mammae erforderlich. Die Festlegung des Verfahrens und eines für den jeweiligen Patienten individuellen Therapieplans erfolgte leitliniengerecht innerhalb einer interdisziplinären Tumorkonferenz, an der unter anderem Gynäkologen, Radiologen, Nuklearmediziner und Pathologen teilnahmen.

Nach Festlegung eines für den jeweiligen Patienten geeigneten operativen Verfahrens wurde zur Einschätzung des Tumorbefalls der axillären Lymphknoten abhängig vom Tumorstadium und des präoperativen sonomorphologischen und bioptischen beziehungsweise zytologischen axillären Untersuchungsbefundes (negativer oder nicht-repräsentativer Befund) zunächst eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie entnommen. Die Entnahme erfolgte bei der brusterhaltenden Therapie operativ über einen separaten axillären Zugang. Das Aufsuchen und die operative Entfernung des Sentinel-Lymphknotens im Rahmen einer notwendigen Ablatio mammae erforderte keinen erneuten Schnitt, sondern konnte über den Primärschnitt der Brust erreicht werden. Diese Wächterlymphknoten wurden präoperativ mit radioaktivem ^{99m}Tc und Patentblau markiert. Hierfür erfolgte am Vortag der Operation eine peritumorale subdermale Injektion des radioaktiven Stoffes. Am folgenden Tag wurde im Operationssaal kurz vor Beginn des chirurgischen Eingriffs tumornah Patentblau in den Drüsenkörper injiziert und einmassiert. In wenigen Fällen fand zusätzlich zu den genannten Techniken präoperativ eine direkte Markierung des zuvor stanziobiologisch beziehungsweise feinnadelaspirationszytologisch untersuchten axillären Lymphknotens statt. Diese erfolgte mittels einer Clip-, Draht- oder Hautmarkierung. Intraoperativ wurden die Lymphknoten mittels Gammasonde anhand der Färbung durch Patentblau und mittels der zum Teil zusätzlich vorhandenen Draht- beziehungsweise Clipmarkierung detektiert und einzeln entnommen. Je nach Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung der exstirpierten Lymphknoten durch die Pathologen des Universitätsklinikums konnte bei Nichtbefall des Wächterlymphknotens auf eine Axilladisektion verzichtet werden oder es schloss sich im Fall eines malignen Befalls der Sentinel-Lymphknoten eine Entfernung der axillären Lymphknoten vornehmlich der Level I und II an. Der histopathologische Nachweis von axillären Mikrometastasen wurde als positiver Befund bewertet und therapeutisch entsprechend gehandhabt.

Eine primäre Axilladisektion ohne vorheriges Aufsuchen der Sentinel-Lymphknoten war ein im Studienkollektiv häufig durchgeführtes Vorgehen bei fortgeschrittenem Tumorstadium sowie in der Regel bei präoperativ positiver Stanziobiopsie beziehungsweise Feinnadelaspiration der axillären Lymphknoten oder in seltenen

Fällen bei nicht möglicher intraoperativer Darstellbarkeit der markierten Lymphknoten.

Die Entnahme einiger stichprobenartiger, meist zuvor markierter Lymphknoten ohne vollständige Ausräumung des axillären Lymphabflussgebietes, ein sogenanntes Axillasampling, war ebenfalls in einigen Fällen innerhalb des Studienkollektivs notwendig.

Die histologische Aufarbeitung erfolgte im Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums in Homburg. Die Einteilung der Mammakarzinome wurde abhängig vom jeweiligen histopathologischen Befund anhand der in Tabelle 3 dargestellten TNM-Klassifikation vorgenommen. In den Fällen, in denen kein histopathologischer Befund vorlag, erfolgte die Klassifizierung auf Grundlage des klinischen Untersuchungsbefundes. Bezüglich des Tumordifferenzierungsgrades wurde zwischen gut, mäßig und schlecht differenzierten Tumoren unterschieden.

3.4 Datenerfassung

Eine erste Vorauswahl des Kollektivs, welches die Einschlusskriterien erfüllte, gelang mit Hilfe des vom Brustzentrum geführten und bereits erwähnten Stanzbuches. Es bot eine Auflistung aller Patienten, die eine stanzbiopsische oder feinnadelaspirationszytologische Probeentnahme im studienrelevanten Zeitraum erhalten hatten. Die aufgeführte Lokalisation der Gewebe- und Zellgewinnung ermöglichte eine spezifische Auswahl der Patienten, die eine axilläre Untersuchung erhalten hatten. Die für die Studie relevanten Variablen wurden vor Einsicht in die Patientenakten festgelegt. Die entsprechenden Kerndaten konnten anschließend für jeden Untersuchten mit Hilfe des Klinikinformationssystems SAP R/3 IS-H/i.s.h.med® (Siemens/SAP) erfasst werden. Die dort vorliegenden elektronischen Patientenakten mit Auflistung aller vorhandenen patientenbezogenen Dokumente ermöglichte ein systematisches Herausfiltern relevanter Informationen. Der bei der Vorstellung im Brustzentrum für die Patienten angelegte Anamnese- und Untersuchungsbogen lieferte viele für die Studie relevante Daten. Erhoben wurden

neben den Identifikationsdaten des jeweiligen Patienten auch der Zeitpunkt der Untersuchung und der Grund der Vorstellung (Vorsorge oder Nachsorge).

Kernpunkt der Datenerfassung beinhaltete neben der Ergebniserfassung der Tast- und Ultraschalluntersuchung der axillären Lymphabflussgebiete die Dokumentation des jeweils präoperativ minimalinvasiv angewandten Verfahrens und die entsprechende Lokalisation der Probengewinnung. Hier wurden die histologischen beziehungsweise zytologischen Befunde der Gewebeproben den pathologischen und zytologischen Berichten entnommen. Bei Vorliegen einer beidseitigen Entnahme von Proben erfolgte die Datenanalyse beider Axillae unabhängig voneinander.

Die OP-Berichte lieferten die Information über die angewandten operativen Verfahren. Die histologischen Untersuchungsbefunde des operativ entfernten Gewebes konnten den jeweiligen Berichten der Pathologie und der Tumorkonferenz entnommen werden. Erfasst wurden dabei sowohl die Histologie und die Anzahl der operativ entnommenen Lymphknoten, der histologische Typ des Mammakarzinoms, dessen TNM-Stadium, der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes sowie der Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus und die Expression des Her2/neu-Onkoproteins. Die Daten über die Histologie der gegebenenfalls vorhandenen Gewebeveränderungen der Brust und eine stattgehabte neoadjuvante Chemotherapie wurden zusammen mit den anderen aufgeführten Informationen in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2003® und 2010® (Microsoft Cooperation) systematisch eingegeben und analysiert. Tabelle 7 liefert nochmals zusammenfassend einen Überblick über die erhobenen Variablen.

Die Stadieneinteilung der Mammakarzinome erfolgte anhand der TNM-klassifikationsbasierten Gruppierung nach den Kriterien der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) und der UICC nach Wittekind und Meyer (Tabelle 8).

Tabelle 7 Patientenbezogene Variablen der Datenerfassung

Anamnestisch erhobene Daten	Klinische/bildgebende/invasive Untersuchungen	Zyto- & histopathologische Untersuchungen	Weitere studienrelevante Daten
- Name	- Tastbefund axillär supra-/infraclaviculär	- FNA Zeitpunkt Lokalisation zytologischer Befund	- neoadjuvante Chemotherapie
- Geburtsdatum			
- Konsultationsgrund	- Sonographiebefund axillärer Lk	- Stanzbiopsie Zeitpunkt Lokalisation histopathologischer Befund	
	- Stanzbiopsie Lk		
	- FNA Lk		
	- ggf. Lk-Markierung		
	- chirurgischer Eingriff (Mamma-) CA Sentinel-/axilläre Lk	- Operativ entferntes Tumor- & LK-Gewebe TNM Stadium Tumorstadien Differenzierungsgrad (Grading) Rezeptorstatus (Progesteron-, Östrogen-Rezeptor) Her2neu-Onkoprotein	

Lk = Lymphknoten; FNA = Feinnadelaspiration; CA = Karzinom; Her2neu = human epidermal growth factor receptor 2

Tabelle 8 Stadiengruppierung nach FIGO- und UICC-Kriterien [168]

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1mic, T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1mic, T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0, T1mic, T1 T2	N1 N0	M0 M0
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

T = Tumorausdehnung; N = Lymphknotenstatus; M = Fernmetastasierung; Tis = Carcinoma in situ; mic = Mikroinvasion

3.5 Datenanalyse

Für die Einschätzung der Testgüte der Diagnostikverfahren wurden die Sensitivität und Spezifität beider präoperativer minimalinvasiver Verfahren im Rahmen der Mammakarzinomdiagnostik berechnet. Für die Berechnung des positiv prädiktiven Werts (PPV) und des negativ prädiktiven Werts (NPV) wurde die in der Studienpopulation ermittelte Lymphknotenmetastasenprävalenz berücksichtigt, die beide Testparameter beeinflusst und somit für die Interpretation der Testergebnisse eine wichtige Rolle spielt. In Anlehnung an die Formel von Bayes für bedingte Wahrscheinlichkeiten ergaben sich die Werte nach untenstehenden Formeln [8; 130].

$$\text{PPV} = \frac{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}}{(\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}) + (1 - \text{Spezifität}) \times (1 - \text{Prävalenz})}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{Spezifität} \times (1 - \text{Prävalenz})}{\text{Spezifität} \times (1 - \text{Prävalenz}) + (1 - \text{Sensitivität}) \times \text{Prävalenz}}$$

Die allgemeine Testgenauigkeit ergab sich aus dem Quotienten aller richtigen Testergebnisse zu allen vorhandenen Testergebnissen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

In dem Zeitraum vom 14.12.2009 bis zum 17.09.2012 wurden 250 Patientenfälle von insgesamt 221 verschiedenen Patienten ausgewertet. 27 der 221 Patienten erhielten dabei zwei separate Untersuchungen. Zwei der 221 Patienten erhielten während der Beobachtungszeit insgesamt drei Untersuchungen, sodass diese Fälle einzeln ausgewertet wurden und sich ein Datensatz von 250 Fällen ergab. Im Verlauf der Datenerhebung wurden neun Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen, da hier eine intramammäre Lymphknotenbiopsie im Rahmen der FNA oder Stanzbiopsie erfolgte. Das verbliebene Kollektiv von 241 Fällen von insgesamt 214 verschiedenen Patienten, auf das im Folgenden Bezug genommen wird, erhielt im Verlauf der Diagnostik axilläre Feinnadelaspirationen oder Stanzbiopsien der Lymphknoten. Das Durchschnittsalter dieses Patientenkollektivs betrug 57,6 Jahre. Die jüngste Patientin der Stichprobe war zum Zeitpunkt der Diagnose 29 Jahre alt, das Alter der ältesten Patientin der Stichprobe betrug 92 Jahre. Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs wird in Abbildung 1 graphisch veranschaulicht. Von den 241 Patienten waren 239 weiblich und zwei männlich.

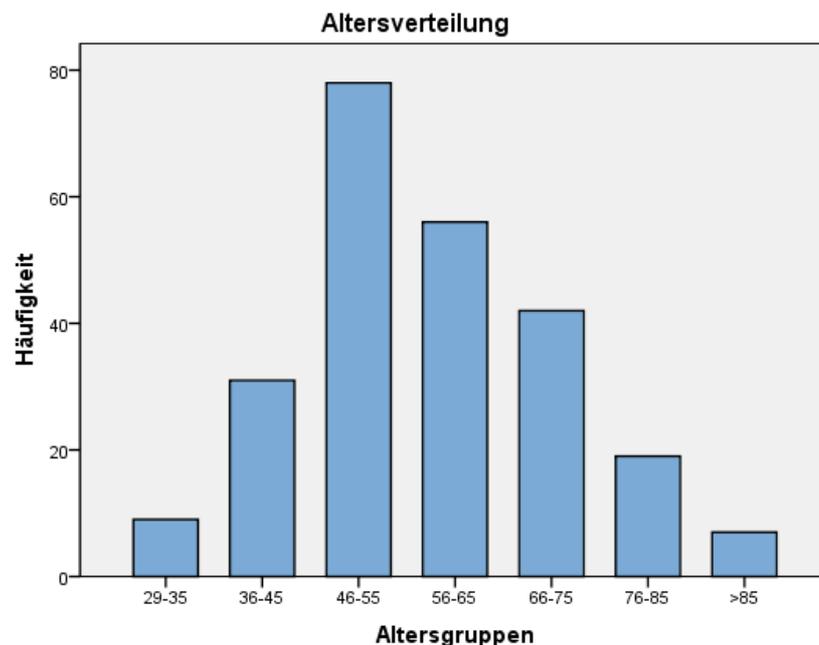


Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs ($n = 241$)

Der Tabelle 9 kann entnommen werden, dass innerhalb des Patientenkollektivs insgesamt 155 feinnadelaspirationszytologische Untersuchungen durchgeführt wurden. In 103 Fällen erhielten die Patienten eine Stanzbiopsie. Beide Untersuchungen an jeweils einem Patienten erfolgten in 17 Fällen.

***Tabelle 9** Geschlechtsverteilung innerhalb des gesamten Patientenkollektivs und die Gesamtzahl der einzelnen Probenentnahmen*

	Gesamtzahl	Prozent (%)
Gesamtkollektiv	241	100,0
Geschlecht		
weiblich	239	99,2
männlich	2	0,8
Anzahl Probenentnahme		
Anzahl FNA	138	57,3
Anzahl Stanze	86	35,7
Anzahl Stanze und FNA	17	7,1

FNA = Feinnadelaspiration; **Stanze** = Stanzbiopsie

Bei 156 Patienten wurde aufgrund der Detektion einer Auffälligkeit im Rahmen einer regulären Vorsorgeuntersuchung eine histologische beziehungsweise eine zytologische Probenentnahme vorgenommen (Tabelle 10). Von diesem Patientenkollektiv erwiesen sich nach Abschluss der Untersuchungen 23 Untersuchte als gesund. In 133 Fällen wurde eine Erstdiagnose einer pathologischen Veränderung gestellt. In 114 Fällen handelte es sich dabei um eine maligne und in 19 Fällen um eine benigne Grunderkrankung. Zur Nachsorge kamen 84 der in die Studie eingeschlossenen Personen. Davon wurde bei 55 Personen kein Rezidiv oder Zweittumor festgestellt. Bei 26 Patienten ergab die Untersuchung die Diagnose eines Rezidivs sowie die Detektion von Zweitkarzinomen in drei Fällen.

Tabelle 10 Konsultationsgründe des Gesamtkollektivs, das im Verlauf eine axilläre Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie erhielt (n = 241)

	Gesamtzahl	Prozent (%)
Gesamtkollektiv	241	100,0
Vorsorge		
insgesamt	156	64,7
ohne pathologischen Befund	23	9,5
Erstdiagnose gesamt	133	46,9
benigne	19	7,9
maligne	114	47,3
Nachsorge		
insgesamt	84	34,9
ohne pathologischen Befund	55	22,8
Rezidiv	26	10,8
Zweitkarzinom	3	1,2
keine Angaben	1	0,4

Beim Tastbefund wurde unterschieden, ob Lymphknoten auffällig tastbar waren oder kein auffälliger Befund vorlag. Palpatorisch keine Auffälligkeiten ergaben sich bei 152 Patienten, während 79 der Untersuchten einen pathologischen Tastbefund aufwiesen. Bei einer Patientin waren die Angaben im Untersuchungsbogen widersprüchlich. In neun Fällen wurden keine Angaben zum Tastbefund gemacht oder es lagen keine Dokumente zum Sachverhalt vor (Abbildung 2).

In der Ultraschalluntersuchung wurden bei 218 Patienten suspekten Lymphknoten in der Axilla beschrieben. Veränderte, aber nicht suspekten, Lymphknoten zeigten sich in 15 Fällen. Bei fünf Sonographien der Axilla war der Befund unauffällig. Drei Angaben zu sonographischen Befunden der axillären Lymphknoten lagen nicht vor (Abbildung 3).

Alle Patienten des Kollektivs erhielten im Anschluss an die Tast- und Ultraschalluntersuchung der Axilla eine zytologische Untersuchung der auffälligen axillären Lymphknoten mittels einer FNA oder eine histologische Abklärung mittels einer Stanzbiopsie der zu untersuchenden Lymphknoten. Von den fünf unauffälligen Sonographiebefunden zeigten alle Untersuchten einen auffälligen Herdbefund in der Brust und erhielten im Diagnostikverlauf eine feinnadelaspirationszytologische Abklärung des axillären Nodalstatus.



Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der Tastbefunde in der Untersuchung axillärer Lymphknoten innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 241)

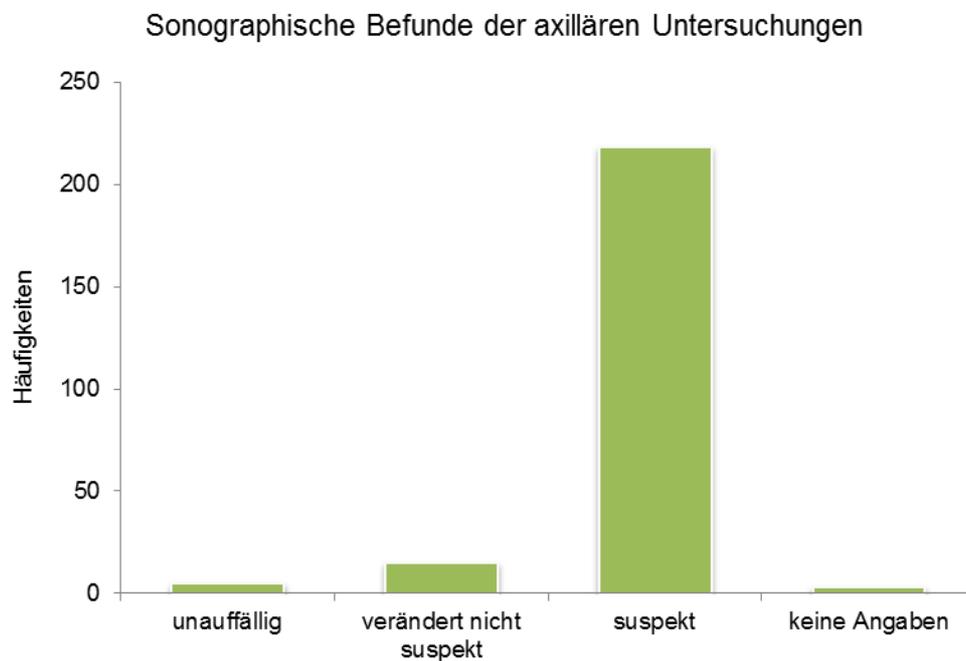


Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung der Ultraschallbefunde in der Untersuchung axillärer Lymphknoten innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 241)

4.2 Das FNA-Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 155 feinnadelaspirationszytologische Untersuchungen durchgeführt. Das durchschnittliche Alter der Untersuchten, die im Verlauf der Diagnosestellung eine Feinnadelaspiration erhielten, lag bei 57,9 Jahren.

Wie der Tabelle 11 entnommen werden kann, wurde die Probe bei 92 der 155 Feinnadelaspirationen links entnommen, während in 47 Fällen die Probe rechts entnommen wurde. Sechs der Untersuchten erhielten eine FNA beidseits. Bei vier Patientinnen wurden keine Angaben zur Seitenlokalisation gemacht.

Tabelle 11 Seitenlokalisationen der zytologischen Probenentnahme in der Axilla innerhalb des FNA-Patientenkollektivs (n = 155)

	Gesamtzahl	Prozent (%)
FNA Gesamtkollektiv	155	100,0
untersuchte Axillaseite FNA		
links	92	59,4
rechts	47	30,3
beidseits	6*	7,7
keine Angaben	4	2,6

FNA = Feinnadelaspiration

*Insgesamt Entnahme von 6 FNAs beidseits $\hat{=}$ 12 entnommene FNA

Innerhalb der 94 Vorsorgefälle ergab sich in zwölf Fällen kein pathologischer Befund. 71 untersuchte Personen zeigten eine histologisch verifizierte Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung. In elf Fällen ergaben die Untersuchungen eine benigne Erkrankung. Zur Nachsorge stellten sich im FNA-Kollektiv 60 Patienten vor, von denen 16 Untersuchte ein histologisches Rezidiv aufwiesen. Ein Zweitkarzinom bei Zustand nach Mammakarzinom zeigte sich bei einer Patientin. Die verbleibenden 43 Untersuchten aus dem Nachsorgekollektiv wiesen keine pathologischen Auffälligkeiten im Rahmen der Gesamtdiagnostik auf. Zu einer Patientin fehlten die Angaben bezüglich des Konsultationsgrundes (Tabelle 12).

Tabelle 12 Gründe der primären Konsultation eines Gynäkologen der Brustsprechstunde innerhalb des FNA-Patientenkollektivs (n = 155)

	Gesamtzahl	Prozent (%)
FNA Gesamtkollektiv	155	100,0
Vorsorge		
insgesamt	94	60,6
ohne pathologischen Befund	12	7,7
Erstdiagnose gesamt	82	52,9
benigne	11	7,1
maligne	71	45,8
Nachsorge		
insgesamt	60	38,7
ohne pathologischen Befund	43	27,7
Rezidiv	16	10,3
Zweitkarzinom	1	0,6
keine Angaben	1	0,6

FNA = Feinnadelaspiration

Der axilläre Tastbefund war innerhalb des FNA-Kollektivs bei 109 der Untersuchten unauffällig. In 38 Fällen fiel dieser suspekt aus. Bei acht Patienten konnte anhand der vorliegenden Dokumente keine Aussage über den Tastbefund gemacht werden.

Von allen Sonographiebefunden innerhalb des Kollektivs zeigte sich in 135 Fällen ein suspekter Befund eines oder mehrerer Lymphknoten(s) in der Axilla. Bei zwölf Patienten zeigten sich zwar veränderte, aber nicht suspekte, Lymphknoten, während der axilläre Befund bei fünf Untersuchten sonographisch unauffällig war. Drei Angaben zu sonographischen Befunden der Axilla innerhalb des FNA-Kollektivs lagen nicht vor (Abbildung 4).

Nach zytologischer Untersuchung der 155 Feinnadelaspirationsproben war in 89 Fällen die Probe tumorzellfrei, während sich bei 30 Untersuchten ein positiver Befund mit auffälliger Zytologie ergab. Von den 89 negativen zytologischen Untersuchungen waren 13 fraglich repräsentativ aufgrund geringen Materials oder geringen Anteils an Lymphknotenparenchym. Nicht-repräsentativ waren 34 Proben (Abbildung 5).

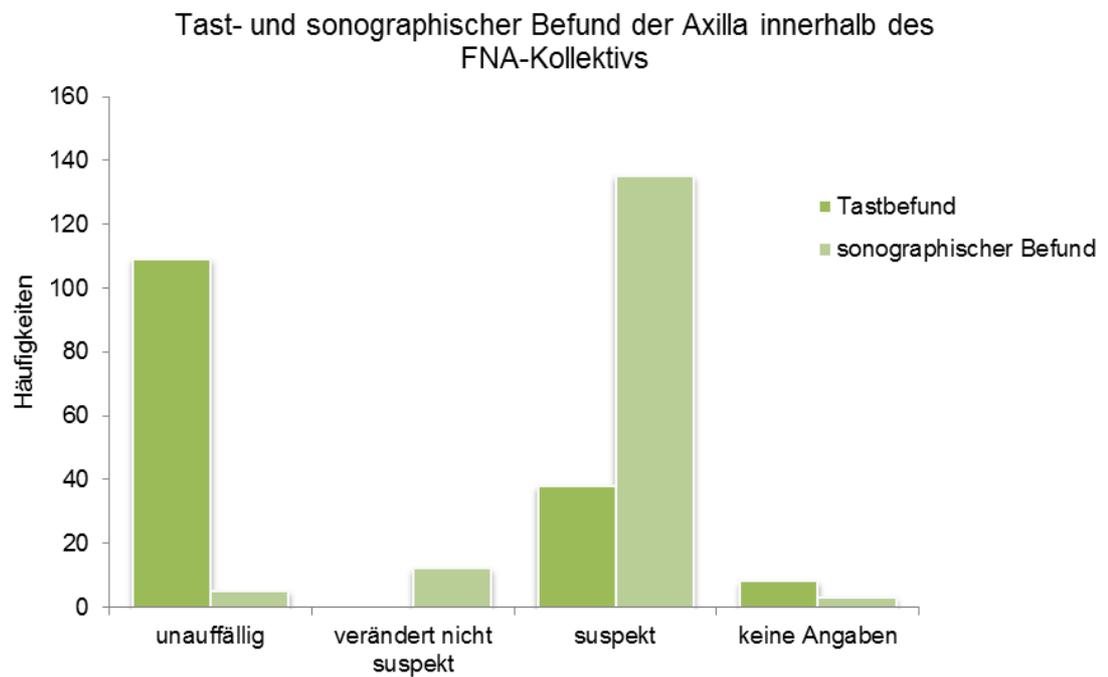


Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung der axillären Tast- und Ultraschallbefunde innerhalb des FNA-Kollektivs (n = 155)

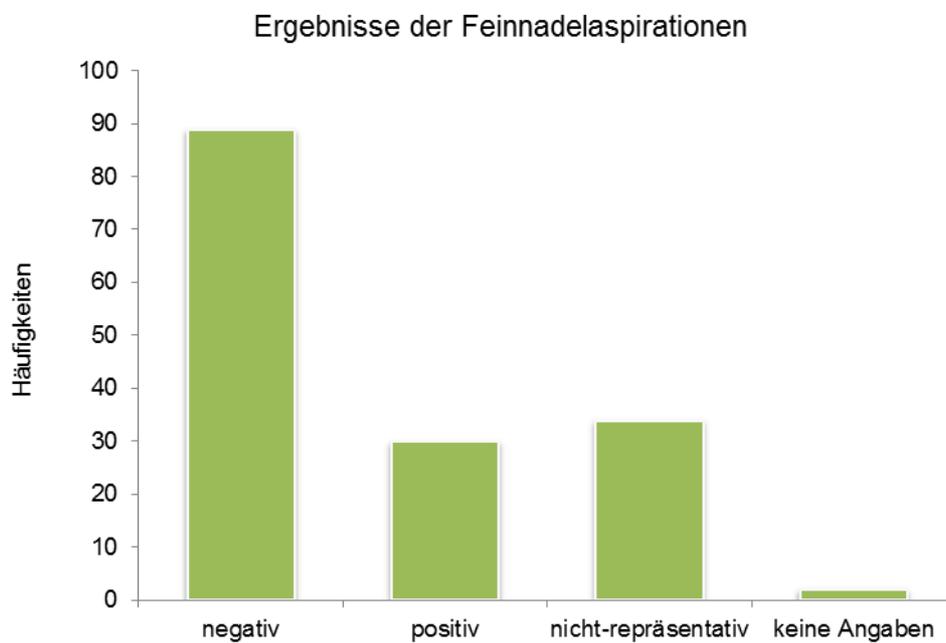


Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung der Feinnadelaspirationsergebnisse innerhalb des FNA-Kollektivs (n = 155)

Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, erfolgte in 16 Fällen im Anschluss an eine feinnadelaspirationszytologische Probenentnahme axillärer Lymphknoten eine zusätzliche präoperative Gewebsentnahme in Form einer Stanzbiopsie. Sieben der 155 Patienten unterzogen sich einer Lymphknotenexstirpation, bei der nur einzelne auffällige, meist zuvor markierte Lymphknoten operativ entfernt wurden. 35 Patienten erhielten eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie, wobei sich daran in 15 Fällen eine komplette Axilladisektion anschloss. Eine primäre Axilladisektion erfolgte bei 31 Patienten. Von den 155 Patienten wurden 76 keiner operativen Diagnostik unterzogen, wovon in sechs der 76 Fälle eine palliative Situation eine weitere chirurgische Abklärung oder Therapie verhinderte. Nicht operationsfähig zeigte sich eine Patientin, deren klinischer Zustand eine weitere operative Beurteilung und Therapie nicht ermöglichte. Die feinnadelaspirationszytologische Probenentnahme bei zwei Patientinnen entsprach nicht der Seite, auf der das Mammakarzinom lokalisiert war. Hier wurde daher bei unauffälligem zytologischem Befund auf der nicht betroffenen Seite auf eine weitere chirurgische Intervention verzichtet.

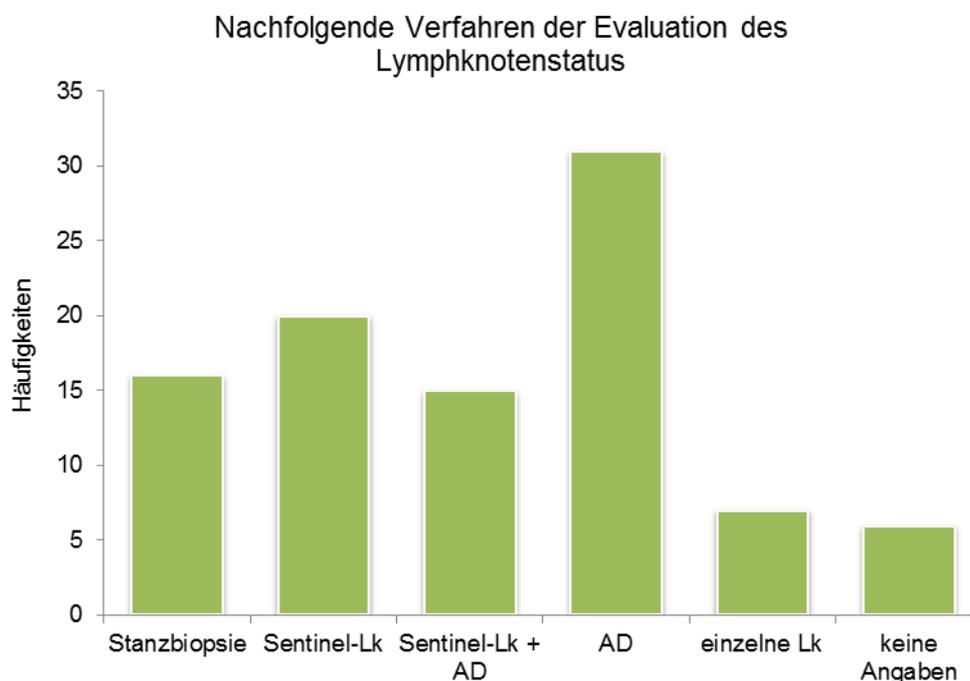


Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der im Anschluss an die FNA erfolgten stanzbiopsischen und operativen Untersuchungen der auffälligen Lymphknoten

Insgesamt zeigte sich nach vollendeter Diagnostik bei den Patienten, die eine FNA erhielten, bei 65 Untersuchten kein Karzinom. Aufgrund fehlender Dokumente lagen die Daten einer Untersuchten nicht vor. In 89 Fällen wurde eine maligne Primärerkrankung diagnostiziert, bei der es sich in 94,4 Prozent der Fälle um ein Mammakarzinom handelte. Mit 66 Betroffenen machte den größten Anteil das invasiv-duktales Karzinom (IDC) der Mamma aus. Das invasiv-lobuläre Karzinom (ILC) wurde bei zehn Patienten diagnostiziert. Bei zwei der Untersuchten erfolgte die Diagnose eines duktu-lobulären Karzinoms. Ein Carcinoma in situ (CIS) wurde bei drei, das medulläre und muzinöse Karzinom bei jeweils einer der 155 Untersuchten festgestellt. In einem Fall ging aus der Dokumentation der genaue Histotyp des Mammakarzinoms nicht hervor.

Fünf der 89 Erkrankten des FNA-Kollektivs wiesen kein Mammakarzinom auf. Bei ihnen ergaben sich die folgenden histologischen Diagnosen: Cancer of unknown primary (CUP), malignes Melanom, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) und eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL) (Tabelle 13). Die drei letztgenannten Diagnosen waren alle zum Zeitpunkt der Entnahme der FNA bekannt.

Tabelle 13 Histologie der malignen Erkrankungen innerhalb des FNA-Patientenkollektivs (n=155)

	Gesamtzahl	Prozent (%)
maligne Erkrankungen insgesamt	89	100,0
Mammakarzinome		
insgesamt	84	94,4
IDC	66	74,2
ILC	10	11,2
duktulo-lobulär	2	2,2
DCIS	3	3,3
seltene Mammakarzinome	2	2,2
fehlende Angaben	1	1,1
andere maligne Erkrankungen	5	5,6
CUP	2	2,2
NSCLC	1	1,1
CLL	1	1,1
malignes Melanom	1	1,1

FNA = Feinnadelaspiration; **IDC** = invasiv-duktales Karzinom; **ILC** = invasiv-lobuläres Karzinom; **DCIS** = duktales Carcinoma-in-situ; **CUP** = Cancer of unknown primary; **NSCLC** = Non-small-cell-lung-cancer; **CLL** = chronisch lymphatische Leukämie

4.3 Das Stanzbiopsie-Kollektiv

Die Patienten, die dem Stanzbiopsie-Kollektiv angehörten, waren im Durchschnitt 57,3 Jahre alt. Von den 103 stanzbiopsisch untersuchten Fällen wurde die Probe in 54 Fällen von links und in 47 Fällen von rechts entnommen. Eine Patientin wird in der folgenden Tabelle 14 zusätzlich gesondert aufgeführt, da sie eine Probeentnahme in beiden Axillae erhielt.

Tabelle 14 Seitenlokalisationen der stanzbiopsischen Probenentnahme in der Axilla innerhalb des Stanzbiopsie-Patientenkollektiv (n=103)

	Gesamtzahl	Prozent (%)
Gesamtkollektiv Stanze	103	100,0
untersuchte Axillaseite Stanze		
links	54	52,4
rechts	47	45,6
beidseits	1*	1,9

*Insgesamt Entnahme von einer FNA beidseits $\hat{=}$ 2 entnommene FNA

Der Tabelle 15 kann entnommen werden, dass in 70 Fällen eine Vorsorge den Konsultationsgrund darstellte, wohingegen 33 Patienten zur Nachsorge bei Zustand nach einem Mammakarzinom in der Brustsprechstunde erschienen. In dem Kollektiv an Untersuchten, welches sich vorsorglich vorstellte, ergab sich in 50 Fällen nach abgeschlossener Diagnostik eine maligne Grunderkrankung. Dabei wurde bei 41 Patienten ein IDC und bei fünf Untersuchten ein ILC diagnostiziert. Zudem wurden ein muzinöses und ein tubulo-lobuläres Mammakarzinom festgestellt. In den zwei verbliebenen Fällen ließen sich zum einen ein CUP-Syndrom und zum anderen ein in den Unterlagen der Patientin histologisch nicht näher differenziertes Mammakarzinom diagnostizieren. Bei acht im Rahmen der Vorsorge untersuchten Patienten konnte ein benigner Befund identifiziert werden. Die verbliebenen Untersuchten des Kollektivs zeigten nach allen diagnostischen Maßnahmen keine Hinweise für eine zugrundeliegende Erkrankung. Bei 15 Untersuchten, welche sich im Rahmen der Nachsorge in der Universitätsklinik vorstellten, ergab sich ein Rezidiv eines Mammakarzinoms, wobei es sich hierbei um invasiv-duktales Karzinome in 13 Fällen und um ein ILC handelte. In einem Fall war die weitere histologische Bestimmung des Mammakarzinomtyps nicht aus den vorliegenden

Daten der Patientin zu entnehmen. 16 Patienten zeigten bei der Untersuchung kein Rezidiv und somit keinen pathologischen Befund der Axilla. In zwei Fällen wurde in der Nachsorgeuntersuchung ein maligner Befund auf der gegenüberliegenden Seite des primären Mammakarzinomherdes erhoben.

Tabelle 15 Gründe der primären Konsultation eines Gynäkologen der Brustsprechstunde innerhalb des Stanzbiopsie-Patientenkollektivs

	Gesamtzahl	Prozent (%)
Stanzbiopsie Gesamtkollektiv	103	100,0
Vorsorge		
insgesamt	70	66
ohne pathologischen Befund	12	11,3
Erstdiagnose gesamt	58	54,7
benigne	8	7,5
maligne	50	47,1
Nachsorge		
insgesamt	33	31,1
ohne pathologischen Befund	16	15,5
Rezidiv	15	14,6
Zweitkarzinom	2	1,9

Die der minimalinvasiven Diagnostik vorausgehende Tastuntersuchung der Axilla erwies sich bei 48 der Untersuchten als auffällig, während es bei 52 Patienten keinen Hinweis für einen pathologischen Tastbefund gab. Der Befund einer Patientin wird in der untenstehenden Grafik (Abbildung 7) separat aufgeführt, da die Angaben der Dokumentation einen Widerspruch bezüglich des Tastbefundes aufwiesen. Von zwei Patienten lag das Ergebnis der axillären Tastuntersuchung nicht vor. Suspekte Lymphknoten ließen sich bei 99 Patienten des Kollektivs in der Ultraschalluntersuchung darstellen. Veränderte, aber dem Untersucher als nicht suspekt erscheinende Lymphknoten zeigten sich in drei Fällen. Die klinische Vorstellung erfolgte hier in zwei Fällen im Rahmen der Nachsorge bei Erkrankung an einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte. Aufgrund dessen wurden die sich sonographisch verändert darstellenden Lymphknoten der Axilla stanzbiopsisch untersucht. Eine der drei Untersuchten zeigte beidseits deutlich palpable und sonographisch prominente axilläre Lymphknoten, sodass eine nodale Probenentnahme erfolgte. Bei einer Patientin lagen die Angaben über das Untersuchungsergebnis der axillären Sonographie nicht vor.

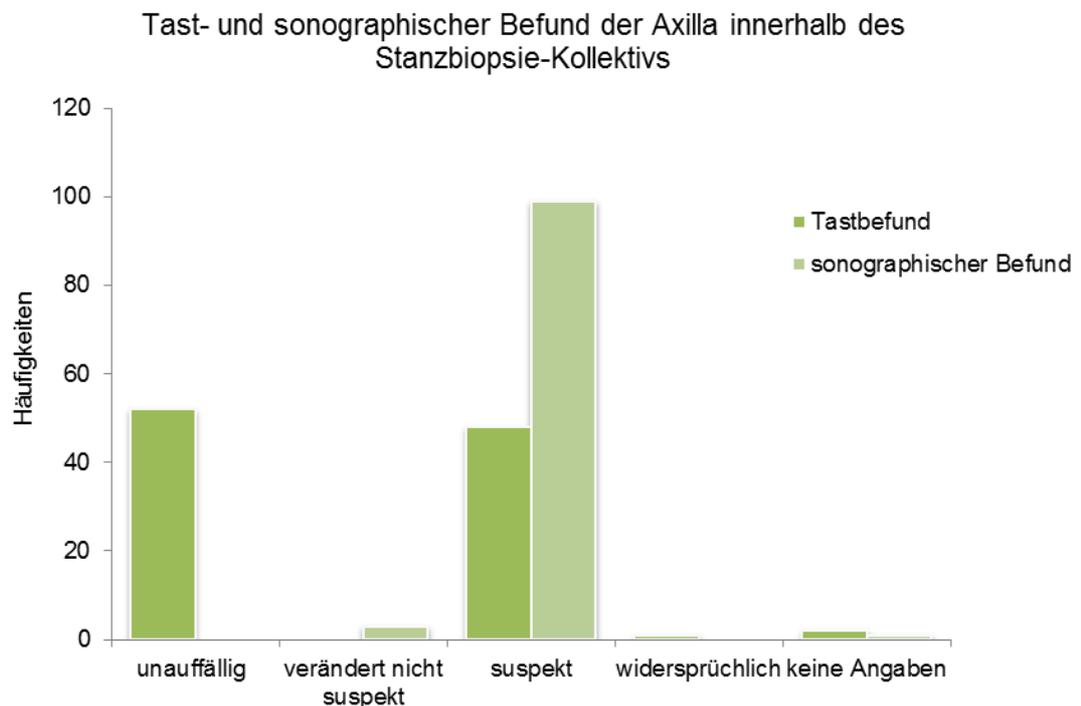


Abbildung 7 Häufigkeit der Tast- und Ultraschallbefunde innerhalb des Stanzbiopsie-Kollektivs ($n = 103$)

Wie der Abbildung 8 entnommen werden kann, ergab sich für das Patientenkollektiv, welches eine Stanzbiopsie erhielt, nach Aufarbeitung und Untersuchung der Proben in der Pathologie des Universitätsklinikums in 62 Fällen ein pathologischer Befund mit histologisch auffälligen Zellen – in der Abbildung als positive Ergebnisse abgebildet. 41 Patienten zeigten keine Auffälligkeiten in der Histologie der punktierten Lymphknoten. Diese Befunde werden als negative Stanzbiopsie-ergebnisse dargestellt.

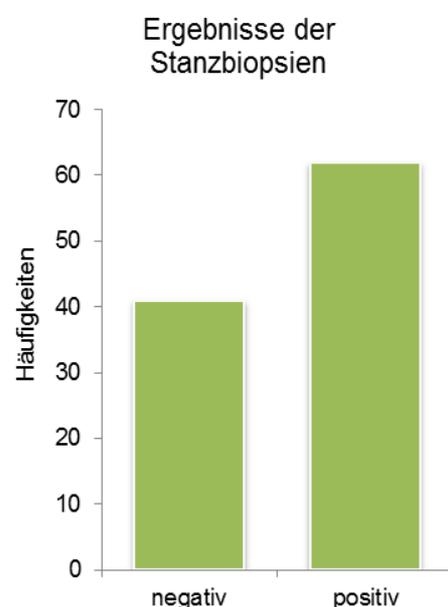


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung der Stanzbiopsie-Ergebnisse im Stanzbiopsie-Kollektiv

16 Patientinnen erhielten zusätzlich zu der histologischen Abklärung der axillären Lymphknoten mittels Stanzbiopsie eine Feinnadelaspiration, wie bereits in Kapitel

4.2 erwähnt. Von den 16 Patienten, bei denen eine histologische und zytologische Untersuchung des auffälligen Lymphknotenbefunds mittels Stanze und FNA vorgenommen wurde, erhielt eine Patientin zwei Feinnadelaspirationen.

Insgesamt ergab sich in 54 Fällen eine Indikation zur weiteren chirurgischen Abklärung des Befundes der Axilla innerhalb des Stanzbiopsiekollektivs. Wie der untenstehenden Grafik (Abbildung 9) entnommen werden kann, wurde eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie in acht Fällen durchgeführt. Daran schloss sich aufgrund des histologisch auffälligen Befundes des Wächterlymphknotens in der Schnellschnittuntersuchung für fünf Patienten eine Axilladisektion an. Eine primäre Axilladisektion wurde bei 43 Untersuchten durchgeführt. Die Abklärung durch die Entnahme einzelner Lymphknoten erfolgte in drei Fällen. In vier Fällen fehlten die Angaben bezüglich der auf die Stanzbiopsie folgenden Verfahren. Von den 45 Patienten, die sich keiner chirurgischen Intervention unterzogen, wiesen neun Untersuchte eine palliative Situation auf. Der klinische Zustand einer Patientin ließ keine operative Intervention zu, sodass hier auf weitere chirurgische Maßnahmen verzichtet werden musste.

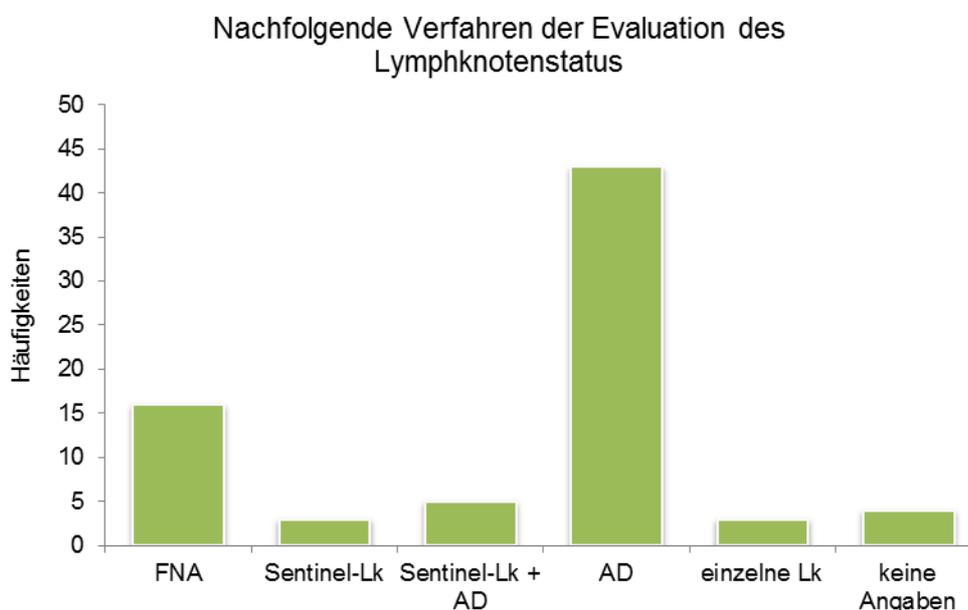


Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der im Anschluss an die Stanzbiopsie erfolgten zytologischen und operativen Untersuchungen der auffälligen Lymphknoten (n=103)

Nach abgeschlossener Diagnostik ergab sich insgesamt bei 73 Patientinnen der Nachweis eines malignen Primärtumors. Von den 68 Fällen mit Mammakarzinom zeigte sich in 83,8 Prozent (n=57) ein invasiv-duktales und in 11,1 Prozent (n=7) ein invasiv-lobuläres Karzinom. Bei einer Untersuchten konnte ein duktulo-lobuläres Mammakarzinom festgestellt werden, in einem Fall ein medullärer Tumor der Brust. In zwei Fällen wurde die Tumorhistologie des Karzinoms der Mamma nicht näher definiert und aufgrund dessen in Tabelle 16 als „keine Angaben“ dokumentiert.

Bei fünf Patientinnen entsprach der histologische Befund nicht einem Mammakarzinom, sondern einem Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom, einer B-Zell-Leukämie, einem Ewing-Tumor und in einem Fall einem CUP.

Tabelle 16 Histologie der malignen Erkrankungen innerhalb des Stanzbiopsie-Patientenkollektivs (n = 103)

	Gesamtzahl	Prozent (%)
maligne Erkrankungen insgesamt	73	100,0
Mammakarzinome		
insgesamt	68	93,2
IDC	57	78,1
ILC	7	9,6
duktulo-lobulär	1	1,4
DCIS	0	0
seltene Mammakarzinome	1	1,4
keine Angaben	2	2,7
andere maligne Erkrankungen	5	6,8
CUP	1	1,4
Hodgkin-Lymphom	1	1,4
Non-Hodgkin-Lymphom	1	1,4
B-Zell-Lymphom	1	1,4
Ewing-Tumor	1	1,4

IDC = invasiv-duktales Karzinom; **ILC** = invasiv-lobuläres Karzinom; **DCIS** = duktales Carcinoma in situ;
CUP = Cancer of unknown primary

4.4 Das Mammakarzinomkollektiv

4.4.1 Das Kollektiv mit invasiven Mammakarzinomen

Insgesamt ergab sich bei 137 Patienten des Gesamtkollektivs die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms. Diese waren im Durchschnitt 56,4 Jahre alt.

Die Patienten, die ein duktales Carcinoma in situ aufwiesen, werden in Kapitel 4.4.2 gesondert betrachtet und bleiben daher in diesem Kapitel unberücksichtigt.

114 der Patienten mit einem malignen Tumor der Brust wiesen nach histologischer Diagnostik ein invasiv-duktales Karzinom auf. Ein invasiv-lobuläres Karzinom zeigte sich bei 15 der Untersuchten. Ein duktulo-lobuläres Karzinom ergab die Diagnostik bei drei Patientinnen. Von den seltenen Mammakarzinomhistotypen zeigte eine Patientin ein muzinöses, während sich in zwei Fällen ein medulläres Karzinom der Brust zeigte. Zwei Angaben zu den genauen histologischen Tumortypen waren aus den Daten der Patienten nicht ersichtlich. Die folgende Grafik ([Abbildung 10](#)) veranschaulicht hierzu die Verteilung der Karzinomhistotypen des Kollektivs.

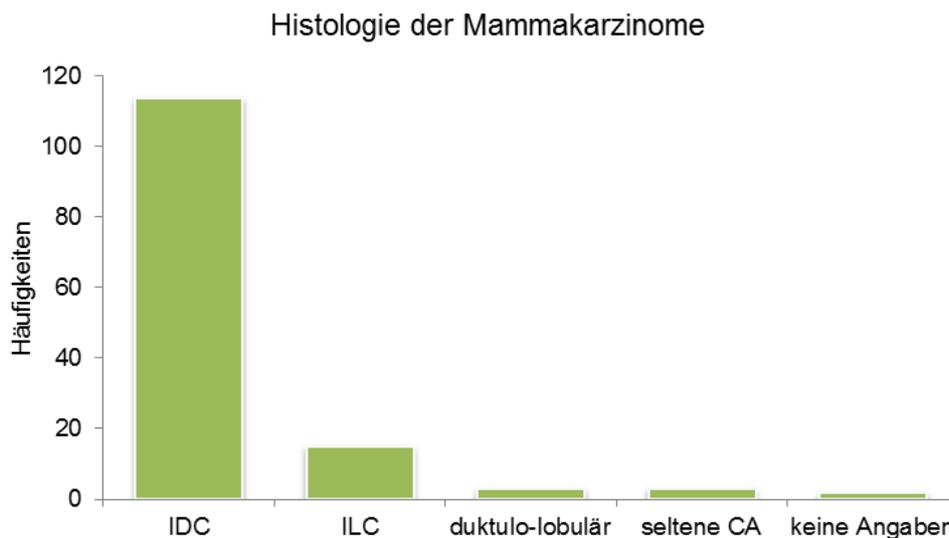


Abbildung 10 Häufigkeiten der Histotypen der Mammakarzinome innerhalb des Patientenkollektivs mit invasiven Mammakarzinomen

(**IDC** = invasiv-duktales Karzinom; **ILC** = invasiv-lobuläres Karzinom;
seltene CA = muzinöse und medulläre Karzinome)

Im Rahmen der Einteilung in das TNM-Klassifikationssystem wurde der Befund von 62 Patienten als T1 klassifiziert und in 32 Fällen als T2. In jeweils neun Fällen ergab sich ein T3 beziehungsweise ein T4 Stadium des Mammakarzinoms. Ein Teil der Patienten des Kollektivs erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie, von denen zehn nach der operativen Therapie in der histologischen Untersuchung des Tumors ein T0 oder ein Tis Stadium aufwiesen. Innerhalb des beschriebenen Kollektivs wurde in zwei Fällen zusätzlich zur axillären Lymphknotenprobe auf der betroffenen Seite

eine Probe auf der Seite entnommen, die nicht der Seite der Tumorlokalisation entsprach. In den meisten Fällen lag eine histopathologische Tumorklassifikation vor, in den verbleibenden Fällen wurde von der klinischen Einteilung ausgegangen. Die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie betraf in der Gruppe der als T1 klassifizierten 20 von 62 Patienten, in dem als T2 eingestuften Tumorkollektiv drei von 32 Patienten und in der als T3 oder T4 diagnostizierten Gruppe sieben Untersuchte. Aus der untenstehenden Tabelle 17 geht hervor, dass zu 15 Patienten keine Angaben zum T-Stadium gemacht wurden. In elf Fällen war dies begründet in einer palliativen Situation der Untersuchten, während die Operationsfähigkeit in zwei Fällen nicht gegeben war. Bei zwei Patientinnen lagen die Angaben zum T-Stadium nicht vor.

Histopathologisch ließen sich innerhalb des Mammakarzinomkollektivs insgesamt in 67 Fällen axilläre Lymphknotenmetastasen feststellen, wobei es sich in drei Fällen um den Nachweis von Mikrometastasen handelte. 44 Axillae hingegen erschienen nach operativer Evaluation histologisch metastasenfrei. Davon unterzogen sich im Vorfeld 13 Untersuchte einer neoadjuvanten Chemotherapie. Ein meist aufgrund einer palliativen Situation bedingter Verzicht auf eine operative Maßnahme und somit das Fehlen eines histopathologischen Befundes bezüglich des axillären Lymphknotenstatus ergab sich bei 22 Patienten. Folglich konnte innerhalb des Kollektivs unter Berücksichtigung der operativ evaluierten Status, eine Prävalenz für Lymphknotenmetastasen von 58,2 Prozent (67/115) ermittelt werden.

Ein N1-Stadium wurde in 46 Fällen festgestellt. Auch hier wurden zehn der 46 Patienten vor dem operativen Eingriff chemotherapeutisch behandelt. Von 15 N2-Klassifizierten erhielten drei Untersuchte eine neoadjuvante Therapie, während zwei der histopathologisch als N3 eingeteilten Patienten vor der operativen Therapie zusätzlich chemotherapeutisch behandelt wurden. Auch hier sind zwei Patienten aufgeführt, die neben der axillären Diagnostik auf der tumorentsprechenden Seite zusätzlich eine Zytodiagnostik der anderen Axilla erhielten. Wie oben beschrieben, gingen in 22 Fällen keine Angaben zur N-Klassifikation des axillären Lymphknotenbefalls aus der Dokumentation hervor, wobei die Ursache hierfür in 14 Fällen eine palliative Situation darstellte. Zwei der 22 Patienten waren aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht operationsfähig. Eine Patientin lehnte die

schulmedizinischen Maßnahmen zur Therapie ab. In einem Fall war kein Lymphknotengewebe im Axilladissektat nachweisbar. Die beschriebenen Fälle werden in der obenstehenden Tabelle 17 unter der Rubrik „keine Angaben“ zusammengefasst.

101 Untersuchte wiesen im Rahmen der Staginguntersuchung keine Fernmetastasen auf, während 32 Patienten des Kollektivs ein M1-Stadium zeigten. In einem Fall war die M-Klassifikation nicht eindeutig.

Tabelle 17 Verteilung der TNM-Klassifikation innerhalb des invasiven Mammakarzinomkollektivs

	Gesamtzahl	Prozent (%)
Mammakarzinomkollektiv	137	100,0
T-Klassifikation		
T0/Tis	10	7,2
T1	62	45,3
T2	32	23,4
T3	9	6,6
T4	9	6,6
keine Angaben	15	11
N-Klassifikation		
N0	44	32,1
N1	46	33,6
N2	15	10,9
N3	10	7,2
keine Angaben	22	16,1
M-Klassifikation		
M0	101	73,7
M1	32	23,4
fragliches M-Stadium	1	0,7
keine Angaben	3	2,2

T = Tumor (Ausdehnung); N = Nodus (betroffene Lymphknoten); M= Metastasen (Fernmetastasen)

Für T-Klassifikation gilt 113 Fälle $\hat{=}$ histopathologische Klassifikation; 9 Fälle $\hat{=}$ klinische Klassifikation

Für N-Klassifikation gilt 109 Fälle $\hat{=}$ histopathologische Klassifikation; 6 Fälle $\hat{=}$ klinische Klassifikation

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der in Kapitel 3.4 beschriebenen Gruppierung. Hierfür ergab sich im Kollektiv der Patienten mit invasivem Mammakarzinom in 23 Fällen ein Stadium I. Bei 44 der Untersuchten zeigte sich ein Stadium II, wobei 35 dieser Patienten dem Stadium IIA und neun Patienten dem Stadium IIB zugehörig waren. Insgesamt ergab der Befund von 23 Patienten ein Stadium III, von denen in 13 Fällen ein Stadium IIIA, in drei Fällen ein Stadium IIIB und in sieben Fällen ein

Stadium IIIC diagnostiziert wurde. Fernmetastasen wurden bei 32 Patienten des Kollektivs festgestellt. Diese Patienten wurden in der untenstehenden Grafik dem Stadium IV zugeordnet. In acht Fällen konnten nach vorausgehender Chemotherapie in der Untersuchung des Operationsmaterials durch den Pathologen keine malignen Zellen festgestellt werden. Hier wurde von einer Komplettremission ausgegangen. Die Differenz dieser Fallzahlen zu den zehn T0-/Tis-eingeteilten Fällen in Tabelle 17 ergibt sich aus einem lokalen T0-Stadium einer Patientin, bei der im Stagingverfahren Fernmetastasen diagnostiziert wurden. Ähnlich verhielt es sich in einem Fall mit einem nach neoadjuvanter Chemotherapie verbliebenen Tis, aber zugleich fernmetastasiertem, Karzinom einer Patientin. Beide Fälle finden sich im Kollektiv der als Stadium IV klassifizierten Untersuchten wieder. Bei sieben Untersuchten wurden keine ausreichenden Angaben zur TNM-Klassifikation gemacht, um in ein in Abbildung 11 dargestelltes Stadium gruppiert werden zu können.

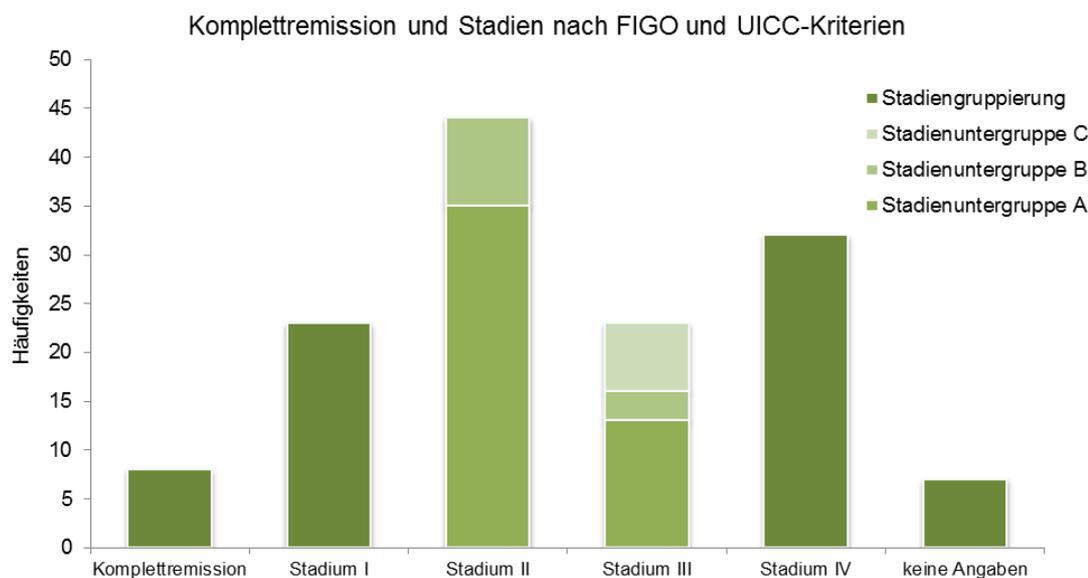


Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung der histologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie und Stadien nach FIGO- und UICC-Kriterien innerhalb des Mammakarzinomkollektivs (n = 137)

Keine Patientin des Kollektivs wies einen gut differenzierten Tumor (G1) auf. In 83 Fällen ergab die histologische Untersuchung des Tumormaterials ein mäßig differenziertes Karzinom (G2). Bei 50 Patientinnen wurde ein schlecht oder undifferenzierter Tumor (G3) diagnostiziert. Wie in den vorangegangenen

Abschnitten beschrieben, erfassen die genannten Häufigkeiten des Differenzierungsgrads der Mammakarzinome auch das Grading der zwei Patientinnen mit zusätzlicher Probenentnahme auf der gegenüberliegenden Seite der Lokalisation des Mammakarzinoms. In einem Fall war die genauere histologische Einschätzung bezüglich des Differenzierungsgrads aufgrund nicht ausreichenden Materials nicht möglich. Von drei Patienten lagen die Angaben nicht vor.

Die Häufigkeitsverteilung des Rezeptorstatus der Karzinome der Brust wurde innerhalb des Kollektivs untersucht und in Abbildung 12 veranschaulicht. Analysiert wurde sowohl die Ausprägung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren als auch des Wachstumsfaktorrezeptors Her2/neu.

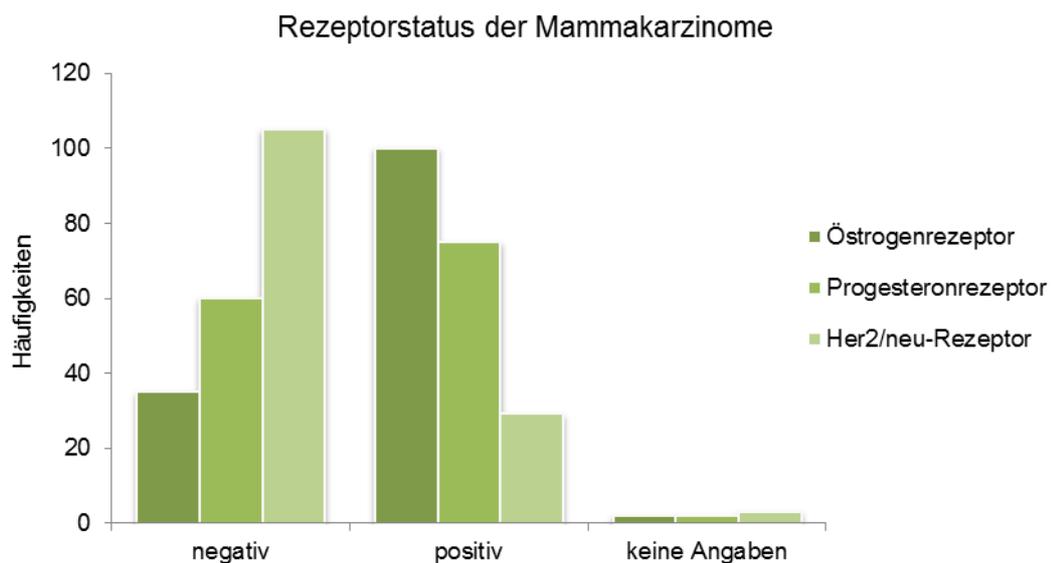


Abbildung 12 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen therapielevanten Rezeptoren (Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu-Rezeptoren) der Mammakarzinome innerhalb des Mammakarzinomkollektivs ($n = 137$)

Unter Berücksichtigung der zwei Fälle mit zytologischer Diagnostik der Axilla auf der nicht tumorentsprechenden Seite fiel der Status des Östrogenrezeptors in 73 Prozent positiv aus, der des Progesteronrezeptors zeigte sich bei 54,7 Prozent der Patienten des Mammakarzinomkollektivs positiv. 25,5 Prozent der Karzinome der Untersuchten mit gesichertem Tumor der Brust wiesen keinen Nachweis von Östrogenrezeptoren auf. In 43,8 Prozent der Fälle fiel die histopathologische

Begutachtung der Mammakarzinome progesteronnegativ aus. Keine Angaben bezüglich des Status beider Steroidhormonrezeptoren lagen bei jeweils zwei der Untersuchten vor.

Der Her2/neu-Rezeptorstatus der 137 Patienten des Kollektivs war in 29 Fällen (21,2 Prozent) positiv, während 105 der Untersuchten (76,6 Prozent) diesen, für das therapeutische Vorgehen relevanten, Rezeptor nicht aufwiesen.

4.4.2 Das Kollektiv mit nicht-invasiven

Mammakarzinomen (Carcinoma in situ)

Innerhalb des beobachteten Zeitraums wurden drei Patientinnen einer axillären Feinnadelaspiration unterzogen, bei denen die Diagnostik ein duktales Carcinoma in situ der Mamma ergab. Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der axillären Entnahme der zytologischen Probe betrug im Durchschnitt 47,1 Jahre.

In einem Fall handelte es sich um ein high grade DCIS, in einem weiteren Fall um ein intermediate grade DCIS. Bei einer Patientin lagen die Angaben zum Kernmalignitätsgrad nicht vor.

Die Untersuchung des Primärtumors zeigte bei zwei Untersuchten jeweils einen positiven Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus. Die Aussage über die Hormonrezeptorausprägung des DCIS einer Untersuchten lag nicht vor. Eine feinnadelaspirationszytologische Diagnostik der axillären Lymphknoten fiel bei allen Patientinnen des Kollektivs negativ aus. An die FNA schloss sich zur weiteren Befundabklärung und Therapie ein operatives Verfahren in zwei Fällen an. Dabei handelte es sich bei einer Untersuchten um eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie, bei der alle entnommenen Lymphknoten ebenfalls histologisch tumorfrei waren. Eine Axilladissektion, die im zweiten Fall das Verfahren der Wahl darstellte, zeigte ebenfalls einen negativen Befund bei sechs von sechs entnommenen Lymphknoten (Tabelle 18).

Tabelle 18 Histologische Ergebnisse der an die negativen Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren in der Axilla innerhalb des Kollektivs mit Carcinoma in situ (DCIS)

FNA negativ: 3					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
Sentinel	1	1	0	0	0
AD	1	1	0	0	0
keine Angaben zur OP	1				

Sentinel = Sentinellymphknotenbiopsie; *AD* = Axilladissektion; *OP* = Operation

4.4.3 Die Betrachtung der FNA-Diagnostik innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

4.4.3.1 Die nachfolgenden Verfahren

Von den insgesamt 140 Patienten mit Mammakarzinom erhielten 84 eine Feinnadelaspiration der im Ultraschall auffälligen Lymphknoten der Axilla. Diese fiel bei 37 der 84 Patienten negativ aus, während 28 Untersuchte einen positiven Befund aufwiesen. 17 zytologische Proben aus der Axilla waren nicht-repräsentativ. In zwei Fällen wurden keine Angaben zum FNA-Befund gemacht. Anschließend folgte abhängig vom zytologischen und klinischen Befund ein weiteres diagnostisches beziehungsweise therapeutisches Verfahren zur Abklärung des axillären Status der Patienten.

Die Prävalenz für histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen innerhalb des Kollektivs, welches eine feinnadelaspirationszytologische Untersuchung der Axilla erhielt, betrug 46,1 Prozent (30/65). Bei drei positiven Fällen handelte es sich histologisch um Mikrometastasen. Berücksichtigung in der Berechnung fanden hier alle Daten, bei denen neben der FNA ein operativ ermitteltes histologisches Ergebnis bezüglich des Lymphknotenstatus vorlag.

Von den 37 zytologisch axillär unauffälligen Untersuchten erhielten vier zusätzlich eine Stanzbiopsie der sonographisch verdächtigen Lymphknoten. Diese genannten vier und weitere 27 Patienten mit zytologisch unauffälligem Befund der axillären Lymphknoten wurden zudem einer operativen Maßnahme unterzogen. Dabei handelte es sich in 17 Fällen um eine alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Dabei

wurden zwei der zuvor als sonographisch auffällig geltenden Lymphknoten vor dem operativen Eingriff draht- beziehungsweise clipmarkiert. Bei weiteren vier Patientinnen schloss sich im Anschluss an die Sentinel-Biopsie des Wächterlymphknotens eine Axilladisektion an. Eine primäre Dissektion der axillären Lymphknoten erhielten sechs Untersuchte. Die Entfernung einzelner zuvor markierter Lymphknoten erfolgte bei einer Patientin. In sechs Fällen, bei der die primäre feinnadelaspirationszytologische axilläre Untersuchung keinen pathologischen Befund aufwies, wurde keine weitere operative Maßnahme bezüglich der axillären Diagnostik durchgeführt. Dies geschah unter anderem aufgrund einer palliativen Situation einer Untersuchten und eines schlechten Allgemeinzustandes einer weiteren Patientin, der einen chirurgischen Eingriff nicht ermöglichte. Die beschriebene Häufigkeitsverteilung der auf die FNA folgenden Verfahren wird in Abbildung 13 veranschaulicht.

Wie bereits erwähnt ergab die zytologische Untersuchung des Aspirationsmaterials bei 28 Patienten einen suspekten Befund. Daran schloss sich in 24 Fällen ein operatives Verfahren an, von denen fünf Patienten zuvor zusätzlich eine histologische Untersuchung der zytologisch verändert erscheinenden Lymphknoten mittels Stanzbiopsie erhielten, wie aus Abbildung 14 hervorgeht. Bei einer Patientin war neben der stanzbiotischen Untersuchung keine weitere chirurgische Maßnahme indiziert, da die Tumorausdehnung, wie bei drei weiteren Untersuchten, ein palliatives Vorgehen erforderte. Zu dem operativen Vorgehen zählte in einem Fall die Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender Axilladisektion. Fünf Patienten, die zuvor eine zusätzliche Stanzbiopsie erhalten hatten, wurden einer Axilladisektion unterzogen. Dieses Verfahren wurde ebenfalls in 13 Fällen angewandt, bei denen das operative Verfahren direkt im Anschluss an die zytologische Diagnostik durchgeführt wurde. Von diesen wurde eine Markierung der Lymphknoten bei zwei Untersuchten nach axillärer FNA vorgenommen. Eine Exstirpation einzelner Lymphknoten wurde bei drei Untersuchten vorgenommen, die in zwei Fällen zuvor markiert wurden.

FNA negativ mit nachfolgenden Verfahren

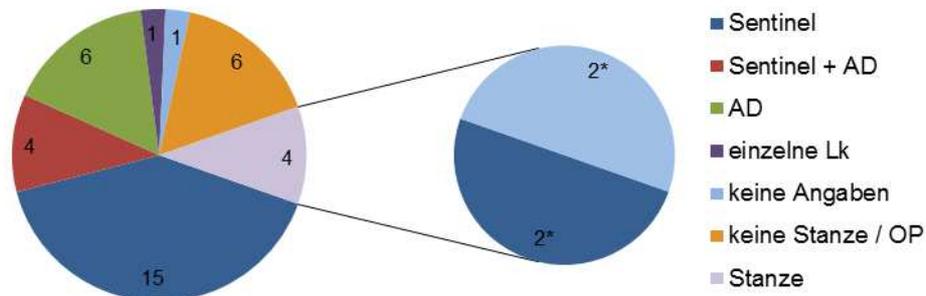


Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach negativem FNA-Befund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs (* = auf eine vorherige Stanze folgendes Verfahren; Felder ohne * entsprechen dem an die FNA direkt anschließenden Verfahren)

FNA positiv mit nachfolgenden Verfahren

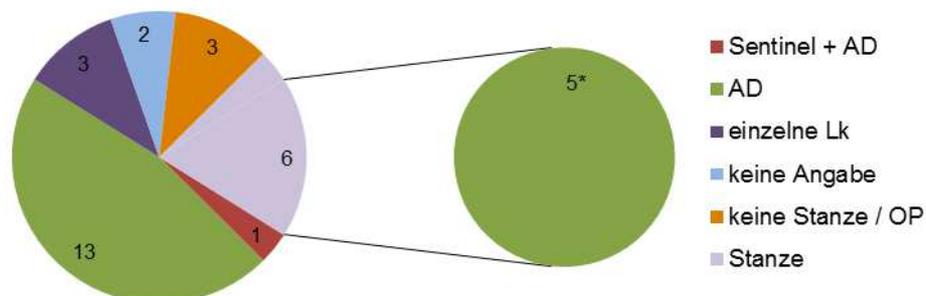


Abbildung 14 Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach positivem FNA-Befund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs (* = auf eine vorherige Stanze folgendes Verfahren; Felder ohne * entsprechen dem an die FNA direkt anschließenden Verfahren)

17 Patienten innerhalb des Mammakarzinomkollektivs boten ein nicht-repräsentatives Ergebnis in der FNA. Von ihnen unterzogen sich 15 einer weiteren axillär operativen Diagnostik beziehungsweise Therapie. Die Lage des Primärtumors von zwei Patienten entsprach nicht der Seite, aus der die zytologische

Probe entnommen wurde. Hier wurde auf ein operatives Verfahren auf der Seite, aus der die FNA stammte, verzichtet. Insgesamt wurden innerhalb des beschriebenen Patientenkollektivs drei Sentinel-Lymphknotenbiopsien, neun Sentinel-Lymphknotenbiopsien mit anschließender Axilladisektion und drei primäre Axilladisektionen durchgeführt. Eine Markierung erfolgte in einem Fall mit anschließender Sentinel-Lymphknotenbiopsie kombiniert mit einer Axilladisektion. Dargestellt wird die Verteilung der beschriebenen Verfahren innerhalb des Kollektivs mit nicht-repräsentativem zytologischem Befund im untenstehenden Kreisdiagramm (Abbildung 15).

FNA nicht-repräsentativ mit nachfolgenden Verfahren

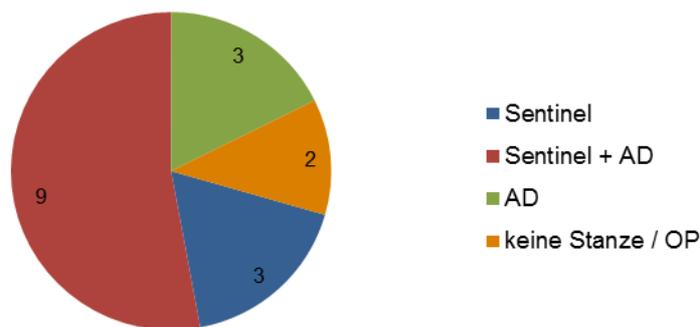


Abbildung 15 Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach nicht-repräsentativem FNA-Befund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs (* = auf eine vorherige Stanze folgendes Verfahren; Felder ohne * entsprechen dem an die FNA direkt anschließenden Verfahren)

4.4.3.2 Das histologische Ergebnis der nachfolgenden Verfahren

Wie in Kapitel 4.4.3.1 beschrieben, war der zytologische Befund mittels Feinnadelaspiration innerhalb des Mammakarzinomkollektivs bei 37 Patienten negativ. Von den vier hier zusätzlich durchgeführten Stanzbiopsien fielen alle ebenfalls negativ aus. Die Exstirpation und histologische Untersuchung des Wächterlymphknotens bei 17 der Untersuchten ergab in allen Fällen tumorfreie Sentinel-Lymphknoten. In zwei von 17 Fällen wurde der zuvor auffällige Lymphknoten präoperativ markiert. Eine Wächterlymphknotenexstirpation mit anschließender Axilladisektion erfolgte bei vier Patienten. Alle zeigten einen

Tumorzellbefall der axillären Lymphknoten, wobei es sich in zwei Fällen um Mikrometastasen der Sentinel-Lymphknoten handelte. Bei weiteren sechs Erkrankten fiel die Entscheidung zur Durchführung einer Axilladisektion ohne vorherige histologische Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten. In drei Fällen zeigte das axillär entfernte Gewebe keinerlei Tumorerkrankung. Eine positive Histologie der Lymphknoten ergab sich bei drei der Untersuchten. Ein einzelner Lymphknoten, der bei einer Patientin nach Hautmarkierung operativ entfernt und histologisch von den Pathologen untersucht wurde, wies ebenfalls einen Befall mit Tumorzellen auf.

Tabelle 19 *Histologische Ergebnisse der an die negativen Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs*

FNA negativ: 37					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
Stanze	4	4	0	0	/
Sentinel	17	17	0	2	3
Sentinel + AD	4	0	4	0	0
AD	6	3	3	0	2
Entfernung einzelner Lk	1	0	1	1	1
keine Angaben zur OP	3				1
keine Stanze/OP der Axilla	6				(1)

FNA = Feinnadelaspiration; **Sentinel** = Sentinellymphknotenbiopsie; **AD** = Axilladisektion; **Lk** = Lymphknoten;
OP = Operation

Eine neoadjuvante Chemotherapie wurde bei acht Frauen des Mammakarzinomkollektivs mit negativer Lymphknotenzytologie in der FNA durchgeführt. Die in drei Fällen folgende Sentinel-Lymphknotenbiopsie fiel jeweils negativ aus. Die Untersuchten, die sich anschließend einer Axilladisektion unterzogen, wiesen in der histologischen Untersuchung des entnommenen axillären Gewebes einen Befall mit Tumorzellen auf. Die Durchführung einer Chemotherapie vor der chirurgischen Intervention war in einem Fall mit vorheriger Stanzbiopsie aus den Daten der Patientin zu entnehmen, jedoch lagen keine Informationen zur operativen Vorgehensweise und dem histologischen Ergebnis vor.

Insgesamt ergab sich für das betrachtete Kollektiv eine Falsch-negativ-Rate von 9,5 Prozent (8/84) beziehungsweise 12,3 Prozent (8/65) unter Berücksichtigung der repräsentativen Proben. Bei Beurteilung der repräsentativen Zytologien, bei denen ein operativ gewonnenes histologisches Korrelat vorlag, betrug diese Rate 16 Prozent (8/50). Von allen negativen FNAs innerhalb des Kollektivs machte sie einen Anteil von 21,6 Prozent (8/37) beziehungsweise unter Ausschluss der Proben ohne zusätzlichen histopathologischen Befund von 28,6 Prozent (8/28) aus.

Bei sechs Stanzbiopsien, die neben einer positiv ausgefallenen Feinnadelpunktionsdiagnostik vorgenommen wurden, waren alle Proben histologisch ebenfalls positiv. Von den 28 Untersuchten mit auffälligem zytologischem Befund wurde in einem Fall eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender Dissektion der axillären Lymphknoten durchgeführt. Die Lymphknoten waren hier tumorbefallen.

Eine primäre Axilladisektion bei 18 Patienten ergab in 14 Fällen einen positiven Befund. Eine Markierung des axillären, auffällig erscheinenden Lymphknotengewebes wurde innerhalb dieses Kollektivs bei zwei Untersuchten präoperativ vorgenommen. Bei zwei Erkrankten war zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt. Vier der Untersuchten, die im Verlauf eine axilläre Dissektion erhielten, wiesen in der histologischen Untersuchung des axillären Gewebes keinen Tumorzellbefall auf. Hier wurde in drei Fällen eine Chemotherapie präoperativ durchgeführt. In einem Fall ohne vorherige neoadjuvante Therapie, in dem im Vorfeld der zusätzliche Stanzbiopsiebefund ebenfalls positiv ausfiel, ergab die Histologie des chirurgisch entnommenen, verdächtigen, axillären Gewebes einen tumorzellfreien Befund. Bei dem entfernten Gewebe handelte es sich um lymphknotenfreies Fettgewebe bei einem Mammakarzinomrezidiv und nach bereits bei Ersterkrankung erfolgter Dissektion der Axilla.

Eine Exstirpation von einzelnen Lymphknoten in drei Fällen ergab bei einer Patientin einen tumorösen Lymphknotenbefall. Eine Markierung dessen war präoperativ vorgenommen worden. Eine negative Histologie zeigten die Untersuchungen der zwei weiteren Exstirpationen, von denen ebenfalls in einem Fall der auffällige Lymphknoten vor dem chirurgischen Eingriff markiert wurde. Eine Situation nach

neoadjuvanter Chemotherapie bestand hier in einem von den zwei Fällen. Eine palliative Vorgehensweise ohne Durchführung einer operativen Maßnahme war bei vier Untersuchten notwendig.

Eine Veranschaulichung der nachfolgenden Verfahren mit dem jeweiligen histologischen Ergebnis liefert Tabelle 20.

Tabelle 20 Histologische Ergebnisse der an die positiven Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

FNA positiv: 28					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
Stanze	6	0	6	0	/
Sentinel + AD	1	0	1	0	0
AD	18	4	14	2	5
Entfernung einzelner Lk	3	2	1	2	1
keine Angaben zur OP	2				2
keine Stanze/OP der Axilla	4				(0)

FNA = Feinnadelaspiration; *Sentinel* = Sentinellymphknotenbiopsie; *AD* = Axilladisektion; *Lk* = Lymphknoten; *OP* = Operation

Insgesamt lagen sechs falsch-positive Probenresultate vor, die nach Exklusion der durch die neoadjuvante Chemotherapie modifizierten histologischen Ergebnisse einen Anteil von 2,5 Prozent (2/80) beziehungsweise unter alleiniger Berücksichtigung der zytologischen Resultate mit vorhandener, für den Vergleich heranzuziehenden Histologie, von 4,3 Prozent (2/46) ausmachten.

Bei der Betrachtung der 17 nicht-repräsentativ ausgefallenen Befunde der zytologischen Untersuchung axillärer Lymphknoten mittels FNA wurden insgesamt 15 Patienten im Anschluss an die zytologische Diagnostik operativ therapiert.

Tabelle 21 Histologische Ergebnisse der an die nicht-repräsentativen Feinnadelaspirationen anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

FNA nicht-repräsentativ: 17					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
Sentinel	3	3	0	0	0
Sentinel + AD	9	3	6	1	1
AD	3	3	0	0	1
keine Stanze/OP der Axilla	2				(0)

FNA = Feinnadelaspiration; **Sentinel** = Sentinellymphknotenbiopsie; **AD** = Axilladissektion; **OP** = Operation

In drei Fällen ergab eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine tumorfreie Histologie. Eine vorherige Markierung der entsprechend auffälligen Lymphknoten wurde hier nicht durchgeführt. Eine Untersuchung des Wächterlymphknotens mit anschließender Dissektion der Axilla wurde bei neun Patienten veranlasst mit dem Ergebnis, dass in sechs Fällen histologisch Tumorzellen in den entnommenen Lymphknoten nachgewiesen werden konnten und drei eine negative Histologie boten. Eine Nichtanreicherung des Sentinels beziehungsweise die notwendige Entfernung der axillären Lymphknoten im Rahmen einer Brustrekonstruktion begründet die in diesen Fällen zusätzlich durchgeführte Axilladissektion mit negativem histologischem Ergebnis. Eine Markierung der primär pathologisch erscheinenden Lymphknoten wurde in einem von neun Fällen vor der operativen Maßnahme vorgenommen. Bei einer Patientin mit tumorfreien axillären Lymphknoten erfolgte neoadjuvant eine Chemotherapie. Von den 15 Patienten, die sich einer operativen Maßnahme unterzogen, wurde in drei Fällen eine primäre Dissektion der Axilla vorgenommen. Nach Untersuchung durch den Pathologen ergaben sich tumorfreie Lymphknoten in 100 Prozent. Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgte hier bei einer von drei Patientinnen.

Die FNA von zwei Patientinnen erfolgte nicht auf der Seite, die dem Mammakarzinom entsprach. Es wurde daher keine weitere chirurgische Diagnostik auf der nicht tumorentsprechenden Seite vorgenommen und zeigt sich in der obenstehenden Tabelle 21 als „keine Stanze/OP der Axilla“.

4.4.4 Die Betrachtung der Stanzbiopsie-Diagnostik innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

4.4.4.1 Die nachfolgenden Verfahren

Eine Stanzbiopsie der axillären Lymphknoten innerhalb des Patientenkollektivs mit Mammakarzinom erhielten 68 Patientinnen im Rahmen der Diagnostik. Die histologische Untersuchung des Probenmaterials ergab in elf Fällen einen negativen Befund. Bei 57 Untersuchten zeigte sich in den klinisch beziehungsweise sonographisch verdächtigen Lymphknoten ein histologischer Anhalt für einen Befall mit malignen Zellen in den entnommenen Stanzzyllindern.

Nach abgeschlossener Diagnostik ergab die Beurteilung der operativ entfernten Lymphknoten durch den Pathologen in insgesamt 35 Fällen einen Tumorbefall. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Makrometastasen. 18 Axillae präsentierten sich histopathologisch tumorfrei, während in weiteren 15 Fällen aufgrund eines Verzichts auf eine operative Evaluation beziehungsweise fehlender Angaben kein histopathologisches Ergebnis vorlag. Somit zeigte sich innerhalb dieses Kollektivs eine Lymphknotenmetastasenprävalenz von 66 Prozent (35/53).

Von den elf Patienten, deren Probenmaterial aus den axillären Lymphknoten histologisch nicht verdächtig erschien, erhielten vier zusätzlich eine Feinnadelaspiration der zuvor auffällig erscheinenden Lymphknoten. Nach vorheriger Markierung in einem Fall schloss sich im Anschluss an die zusätzlich durchgeführte zytologische Diagnostik bei zwei Untersuchten eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie an. Die Dokumente der zwei weiteren Untersuchten ermöglichten keinen Rückschluss auf das anschließende operative Verfahren. In weiteren sechs Fällen wurde ohne vorherige zytologische Befundabklärung eine chirurgische Maßnahme durchgeführt. Dabei handelte es sich in einem Fall um die Entnahme des Wächterlymphknotens, zwei Patienten unterzogen sich einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender Axilladisektion und in einem Fall wurde eine Dissektion der Axilla ohne vorheriges Aufsuchen eines Wächterlymphknotens durchgeführt. In diesem Fall wurde der sonographisch verdächtig erscheinende Lymphknoten vor dem operativen Eingriff mit einem Draht markiert. Auch vor der Entnahme einzelner Lymphknoten der Axilla bei einer Untersuchten wurde zur besseren Lokalisation der zuvor stanzbiopsisch untersuchte

Lymphknoten markiert. Die Dokumente einer Patientin bezüglich des Operationsverfahrens lagen nicht vor. Die Fernmetastasierung des Mammakarzinoms einer Untersuchten erforderte in einem Fall ein rein palliatives Vorgehen, sodass hier keine weitere zytologische oder operative Diagnostik und Therapie der in der Stanzbiopsie tumorfreien Lymphknoten erfolgte.

Stanzbiopsie negativ mit nachfolgenden Verfahren

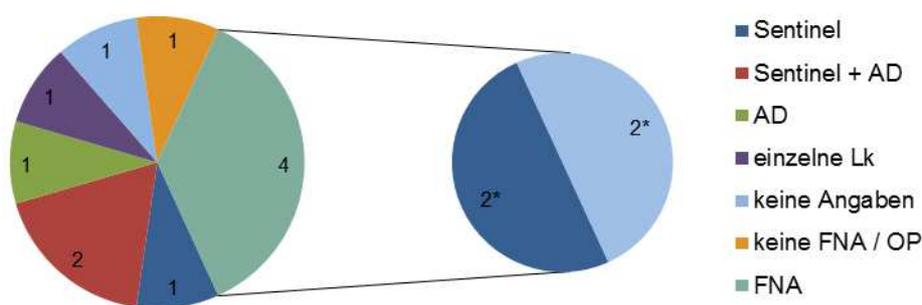


Abbildung 16 Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach negativem Stanzbiopsiebefund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs (* = auf eine vorherige zusätzliche FNA folgendes Verfahren; Felder ohne * entsprechen dem an die Stanzbiopsie direkt anschließenden Verfahren)

Sieben der 57 Patienten mit positivem Befund wurden zusätzlich zur stanzbiopsischen Untersuchung einer zytologischen Diagnostik mittels Feinnadelaspiration unterzogen. Eine chirurgische Intervention im Rahmen einer Axilladisektion schloss sich dabei in sechs Fällen an. Bei einer Patientin, die sich zuvor einer stanzbiopsischen und einer feinnadelaspirationszytologischen Diagnostik unterzog, wurde aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums des Mammakarzinoms keine weitere chirurgische Diagnostik der axillären Lymphknoten durchgeführt. Eine direkt an die Stanzbiopsie anschließende Operation ohne vorherige zytologische Untersuchung erfolgte in 41 Fällen. Dabei handelte es sich bei drei Patienten um eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender Axilladisektion bei vorheriger Markierung des verdächtigen Befundes in einem Fall. Eine Markierung erfolgte ebenfalls bei einer Untersuchten der 36 durchgeführten Axilladisektionen. In einem Fall wurden nach vorheriger Kennzeichnung des verdächtigen

Lymphknotens einzelne axilläre Lymphknoten operativ entfernt. Zum Operationsverfahren einer Person des Kollektivs lagen die notwendigen Angaben nicht vor.

Stanzbiopsie positiv mit nachfolgenden Verfahren

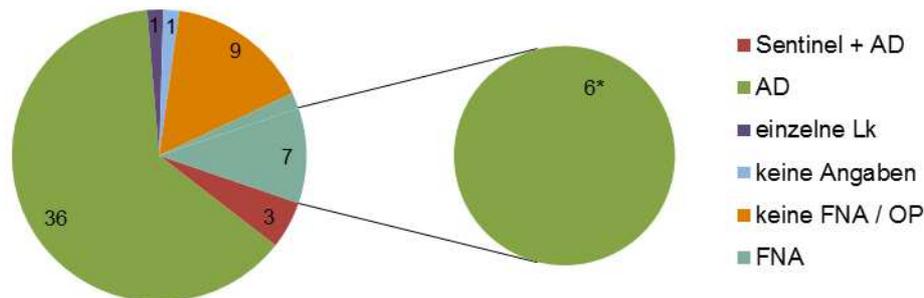


Abbildung 17 Häufigkeitsverteilung der nachfolgenden Verfahren nach positivem Stanzbiopsiebefund innerhalb des Mammakarzinomkollektivs (* = auf eine vorherige zusätzliche FNA folgendes Verfahren; Felder ohne * entsprechen dem an die Stanzbiopsie direkt anschließenden Verfahren)

4.4.4.2 Das histologische Ergebnis der nachfolgenden Verfahren

Von den vier Feinnadelaspirationen, die zusätzlich zu den histologisch negativ befundenen Stanzbiopsien durchgeführt wurden, fielen 100 Prozent negativ aus. Insgesamt erfolgte in fünf Fällen innerhalb des Kollektivs mit tumorfreier axillärer Stanzbiopsie eine Entnahme des Wächterlymphknotens. Die anschließende Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei zwei Patientinnen und eine Entnahme des Wächterlymphknotens ohne zusätzliche Feinnadelaspiration im Vorfeld ergab ebenfalls das Ergebnis von tumorfreiem Gewebe in allen entnommenen Lymphknoten. In einem dieser beschriebenen drei Fälle wurde der zuvor auffällig erscheinende Lymphknoten präoperativ markiert. In zwei weiteren Fällen erfolgte im Anschluss an die Entnahme eines Sentinel-Lymphknoten eine Axilladisektion, wobei dies im Fall einer Untersuchten notwendig war, da eine sichere Identifizierung des Wächterlymphknotens aufgrund eines intraoperativ fehlenden radioaktiven Signals nicht möglich war. Alle entnommenen Lymphknoten dieser Patientin waren histologisch tumorfrei. Im anderen Fall erforderte ein im Schnellschnitt

tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten eine anschließende Dissektion der axillären Lymphknoten, von denen ebenfalls einer einen Befall mit malignen Zellen aufwies. Eine primäre Axilladissektion im Anschluss an eine negative Stanzbiopsie mit spärlichem Lymphknotenmaterial ergab eine positive Histologie. Das sonographisch verdächtig erscheinende Gewebe wurde präoperativ markiert. Die Entfernung einzelner Lymphknoten nach Markierung in einem Fall ergab entsprechend der vorherigen Stanzbiopsie in der histologischen Untersuchung ein tumorfreies Gewebe. Die Angaben zum operativen Verfahren lagen für drei Patienten, wie in Kapitel 4.4.4.1 erwähnt, nicht vor. Tabelle 22 gibt die histologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung der operativen Verfahren nach negativer axillärer Stanzbiopsie wieder.

Tabelle 22 Histologische Ergebnisse der an die negativen Stanzbiopsien anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

Stanze negativ: 11					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
FNA	4	4	0	0	0
Sentinel	3	3	0	1	1
Sentinel + AD	2	1	1	0	0
AD	1	0	1	1	0
Entfernung einzelner Lk	1	1	0	1	1
keine Angaben zur OP	3				1
keine FNA/OP der Axilla	1				(0)

FNA = Feinnadelaspiration; **Sentinel** = Sentinellymphknotenbiopsie; **AD** = Axilladissektion; **Lk** = Lymphknoten; **OP** = Operation

Wie in Kapitel 4.4.4.1 erwähnt, ergab sich bei insgesamt 57 Patienten ein positiver stanzbiopischer Befund mit Tumorzellbefall der untersuchten Lymphknoten. Wie aus Tabelle 23 hervorgeht, erhielten von diesem Patientenkollektiv sieben zusätzlich eine feinnadelaspirationszytologische Untersuchung der betroffenen Lymphknoten. Von einer Patientin abgesehen, deren Dokumente keine Angaben zu dem zytologischen Ergebnis ermöglichten, waren die Zellproben ebenfalls in 100 Prozent positiv. Insgesamt folgte bei 47 Patientinnen eine chirurgische Intervention mit der Entnahme axillärer Lymphknoten, wobei vor allem Axilladissektionen durchgeführt

wurden. Diese ergaben nach histologischer Aufbereitung und Untersuchung des Lymphknotenmaterials in 31 von 42 Fällen einen positiven Befund mit Tumorzellbefall und in elf Fällen tumorfreie entnommene Lymphknoten, wobei von diesen Untersuchten im Zeitraum zwischen Entnahme der Stanzbiopsie und chirurgischer Entfernung der axillären Lymphknoten neun Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Bei einer weiteren Patientin aus dem Kollektiv mit positiver Stanzbiopsie und FNA und anschließend negativem operativem Befund konnten in dem Stanzbiopsiepräparat und in der FNA zuvor Tumorzellen festgestellt werden. Jedoch entsprach das Gewebe keinem Lymphknotenparenchym. Innerhalb der 31 Fälle mit positivem operativem Befund der Lymphknoten wurden zehn Untersuchte zuvor einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen.

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender Axilladisektion ergab in einem Fall einen Tumorbefall der entnommenen Lymphknoten nach vorheriger Chemotherapie, während in zwei Fällen nach neoadjuvanter Chemotherapie keine Tumorzellen nachweisbar waren. Die Entfernung einzelner Lymphknoten nach präoperativer Markierung zeigte in der histologischen Untersuchung einen Befall mit malignen Zellen. In einem Fall lag die Information über das vollzogene Operationsverfahren nicht vor.

Tabelle 23 *Histologische Ergebnisse der an die positiven Stanzbiopsien anschließenden Verfahren innerhalb des Mammakarzinomkollektivs*

Stanze positiv: 57					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
FNA	7	0	6	0	3
Sentinel + AD	3	2	1	0	3
AD	42	11	31	1	19
Entfernung einzelner Lk	1	0	1	1	0
keine Angaben zur OP	1				0
keine FNA/OP der Axilla	9				(0)

FNA = Feinnadelaspiration; **Sentinel** = Sentinellymphknotenbiopsie; **AD** = Axilladisektion; **Lk** = Lymphknoten;
OP = Operation

Die Falsch-negativ-Rate betrug somit für die Stanzbiopsie innerhalb des Mammakarzinomkollektivs 2,9 Prozent (2/68) und nahm bei alleiniger Berücksichtigung der Biopsien, denen ein operativ gewonnener histopathologischer Präparatbefund gegenübergestellt werden konnte, einen Wert von 3,8 Prozent (2/53) an.

Nach Ausschluss der neoadjuvant, chemotherapiebedingten, falsch-positiven Biopsien verblieben lediglich zwei positive Stanzbiopsien mit nicht entsprechendem Resultat im Operationspräparat, von denen in einem Fall eine spätere operative Reevaluation des Nodalstatus zu einem übereinstimmenden Ergebnis führte. Es ergab sich somit eine Falsch-positiv-Rate von 1,8 Prozent (1/57) beziehungsweise 2,4 Prozent (1/42) bei Berücksichtigung der operativ evaluierten Befunde.

4.4.5 Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der angewandten Diagnostikmethoden

Unter Berücksichtigung aller Patienten des Mammakarzinomkollektivs, bei denen zur endgültigen Evaluation des axillären Status ein operatives Verfahren eingesetzt wurde (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, Axilladisektion, Exstirpation einzelner Lymphknoten), ergaben sich für die axilläre Feinnadelaspiration eine Sensitivität von 66,7 Prozent sowie eine Spezifität von 76,9 Prozent. Berücksichtigt wurden auch Erkrankte, die vor der chirurgischen Intervention eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Vier dieser Patienten mit bekanntem operativen Verfahren zeigten histopathologisch eine axilläre Komplettremission mit in zwei Fällen bestehendem yT0-Stadium und jeweils einem Fall mit einem yTis- und yT1a-Stadium nach der neoadjuvanten Chemotherapie. Unter Ausschluss dieses Kollektivs ergaben sich eine Sensitivität von 66,7 Prozent und eine Spezifität von 90,9 Prozent. Bei Exklusion aller präoperativ chemotherapeutisch behandelten Patienten zeigte die FNA in dem Studienkollektiv eine Sensitivität von 73,7 Prozent und eine Spezifität von 89,5 Prozent (Abbildung 18).

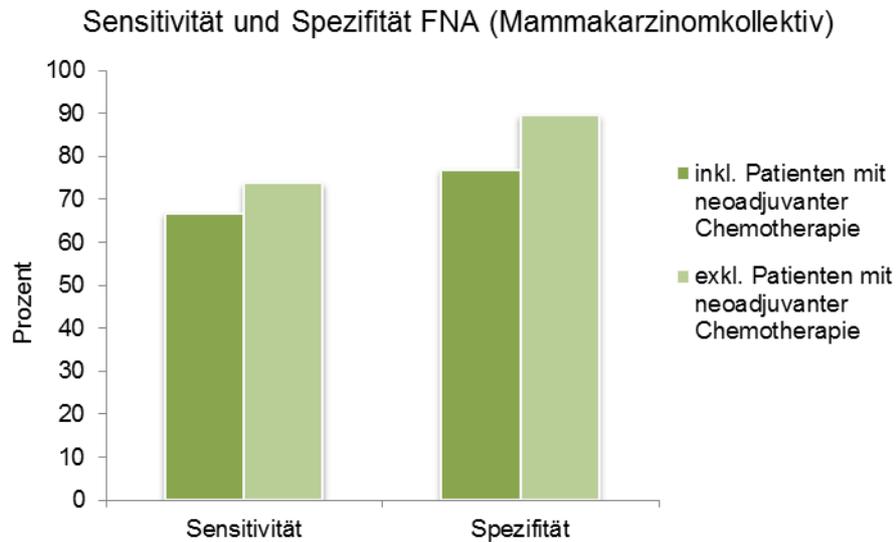


Abbildung 18 Sensitivität und Spezifität für die Evaluation des Lymphknotenstatus mittels Feinnadelaspiration innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

Ermittelt wurden die in den Tabellen 24 und 25 aufgeführten Vertrauensbereiche für die Sensitivität und Spezifität der FNA nach Ausschluss der chemotherapiebedingt falsch-positiven Befunde. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 Prozent überdeckt das Konfidenzintervall von 44,7 Prozent bis 84,4 Prozent den wahren Wert der Sensitivität der FNA. Für die Spezifität ergab sich ein Vertrauensintervall von 70,8 Prozent bis 98,9 Prozent, welches mit einer 95-prozentigen Wahrscheinlichkeit den wahren Wert der Spezifität der FNA überdeckt.

Tabelle 24 Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p (Sensitivität FNA) (nach Ausschluss chemotherapiebedingt falsch-positiver Befunde)

Vertrauensbereiche Sensitivität Feinnadelaspiration

Schätzwert für den Anteil: $\hat{p} = 66,7 \%$

<u>Vertrauensniveau $P = 1 - \alpha$</u>	<u>zweiseitig abgegrenzt</u>		
95,0 %	44,7 %	$\leq p \geq$	84,4 %
99,0 %	38,6 %	$\leq p \geq$	88,1 %
99,9 %	31,9 %	$\leq p \geq$	91,7 %

Tabelle 25 Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p (Spezifität der FNA)
(nach Ausschluss chemotherapiebedingt falsch-positiver Befunde)

Vertrauensbereiche Spezifität Feinnadelaspiration			
Schätzwert für den Anteil: $\hat{p} = 90,9 \%$			
<u>Vertrauensniveau $P = 1 - \alpha$</u>	<u>zweiseitig abgegrenzt</u>		
95,0 %	70,8 %	$\leq p \geq$	98,9 %
99,0 %	64,2 %	$\leq p \geq$	99,5 %
99,9 %	56,2 %	$\leq p \geq$	99,9 %

Die Berechnung des positiv prädiktiven Werts (PPV) unter Anwendung des Satzes von Bayes, ausgehend von einer kollektivspezifischen Prävalenz für axilläre Lymphknotenmetastasen von 46,1 Prozent, ergab für die FNA innerhalb des analysierten Mammakarzinomkollektivs einen Wert von 71,1 Prozent. Der negativ prädiktive Wert (NPV) lag bei 73 Prozent. Entsprechende Berechnungen, zunächst unter Ausschluss der Patienten mit einer Komplettremission der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie, ergaben einen PPV von 87,9 Prozent und einen NPV von 73,2 Prozent bei einer Prävalenz histologisch nachweisbarer axillärer Lymphknotenmetastasen von 50 Prozent. Die Berechnung der entsprechenden Werte nach Exklusion aller neoadjuvant Chemotherapierten und somit einer Prävalenz axillärer Lymphknotenmetastasen von 50,9 Prozent in dem genannten Kollektiv zeigte ein PPV von 88 Prozent und ein NPV von 76,7 Prozent.

Für die feinnadelaspirationszytologische Untersuchung ergab sich insgesamt unter Berücksichtigung der repräsentativen Proben eine Gesamtgenauigkeit von 72 Prozent (36/50) und nach Ausschluss der durch eine neoadjuvante Chemotherapie beeinflussten falsch-positiven Proben von 78,3 Prozent (36/46).

Es erfolgten entsprechende Berechnungen für die axilläre Stanzbiopsie innerhalb des Mammakarzinomkollektivs mit einer Prävalenz für axilläre Lymphknotenmetastasen von 66 Prozent. Unter Berücksichtigung des Nachweises einer Lymphknotenmetastase bei einer Patientin, der sechs Monate nach der stanzbiopsischen Untersuchung in einer zweiten Operation gelang, sodass das primär falsch-positive Ergebnis widerlegt werden konnte, wurde folglich in diesem

Fall von einem richtig-positiven Befund ausgegangen. Es ergab sich eine Sensitivität von 94,4 Prozent und eine Spezifität von 29,4 Prozent für die ultraschallgesteuerte axilläre Stanzbiopsie. Eine Steigerung der Spezifität der Stanzbiopsie auf 83,3 Prozent folgte aus der Exklusion von elf Patienten, die unter einer neoadjuvanten Chemotherapie eine axilläre Komplettremission erreichen konnten. Unter Ausschluss aller Patienten, die neoadjuvant chemotherapiert wurden, konnten eine Sensitivität von 92 Prozent und eine Spezifität von 75 Prozent ermittelt werden.

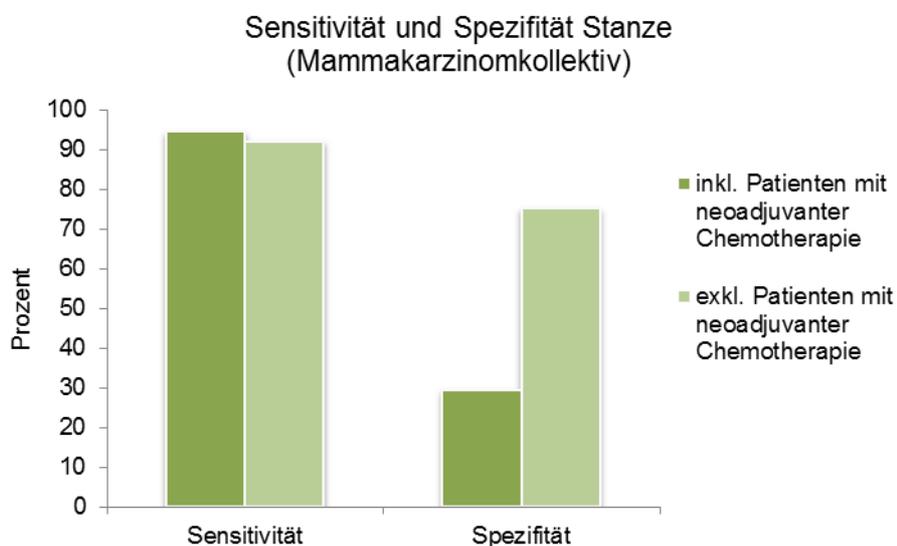


Abbildung 19 Sensitivität und Spezifität für die Evaluation des Lymphknotenstatus mittels Stanzbiopsie innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

Entsprechend dem Vorgehen bei der FNA wurden nach Ausschluss der Patienten, bei denen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie falsch-positive Befunde vorlagen, für die ermittelten Schätzwerte der Sensitivität und Spezifität der Stanzbiopsie Vertrauensbereiche unterschiedlicher Konfidenzniveaus ermittelt (Tabelle 26 und Tabelle 27). Für die Sensitivität der Stanzbiopsie ergab sich ein 95-Prozent-Konfidenzintervall von 81,3 bis 99,3 Prozent. Das Intervall, welches den wahren Wert der Spezifität mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 Prozent überdeckt, lag zwischen 35,9 und 99,6 Prozent.

Tabelle 26 Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p
(Sensitivität Stanzbiopsie)
(nach Ausschluss chemotherapiebedingt falsch-positiver Befunde)

Vertrauensbereiche Sensitivität Stanzbiopsie			
Schätzwert für den Anteil: $\hat{p} = 94,4 \%$			
<u>Vertrauensniveau $P = 1-\alpha$</u>	<u>zweiseitig abgegrenzt</u>		
95,0 %	81,3 %	$\leq p \geq$	99,3 %
99,0 %	76,7 %	$\leq p \geq$	99,7 %
99,9 %	70,8 %	$\leq p \geq$	99,9 %

Tabelle 27 Vertrauensbereiche für den Anteil merkmalttragender Einheiten p
(Spezifität Stanzbiopsie)
(nach Ausschluss chemotherapiebedingt falsch-positiver Befunde)

Vertrauensbereiche Spezifität Stanzbiopsie			
Schätzwert für den Anteil: $\hat{p} = 83,3\%$			
<u>Vertrauensniveau $P = 1-\alpha$</u>	<u>zweiseitig abgegrenzt</u>		
95,0 %	35,9 %	$\leq p \geq$	99,6 %
99,0 %	25,4 %	$\leq p \geq$	99,9 %
99,9 %	15,7 %	$\leq p \geq$	99,9 %

Für den positiv prädiktiven Wert ergab sich für die Stanzbiopsie ein Wert von 72,2 Prozent. Der negativ prädiktive Wert lag bei 73 Prozent. Der Ausschluss der Patienten mit einer axillären Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie führte unter Berücksichtigung der erhöhten Prävalenz für Lymphknotenmetastasen von 83,3 Prozent zu einer Erhöhung des PPV und NPV auf 96,6 Prozent beziehungsweise 74,9 Prozent. Nach Exklusion des gesamten präoperativ chemotherapierten Kollektivs innerhalb des Mammakarzinomkollektivs ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert von 94,7 Prozent und ein negativ prädiktiver Wert von 66,1 Prozent (Lymphknotenmetastasenprävalenz 82,8 Prozent).

Für die Gesamtgenauigkeit des präoperativen Diagnostikverfahrens ergab sich ein Wert von 73,6 Prozent (39/53). Die Exklusion der falsch-positiven Resultate, die mit

der Durchführung einer präoperativen Chemotherapie in Zusammenhang standen, führte zu einer Genauigkeit von 92,9 Prozent (39/42).

Bei 7,1 Prozent (10/140) der Patientinnen des Mammakarzinomkollektivs erfolgte die Untersuchung eines im Ultraschall suspekt erscheinenden axillären Lymphknotens sowohl stanzbiotisch als auch feinnadelaspirationszytologisch. In allen Fällen stimmten die zytologischen und histologischen Befunde überein.

Es standen für die Ermittlung der Sensitivität beider Testverfahren insgesamt 60 Patientendaten zur Verfügung. Dieser Umfang erlaubt eine Approximation der Binomialverteilung durch eine Normalverteilung, sodass die Angabe der Vertrauensbereiche für die Differenz der Anteile an merkmalsstragenden Einheiten möglich ist (Tabelle 28).

Tabelle 28 Vertrauensbereiche der Differenzen der Sensitivität Feinnadelaspiration und Stanzbiopsie

Vertrauensbereiche für die Differenz der Sensitivitäten beider Verfahren			
Schätzwert für Differenz: $\Delta\hat{p} = 27,8 \%$			
<u>Vertrauensniveau $P = 1-\alpha$</u>	<u>zweiseitig abgegrenzt</u>		
95,0 %	7,5 %	$\leq p \geq$	48,1 %
99,0 %	1,1 %	$\leq p \geq$	54,4 %
99,9 %	-6,3 %	$\leq p \geq$	61,8 %

4.5 Das Kollektiv ohne Mammakarzinom

Neben den in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Patienten mit malignem Tumor der Brust, wurden die axillären Lymphknoten einer Reihe von Patienten innerhalb des Gesamtkollektivs stanzbiotisch oder mittels Feinnadelaspiration untersucht, die kein Mammakarzinom aufwiesen. Insgesamt handelte es sich hierbei um 101 Patienten. Das Alter dieses Kollektivs betrug im Durchschnitt 56,8 Jahre.

Insgesamt ergab sich im Verlauf der Diagnostik in 90 der 101 Fälle kein Hinweis für das Bestehen eines malignen Tumors. Zehn Patienten zeigten ein malignes

Geschehen, das keinem Mammakarzinom entsprach. In einem Fall lagen keine weiteren Dokumente mit Angaben zum histologischen Korrelat vor ([Abbildung 20](#)).

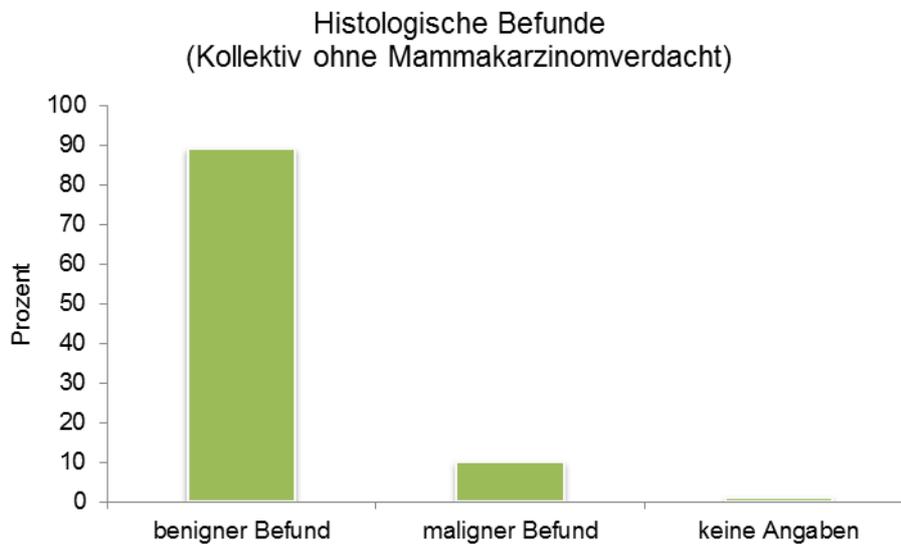


Abbildung 20 Häufigkeiten der histologischen Befunde innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

4.5.1 Die Betrachtung der FNA-Diagnostik

innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinomverdacht

4.5.1.1 Die nachfolgenden Verfahren

Eine FNA der axillären Lymphknoten wurde bei insgesamt 71 Patienten durchgeführt, bei denen im Verlauf kein Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Diese Zellproben fielen in 52 Fällen negativ aus. Eine positive Zytologie mit dem Hinweis auf veränderte Zellen innerhalb der Lymphknoten zeigte sich bei zwei der Untersuchten. Nicht-repräsentativ waren die Proben von 17 Patienten. Von den Patienten, deren Feinnadelaspirationen negativ ausfielen, wurden bei drei Untersuchten die zuvor klinisch beziehungsweise sonographisch aufgefallenen Lymphknoten zusätzlich stanziobiologisch untersucht. Bei zwei Patienten erfolgte ein operativer Eingriff, bei dem es sich in einem Fall um die Entfernung einzelner Lymphknoten handelte. Die Angaben zum chirurgischen Verfahren lagen bei einer Untersuchten nicht vor. In 47 Fällen war eine weitere operative beziehungsweise stanziobiologische Abklärung aufgrund der vorliegenden Diagnostikbefunde nicht notwendig. Zwei Patienten, deren Feinnadelaspirationen der axillären Lymphknoten einen auffälligen Befund lieferten, unterzogen sich einer operativen Abklärung des

positiven Befundes. Dabei erfolgte in einem Fall eine Exstirpation einzelner Lymphknoten, im anderen Fall eine Axilladisektion.

FNA positiv mit nachfolgenden Verfahren

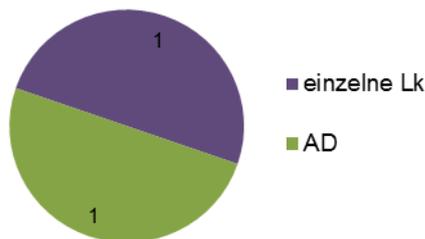


Abbildung 21 Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach positivem FNA-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

FNA negativ mit nachfolgenden Verfahren



Abbildung 22 Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach negativem FNA-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

Eine zusätzliche Stanzbiopsie der axillären Lymphknoten wurde bei zwei Patienten durchgeführt, deren Feinnadelaspiration nicht-repräsentativ ausfiel, während für drei weitere ein chirurgisches Verfahren gewählt wurde. Dabei handelte es sich um eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit anschließender Axilladisektion, eine primäre axilläre Dissektion und eine operative Entfernung einzelner auffälliger Lymphknoten.

FNA nicht-repräsentativ mit nachfolgenden Verfahren

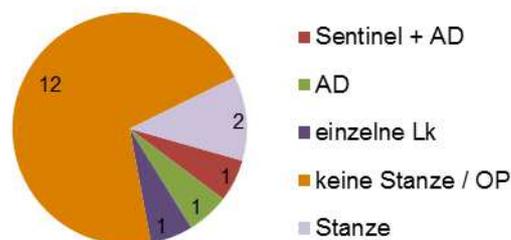


Abbildung 23 Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach nicht-repräsentativem FNA-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

4.5.1.2 Das histologische Ergebnis der nachfolgenden Verfahren

In den drei Fällen, in denen zusätzlich zu den negativen axillären Feinnadelaspirationen eine Stanzbiopsie der klinisch auffällig erscheinenden Lymphknoten durchgeführt wurde, bestätigte sich mit einem histologisch ebenfalls tumorfreien Befund das zytologische Ergebnis zu 100 Prozent. Insgesamt wurde innerhalb des Kollektivs mit negativer Zytologie bei zwei Patientinnen zusätzlich ein operatives Verfahren gewählt, bei dem es sich in einem Fall um die Entnahme einzelner, zuvor markierter Lymphknoten handelte, die entsprechend dem zytologischen Befund alle tumorfrei waren. Wie in Kapitel 4.5.1.1 erwähnt, lagen die Angaben einer Patientin, die sich ebenfalls einem operativen Verfahren unterzog, nicht vor (Tabelle 29).

***Tabelle 29** Histologische Ergebnisse der an die negativen Feinnadelaspirationen der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom*

FNA negativ: 52					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
Stanze	3	3	0	0	0
Entfernung einzelner Lk	1	1	0	1	0
keine Angaben zur OP	1				0
keine Stanze/OP der Axilla	47				0

***FNA** = Feinnadelaspiration; **Stanze** = Stanzbiopsie; **Lk** = Lymphknoten; **OP** = Operation*

Die zwei chirurgischen Verfahren, die anschließend an die positiv ausgefallenen axillären Feinnadelaspirationen durchgeführt wurden, bestätigten in beiden Fällen histologisch das positive Ergebnis der Zytologie. Bei einer Patientin handelte es sich dabei um einen mittels Axilladissektion ermittelten Befall der entnommenen Lymphknoten mit Tumorzellen eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Die Entnahme einzelner Lymphknoten bestätigte histologisch die in der Feinnadelaspiration aufgefallenen verändert erscheinenden Zellen. Zur besseren operativen Lokalisation wurde vor dem chirurgischen Eingriff eine axilläre Markierung vorgenommen (Tabelle 30).

Tabelle 30 Histologische Ergebnisse der an die positiven Feinnadelaspirationen der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

FNA positiv: 2					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
AD	1	0	1	0	0
Entfernung einzelner Lk	1	0	1	1	0

FNA = Feinnadelaspiration; **AD** = Axilladissektion; **Lk** = Lymphknoten

Nicht-repräsentativ waren die zytologischen Proben von 17 Patienten innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom. Davon ergaben die zwei zusätzlich vollzogenen Stanzbiopsien tumorfreie Lymphknoten. Die drei operativen Verfahren ergaben ebenfalls ein negatives histologisches Ergebnis. Es handelte sich dabei, wie der Tabelle 31 entnommen werden kann, um eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender Axilladissektion im Rahmen einer operativen Exploration der Axilla, eine primäre Dissektion der Axilla und eine Entfernung einzelner präoperativ markierter Lymphknoten.

Tabelle 31 Histologische Ergebnisse der an die nicht-repräsentativen Feinnadelaspirationen der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

FNA nicht-repräsentativ: 17					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	Markierung	neoadjuvante Chemotherapie
Stanze	2	2	0	0	0
Sentinel + AD	1	1	0	1	0
AD	1	1	0	0	0
Entfernung einzelner Lk	1	1	0	1	0
keine Stanze/OP der Axilla	12				0

FNA = Feinnadelaspiration; **Sentinel** = Sentinellymphknotenbiopsie; **AD** = Axilladissektion; **Lk** = Lymphknoten
OP = Operation

4.5.2 Die Betrachtung der Stanzbiopsie-Diagnostik

innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinomverdacht

4.5.2.1 Die nachfolgenden Verfahren

Innerhalb des Kollektivs, das im Verlauf der Diagnostikverfahren keinen Hinweis für das Vorliegen eines Mammakarzinoms bot, wurde in 35 Fällen eine stanzbiopsische Untersuchung der axillären Lymphknoten durchgeführt. Diese fiel bei 30 Untersuchten negativ aus, während fünf einen auffälligen Befund aufwiesen. Von den 30 negativen Befunden wurden fünf zusätzlich zytologisch mittels FNA untersucht. Eine chirurgische Intervention erfolgte bei keinem der stanzbiopsisch unauffälligen Patienten. Der Abbildung 25 kann entnommen werden, dass folglich in den verbliebenen 25 Fällen weder eine feinnadelaspirationszytologische noch eine operative Untersuchung durchgeführt wurde. Eine der fünf Patientinnen mit positiver axillärer Stanzbiopsie unterzog sich zur weiteren Diagnostik und Therapie einer Exstirpation zuvor draht- und farbmarkierter Lymphknoten (Abbildung 24). In einem Fall verhinderte die palliativ fortgeschrittene Situation der Patientin ein chirurgisches Vorgehen. Hierbei handelte es sich um ein CUP-Syndrom mit hepatischer und lymphatischer Metastasierung. Des Weiteren ergaben die Untersuchungen bei drei Patienten, die sich keinem axillären operativen Verfahren unterzogen, ein Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom und eine Leukämie des B-Zelltyps.

Stanze positiv mit
nachfolgenden Verfahren



Abbildung 24 Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach positivem Stanzbiopsie-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

Stanze negativ mit
nachfolgenden Verfahren

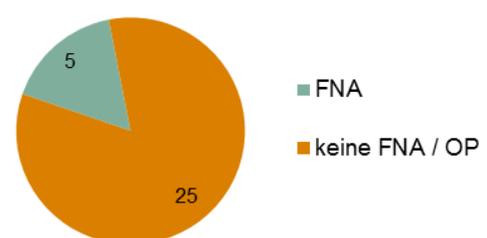


Abbildung 25 Häufigkeiten der in der Axilla durchgeführten nachfolgenden Verfahren nach negativem Stanzbiopsie-Befund innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom

4.5.2.2 Das histologische Ergebnis der nachfolgenden Verfahren

Wie in Kapitel 4.5.2.1 beschrieben, wurde zusätzlich zum negativen Stanzbiopsischen Diagnoseverfahren bei fünf Patienten eine FNA des auffälligen axillären Lymphknotens durchgeführt. Wie der Tabelle 32 zu entnehmen ist, ergab sich dabei in drei Fällen ebenfalls ein unauffälliger zytologischer Befund. Nicht-repräsentativ fiel die Feinnadelaspiration in zwei Fällen aus.

Die histologische Untersuchung der einzelnen Lymphknoten nach positiver axillärer Stanzbiopsie, die in einem operativen Verfahren exstirpiert wurden, ergab den Befall mit malignen Zellen eines Tumors der Ewing-Gruppe und bestätigte somit den positiven Befund. Die verdächtigen Lymphknoten wurden dabei präoperativ markiert. Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgte in keinem der geschilderten Fälle.

Tabelle 32 *Histologische Ergebnisse der an die negativen und positiven Stanzbiopsien der Axilla anschließenden Verfahren innerhalb des Kollektivs ohne Mammakarzinom*

Stanze negativ: 30					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	nicht- repräsentativ	Markierung
FNA	5	3	0	2	0
keine FNA/OP der Axilla	25				
Stanze positiv: 5					
	Anzahl gesamt	negativ	positiv	nicht- repräsentativ	Markierung
Entfernung einzelner Lk	1	0	1	0	1
keine FNA/OP der Axilla	4				

FNA= Feinnadelaspiration; **Lk** = Lymphknoten; **OP** = Operation

5 Diskussion

Nach wie vor gilt der axilläre Lymphknotenstatus als der wichtigste prognostische Faktor der Mammakarzinomerkrankung [71; 112]. Die Entwicklung von Techniken und Diagnostikmethoden zur Evaluation des axillären Status stellen daher schon seit Langem einen essentiellen Bestandteil der Mammakarzinombehandlung dar. So schien lange Zeit die vollständige Entfernung und Untersuchung dieser Lymphknoten als das bestmögliche Verfahren zur Diagnostik des axillären Status und war zeitgleich von bedeutendem therapeutischem Wert [33]. Aufgrund der jedoch sehr invasiven und mit hoher Morbidität einhergehenden Technik wurde die Frage nach weniger invasiven und dabei gleichwertigen diagnostischen Verfahren laut. Es etablierte sich die Methodik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie, die mit einer erheblich geringeren Morbidität einherging und von der vor allem Patienten mit frühen Stadien eines Mammakarzinoms profitierten [102; 164]. Nachteil dieser Technik ist der hohe Zeit- und Kostenaufwand, der bei tumorbefallenen axillären Lymphknoten entsteht und eine zweizeitige Operation der Axilla erfordert [118]. Die präoperative Evaluation des axillären Status durch minimalinvasive Verfahren, wie der Stanzbiopsie und Feinnadelaspiration, bietet die Möglichkeit frühzeitiger Therapieplanung und Reduktion der Zahl an überflüssigen Operationen [125]. Anhand der Daten von 140 Patienten mit Mammakarzinom, bei denen in 84 Fällen eine FNA und in 68 Fällen eine Stanzbiopsie der axillären Lymphknoten durchgeführt wurde, ließ sich für die FNA eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 66,7 Prozent, 76,9 Prozent, 71,1 Prozent und 73 Prozent ermitteln, wobei sich nach Ausschluss der falsch-positiven Befunde nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Sensitivität von 66,7 Prozent und eine Spezifität von 90,9 Prozent für das Verfahren ergab. Für die Stanzbiopsie ergaben sich entsprechend folgende Werte: 94,4 Prozent, 29,4 Prozent, 72,2 Prozent und 73 Prozent mit Steigerung der Spezifität des Verfahrens auf 83,3 Prozent nach Ausschluss der falsch-positiven Befunde nach neoadjuvanter Chemotherapie. Bezüglich der Sensitivität beider Verfahren ließ sich auf einem Signifikanzniveau von fünf und einem Prozent ein signifikanter Unterschied feststellen.

Aufgrund der derzeitigen Studienlage, die einen Verzicht der Axilladisektion bei minimalem Lymphknotenbefall in einer ausgewählten Patientenpopulation

unterstützt, gilt es zu eruieren, welche Rolle die minimalinvasiven präoperativen Diagnostikverfahren zukünftig einnehmen werden [60; 61; 74].

5.1 Studienaufbau und Kollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische Studie, die sowohl den Vorteil einer einheitlichen Durchführung der präoperativen minimalinvasiven Diagnostik mittels FNA beziehungsweise Stanzbiopsie bietet als auch ein uniformes Vorgehen bei der zyto- und histopathologischen Aufarbeitung und Beurteilung der Proben gewährleistet. Das Kollektiv umfasste insgesamt 241 Patienten, von denen 140 ein Mammakarzinom aufwiesen und damit für die statistische Auswertung der präoperativen axillären minimalinvasiven Verfahren von besonderer Bedeutung waren. Innerhalb dieses Kollektivs wurden insgesamt 84 Feinnadelaspirationen und 68 Stanzbiopsien der axillären Lymphknoten durchgeführt. Insgesamt lagen bei zehn Patientinnen sowohl ein stanzbiopsisches als auch ein feinnadelaspirationszytologisches Ergebnis eines Lymphknotens der Achselhöhle vor. Im Kontrast zu der von Monaco et al. publizierten Untersuchung wurde für die Berechnung der Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bewusst auf die Korrelation feinnadelaspirationszytologischer Untersuchungen mit entsprechenden Stanzbiopsien verzichtet und lediglich ein Vergleich mit dem Befund operativ entfernter Lymphknoten vorgenommen [105]. In vorherigen Studien konnten für die axilläre Stanzbiopsie selbst keine konstant hohen Werte für die Sensitivität ermittelt werden [3; 24; 34; 74; 110; 146; 151]. Mit der möglichen Problematik einer Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen, wurde das aus dem Verfahren hervorgehende histologische Ergebnis als Referenz für die FNA als ungeeignet betrachtet und daher nicht verwendet.

Im Gegensatz zu den meisten bis zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführten Studien, die sich mit jeweils nur einem der beiden Verfahren auseinandersetzen, untersucht die vorliegende Studie beide Verfahren anhand von zwei Kollektivgruppen mit der Ausnahme von zehn Patientinnen, die jeweils eine Stanzbiopsie und FNA erhielten [12; 34; 87; 88; 92; 100; 118; 151].

Es existieren bis heute nur einige wenige Publikationen, die bezüglich der genannten simultanen Analyse beider präoperativer Diagnostikmethoden eine

vergleichbare Vorgehensweise zeigen [3; 54; 125; 127]. Dabei bietet die Studie von Rautiainen et al., in der 178 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom analysiert und insgesamt 66 axilläre Stanzbiopsien und Feinnadelaspirationen durchgeführt wurden, eine vergleichbare Kollektivgröße. Abweichend von der vorliegenden Studie basiert diese 2013 veröffentlichte Untersuchung auf einer prospektiven Analyse der Studienpopulation, welche sich sowohl einer FNA als auch einer Stanzbiopsie eines sonomorphologisch auffälligen axillären Lymphknotens unterzog [127]. Nur wenige Monate zuvor wurde eine vergleichbare prospektive Untersuchung veröffentlicht, die eine Kollektivgröße von 52 Patienten aufwies und ebenfalls die Analyse beider minimalinvasiver Verfahren, jedoch innerhalb der gleichen Mammakarzinompopulation, umfasste [3].

Im Vergleich zu der retrospektiven Analyse von Rao et al. mit einem Kollektiv von 400 Patienten, erfolgte in der aktuellen Untersuchung ein deutlich größerer Umfang an präoperativen minimalinvasiven Biopsien, die anschließend mit dem operativen histologischen Befund der axillären Lymphknoten korreliert werden konnten. Von den 400 Patienten wurden in der genannten Studie insgesamt 85 mittels Stanzbiopsie oder FNA biopsiert, jedoch umfasste das endgültige Kollektiv lediglich 47 Biopsien, bestehend aus 22 FNAs und 25 Stanzbiopsien [125].

Mit einem Anteil des IDC von 83,2 Prozent (114/137) sowie einem 10,9-prozentigem Anteil des ILC (15/137) und einem Anteil von 0,7 Prozent (1/137) beziehungsweise 1,5 Prozent (2/137) des muzinösen beziehungsweise medullären Karzinoms entspricht die aktuelle Studie weitgehend dem allgemeinen Verteilungsmuster der einzelnen Tumorentitäten des invasiven Mammakarzinoms. Sie ist daher bezüglich der Tumortypverteilung repräsentativ für die Mammakarzinompopulation [49]. Eine Studie von Leenders et al., die mit 1.150 FNA der axillären Lymphknoten bislang die größte Untersuchung bezüglich der Untersuchung der Sensitivität dieser Diagnostikmethode ist, zeigt innerhalb des analysierten Kollektivs eine analoge Verteilung der Tumorentitäten [92].

Die Berücksichtigung dieser Häufigkeitsverteilung ist für die präoperative Evaluation des axillären Lymphknotenstatus von zentraler Bedeutung. So konnte bezüglich der sonomorphologischen Detektion suspekter Lymphknoten der Achselhöhle eine

höhere Falsch-negativ-Rate bei Patientinnen mit ILC im Vergleich zu Untersuchten mit IDC festgestellt werden [76]. Während Topps et al. mit ihrer Studie von 2014 diesen Zusammenhang nicht bestätigten, kamen sie jedoch zu dem Schluss, dass eine bedeutende Korrelation zwischen histologischem Mammakarzinomtyp und der Sensitivität der axillären feinnadelaspirationszytologischen Diagnostik besteht. Laut dieser Studie ist die ultraschallgesteuerte FNA axillärer Lymphknoten bei Patienten mit ILC signifikant geringer sensitiv als bei Patienten mit IDC [152]. Folglich könnte das Häufigkeitsmuster der Tumorphistologien der Mammakarzinome innerhalb einer Stichprobe das Resultat der Untersuchung vor allem bezüglich der feinnadelaspirationszytologischen Evaluation der axillären Lymphknoten erheblich beeinflussen und verzerren. In der vorliegenden Studie konnte durch die der allgemeinen Häufigkeitsverteilung weitgehend entsprechenden prozentualen Anteile des IDC und ILC eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse in diesem Punkt minimiert werden. Eine deutliche Abweichung des Häufigkeitsmusters der Mammakarzinomhistologien ist in der Veröffentlichung von Wai et al. zu finden. Diese publizierten 2012 eine retrospektive Studie, welche die Sensitivität und Spezifität der FNA axillärer Lymphknoten ermittelte und dessen Studienkollektiv einen IDC-Anteil von 91 Prozent, einen ILC-Anteil von vier Prozent und einen Anteil anderer Karzinomentitäten von 4 Prozent aufwies [77]. Diese Verteilung könnte unter Berücksichtigung der genannten Erkenntnisse für eine Verzerrung der Ergebnisse verantwortlich sein.

Analog zur Tumorphistologie belegen verschiedene Studien einen nennenswerten Einfluss sowohl der Tumorgöße als auch des Gradings des primären Mammakarzinoms auf die Sensitivität der präoperativen minimalinvasiven Biopsieverfahren [11; 12; 81]. So ließ sich eine signifikante Steigerung der FNA-Sensitivität von 13 Prozent bei Tumoren kleiner oder gleich zehn Millimetern auf 38 Prozent bei Tumoren mit einer Größe von mehr als 20 Millimetern nachweisen. Darüber hinaus konnte abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors eine Verbesserung der Sensitivität der präoperativen FNA axillärer Lymphknoten von 15 Prozent bei gut differenzierten Tumoren auf 43 Prozent bei schlecht differenzierten Tumoren verzeichnet werden [12]. Eine mögliche Erklärung für diese Korrelation könnte das häufigere Auftreten größerer Metastasen bei ausgedehnten Primärkarzinomen im Vergleich zu kleineren Tumoren sein. Des Weiteren steigt die

Wahrscheinlichkeit für die Absiedlung axillärer Lymphknotenmetastasen mit der Größe der Mammakarzinome [81].

Zusätzlich wiesen Leenders et al. in ihrer Studie einen direkten positiven Zusammenhang zwischen der Falsch-negativ-Rate der FNA und einer Tumorgroße von mehr als 20 Millimetern nach. Sie führten diesen auf eine erhöhte Prävalenz an axillären Lymphknotenmetastasen in diesem Kollektiv zurück, die bei gleichbleibender Sensitivität demzufolge zu einem Anstieg von falsch-negativen FNA führt [91].

Folglich ist die Berücksichtigung der genannten Parameter essentiell bei der Interpretation und dem Vergleich verschiedener Studienresultate. In der vorliegenden Studie lag in 45,3 Prozent (62/137) ein T1-Stadium, in 23,4 Prozent (32/137) ein T2-Stadium und in jeweils 6,6 Prozent (9/137) ein T3- beziehungsweise ein T4-Stadium vor. Bezüglich des Differenzierungsgrades zeigte keines der primären Mammakarzinome eine gute Differenzierung. In 60,6 Prozent (83/137) wies der Tumor eine mäßige, in 36,5 Prozent (50/137) eine schlechte Differenzierung auf. Der Vergleich mit Studien, welche die Sensitivität und Spezifität der axillären FNA und beziehungsweise oder Stanzbiopsie untersuchen, zeigt bezüglich dieses Häufigkeitsverteilungsmusters eine deutliche Heterogenität, welche unter anderem Ursache für die weite Spanne der publizierten Sensitivitäten sein könnte [3; 12; 92; 151]. Die Prävalenz axillärer Lymphknotenmetastasen lag in der aktuellen Studie für das Mammakarzinomkollektiv bei 55,9 Prozent (62/111), wobei sich bei alleiniger Betrachtung der Untersuchten mit präoperativer FNA beziehungsweise Stanzbiopsie eine Prävalenz von 46,1 Prozent beziehungsweise 66 Prozent ergab.

5.2 Die FNA-Diagnostik

innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

Für die präoperative Evaluation des axillären Status bei Patienten mit Mammakarzinom ist vor allem von Belang, ob die dort lokalisierten Lymphknoten tumorbefallen oder metastasenfrem sind, und weniger die Bestimmung spezifischer Tumoreigenschaften [79; 127]. Die FNA als eine für den Patienten wenig schmerzhaft, schnelle und kostengünstige Methode bietet daher eine geeignete

Option, um den axillären Lymphknotenstatus bereits präoperativ bestimmen zu können [5]. Neben den vielen Vorteilen, welche die Anwendung der Feinnadelaspiration zur Evaluation des axillären Lymphknotenstatus aufweist, geht diese Untersuchungstechnik auch mit einigen Nachteilen einher.

Die nicht-repräsentativen Proben

Als ein bedeutender limitierender Faktor bezüglich der diagnostischen Aussagekraft der Methodik gilt das je nach Studie zum Teil häufige Auftreten nicht-repräsentativer beziehungsweise insuffizienter Proben. Der Anteil dieser, für die Evaluation des axillären Status unzureichenden Proben, variiert zwischen null und 53 Prozent [24; 87; 131]. In der vorliegenden Studie lag der Anteil an nicht-repräsentativen Proben bei 20,7 Prozent (17/82). Das aspirierte Material wies in den meisten Fällen keine repräsentativen Zellen aus dem Zielgewebe auf oder enthielt zu wenig Zellmaterial, um eine Aussage bezüglich des vorliegenden Lymphknotenstatus treffen zu können. Selten wurde eine angemessene Beurteilung des Probenmaterials durch eine übermäßige Kontamination des Aspirats mit Blutbestandteilen verhindert. Die Rate inadäquater FNA in der aktuellen Studie ist gegenüber vielen vergleichbaren Studien etwas höher. Sie liegt jedoch deutlich unter dem Anteil nicht verwertbarer Proben in den Untersuchungen von Britton et al. und Kuenen-Boumeester, die nicht-repräsentative Proben in 27 beziehungsweise 53 Prozent der Fälle verzeichnen [24; 88; 92; 127].

Eine mögliche Ursache für diese deutlich höheren Raten an inadäquaten Proben schien im Falle der von Britton et al. durchgeführten Studie in der Unerfahrenheit der durchführenden Radiologen beziehungsweise in dem geringen Anteil tumorbefallener axillärer Lymphknoten und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit für Probenentnahmefehler im Falle der von Kuenen-Boumeester veröffentlichten Untersuchung zu liegen [24; 88]. In der aktuellen Untersuchung zeigte die pathologische Untersuchung der in der FNA nicht-repräsentativ erscheinenden Lymphknoten in sechs Fällen einen Tumorbefall. Davon waren bei vier Patientinnen insgesamt weniger als drei Lymphknoten nachweislich betroffen. In einem Fall handelte es sich um vier metastatisch veränderte Lymphknoten von 13 entnommenen. Nur eine Patientin wies einen ausgeprägten Befall mit acht betroffenen Lymphknoten auf. Alle weiteren Fälle, bei denen ein histologisches

Korrelat vorlag, waren axillär tumorfrei. Die geringe Anzahl an nachweisbaren Lymphknotenmetastasen, bezogen auf alle entnommenen Lymphknoten in diesem Kollektiv, könnte daher auch in der vorliegenden Studie für eine erhöhte Rate an Entnahmefehlern verantwortlich sein.

Sowohl die Durchführung der feinnadelaspirationszytologischen Untersuchung durch mehrere Untersucher mit unterschiedlichem Erfahrungs- und Wissensstand bezüglich dieser Diagnostikmethode als auch der Verzicht auf eine sofortige Evaluation des Probenmaterials durch den Untersucher selbst, bieten ebenfalls eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise hohe Rate an nicht-repräsentativen Proben. Durch erneute Gewinnung der FNA bei unmittelbar nach der Probenentnahme als inadäquat befundeter Zytologie, wie von Krishnamurthy et al. in ihrer 2002 veröffentlichten Studie beschrieben, können nicht-repräsentative Proben in allen Fällen vermieden werden. Im Vergleich zu anderen Studien, die auf die sofortige Beurteilung und Wiederholung der Punktion im gegebenen Fall verzichteten, zeigt sich jedoch kein erheblicher Einfluss auf die Sensitivität durch das genannte Vorgehen [87].

Die Falsch-negativ-Rate

Neben dem vermehrten Auftreten nicht-repräsentativer Proben wird die Aussagekraft negativer FNA durch die in vielen Studien ermittelte hohe Rate an falsch-negativen Proben eingeschränkt. Im Falle der großangelegten Studie von Leenders et al. betrug dieser Anteil 28,1 Prozent an allen feinnadelaspirationszytologischen Untersuchungen [92]. Ähnlich gestaltete sich der in einer Metaanalyse ermittelte Wert von 25 Prozent unter Berücksichtigung auch stanziobioptischer Biopsien [40]. Ursächlich scheinen vornehmlich Probenentnahmefehler und weniger Fehler in der Beurteilung der Proben zu sein [53]. Dabei ist vor allem bei kleinen Metastasenherden innerhalb der Lymphknoten mit einer erhöhten Rate an falsch-negativen Befunden zu rechnen, die auf ein punktionsbedingtes Verfehlen der maligne veränderten Zellen zurückzuführen sind [87]. Zudem besteht die Möglichkeit, dass der präoperativ untersuchte Lymphknoten nicht dem operativ entfernten Sentinel-Lymphknoten entspricht und folglich bei einem heterologen Resultat fälschlicherweise von einem falsch-negativen Befund ausgegangen wird [53].

Wie bereits erwähnt, beeinflusst unter anderem das Tumorstadium die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten falsch-negativer Proben [92]. Berücksichtigt werden sollte zudem die mögliche, in seltenen Fällen auftretende, falsch-positive Sentinel-Lymphknotenbiopsie [3].

Die Falsch-negativ-Rate innerhalb des vorliegenden Kollektivs lag bei insgesamt 9,5 Prozent (8/84) beziehungsweise 12,3 Prozent (8/65) bei Berücksichtigung aller repräsentativen Proben und machte einen Anteil von 21,6 Prozent (8/37) aller negativen Feinnadelaspirationen aus. Sie liegt mit dem geringen Anteil an allen durchgeführten FNA deutlich unter den in vielen Studien publizierten Falsch-negativ-Raten und ist am ehesten vergleichbar mit der 2014 veröffentlichten Untersuchung von Fung et al. und der bereits erwähnten Publikation von Krishnamurthy aus 2002 mit einer Falsch-negativ-Rate von 11,8 Prozent (16/136) beziehungsweise 11,6 Prozent (12/103) [3; 53; 87; 88; 125; 127].

In den Berechnungen der Testgütekriterien der vorliegenden Untersuchung blieben die nicht-repräsentativen Probenresultate unberücksichtigt. Im Vergleich dazu ordnen einige der in den vorausgegangenen Abschnitten genannten Studien diese Aspirationen den negativen Proben mit der Begründung zu, dass das therapeutische Vorgehen, bestehend aus der primären Entnahme des Sentinel-Lymphknotens, dem Prozedere FNA-negativer Patienten entspricht [92; 127].

In der vorliegenden Studie lag der Anteil an positiven Lymphknoten innerhalb des Kollektivs mit nicht-repräsentativen FNA bei 40 Prozent (6/15) während 60 Prozent (9/15) negativ ausfielen. Im Vergleich dazu wies das Kollektiv mit feinnadelaspirationszytologisch unauffälligen Zellmorphologien eine Prävalenz histologisch nachweisbarer Lymphknotenmetastasen von 28,6 Prozent (20/28) auf. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen bei einem nicht-repräsentativen Ergebnis der präoperativen Zytologie ist damit deutlich höher als für Patienten mit einem negativen feinnadelaspirationszytologischen Befund und rechtfertigt daher eine separate Betrachtung dieses Kollektivs. Im Hinblick auf die Publikationen, die das Kollektiv der nicht-repräsentativen FNA dem

negativen Kollektiv zurechnen, könnte die Vorgehensweise in der aktuellen Studie jedoch eine Erklärung für die Divergenz der ermittelten Falsch-negativ-Raten bieten.

Aufgrund des Einschlusses neoadjuvant chemotherapierter Patienten kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass primär falsch-negative Feinnadelaspirationen infolge eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie zu richtig-negativen FNA wurden. Dahingegen besteht jedoch auch die Möglichkeit eines Nicht-Ansprechens auf die Therapie mit dem Resultat eines malignen Lymphknotenbefalls in der operativen Histologie bei primär richtig-negativer FNA [54; 92].

Die Falsch-positiv-Rate

Während ein falsch-negativer Befund lediglich die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit anschließender axillärer Dissektion nach sich zieht, führt ein falsch-positives Ergebnis der präoperativen minimalinvasiven Diagnostik zu einer überflüssigen Axilladissektion und damit unweigerlich zu einer erhöhten Morbidität [74]. In der Literatur variiert die Rate an falsch-positiven Resultaten zwischen null und 1,6 Prozent, wobei diese Angaben Fälle, bei denen nach Durchführung einer neoadjuvante Chemotherapie negative Histologien folgten, ausschließen oder diese als richtig-positiv werten [12; 53; 88].

Eine Publikation von Krishnamurthy et al. zeigte unter Berücksichtigung aller innerhalb des Mammakarzinomkollektivs durchgeführten FNA und somit der Inklusion aller neoadjuvant systemisch therapierten Patienten eine Falsch-positiv-Rate von 15,5 Prozent (16/103) und liegt damit deutlich über dem in der aktuellen Studie ermittelten Anteil von 7,1 Prozent (6/84). Im Vergleich zu 21,4 Prozent (18/84), die in der vorliegenden Untersuchung eine neoadjuvante Chemotherapie innerhalb dieser Studienpopulation erhielten, lag die Rate an systemisch präoperativ therapierten Patienten in der vergleichend genannten Studie bei 63,1 Prozent (65/103). Dies bietet eine potentielle Erklärung für den erhöhten Anteil falsch-positiver FNA. Diese konnten ausnahmslos durch die Anwendung der Chemotherapie begründet werden [87]. Auch in vier von sechs Fällen war innerhalb der vorliegenden Studie diese Kausalität ersichtlich. Dabei handelte es sich bei zwei Patienten laut postoperativem, pathologischen Bericht um ein yT0-Stadium und bei jeweils einer Untersuchten um ein yTis- beziehungsweise ein yT1a-Stadium mit

zusätzlich erkennbaren Fibrosierungen axillärer Lymphknoten, die auf eine behandlungsbedingte komplette Remission der Lymphknotenmetastasen schließen ließen.

Zwei der falsch-positiven FNA waren nicht durch eine neoadjuvante Therapie begründet. Beide stammen von Patienten mit einem Mammakarzinomrezidiv bei Zustand nach einer Axilladisektion in einem und einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie im anderen Fall. Sie sind für die, im Vergleich zur aktuellen Studienlage, etwas höhere Rate an falsch-positiven FNA verantwortlich. Diese ergab nach Exklusion der vier neoadjuvant therapierten – beziehungsweise unter Berücksichtigung aller Patienten mit repräsentativem zytologischen Befund und vorhandenem histologischen Korrelat – 2,5 Prozent (2/80) beziehungsweise 4,3 Prozent (2/46). Das der Histologie widersprechende, als positiv bewertete, zytologische Bild der FNA, welches in einem der Fälle Zellverbände eines Adenokarzinoms ohne weiteren Nachweis lymphatischen Gewebes zeigte, korrelierte jedoch mit dem in der Stanzbiopsie nachweisbaren Infiltrat eines soliden Karzinoms. Möglicherweise handelte es sich hierbei um eine punktionsbedingte Dislokation des axillär benachbarten Mammaparenchyms. Dies würde eine Erklärung für die Befundabweichung gegenüber des histologischen axillären Präparates bieten, welches lediglich aus tumorfreiem Fettgewebe bestand [30].

Dahingegen wies die zweite Patientin mit falsch-positivem Befund eine tumoröse Absiedlung in der Axilla auf, bestehend aus zytologisch nachweisbaren epithelialen Zellnestern. Die fünf anschließend operativ entfernten Lymphknoten zeigten jedoch keinen Hinweis für Malignität. Ursache hierfür könnte neben einer zytologischen Fehlinterpretation, die jedoch bei Interpretation des Befunds durch zwei unabhängige Untersucher unwahrscheinlich erscheint, die präoperative Punktion eines später nicht detektierten und operativ entfernten Lymphknotens sein. Zudem kann es, bedingt durch die in der Pathologie durchgeführten Schnittebenen der entfernten Lymphknoten, zu einem Übersehen maligner Zellen kommen [30]. Darüber hinaus ziehen Leenders et al. die Möglichkeit in Betracht, dass durch die Aspiration sämtliche Tumorzellen entfernt wurden und sich daraus eine Diskrepanz zum histologischen Resultat ergibt [92]. Sowohl die Heterogenität der Studienpopulationen, verursacht unter anderem durch unterschiedliche

Exklusionskriterien (Mammakarzinomrezidiv, voroperierte Axilla), als auch der eingeschränkte Datenumfang der aktuellen Studie und vergleichbarer Studien könnten eine Erklärung für die vergleichsweise höhere Rate an falsch-positiven Fällen sein [3; 77; 92; 127].

Die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV

Unter Berücksichtigung der oben genannten Parameter ergab sich in der aktuellen Studie für die ultraschallgesteuerte FNA innerhalb des Patientenkollektivs mit Mammakarzinom eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 66,7 Prozent (16/24), 76,9 Prozent (20/26), 71,1 und 73 Prozent. Nach Exklusion der vier Patienten mit nachweislich chemotherapiebedingter axillärer Komplettremission ergab sich eine Spezifität der FNA von 90,9 Prozent (20/22) sowie ein PPV und NPV von 87,9 beziehungsweise 73,2 Prozent. Die ausgeprägte Heterogenität der Patientenkollektive und eine nicht unerhebliche Variabilität des Studiendesigns erschweren den Vergleich der verschiedenen Studien untereinander und mit der aktuellen Untersuchung. Somit variieren in der Literatur die Angaben bezüglich der Sensitivität der FNA axillärer Lymphknoten zwischen 25 und 96 Prozent [15; 30]. Für die Spezifität der feinnadelaspirationszytologischen Untersuchung finden sich Werte zwischen 91 und 100 Prozent [3; 81; 124; 125]. Die in der Literatur beschriebenen Werte der Sensitivität und Spezifität korrelieren somit mit denen der aktuellen Studie. Houssami et al. ermittelten in einer 31 Studien umfassenden Metaanalyse mit insgesamt 2874 ultraschallgesteuerten axillären Biopsien unter Ausschluss der nicht-repräsentativen Proben eine durchschnittliche Sensitivität und Spezifität von 79,6 beziehungsweise 98,3 Prozent sowie einen NPV von 67,4 Prozent [73; 74]. Auch in einer Studie von Podkrajsek et al. fiel die Sensitivität der FNA im Vergleich zur aktuellen Untersuchung höher aus. Während die Spezifität von 91 Prozent, unter Berücksichtigung der nicht-repräsentativen FNAs als negative Proben, gut mit den Resultaten der vorliegenden Studie korreliert, betrug die in diesem Zusammenhang publizierte Sensitivität 84 Prozent. Ursächlich scheint hier unter anderem der, bedingt durch die Selektion des Patientenkollektivs, deutlich höhere Anteil positiver Zytologien, die einen Anteil von 67 Prozent ausmachten und in der vorliegenden Studie bei 34,1 Prozent lagen. Diese hohe Rate an positiven FNA resultiert unter anderem daraus, dass lediglich im Ultraschall suspekte Lymphknoten punktiert wurden. Dahingegen erfolgte die Auswahl des

Studienkollektivs in der aktuellen Untersuchung anhand der Durchführung einer präoperativen Biopsie oder Zytologie. Somit folgte die FNA in sechs Fällen auf einen sonomorphologisch axillär nicht suspekt erscheinenden Befund. Diese fiel bei allen genannten Untersuchten negativ aus. Zudem wurden für die pathologische Befundung der Präparate im Gegensatz zur aktuellen Studie zum Teil immunzytochemische Färbungen eingesetzt, die möglicherweise zu einer Verbesserung der Sensitivität beitrugen.

Die Falsch-negativ-Rate innerhalb der betrachteten Studie entsprach mit 8,1 Prozent (4/49) der in der vorliegenden Studie ermittelten Rate und lag sogar mit einem Anteil von 36,4 Prozent (4/11) an allen negativen Proben deutlich über dem Anteil in der aktuellen Studie. Dies scheint somit kein Grund für die vorliegende Diskrepanz zu sein.

Die Gesamtgenauigkeit der FNA innerhalb des vorliegenden Kollektivs mit bekannter operativ ermittelter Histologie betrug 72 Prozent (36/50). Nach Exklusion der chemotherapiebedingten falsch-positiven FNA ergab sich für die präoperative Zytologie axillärer Lymphknoten eine Genauigkeit von 78,3 Prozent (36/46). Diese ist vergleichbar mit denen von Kuenen-Boumeester publizierten Angaben von 76 Prozent. Die Sensitivität in dieser Studie weicht jedoch mit 57 Prozent etwas von der aktuell ermittelten Sensitivität ab. Eine Begründung hierfür könnte sein, dass die FNA an sämtlichen sonographisch darstellbaren Lymphknoten durchgeführt wurde, unabhängig davon, ob diese maligne oder benigne imponierten. Nachweislich ist das Erkennen von Mikrometastasen im Ultraschall aufgrund einer geringeren Wahrscheinlichkeit für sonomorphologische Auffälligkeiten erschwert, sodass durch die Punktion auch benigne erscheinender Lymphknoten mit einem höheren Anteil an Probenentnahmen aus Lymphknoten mit Mikrometastasen gerechnet werden muss und folglich für eine erhöhte Rate an falsch-negativen FNA verantwortlich sein kann [12]. In der Studie von Kuenen-Boumeester machten die Mikrometastasen einen Anteil von 25 Prozent der falsch-negativen FNA aus, während es im vorliegenden Kollektiv lediglich 12,5 Prozent waren [88].

Des Weiteren nehmen, wie bereits erwähnt, die Tumorgröße, das Grading sowie die Tumorhistologie Einfluss auf die Höhe der Sensitivität [12; 76; 152]. Die

Berücksichtigung der nicht-repräsentativen Proben als negative Resultate kann zu einer höheren Rate an falsch-negativen Proben und somit zu einer vergleichsweise niedrigeren Sensitivität führen [92]. Zudem ist eine deutliche Variabilität bezüglich der Anzahl der entnommenen Proben und in der Prävalenz für Lymphknotenmetastasen in den verschiedenen Studien zu erkennen [92]. Dies kann durch Selektion zu einer Verzerrung von Studienresultaten führen und somit für die Heterogenität der Ergebnisse bezüglich der Sensitivität verantwortlich sein. Darüber hinaus ist die Technik wesentlich von der Erfahrung sowohl des ultraschalldurchführenden und probenentnehmenden Untersuchers als auch des Pathologen abhängig. In der vorliegenden Studie erfolgte die Untersuchung und Probenentnahme durch verschiedene Ärzte des Brustzentrums mit unterschiedlichen Erfahrungswerten auf diesem Gebiet. Sie ist damit ein zu berücksichtigender, die Sensitivität dieser Studie beeinflussender Faktor. Durch den retrospektiven Charakter der aktuellen Untersuchung konnte hier kein Einfluss genommen werden. In vielen anderen Studien wurde darauf geachtet nur hochspezialisierte Radiologen mit jahrelanger Erfahrung für die Untersuchung einzusetzen, beziehungsweise die Untersuchung des gesamten Kollektivs von ausschließlich einem einzigen Untersucher durchführen zu lassen. Im Vergleich dazu spiegelt die aktuelle Untersuchung jedoch weitaus exakter die im klinischen Alltag anzutreffende Heterogenität des Erfahrungslevels in einem Brustzentrum wider. Somit fällt die Sensitivität im Vergleich zu den beschriebenen Studien etwas geringer aus, repräsentiert jedoch vielmehr den in der klinischen Praxis anzutreffenden Wert [3; 54; 125; 127].

5.3 Die Stanzbiopsie-Diagnostik innerhalb des Mammakarzinomkollektivs

Die Stanzbiopsie ist mittlerweile fester Bestandteil der Mammakarzinomdiagnostik und gilt neben der Vakuumbiopsie als Standardverfahren für die histologische Untersuchung von Brusttumorgewebe. Der Vorteil der Untersuchung besteht in der Möglichkeit, Informationen über relevante Tumorcharakteristika wie Tumortyp, Grading, Hormonrezeptor- und Her2-neu-Status, zu erhalten und somit eine bessere Planbarkeit der Therapie zu ermöglichen [6; 86]. Während das Verfahren bereits gut in der Diagnostik des Primärtumors etabliert ist und eine Überlegenheit gegenüber der feinnadelaspirationszytologischen Untersuchung des Mammakarzinoms zeigt,

herrscht weiterhin Unstimmigkeit über die Rolle der Stanzbiopsie in der Evaluation des axillären Lymphknotenstatus [3; 96; 125; 127].

Die nicht-repräsentativen Proben

In der Literatur wurde das Auftreten unzureichender Proben mittels Stanzbiopsie beschrieben. In der von Rautiainen veröffentlichten Untersuchung machten sie einen Anteil von 1,5 Prozent an allen entnommenen Biopsien aus und gingen als negative Resultate in die Berechnungen von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV ein. Eine genauere Erklärung bezüglich dieser Proben ist der Publikation nicht zu entnehmen [127]. Nicht-repräsentative Proben wurden ebenfalls in der Veröffentlichung von Abdsaleh et al. beschrieben. Hierbei handelte es jedoch zum einen um die Punktion einer Struktur, die sonomorphologisch zystisch imponierte und mit der Gewinnung insuffizienten Materials einherging. Zum anderen gestaltete sich eine der Stanzbiopsien bei unkooperativer Patientin als erschwert [1]. Dahingegen wurde in der vorliegenden Studie keine der Stanzbiopsien durch die befundenden Pathologen als nicht-repräsentativ bewertet. In allen Fällen war somit eine definitive Aussage über die Dignität des entnommenen Gewebes möglich.

Die Falsch-negativ-Rate

Auch die als falsch-negativ bewerteten Stanzbiopsien machten einen nur geringen Befundanteil der präoperativ untersuchten Gewebeproben aller Mammakarzinompatienten aus. Insgesamt folgte auf eine als negativ bewertete histologische Probe in nur zwei Fällen ein diesem Befund widersprechendes histologisches Ergebnis des operativ entfernten axillären Lymphknotengewebes. Insgesamt ergab sich dadurch eine Falsch-negativ-Rate von 2,9 Prozent (2/68) beziehungsweise unter alleiniger Berücksichtigung aller Stanzbiopsien mit vorhandenem histologischem Korrelat eine Rate von 3,8 Prozent (2/53). Soweit bekannt konnte ein solch niedriger Anteil in keiner weiteren publizierten Untersuchung mit gleichem oder ähnlichem Versuchsaufbau nachgewiesen werden. In der Literatur reichen die Falsch-negativ-Raten für die Stanzbiopsie axillärer Lymphknoten von vier Prozent in einer Veröffentlichung von Abe et al. bis 30 Prozent in einer 2009 von Britton et al. publizierten Studie [2; 23]. Die Mehrzahl der Studien zeigte jedoch Falsch-negativ-Raten zwischen acht und 15 Prozent [3; 34; 127; 151]. Bereits die sonographische Untersuchung der axillären Lymphknoten

ermöglichte durch eine Selektion anhand sonomorphologischer Kriterien eine gezielte Auswahl des vorliegenden Stanzkollektivs, welches folglich einen nur geringen Anteil an negativen Biopsien von 16,2 Prozent aufwies. Der sonographisch als suspekt erachtete Befund wurde in 83,8 Prozent der Fälle stanzbiopsisch bestätigt. Daneben stellt das Fehlen nicht-repräsentativer Proben, die in vergleichbaren Publikationen der Gruppe der negativen Stanzbiopsien zugerechnet wurden, eine Erklärung für die deutlich geringere Rate an falsch-negativen Proben dar [127]. Außerdem müssen, wie auch für die FNA bereits erwähnt, die Tumorgroße, das Grading, die Anzahl der betroffenen Lymphknoten und die Größe der Lymphknotenmetastasen, welche die Falsch-negativ-Rate der Stanze nachweislich beeinflussen, berücksichtigt werden [11].

Sowohl in der Analyse von Ahn et al. und Rautiainen et al. als auch in der vorliegenden Studie wurden lediglich im Ultraschall durch Erfüllung bestimmter sonomorphologischer Malignitätskriterien als suspekt imponierende Lymphknoten stanzbiopsisch punktiert. Dahingegen erfolgte in der Studie von Britton et al. die präoperative histologische Untersuchung axillären Lymphknotengewebes bereits bei Vorliegen eines longitudinalen Lymphknotendurchmessers von mehr als fünf Millimetern unabhängig weiterer morphologischer Charakteristika. Aufgrund der damit deutlich unspezifischeren Auswahl des Stanzbiopsiekollektivs wies mit 60 Prozent ein nennenswert größerer Anteil an Stanzbiopsien einen negativen Befund auf als in der aktuellen Studie oder in der vergleichbaren Studie von Rautiainen et al. mit einem 31,8-prozentigem Anteil [3; 23; 127]. Zudem ergibt sich aus dem in 2009 von Britton et al. beschriebenen Vorgehen eine höhere Wahrscheinlichkeit für mittels Punktion undetektierete Mikrometastasen. So verzeichnete Britton et al. neben Makrometastasen in den Biopsien von fünf Patientinnen in sieben Fällen aller falsch-negativen Proben das Vorliegen von Mikrometastasen, deren präoperative Diagnostikmöglichkeit mittels minimalinvasiver Verfahren bekanntlich deutlich eingeschränkt ist. Darüber hinaus entsprach bei zehn Patienten der präoperativ punktierte Lymphknoten nicht dem später entnommenen und histopathologisch untersuchten Sentinel-Lymphknoten und lieferte damit eine Erklärung für 45 Prozent der falsch-negativen Biopsien [23; 151]. In der aktuellen Untersuchung wiesen die beiden Patientinnen mit falsch-negativem Stanzbiopsieresultat Makrometastasen auf. In einem Fall handelte es sich um ein Mammakarzinomrezidiv. Bei Zustand

nach Axilladisektion erfolgte zur besseren Identifizierung des punktierten Lymphknotens eine Drahtmarkierung, die ein falsch-negatives Ergebnis – bedingt durch die Entnahme eines nicht entsprechenden Lymphknotens – ausschließt. Es ist davon auszugehen, dass in dem vorliegenden Fall die Metastase innerhalb des Lymphknotens nur eine deutlich begrenzte Größe aufwies und möglicherweise durch offensiveres Vorgehen bei der Probenentnahme hätte detektiert werden können. In dem zweiten falsch-negativen Fall handelte es sich um einen tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten und einen nicht komplett tumordurchsetzten, lediglich eine Randsinuskarzinose aufweisenden Lymphknoten. In allen übrigen fünf entnommenen Lymphknoten konnte keine Tumorausssaat nachgewiesen werden. In der Studie von Britton et al. gelang die präoperative Punktion des tatsächlichen Sentinel-Lymphknotens in nur 64 Prozent der Fälle und könnte im vorliegenden Fall Ursache für die Diskrepanz zwischen stanziotischem Ergebnis und operativem histopathologischen Resultat sein [23].

Die Falsch-positiv-Rate

Vor allem Patienten, die eine positive Stanzbiopsie aufweisen, profitieren laut derzeitiger Literatur von dem präoperativen Verfahren. Die in vielen Studien nachgewiesene hohe Verlässlichkeit eines positiven Resultats erlaubt einen Verzicht auf ein folglich überflüssiges Sentinel-Lymphknotenverfahren und indiziert ein direktes Disseziieren der Axilla. Es erleichtert somit wesentlich die präoperative Therapieplanung [74].

Grundlage für die Möglichkeit dieses Vorgehens ist die geringe Falsch-positiv-Rate für axilläre stanziotische Lymphknotenbiopsien in der Mammakarzinomdiagnostik. In den meisten Studien sind keine falsch-positiven Ergebnisse nachweisbar [2; 3; 23; 34; 125; 127; 151]. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass das Studienkollektiv mit der Exklusion von neoadjuvant Chemotherapierten im Falle der von Ahn et al. durchgeführten Untersuchung von der vorliegenden Studie differiert [3]. Topal et al. erläutern in ihrer Studie die mögliche Detektion okkulten Lymphknotenmetastasen in bis zu 30 Prozent der Fälle durch weitere Verringerung der Schnittdicke der histopathologisch zu untersuchenden Lymphknoten nach primär im Routineverfahren als tumorfrei erscheinendem Präparat [75; 107]. Sie selbst werteten jedoch die falsch-positiven Ergebnisse nach neoadjuvanter

Chemotherapie als richtig-positive Resultate und erreichten somit ebenfalls eine Spezifität von 100 Prozent [151]. Bei entsprechendem Vorgehen in der aktuellen Studie resultierten unter Ausschluss der durch eine neoadjuvante Chemotherapie begründeten falsch-positiven Biopsien – entgegen der derzeitigen Studienlage – letztendlich zwei falsch-positive Fälle. Bei einer Patientin handelte es sich um den in den Kapiteln 4.4.4.2 und 4.4.5 beschriebenen stanzbioptischen Nachweis einer Lymphknotenmetastase eines IDC ohne nachweisbares Korrelat in der histopathologischen Untersuchung des Axilladissektats mit lediglich sechs tumorfreien Lymphknoten. Jedoch konnte nach sechs Monaten feinnadelaspirationszytologisch erneut ein Tumorzellbefall eines auffälligen axillären Herdbefundes nachgewiesen werden, der diesmal histopathologisch bestätigt wurde. Es ist daher am ehesten davon auszugehen, dass es sich hierbei um den primär stanzbioptisch detektierten Lymphknoten handelte, der in der chirurgischen Intervention primär nicht entnommen wurde. Infolgedessen kann bei dieser Patientin von einem richtig-positiven Ergebnis ausgegangen werden.

Im zweiten Fall entsprach, wie bereits in Kapitel 5.2 erwähnt, das zytologische Resultat dem stanzbioptischen Ergebnis eines Tumorerfiltrats mit jedoch fehlendem Nachweis von Lymphknotengewebe. Das chirurgische Präparat bestand dahingegen aus tumorfreiem Fettgewebe. Auch hier lag die Vermutung nahe, dass es sich präoperativ tatsächlich um nachgewiesenes und zytologisch bestätigtes Tumorerfiltrat handelte. Dieses entsprach jedoch am ehesten nicht dem chirurgisch entnommenen Axilladissektat und führte folglich zu einem falsch-positivem Ergebnis beider präoperativen Diagnostikmethoden. Aufgrund des geschilderten Sachverhalts ist daher nicht von einem Interpretationsfehler des Pathologen auszugehen.

Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV

Die Sensitivität, Spezifität, der PPV und NPV lagen für die Stanzbiopsie axillärer Lymphknoten bei Mammakarzinompatienten in der aktuellen Studie bei 94,4 Prozent, 29,4 Prozent, 72,2 Prozent und 73 Prozent. Die Berechnung dieser Studienparameter ergab unter Ausschluss der neoadjuvant chemotherapiebedingten falsch-positiven Resultate eine Verbesserung der Spezifität auf 83,3 Prozent und einen Anstieg des PPV und NPV auf 96,6 Prozent beziehungsweise 74,9 Prozent. Auffallend im Vergleich zur aktuellen Studienlage ist

vor allem die hohe Sensitivität, die für präoperative axilläre Nadelbiopsien laut der Metaanalyse von Houssami et al. durchschnittlich bei 79,6 Prozent und damit deutlich unter dem aktuell erzielten Wert liegt. An dieser Stelle sollte zur Kenntnis genommen werden, dass sich der in 2014 veröffentlichte Wert aus den Ergebnissen sowohl Stanzbiopsischer Studien als auch vermehrt feinnadelaspirationszytologischen Untersuchungen zusammensetzte [73].

Die Zahl der durchgeführten Studien mit Stanzbiopsischer Untersuchung axillärer Lymphknoten ist im Vergleich zu FNA-orientierten Untersuchungen deutlich limitierter und umfasst nur kleine Studienkollektive. Wie auch bei der Analyse des FNA-Kollektivs erlaubt die ausgeprägte Heterogenität im Studiendesign der unterschiedlichen Publikationen lediglich einen eingeschränkten Vergleich. Die Angaben bezüglich der Sensitivität dieser präoperativen Diagnostikmethode variieren zwischen 42 und 96,5 Prozent [34; 146]. So wird die Höhe der Sensitivität beispielsweise maßgeblich von der Inzidenz der Lymphknotenmetastasen im analysierten Kollektiv beeinflusst [11; 24]. Unter Einschluss aller im Ultraschall detektierbaren Lymphknoten und folglich geringerer Inzidenz für Lymphknotenmetastasen gelingt die Verdeutlichung dieses Zusammenhangs durch den Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit denen von Britton et al. publizierten Resultaten mit einer Sensitivität von 53 Prozent für die Stanzbiopsie [24]. Die Inzidenz für Lymphknotenmetastasen in dem von Topal et al. untersuchten Kollektiv entsprach mit 85 Prozent nahezu der der vorliegenden Studie. Auch die Sensitivität von 91 Prozent in dieser Untersuchung entsprach nahezu dem aktuell erzielten Wert. Die genannte Untersuchung schloss 39 ultraschallgesteuerte Stanzbiopsien der Axilla ein. Dabei wurden sonomorphologisch suspekt imponierende axilläre Lymphknoten unter Lokalanästhesie mit einer 16-Gauge-Nadel biopsiert und das Resultat mit dem histologischen Befund der gesamten Axilla nach Dissektion verglichen. Im Vergleich zu dem Vorgehen in der aktuellen Studie wurden keine alleinigen Ergebnisse von Sentinellymphknoten für die Ergebniskorrelation herangezogen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine irrtümliche Korrelation und folglich eine fehlerhafte Interpretation des Biopsieresultats geringer ausfiel. Die Begründung hierfür liegt in der mangelnden Ergebniskorrelation zwischen entfernten Sentinel-Lymphknoten und der möglichen präoperativen Biopsie eines Nicht-Sentinel-Lymphknotens. Die Studie

berücksichtigte zudem Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie, die innerhalb des Kollektivs einen Anteil von 76,9 Prozent (30/39) ausmachten [151].

Auffallend ist die von vergleichbaren Studien deutlich abweichende, aktuelle Spezifität von 83,3 Prozent, die auf die bereits erläuterte falsch-positive Biopsie zurückzuführen ist. Obwohl es sich letztendlich lediglich um eine Patientin mit einer falsch-positiven Stanzbiopsie handelte, hat diese aufgrund des geringen Anteils an negativen Proben eine verhältnismäßig große Auswirkung auf die erzielte Spezifität. Aufgrund des Fehlens von Lymphknotengewebe in der besagten Biopsie besteht die Überlegung, ob diese, wie auch die dem Ergebnis entsprechende FNA, genau genommen als nicht-repräsentativ zu bewerten gewesen wäre. Soweit zum jetzigen Zeitpunkt bekannt, wick lediglich das Studienresultat von Nathanson et al. mit einer Spezifität der ultraschallgesteuerten axillären Stanzbiopsie von 94,4 Prozent ebenfalls von dem in der Literatur beschriebenen Fehlen falsch-positiver Resultate ab. Auf die Umstände und Gegebenheiten, die diese Abweichung begründen könnten, wird in der genannten Publikation nicht weiter eingegangen [110]. Andere derzeit bekannte Untersuchungen veröffentlichten, unter Ausschluss der präoperativ systemtherapeutisch bedingten falsch-positiven Resultate, Spezifitäten von 100 Prozent [3; 24; 34; 125; 127; 151].

Insgesamt lag die Genauigkeit des Verfahrens vor Ausschluss der präoperativ systemisch behandelten Patienten bei 73,6 Prozent (39/53) und stieg bei Exklusion der chemotherapiebedingt falsch-positiven Biopsien auf 92,9 Prozent (39/42). Damit ist sie vergleichbar mit dem von Topal et al. ermitteltem Wert [151].

5.4 Vertrauensbereiche für die Differenz der Sensitivitäten und Spezifitäten beider Verfahren

Der Umfang der Daten zur Ermittlung der Sensitivität beider Testverfahren erlaubte eine Approximation der Binomialverteilung durch eine Normalverteilung. So war die Angabe der Vertrauensbereiche für die Differenz der Anteile an merkmalsstragenden Einheiten möglich. Die Tabelle 28 spiegelt diese Bereiche für das Verfahren der Feinnadelaspiration und der Stanzbiopsie auf den unterschiedlichen Signifikanzniveaus wider. Es zeigte sich, dass bei einem Signifikanzniveau von fünf und einem Prozent beide Verfahren nicht als identisch angesehen werden können.

Die Differenz ist in diesem Fall damit nicht zufällig von Null verschieden. Bei einem Signifikanzniveau von 0,1 Prozent traf dies nicht zu. Wenn von einem signifikanten Unterschied der Sensitivität beider Verfahren ausgegangen wird, liegt das Risiko für eine Fehlentscheidung folglich unter 0,1 Prozent.

Bezüglich der Spezifität ließen die vorliegenden Daten aufgrund ihres Umfangs keine Aussage über einen signifikanten Unterschied der beiden präoperativen Verfahren zu.

5.5 Limitationen der Studie

Das aktuelle Studiendesign geht mit einigen Limitationen einher. Der retrospektive Charakter der Studie erlaubte keine Einflussnahme auf die Auswahl der erhobenen Merkmale, die Untersuchungs- oder Dokumentationstechnik. Dadurch war beispielsweise keine Aussage über die jeweilige Anzahl an Punktionsen möglich. Zudem konnte aufgrund des Studiencharakters das Auftreten von unvollständigen Angaben nicht verhindert werden und schränkte folglich die Zahl der Proben, die mit einem entsprechenden histologischen Präparatbefund korreliert werden konnten, deutlich ein. Daraus ergab sich letztendlich ein nur begrenztes Studienkollektiv. Eine dadurch verursachte Verzerrung der Studienergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen und anschließender Stanzbiopsien oder FNA durch verschiedene Ärzte des Brustzentrums mit jeweils unterschiedlichem Erfahrungsniveau und heterogener Interpretation des sonomorphologischen Befundes birgt ebenfalls das Potential einer Bias-Triggerung. Eine mögliche Steigerung der Lymphknotenmetastaseninzidenz in dem untersuchten Kollektiv könnte durch den Einschluss neoadjuvant chemotherapierter Mammakarzinompatienten begründet sein. Dies könnte somit im Vergleich zu Studien, die dieses Kollektiv nicht berücksichtigen, zu einer Erhöhung der Sensitivität geführt haben. Eingeschlossen wurden zudem Patienten mit Rezidivkrankungen und gegebenenfalls voroperierter Axilla und damit erschwerten Bedingungen für die präoperative Evaluation des Nodalstatus. Durch die genannten Studiengegebenheiten werden jedoch vielmehr die wahren Diagnostikbedingungen außerhalb von Studienkonstrukten wiedergespiegelt und berücksichtigen somit die Problematik, der sich ein behandelnder Arzt in der Diagnostik des Mammakarzinoms stellen muss. Die

aktuelle Analyse beschränkt sich auf Patienten, die eine Stanzbiopsie oder FNA der axillären Lymphknoten in besagtem Zeitraum erhielten, und schließt nicht alle Patienten mit einem Mammakarzinom und einem sonographischen Befund der Axilla ein. Somit war eine Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der kombinierten Verfahren von Ultraschall plus minimalinvasives präoperatives Verfahren nicht möglich, welche ebenfalls von hoher klinischer Relevanz wären.

Auch ist, wie bereits in Kapitel 5.4 erwähnt, eine Aussage bezüglich eines signifikanten Unterschieds zwischen beiden Testverfahren anhand der vorliegenden Datenmenge nur eingeschränkt möglich. Die Daten zeigen einen signifikanten Unterschied der beiden Verfahren bezüglich ihrer Sensitivität auf einem Signifikanzniveau von fünf Prozent und einem Prozent. Für eine höhere Trennschärfe, und um das Risiko für eine Fehlentscheidung geringer als 0,1 Prozent halten zu können, ist jedoch eine größere Studienpopulation notwendig. Bezüglich des Vergleichs der Sensitivität auf dem besagten Niveau wäre ein Studienkollektiv von mindestens 53 Patienten pro Verfahren notwendig, wenn man von den jeweils ermittelten Schätzwerten beider Testverfahren ausginge. Weitaus größere Kollektive wären notwendig, um eine Aussage bezüglich eines signifikanten Unterschieds zwischen beiden Spezifitäten treffen zu können. Hier wäre ein Stichprobenumfang von insgesamt 568 Patienten in beiden Gruppen erforderlich.

5.6 Aussicht

Mit den in der aktuellen Studie erzielten Werten der Sensitivität und Spezifität für die Feinnadelaspiration und der Stanzbiopsie axillärer Lymphknoten können diese Diagnostikverfahren die Planung und Initiierung der individuellen operativen sowie gegebenenfalls neoadjuvanten und adjuvanten Therapie bedeutend unterstützen und die Rate notwendiger Operationen senken. Somit wäre es möglich, sowohl den Leidensdruck der Patienten als auch therapiebedingte Kosten zu verringern. Gegenüber der alleinigen sonomorphologischen Beurteilung axillärer Lymphknoten bietet die Kombination mit einem präoperativen minimalinvasiven Verfahren einen deutlich höheren, positiv prädiktiven Wert [92]. Aufgrund der heterogenen Studienlage wird jedoch weiterhin eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach einem negativen Punktionsresultat empfohlen [118; 125]. Vor allem Techniken, die zu einer verbesserten präoperativen Detektion des Sentinel-Lymphknotens führen würden,

könnten vor allem die Zahl der falsch-negativen aber auch die Häufigkeit für falsch-positive Biopsien beziehungsweise Zytologien senken. Die Punktion eines suspekten axillären Lymphknotens sollte zeitgleich mit der Entnahme von Tumorbiopsien der Brust erfolgen, um ein reaktives entzündliches Geschehen mit der Gefahr eines falsch-positiven Lymphknotenbefundes zu vermeiden. Ein weiterer möglicher Ansatz wäre die Verfeinerung der Ultraschalltechnik für die präoperative Detektion des Wächterlymphknotens. Die Verwendung von sogenannten „Microbubbles“ ermöglichte in einer Studie von Sever et al. eine präoperative Identifizierung des Sentinel-Lymphknotens in 89 Prozent der Fälle [136]. Für eine weitere Reduktion falsch-negativer Biopsien ist jedoch zusätzlich, vor allem für die Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen, eine Verbesserung der Punktionstechnik erforderlich [3]. Neben der Punktion möglichst zahlreicher Lymphknotenregionen für eine Erhöhung der Treffgenauigkeit wäre im Fall der zytologischen Probengewinnung eine sofortige grobe Evaluation des Materials durch den Untersucher oder Pathologen sinnvoll, um bei nicht-repräsentativem Material die Punktion wiederholen und die Zahl nicht aussagekräftiger Proben deutlich reduzieren zu können. Auch die Verwendung immunhistochemischer Färbungen des präoperativ gewonnenen Materials zeigt eine Möglichkeit für die Steigerung der Sensitivität [11; 124].

Spätestens seit der Veröffentlichung der American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) von 2010 gestaltet sich die zukünftige Rolle der präoperativen minimalinvasiven axillären Diagnostik innerhalb bestimmter Patientengruppen jedoch unklar und macht ein Umdenken erforderlich [60]. Innerhalb des Studienkollektivs mit insgesamt 891 Patienten, die ein T1- oder T2-Stadium eines invasiven Mammakarzinoms aufwiesen und einen metastatischen Befall von ein oder zwei axillären Lymphknoten zeigten, erfolgte eine Randomisierung in zwei Behandlungsgruppen. Während alle Patienten brusterhaltend und anschließend radiotherapeutisch unter Verwendung tangentialer Strahlenfelder behandelt wurden, differierte das Vorgehen bezüglich des Axillamanagements in beiden Gruppen. In einem Teilkollektiv folgte auf die Entnahme des Sentinel-Lymphknotens bei Tumorbefall die vollständige Dissektion der Level I und II, während im verbliebenen Kollektiv auf eine weitere operative Maßnahme verzichtet wurde. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 6,3 Jahren konnte weder ein signifikanter

Unterschied bezüglich der lokoregionären Rezidivrate noch ein Überlebensvorteil in einer der beiden Gruppen festgestellt werden. Vielmehr liefert die Untersuchung Hinweise dafür, dass residuale axilläre Lymphknotenmetastasen nicht obligat klinisch apparent werden und somit in frühen Stadien ein vollständiger Verzicht auf weitere axilläre Maßnahmen gerechtfertigt sein kann [60; 61]. Die Erkenntnisse der ACOSOG-Studie wurden bereits – nicht ganz unumstritten – in den Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms umgesetzt und formulieren die Option des Verzichts auf eine ALND bei positivem Sentinel-Lymphknoten in einem ausgesuchten Kollektiv [86; 127]. Die potentiellen Nebenwirkungen der ALND kann somit einem definiertem Kollektiv erspart bleiben [146]. Der Bedarf an der präoperativen minimalinvasiven Evaluation des Sentinel-Lymphknotens, die bei einem positiven Ergebnis eine direkte Dissektion ermöglicht, wäre bei dem beschriebenen Vorgehen aufgrund des Verzichts auf die ALND gering. Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass es sich in der Studie der ACOSOG um ein bezüglich der Tumorcharakteristika sehr begrenztes Kollektiv handelt. Alle Studienteilnehmer wiesen eine nur geringe Tumorlast und sehr begrenzte Lymphknotenmetastasen auf. Daneben handelte es sich beim axillären Tumorbefall in 41 Prozent der Fälle lediglich um Mikrometastasen, deren Auftreten laut der Publikation von Hansen et al. bezüglich des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens vergleichbar mit dem Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen sind [70]. Inwieweit die postoperative Tangentialfeldbestrahlung, die nachweislich die Bestrahlung eines Teils der Axilla einschließt, das Ergebnis der Studie beeinflusst hat, ist unklar [86]. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Mastektomie, neoadjuvanter Chemotherapie sowie Untersuchte mit bilateralem oder multizentrischem Karzinom. Die Evaluation des axillären Status mittels FNA oder Stanzbiopsie ist daher sowohl für diese Gruppe an Erkrankten als auch bei einer erhöhten primären Tumorlast weiterhin sinnvoll. Eine weitere Präzision der Technik und damit eine mögliche präoperative Detektion eines klinisch relevanten Lymphknotenbefalls, der einen Verzicht auf eine ALND nicht erlaubt, könnte auch zukünftig bei kleinen Primärtumoren und studienentsprechenden Merkmalen eine erhöhte Zeit- und Kosteneffektivität ermöglichen.

Auch durch die 4.823 Patienten umfassende prospektive AMAROS-Studie der European Organization for Research and Treatment of Cancer verliert das

Verfahren der ALND bei positiven Sentinel-Lymphknoten an Bedeutung. Darin konnte nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 6,1 Jahren kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben und der Rezidivrate zwischen der Gruppe an Patienten, die lediglich eine Radiotherapie der Axilla nach positivem Sentinel-Lymphknoten erhielten, und dem Kollektiv mit ALND nach tumorbefallenem Wächterlymphknoten festgestellt werden. Signifikant geringer fiel jedoch die Morbiditätsrate des lediglich bestrahlten Kollektivs aus [41]. Die Nutzung der hohen Spezifität der axillären Stanzbiopsie und FNA könnte bei Bestätigung dieser Resultate sogar soweit führen, dass im Falle eines positiven Resultats und folglich anschließender axillärer Strahlentherapie vollständig auf ein operatives Verfahren innerhalb eines spezifischen Kollektivs verzichtet werden könnte.

Die Studie von Gentilini geht sogar so weit, die gesamte Sentinel-Lymphknotentechnik in Frage zu stellen. Die Untersuchung, die eine Rekrutierung bis 2017 vorsieht und insgesamt 1.560 Patienten mit einem frühen Mammakarzinomstadium einschließen soll, beschäftigt sich mit der Thematik, inwieweit auf die Entnahme des Sentinel-Lymphknotens in einem bestimmten Kollektiv von Patienten verzichtet werden kann, ohne das Outcome negativ zu beeinflussen. Bei dieser Fragestellung rückt die Rolle der präoperativen Diagnostikverfahren zur Evaluation des Nodalstatus erneut in den Vordergrund und stärkt die Rolle der Diagnostikverfahren, um Patienten mit einer klinisch relevanten axillären Tumorausssaat detektieren und die entsprechende Therapie einleiten zu können [56]. Die bereits erwähnte weitere Präzision der sonomorphologischen Detektion der Wächterlymphknoten könnte durch weitere Verbesserung der Punktionstechnik eine bioptische Differenzierung zwischen einem minimalen Befall und einem klinisch relevanten und operationsbedürftigen Metastasenbefund ermöglichen. Somit wäre denkbar, die befundabhängige Entscheidung für einen vollständigen Verzicht einer axillären operativen Maßnahme oder für die Durchführung einer ALND maßgeblich zu beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdsaleh S, Azavedo E, Lindgren PG (2004) **Ultrasound-guided large needle core biopsy of the axilla.** *Acta Radiol* 45: 193-196
2. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM (2009) **Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients.** *Radiology* 250: 41-49
3. Ahn HS, Kim SM, Jang M, La Yun B, Kim SW, Kang E, Park SY, Moon WK, Choi HY (2013) **Comparison of sonography with sonographically guided fine-needle aspiration biopsy and core-needle biopsy for initial axillary staging of breast cancer.** *J Ultrasound Med* 32: 2177-2184
4. Akerman M (1997) **The cytology of soft tissue tumours.** *Acta Orthop Scand Suppl* 273: 54-59
5. Akerman M (1998) **Fine-Needle Aspiration Cytology of Soft Tissue Sarcoma: Benefits and Limitations.** *Sarcoma* 2: 155-161
6. Albert U-S (2008). **Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 1.Aktualisierung, 2. Auflage.** Aufl., W. Zuckschwerdt Verlag, Germering bei München
7. Altman DG, Bland JM (1994) **Diagnostic tests 2: Predictive values.** *BMJ* 309: 102
8. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J (2006) **Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review.** *AJR Am J Roentgenol* 186: 1342-1348
9. Ansari NA, Derias NW (1997) **Fine needle aspiration cytology.** *J Clin Pathol* 50: 541-543
10. Autier P (2013) **Screening for breast cancer: worries about its effectiveness.** *Rev Prat* 63: 1369-1377
11. Balu-Maestro C, Ianessi A, Chapellier C, Marcotte C, Stolar S (2013) **Ultrasound-guided lymph node sampling in the initial management of breast cancer.** *Diagn Interv Imaging* 94: 389-394
12. Baruah BP, Goyal A, Young P, Douglas-Jones AG, Mansel RE (2010) **Axillary node staging by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in patients with breast cancer.** *Br J Surg* 97: 680-683

13. Baxter N (2001) **Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer?** *CMAJ* 164: 1837-1846
14. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL, Jr., Hunt KK (2008) **Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study.** *AJR Am J Roentgenol* 191: 646-652
15. Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, Fornage BD, Harker L, Ross MI, Ames FC, Krishnamurthy S, Edeiken-Monroe BS, Meric F, Feig BW, Akins J, Singletary SE, Mirza NQ, Hunt KK (2003) **Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer.** *Ann Surg Oncol* 10: 1025-1030
16. Berg JW (1955) **The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma.** *Cancer* 8: 776-778
17. Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B (2003) **Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions.** *Diagnostic Cytopathology* 29: 344-348
18. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ (2005) **Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer.** *N Engl J Med* 353: 1784-1792
19. Berveiller P, Mir O, Veyrie N, Barranger E (2010) **The sentinel-node concept: a dramatic improvement in breast-cancer surgery.** *The Lancet Oncology* 11: 906
20. Bleyer A, Welch HG (2012) **Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence.** *N Engl J Med* 367: 1998-2005
21. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD (2005) **Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer.** *Lancet Oncol* 6: 798-808
22. Britton PD (1999) **Fine needle aspiration or core biopsy.** *The Breast* 8: 1-4
23. Britton PD, Provenzano E, Barter S, Gaskarth M, Goud A, Moyle P, Sinnatamby R, Wallis M, Benson JR, Forouhi P, Wishart GC (2009)

- Ultrasound guided percutaneous axillary lymph node core biopsy: how often is the sentinel lymph node being biopsied?** *Breast 18*: 13-16
24. Britton PD, Goud A, Godward S, Barter S, Freeman A, Gaskarth M, Rajan P, Sinnatamby R, Slattery J, Provenzano E, O'Donovan M, Pinder S, Benson JR, Forouhi P, Wishart GC (2009) **Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer.** *European Radiology 19*: 561-569
25. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retzl G, Dünser M (2002) **Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen.** *Der Radiologe 42*: 25-32
26. Cabanas RM (1977) **An approach for the treatment of penile carcinoma.** *Cancer 39*: 456-466
27. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, Asselain B (1992) **Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie.** *Lancet 339*: 1245-1248
28. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) **Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.** *Cancer 63*: 181-187
29. Choi YJ, Ko EY, Han BK, Shin JH, Kang SS, Hahn SY (2009) **High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer.** *Breast 18*: 119-122
30. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, Turco P, Houssami N (2007) **Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging.** *Breast Cancer Res Treat 103*: 85-91
31. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Luini A, Veronesi P, Intra M, Montagna E, Canello G, Cardillo A, Mazza M, Perri G, Iorfida M, Pruneri G, Goldhirsch A, Viale G (2012) **Outcome of special types of luminal breast cancer.** *Ann Oncol 23*: 1428-1436
32. Crowe JP, Jr., Gordon NH, Hubay CA, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, McGuire WL, Shuck JM (1991) **Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast.** *Surg Gynecol Obstet 173*: 273-278

33. D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ (2012) **Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a history and current clinical recommendations.** *Surg Oncol* 21: 196-200
34. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson AR, Burrell HC, James JJ, Pinder SE, Ellis IO, Lee AH, Macmillan RD (2003) **Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer.** *Br J Cancer* 89: 1310-1313
35. Davis JT, Brill YM, Simmons S, Sachleben BC, Cibull ML, McGrath P, Wright H, Romond E, Hester M, Moore A, Samayoa LM (2006) **Ultrasound-guided fine-needle aspiration of clinically negative lymph nodes versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis.** *Ann Surg Oncol* 13: 1545-1552
36. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M (2007) **Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients.** *Br J Cancer* 96: 1504-1513
37. Dershaw DD, Selland DG, Tan LK, Morris EA, Abramson AF, Liberman L (1996) **Spiculated axillary adenopathy.** *Radiology* 201: 439-442
38. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdes Olmos R, Schultze Kool LJ (2003) **Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer.** *Eur J Cancer* 39: 1068-1073
39. Diaz LK, Wiley EL, Venta LA (1999) **Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast?** *AJR Am J Roentgenol* 173: 1303-1313
40. Diepstraten SC, Sever AR, Buckens CF, Veldhuis WB, van Dalen T, van den Bosch MA, Mali WP, Verkooijen HM (2014) **Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Ann Surg Oncol* 21: 51-59
41. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijn JHG, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HCJ, Nieuwenhuijzen GAP, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ,

- Merkus JWS, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DAX, Coens C, Messina CGM, Bogaerts J, Rutgers EJT (2014) **Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial**. *The Lancet Oncology* 15: 1303-1310
42. Ellis IOea, Non operative diagnosis subgroup of the National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology, (2001). **Guidelines For Non-Operative Diagnostic Procedures And Reporting In Breast Cancer Screening**, NHS Breast Screening Programme Publications, Sheffield
43. Elston CW, Ellis IO (1991) **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* 19: 403-410
44. Engzell U, Jakobsson PA, Sigurdson A, Zajicek J (1971) **Aspiration biopsy of metastatic carcinoma in lymph nodes of the neck. A review of 1101 consecutive cases**. *Acta Otolaryngol* 72: 138-147
45. Evans A, Pinder S, Wilson R, Sibbering M, Poller D, Elston C, Ellis I (1994) **Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings**. *AJR Am J Roentgenol* 162: 1307-1311
46. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015) **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012**. *Int J Cancer* 136: E359-386
47. Feu J, Tresserra F, Fabregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, Fernandez-Cid A, Alegret X (1997) **Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection**. *Radiology* 205: 831-835
48. Fiebach-Dorr K, Otto H, Heywang-Köbrunner SH, Hoberg B, Hurtienne B, Junkermann H, Schlake W (2013). **Mammadiagnostik für MTRA und Ärzte**, Springer Berlin Heidelberg
49. Fischer U, Baum F (2014). **Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms**, Thieme
50. Fornage BD (1999) **Sonographically guided needle biopsy of nonpalpable breast lesions**. *Journal of Clinical Ultrasound* 27: 385-398

51. Franzen S, Zajicek J (1968) **Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies.** Acta Radiol Ther Phys Biol 7: 241-262
52. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, Anderson PR, Nicolaou N (2002) **Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation.** J Clin Oncol 20: 4015-4021
53. Fung AD, Collins JA, Campassi C, Ioffe OB, Staats PN (2014) **Performance characteristics of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes for metastatic breast cancer employing rapid on-site evaluation of adequacy: analysis of 136 cases and review of the literature.** Cancer Cytopathol 122: 282-291
54. Ganott MA, Zuley ML, Abrams GS, Lu AH, Kelly AE, Sumkin JH, Chivukula M, Carter G, Austin RM, Bandos AI (2014) **Ultrasound Guided Core Biopsy versus Fine Needle Aspiration for Evaluation of Axillary Lymphadenopathy in Patients with Breast Cancer.** ISRN Oncol 2014: 703160
55. Gartlehner G, Chapman, A., Strobelberger, M., Kerschner, B., Thaler, K., Griebler, U., and Glechner, A., (2011). **Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladisektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit**, Hrsg. Epidemiologie, D. f. E. M. u. K., Krems
56. Gentilini O, Veronesi U (2012) **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 21: 678-681
57. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H (1983) **Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation.** Int J Cancer 31: 13-20
58. Gilchrist RK (1940) **Fundamental factors governing lymphatic spread of carcinoma.** Annals of Surgery 111: 630-639

59. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL (1994) **Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer**. *Annals of Surgery* 220: 391-401
60. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, 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**. *Ann Surg* 252: 426-432; discussion 432-423
61. 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: 569-575
62. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ (2005) **Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005**. *Ann Oncol* 16: 1569-1583
63. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ (2007) **Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007**. *Ann Oncol* 18: 1133-1144
64. Gotzsche PC, Jorgensen KJ (2013) **Screening for breast cancer with mammography**. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD001877
65. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH (1960) **Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid**. *Cancer* 13: 77-78
66. Greig ED, Gray AC (1904) **Note on the Lymphatic Glands in Sleeping Sickness**. *Br Med J* 1: 1252
67. Gruber I, Hahn M, Fehm T, Hann von Weyhern C, Stabler A, Winckelmann A, Wallwiener D, Kuhn T (2012) **Relevance and methods of interventional breast sonography in preoperative axillary lymph node staging**. *Ultraschall Med* 33: 337-343
68. Guthrie C (1921). **Gland puncture as a diagnostic measure**. The Johns Hopkins Hospital Bulletin, The Johns Hopkins Press, Baltimore
69. Hackshaw AK, Paul EA (2003) **Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis**. *Br J Cancer* 88: 1047-1053

70. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, Giuliano AE (2009) **Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer.** *J Clin Oncol* 27: 4679-4684
71. Himsl I, Bauerfeind I, Lenhard M, Kahlert S, Sittek H, Linke R, Mayr D, Untch M (2005) **Positive Sentinel-Node-Biopsie bei einem Rezidiv eines duktales Carcinoma in situ mit begleitender invasiver Tumorkomponente (Mikroinvasion).** *Geburtshilfe Frauenheilkd* 65: 625-628
72. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, Khaled H, Liu MC, Martin M, Namer M, O'Shaughnessy JA, Shen ZZ, Albain KS (2005) **The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival.** *Clin Breast Cancer* 6: 391-401
73. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, 3rd, Macaskill P (2011) **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* 254: 243-251
74. Houssami N, Diepstraten SC, Cody HS, 3rd, Turner RM, Sever AR (2014) **Clinical utility of ultrasound-needle biopsy for preoperative staging of the axilla in invasive breast cancer.** *Anticancer Res* 34: 1087-1097
75. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA, Housset M, Forget G, Thill L, Soubrane C, et al. (1990) **Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer.** *Cancer* 66: 119-129
76. Johnson S, Brown S, Porter G, Steel J, Paisley K, Watkins R, Holgate C (2011) **Staging primary breast cancer. Are there tumour pathological features that correlate with a false-negative axillary ultrasound?** *Clin Radiol* 66: 497-499
77. JWC Wai JC, TS To, KH Lai, HHC Tsang, CW Siu, SCH Chan (2012) **Role of Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration of Axillary Lymph Nodes in Preoperative Staging of Breast Cancer: Correlation with Final Pathological Results and Staging.** *Hong Kong Journal of Radiology* 15: 22-27

78. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A (2013) **Krebs in Deutschland 2009/2010**. 9: 150
79. Kocjan G, Rode J, Lees WR (1989) **Percutaneous fine needle aspiration cytology of the pancreas: advantages and pitfalls**. *Journal of Clinical Pathology* 42: 341-347
80. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, Hagmar B, Herbert A, Kapila K, Kardum-Skelin I, Kloboves-Prevodnik V, Krishnamurthy S, Koutselini H, Majak B, Olszewski W, Onal B, Pohar-Marinsek Z, Shabalova I, Smith J, Tani E, Vielh P, Wiener H, Schenck U, Schmitt F (2008) **The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice**. *Cytopathology* 19: 271-278
81. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B (2008) **Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer--correlation with primary tumor size**. *Radiology* 246: 81-89
82. Kusters JP, Gotzsche PC (2003) **Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer**. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003373
83. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P, Whitworth P, Foster R, Dowlatshahi K (1998) **The Sentinel Node in Breast Cancer — A Multicenter Validation Study**. *New England Journal of Medicine* 339: 941-946
84. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT (1993) **Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe**. *Surg Oncol* 2: 335-339; discussion 340
85. Kraywinkel K BJ, Laudi A, Wolf U (2012). **Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland**. GBE kompakt 3.Aufl., Robert Koch-Institut, Berlin
86. Kreienberg R. AU-S, Kopp I., (2012). **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms**, 3. Auflage. Aufl., W. Zuckschwerdt Verlag, Germering bei München
87. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK (2002) **Role of ultrasound-guided fine-needle**

- aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma.** *Cancer* 95: 982-988
88. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH (2003) **Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure.** *Eur J Cancer* 39: 170-174
89. Kühn T (2011) **10 Jahre Sentinellymphknotenbiopsie.** *best practice onkologie* 6: 22-29
90. Lee MC, Eatrdes J, Chau A, Han G, Kiluk JV, Khakpour N, Cox CE, Carter WB, Laronga C (2011) **Consequences of axillary ultrasound in patients with T2 or greater invasive breast cancers.** *Ann Surg Oncol* 18: 72-77
91. Leenders M, Richir M, Broeders M, Moormann G, Mollema R, Lopes Cardozo A, Meijer S, Schreurs H (2013) **Axillary staging by ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in breast cancer patients. Still up to date?** *Breast J* 19: 637-642
92. Leenders MW, Broeders M, Croese C, Richir MC, Go HL, Langenhorst BL, Meijer S, Schreurs WH (2012) **Ultrasound and fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer. To do or not to do?** *Breast* 21: 578-583
93. Lernevall A (2000) **Imaging of axillary lymph nodes.** *Acta Oncol* 39: 277-281
94. Liberman L (2000) **Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium.** *AJR Am J Roentgenol* 174: 1191-1199
95. Liebans F, Carly B, Cusumano P, Van Beveren M, Beier B, Fastrez M, Rozenberg S (2009) **Breast cancer seeding associated with core needle biopsies: a systematic review.** *Maturitas* 62: 113-123
96. Lieske B, Ravichandran D, Wright D (2006) **Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma.** *Br J Cancer* 95: 62-66
97. Liu S, Chia SK, Mehl E, Leung S, Rajput A, Cheang MC, Nielsen TO (2010) **Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients.** *Breast Cancer Res Treat* 119: 53-61

98. Ljung BM, Geller DA (1998) **Fine-needle aspiration techniques for biopsy of deep-seated palpable targets: a primer for radiologists.** American Journal of Roentgenology *171*: 325-328
99. Loughran CF, Keeling CR (2011) **Seeding of tumour cells following breast biopsy: a literature review.** The British Journal of Radiology *84*: 869-874
100. Mainiero MB (2010) **Regional lymph node staging in breast cancer: the increasing role of imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration.** Radiol Clin North Am *48*: 989-997
101. Mannheim E (1931) **Die Bedeutung der Tumorpunktion für die Tumordiagnose.** Zeitschrift für Krebsforschung *34*: 574-593
102. 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.** J Natl Cancer Inst *98*: 599-609
103. Martin HE, Ellis EB (1930) **Biopsy by needle puncture and aspiration.** Ann Surg *92*: 169-181
104. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Cerrito PB, Edwards MJ (2000) **Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used.** J Clin Oncol *18*: 2560-2566
105. Monaco SE, Colaizzi A, Kanbour A, Ibrahim AS, Kanbour-Shakir A (2012) **The role of axillary lymph node fine needle aspiration in breast cancer staging prior to chemotherapy with histological correlation.** Acta Cytol *56*: 139-145
106. 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.** Arch Surg *127*: 392-399
107. Mustonen P, Farin P, Kosunen O (1990) **Ultrasonographic detection of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer.** Ann Chir Gynaecol *79*: 15-18

108. Nassar A (2011) **Core needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in breast--a historical perspective and opportunities in the modern era.** *Diagn Cytopathol* 39: 380-388
109. Nath ME, Robinson TM, Tobon H, Chough DM, Sumkin JH (1995) **Automated large-core needle biopsy of surgically removed breast lesions: comparison of samples obtained with 14-, 16-, and 18-gauge needles.** *Radiology* 197: 739-742
110. Nathanson SD, Burke M, Slater R, Kapke A (2007) **Preoperative identification of the sentinel lymph node in breast cancer.** *Ann Surg Oncol* 14: 3102-3110
111. NCI-funded Breast Cancer Surveillance Consortium (HHSN261201100031C) (2009). **Cancers for 2,061,691 Screening Mammography Examinations from 2004 - 2008 - based on BCSC data through 2009.** URL: <http://breastscreening.cancer.gov/statistics/benchmarks/screening/2009/table4.html> [Stand:2015/01/21].
112. Nieder C, Gaspar LE (2014). **Decision Tools for Radiation Oncology: Prognosis, Treatment Response and Toxicity,** Springer Science & Business
113. Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distante V, Branconi F, Susini T (2007) **Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy.** *Am J Surg* 193: 16-20
114. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E (2005) **Applications and literature review of the BI-RADS classification.** *Eur Radiol* 15: 1027-1036
115. Olivier JB, Verhaeghe JL, Butarelli M, Marchal F, Houvenaeghel G (2006) **Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy.** *Ann Chir* 131: 608-615
116. Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, Schlessinger J, Lippman ME, King CR (1990) **Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer.** *J Clin Oncol* 8: 103-112
117. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM (1989) **Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary**

- lymph node metastases in breast cancer patients.** *J Ultrasound Med* 8: 115-120
118. Park SH, Kim MJ, Park BW, Moon HJ, Kwak JY, Kim EK (2011) **Impact of preoperative ultrasonography and fine-needle aspiration of axillary lymph nodes on surgical management of primary breast cancer.** *Ann Surg Oncol* 18: 738-744
119. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF, Burke BJ (1990) **Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun.** *Radiology* 176: 741-747
120. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF, Truell JE, Price JG, Kortz AB, Clark DG (1993) **US-guided automated large-core breast biopsy.** *Radiology* 187: 507-511
121. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, Coscia JL, Jr., Eklund GW, Evans WP, 3rd, Garver PR, et al. (1994) **Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study.** *Radiology* 193: 359-364
122. Perry N. BM, de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L. (2006). **European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis**, 4. Aufl., Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg
123. Pfisterer J, Ludwig M, Vollersen E (2007). **Funktionelle Anatomie der weiblichen Genitalorgane.** *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Hrsg. Diedrich, K., Schultze-Mosgau, A., Holzgreve, W., et al., Springer Berlin Heidelberg
124. Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A, Hocevar M (2005) **Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer.** *Eur Radiol* 15: 1044-1050
125. Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M (2009) **Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy.** *Ann Surg Oncol* 16: 1170-1175
126. Rattay T, Muttalib M, Khalifa E, Duncan A, Parker SJ (2012) **Clinical utility of routine pre-operative axillary ultrasound and fine needle aspiration cytology in patient selection for sentinel lymph node biopsy.** *The Breast* 21: 210-214

127. Rautiainen S, Masarwah A, Sudah M, Sutela A, Pelkonen O, Joukainen S, Sironen R, Karja V, Vanninen R (2013) **Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy.** *Radiology* 269: 54-60
128. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP (2000) **Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients.** *J Am Coll Surg* 191: 1-6; discussion 6-8
129. Robert H. Fletcher SWF, Edward H. Wagner (1996). **Clinical epidemiology : the essentials**, 3 rd ed. Aufl., Williams & Wilkins, Baltimore
130. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L (1993) **Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up.** *J Clin Oncol* 11: 2090-2100
131. Sahoo S, Sanders MA, Roland L, Pile N, Chagpar AB (2007) **A strategic approach to the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: analysis of 168 patients at a single institution.** *Am J Surg* 194: 524-526
132. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M, Bobo JK, Coleman C, Dolan M, Gaumer G, Kopans D, Kutner S, Lane DS, Lawson H, Meissner H, Moorman C, Pennypacker H, Pierce P, Sciandra E, Smith R, Coates R (2004) **Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting.** *CA Cancer J Clin* 54: 327-344
133. Schreer I (2012) **Diagnostik des Mammakarzinoms.** *Der Gynäkologe* 45: 551-562
134. Schulze T, Bembenek A, Schlag PM (2004) **Sentinel lymph node biopsy progress in surgical treatment of cancer.** *Langenbecks Arch Surg* 389: 532-550
135. Schumacher U (2010). **Mamma und Milchdrüse.** Anatomie, Springer Berlin Heidelberg
136. Sever AR, Mills P, Jones SE, Cox K, Weeks J, Fish D, Jones PA (2011) **Preoperative sentinel node identification with ultrasound using**

- microbubbles in patients with breast cancer.** *AJR Am J Roentgenol* 196: 251-256
137. Shek LL, Godolphin W (1989) **Survival with breast cancer: the importance of estrogen receptor quantity.** *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 243-250
138. Shetty MK, Carpenter WS (2004) **Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms.** *J Ultrasound Med* 23: 63-71
139. Shin HJ, Sneige N (1998) **Is a diagnosis of infiltrating versus in situ ductal carcinoma of the breast possible in fine-needle aspiration specimens?** *Cancer* 84: 186-191
140. Sickles EA (1986) **Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers.** *AJR Am J Roentgenol* 146: 661-663
141. Sickles EA, DOC, Bassett LW, et al. (2013). **ACR BI-RADS® Mammography.** *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th. Aufl., American College of Radiology, Reston, VA*
142. Singh AD, Pelayes DE, Brainard JA, Biscotti CV (2012) **History, indications, techniques and limitations.** *Monogr Clin Cytol* 21: 1-9
143. Skoog L, Pereira ST, Tani E (1999) **Fine-needle aspiration cytology and immunocytochemistry of soft-tissue tumors and osteo/chondrosarcomas of the head and neck.** *Diagn Cytopathol* 20: 131-136
144. Smart CR, Myers MH, Gloeckler LA (1978) **Implications from SEER data on breast cancer management.** *Cancer* 41: 787-789
145. Solbiati L, Rizzatto G, Bellotti E, Montali G, Cioffi V, Croce F (1988) **High-resolution sonography of cervical lymph nodes in head and neck cancer: criteria for differentiation of reactive versus malignant nodes.** *Radiology* 169: 113
146. Solon JG, Power C, Al-Azawi D, Duke D, Hill AD (2012) **Ultrasound-guided core biopsy: an effective method of detecting axillary nodal metastases.** *J Am Coll Surg* 214: 12-17
147. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS, 3rd (2005) **Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy?** *J Am Coll Surg* 200: 10-14

148. Stavros AT, Rapp CL, Parker SH (2004). **Breast Ultrasound**, Lippincott Williams & Wilkins
149. Tahir M, Osman KA, Shabbir J, Rogers C, Suarez R, Reynolds T, Bucknall T (2008) **Preoperative Axillary Staging in Breast Cancer—Saving Time and Resources**. *The Breast Journal* 14: 369-371
150. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG (2002) **Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results**. *J Natl Cancer Inst* 94: 1445-1457
151. Topal U, Punar S, Tasdelen I, Adim SB (2005) **Role of ultrasound-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma**. *Eur J Radiol* 56: 382-385
152. Topps A, Clay V, Absar M, Howe M, Lim Y, Johnson R, Bundred N (2014) **The sensitivity of pre-operative axillary staging in breast cancer: Comparison of invasive lobular and ductal carcinoma**. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 40: 813-817
153. Toriola AT, Colditz GA (2013) **Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implications for prevention**. *Breast Cancer Res Treat* 138: 665-673
154. Tschammler A, Wirkner H, Ott G, Hahn D (1996) **Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy**. *Eur Radiol* 6: 473-480
155. Tschammler A, Ott G, Schang T, Seelbach-Goebel B, Schwager K, Hahn D (1998) **Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease--color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture**. *Radiology* 208: 117-123
156. Tse GM, Tan PH (2010) **Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better?** *Breast Cancer Res Treat* 123: 1-8
157. Tseng HS, Chen LS, Kuo SJ, Chen ST, Wang YF, Chen DR (2014) **Tumor characteristics of breast cancer in predicting axillary lymph node metastasis**. *Med Sci Monit* 20: 1155-1161
158. Turner-Warwick RT (1959) **The lymphatics of the breast**. *Br J Surg* 46: 574-582

159. Ueberschär S (1996) **Zytopathologie und zytologische Diagnostik-Einführung**. Spezialtagung der DVG-FG Kleintierkrankheiten, Arbeitsgruppe Nord: 5-11
160. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, Rayhanabad JA, Weng-Grumley JG, Ji L, Holmes DR, Sposto R, Sener SF (2012) **Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging**. *Ann Surg Oncol* 19: 1825-1830
161. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE (1992) **Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US**. *Radiology* 183: 215-220
162. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM (1972) **Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes**. *J Nucl Med* 13: 801-805
163. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, Saccozzi R, Beretta E, Boracchi P, Farante G, et al. (1990) **Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy**. *Ann Surg* 211: 250-259
164. 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**. *New England Journal of Medicine* 349: 546-553
165. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, Jewett MAS (2007) **Techniques, Safety and Accuracy of Sampling of Renal Tumors by Fine Needle Aspiration and Core Biopsy**. *The Journal of Urology* 178: 379-386
166. Ward GR (1914). **Bedside haematology; an introduction to the clinical study of the so-called blood diseases and of allied disorders**, W.B. Saunders Company, Philadelphia and London
167. Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ (2014) **Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study**. *BMJ* 348: g3701

168. Wittekind CM, Hans-Joachim (2010). **TNM-Klassifikation maligner Tumoren**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KG, Weinheim
169. Wu M, Burstein DE (2004) **Fine needle aspiration**. *Cancer Invest* 22: 620-628
170. Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C (1995) **Ultrasonographic demonstration of normal axillary lymph nodes: a learning curve**. *J Ultrasound Med* 14: 823-827
171. Yang WT, Chang J, Metreweli C (2000) **Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes**. *Radiology* 215: 568-573
172. Zeidman I, Buss JM (1954) **Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. I. Effectiveness of the lymph node as a barrier to the passage of embolic tumor cells**. *Cancer Res* 14: 403-405
173. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V, Luini A, Greco M, Bartoli C, Raselli R, Rossi N, Vessecchia G, Cascinelli N, Veronesi U (1999) **Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer**. *Int J Oncol* 15: 475-480

7 Danksagung

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an meinen Doktorvater und Betreuer, Herrn Professor Dr. med. I. Juhasz-Böss, stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar, für die Überlassung des Themas dieser Studie und die geduldige Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation richten.

Bedanken möchte ich mich zudem bei allen Mitarbeitern des Universitäts-Brustzentrums der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Bereitstellung der notwendigen Informationen zur Erstellung der Datenbank. Darüber hinaus gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, deren histologische Untersuchungsergebnisse die Entstehung der Studie möglich machten.

Besonders bedanken möchte ich mich abschließend bei meinen Eltern, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen und durch Unterstützung meines Werdeganges die Erstellung der Arbeit überhaupt erst möglich machten.

8 Lebenslauf

Eidesstattliche Versicherung

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich/entgeltlich geholfen:

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe. Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Ort, Datum

Unterschrift der/des Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufnehmenden Beamtin bzw. des aufnehmenden Beamten