

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

Universitäts-Frauenklinik

**Sonographische Prädiktion der axillären Tumorlast
beim invasiven Mammakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Reck, Anna Sophia

2019

Dekan:

Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. F.-A. Taran

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. A. Othman

Tag der Disputation: 28.02.2019

Meinen Eltern

Michael und Renate

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Klassifizierung des Mammakarzinoms	2
1.2.1	Anatomie der Brust und ihrer Lymphabflusswege	2
1.2.2	Histologische Typisierung, Grading und Rezeptorstatus	2
1.2.3	TNM-Klassifikation	4
1.3	Diagnostik des Mammakarzinoms	6
1.3.1	Untersuchung der Mamma	6
1.3.2	Untersuchung der Axilla	7
1.4	Therapie des invasiven Mammakarzinoms	8
1.4.1	Operative Therapie der Brust	9
1.4.2	Operative Therapie der Axilla.....	10
1.4.3	Radiotherapie	11
1.4.4	Medikamentöse Systemtherapie.....	12
1.5	Prädiktion axillärer Lymphknotenmetastasen in der Literatur.....	13
1.6	Ziel der Studie	14
2	Patienten und Methoden.....	15
2.1	Studiendesign	15
2.2	Patientenkollektiv.....	15
2.3	Klassifizierung des axillären Lymphknotenstatus.....	17
2.3.1	Klinische Einschätzung	17
2.3.2	Operative Entfernung und histopathologische Untersuchung.....	17
2.4	Erhobene Parameter	18
2.5	Datenauswertung	20

3	Ergebnisse	22
3.1	Beschreibung des Studienkollektivs.....	22
3.1.1	Altersverteilung & Menopausenstatus	22
3.1.2	Tumorlokalisation	23
3.1.3	Tumorhistologie	25
3.1.3.1	Histologischer Tumortyp.....	25
3.1.3.2	Differenzierungsgrad der Tumore.....	26
3.1.4	Rezeptor- und Her2neu-Status	27
3.1.5	Operative Verfahren.....	29
3.1.6	Tumorstadium	30
3.1.7	Lymphknotenstadium.....	32
3.1.7.1	Anzahl befallener axillärer Lymphknoten.....	33
3.1.7.2	Größe der Lymphknotenmetastasen.....	33
3.1.7.3	Kapselüberschreitendes Wachstum.....	34
3.2	Klinische Untersuchung der Axilla	35
3.3	Sonographische Prädiktion von Lymphknotenmetastasen.....	38
3.3.1	Größe der auffälligen Lymphknoten	40
3.3.2	Anzahl der auffälligen Lymphknoten	44
3.3.3	Gütekriterien der axillären Sonographie	45
3.4	Präoperative zytologische oder histologische Abklärung sonographisch auffälliger Lymphknoten.....	46
3.4.1	Ergebnis der präoperativen Untersuchung von Lymphknotengewebe	46
3.4.2	Tatsächlicher Lymphknotenstatus.....	47
3.4.3	Gütekriterien der präoperativen Gewebeuntersuchung.....	48
3.5	Einfluss der Tumorhistologie	49
3.5.1	Prävalenz von Lymphknotenmetastasen	49
3.5.2	Sonographische Lymphknoteneinschätzung.....	51

3.6	Einfluss der Tumorgröße.....	53
3.6.1	Prävalenz von Lymphknotenmetastasen	53
3.6.2	Sonographische Lymphknoteneinschätzung	54
3.7	Einfluss des Rezeptorstatus	56
3.7.1	Östrogenrezeptorstatus	56
3.7.2	Progesteronrezeptorstatus.....	59
3.7.3	Her2neu-Status	62
3.7.4	Triple-negative Tumore.....	65
3.8	Einfluss des Differenzierungsgrades	66
3.8.1	Prävalenz von Lymphknotenmetastasen	66
3.8.2	Sonographische Lymphknoteneinschätzung	67
3.9	Einfluss des L-Status	69
3.9.1	Prävalenz von Lymphknotenmetastasen	69
3.9.2	Sonographische Lymphknoteneinschätzung	71
3.10	Prädiktion von axillären Lymphknotenmetastasen in der ACOSOG Z0011-Subpopulation.....	73
3.10.1	Prävalenz von Lymphknotenmetastasen	73
3.10.2	Sonographische Lymphknoteneinschätzung	74
4	Diskussion	75
4.1	Klinische Untersuchung der Axilla	75
4.2	Sonographische Prädiktion von Lymphknotenmetastasen.....	77
4.2.1	Auffällige Sonographiebefunde	77
4.2.2	Unauffällige Sonographiebefunde.....	79
4.3	Präoperative zytologische oder histologische Abklärung sonographisch auffälliger Lymphknoten.....	80
4.4	Einfluss der Tumorhistologie	82
4.5	Einfluss der Tumorgröße.....	83

4.6	Einfluss des Rezeptorstatus.....	85
4.6.1	Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus.....	85
4.6.2	Überexpression des Her2neu-Proteins	86
4.6.3	Triple-negative Tumore.....	87
4.7	Einfluss des Tumorgradings.....	88
4.8	Einfluss des L-Status	89
4.9	Prädiktion in der ACOSOG Z0011-Subpopulation	90
4.10	Stärken und Limitationen der Studie.....	92
4.11	Einordnung der Studie in den bisherigen Stand der Forschung.....	93
4.12	Ausblick	94
5	Zusammenfassung.....	95
6	Literaturverzeichnis	97
7	Tabellenverzeichnis	104
8	Abbildungsverzeichnis.....	107
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	109
10	Danksagung.....	110

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Mammakarzinom ist sowohl in Deutschland als auch weltweit die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. 2013 lag die Zahl der neuerkrankten Patienten in Deutschland bei rund 71.600 Frauen und fast 700 Männern mit einer Prävalenz von über 316.000 an Brustkrebs erkrankten Patienten und über 17.800 Todesfällen. Die 5-Jahres-Überlebensrate für an Brustkrebs erkrankte Frauen betrug im Zeitraum 2011-2013 88,0%.⁽¹⁾ Einen der wichtigsten prognostischen Faktoren stellt dabei das Vorhandensein axillärer Lymphknotenmetastasen dar. Die Möglichkeiten in der Diagnostik und Therapie des invasiven Mammakarzinoms haben sich in den vergangenen Jahrzehnten stetig weiterentwickelt und sind nach wie vor Bestand der wissenschaftlichen Forschung, mit dem Ziel Morbidität und Mortalität weiter zu senken. Einen wesentlichen Erfolg stellte dabei die Einführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie dar, da sie zu einer deutlichen Reduktion der Radikalität in der operativen Diagnostik und Therapie axillärer Lymphknotenmetastasen führte.⁽²⁻⁴⁾ Weitere Studien deuten darauf hin, dass bei bestimmten Patientenkollektiven selbst bei positivem Sentinel-Lymphknotenbefall auf eine radikale Axilladisektion verzichtet werden kann.⁽⁵⁻¹²⁾ Angesichts der Entwicklungen hin zu einer weniger radikalen operativen Therapie der Axilla erfahren die bildgebenden Verfahren eine zunehmende Bedeutung im Staging axillärer Lymphknoten. Die Rolle der bildgebenden Verfahren, insbesondere der Sonographie, in der Diagnostik axillärer Lymphknotenmetastasen ist hierbei jedoch nicht abschließend geklärt und wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert.⁽¹³⁻²¹⁾

1.2 Klassifizierung des Mammakarzinoms

1.2.1 Anatomie der Brust und ihrer Lymphabflusswege

Die Anatomie der Brust und ihrer Lymphabflusswege ist sowohl für das Verständnis der Metastasierungswege maligner Tumorzellen, als auch das Staging und die damit verbundene stadiengerechte Therapie des Mammakarzinoms von entscheidender Bedeutung. Der Lymphabfluss der Brustdrüse erfolgt in erster Linie in die axillären Lymphknoten. Diese werden anhand ihrer Lage zum Musculus pectoralis minor in drei Lymphknotenlevel eingeteilt. Level 1 entspricht den Lymphknoten in der unteren Axilla, lateral des Musculus pectoralis minor. Level 2 beinhaltet die Lymphknoten in der mittleren Axilla, auf Höhe des Musculus pectoralis minor. Level 3 entspricht den Lymphknotenstationen in der tiefen, apikalen Axilla, medial des Musculus pectoralis minor.(22)

1.2.2 Histologische Typisierung, Grading und Rezeptorstatus

Wie bei den meisten malignen Tumoren wird auch beim Mammakarzinom zwischen den nicht-invasiven „in-situ“-Karzinomen sowie den invasiven Mammakarzinomen unterschieden. Nicht-invasive Karzinome sind dadurch gekennzeichnet, dass sie die Basalmembran nicht überschreiten und somit keine Invasion der Lymph- und Blutgefäße und keine Metastasierung stattfindet. Demgegenüber durchdringen invasive Karzinome die Basalmembran und können über einen Anschluss an das Lymph- und Blutgefäßsystem zu einer lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung führen.

Sowohl invasive als auch nicht-invasive Karzinome der Mamma werden entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation von 2003 anhand ihres Ursprungsgewebes klassifiziert, wobei das „duktale“ und das „lobuläre“ Mammakarzinom die beiden häufigsten Subentitäten darstellen. Weiterhin gibt es verschiedene seltener vorkommende Subentitäten wie beispielsweise das tubuläre, das medulläre, das muzinöse oder auch das apokrine Mammakarzinom, auf die hier jedoch nicht im Speziellen eingegangen werden soll.

Das invasiv duktales Mammakarzinom entsteht durch Entartung von Zellen des Milchdrüsenangepithels und stellt mit 40-75% aller invasiven Mammakarzinome den am häufigsten vertretenen Tumortyp dar.(23) Der Begriff „invasiv duktal“ umfasst

dabei eine heterogene Gruppe von Tumoren. Sie lassen sich nicht ausreichend einem speziellen histologischen Tumortyp wie beispielsweise dem tubulären Mammakarzinom zuordnen und werden auch als Tumore vom „nicht-spezialen Typ“ (NST) bezeichnet.

Das invasiv lobuläre Mammakarzinom ist mit einem Anteil von ca. 5-15% das zweithäufigste invasive Mammakarzinom und kennzeichnet sich vor allem durch seine Kleinzelligkeit und sein dissoziiert infiltratives Wachstum.(23) Ursprungsgewebe der entarteten Zellen ist hier das Drüsenepithel selbst. Invasiv lobuläre Karzinome zeichnen sich gegenüber invasiv duktalem Karzinomen durch ein häufigeres Auftreten von Multifokalität, Multizentrität sowie Bilateralität aus und weisen zudem ein anderes Metastasierungsverhalten auf.(23, 24) Des Weiteren sind invasiv lobuläre Karzinome in der Mammographie häufig schlecht darstellbar bis okkult und erfordern daher ergänzende bildgebende Verfahren wie die Sonographie und die MRT zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik.(25-29)

Der histologischen Typisierung schließt sich gemäß der aktuellen S3-Leitlinien bei allen invasiven Mammakarzinomen stets eine Untersuchung des histologischen Differenzierungsgrades des Tumors (Grading) an. Hierbei wird der Malignitätsgrad anhand der Tubulusausbildung, der Kernpolymorphie sowie der Mitoserate in drei Kategorien eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades

Histologischer Differenzierungsgrad	
G1	Malignitätsgrad gering, gut differenziert
G2	Malignitätsgrad mäßig, mäßig differenziert
G3	Malignitätsgrad hoch, schlecht differenziert

Weiterhin erfolgt vor Therapiebeginn die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der Expression des Her2neu-Rezeptorproteins, um ein mögliches Ansprechen auf eine endokrine Therapie oder eine Antikörpertherapie zu untersuchen. Anhand der molekular-genetischen und immunhistochemischen Eigenschaften erfolgt die Einteilung in Luminal-A (hormon-rezeptorpositiv mit geringerer Aggressivität), Luminal-B (hormonrezeptorpositiv mit höherer Aggressivität), HER2/neu-positive und triple-negative (hormonrezeptor- und

HER2/neu-negative) Tumore mit oder ohne Basalzelleigenschaften (basal-like oder normal-like).(30, 31) Diese Subentitäten unterscheiden sich in ihrem Genexpressionsmuster und der zu erwartenden klinischen Prognose sowie dem Therapieansprechen.(32-37)

1.2.3 TNM-Klassifikation

Unter dem Begriff „Staging“ wird die Untersuchung und Einteilung der Ausdehnung eines malignen Tumors anhand der TNM-Klassifikation verstanden. Die TNM-Klassifikation maligner Tumore ist entscheidend für die Wahl einer stadiengerechten Therapie und gibt entscheidende Hinweise für die mit der Tumorerkrankung assoziierten Prognose.(38) Sowohl zunehmende Tumor- als auch Lymphknotenstadien verschlechtern dabei unabhängig voneinander die 5-Jahres-Überlebensrate.(39, 40)

Das Tumorstadium (T) wird bestimmt durch die Tumorgroße, welche bei Vorhandensein multipler maligner Herde als maximaler Durchmesser der größten malignen Läsion definiert ist. Mikroinvasion bezeichnet das Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus. Das Lymphknotenstadium (N) ergibt sich aus dem Tumorbefall der regionären Lymphknoten. Unter regionären Lymphknoten werden die ipsilateral liegenden axillären, infraklavikulären und supraclavikulären Lymphknoten sowie Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna verstanden.(23) Der Befall jeglicher anderer Lymphknoten wird als Fernmetastase gewertet und fließt somit in das M-Stadium ein.

Die prätherapeutische klinische Einschätzung durch die körperliche Untersuchung und/ oder bildgebende Verfahren wird mit dem vorgestellten Buchstaben „c“ gekennzeichnet. Erfolgt die Klassifikation anhand der histopathologischen Untersuchung wird dies mit dem Buchstaben „p“ gekennzeichnet. Eine Übersicht über die Einteilung der Tumor- und Lymphknotenstadien des Mammakarzinoms ist in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: T-Klassifikation des Mammakarzinoms (23)

T-Klassifikation	
Tis	Carcinoma in situ
T1	T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a größer 0,1 cm bis maximal 0,5cm im größten Durchmesser T1b größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit: T4a Befall der Thoraxwand T4b Ödem, Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut T4c Vorliegen von T4a und T4b T4d Inflammatorisches Karzinom

Tabelle 3: N-Klassifikation des Mammakarzioms(23)

N-Klassifikation	
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN0(i+)	Nachweis isolierter Tumorzellen in regionären Lymphknoten
pN1mi	Mikrometastasen (>0,2mm bis 0,2cm)
pN1	pN1a 1-3 axilläre Lymphknotenmetastasen, mindestens eine >2mm pN1b mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna, klinisch nicht erkennbar pN1c pN1a und pN1b
pN2	pN2a Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten pN2b Metastasen in klinisch erkennbaren LK entlang der Arteria mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	pN3a Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten pN3b Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 2 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinel-Lymphknoten(s), klinisch nicht erkennbar pN3c Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

1.3 Diagnostik des Mammakarzinoms

1.3.1 Untersuchung der Mamma

Die prätherapeutische Standarddiagnostik bei suspekten Befunden der Mamma beinhaltet zunächst die klinische Untersuchung der Brust und deren Lymphabflusswege bestehend aus Inspektion und Palpation. An die körperliche Untersuchung schließen sich in der Basisdiagnostik als bildgebende Verfahren die Sonographie der Mamma sowie die Mammographie an. Hierbei erfolgt gemäß des „Breast Imaging – Reporting and Data System“ des „American College of Radiology“ (ACR) eine Einteilung der Befunde in sieben Kategorien (Tabelle 4).

Tabelle 4: Breast Imaging – Reporting and Data System (BI-RADS)

Breast Imaging – Reporting and Data System	
BI-RADS 0	Keine Aussage möglich, Untersuchung unvollständig
BI-RADS 1	Normalbefund
BI-RADS 2	Sicher benigner Befund
BI-RADS 3	Wahrscheinlich benigner Befund
BI-RADS 4	Suspekte Veränderung
BI-RADS 5	Hochgradig karzinomverdächtiger Befund
BI-RADS 6	Histologisch gesicherter maligner Befund

Bei klinischem Verdacht auf ein Mammakarzinom und suspekten Befunden der Mamma (BI-RADS 4-5) erfolgt standardmäßig die histologische Sicherung des Befundes durch eine bildgebend gesteuerte Stanz- oder Vakuumbiopsie. Bei malignem Befund werden zudem im Anschluss die für die Therapie relevanten biologischen und tumormorphologischen Faktoren wie Tumortyp, Grading, Hormonrezeptorstatus und HER2-Status bestimmt.(23)

Des Weiteren erfolgt die Einteilung der Dichte des Brustdrüsengewebes bzw. die physiologische Involution des Brustdrüsenkörpers anhand der ACR-Klassifikation in vier Grade (Tabelle 5). Dies ist essenziell, da die Sensitivität der Mammographie mit zunehmender Dichte des Brustdrüsengewebes abnimmt.(41)

Tabelle 5: ACR-Klassifikation der Brustdrüsendichte

ACR-Klassifikation	
ACR 1	<25% Drüsenparenchym
ACR 2	25-50% Drüsenparenchym
ACR 3	50-75% Drüsenparenchym
ACR 4	>75% Drüsenparenchym

Bei Frauen im Alter unter 40 Jahren und Frauen mit hohem familiären Risiko wird die Sonographie der Mamma als bildgebendes Verfahren erster Wahl empfohlen.(23) Verschiedene Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe (ACR 3-4) die Sonographie der Mammographie bezüglich ihrer Sensitivität in der Erkennung maligner Läsionen überlegen ist und das zusätzliche Erkennen mammographisch okkult Mammakarzinome ermöglicht.(41-43) Ebenso konnte gezeigt werden, dass sich invasiv lobuläre Karzinome aufgrund ihres diffus infiltrativen Wachstums mammographisch häufig schlecht bis okkult darstellen.(28, 44, 45) Auch hier ist die Sensitivität der Sonographie der Mammographie überlegen, so dass die Kombination beider bildgebenden Verfahren die beste Detektionsrate maligner Läsionen ermöglicht.(26, 27) Eine Kontrastmittel-gestützte MRT-Untersuchung der Mamma kann als ergänzende bildgebende Diagnostik in bestimmten Fällen sinnvoll und notwendig sein, konnte sich in der Basisdiagnostik jedoch nicht etablieren. So führte eine routinemäßige prätherapeutische Durchführung zu keiner Verbesserung des Outcomes bezüglich Gesamtüberleben und Rezidivrate, stattdessen jedoch zu einer erhöhten Rate an Mastektomien.(46, 47) Indikationen für eine Kontrastmittel-MRT als Ergänzung zur Basisdiagnostik sind u.a. Verdacht auf Multizentrität, invasiv lobuläre Karzinome, unklare Befunde nach Sonographie und Mammographie, ein hohes genetisches Risiko, Frauen jünger als 40 Jahre, hohe Brustdrüsendichte, Frauen mit Brustimplantaten und positiver Lymphknotenstatus bei unbekanntem Primärherd.(23)

1.3.2 Untersuchung der Axilla

Ziel der klinischen Untersuchung der Axilla ist eine Einschätzung der axillären Lymphknoten gemäß der TNM-Klassifikation. Dies ist zur weiteren Planung der Therapie und der Einschätzung der mit der Erkrankung verbundenen Prognose

essenziell.(39, 40) Die Basisdiagnostik der Axilla besteht ebenso wie die der Mamma aus der körperlichen Untersuchung beider Axillae mit Inspektion und Palpation sowie einer Sonographie der axillären Lymphabflusswege. Bei suspekten axillären Befunden kann zusätzlich eine Feinnadelaspiration oder eine Stanzbiopsie des betroffenen Lymphknotens durchgeführt werden.(23) Sonographische Kriterien, welche zur Einstufung eines Lymphknotens als malignitätsverdächtig verwendet werden, sind beispielsweise eine asymmetrische hypoechogene Veränderungen der Mark-Rinden-Struktur, Verdrängung des Lymphknotenhilus, rundliche Verformung oder ein vollständig hypoechogener Lymphknoten ohne erkennbare Mark-Rinden-Struktur.(15, 48) Diese morphologische Veränderungen sind bezüglich der Dignitätseinschätzung der alleinigen Größenzunahme eines Lymphknotens überlegen.(16) Sonographisch auffällige axilläre Lymphknoten können dabei mit Hilfe einer Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie des jeweiligen Lymphknotens bereits präoperativ einer feingeweblichen Untersuchung zugeführt werden.(23)

Goldstandard zur definitiven Abklärung des axillären Lymphknotenstatus stellt jedoch die histopathologische Untersuchung der axillären Lymphknoten dar. Ist die klinische bzw. präoperative zytologische/histologische Untersuchung nach erfolgter Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie unauffällig, sollte aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der klinischen Untersuchung eine histopathologische Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten durch eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SNB) erfolgen. Bei bereits klinisch bestehendem Verdacht oder Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung ist in der Regel eine Axilladisektion mit Entfernung und anschließender Untersuchung von mindestens zehn axillären Lymphknoten zur Bestimmung des histopathologischen Lymphknotenstatus indiziert.(23)

1.4 Therapie des invasiven Mammakarzinoms

Das invasive Mammakarzinom ist als systemische Erkrankung aufzufassen. Ziel der Therapie ist einerseits die lokoregionäre Tumorkontrolle sowie die Rezidivprophylaxe und andererseits die Behandlung einer eventuell bereits erfolgten Streuung von Tumorzellen. Die Basis der Therapie bilden dabei im Wesentlichen die drei Säulen Operation, Bestrahlung und medikamentöse Systemtherapie.

1.4.1 Operative Therapie der Brust

Bis Mitte der 1960er Jahre galt die radikale Mastektomie nach Halsted als operative Standardtherapie aller Mammakarzinom-Patientinnen. Dies beinhaltete die Entfernung der gesamten Brust, der darunter liegenden Brustmuskulatur sowie aller axillären Lymphknoten.(22) Im weiteren Verlauf wurden weniger radikale Operationsverfahren wie die modifiziert radikale Mastektomie und die brusterhaltene Therapie entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass diese weniger radikalen Operationsverfahren in Kombination mit anschließender Bestrahlungstherapie der gesamten Brust gegenüber der radikalen Mastektomie nach Halsted bezüglich der Überlebensrate zu keinen Nachteilen für die Patientinnen führte.(7, 49)

Um das Risiko für ein Lokalrezidiv möglichst gering zu halten, ist das Ziel der operativen Therapie die Resektion des Tumors in sano mit einem minimalen Sicherheitsabstand von 1mm.(50) Die Möglichkeit einer Resektion in sano ist somit eine der Voraussetzungen für die brusterhaltende Therapie. So können lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust, sowie invasive Karzinome mit einer günstigen Relation von Tumor- zu Brustgröße brusterhaltend therapiert werden. Dabei wird der Tumor mit entsprechendem Sicherheitsabstand unter Erhaltung des restlichen Brustgewebes entfernt. Je nach Größe des Tumors wird zwischen einer Tumorektomie, einer „wide excision“, einer Segmentresektion und einer Quadrantektomie unterschieden.(22)

Sollte eine postoperative Strahlentherapie der Brust nicht durchführbar sein oder ein multizentrisches oder inflammatorisches Mammakarzinom vorliegen sowie bei zu erwartendem unzufrieden stellenden kosmetischen Ergebnis, wird ein ablatives Operationsverfahren im Sinne einer modifiziert radikalen Mastektomie empfohlen.(23) Dies beinhaltet die vollständige Resektion des Brustdrüsengewebes, der Haut und des Mamillen-Areola-Komplexes sowie der Pektoralisfaszie bei gleichzeitigem Erhalt der Pektoralismuskulatur.

Eine plastische Rekonstruktion zum Volumenersatz der Brust und zur Defektdeckung kann direkt im Zuge der onkologischen Resektion oder im Intervall hierzu erfolgen.(23) Die Wahl des rekonstruktiven Verfahrens hängt zum einen von den individuellen Wünschen der Patientin, zum anderen von den anatomischen und onkologischen Gewebsverhältnissen sowie einer möglichen nachfolgenden

Strahlentherapie ab. Zur Verfügung stehen hier verschiedene Verfahren von der tumoradaptierten Mastopexie über die Versorgung mit Gewebeexpandern und Brustimplantaten bis hin zur Gewebetransplantation mittels gestielter oder freier Lappen.(51)

1.4.2 Operative Therapie der Axilla

Ein wesentlicher Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms ist wie in Kapitel 1.3.2. beschrieben die Erfassung des histopathologischen Lymphknotenstatus (pN-Stadium) als wichtigen prognostischem Faktor im Staging des Mammakarzinoms.(23) Da nur etwa 30% aller Patientinnen einen positiven Lymphknotenbefall der Axilla aufweisen, ist der operative Eingriff in der Axilla von primär diagnostischer Bedeutung.(52)

Bis zur Einführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB) galt die radikale Axilladissektion (ALND) als Goldstandard sowohl für das axilläre Lymphknotenstaging als auch für die Therapie möglicher axillärer Lymphknotenmetastasen. Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde zunächst in der Therapie des malignen Melanoms entwickelt und in den 1990er Jahren auf die Therapie des invasiven Mammakarzinoms übertragen. Es konnte gezeigt werden, dass die Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine hohe Spezifität bezüglich des Ausschlusses axillärer Lymphknotenmetastasen aufweist (53-58) und dabei im Vergleich zur Axilladissektion mit einer deutlichen Reduktion der Schulter-Arm-Morbidität verbunden ist.(2-4)

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie gilt heute als Goldstandard in der Bestimmung des histologischen Lymphknotenstatus. Nur bei positivem Sentinel-Lymphknotenbefall oder bereits präoperativem histologischem Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung schließt sich in der Regel eine axilläre Lymphknotendissektion der Level 1 und 2 an. Hierbei wird die Entfernung von mindestens zehn axillären Lymphknoten empfohlen.(23) Die tatsächliche Bedeutung der axillären Lymphknotendissektion und der Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten für das Gesamtüberleben der Patientinnen ist jedoch bisher nicht abschließend geklärt.(22)

Eine randomisierte multizentrisch angelegte Nichtunterlegenheitsstudie der American College of Surgeons Oncology Group (ASOG Z0011-Studie) konnte zeigen, dass bei einem definierten Patientenkollektiv die Axilladissektion auch bei positivem

Sentinel-Lymphknotenbefall gegenüber der alleinigen Sentinel- Lymphknotenbiopsie bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle, der Rezidivrate und der Überlebensrate keinen Vorteil aufweist. In diese Studie eingeschlossen waren Patientinnen mit T1- oder T2-Tumoren mit einem positiven Sentinel-Lymphknotenbefall von maximal ein bis zwei befallenen Lymphknoten, welche eine brusterhaltende Therapie mit sich anschließender tangentialer Bestrahlung und wahlweise adjuvanter systemischer Therapie erhielten.(5)

Bereits früher publizierte Studien weisen ebenso darauf hin, dass bei bestimmten Patientenkollektiven mit niedrigem Risikoprofil auf die Durchführung einer axillären Lymphknotendissektion ohne Verschlechterung des Outcomes verzichtet werden kann.(7-12) In Zusammenschau dieser Studienergebnisse verdichten sich die Hinweise, dass bei ausgewählten Patientenkollektiven auch bei positivem Sentinel-Lymphknotenbefall die Option besteht auf eine Axilladissektion zu verzichten. Welche Patientengruppen dies jedoch genau betrifft ist bisher nicht ausreichend definiert und bedarf weiterer Forschung.(23, 59)

1.4.3 Radiotherapie

Die adjuvante Radiotherapie der Brust ist fester Bestandteil der brusterhaltenden Therapie des invasiven Mamakarzinoms.(23) Durch die Bestrahlung der betroffenen Brust kann das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv sowie die Mortalität signifikant gesenkt werden.(60, 61) Die gesamte erhaltene Brust und die angrenzende Thoraxwand werden mit einer Gesamtdosis von ca. 50 Gy bestrahlt. Dabei wird ebenfalls ein Teil des axillären Lymphabflussgebietes der ipsilateralen Brust mitbestrahlt.(62, 63) Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2011 konnte zeigen, dass dies auch die axilläre Rezidivrate statistisch signifikant senkt.(64) Eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des exzidierten Tumorbettes des Primärtumors kann die Lokalrezidivrate weiter senken.(65)

Für die Bestrahlungstherapie nach erfolgter Mastektomie konnte ebenfalls eine Reduktion der lokoregionären Rezidivrate sowie eine Verbesserung der Mortalität nachgewiesen werden, insbesondere für Patientinnen mit invasiv lobulären Karzinomen.(60, 66) Derzeit wird die postoperative Bestrahlungstherapie nach Mastektomie in erster Linie für Patientinnen mit hohem individuellen Rezidivrisiko empfohlen. Dies gilt für Patientinnen mit T3- und T4-Tumoren, einem

Lymphknotenbefall von mehr als drei axillären Lymphknoten sowie einer unvollständigen Resektion des Primärtumors (R1/R2-Resektionen).(23)

Die gezielte Bestrahlung der Axilla wird derzeit nur bei R2-Resektionen nach erfolgter Axilladisektion oder bei eindeutigem klinischen Befall axillärer Lymphknoten und Verzicht auf eine Axilladisektion empfohlen. Die Rolle einer gezielten Bestrahlung des axillären Lymphabflussgebietes bei positiver Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit Verzicht auf eine nachfolgende konventionelle Axilladisektion ist noch nicht abschließend geklärt.(23)

1.4.4 Medikamentöse Systemtherapie

Zur medikamentösen Systemtherapie des invasiven Mammakarzinoms stehen die endokrine Therapie, die Anti-HER2-Antikörpertherapie, die Chemotherapie sowie eine Kombination der genannten Therapieformen zur Verfügung. Unter Beachtung der jeweiligen Indikationen konnte unabhängig vom jeweiligen Lymphknotenstatus für alle drei Systemtherapieformen eine signifikante Reduktion der Rezidivrate und der Mortalität nachgewiesen werden.(67-70)

Die Wahl der zu verwendenden Systemtherapie hängt dabei entscheidend von der individuellen Tumorbiologie ab. Eine endokrine Therapie mit Tamoxifen und/oder Aromatasehemmern ist bei Patientinnen jeden Alters mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom indiziert. Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom erhalten adjuvant eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Aufgrund der potentiellen Kardiotoxizität dieser Behandlung ist die Beachtung von Kontraindikationen sowie ein Monitoring der Herzfunktion essentiell. Patientinnen mit rezeptornegativem Mammakarzinom, sog. „triple-negative“ Karzinome, sollten unabhängig vom jeweiligen Lymphknotenstatus eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Weitere Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind HER2-positive Karzinome, ein nachgewiesener Lymphknotenbefall, Tumore mit hohem Malignitätsgrad (G3) sowie ein junges Erkrankungsalter (<35 Jahre).(23)

1.5 Prädiktion axillärer Lymphknotenmetastasen in der Literatur

Die Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie führten wie im Kapitel 1.4.2. beschrieben zu der Option, bei ausgewählten Patientinnen trotz positiven Sentinel-Lymphknotenbefalls von ein bis zwei axillären Lymphknoten auf eine Axilladisektion zu verzichten. Dies gilt insbesondere für Patientinnen, bei denen kein höhergradiger Befall axillärer Lymphknoten zu erwarten ist. Welches Patientenkollektiv dies jedoch genau betrifft, ist noch nicht ausreichend geklärt.(23) Die Sonographie stellt dabei eine nicht-invasive, kostengünstige und flächendeckend vorhandene Untersuchungsmöglichkeit dar und könnte in Zukunft dazu dienen, das Ausmaß der axillären Tumorlast vorherzusagen. So könnten gezielt Patientinnen identifiziert werden, die weiterhin von einer Axilladisektion profitieren.(16, 18, 21, 71) Für Patientinnen mit einer niedrigen axillären Tumorlast würde dies die Radikalität und Invasivität der Therapie verringern und so die damit assoziierte Morbidität weiter gesenkt werden.

Ein Großteil der in der Vergangenheit durchgeführten Studien untersuchte die sonographische Prädiktion axillärer Lymphknotenmetastasen, ohne dabei zwischen niedrigem (N1) und höhergradigem (N2-3) Lymphknotenbefall zu unterscheiden. Eine Metaanalyse von Alvarez et al. 2006 untersuchte 16 wissenschaftliche Studien zur präoperativ durchgeführten axillären Sonographie. Die Ergebnisse bezüglich der Sensitivität variierten je nach Studie zwischen 26,4% und 87,1%. Bezüglich der Spezifität ergaben sich Werte zwischen 55,6% und 98,1%.(15) Nur wenige Studien untersuchten, inwieweit die axilläre Sonographie das Ausmaß der axillären Lymphknotenbeteiligung voraussagen kann. Jackson et al. veröffentlichten 2015 eine Studie zur sonographischen Prädiktion eines Befalls von mehr als zwei axillären Lymphknoten. Die falsch-negative Rate lag hierbei insgesamt bei nur 4%.(13) In einer Studie von Neal et al. lag die falsch-negative Rate in der Prädiktion eines N2- oder N3-Lymphknotenbefalls für invasiv duktales Karzinome ebenso bei 4%.(19) Abe et al. und Schipper et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen.(14, 20) Des Weiteren wurden mehrere Nomogramme zur Vorhersage zusätzlicher axillärer Lymphknotenmetastasen nach positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie entwickelt.(72-77) Die Praktikabilität und Übertragbarkeit dieser Nomogramme wird jedoch kontrovers diskutiert. (21)

1.6 Ziel der Studie

Ziel der hier vorliegenden Studie war die retrospektive Analyse der sonographischen Prädiktion axillärer Lymphknotenmetastasen in einem großen und repräsentativen Patientenkollektiv. Hierfür wurde ein Zeitraum von fünf Jahren von 2009 bis 2013 gewählt und institutseigene Daten aller in diesem Zeitraum im zertifizierten Universitäts-Brustzentrum Tübingen behandelten Patientinnen mit der Diagnose invasives Mammakarzinom verwendet. Der Fokus der Studie lag dabei auf der Vorhersage des Ausmaßes einer axillären Lymphknotenbeteiligung, insbesondere einer hohen axillären Tumorlast mit einem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten. Als primärer Endpunkt wurde der negative Prädiktionswert für den Ausschluss eines Befalls von mehr als drei axillären Lymphknoten gewählt. Sekundäre Endpunkte stellten die Sensitivität, die Spezifität sowie der negative und der positive Prädiktionswert der sonographischen Untersuchung der Axilla für die Vorhersage jeglicher axillärer Lymphknotenmetastasen dar. Weiterhin wurde der Einfluss patienten- und tumorspezifischer Charakteristika auf den negativen Prädiktionswert der Sonographie für den Ausschluss eines Befalls von mehr als drei axillären Lymphknoten untersucht. Den Goldstandard der Lymphknoteneinschätzung stellte dabei die histopathologische Untersuchung der axillären Lymphknoten nach erfolgter Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei negativem Sentinel-Lymphknoten und erfolgter Axilladisektion bei positivem Sentinel-Lymphknotenbefall dar.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden die Daten der an einem Mammakarzinom erkrankten und im Zeitraum 01.01.2009 bis 31.12.2013 in der Universitätsfrauenklinik Tübingen operierten Patientinnen erhoben und ausgewertet. Ziel der Studie war die Prädiktion des axillären Lymphknotenstatus in der Sonographie mit dem postoperativ bestimmten histopathologischen Befund zu vergleichen und den Einfluss von tumorspezifischen Charakteristika zu untersuchen. Aufgrund des retrospektiv gewählten Studiendesigns konnte auf eine Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme verzichtet werden. Ein positives Votum der Ethikkommission lag vor. Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 Version 14.0 und der digitalen SAP-Patientenakte. Als Grundlage für die Datenerhebung wurden die Protokolle der prä- und postoperativ interdisziplinär durchgeführten senologischen Tumorkonferenz verwendet. Bei Unvollständigkeit der in den Protokollen festgehaltenen Befunde wurde auf die in der Patientenakte dokumentierten Originalbefunde zurückgegriffen. Widersprüchliche oder offensichtlich fehlerhaft dokumentierte Befunde wurden von einem erfahrenen Gynäkologen retrospektiv supervidiert.

2.2 Patientenkollektiv

Anhand des klinikinternen Tumorregisters wurden alle im Zeitraum 01.01.2009 bis 31.12.2013 behandelten Patienten mit der histopathologisch gesicherten ICD10-Diagnose Mammakarzinom identifiziert. Im genannten Zeitraum waren dies 3145 Patienten, darunter 13 Männer. Bei 78 Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ebenso ein Mammakarzinom der kontralateralen Brust diagnostiziert. Diese wurden als separate Fälle gekennzeichnet und in die Datenerhebung miteingeschlossen. Somit ergab sich im oben genannten Zeitraum eine Gesamtfallzahl von 3301 Fällen mit histopathologisch gesicherter ICD10 Diagnose Mammakarzinom.

Von diesen wurden alle Patientinnen mit der Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms der betroffenen Brust, bei denen sowohl ein prä- als auch ein postoperatives Protokoll der senologischen Tumorkonferenz vorhanden war, in die

Studie eingeschlossen. Kriterien für den Studienausschluss waren Voroperationen an der betroffenen Brust bzw. der betroffenen Axilla, eine bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie sowie Erkrankungen des Lymphsystems wie beispielsweise M. Hodgkin, da all dies durch Gewebeveränderungen wie Narbenbildung, Einschmelzungen oder ähnlichem sowohl die klinische als auch die histopathologische Beurteilung der Lymphknoten negativ beeinflussen und verändern kann. Voroperationen die zum Studienausschluss führten waren unter anderem vorausgegangene Abszessspaltungen, Probenentnahmen, Nävusexzisionen, Mammaaugmentationen sowie –reduktionsplastiken. Patientinnen mit einem Rezidiv oder Zweitkarzinom der jeweiligen Brust waren ebenso von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Von den 3301 Mammakarzinomfällen handelte es sich bei 408 um Tis-Karzinome. 375 Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Bei zwei Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom konnte aufgrund individueller Gegebenheiten keine leitliniengerechte Therapie erfolgen, so dass sie keine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und in die hier vorliegende Studie miteingeschlossen werden konnten. In 423 Fällen handelte es sich um bereits voroperierte Patientinnen (Karzinomrezidiv, Mammaaugmentation, etc.) und Patientinnen mit Erkrankungen des Lymphsystems. Acht Patientinnen wurden aufgrund fehlender Protokolle der senologischen Tumorkonferenz von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Es ergaben sich so 2074 Fälle, welche die Studieneinschlusskriterien erfüllten. In 26 Fällen konnte aufgrund eines fehlenden axillären Eingriffs (fortgeschrittenes Alter der Patientin und/oder Ablehnung durch die Patientin) und in vier Fällen aufgrund technischer Probleme keine definitive Aussage zum Lymphknotenstadium getroffen werden (pNx). Bei einer Patientin fehlte die Angabe bezüglich des pN-Stadiums und bei vier Patientinnen fand sich keine Angabe zur sonographischen Einschätzung der axillären Lymphknoten dokumentiert. Somit standen für die weiteren Analysen des Lymphknotenstatus und dessen sonographische Prädiktion die Daten von 2039 Patientinnen zur Verfügung.

2.3 Klassifizierung des axillären Lymphknotenstatus

2.3.1 Klinische Einschätzung

Die körperliche Untersuchung sowie die Sonographie der Brust und der Axilla erfolgten bei Erstvorstellung der Patientinnen im zertifizierten Brustkrebszentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen. Die Untersuchungen wurden von erfahrenen Gynäkologen durchgeführt. Sonographiert wurde mit den Ultraschallsystemen der Firma Philips HD11XE und Philips iU22. Als Ultraschallsonde wurde ein Linearschallkopf mit einer Frequenz von 5-12MHz verwendet. Anhand der in der Patientenakte dokumentierten axillären Sonographiebefunde erfolgte eine Einteilung der Lymphknoten in die Kategorien „unauffällig“, „suspekt“ und „pathologisch“. Lipomatöse Lymphknoten mit regelrechter Mark-Rinden-Struktur und ovaler Form wurden dabei als unauffällig eingestuft. Die reine Größenzunahme eines Lymphknotens bei gleichzeitig erhaltener morphologischer Struktur wurde gemäß der Empfehlungen in der Literatur ebenfalls als benigne bewertet.(16) Rundliche, zentral nicht verfettete Lymphknoten mit verschobener oder verbreiteter Mark-Rinden-Struktur ohne eindeutig abgrenzbarem Fetthilus sowie in den Befunden als „suspekt“ benannte Lymphknoten wurden als suspekt gewertet. Lymphknoten mit aufgehobener Mark-Rinden-Struktur, exulzerierte sowie in den Befunden als „pathologisch“ benannte Lymphknoten wurden als pathologisch klassifiziert. Die Entscheidung zur präoperativen histologischen Untersuchung malignitätsverdächtiger axillärer Befunde sowie des dazu verwendeten Verfahrens oblag der Wahl und der Präferenz des jeweiligen Untersuchers. Für die Feinnadelaspirationen wurde eine 20G-Kanüle verwendet. Ultraschall-gestützte Stanzbiopsien wurden mit dem Biopsie-System Bard® Magnum® und einer Bard® Magnum® 14G-Biopsienadel durchgeführt.

2.3.2 Operative Entfernung und histopathologische Untersuchung

Bei klinisch unauffälligem axillären Lymphknotenstatus wurde eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie zur Gewinnung der axillären Sentinel-Lymphknoten für das histopathologische Staging durchgeführt. Zur Identifikation der Sentinel-Lymphknoten wurde eine Kombination aus Radionukleotid- und Farbstoffmarkierung mit Technetium und Methylenblau verwendet. Durchschnittlich wurden ein bis drei Sentinel-

Lymphknoten identifiziert, entfernt und zur histopathologischen Untersuchung eingesandt. Bei negativem Sentinel-Lymphknoten oder dem Nachweis isolierter Tumorzellen (pN0i+) erfolgte keine weitere Entfernung von Lymphknotengewebe. Bei bereits intraoperativ eindeutigem Lymphknotenbefall wurde die Operation auf eine Axilladisektion der Level 1 und 2 ausgeweitet. In den Fällen, in denen in der endgültigen Histologie ein Sentinel-Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde, erfolgte eine Axilladisektion in einer zweiten Operationssitzung (sekundäre Axilladisektion). Bei Tumorzellnachweis in der präoperativen Gewebeuntersuchung axillärer Lymphknoten erfolgte die primäre Axilladisektion der Level 1 und 2. Die histopathologische Untersuchung und Klassifizierung gemäß der TNM-Klassifikation der Lymphknoten erfolgte durch erfahrene Gynäkopathologen der Abteilung für Gynäkopathologie des Instituts für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen.

2.4 Erhobene Parameter

Aus den Protokollen der senologischen Tumorkonferenz wurde mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 Version 14.0 und des Statistikprogrammes IBM SPSS Version 24 eine Datenbank mit den im Folgenden genannten Parametern erhoben:

- Patientenspezifische Daten
 - Geburtsdatum
 - Datum der Diagnose
 - Menopausenstatus
- Tumorlokalisation
 - Seite
 - Quadrant
- Körperliche Untersuchung
 - Tastbefund Axilla
 - Supra-/infraklavikuläre Lymphknotenschwellung
- Sonographie Axilla
 - Einschätzung der Lymphknoten: unauffällig, suspekt, pathologisch
 - Größe der Lymphknoten
 - Mark-Rinden-Struktur

- Anzahl ausgemessener suspekter Lymphknoten
- Anzahl ausgemessener pathologischer Lymphknoten
- Präoperative Einschätzung
 - cT-Stadium
 - cN-Stadium
- Präoperative zytologische/histologische Untersuchung
 - Verfahren der Gewebegewinnung
 - Tumorzellnachweis in Lymphknoten
- Operative Verfahren
 - OP-Verfahren Mamma, ggf. Nachresektion
 - OP-Verfahren Axilla
- Tumorspezifische Daten
 - Histologischer Tumortyp
 - Differenzierungsgrad
 - Östrogenrezeptorstatus
 - Progesteronrezeptorstatus
 - HER2neu-Status
- Postoperative Histopathologie: Tumor
 - pT-Stadium mit Tumorgroße
 - Fokalität
 - assoziierte Vorstufe
 - Lymphangiosis carcinomatosa
 - Venangiosis carcinomatosa
- Postoperative Histopathologie: Lymphknoten
 - pN-Stadium
 - Anzahl befallener axillärer Lymphknoten
 - Anzahl entnommener Lymphknoten
 - Größe der Lymphknotenmetastase
 - Größe der befallenen Lymphknoten
 - kapselüberschreitendes Wachstum

2.5 Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Version 24. Für die Beschreibung nominal- und ordinalskaliertter Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten verwendet. Prozentangaben wurden dabei auf eine Stelle hinter dem Komma gerundet. Die Beschreibung metrischer, nicht-nominalverteilter Merkmale erfolgte mit Hilfe von Quartilen. Des Weiteren wurden für die graphische Darstellung nominal- und ordinalskaliertter Merkmale in erster Linie Balken- und Kreisdiagramme und für metrische Merkmale Boxplots verwendet.

Bei den primären Fragestellungen wurde zum statistischen Vergleich auf signifikante Unterschiede zweier unverbundener Stichproben bei nominal- oder ordinalskalierten Merkmalen der Exakte Test nach Fisher und bei metrischen Merkmalen der Mediantest verwendet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Für die Beurteilung der Güte der körperlichen Untersuchung der Axilla, der axillären Sonographie sowie der präoperativen Gewebeuntersuchung auffälliger Lymphknoten wurden Kreuztabellen erstellt und jeweils Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Prädiktionswert für die Vorhersage einer axillären Lymphknotenbeteiligung (pN+) sowie für die Vorhersage eines Befalls von mehr als drei Lymphknoten (pN2-3) berechnet. Suspekte und pathologische Sonographiebefunde wurden dabei als auffällige Sonographiebefunde zusammengefasst. Tabelle 6 zeigt die Kontingenztafel zur Berechnung der Gütekriterien.

Tabelle 6: Kontingenztafel zur Berechnung der Gütekriterien

		pN-Stadium	
		pN0 bzw. \leq pN1	pN+ bzw. pN2-3
Diagnostische Untersuchung	unauffällig	richtig Negative	falsch Negative
	auffällig	falsch Positive	richtig Positive

Die Sensitivität gibt dabei an, welcher Prozentsatz der Patientinnen mit histologischem Nachweis einer Lymphknotenbeteiligung durch das jeweilige diagnostische Verfahren tatsächlich als solche erkannt wurden:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig Positive}}{\text{richtig Positive} + \text{falsch Negative}}$$

Die Spezifität beschreibt hingegen den Prozentsatz der Patientinnen mit histologisch unauffälligen axillären Lymphknoten, die auch im diagnostischen Test als unauffällig eingestuft wurden:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig Negative}}{\text{richtig Negative} + \text{falsch Positive}}$$

Der positive Prädiktionswert gibt an, wie viele der Patientinnen, bei denen ein axillärer Lymphknotenbefall vorhergesagt wurde auch tatsächlich eine Lymphknotenbeteiligung aufwiesen:

$$\text{Positiver Prädiktionswert} = \frac{\text{richtig Positive}}{\text{richtig Positive} + \text{falsch Positive}}$$

Der negative Prädiktionswert gibt an, bei wie viel Prozent der Patientinnen, bei denen eine axilläre Lymphknotenbeteiligung ausgeschlossen wurde auch tatsächlich keinen Befall axillärer Lymphknoten aufwiesen:

$$\text{Negativer Prädiktionswert} = \frac{\text{richtig Negative}}{\text{richtig Negative} + \text{falsch Negative}}$$

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Studienkollektivs

3.1.1 Altersverteilung & Menopausenstatus

Abbildung 1 stellt die Verteilung des Alters zum Diagnosezeitpunkt in der Gesamtstudienpopulation graphisch dar. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose 21 Jahre, die älteste 92 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 59 Jahren.

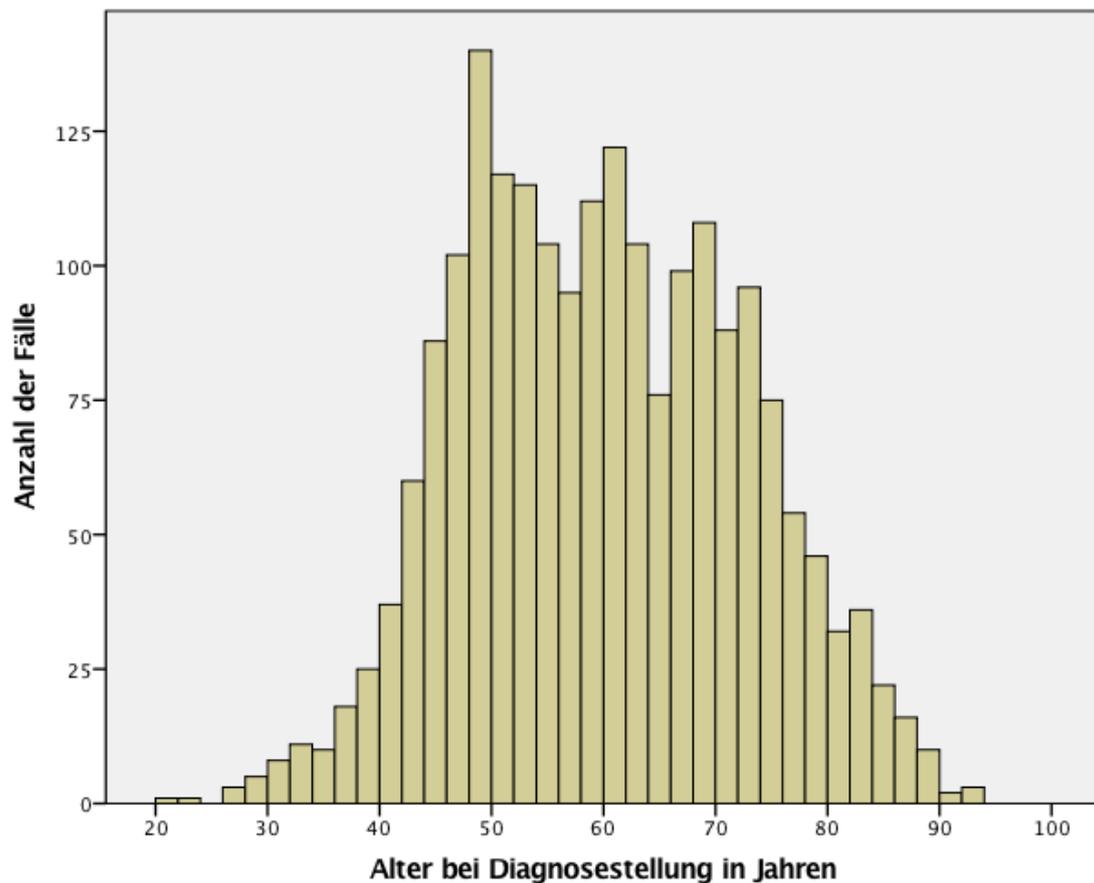


Abbildung 1: Altersverteilung im Gesamtstudienkollektiv

Tabelle 7 zeigt die Altersverteilung gegliedert nach Kategorien. Die 25%-Perzentile lag bei 50 und die 75%-Perzentile bei 69 Jahren. Lediglich 82 und damit 4% der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 40 Jahre.

Tabelle 7: Altersverteilung in Kategorien

		Anzahl	%
Alterskategorien	<40	82	4,0%
	40-49	425	20,8%
	50-69	1052	51,6%
	>70	480	23,5%
	Gesamt	2039	100,0%

Bezüglich des Menopausenstatus fand sich bei 156 Patientinnen keine eindeutige Angabe in der Patientenakte dokumentiert. Von den übrigen 1883 Patientinnen befanden sich zum Diagnosezeitpunkt 557 (27,3%) in der Prämenopause, 24 (1,2%) waren perimenopausal und der überwiegende Anteil von 1302 Patientinnen (63,9%) befand sich bereits in der Postmenopause.

3.1.2 Tumorlokalisation

Von den 2039 betrachteten Fällen waren bei 1005 Patientinnen die rechte (49,3%) und bei 1034 Patientinnen (50,7%) die linke Brust betroffen. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der Lokalisation des Primärtumors in der jeweils betroffenen Brust. Insgesamt war in 1140 Fällen (55,9%) der Primärtumor im oberen äußeren Quadrant lokalisiert, gefolgt von 332 Fällen (16,3%) mit Lokalisation im oberen inneren, 249 (12,2%) im unteren äußeren und 142 (7,0%) im unteren inneren Quadranten sowie 174 Fälle (8,5%) mit zentraler Tumorlokalisation. Bei zwei Patientinnen fehlte die Angabe zum betroffenen Quadranten.

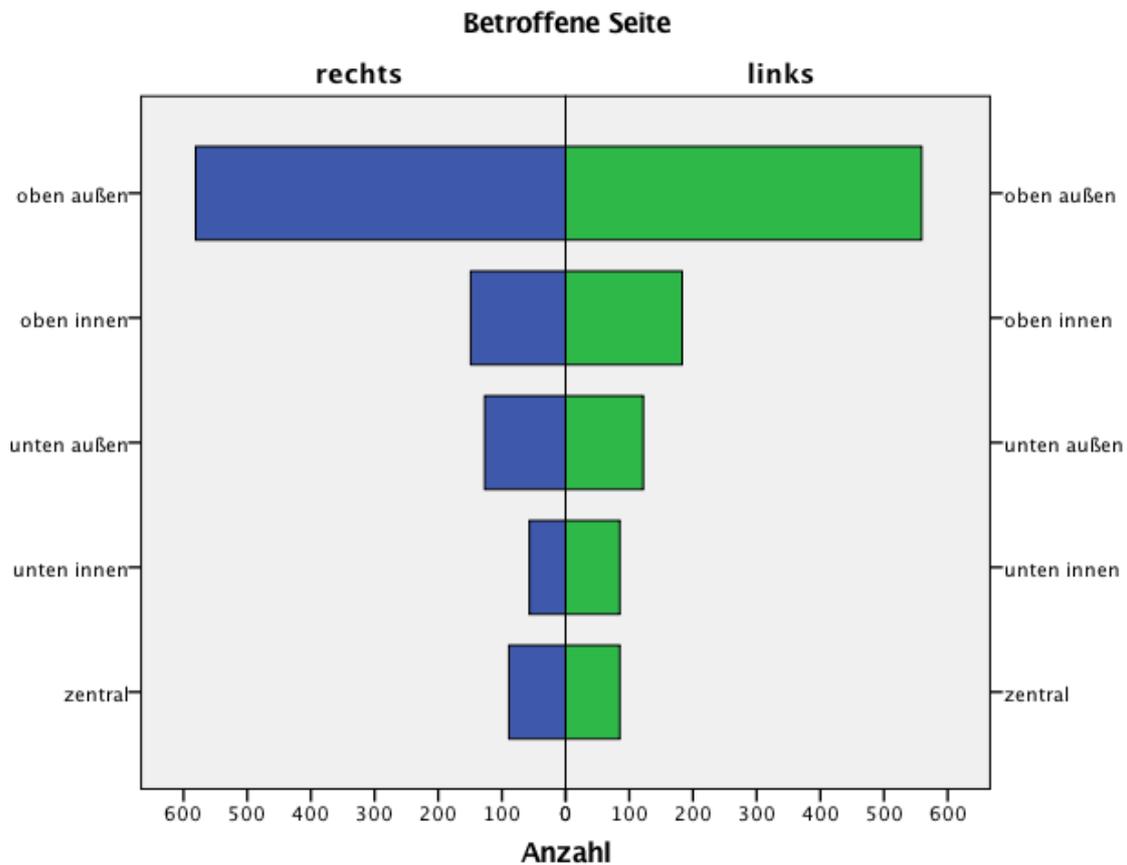


Abbildung 2: Lokalisation des Primärtumors nach Quadrant und betroffener Seite

In 1482 Fällen (72,7%) handelte es sich um unifokale Tumore, 200 Karzinome (9,8%) waren hingegen bifokal und 141 (6,9%) multifokal. Lediglich 216 Tumore (10,6%) erwiesen sich in der endgültigen Pathologie als multizentrisch (Tabelle 8).

Tabelle 8: Fokalität der Primärtumore

		Anzahl	%
Histopathologisch bestätigte Fokalität	unifokal	1482	72,7%
	bifokal	200	9,8%
	multifokal	141	6,9%
	multizentrisch	216	10,6%
	Gesamt	2039	100,0%

3.1.3 Tumorhistologie

3.1.3.1 Histologischer Tumortyp

In Abbildung 3 ist die Verteilung der histologischen Tumortypen im Gesamtstudienkollektiv dargestellt. 1515 (74,3%) der invasiven Mammakarzinome waren vom duktalem und 321 (15,7%) vom lobulären Typ. Bei den seltener vorkommenden Tumortypen (insgesamt 9,9% der Fälle) waren der tubuläre, der muzinöse und der papilläre Tumortyp die häufigsten Vertreter. In 28 Fällen lag ein gemischter Tumortyp vor, in einem Fall fehlte die Angabe des histologischen Tumortyps. Eine vollständige Aufstellung aller im Studienkollektiv vertretenen Tumortypen findet sich in Tabelle 9.

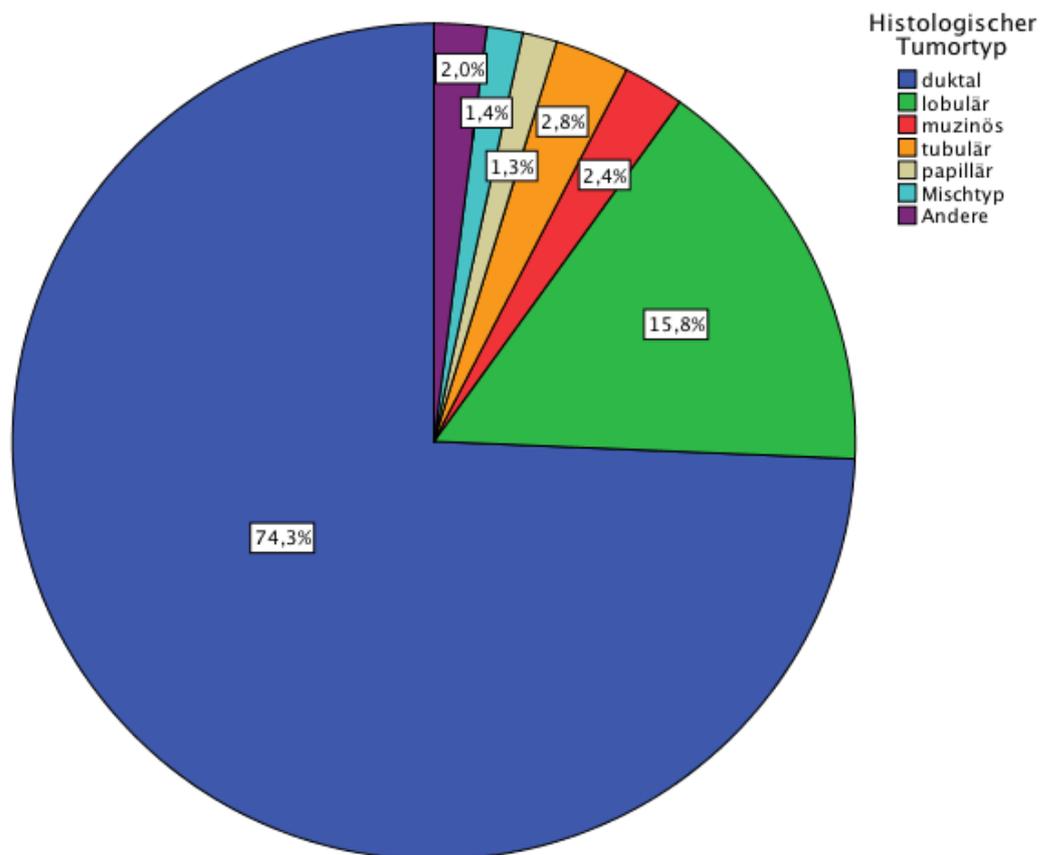


Abbildung 3: Verteilung der histologischen Tumortypen

Tabelle 9: Vollständige Auflistung der histologischen Tumortypen

		Anzahl	%
Histologischer Tumortyp	duktal	1515	74,3%
	lobulär	321	15,7%
	tubulär	58	2,8%
	muzinös	48	2,4%
	Mischtyp	28	1,4%
	papillär	27	1,3%
	medullär	10	0,5%
	apokrin	8	0,4%
	basal-like	6	0,3%
	adenoid-zystisch	4	0,2%
	metaplastisch	4	0,2%
	cribriform	4	0,2%
	neuroendokrin	3	0,1%
	intrazystisch-papillär	1	0,0%
	Plattenepithelkarzinom	1	0,0%
	Gesamt	2038	100,0%

3.1.3.2 Differenzierungsgrad der Tumore

Abbildung 4 stellt die Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades der Tumore innerhalb der Studienpopulation dar. Mit Abstand am häufigsten handelte es sich in 1180 (57,9%) Fällen um G2-Tumore, gefolgt von 499 Fällen (24,5%) mit G3- und 352 Fällen (17,3%) mit G1-Tumoren. Bei acht Patientinnen wurde die Angabe zum Differenzierungsgrad des Tumors in der Patientenakte nicht dokumentiert.

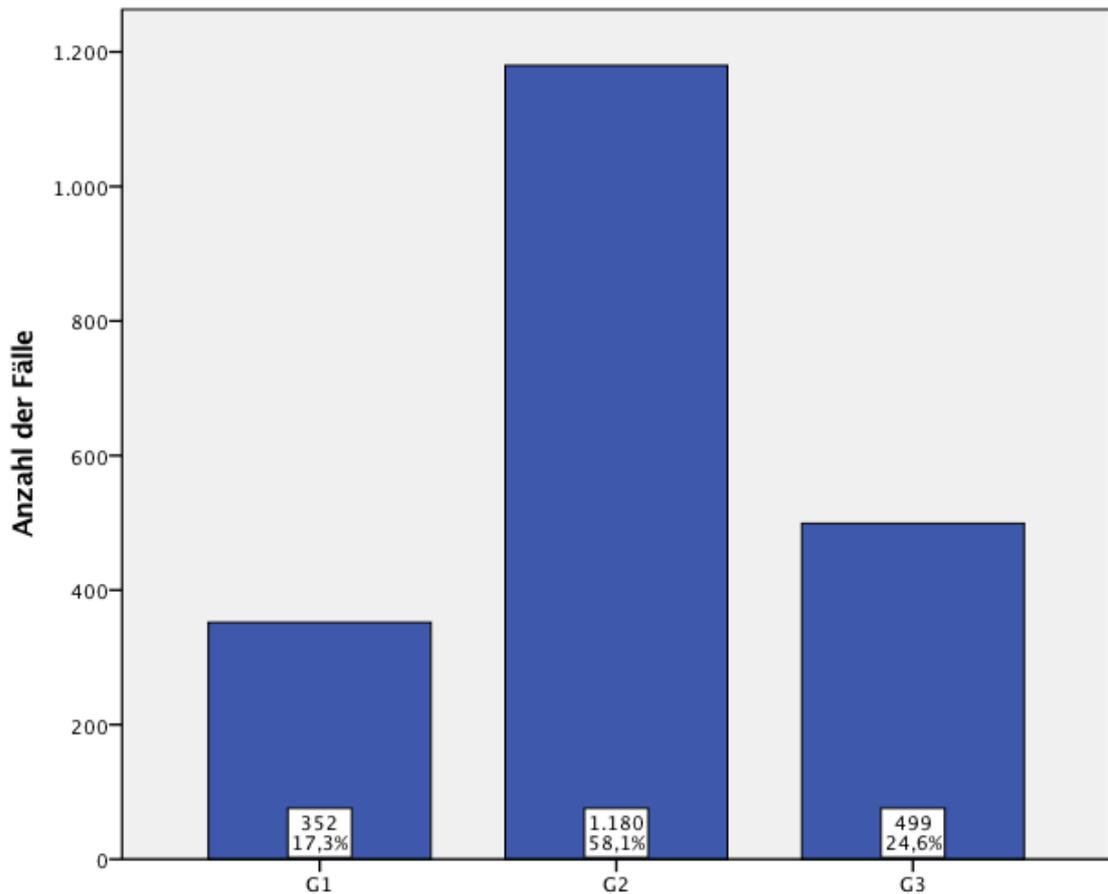


Abbildung 4: Differenzierungsgrad der Tumore

3.1.4 Rezeptor- und Her2neu-Status

Die Analyse des Hormonrezeptor- und Her2neu-Status ist in Tabelle 10 zusammenfassend dargestellt. Bei insgesamt 2037 Patientinnen fand sich eine Angabe zum Östrogenrezeptor-, bei 2021 Patientinnen zum Progesteronrezeptor- und bei 2015 Patientinnen zum Her2neu-Status in der Patientenakte dokumentiert.

Tabelle 10: Hormonrezeptor- und Her2neu-Status

		Anzahl	%
Östrogenrezeptorstatus	positiv	1788	87,7%
	negativ	249	12,2%
Progesteronrezeptorstatus	positiv	1534	75,2%
	negativ	487	23,9%
Her2neu-Überexpression	ja	247	12,1%
	nein	1768	86,7%

In 1788 Fällen (87,7%) handelte es sich um Östrogenrezeptor-positive, in 1534 Fällen (75,2%) um Progesteronrezeptor-positive und in 247 Fällen (12,1%) um Her2neu-überexpmierende Karzinome. Bei 2000 Patientinnen fanden sich sowohl die Angaben zum Hormonrezeptorstatus als auch zur Her2neu-Überexpression in der Patientenakte dokumentiert. Tabelle 11 zeigt dabei den Zusammenhang zwischen Hormonrezeptor- und Her2neu-Status. In insgesamt 1598 Fällen wurde mindestens einer der beiden Hormonrezeptoren positiv und der Her2neu-Status negativ getestet. Bei 173 Patientinnen wurde sowohl mindestens einer der beiden Hormonrezeptoren sowie der Her2neu-Status positiv getestet. 71 Patientinnen zeigten eine Her2neu-Überexpression bei gleichzeitig negativem Hormonrezeptorstatus und in 158 Fällen handelte es sich um sogenannte „triple-negative“ Karzinome.

Tabelle 11: Zusammenhang von Hormonrezeptor- und Her2neu-Status

						Anzahl
Östrogenrezeptor	+	Progesteronrezeptor	+	Her2neu	+	116
				Her2neu	-	1391
		Her2neu	+	53		
	-	Progesteronrezeptor	+	Her2neu	-	196
				Her2neu	+	4
				Her2neu	-	11
-	Progesteronrezeptor	-	Her2neu	+	71	
			Her2neu	-	158	

3.1.5 Operative Verfahren

Von den im untersuchten Zeitraum operierten Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom erhielten 1205 (59,1%) eine brusterhaltende Therapie. Bei 833 Patientinnen (40,9%) wurde die Indikation für ein ablatives Vorgehen gestellt. In insgesamt 358 Fällen (17,6%) war eine Nachresektion des Tumorbettes in der Brust erforderlich. Bei einer Patientin fehlte die Angabe zum gewählten operativen Verfahren der Mamma und bei zwölf Patientinnen fehlte die Angabe zum operativen Verfahren der Axilla. Von den restlichen Patientinnen erhielten 1426 (70,4%) eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, wohingegen bei 458 (22,6%) primär eine Axilladisektion durchgeführt wurde. Bei 120 Patientinnen (5,9%) wurde nach positivem Sentinel-Lymphknotenbefall in der endgültigen Histopathologie in einer weiteren OP-Sitzung eine sekundäre Axilladisektion durchgeführt. Bei insgesamt 22 Patientinnen (1,1%) wurden einzelne Lymphknoten in einer selektiven Lymphonodektomie bzw. einer Lymphknotenexploration entfernt. Bei einer Patientin musste im weiteren Verlauf die Axilla revidiert werden. In Tabelle 12 ist eine Übersicht der jeweils gewählten operativen Verfahren dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht der gewählten operativen Verfahren von Mamma und Axilla

	Operatives Verfahren Mamma					
	brusterhaltend		ablativ		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
SNB	970	80,8%	456	55,2%	1426	70,4%
ALNE	167	13,9%	291	35,2%	458	22,6%
sekundäre ALNE	60	5,0%	60	7,3%	120	5,9%
Lymphknotensampling/ Exploration	3	0,2%	15	1,8%	18	0,9%
selektive Lymphonodektomie	1	0,1%	3	0,4%	4	0,2%
Axillarevision	0	0,0%	1	0,1%	1	0,0%
Gesamt	1201	100,0%	826	100,0%	2027	100,0%

3.1.6 Tumorstadium

In Abbildung 5 ist die Verteilung der Tumorstadien in der Gesamtstudienpopulation graphisch dargestellt. Mit 1273 Karzinomen (62,4%) handelte es sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um T1-Tumore, gefolgt von 626 T2-Tumoren (30,7%) und 99 T3-Tumoren (4,9%). 41 Patientinnen (2,0%) stellten sich mit bereits weit fortgeschrittenen T4-Tumoren vor.

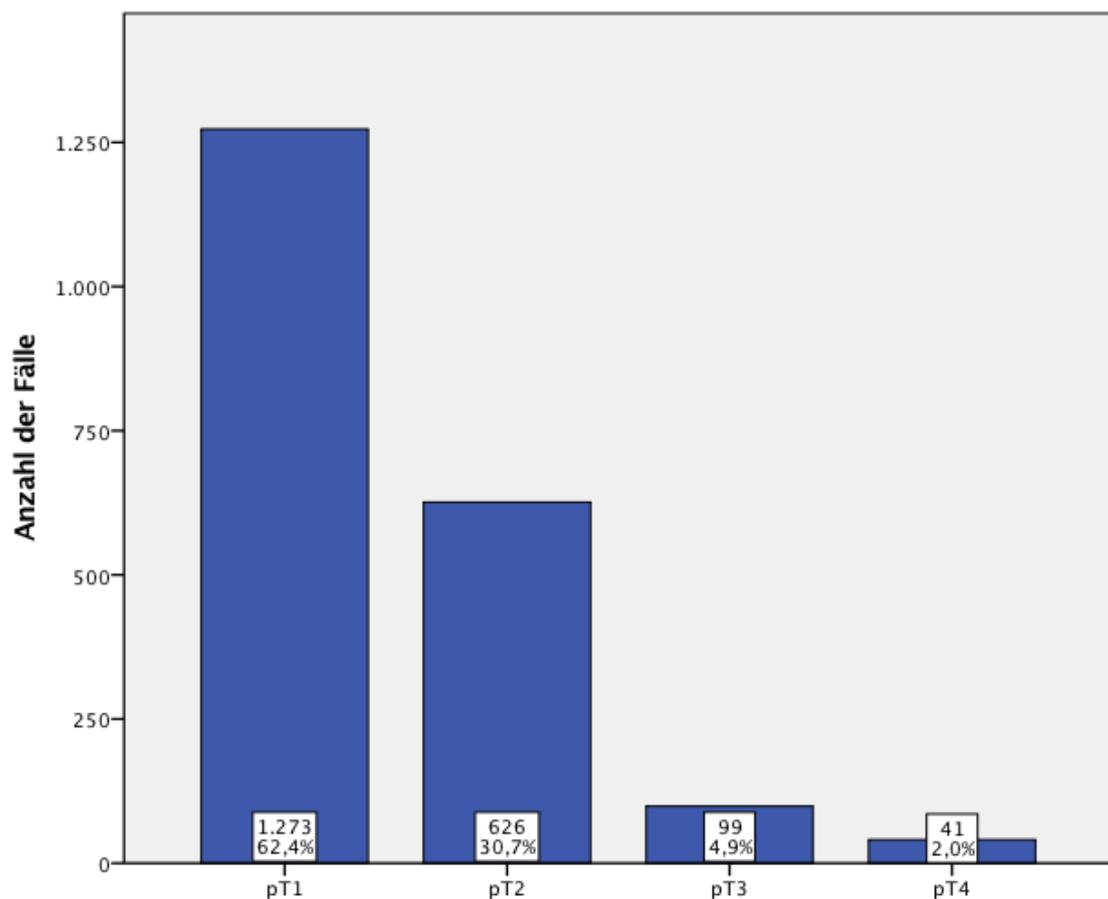


Abbildung 5: Verteilung der Tumorstadien

Tabelle 13 zeigt die genaue Verteilung der einzelnen Tumorstadien mit Unterkategorien in der Gesamtstudienpopulation. Der Median des maximalen Tumordurchmessers lag bei 17mm. Der kleinste Tumor maß dabei 0,1mm und der größte Tumor 140mm im maximalen Durchmesser.

Tabelle 13: Detaillierte Verteilung der Tumorstadien

			Anzahl	%
Histologisches Tumorstadium	pT1	pT1mic	32	1,6%
		pT1a	103	5,1%
		pT1b	326	16,0%
		pT1c	812	39,8%
	pT2		626	30,7%
	pT3		99	4,9%
	pT4	pT4a	1	0,0%
		pT4b	38	1,9%
		pT4c	0	0,0%
		pT4d	2	0,1%
			2039	100,0%

In 1531 Fällen (75,1%) fand sich im histopathologisch ausgewerteten Präparat neben dem invasiven Karzinom zusätzlich eine nicht-invasive Vorstufe. Bei 379 Karzinomen (18,6%) konnte des Weiteren eine Infiltration der Lymphgefäße (Lymphangiosis carcinomatosa) nachgewiesen werden. Bei 41 Patientinnen (2,0%) zeigte sich eine Infiltration der kleinen Blutgefäße (Hämangiosis carcinomatosa).

Tabelle 14: Begleitende Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa

		Anzahl	%
Lymphangiosis carcinomatosa	L0	1654	81,4%
	L1	379	18,6%
Hämangiosis carcinomatosa	V0	1995	98,0%
	V1	41	2,0%

3.1.7 Lymphknotenstadium

Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung der histologisch bestimmten Lymphknotenstadien innerhalb des Gesamtstudienkollektivs:

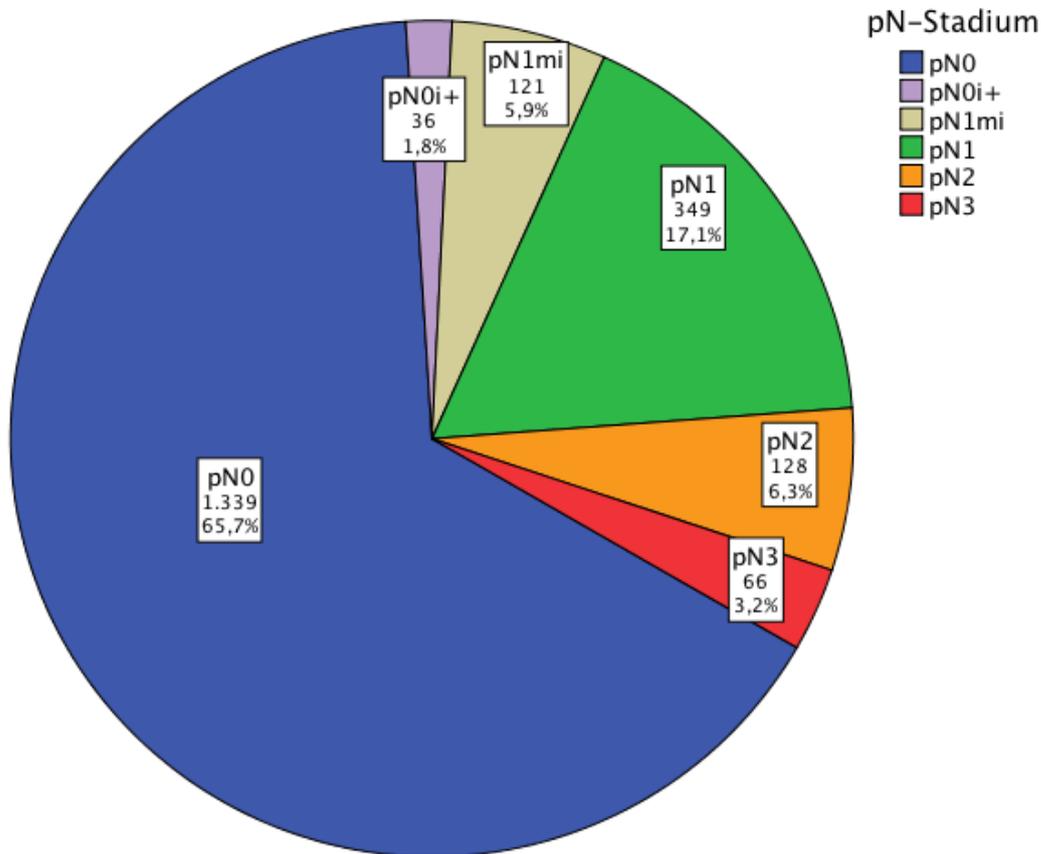


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der pN-Stadien

Bei 1339 Fällen (65,7%) mit invasivem Mammakarzinom wurde eine Beteiligung der axillären Lymphknoten ausgeschlossen (pN0). 700 Patientinnen (34,3%) wiesen eine Lymphknotenbeteiligung auf. Bei 36 Patientinnen (1,8%) wurden isolierte Tumorzellen in axillären Lymphknoten nachgewiesen (pN0i+). 121 Patientinnen (5,9%) zeigten eine Mikrometastasierung (pN1mi). In 349 Fällen (17,1%) handelte es sich um ein pN1-Stadium, in 128 Fällen (6,3%) um ein pN2-Stadium und in 66 Fällen (3,2%) konnte ein pN3-Stadium nachgewiesen werden.

3.1.7.1 Anzahl befallener axillärer Lymphknoten

In 653 Fällen wurde die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten dokumentiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Von diesen 653 Fällen waren bei 404 Patientinnen (61,8%) ein oder zwei, bei 55 Patientinnen (8,4%) drei axilläre Lymphknoten befallen. 130 Patientinnen (19,9%) wiesen Lymphknotenmetastasen in vier bis neun axillären Lymphknoten auf und bei 64 (9,8%) Patientinnen fanden sich Lymphknotenmetastasen in zehn oder mehr axillären Lymphknoten. Die meisten axillären Lymphknotenmetastasen fanden sich bei zwei Patientinnen mit jeweils insgesamt 34 befallenen Lymphknoten.

Tabelle 15: Anzahl befallener axillärer Lymphknoten

		Anzahl	%
Anzahl befallener axillärer LK	1-2	404	61,8%
	3	55	8,4%
	4-9	130	19,9%
	≥10	64	9,8%
	Gesamt	653	100,0%

Insgesamt wiesen somit 249 der 2039 Patientinnen (12,2%) mit invasivem Mammakarzinom mehr als zwei axilläre Lymphknotenmetastasen auf. Bei insgesamt 194 der 2039 Fälle (9,5%) wurden in der histopathologischen Untersuchung mehr als drei axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

3.1.7.2 Größe der Lymphknotenmetastasen

Bei 608 der Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen wurde der maximale Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens in der Patientenakte dokumentiert. Der kleinste befallene Lymphknoten wurde mit einem Größendurchmesser von 3mm, der größte befallene Lymphknoten mit einem maximalen Durchmesser von 80mm erfasst. Die mediane Größe des größten befallenen axillären Lymphknotens betrug 19mm. 75% aller befallenen Lymphknoten erreichten einen Durchmesser von 25mm oder weniger, 25% waren unter 14mm groß.

Tabelle 16: Größe der befallenen Lymphknoten

Größe des befallenen LK in mm	Median	19
	25%-Perzentil	14
	75%-Perzentil	25
	Minimum	3
	Maximum	80

In 339 Fällen fand sich die Metastasengröße als maximaler Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase in der Patientenakte dokumentiert. Die mediane Größe der Lymphknotenmetastase betrug dabei 3mm. 75% der Lymphknotenmetastasen hatten einen Durchmesser von 8mm oder weniger. Die größte Lymphknotenmetastase wurde mit 55mm im Durchmesser ausgemessen und dokumentiert.

3.1.7.3 Kapselüberschreitendes Wachstum

In 637 Fällen enthielt der histopathologische Lymphknotenbefund eine Aussage über die Ausbreitung der Lymphknotenmetastase in Bezug zur Kapsel des befallenen Lymphknotens. Bei 150 Patientinnen (23,5%) mit axillären Lymphknotenmetastasen fand ein kapselüberschreitendes Wachstum statt. In 54 Fällen (8,5%) wurde ein extranodales Tumorwachstum dokumentiert.

Tabelle 17: Kapselüberschreitendes Wachstum der Lymphknotenmetastasen

		Anzahl	%
Kapselüberschreitendes Wachstum	ja	150	23,5%
	nein	433	68,0%
	extranodal	54	8,5%
	Gesamt	637	100,0%

3.2 Klinische Untersuchung der Axilla

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Axilla sowie der histopathologischen Untersuchung der axillären Lymphknoten aufgeführt. In vier Fällen fehlte die Dokumentation des Tastbefundes. Bei den restlichen Patientinnen konnten in insgesamt 1870 Fällen (91,9%) keine Lymphknoten getastet werden. Demgegenüber fanden sich bei 165 Patientinnen (8,1%) palpable axilläre Lymphknoten. Bei einer Patientin waren zusätzlich supra- und infraklavikuläre Lymphknoten tastbar.

Tabelle 18: Axillärer Tastbefund und pN-Stadien

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Tastbefund der Axilla	nicht palpabel	1303	32	118	293	91	33	1870
	palpabel	34	4	3	56	36	32	165
	Gesamt	1337	36	121	349	127	65	2035

In Abbildung 7 ist die prozentuale Verteilung der pN-Stadien in Abhängigkeit des Tastbefundes der Axilla dargestellt. 1303 (69,7%) Patientinnen ohne tastbare axilläre Lymphknoten wiesen im Endbefund ein pN0-Stadium auf. In 567 Fällen (30,3%) lag trotz negativem Tastbefund eine Lymphknotenbeteiligung (pN+) vor. Bei 32 Patientinnen (1,7%) wurden dabei isolierte Tumorzellen, bei 118 (6,3%) eine Mikrometastasierung und bei 293 Patientinnen (15,7%) ein pN1-Stadium nachgewiesen. 91 (4,9%) der Patientinnen ohne tastbare axilläre Lymphknoten wiesen einen pN2- und 33 (1,8%) einen pN3-Lymphknotenbefall auf. Innerhalb der Gruppe mit tastbaren axillären Lymphknoten konnte bei 34 Patientinnen (20,6%) keine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen werden (pN0). In 131 Fällen (79,4%) zeigte sich in der histologischen Untersuchung hingegen ein Lymphknotenbefall. Bei vier Patientinnen (2,4%) handelte es sich dabei um isoliert nachgewiesene Tumorzellen, bei drei Patientinnen (1,8%) um eine Mikrometastasierung. 56 der Patientinnen (33,9%) mit tastbaren Lymphknoten wiesen ein pN1-, 36 Patientinnen (21,8%) ein pN2- und 32 Patientinnen (19,4%) ein pN3-Stadium auf.

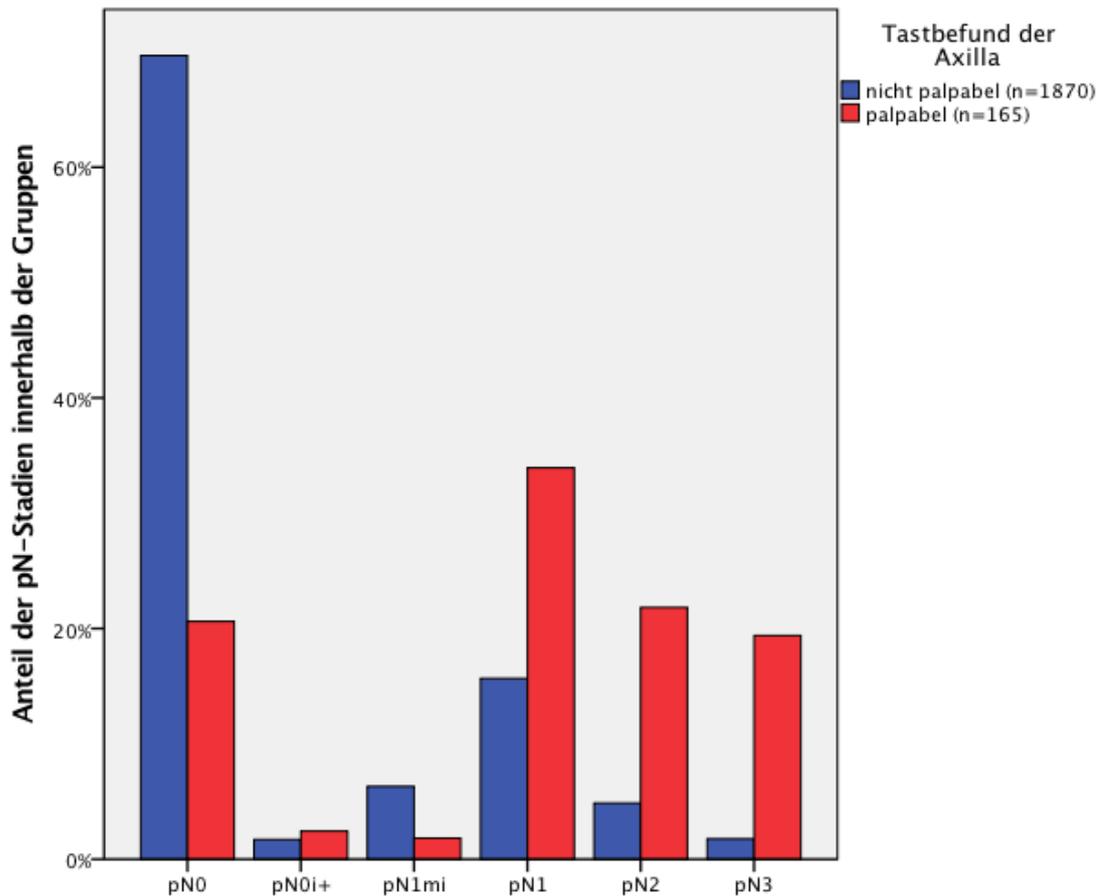


Abbildung 7: Verteilung der pN-Stadien in Abhängigkeit des Tastbefundes der Axilla

Tabelle 19 zeigt die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten in Abhängigkeit des Ergebnisses des klinischen Tastbefundes. In 651 Fällen fanden sich sowohl Angaben zur Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten als auch das Ergebnis der klinischen Untersuchung der Axilla in der Patientenakte dokumentiert.

Bei den Patientinnen mit falsch-negativem axillären Tastbefund waren in 361 Fällen (68,6%) ein bis zwei axilläre Lymphknoten befallen. 41 Patientinnen (7,8%) wiesen drei und 124 Patientinnen (23,6%) mehr als drei befallene Lymphknoten auf. Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit richtig-positivem axillären Tastbefund war der Anteil mit einem Lymphknotenbefall von mehr als drei axillären Lymphknoten hingegen mit 68 Patientinnen (54,4%) deutlich größer.

Tabelle 19: Anzahl befallener axillärer Lymphknoten in Abhängigkeit des Tastbefundes der Axilla

		Tastbefund der Axilla			
		nicht palpabel		palpabel	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl befallener axillärer Lymphknoten	1-2	361	68,6%	43	34,4%
	3	41	7,8%	14	11,2%
	4-9	92	17,5%	37	29,6%
	≥10	32	6,1%	31	24,8%
	Gesamt	526	100,0%	125	100,0%

Die Ergebnisse der Berechnungen von Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem Prädiktionwert des Tastbefundes zum Nachweis bzw. Ausschluss jeglicher axillärer Lymphknotenmetastasen (pN+) als auch zum Nachweis bzw. Ausschluss eines pN2/pN3-Lymphknotenbefalls sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Der negative Prädiktionwert für den Ausschluss jeglicher Lymphknotenbeteiligung durch die klinische Untersuchung der Axilla lag bei 69,7%. Für den Ausschluss eines pN2/pN3-Lymphknotenbefalls betrug der negative Prädiktionwert der klinischen Untersuchung hingegen 93,4% mit einem Prozentsatz an falsch-negativen Befunden von 6,6%.

Tabelle 20: Gütekriterien der klinischen Untersuchung der Axilla

	Nachweis pN+	Nachweis pN2-3
Sensitivität	18,8%	35,4%
Spezifität	97,5%	94,7%
Positiver Prädiktionwert	79,4%	41,2%
Negativer Prädiktionwert	69,7%	93,4%

3.3 Sonographische Prädiktion von Lymphknotenmetastasen

Insgesamt wiesen 1686 der 2039 Patientinnen (82,7%) einen unauffälligen sonographischen Befund der Axilla vor. Bei 204 Patientinnen (10,0%) wurden die axillären Lymphknoten als suspekt und bei 149 Patientinnen (7,3%) als pathologisch eingestuft. In 353 Fällen (17,3%) wurden axilläre Lymphknoten somit sonographisch als auffällig bewertet. In Tabelle 21 findet sich eine detaillierte Gegenüberstellung der sonographischen Einschätzung der axillären Lymphknoten mit dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung.

Tabelle 21: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	1260	33	114	220	47	12	1686
	suspekt	69	1	5	69	37	23	204
	pathologisch	10	2	2	60	44	31	149
	Gesamt	1339	36	121	349	128	66	2039

Bei 1260 der 1339 Patientinnen (94,1%) ohne eine Beteiligung der Lymphknoten (pN0) wurden die axilläre Sonographie als unauffällig, in 69 Fällen (5,2%) als suspekt und in zehn (0,7%) als pathologisch eingestuft. Innerhalb der Gruppe mit histologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall stellten sich bei 426 der 700 Patientinnen (60,9%) die axillären Lymphknoten sonographisch als unauffällig, bei 135 Patientinnen (19,3%) als suspekt und bei 139 Patientinnen (19,8%) als pathologisch dar. In Abbildung 8 ist die prozentuale Verteilung der histopathologisch bestimmten Lymphknotenstadien innerhalb der Gruppe mit sonographisch als unauffällig bewerteten Lymphknoten, der Gruppe mit sonographisch als suspekt bewerteten Lymphknoten sowie der Gruppe mit sonographisch als pathologisch bewerteten Lymphknoten graphisch dargestellt.

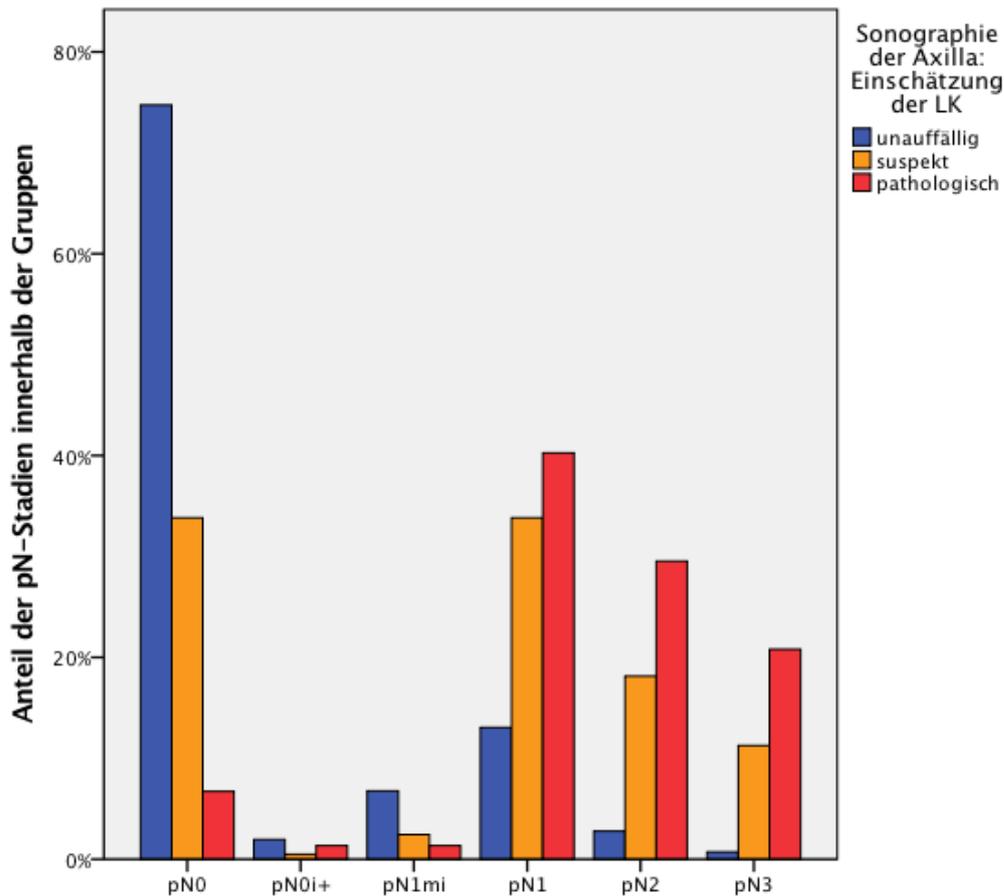


Abbildung 8: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppen mit unauffälligen, suspekten und pathologischen Sonographiebefunden der Axilla

Innerhalb der Gruppe mit sonographisch als unauffällig bewerteten axillären Lymphknoten erwiesen sich 1260 Fälle (74,7%) ohne eine Lymphknotenbeteiligung und somit als richtig-negativ. 426 Patientinnen (25,3%) hatten trotz eines unauffälligen Sonographiebefundes einen Befall axillärer Lymphknoten. Bei 33 Patientinnen (2,0%) handelte es sich dabei um den Nachweis isolierter Tumorzellen und bei 114 (6,8%) um eine Mikrometastasierung. In 220 Fällen (13,0%) mit unauffälliger Sonographie fand sich in der endgültigen Histologie ein pN1-Stadium, bei 47 Patientinnen (2,8%) zeigte sich ein pN2- und bei zwölf Patientinnen (0,7%) ein pN3-Lymphknotenbefall. Von den 204 Patientinnen mit suspekter axillärer Sonographie wurde bei 69 (33,8%) ein pN0-Stadium diagnostiziert. Bei 135 Patientinnen (66,2%) zeigte sich eine Beteiligung der Lymphknoten. Davon handelte es sich in einem Fall (0,5%) um isoliert nachgewiesene Tumorzellen, in fünf Fällen (2,5%) um Mikrometastasen, bei 69 Patientinnen (33,8%) um ein pN1-, bei 37 (18,1%) um ein pN2- und bei 23 (11,3%) um ein pN3-Stadium.

In der Gruppe mit sonographisch als pathologisch bewerteten Lymphknoten konnte bei zehn der 149 Patientinnen (6,7%) im histologischen Endbefund eine Beteiligung der Lymphknoten ausgeschlossen werden. Bei 139 (93,3%) zeigte sich hingegen ein Lymphknotenbefall. Je zwei Patientinnen (1,3%) wiesen ein pN0i+-Stadium bzw. eine Mikrometastasierung auf. Bei 60 Patientinnen (40,3%) wurde ein pN1-, bei 44 (29,5%) ein pN2- und bei 31 (20,8%) ein pN3-Lymphknotenbefall diagnostiziert.

3.3.1 Größe der auffälligen Lymphknoten

In 298 Fällen der als auffällig bewerteten axillären Sonographien wurde zusätzlich die sonographisch ausgemessene Größe des größten auffälligen Lymphknotens dokumentiert. Abbildung 9 zeigt die Größenverteilung innerhalb der Gruppe mit falsch-positiven und der Gruppe mit richtig-positiven axillären Sonographiebefunden.

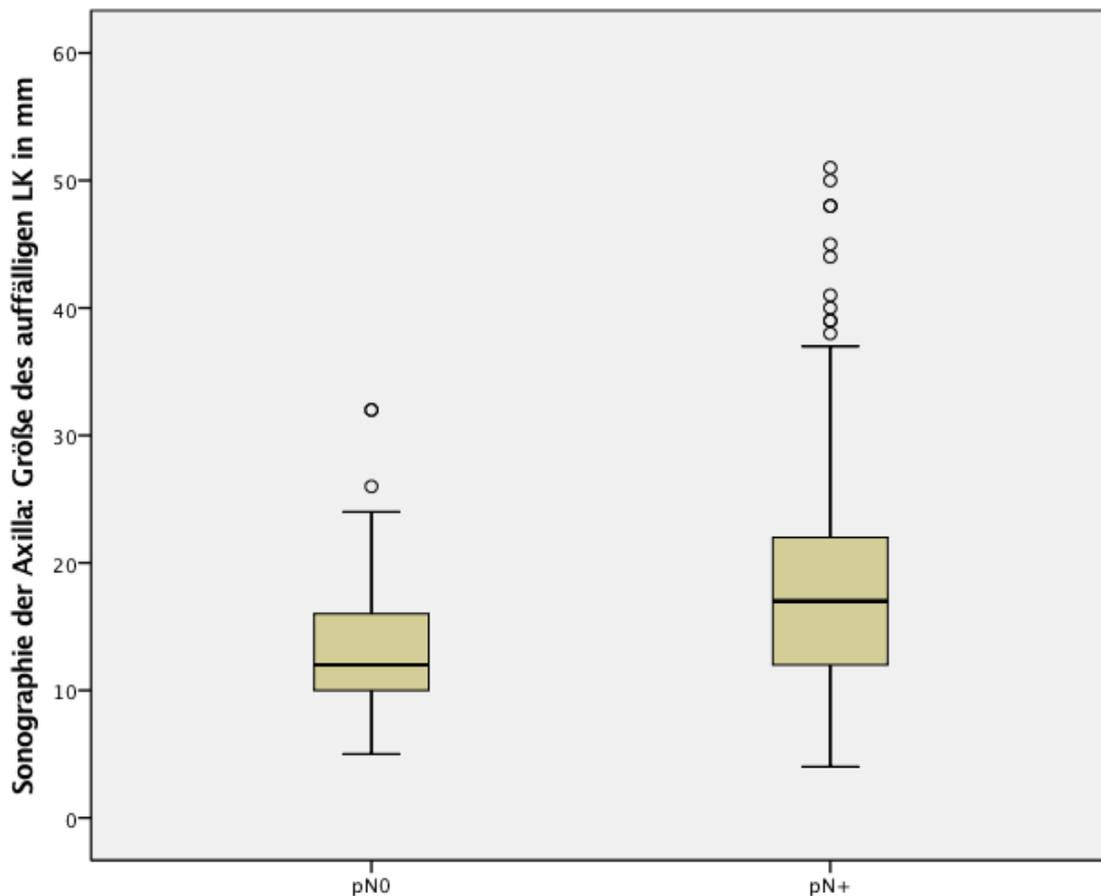


Abbildung 9: Vergleich der sonographisch ausgemessenen Lymphknotengröße bei falsch-positiven (pN0) und richtig-positiven (pN+) Sonographiebefunden

Der kleinste Lymphknoten maß dabei 4mm und der größte 51mm im maximalen Durchmesser. In der Gruppe der als falsch-positiv bewerteten Sonographiebefunde betrug der Median des maximalen Durchmessers des größten auffälligen Lymphknotens 12mm. 25% zeigten einen maximalen Durchmesser kleiner 10mm. Nur 25% wurden mit einer Größe größer als 16mm ausgemessen. In der Gruppe der als richtig-positiv bewerteten Sonographiebefunde lag der Median hingegen bei 17mm. Bei lediglich 25% der Fälle maß der größte auffällige Lymphknoten weniger als 12mm, wobei er sich in 25% der Fälle größer als 22mm darstellte. Somit zeigten sich Lymphknoten, die als richtig-positiv bewertet wurden, in der Sonographie insgesamt deutlich größer als falsch-positiv bewertete Lymphknoten.

Bei 608 Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall wurde die histologisch bestimmte Größe als maximaler Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens dokumentiert. Abbildung 10 zeigt die Größenverteilung innerhalb der Gruppe mit unauffälligem axillärem Sonographiebefund (falsch-negativ) sowie innerhalb der Gruppen mit suspekten und auffälligen axillären Sonographiebefunden (richtig-positiv). Der kleinste befallene Lymphknoten maß dabei 3mm im maximalen Durchmesser, der größte 80mm. Innerhalb der Gruppe mit unauffälliger axillärer Sonographie betrug die mediane histologische Größe des größten befallenen Lymphknotens 17mm. In 75% der Fälle maß der größte befallene Lymphknoten weniger als 22mm im maximalen Durchmesser. Demgegenüber betrug die mediane Lymphknotengröße innerhalb der Gruppe mit suspekter axillärer Sonographie 20mm, wobei 25% sich größer als 25mm darstellten. In der Gruppe mit als pathologisch bewerteter Sonographie erwiesen sich die befallenen Lymphknoten histologisch mit einem Median von 25mm am größten. 75% aller Fälle zeigten dabei eine maximale Lymphknotengröße von mehr als 20mm und 25% sogar mehr als 35mm große Lymphknoten. Insgesamt erwiesen sich damit die befallenen Lymphknoten in den Gruppen mit suspekter und pathologischer Sonographie deutlich größer als in der Gruppe mit unauffälligem sonographischen Befund.

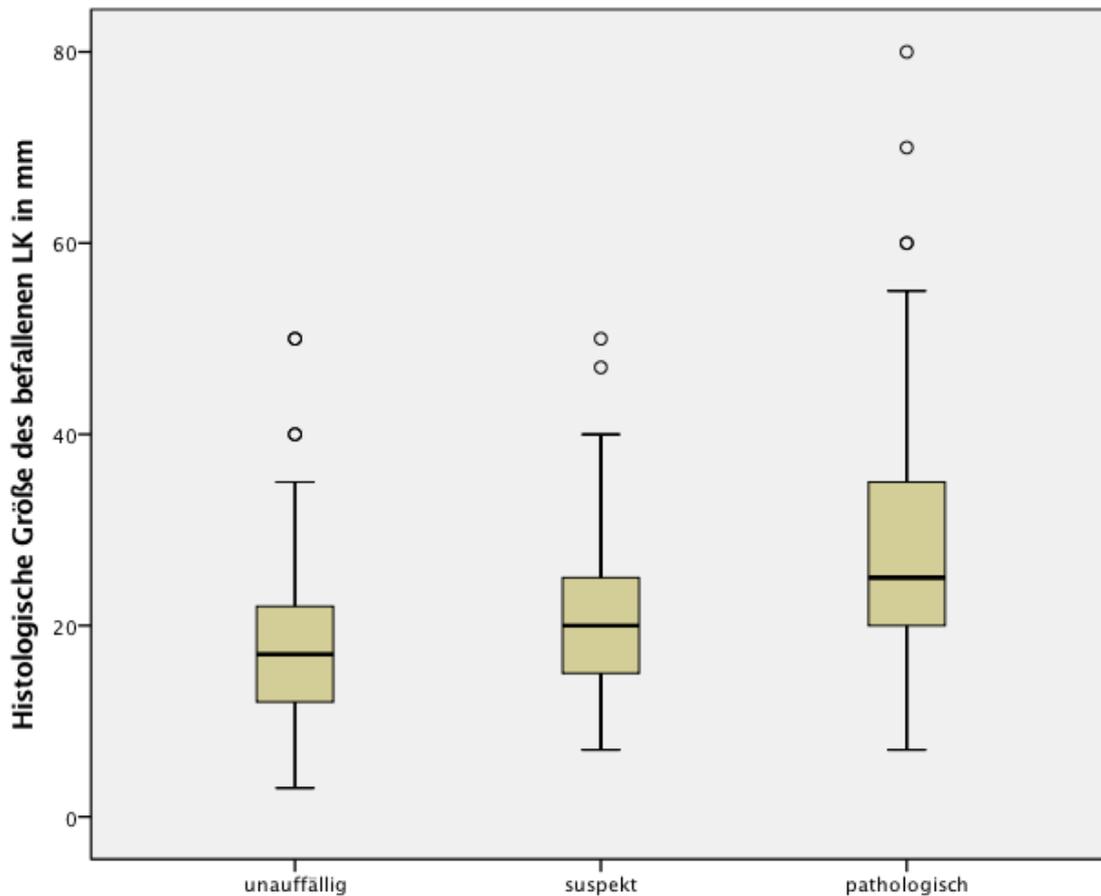


Abbildung 10: Vergleich der histologisch ausgemessenen Lymphknotengröße bei unauffälligem, suspektem und pathologischem axillären Sonographiebefund

Abbildung 11 zeigt den Vergleich der histologisch bestimmten Metastasengröße des größten befallenen Lymphknotens innerhalb der Gruppen mit unauffälliger, suspekter und pathologischer Sonographie der axillären Lymphknoten. In 339 Fällen mit einer histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbeteiligung fand sich hierzu eine Angabe dokumentiert. Die mediane Größe der Lymphknotenmetastase betrug in der Gruppe mit unauffälligem sonographischen Befund der axillären Lymphknoten 2,2mm. 75% der Patientinnen innerhalb dieser Gruppe wiesen dabei Lymphknotenmetastasen kleiner als 6mm auf. In der Gruppe mit suspekter axillärer Sonographie hingegen waren die Metastasen im Median 8mm groß und 25% bereits größer als 16mm. In der Gruppe mit pathologischem Sonographiebefund erwiesen sich die Lymphknotenmetastasen mit 12mm im Median und 25% größer als 25,5mm deutlich am größten. Zudem zeigte sich, wie auch im dazugehörigen Boxplot zu erkennen, eine insgesamt breitere Streuung der Werte.

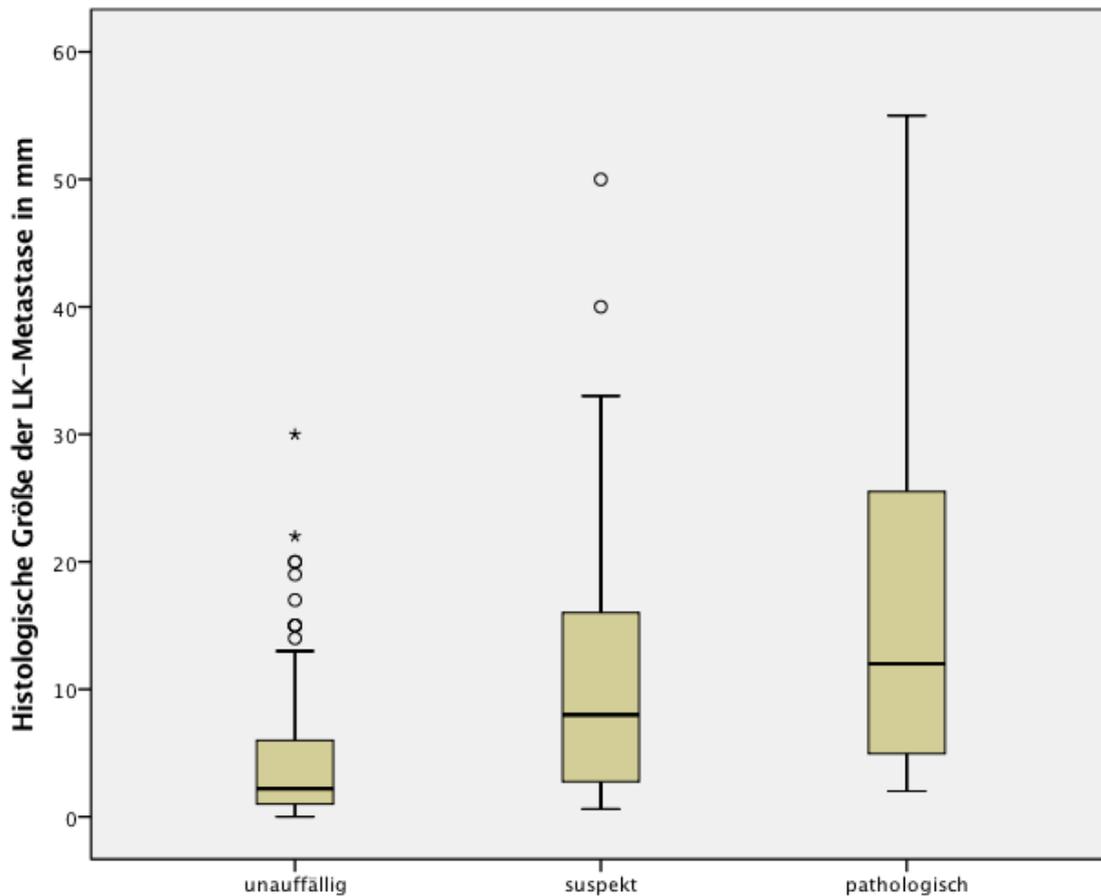


Abbildung 11: Vergleich der histologisch ausgemessenen Metastasengröße bei unauffälligem, suspektem und pathologischem axillären Sonographiebefund

Die histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erwiesen sich somit sowohl in der Gruppe mit suspekten als auch in der Gruppe mit pathologischen Sonographiebefunden statistisch signifikant größer als in der Gruppe mit sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$).

3.3.2 Anzahl der auffälligen Lymphknoten

In Abbildung 12 ist der prozentuale Anteil der Patientinnen mit einem pN2- oder pN3-Stadium in Abhängigkeit der Anzahl der sonographisch als auffällig bewerteten axillären Lymphknoten graphisch dargestellt.

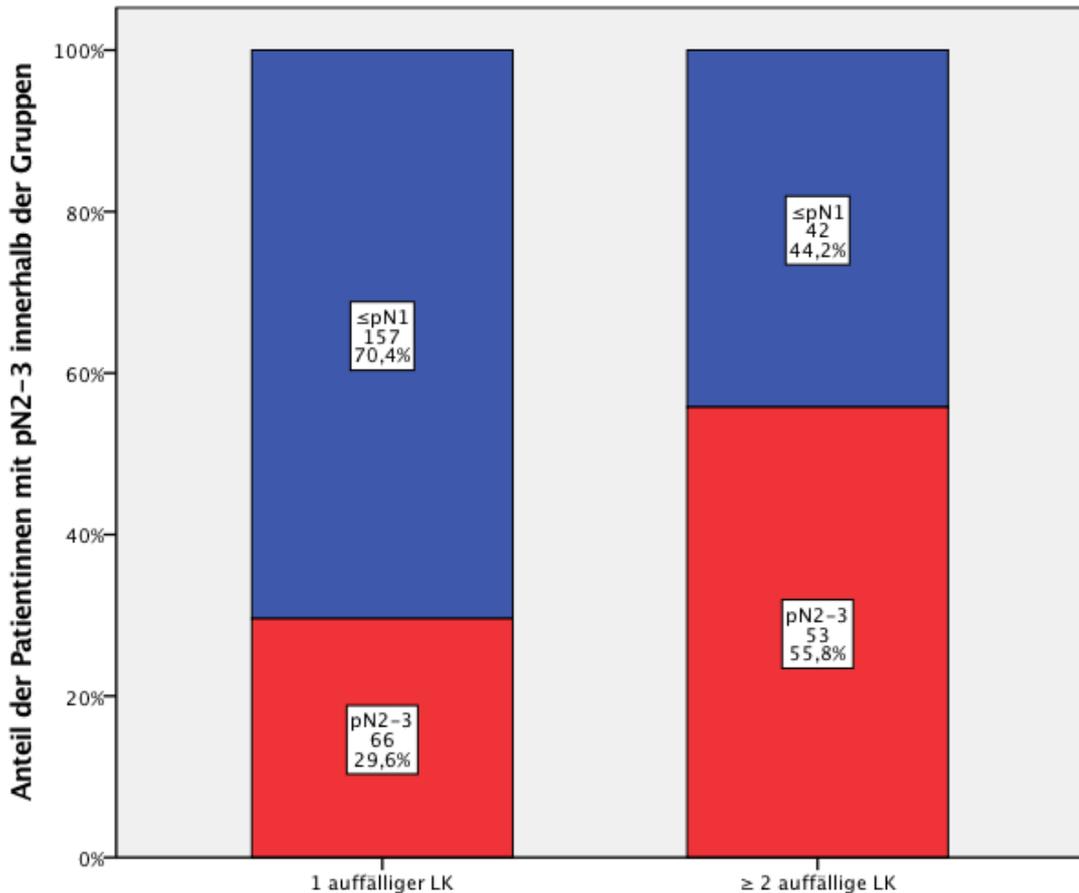


Abbildung 12: Anteil der Patientinnen mit einem pN2- oder pN3-Stadium in Abhängigkeit der Anzahl sonographisch suspekter Lymphknoten

Insgesamt wurde bei 323 der als auffällig bewerteten axillären Sonographiebefunde die Anzahl der auffälligen Lymphknoten dokumentiert. Innerhalb der Gruppe mit nur einem sonographisch auffälligen Lymphknoten zeigte sich bei 66 Patientinnen (29,6%), in der Gruppe mit zwei oder mehr sonographisch auffälligen Lymphknoten hingegen bei 53 Patientinnen (55,8%) in der endgültigen Histologie ein pN2- oder pN3-Stadium. Patientinnen mit zwei oder mehr auffälligen Lymphknoten waren somit deutlich häufiger von mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen betroffen als Patientinnen mit nur einem sonographisch auffälligen Lymphknoten.

3.3.3 Gütekriterien der axillären Sonographie

Die Ergebnisse der Berechnungen von Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem Prädiktionswert sind zum einen für den Nachweis bzw. Ausschluss jeglicher axillärer Lymphknotenmetastasen (pN+) als auch für den Nachweis bzw. Ausschluss eines pN2- oder pN3-Lymphknotenbefalls in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Gütekriterien der axillären Sonographie

	Nachweis pN+	Nachweis pN2-3
Sensitivität	39,1%	69,6%
Spezifität	94,1%	88,2%
Positiver Prädiktionswert	77,6%	38,2%
Negativer Prädiktionswert	74,7%	96,5%

Die Sensitivität der axillären Sonographie zum Nachweis jeglicher axillärer Lymphknotenbeteiligung (pN+) betrug 39,1%, die Spezifität 94,1%. Der positive Prädiktionswert lag bei 77,6%, der negative Prädiktionswert bei 74,7%. Die Sensitivität bezüglich des Ausschlusses eines pN2- oder pN3-Stadiums durch die axilläre Sonographie betrug hingegen 69,6%, die Spezifität 88,2% und der positive Prädiktionswert 38,2%. Für den negativen Prädiktionswert zum Ausschluss einer pN2- bis pN3-Metastasierung ergab sich ein Ergebnis von 96,5%. Lediglich 3,5% der 1686 Patientinnen mit unauffälliger axillärer Sonographie zeigten in der histopathologischen Untersuchung mehr als drei Lymphknotenmetastasen.

3.4 Präoperative zytologische oder histologische Abklärung sonographisch auffälliger Lymphknoten

3.4.1 Ergebnis der präoperativen Untersuchung von Lymphknotengewebe

Bei 80 Patientinnen wurde im Rahmen der präoperativen Diagnostik eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie auffälliger axillärer Lymphknoten durchgeführt. Bei weiteren 83 Patientinnen wurde durch eine Feinnadelaspiration Gewebe zur präoperativen histologischen Lymphknotenuntersuchung gewonnen. Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse der präoperativen Untersuchung des gewonnenen Lymphknotengewebes in der Gruppe mit erfolgter Stanzbiopsie und der Gruppe mit Feinnadelaspiration.

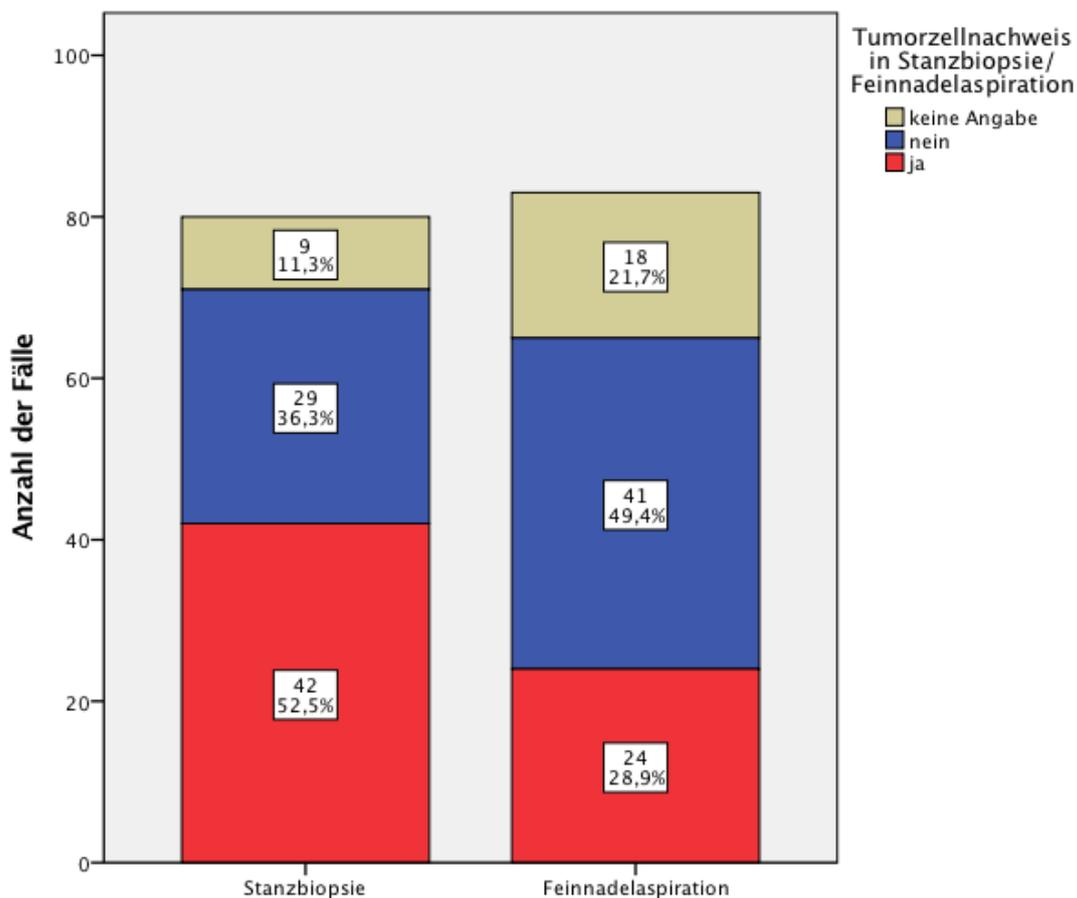


Abbildung 13: Ergebnis der präoperativen histologischen bzw. zytologischen Untersuchung von Lymphknotengewebe

In 42 Fällen (52,5%) gelang durch die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie eines auffälligen Lymphknotens ein Tumorzellnachweis. Bei 29 Patientinnen (36,3%) war das Ergebnis negativ und in 9 Fällen (11,3%) fand sich in der Patientenakte keine Angabe

hierzu dokumentiert. Demgegenüber wurden nur in 24 Feinnadelaspirationen (28,9%) Tumorzellen nachgewiesen. In 41 Fällen (49,4%) war das Ergebnis negativ und bei 18 Patientinnen (21,7%) fand sich keine Angabe bezüglich des Ergebnisses.

3.4.2 Tatsächlicher Lymphknotenstatus

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der in der endgültigen Histologie postoperativ gesicherten Lymphknotenstadien innerhalb der Gruppe, die präoperativ eine Stanzbiopsie und der Gruppe, die präoperativ eine Feinnadelaspiration erhielten.

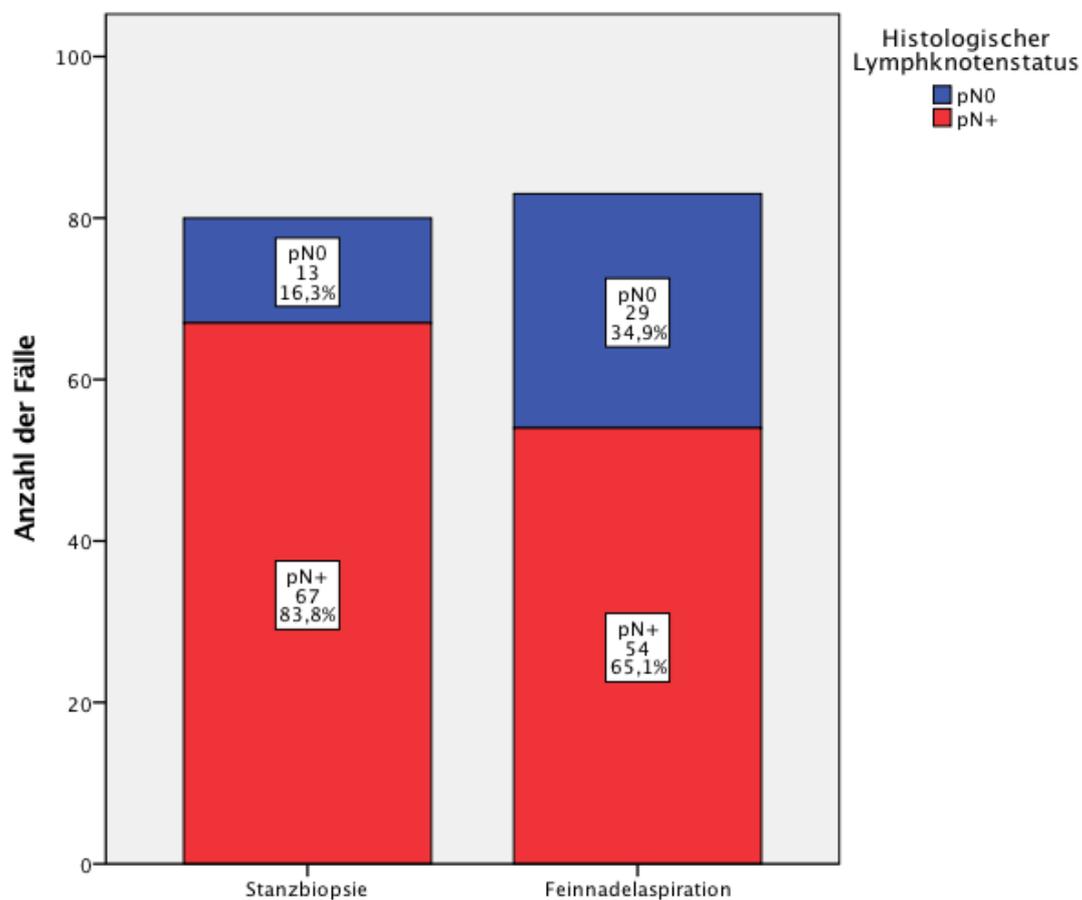


Abbildung 14: Histologischer Lymphknotenstatus der Patientinnen mit präoperativ durchgeführter Stanzbiopsie bzw. Feinnadelaspiration

Von den 80 Patientinnen, bei welchen eine Stanzbiopsie axillärer Lymphknoten durchgeführt wurde, zeigte sich in der endgültigen Histopathologie bei 13 (16,3%) ein pN0-Stadium und bei 67 (83,8%) ein Lymphknotenbefall. In den 83 Fällen mit

Feinnadelaspiration zeigte sich hingegen bei 29 Patientinnen (34,9%) ein pN0-Stadium und 54 Patientinnen (65,1%) wiesen eine Lymphknotenbeteiligung auf.

3.4.3 Gütekriterien der präoperativen Gewebeuntersuchung

Tabelle 23 zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse der präoperativen zytologischen bzw. histologischen Gewebeuntersuchung sonographisch auffälliger Lymphknoten und der postoperativ histopathologisch bestimmten Lymphknotenstadien.

Tabelle 23: Präoperativer Tumorzellnachweis und postoperativ ermittelter histologischer Lymphknotenstatus

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Tumorzellnachweis in Stanzbiopsie/ Feinnadelaspiration	ja	1	0	1	26	24	14	66
	nein	27	1	2	25	8	7	70
	Gesamt	28	1	3	51	32	21	136

Von den 66 präoperativen Lymphknotengewebeuntersuchungen durch Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration mit Tumorzellnachweis erwiesen sich insgesamt 65 (98,5%) in der endgültigen Histologie als richtig-positiv. Davon zeigte sich bei 38 Patientinnen (57,6%) ein Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten. In einem Fall (1,5%) wurde hingegen trotz eines präoperativen zytologischen Nachweises von Tumorzellen in durch eine Feinnadelaspiration gewonnenem Gewebe postoperativ in der Histopathologie ein Befall axillärer Lymphknoten ausgeschlossen. Von den 70 Gewebeuntersuchungen ohne Tumorzellnachweis konnte in 27 Fällen (38,6%) ein pN0-Stadium diagnostiziert werden. Bei 43 Patientinnen (61,4%) wurde ein Lymphknotenbefall nachgewiesen, davon war in 21 Fällen eine Stanzbiopsie und in 22 Fällen eine Feinnadelaspiration durchgeführt worden. Insgesamt 15 Patientinnen (21,4%) wiesen ein pN2- oder pN3-Stadium auf. Die Sensitivität der präoperativen Gewebeuntersuchung nach erfolgter Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration auffälliger Lymphknoten lag somit insgesamt bei 60,2%, die Spezifität bei 96,4%, der positive Prädiktionwert bei 98,5% und der negative Prädiktionwert bei 38,6%.

3.5 Einfluss der Tumorhistologie

3.5.1 Prävalenz von Lymphknotenmetastasen

Tabelle 24 zeigt die Verteilung der histologisch bestimmten Lymphknotenstadien in Abhängigkeit des histologischen Tumortyps. Bei einer Patientin fehlte die Angabe zum histologischen Tumortyp. Die heterogene Gruppe der selten vertretenden histologischen Tumortypen wurde hierbei in der Kategorie „andere“ zusammengefasst.

Tabelle 24: pN-Stadien nach histologischem Tumortyp

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Histologischer Tumortyp	duktal	1003	10	83	273	103	43	1515
	lobulär	180	23	24	53	20	21	321
	andere	155	3	14	23	5	2	202
	Gesamt	1338	36	121	349	128	66	2038

In Abbildung 15 ist die prozentuale Verteilung der Lymphknotenstadien innerhalb der Gruppe mit invasiv duktalem sowie der Gruppe mit invasiv lobulärem Karzinom graphisch dargestellt. In 1003 Fällen (66,2%) mit invasiv duktalem Karzinom konnte ein pN0-Stadium diagnostiziert werden. Bei 512 Patientinnen (33,8%) zeigte sich eine Beteiligung der axillären Lymphknoten. Davon handelte es sich in 10 Fällen (0,7%) um den Nachweis von isolierten Tumorzellen und in 83 Fällen (5,5%) um eine Mikrometastasierung. 273 Patientinnen (18,0%) wiesen ein pN1-, 103 (6,8%) ein pN2- und 43 (2,8%) ein pN3-Stadium auf. Innerhalb der Gruppe mit invasiv lobulärem Karzinom zeigten hingegen 180 Patientinnen (56,1%) keine Lymphknotenbeteiligung (pN0). In 141 Fällen (43,9%) wurde ein Lymphknotenbefall nachgewiesen, davon bei 23 Patientinnen (7,2%) isolierte Tumorzellen und bei 24 (7,5%) Mikrometastasen. Bei 53 Patientinnen (16,5%) mit lobulärem Karzinom zeigte sich ein pN1-, bei 20 (6,2%) ein pN2- und bei 21 (6,5%) ein pN3-Lymphknotenbefall.

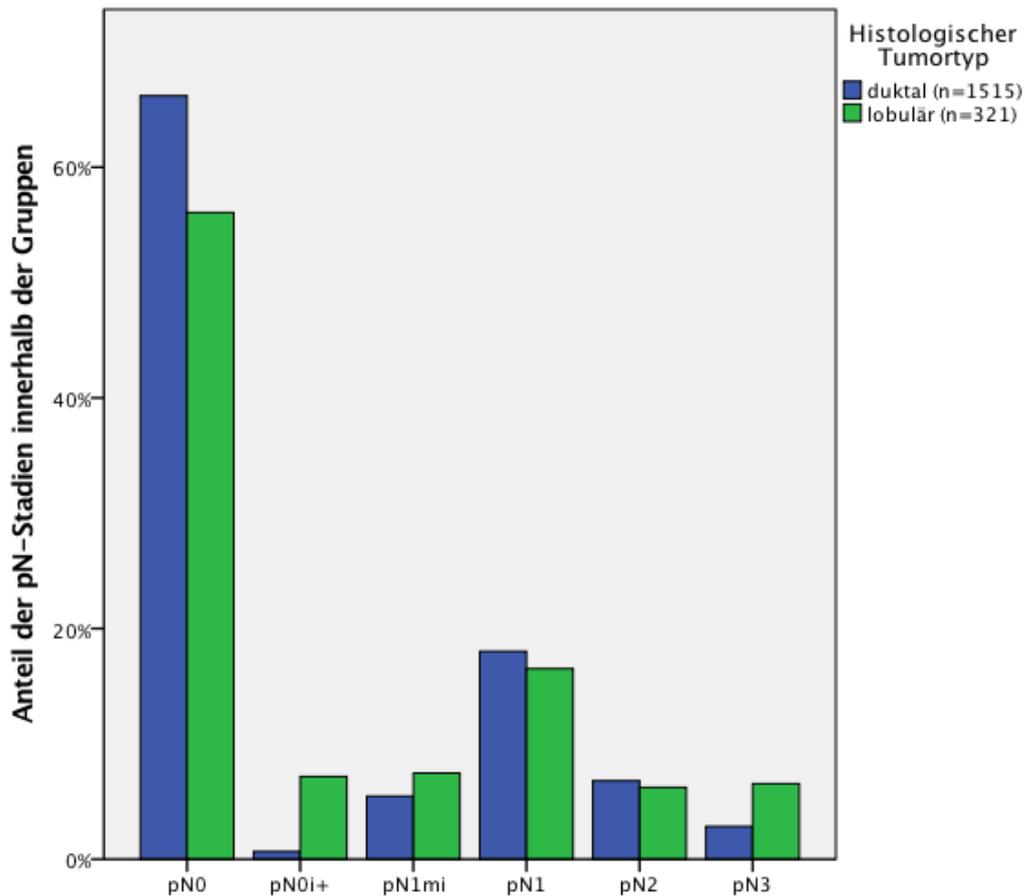


Abbildung 15: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit invasiv duktalem und der Gruppe mit invasiv lobulärem Karzinom

Insgesamt betrachtet waren Patientinnen mit invasiv lobulärem Karzinom somit häufiger von axillären Lymphknotenmetastasen betroffen als Patientinnen mit invasiv duktalem Karzinom. Des Weiteren wiesen Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen und lobulärem Karzinom im Vergleich zu Patientinnen mit duktalem Karzinom ebenso häufiger eine Anzahl von ≥ 10 axillären Lymphknotenmetastasen auf.

Tabelle 25: Anzahl befallener axillärer Lymphknoten in Abhängigkeit des Tumortyps

		duktal		lobulär	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl befallener axillärer LK	1-2	303	61,2%	71	60,7%
	3	47	9,5%	4	3,4%
	4-9	104	21,0%	21	17,9%
	≥ 10	41	8,3%	21	17,9%

3.5.2 Sonographische Lymphknoteneinschätzung

In Tabelle 26 sind die Ergebnisse der sonographischen Einschätzung sowie der histologischen Untersuchung der axillären Lymphknoten in der Gruppe der Patientinnen mit invasiv duktalem Karzinom einander gegenübergestellt.

Tabelle 26: Sonographische Einschätzung und pN-Stadien bei Patientinnen mit invasiv duktalem Karzinom

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	939	10	79	165	38	7	1238
	suspekt	56	0	3	56	26	13	154
	pathologisch	8	0	1	52	39	23	123
	Gesamt	1003	10	83	273	103	43	1515

Insgesamt wurde bei 1238 der Patientinnen mit invasiv duktalem Tumoren die axilläre Sonographie als unauffällig bewertet. 939 (75,8%) dieser unauffälligen Sonographiebefunde erwiesen sich in der endgültigen Histologie als richtig negativ. Bei 299 Patientinnen (24,2%) zeigte sich hingegen trotz unauffälliger Sonographie eine Beteiligung der axillären Lymphknoten. Davon handelte es sich bei zehn Patientinnen (0,8%) um isolierte Tumorzellen, bei 79 (6,4%) um Mikrometastasen und bei 165 (13,3%) um ein pN1-Stadium. Nur bei 38 Patientinnen (3,1%) zeigte sich ein pN2- und bei sieben (0,6%) ein pN3-Stadium. Somit wiesen lediglich 3,6% der Patientinnen mit duktalem Karzinom und unauffälliger axillärer Sonographie in der histologischen Untersuchung mehr als drei Lymphknotenmetastasen auf. Dies entspricht einem negativen Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei befallenen Lymphknoten von 96,4%.

Tabelle 27 zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse der sonographischen Einschätzung und des histologischen Lymphknotenstadiums in der Gruppe der Patientinnen mit invasiv lobulären Karzinomen.

Tabelle 27: Sonographische Einschätzung und pN-Stadien bei Patientinnen mit lobulären Karzinomen

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	171	21	22	43	7	5	269
	suspekt	7	1	2	8	11	10	39
	pathologisch	2	1	0	2	2	6	13
	Gesamt	180	23	24	53	20	21	321

Hierbei zeigte sich, dass 171 der insgesamt 269 Patientinnen (63,6%) mit unauffälligem axillären Sonographiebefund und invasiv lobulären Karzinomen ein pN0-Stadium aufwiesen. Bei 98 Patientinnen (36,4%) wurde trotz unauffälliger Sonographie eine Beteiligung axillärer Lymphknoten nachgewiesen. Davon handelte es sich bei 21 (7,8%) um den Nachweis isolierter Tumorzellen, bei 22 (8,2%) um Mikrometastasen und bei 43 (16,0%) um ein pN1-Stadium. Sieben der Patientinnen (2,6%) mit lobulären Karzinomen und unauffälliger axillärer Sonographie zeigten in der endgültigen Histologie einen pN2- und fünf (1,9%) einen pN3-Befall. Auch in der Gruppe der Patientinnen mit lobulären Karzinomen war somit der Anteil der Patientinnen mit mehr als drei Lymphknotenmetastasen trotz unauffälliger Sonographie mit insgesamt 4,5% vergleichsweise gering. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten lag bei 95,5%. Der statistische Vergleich der negativen Prädiktionswerte innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit invasiv duktalem und invasiv lobulären Karzinomen zeigte keine Signifikanz ($p=0,484$).

3.6 Einfluss der Tumorgröße

3.6.1 Prävalenz von Lymphknotenmetastasen

Abbildung 16 zeigt das Vorhandensein einer axillären Lymphknotenbeteiligung in Abhängigkeit des histologisch bestimmten Tumorstadiums.

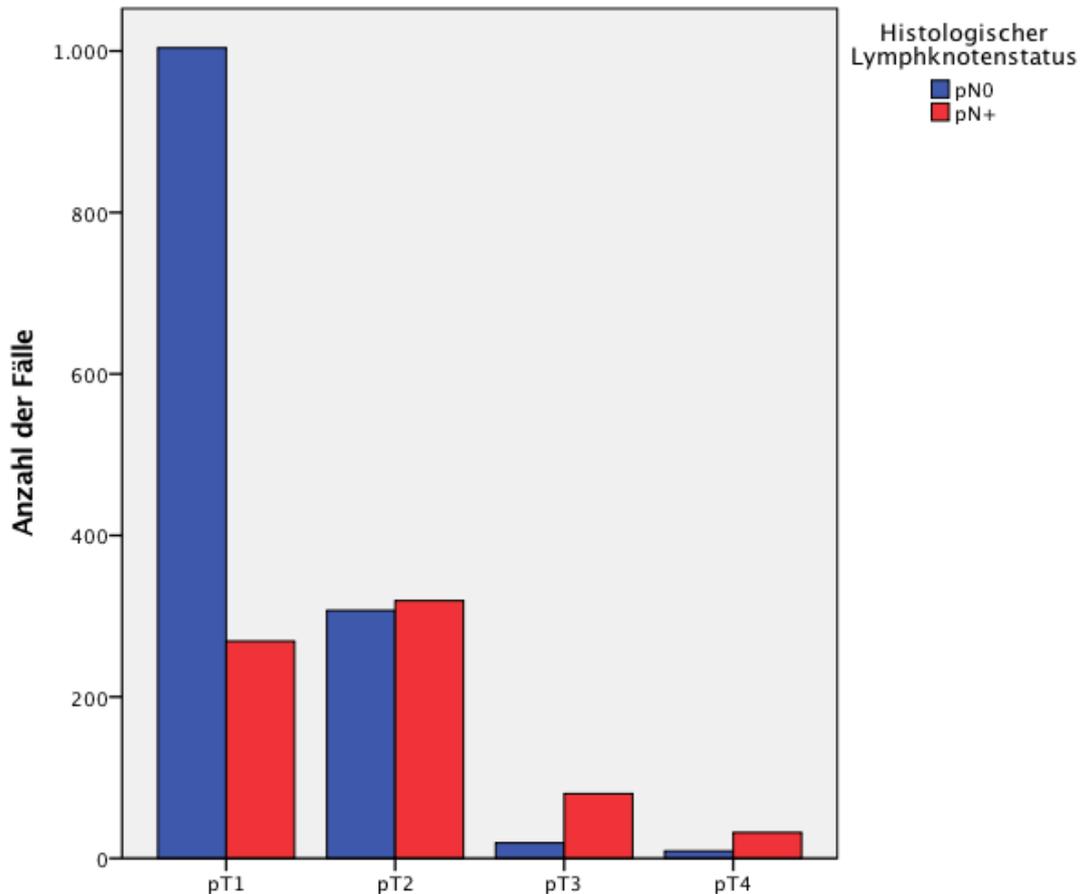


Abbildung 16: Lymphknotenbeteiligung in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Patientinnen mit höhergradigen Tumorstadien waren deutlich häufiger von Lymphknotenmetastasen betroffen als Patientinnen mit geringergradigen Tumorstadien. So zeigten lediglich 21,1% der Patientinnen mit T1-Tumoren eine Beteiligung der axillären Lymphknoten. Bei Patientinnen mit T2-Tumoren wurden hingegen bereits in 51,0% der Fälle Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Unter den Patientinnen mit T3-Tumoren waren 80,8% und unter den Patientinnen mit T4-Tumoren 78,0% von Lymphknotenmetastasen betroffen. Die detaillierte Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Patientengruppen mit T1-, T2-, T3- und T4-Tumoren ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: pN-Stadium in Abhängigkeit des pT-Stadiums

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Tumor-Stadium	pT1	1004	19	59	152	26	13	1273
	pT2	307	12	56	157	67	27	626
	pT3	19	5	5	25	29	16	99
	pT4	9	0	1	15	6	10	41
	Gesamt	1339	36	121	349	128	66	2039

Mit fortschreitendem Tumorstadium stieg auch der Anteil an Patientinnen mit einem höhergradigen Befall axillärer Lymphknoten. So waren von den Patientinnen mit T1-Tumoren insgesamt 39 Patientinnen (3,0%) von einem pN2- oder pN3-Stadium betroffen. Von den Patientinnen mit T2-Tumoren wiesen bereits 94 Patientinnen (15,0%) und von den Patientinnen mit T3- und T4-Tumoren 45 (45,5%) bzw. 16 (39,0%) einen Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten auf.

3.6.2 Sonographische Lymphknoteneinschätzung

Tabelle 29 zeigt eine Gegenüberstellung der sonographischen Einschätzung der axillären Lymphknoten mit dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenstadium innerhalb der Patientengruppe, die einen Tumor ≤ 2 cm aufwiesen (pT1).

Tabelle 29: Sonographische Einschätzung der Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit T1-Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	961	18	56	108	13	2	1158
	suspekt	41	1	2	31	7	5	87
	pathologisch	2	0	1	13	6	6	28
	Gesamt	1004	19	59	152	26	13	1273

961 der 1158 Patientinnen (83,0%) mit T1-Tumoren und unauffälliger axillärer Sonographie wiesen tatsächlich keine Lymphknotenbeteiligung auf. Bei 197

Patientinnen (17,0%) fanden sich Lymphknotenmetastasen, davon bei 18 (1,6%) isolierte Tumorzellen, bei 56 (4,8%) Mikrometastasen und bei 108 (9,3%) ein pN1-Stadium. Lediglich bei 13 Patientinnen (1,1%) wurde trotz unauffälliger Sonographie ein pN2- und bei zwei (0,2%) ein pN3-Lymphknotenbefall nachgewiesen. Insgesamt zeigte sich somit bei 1,3% Patientinnen mit Tumoren ≤ 2 cm und unauffälligem Sonographiebefund in der histologischen Untersuchung ein Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten.

In Tabelle 30 sind die Ergebnisse der axillären Sonographie und der histologischen Lymphknotenuntersuchung innerhalb der Patientengruppe mit Tumoren > 2 cm sowie T4-Tumoren einander gegenübergestellt.

Tabelle 30: Sonographische Einschätzung der Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit T2-, T3- und T4-Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	299	15	58	112	34	10	528
	suspekt	28	0	3	38	30	18	117
	pathologisch	8	2	1	47	38	25	121
	Gesamt	335	17	62	197	102	53	766

Im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit T1-Tumoren erwiesen sich von den 528 Patientinnen mit Tumoren > 2 cm oder T4-Karzinomen und als sonographisch unauffällig bewerteten axillären Lymphknoten nur 299 (56,6%) tatsächlich als frei von Lymphknotenmetastasen. 229 der Patientinnen (43,4%) zeigten trotz unauffälliger axillärer Sonographie einen Lymphknotenbefall. Bei 15 Patientinnen (2,8%) wurden isolierte Tumorzellen, bei 58 (11,0%) eine Mikrometastasierung und bei 112 (21,2%) ein pN1-Stadium nachgewiesen. 34 der Patientinnen (6,4%) zeigten einen pN2- und zehn Patientinnen (1,9%) einen pN3-Lymphknotenbefall.

Der Anteil der Patientinnen mit mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen trotz unauffälligem Sonographiebefund war somit innerhalb der Gruppe mit Tumoren > 2 cm oder T4-Karzinomen mit insgesamt 8,3% deutlich größer als innerhalb der Gruppe mit Tumoren ≤ 2 cm. Die negativen Prädiktionswerte für den Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen von 91,7% innerhalb der Gruppe mit Tumoren ≥ 2 cm oder T4-

Karzinomen und von 98,7% innerhalb der Gruppe mit Tumoren <2cm unterschieden sich statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

3.7 Einfluss des Rezeptorstatus

3.7.1 Östrogenrezeptorstatus

Tabelle 31 zeigt die Verteilung der histologisch bestimmten Lymphknotenstadien in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus. Bei zwei Patientinnen fehlte die Angabe zum Östrogenrezeptorstatus in der Patientenakte, so dass auf die Daten von 2037 Fällen zurückgegriffen werden konnte.

Tabelle 31: pN-Stadien in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Östrogen- rezeptor	positiv	1160	35	110	314	115	54	1788
	negativ	178	1	11	35	13	11	249
	Gesamt	1338	36	121	349	128	65	2037

In Abbildung 17 ist die prozentuale Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Patientengruppe mit Östrogenrezeptor-positiven im Vergleich zu jener mit Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen dargestellt. Innerhalb der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven Tumoren wurde in 1160 Fällen (64,9%) ein pN0-Stadium diagnostiziert. In 628 Fällen (35,1%) zeigte sich eine axilläre Lymphknotenbeteiligung. Davon handelte es sich in 115 Fällen (6,4%) um ein pN2-Stadium und in 54 Fällen (3,0%) um ein pN3-Stadium. Bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen wurde demgegenüber bei 178 (71,5%) eine Lymphknotenbeteiligung ausgeschlossen. Nur 71 Patientinnen (28,5%) wiesen einen Lymphknotenbefall auf, davon 13 (5,2%) ein pN2- und elf (4,4%) ein pN3-Stadium.

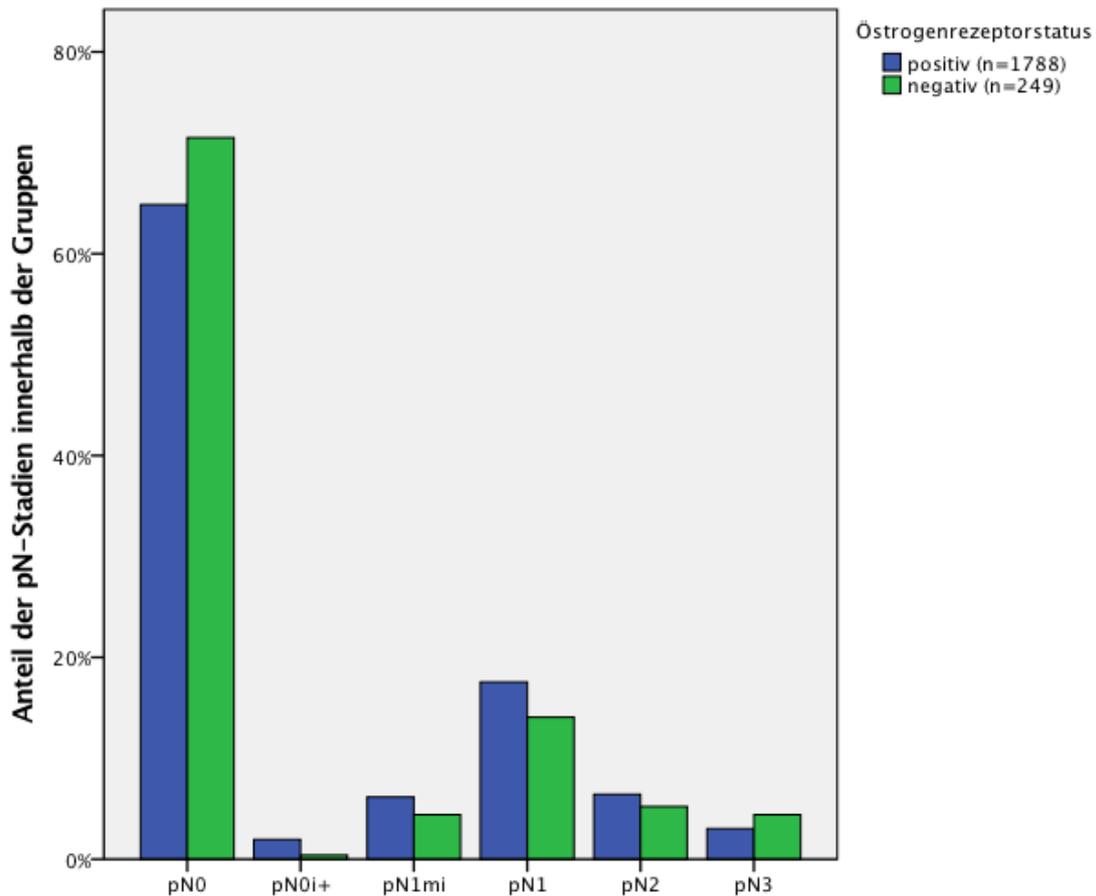


Abbildung 17: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven und der Gruppe mit Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen

Sonographische Lymphknoteneinschätzung

Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse der axillären Sonographie und der histologischen Lymphknotenuntersuchung in der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen. 1099 von 1496 Fällen (73,5%) mit unauffälligem Sonographiebefund erwiesen sich als richtig-negativ. Bei 397 Patientinnen (26,5%) wurde ein Lymphknotenbefall nachgewiesen. In 46 Fällen (3,1%) handelte es sich dabei um ein pN2- und in zwölf Fällen (0,8%) um ein pN3-Stadium. Insgesamt wiesen somit 3,9% der Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen und unauffälliger axillärer Sonographie einen Befall von mehr als drei Lymphknoten auf. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen betrug für diese Gruppe 96,1%.

Tabelle 32: pN-Stadien und sonographische Lymphknoteneinschätzung bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	1099	32	105	202	46	12	1496
	suspekt	52	1	4	61	33	19	170
	pathologisch	9	2	1	51	36	23	122
	Gesamt	1160	35	110	314	115	54	1788

In Tabelle 33 sind die Ergebnisse der axillären Sonographie und der histologischen Lymphknotenuntersuchung bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren einander gegenübergestellt. Gegenüber der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven Tumoren erwiesen sich innerhalb der Gruppe mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren 160 der axillären Sonographiebefunde (84,7%) als richtig-negativ. 29 Patientinnen (15,3%) zeigten trotz unauffälliger axillärer Sonographie eine Beteiligung der Lymphknoten, davon wurde jedoch lediglich bei einer Patientin (0,5%) ein pN2-Lymphknotenbefall nachgewiesen. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss eines Befalls von mehr als drei axillären Lymphknoten lag somit in der Gruppe mit Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen bei 99,5% und unterschied sich damit statistisch signifikant von dem negativen Prädiktionswert der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen ($p=0,011$).

Tabelle 33: pN-Stadien und sonographische Lymphknoteneinschätzung bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	160	1	9	18	1	0	189
	suspekt	17	0	1	8	4	3	33
	pathologisch	1	0	1	9	8	8	27
	Gesamt	178	1	11	35	13	11	249

3.7.2 Progesteronrezeptorstatus

In Tabelle 34 ist die Verteilung der histologischen Lymphknotenstadien in Abhängigkeit des Progesteronrezeptorstatus dargestellt. Für die Analyse standen die Daten von insgesamt 2021 Patientinnen zur Verfügung.

Tabelle 34: pN-Stadien in Abhängigkeit des Progesteronrezeptorstatus

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Progesteron- rezeptorstatus	positiv	994	28	92	282	95	43	1534
	negativ	330	8	29	66	33	21	487
	Gesamt	1324	36	121	348	128	64	2021

Abbildung 18 zeigt die prozentuale Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit Progesteronrezeptor-positiven und der Gruppe mit Progesteronrezeptor-negativen Karzinomen. In der Gruppe mit Progesteronrezeptor-positiven Tumoren konnte bei 994 Patientinnen (64,8%) keine Beteiligung der axillären Lymphknoten nachgewiesen werden. 540 Patientinnen (35,2%) zeigten in der histopathologischen Untersuchung einen Lymphknotenbefall. In 95 Fällen (6,2%) wurde dabei ein pN2- und in 43 Fällen (2,8%) ein pN3-Stadium diagnostiziert. Demgegenüber zeigten in der Gruppe mit Progesteronrezeptor-negativen Tumoren 330 Patientinnen (67,8%) histologisch keinen Lymphknotenbefall. Von den 157 Fällen (32,2%) mit Beteiligung der Lymphknoten zeigte sich in 33 Fällen (6,8%) ein pN2- und in 21 Fällen (4,3%) ein pN3-Stadium.

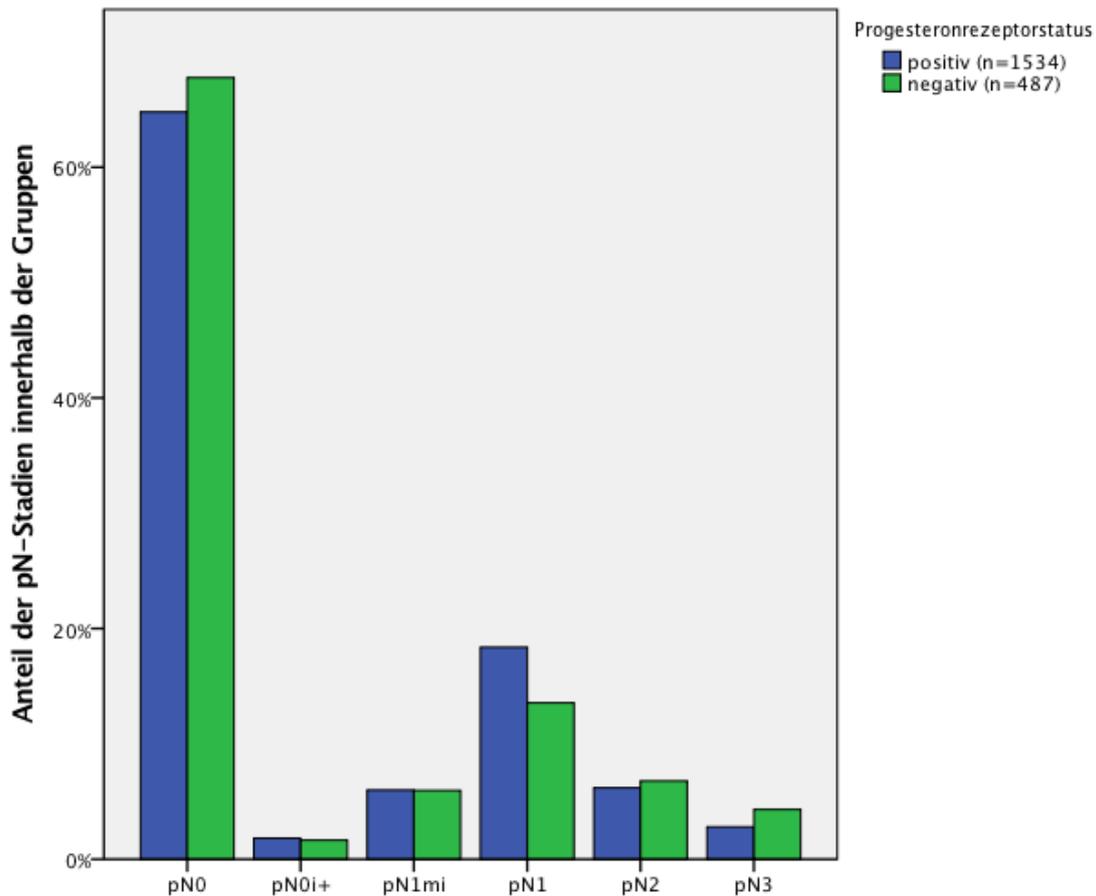


Abbildung 18: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppen mit Progesteronrezeptor-positiven und Progesteronrezeptor-negativen Karzinomen

Sonographische Lymphknoteneinschätzung

Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der sonographischen Lymphknoteneinschätzung und des histopathologisch ermittelten Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positiven Tumoren. In 1296 Fällen mit Progesteronrezeptor-positiven Karzinomen wurden die axillären Lymphknoten sonographisch als unauffällig bewertet. Davon wurde in 945 Fällen (72,9%) histologisch ein pN0-Stadium nachgewiesen. 351 Patientinnen (27,1%) zeigten trotz unauffälliger Sonographie eine Beteiligung axillärer Lymphknoten. Dabei handelte es sich jedoch nur in 38 Fällen (2,9%) um ein pN2- und in elf Fällen (0,8%) um ein pN3-Stadium. Somit wiesen insgesamt lediglich 3,8% der Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positiven Tumoren und unauffälliger axillärer Sonographie mehr als drei Lymphknotenmetastasen auf.

Tabelle 35: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positiven Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	945	27	89	186	38	11	1296
	suspekt	42	1	3	51	28	14	139
	pathologisch	7	0	0	45	29	18	99

In Tabelle 36 ist die sonographischen Lymphknoteneinschätzung den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung innerhalb der Gruppe mit Progesteronrezeptor-negativen Karzinomen gegenübergestellt. Innerhalb dieses Patientenkollektivs erwiesen sich 301 der insgesamt 376 unauffälligen Sonographiebefunde (80,1%) als richtig-negativ. Bei 75 Patientinnen (19,9%) konnte eine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen werden. Davon handelte es sich bei neun Patientinnen (2,4%) um ein pN2- und bei einer Patientin (0,3%) um ein pN3-Stadium. Insgesamt war der Anteil der Patientinnen mit mehr als drei Lymphknotenmetastasen trotz unauffälliger axillärer Sonographie mit 2,7% innerhalb der Gruppe mit Progesteronrezeptor-negativen Tumoren somit etwas geringer als in der Gruppe der Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positiven Karzinomen. Die negativen Prädiktionswerte für den Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen zeigten mit 96,2% in der Gruppe mit Progesteronrezeptor-positiven und 97,3% in der Gruppe mit Progesteronrezeptor-negativen Tumoren keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,344$).

Tabelle 36: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-negativen Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	301	6	25	34	9	1	376
	suspekt	26	0	2	18	9	7	62
	pathologisch	3	2	2	14	15	13	49

3.7.3 Her2neu-Status

Tabelle 37 zeigt die Verteilung der Lymphknotenstadien in Abhängigkeit der Expression des Her2neu-Proteins. Für diese Analyse konnte auf die Daten von 2015 Patientinnen zurückgegriffen werden.

Tabelle 37: pN-Stadien in Abhängigkeit des Her2neu-Status

		pN- Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Her2neu- Status	überexprimiert	150	2	13	43	24	15	247
	nicht überexprimiert	1173	33	106	305	102	49	1768
	Gesamt	1323	35	119	348	126	64	2015

In Abbildung 19 ist die prozentuale Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit und der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression dargestellt. Von den 247 Fällen mit Her2neu-Überexpression wurde bei 150 Patientinnen (60,7%) in der endgültigen Histologie ein pN0-Stadium diagnostiziert. Bei 97 Patientinnen (39,3%) zeigte sich eine Lymphknotenbeteiligung. Davon handelte es sich in 24 Fällen (9,7%) um ein pN2- und in 15 Fällen (6,1%) um ein pN3-Lymphknotenbefall. Demgegenüber wiesen in der Gruppe der Patientinnen ohne Her2neu-Überexpression 1173 Patientinnen (66,3%) keine Lymphknotenbeteiligung auf. In 595 Fällen (33,7%) wurde ein Befall axillärer Lymphknoten nachgewiesen, darunter bei 102 Patientinnen (5,8%) ein pN2- und bei 49 (2,8%) ein pN3-Stadium. Insgesamt waren somit innerhalb der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression 8,6% der Patientinnen von mehr als drei Lymphknotenmetastasen betroffen, wohingegen innerhalb der Gruppe mit Her2neu-Überexpression mit 15,6% ein deutlich größerer Anteil an Patientinnen einen Befall von mehr als drei Lymphknoten aufwies.

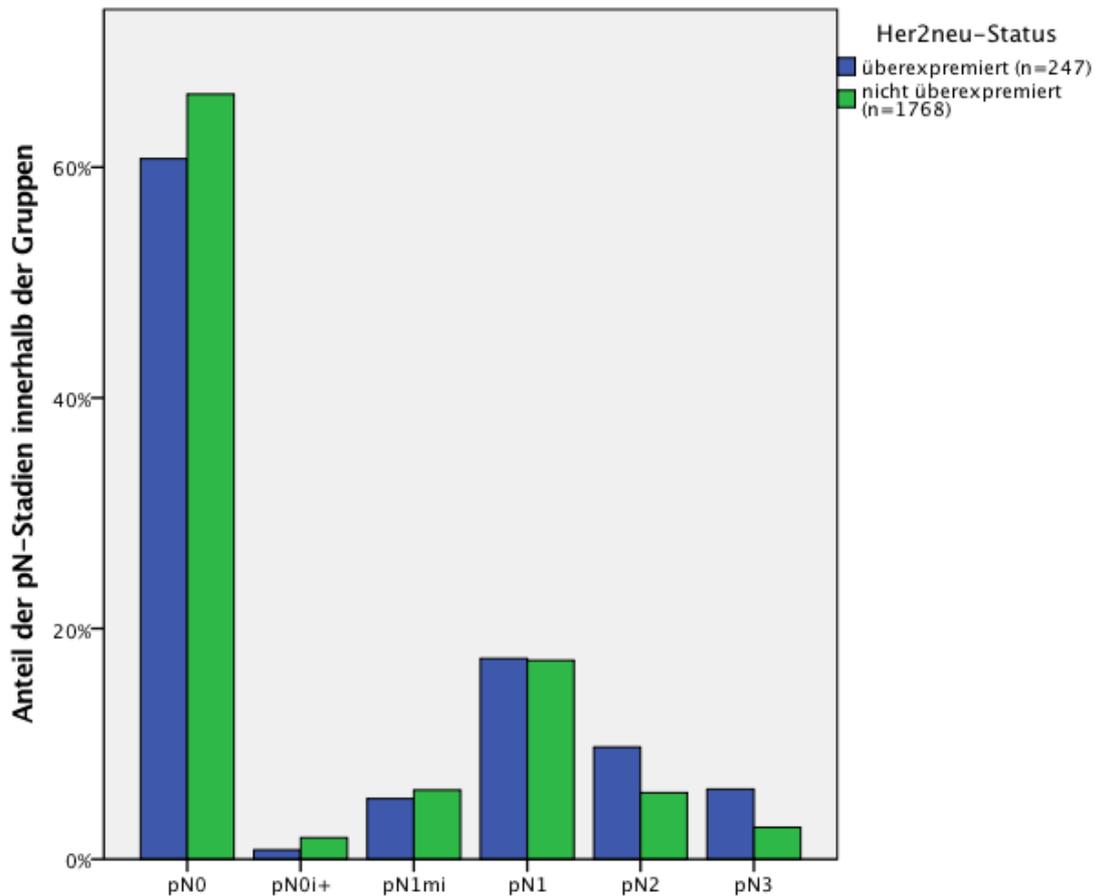


Abbildung 19: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit und der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression

Sonographische Lymphknoteneinschätzung

Tabelle 38 zeigt die Gegenüberstellung der sonographischen und histologischen Untersuchungsergebnisse bei Patientinnen mit Her2neu-Überexpression. In der Gruppe der Patientinnen mit Her2neu-überexprimierenden Karzinomen wurde bei 138 der insgesamt 185 Patientinnen (74,6%) mit unauffälliger axillärer Sonographie histologisch auch tatsächlich eine Lymphknotenbeteiligung ausgeschlossen. Bei 47 Patientinnen (25,4%) zeigte sich in der histologischen Untersuchung ein Lymphknotenbefall. In sechs Fällen (3,2%) wurde ein pN2- und in drei (1,6%) ein pN3-Stadium diagnostiziert. Insgesamt zeigte sich somit bei 4,9% der Patientinnen mit Her2neu-Überexpression und unauffälligem axillären Sonographiebefund histologisch ein Befall von mehr als drei Lymphknoten.

Tabelle 38: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit Her2neu-Überexpression

		pN- Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	138	1	13	24	6	3	185
	suspekt	11	0	0	10	8	4	33
	pathologisch	1	1	0	9	10	8	29

Tabelle 39 zeigt zum Vergleich eine Gegenüberstellung der sonographischen und histologischen Untersuchungsergebnisse in der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression.

Tabelle 39: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen ohne Her2neu-Überexpression

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	1107	31	99	196	41	9	1483
	suspekt	57	1	5	58	28	18	167
	pathologisch	9	1	2	51	33	22	118

Bei 1107 Patientinnen (74,6%) ohne Her2neu-Überexpression erwies sich der axilläre Sonographiebefund als richtig-negativ, bei 376 (25,4%) wurde trotz unauffälligem Sonographiebefund eine Lymphnotenbeteiligung nachgewiesen. Davon handelte es sich bei 41 Patientinnen (2,8%) um einen pN2- und bei neun (0,6%) um einen pN3-Lymphknotenbefall. Der Anteil der Patientinnen mit mehr als drei Lymphknotenmetastasen trotz unauffälliger Sonographie lag somit innerhalb der Gruppe mit Her2neu-Überexpression bei 4,9%, wohingegen innerhalb der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression und unauffälligem axillären Sonographiebefund nur 3,4% der Patientinnen von mehr als drei Lymphknotenmetastasen betroffen waren. Die negativen Prädiktionswerte für den Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen betrugen 95,1% in der Gruppe mit Her2neu-Überexpression und 96,6% in der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p=0,291$).

3.7.4 Triple-negative Tumore

Tabelle 40 zeigt die Verteilung der Lymphknotenstadien in der Patientengruppe mit triple-negativen Tumoren im Vergleich zur Gruppe mit positivem Hormonrezeptor- und/oder Her2neu-Überexpression. In 115 Fällen (72,8%) mit triple-negativen Karzinomen zeigte sich histologisch keine Beteiligung der Lymphknoten. 43 der Patientinnen (27,2%) wiesen einen Lymphknotenbefall auf, davon fünf (3,2%) ein pN2- und sieben (4,4%) ein pN3-Stadium.

Tabelle 40: pN-Stadien bei Patientinnen mit triple-negativen Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Triple-negatives Karzinom	Ja	115	1	7	23	5	7	158
	nein	1224	35	114	326	123	59	1881
	Gesamt	1339	36	121	349	128	66	2039

Sonographische Lymphknoteneinschätzung

In Tabelle 41 ist die sonographische Lymphknoteneinschätzung dem histologisch nachgewiesenen pN-Stadium innerhalb der Patientengruppe mit triple-negativen Karzinomen gegenübergestellt. In 104 der 121 Fälle (86,0%) mit unauffälliger axillärer Sonographie zeigte sich in der histopathologischen Untersuchung auch tatsächlich ein pN0-Stadium. Bei 17 Patientinnen (14,0%) wurde eine Lymphknotenbeteiligung diagnostiziert. Davon handelte es sich nur bei einer Patientin (0,8%) um ein pN2-Stadium, bei keiner der Patientinnen zeigte sich ein pN3-Lymphknotenbefall.

Tabelle 41: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit triple-negativen Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	104	1	5	10	1	0	121
	suspekt	10	0	1	6	2	2	21
	pathologisch	1	0	1	7	2	5	16

3.8 Einfluss des Differenzierungsgrades

3.8.1 Prävalenz von Lymphknotenmetastasen

Tabelle 42 zeigt die Verteilung der histologischen Lymphknotenstadien innerhalb der Patientengruppen mit G1-, G2- und G3-Tumoren.

Tabelle 42: pN-Stadien in Abhängigkeit des Tumorgradings

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Tumorgrading	G1	304	1	17	25	4	1	352
	G2	746	28	72	213	80	41	1180
	G3	282	7	32	110	44	24	499
	Gesamt	1332	36	121	348	128	66	2031

In Abbildung 20 ist der prozentuale Anteil der pN-Stadien innerhalb der Gruppen mit G1-, G2-, und G3-Tumoren graphisch dargestellt. Von den 352 Patientinnen mit G1-Tumoren zeigte sich bei 304 (86,4%) keine Lymphknotenbeteiligung. Lediglich bei 48 (13,6%) wurde ein Befall axillärer Lymphknoten nachgewiesen. Bei vier Patientinnen (1,1%) wurde ein pN2- und bei einer Patientin (0,3%) ein pN3-Stadium nachgewiesen. Demgegenüber wurde innerhalb der Gruppe mit G2-Tumoren nur bei 746 (63,2%) ein pN0-Stadium diagnostiziert. 434 (36,8%) zeigten eine Lymphknotenbeteiligung. Davon handelte es sich bei 80 Patientinnen (6,8%) um ein pN2- und bei 41 Patientinnen (3,5%) um ein pN3-Stadium. Innerhalb der Gruppe mit G3-Tumoren war der Anteil an Patientinnen ohne Lymphknotenbeteiligung mit 282 von 499 Fällen (56,5%) wiederum geringer als in den Gruppen der G1- und G2-Tumoren. In 217 Fällen (43,5%) mit G3-Karzinomen wurde ein Lymphknotenbefall nachgewiesen, davon bei 44 Patientinnen (8,8%) ein pN2- und bei 24 (4,8%) ein pN3-Stadium. Mit zunehmender Entdifferenzierung der Karzinome stieg der Anteil der Patientinnen mit mehr als drei Lymphknotenmetastasen von 1,4% innerhalb der Gruppe mit G1-Tumoren über 10,3% innerhalb der Gruppe mit G2-Tumoren auf 13,6% innerhalb der Gruppe mit G3-Tumoren. Patientinnen mit weniger differenzierten Tumoren waren somit insgesamt

nicht nur häufiger, sondern auch stärker von Lymphknotenmetastasen betroffen als Patientinnen mit höher differenzierten Tumoren.

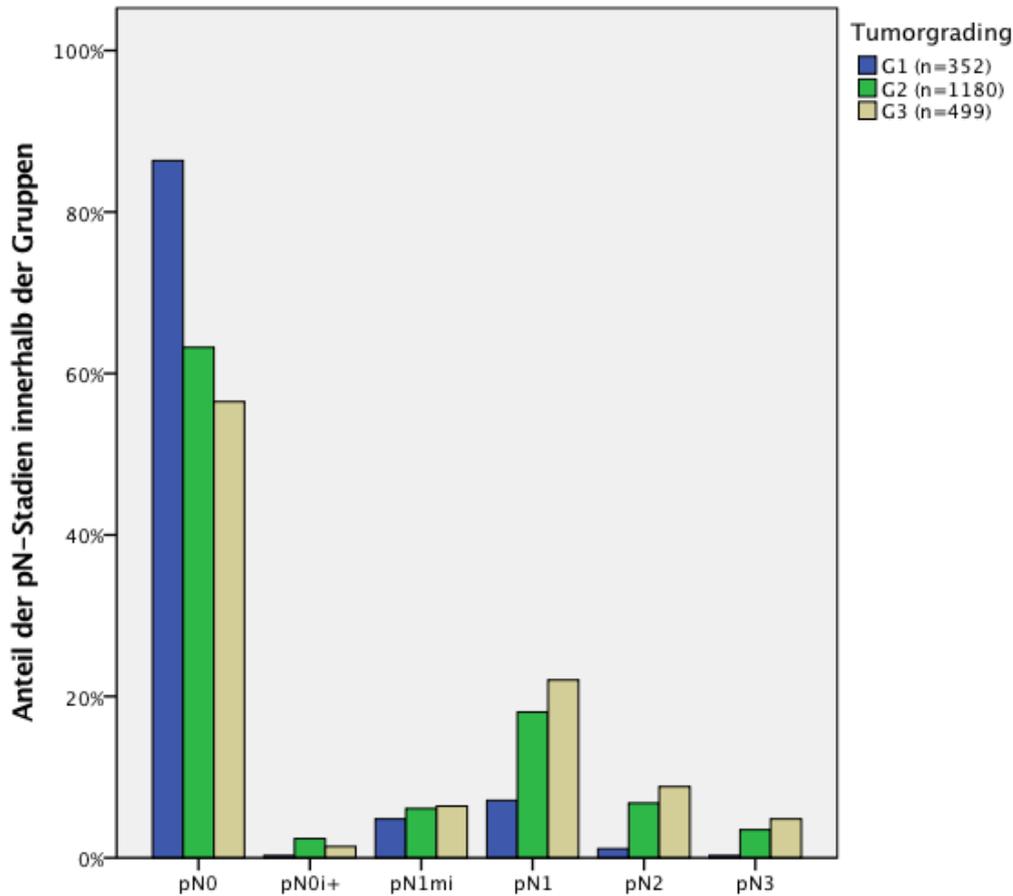


Abbildung 20: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppen mit G1-, G2- und G3-Tumoren

3.8.2 Sonographische Lymphknoteneinschätzung

Tabelle 43, Tabelle 44 und Tabelle 45 zeigen die Gegenüberstellung der Ergebnisse der sonographischen sowie der histopathologischen Lymphknotenuntersuchung innerhalb der Patientengruppen mit G1-, G2- und G3-Tumoren. Innerhalb der Gruppe mit G1-Tumoren (Tabelle 43) erwiesen sich 299 der axillären Sonographiebefunde (88,2%) als richtig-negativ. Bei 40 Patientinnen (11,8%) zeigte sich eine Lymphknotenbeteiligung. Davon handelte es sich jedoch lediglich bei drei Patientinnen (0,9%) um einen pN2-Lymphknotenbefall. Keine der Patientinnen wies ein pN3-Stadium auf.

Tabelle 43: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit G1-Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	299	1	17	19	3	0	339
	suspekt	5	0	0	5	0	0	10
	pathologisch	0	0	0	1	1	1	3

Unter den Patientinnen mit G2-Tumoren (Tabelle 44) wurde bei 703 von 983 Fällen (71,5%) mit als unauffällig bewerteter axillärer Sonographie auch tatsächlich ein pN0-Stadium diagnostiziert. 280 Patientinnen (28,5%) wiesen eine Lymphknotenbeteiligung auf, darunter 34 Patientinnen (3,5%) ein pN2- und neun (0,9%) ein pN3-Stadium.

Tabelle 44: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit G2-Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	703	25	67	145	34	9	983
	suspekt	36	1	4	41	28	17	127
	pathologisch	7	2	1	27	18	15	70

Von den 357 Patientinnen mit G3-Tumoren (Tabelle 45) und unauffälliger axillärer Sonographie konnte bei 252 (70,6%) keine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen werden. 105 Patientinnen (29,4%) zeigten einen Lymphknotenbefall. Davon handelte es sich in zehn Fällen (2,8%) um ein pN2- und in drei Fällen (0,8%) um ein pN3-Stadium.

Tabelle 45: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit G3-Tumoren

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	252	7	30	55	10	3	357
	suspekt	27	0	1	23	9	6	66
	pathologisch	3	0	1	32	25	15	76

Somit zeigte sich bei den Patientinnen mit sonographisch als unauffällig bewerteten Lymphknoten in insgesamt 0,9% der Fälle mit G1-Tumoren, in 4,4% der Fälle mit G2-Tumoren und in 3,6% der Fälle mit G3-Tumoren histologisch ein Befall von mehr als drei Lymphknoten. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen lag dementsprechend in der Gruppe mit G1-Tumoren bei 99,1%, in der Gruppe mit G2-Tumoren bei 95,6% und in der Gruppe mit G3-Tumoren bei 96,4%. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit G1-Tumoren gegenüber den Gruppen mit G2- und G3-Tumoren erwies sich als jeweils statistisch signifikant ($p=0,002$ bzw. $p=0,021$).

3.9 Einfluss des L-Status

3.9.1 Prävalenz von Lymphknotenmetastasen

Für die Analyse der pN-Stadienverteilung in Abhängigkeit des L-Status lagen die Daten von 1654 Patientinnen mit und 379 Patientinnen ohne einer Lymphangiosis carcinomatosa vor. Tabelle 46 zeigt die Verteilung der Lymphknotenstadien innerhalb der Gruppe mit sowie innerhalb der Gruppe ohne Lymphangiosis carcinomatosa.

Tabelle 46: pN-Stadien in Abhängigkeit des L-Status

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Lymphangiosis carcinomatosa	L0	1234	31	95	223	54	17	1654
	L1	102	5	26	124	74	48	379
	Gesamt	1336	36	121	347	128	65	2033

In Abbildung 21 ist der prozentuale Anteil der pN-Stadien innerhalb der beiden oben genannten Gruppen graphisch dargestellt. Bei Patientinnen ohne Lymphangiosis wurde in 1234 Fällen (74,6%) ein Lymphknotenbefall ausgeschlossen. 420 der Patientinnen (25,4%) wiesen eine Lymphknotenbeteiligung auf, davon handelte es sich in 54 Fällen (3,3%) um ein pN2- und in 17 Fällen (1,0%) um ein pN3-Stadium. Insgesamt wurde somit bei 4,3% der Patientinnen ohne Lymphangiosis ein Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten nachgewiesen. Demgegenüber konnte innerhalb der Gruppe mit Lymphangiosis carcinomatosa lediglich bei 102 Patientinnen (26,9%) eine Lymphknotenbeteiligung ausgeschlossen werden. Bei 277 Patientinnen (73,1%) zeigten sich in der Histologie Lymphknotenmetastasen, davon bei 74 Patientinnen (19,5%) ein pN2- und bei 48 (12,7%) ein pN3-Stadium. Mit 32,2% lag der Anteil an Patientinnen mit mehr als drei befallenen Lymphknoten innerhalb der Gruppe mit Lymphangiosis deutlich über dem in der Gruppe ohne Lymphangiosis carcinomatosa. Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa waren somit nicht nur deutlich häufiger, sondern auch weitaus ausgeprägter von Lymphknotenmetastasen betroffen als Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa.

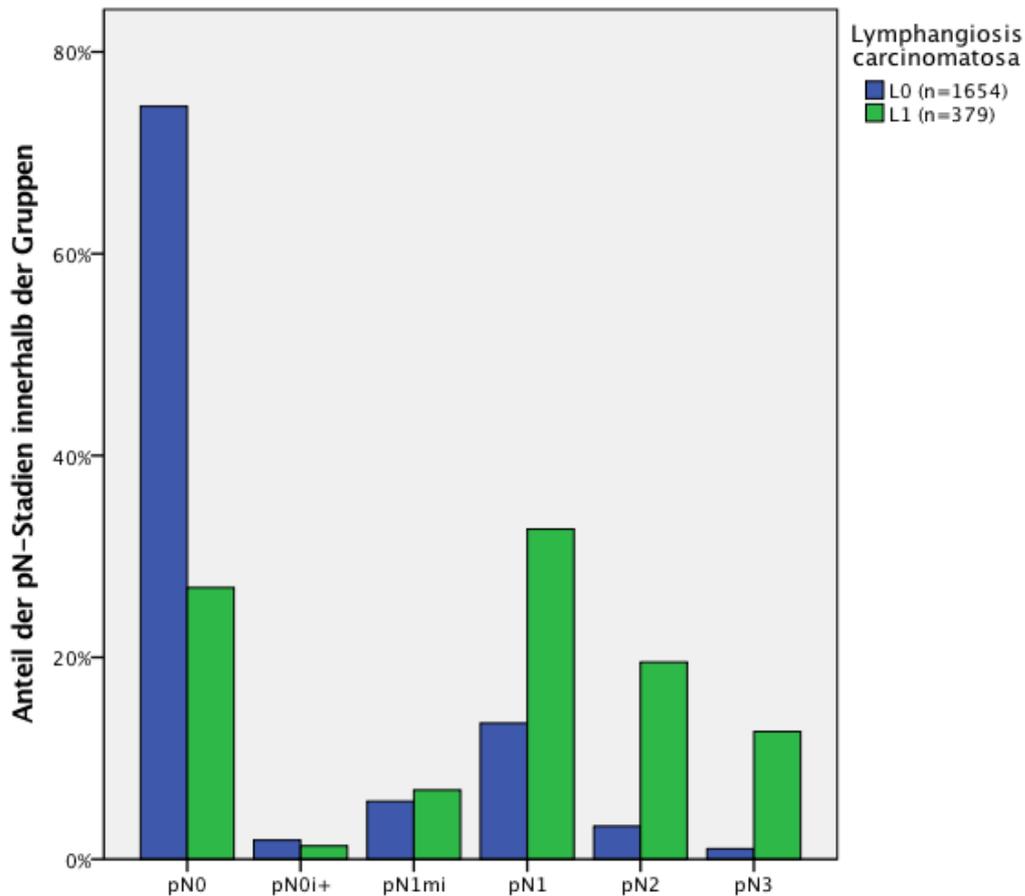


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der pN-Stadien in Abhängigkeit des L-Status

3.9.2 Sonographische Lymphknoteneinschätzung

Tabelle 47 zeigt die Gegenüberstellung der histologischen und sonographischen Untersuchungsergebnisse innerhalb der Patientengruppe ohne Lymphangiosis carcinomatosa. Von den 1454 als unauffällig bewerteten axillären Sonographiebefunden erwiesen sich 1163 (80,0%) als richtig-negativ. Bei 291 Patientinnen (20,0%) wurde eine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen. Davon handelte es sich bei 27 Patientinnen (1,9%) um einen pN2- und bei drei Patientinnen (0,2%) um einen pN3-Lymphknotenbefall. Somit zeigten sich bei insgesamt 2,1% der Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa trotz unauffälliger axillärer Sonographie histologisch Metastasen in mehr als drei Lymphknoten.

Tabelle 47: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit L0-Status

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	1163	28	90	143	27	3	1454
	suspekt	62	1	4	47	13	10	137
	pathologisch	9	2	1	33	14	4	63

In Tabelle 48 sind die Ergebnisse der histologischen und sonographischen Untersuchung der axillären Lymphknoten innerhalb der Patientengruppe mit Lymphangiosis carcinomatosa gegenübergestellt.

Tabelle 48: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit L1-Status

		pN-Stadium						Gesamt
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	94	5	24	76	20	9	228
	suspekt	7	0	1	22	24	12	66
	pathologisch	1	0	1	26	30	27	85

Lediglich bei 94 der 228 (41,2%) als unauffällig bewerteten axillären Sonographien konnte eine Lymphknotenbeteiligung histologisch ausgeschlossen werden. 134 Patientinnen (58,8%) zeigten trotz unauffälligem Sonographiebefund einen Lymphknotenbefall. Davon handelte es sich bei 20 Patientinnen (8,8%) um ein pN2- und bei neun Patientinnen (3,9%) um ein pN3-Stadium. Der Anteil an Patientinnen mit unauffälliger axillärer Sonographie und dem histologischen Nachweis von mehr als drei Lymphknotenmetastasen war somit innerhalb der Gruppe mit Lymphangiosis mit 12,7% deutlich höher als innerhalb der Patientengruppe ohne Lymphangiosis carcinomatosa. Die negativen Prädiktionswerte für einen Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen durch einen unauffälligen axillären Sonographiebefund unterschieden sich mit 87,3% für die Gruppe mit Lymphangiosis und 97,9% für die Gruppe ohne Lymphangiosis carcinomatosa statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

3.10 Prädiktion von axillären Lymphknotenmetastasen in der ACOSOG Z0011-Subpopulation

3.10.1 Prävalenz von Lymphknotenmetastasen

Von den 2039 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen präsentierten sich 1107 in einem klinischen T1- oder T2-Stadium mit einem unauffälligen Tastbefund der Axilla sowie brusterhaltender operativer Therapie und erfüllten somit Einschlusskriterien der ACOSOG Z0011-Studie.(5) In Abbildung 22 ist die Verteilung der histologischen Lymphknotenstadien innerhalb dieser Studiensubpopulation dargestellt.

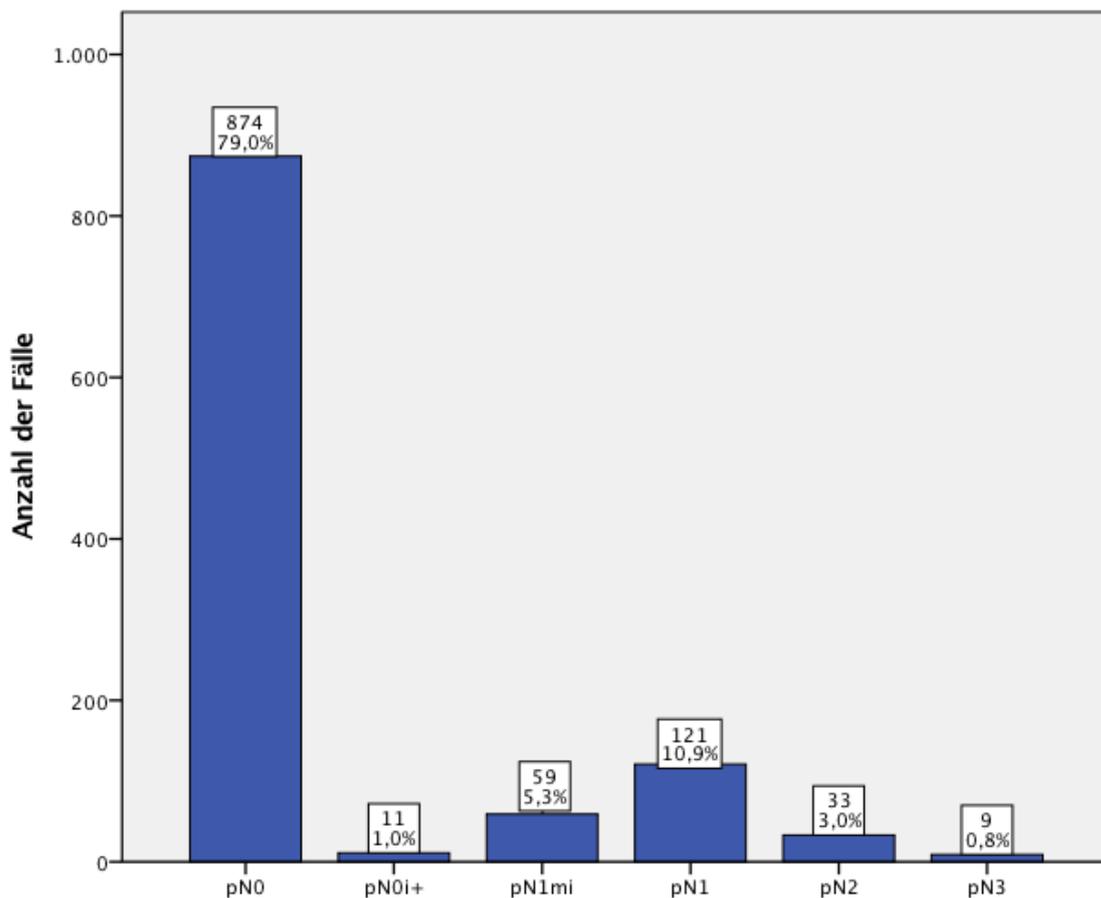


Abbildung 22: Verteilung der pN-Stadien in der ACOSOG Z0011-Subpopulation

Insgesamt wiesen 874 (79,0%) der 1107 Patientinnen keine Beteiligung axillärer Lymphknoten auf. Bei elf Patientinnen (1,0%) wurden isolierte Tumorzellen und bei 59 Patientinnen (5,3%) eine Mikrometastasierung in axillären Lymphknoten nachgewiesen. In 121 Fällen (10,9%) handelte es sich um einen pN1-Lymphknotenbefall. Von diesen 121 Patientinnen waren 16 von drei befallenen Lymphknoten betroffen. Bei 33

Patientinnen (3,0%) wurde ein pN2- und bei neun Patientinnen (0,8%) ein pN3-Stadium diagnostiziert. Somit zeigte sich insgesamt lediglich bei 58 und damit bei 5,2% der 1107 Patientinnen mit klinischem T1- oder T2-Stadium ohne axillärer Lymphadenopathie und einer brusterhaltenden Therapie ein Lymphknotenbefall von drei oder mehr axillären Lymphknoten.

3.10.2 Sonographische Lymphknoteneinschätzung

In Tabelle 49 sind die Ergebnisse der sonographischen Lymphknoteneinschätzung den histopathologisch bestimmten Lymphknotenstadien innerhalb der ACOSOG Z0011-Subpopulation gegenübergestellt. 850 der 1034 (82,2%) als unauffällig bewerteten Sonographiebefunde erwiesen sich als richtig-negativ. In 184 Fällen (17,8%) mit unauffälliger axillärer Sonographie wurde eine Lymphknotenbeteiligung im histopathologischen Endbefund diagnostiziert. Davon handelte es sich bei elf (1,1%) um den Nachweis isolierter Tumorzellen, bei 57 (5,5%) um Mikrometastasen und bei 93 (9,0%) um einen pN1-Lymphknotenbefall. Bei elf dieser 93 Fälle mit pN1-Stadium waren drei axilläre Lymphknoten von Metastasen betroffen. In 21 Fällen (2,0%) mit unauffälligem sonographischen Befund wurde ein pN2- und in zwei Fällen (0,2%) ein pN3-Stadium diagnostiziert. Somit lag insgesamt innerhalb dieses Subkollektivs bei 2,2% der Patientinnen mit unauffälliger axillärer Sonographie ein Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten und bei 3,3% ein Befall von mehr als zwei axillären Lymphknoten vor. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen betrug 97,8% und lag für den Ausschluss von mehr als zwei Lymphknotenmetastasen bei 96,7%.

Tabelle 49: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien in der ACOSOG Z0011-Subpopulation

		pN-Stadium						
		pN0	pN0i+	pN1mi	pN1	pN2	pN3	Gesamt
Sonographie der Axilla: Einschätzung der LK	unauffällig	850	11	57	93	21	2	1034
	suspekt	24	0	2	18	6	4	54
	pathologisch	0	0	0	10	6	3	19

4 Diskussion

4.1 Klinische Untersuchung der Axilla

Bei der überwiegenden Mehrheit der in dieser Studie eingeschlossenen Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom konnten bei der klinischen Untersuchung der Axilla keine Lymphknoten getastet werden. Da eine neoadjuvante Chemotherapie lokal fortgeschrittener oder primär inoperabler Karzinome eines der entscheidenden Ausschlusskriterien darstellte, ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen mit tastbaren axillären Lymphknoten, wie auch in der Literatur beschrieben, in einem nicht vorselektierten Patientenkollektiv höher einzuschätzen ist.(78, 79)

Bei knapp einem Drittel der Patientinnen ohne tastbare Lymphknoten zeigte sich postoperativ in der histologischen Untersuchung ein Befall der Lymphknoten. In der Literatur finden sich mit 40,4% sogar noch höhere Angaben zum Anteil der falsch-negativen Tastbefunde.(80) Bei der Bewertung dieser Zahlen ist jedoch zu beachten, dass es sich in der hier vorliegenden Studie bei gut einem Viertel der falsch-negativen Tastbefunde um den Nachweis isolierter Tumorzellen sowie Mikrometastasen handelte. Dass diese durch eine körperliche Untersuchung nicht verifizierbar waren, scheint wenig überraschend. So zeigte sich in einer Studie von Valente et al., in der lediglich Patientinnen mit einem makroskopischen Befall axillärer Lymphknoten als nodal-positiv, Patientinnen mit einem Nachweis isolierter Tumorzellen hingegen als nodal-negativ betrachtet wurden, mit 18,3% ein deutlich geringerer Anteil falsch-negativer axillärer Tastbefunde. Die Sensitivität der klinischen Untersuchung der Axilla betrug dabei 35,5%, die Spezifität 98,4%.(81) Demgegenüber ergab sich in der hier vorliegenden Studie für die Sensitivität der klinischen Untersuchung ein Wert von 18,8% und für die Spezifität ein Wert von 97,5%. Neben der abweichenden Definition eines richtig-positiven Befundes könnte eine weitere Ursache für die geringere Sensitivität in der hier vorliegenden Studie in dem Ausschluss der neoadjuvant vorbehandelten Patientinnen zu finden sein, da dies mit hoher Wahrscheinlichkeit aus den oben genannten Gründen den Anteil der richtig-positiven Tastbefunde verringerte. Der Anteil an Patientinnen mit Metastasen in mehr als drei axillären Lymphknoten konnte hingegen durch einen unauffälligen axillären Tastbefund von 9,5% auf 6,6% reduziert werden.

Demgegenüber wurden bei drei Viertel der Patientinnen mit tastbaren axillären Lymphknoten histologisch auch tatsächlich von Makrometasten befallene Lymphknoten nachgewiesen. 41,2% der Patientinnen wiesen dabei sogar einen Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten auf. Damit waren Patientinnen mit positivem axillären Tastbefund deutlich häufiger von einem ausgeprägten Lymphknotenbefall betroffen als Patientinnen mit negativem Tastbefund. Immerhin 20,6% der Fälle mit tastbaren axillären Lymphknoten erwiesen sich als falsch-positiv. Dieser doch hohe Prozentsatz an falsch-positiven Tastbefunden kann auf die Vielzahl an möglichen Ursachen einer Lymphknotenschwellung wie beispielsweise Rauchen, Infektionen oder auch die Rasur axillärer Körperhaare zurückgeführt werden. Hinweise auf die Dignität einer tastbaren Lymphknotenschwellung können dabei die Konsistenz sowie die Verschieblichkeit und etwaige Druckdolenz der Lymphknoten darstellen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten jedoch lediglich die in der Patientenakte dokumentierten Befunde „tastbar“ und „nicht tastbar“ evaluiert werden.

Die klinische Untersuchung der Axilla zeigte sich somit in der hier vorliegenden Studie zur Vorhersage des axillären Lymphknotenstatus, wie auch schon in der Literatur vorbeschrieben, als alleinige Untersuchung zur Einschätzung des Lymphknotenstatus mit einem hohen Anteil an falsch-negativen sowie falsch-positiven Befunden als wenig geeignet.(80-83) Der Anteil an Patientinnen mit einem ausgeprägten Befall von mehr als drei Lymphknoten konnte jedoch durch einen unauffälligen klinischen Tastbefund reduziert werden. Ebenso erhöhte eine auffällige klinische Untersuchung die Wahrscheinlichkeit eines ausgeprägten Lymphknotenbefalls erheblich. Durch die Reduktion der Prävalenz eines Lymphknotenbefalls in der Gruppe mit unauffälligem Tastbefund sowie die Erhöhung der Prävalenz in der Gruppe mit auffälligem Tastbefund kann eine klinische Untersuchung der Axilla somit die negativen und positiven Prädiktionswerte der sich anschließenden diagnostischen Verfahren und damit deren Aussagekraft erhöhen.

4.2 Sonographische Prädiktion von Lymphknotenmetastasen

Bei einem Großteil der untersuchten Patientinnen stellten sich die axillären Lymphknoten auch sonographisch unauffällig dar. Lediglich in 17,3% der Fälle wurden die axillären Lymphknoten als auffällig (suspekt oder pathologisch) bewertet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass neoadjuvant vorbehandelte Patientinnen von einer Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Da es sich, wie schon im vorrausgegangenen Kapitel beschrieben, in diesen Fällen um lokal fortgeschrittene und/oder primär inoperable Karzinome handelte, ist davon auszugehen, dass in einem unselektierten Patientenkollektiv die Prävalenz eines Befalls axillärer Lymphknoten und auch der Anteil auffälliger axillärer Sonographiebefunde höher einzuschätzen ist.

Die Sensitivität der axillären Ultraschalluntersuchung betrug im hier vorliegenden Gesamtstudienkollektiv 39,1% und die Spezifität 94,1%. Damit liegen beide Werte im Bereich der in der Literatur angeführten Angaben.(13, 15, 81) Eine Meta-Analyse von Alvarez et al. aus dem Jahr 2006 untersuchte 16 überwiegend prospektive Studien zur Rolle der Sonographie in der Prädiktion axillärer Lymphknotenmetastasen. Die Ergebnisse für die Sensitivität der axillären Sonographie lagen hierbei zwischen 26,4% und 92,3%, die für die Spezifität zwischen 44,1% und 98,1%. Dabei variierten allerdings die Auswahl der untersuchten Patientinnen und die Kriterien, nach welchen ein Lymphknoten sonographisch als malignitätsverdächtig klassifiziert wurde, innerhalb der untersuchten Studien stark. In zwei der untersuchten Studien wurden alle sichtbaren Lymphknoten und in drei Studien alle Lymphknoten mit einer Größe >5mm als pathologisch bewertet. In elf Studien stellten hingegen morphologische Kriterien die Basis der sonographischen Lymphknoteneinschätzung dar. Die Autoren der Meta-Analyse schlossen aus ihren Ergebnissen, wie auch in der hier vorliegenden Studie berücksichtigt, auf eine Empfehlung zur Verwendung morphologischer Kriterien zur sonographischen Beurteilung der Dignität axillärer Lymphknoten.(15)

4.2.1 Auffällige Sonographiebefunde

Unter den auffälligen Sonographiebefunden handelte es sich in etwas mehr als der Hälfte der Fälle um als suspekt bewertete Lymphknoten. Sonographische Kriterien für die Einstufung als „suspekt“ waren rundliche Form, ein nicht eindeutig abgrenzbarer Fetthilus sowie eine verschobene oder verbreiterte Mark-Rinden-Struktur. Von diesen

als suspekt eingestuften Sonographiebefunden zeigte sich jedoch bei einem Drittel der Fälle histologisch kein Lymphknotenbefall. Demgegenüber erwies sich mit lediglich 6,7% nur ein sehr geringer Anteil der als pathologisch eingestuften Sonographiebefunde als falsch-positiv. Die Hälfte der Patientinnen mit als pathologisch klassifizierten Lymphknoten wiesen dabei sogar einen ausgeprägten Lymphknotenbefall von mehr als drei Lymphknoten auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die subjektive Beurteilung der sonographischen Lymphknotenstruktur durch den Untersucher eine Art „Grauzone“ darstellt und zu einer relativ hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen führt. Eine eindeutig aufgehobene Mark-Rinden-Struktur des Lymphknotens stellt hingegen ein recht verlässliches Kriterium zur Einschätzung der Dignität dar.

Zusätzlich zeigte sich jedoch auch eine statistisch signifikante Assoziation zwischen richtig- und falsch-positiven Sonographiebefunden zur sonographisch bestimmten Größe der auffälligen Lymphknoten. Wie auch in der Literatur empfohlen, stellte die alleinige Größenzunahme eines Lymphknotens in der hier vorliegenden Studie bei der Dignitätseinschätzung kein Malignitätszeichen dar.⁽¹⁵⁾ Beim Vergleich der sonographisch ausgemessenen Lymphknotengröße zeigte sich jedoch, dass sich als richtig-positiv eingestufte Lymphknoten im Median sonographisch größer darstellten als falsch-positiv. Auch wenn die alleinige Größenzunahme eines Lymphknotens kein Malignitätszeichen darstellt, so erhöhte bei der Verwendung morphologischer Kriterien zur Dignitätseinschätzung eine zusätzliche Größenzunahme dennoch den Malignitätsverdacht. Des Weiteren zeigte sich, dass Patientinnen mit mehr als einem sonographisch als auffällig bewerteten Lymphknoten deutlich häufiger von mehr als drei Lymphknotenmetastasen betroffen waren als Patientinnen, bei welchen sonographisch nur ein axillärer Lymphknoten als auffällig eingestuft wurde. Waren in der Gruppe mit einem sonographisch auffälligen Lymphknoten nur knapp ein Drittel der Patientinnen von einem pN2- oder pN3- Stadium betroffen, so zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Patientinnen mit mehreren auffälligen Lymphknoten in der Sonographie histologisch ein Befall von mehr als drei Lymphknoten. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass sowohl die Größe als auch die Anzahl der auffälligen Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls erhöhten.

4.2.2 Unauffällige Sonographiebefunde

Von den als unauffällig bewerteten Sonographiebefunden erwiesen sich knapp drei Viertel als richtig-negativ. Unter den falsch-negativen Befunden handelte es sich in gut einem Drittel der Fälle jedoch um den Nachweis isolierter Tumorzellen sowie um Mikrometastasen. Der Vergleich der histologisch bestimmten Größe der befallenen Lymphknoten und insbesondere der Metastasengröße zeigte deutliche Unterschiede zwischen der Gruppe mit falsch-negativen (unauffällig) und der Gruppe mit richtig-positiven (suspekt und pathologisch) axillären Sonographiebefunden. Patientinnen mit falsch-negativen Sonographiebefunden waren in der histopathologischen Untersuchung mit einer medianen Metastasengröße von lediglich 2,2mm von signifikant kleineren Lymphknotenmetastasen betroffen als Patientinnen mit als auffällig bewerteten Sonographiebefunden. In den Studien von Stachs et al. sowie von Abe et al. konnten die Autoren ebenso einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe der Lymphknotenmetastase und einem falsch-negativen axillären Sonographiebefund aufzeigen.(14, 84) So zeigte sich in der Studie von Abe et al. die Sensitivität der Sonographie für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen >5mm signifikant größer als für Metastasen <5mm.(14) In der Studie von Stachs et al. wurden nur 9,8% der Fälle mit Lymphknotenmetastasen ≤5mm durch die axilläre Sonographie erkannt.(84)

Bisherige Studien konnten zeigen, dass es bezüglich der Therapieentscheidung und der Überlebensrate wichtiger zu sein scheint zwischen einem Lymphknotenbefall von ein bis zwei oder mehr als drei Makrometastasen zu unterscheiden, anstatt zwischen negativen und positiven Lymphknotenbefall(6, 10, 40). Daher scheint es vertretbar, dass sich Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen sonographisch schlecht darstellen lassen.(20, 85) Die Prävalenz eines Tumorbefalls von mehr als drei Lymphknoten hingegen konnte durch eine unauffällige axilläre Sonographie von 9,5% auf lediglich 3,5% gesenkt werden. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss einer pN2- bis pN3-Metastasierung betrug 96,5%. Dies bestätigt bisherige retrospektive Studien, in welchen der Anteil an Patientinnen mit einem Befall von mehr als zwei bzw. drei Lymphknoten trotz unauffälliger Sonographie im Bereich von 3,0-6,7% lag.(13, 14, 19, 20, 86-88) Die Fallzahl der hier vorliegenden Studie ist jedoch im Vergleich zu den bisher veröffentlichten retrospektiven Analysen deutlich größer.

4.3 Präoperative zytologische oder histologische Abklärung sonographisch auffälliger Lymphknoten

Von den Patientinnen, bei welchen eine präoperative Untersuchung von axillärem Lymphknotengewebe durchgeführt wurde, erhielten in etwa gleich viele Patientinnen eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie wie eine Feinnadelaspiration. Die Auswahl des Verfahrens zur Gewebegewinnung oblag dabei dem jeweilig untersuchenden Gynäkologen und dessen persönlichen Präferenzen. Auffallend war jedoch hierbei der geringere Anteil an Patientinnen mit gelungenem Tumorzellnachweis in der Gruppe mit erfolgter Feinnadelaspiration im Gegensatz zur Gruppe mit erfolgter Stanzbiopsie, sowie die höhere Prävalenz axillärer Lymphknotenmetastasen innerhalb der Gruppe mit erfolgter Stanzbiopsie. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei einem weniger wahrscheinlichen Verdacht einer Lymphknotenmetastasierung aufgrund der geringeren Invasivität und im Vergleich niedrigeren Komplikationsrate der Feinnadelaspiration gegenüber der Stanzbiopsie häufiger eine Feinnadelaspiration durchgeführt wurde.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der präoperativen Gewebeuntersuchung gegen den tatsächlich durch Sentinel-Lymphknotenbiopsie bzw. Axilladissektion verifizierten histologischen Lymphknotenstatus ergab sich für die Sensitivität ein Wert von 60,2% und für die Spezifität ein Wert von 96,4%. Bei einer Patientin wurde trotz malignitätssuspekter Zellen in der zytologischen Untersuchung nach erfolgter präoperativer Feinnadelaspiration in der postoperativen histopathologischen Untersuchung ein Lymphknotenbefall ausgeschlossen.

In einer Metaanalyse von Houssami et al. wurden Daten von 31 Studien mit insgesamt 2874 präoperativen Lymphknotenbiopsien zusammengefasst und analysiert. Die Sensitivität der präoperativen Gewebeuntersuchung betrug hierbei 79,6%, die Spezifität 98,3% und der positive Prädiktionswert 97,1%.⁽⁸⁹⁾ In einer Studie von Moorman et al. zeigten sich für die Sensitivität ein Wert von 42,2% und für die Spezifität ein Wert von 97,1%.⁽⁹⁰⁾ Während der positive Prädiktionswert in der hier vorliegenden Studie mit 98,5% im Vergleich einen etwas höheren Wert annimmt, liegen sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der präoperativ durchgeführten Lymphknotengewebeuntersuchung in der hier vorliegenden Studie unter den in der Literatur angegebenen Werten. Ein Grund hierfür könnte zum einen in den unterschiedlichen Prävalenzen von Lymphknotenmetastasen in den jeweiligen

Studienkollektiven zu finden sein. In der hier vorliegenden Studie wiesen 34,3% der Patientinnen eine Lymphknotenbeteiligung auf, wohingegen in der Metaanalyse von Houssami et al. die Prävalenz von axillären Lymphknotenmetastasen bei 47,2% und damit deutlich höher lag.(89) Ein weiterer Einflussfaktor könnte die relativ geringe Fallzahl der hier vorliegenden Ergebnisse der präoperativen Lymphknotenbiopsien darstellen sowie die Tatsache, dass nicht alle Patientinnen mit einem sonographisch auffälligen Lymphknotenbefund eine präoperative Gewebeuntersuchung axillärer Lymphknoten erhielten, da die Entscheidung bzw. die Indikationsstellung hierzu dem jeweiligen Untersucher unterlag.

Nichtsdestotrotz konnten durch die präoperative Gewebeuntersuchung sonographisch auffälliger axillärer Lymphknoten auch in der hier vorliegenden Studie Spezifität und positiver Prädiktionswert gegenüber der alleinigen Ultraschalluntersuchung erhöht werden. So unterstreicht auch hier der hohe positive Prädiktionswert der präoperativen Lymphknotenbiopsie deren Nutzen in der Diagnostik axillärer Lymphknotenmetastasen. 98,5% der präoperativen Gewebeuntersuchungen mit Tumorzellnachweis erwiesen sich als richtig-positiv. Konkordant zu den Ergebnissen einer Metaanalyse von van Wely et al. handelte es sich dabei in mehr als der Hälfte der Fälle um einen Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten.(91)

Der Nachweis von Tumorzellen in einer präoperativen Lymphknotenbiopsie könnte somit auch in Zukunft helfen zu entscheiden, welche Patientinnen weiterhin von einer Axilladissektion profitieren.(92) Da sowohl durch eine Feinnadelaspiration als auch durch eine Stanzbiopsie lediglich ein Teil des Lymphknotengewebes zur zytologischen bzw. histologischen Untersuchung entnommen wird, kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass die Untersuchung des entnommenen Gewebes repräsentativ für den gesamten Lymphknoten ist. So kann sowohl in der Feinnadelaspiration als auch in der Stanzbiopsie der befallene Bereich des Lymphknotens verfehlt werden. Ein negativer Tumorzellnachweis schließt somit einen Befall des untersuchten Lymphknotens nicht aus.

4.4 Einfluss der Tumorhistologie

Bei der Analyse der Verteilung der Lymphknotenstadien zeigte sich, dass Patientinnen mit invasiv lobulären Karzinomen mit 43,9% häufiger von axillären Lymphknotenmetastasen betroffen waren als Patientinnen mit invasiv duktalem Karzinomen (33,8%). Patientinnen mit invasiv lobulären Karzinomen waren zudem auch häufiger von einem äußerst ausgeprägten Lymphknotenbefall von mehr als zehn axillären Lymphknoten betroffen. Dies unterstützt die These, dass lobuläre Karzinome aufgrund ihres dissoziiert infiltrativen Wachstums mammographisch häufig okkult erscheinen und daher oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. (28, 44, 45)

Bezüglich der sonographischen Einschätzung der axillären Lymphknoten erwiesen sich in der Patientengruppe mit invasiv duktalem Karzinomen 75,8% der als unauffällig bewerteten axillären Sonographien als richtig-negativ. Demgegenüber handelte es sich in der Gruppe mit invasiv lobulären Karzinomen nur in 63,6% um richtig-negative Sonographiebefunde. Bei knapp einem Drittel der Patientinnen mit duktalem Karzinomen und fast der Hälfte der Patientinnen mit lobulären Karzinomen und falsch-negativen Sonographiebefunden handelte es sich jedoch dabei um den Nachweis isolierter Tumorzellen oder einer Mikrometastasierung. Lediglich ein geringer Anteil von 3,6% der Patientinnen mit duktalem und 4,5% der Patientinnen mit lobulären Karzinomen zeigten einen ausgeprägten Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten. Somit zeigte sich der negative Prädiktionswert für den Ausschluss einer hohen axillären Tumorlast mit einem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten in der Gruppe mit lobulären Karzinomen etwas niedriger als in der Gruppe mit duktalem Karzinomen (95,5% vs. 96,4%), dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant.

Dieses Ergebnis deckt sich mit bereits veröffentlichten Ergebnissen in der aktuellen Literatur. In einer Studie von Abe et al. betrug der negative Prädiktionswert für einen Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen innerhalb der Gruppe mit lobulären Karzinomen 96% und in der Gruppe mit duktalem Karzinomen 97%. (14) Schipper et al. berechneten in ihrer Studie hierfür Werte von 93,0% für Patientinnen mit lobulären und 95,7% für Patientinnen mit duktalem Karzinomen. (20) Die Autoren um Choi et al. konnten in ihrer Studie ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen

den negativen Prädiktionswerten in der Gruppe mit invasiv duktalem und invasiv lobulärem Karzinom feststellen.(88) Demgegenüber zeigten sich sowohl in einer Studie von Jackson et al. als auch in einer Studie von Neal et al. bei einem signifikant größeren Anteil der Patientinnen mit lobulärem im Vergleich zu jenen mit duktalem Karzinom trotz unauffälliger Sonographie histologisch drei oder mehr axilläre Lymphknotenmetastasen (12,0% vs. 2,3% bzw. 17% vs. 4,1%).(13, 19)

Die mit 22-78 Patientinnen mit lobulärem Karzinom geringen Fallzahlen der bis dato veröffentlichten Studien im Vergleich zur hier vorliegenden Studie (321 Fälle) könnte eine Erklärung für diese kontroversen Ergebnisse darstellen. Hinzukommend stellen die jeweils gewählten sonographischen Kriterien zur Einschätzung der Malignität axillärer Lymphknoten einen weiteren nicht zu unterschätzenden Einflussfaktor dar. Trotz der hier mit 321 Fällen vergleichsweise hohen Fallzahl an Patientinnen mit lobulärem Karzinom sind aufgrund der kontroversen Ergebnisse und der geringen Fallzahlen der bisher veröffentlichten Studien zu diesem Thema weitere Studien mit einer größeren Fallzahl sowie idealerweise einem prospektiven Studiendesign erforderlich.

4.5 Einfluss der Tumorgröße

Sowohl das Tumor- als auch das Lymphknotenstadium sind entscheidende Faktoren in der Prognoseabschätzung bei an Brustkrebs erkrankten Patientinnen.(40) Dabei ist hinlänglich bekannt, dass mit fortschreitendem Tumorstadium das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung steigt.(22) Dies spiegelte sich auch in den Daten der hier vorliegenden Studie wider. Je größer und fortgeschrittener sich der Primärtumor der Brust zum Zeitpunkt der Diagnosestellung darstellte, desto häufiger wurde bei den betroffenen Patientinnen auch eine Beteiligung axillärer Lymphknoten nachgewiesen. Des Weiteren stieg mit fortschreitendem Tumorstadium auch der Anteil an Patientinnen mit einem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten. Waren von den Patientinnen mit T1-Tumoren nur 3,0% von einem pN2- oder pN3-Stadium betroffen, so zeigten sich innerhalb der Gruppe mit T2-Tumoren bereits bei 15,0% und in der Gruppe mit T3-Tumoren schließlich bei fast der Hälfte der Patientinnen ein Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten.

Diese Unterschiede in der Prävalenz einer ausgeprägten Lymphknotenmetastasierung spiegeln sich auch in den Ergebnissen der sonographischen Einschätzung axillärer Lymphknoten wider. In der Gruppe der T1-Tumoren erwiesen sich 83% der unauffälligen Sonographiebefunde als richtig-negativ, wohingegen in der Gruppe mit T2-, T3- und T4-Tumoren nur 56,6% der Patientinnen mit unauffälliger Sonographie auch tatsächlich keine Lymphknotenbeteiligung aufwiesen. 8,3% der Patientinnen mit sonographisch unauffälligen Lymphknoten und \geq T2-Tumoren waren dabei sogar von mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen betroffen. Innerhalb der Gruppe mit T1-Tumoren war dieser Anteil hingegen mit 1,3% sehr gering.

Der negative Prädiktionwert für den Ausschluss eines Befalls von mehr als drei Lymphknoten war somit in der Gruppe mit \geq T2-Tumoren signifikant niedriger als in der Gruppe mit T1-Tumoren (91,7% vs. 98,7%). Mehrere Autoren konnten bislang ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen fortschreitendem Tumorstadium und dem Anteil an falsch-negativer axillärer Sonographiebefunde feststellen.(13, 86, 88, 90) In der von Jackson et al. 2015 veröffentlichten Studie ergaben sich bezüglich des Anteils an Patientinnen mit unauffälliger axillärer Sonographie und einem Befall von drei oder mehr axillären Lymphknoten mit 1,7% bei T1- und 8,2% bei \geq T2-Tumoren zur hier vorliegenden Studie fast identische Ergebnisse.(13)

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse zeigt, dass aufgrund der höheren Prävalenz von Lymphknotenmetastasen mit zunehmendem Tumorstadium einerseits eine umso größere Sorgfalt in der Einstufung der sonographischen Untersuchung axillärer Lymphknoten notwendig wird und andererseits die Aussagekraft eines unauffälligen Befundes mit zunehmendem Tumorstadium bezüglich des Ausschlusses eines ausgeprägten Lymphknotenbefalls abnimmt. Dieser Umstand sollte bei der Bewertung unauffälliger axillärer Ultraschalluntersuchungen stets berücksichtigt werden.

4.6 Einfluss des Rezeptorstatus

4.6.1 Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus

Innerhalb der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen wurde im Gegensatz zur Gruppe mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren zwar insgesamt bei einem größeren Prozentsatz der Patientinnen ein Befall axillärer Lymphknoten nachgewiesen, die Prävalenz eines pN2- oder pN3-Stadiums war in beiden Gruppen jedoch mit 9,4% und 9,6% annähernd gleich groß. Auch zwischen den Gruppen mit Progesteronrezeptor-positiven und –negativen Karzinomen zeigten sich geringfügige Unterschiede im Auftreten einer Lymphknotenbeteiligung zugunsten der Patientinnen mit Progesteronrezeptor-negativen Tumoren, wobei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-negativen Karzinomen etwas häufiger von mehr als drei Lymphknotenmetastasen betroffen waren als Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positiven Tumoren (11,1% vs. 9,0%).

Wie in den Kapiteln 4.1 und 4.2 bereits beschrieben, handelt es sich in dieser Studie durch den Ausschluss neoadjuvant vorbehandelter Patientinnen um ein vorselektiertes Patientenkollektiv. Da ein negativer Hormonrezeptorstatus eine der Indikationen für eine neoadjuvant- oder adjuvant durchführbare Chemotherapie darstellt, ist die Gruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen Karzinomen deutlich stärker von diesem Selektionsbias betroffen, als die Gruppe mit Hormonrezeptor-positiven Karzinomen. Da es sich dadurch bei den Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren um ein stark vorselektiertes Patientenkollektiv handelt, ist davon auszugehen, dass es sich bei der in dieser Studie untersuchten Gruppe mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren um Patientinnen mit einem eher günstigen Verlauf und daher um ein für diese Patientengruppe nicht repräsentatives Kollektiv handelt. Aus diesem Grund sind sowohl die Ergebnisse zur Prävalenz einer Lymphknotenmetastasierung als auch zur sonographischen Lymphknoteneinschätzung nur unter Vorbehalt zu bewerten.

Bei der Analyse der sonographischen Lymphknoteneinschätzung in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus zeigte sich mit 99,5% ein signifikant höherer negativer Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen in der Gruppe mit Östrogenrezeptor-negativen gegenüber der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen (96,1%). Dabei ist jedoch die geringe Fallzahl von 189

Patientinnen in der Gruppe mit negativem Östrogenrezeptorstatus und unauffälliger Sonographie zu beachten. Lediglich bei einer dieser Patientinnen zeigte sich ein pN2-Lymphknotenbefall. Aus den oben genannten Gründen ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten. Allerdings zeigte sich in einer Studie von Park et al. sowie in einer Studie von Moorman et al. ebenso eine Assoziation zwischen einem positiven Östrogenrezeptorstatus und einem größeren Anteil an falsch-negativen Sonographiebefunden.(86, 90) Da auch in diesen Studien neoadjuvant vortherafierte Patientinnen ausgeschlossen wurden, liegt auch hier die Vermutung nahe, dass der Selektionsbias diese Ergebnisse beeinflusste. Innerhalb der Gruppen mit Progesteronrezeptor-positiven und –negativen Karzinomen zeigte sich hingegen in Übereinstimmung mit bisherigen Studienergebnissen kein signifikanter Unterschied zwischen den negativen Prädiktionswerten.(13, 19, 90)

4.6.2 Überexpression des Her2neu-Proteins

Bei der genaueren Analyse der Expression des Her2neu-Rezeptorproteins zeigte sich eine Assoziation zwischen der Her2neu-Überexpression und dem Auftreten einer Lymphknotenmetastasierung. In der Gruppe mit Her2neu-überexpremierenden Karzinomen wiesen nicht nur insgesamt mehr Patientinnen eine Beteiligung axillärer Lymphknoten auf, auch der Anteil an Patientinnen mit einem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten lag mit einer Prävalenz von 15,6% deutlich höher als in der Gruppe mit Tumoren ohne Her2neu-Überexpression (8,6%). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen vorangegangener Studien, in denen ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Überexpression des Her2neu-Proteins sowie dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen gezeigt werden konnte.(36, 37) Ebenso in Übereinstimmung mit bisherigen Studien zeigte sich jedoch trotz der Differenzen in der Prävalenz eines pN2- bzw. pN3-Stadiums kein signifikanter Unterschied zwischen den negativen Prädiktionswerten der axillären Sonographie für den Ausschluss von mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen der Gruppe mit sowie der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression (95,1% vs. 96,6%).(13, 19, 86, 90)

4.6.3 Triple-negative Tumore

Bei der Betrachtung der Patientengruppe mit triple-negativen Karzinomen zeigte sich interessanterweise, dass Patientinnen mit triple-negativen Tumoren im Vergleich zum restlichen Studienkollektiv seltener eine Lymphknotenbeteiligung sowie einen Befall von mehr als drei Lymphknoten aufwiesen. Dies steht im Einklang mit bisherigen Studienergebnissen, in denen Patientinnen mit triple-negativen Karzinomen trotz der höheren biologischen Aggressivität dieser Tumore signifikant häufiger einen negativen axillären Lymphknotenstatus aufwiesen.(36, 37) Auch in diesem Kollektiv mit tendenziell aggressiveren Karzinomen und schlechterer Prognose konnte die axilläre Sonographie in 99,2% der Fälle einen Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten ausschließen. Lediglich eine Patientin mit unauffälligem axillären Sonographiebefund wies histologisch einen pN2-Lymphknotenbefall auf. Dies bestätigt die Ergebnisse einer Studie von Neal et al., in welcher keine der untersuchten Patientinnen mit triple-negativem Tumor und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten von mehr als drei Lymphknotenmetastasen betroffen war.(19) Dabei sind jedoch wie in Kapitel 4.6.1 beschrieben sowohl bei der Prävalenz einer Lymphknotenbeteiligung als auch bei der sonographischen Einschätzung wiederum die Auswirkungen eines möglichen Selektionsbias zu berücksichtigen, da in jeder der genannten Studien neoadjuvant vorbehandelte Patientinnen ausgeschlossen wurden. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl, des retrospektiven Studiendesigns sowie des möglichen Selektionsbias sind weitere, möglichst prospektive Studien mit einer größeren Fallzahl an Patientinnen mit triple-negativen Karzinomen zur genaueren Untersuchung dieses Patientenkollektivs erforderlich.

4.7 Einfluss des Tumorgradings

In dem hier vorliegenden Studienkollektiv stieg wie zu erwarten mit zunehmender Entdifferenzierung und damit auch Malignität des Tumors sowohl der Anteil an Patientinnen mit einer axillären Lymphknotenbeteiligung wie auch der Anteil der Patientinnen mit einem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten deutlich. So waren von den Patientinnen mit G1-Tumoren 1,4%, mit G2-Tumoren bereits 10,3% und mit G3-Tumoren 13,6% von einem pN2- oder pN3-Lymphknotenbefall betroffen.

Dieser Anstieg in der Prävalenz einer ausgeprägten Lymphknotenmetastasierung spiegelte sich auch in den Ergebnissen der sonographischen Lymphknoteneinschätzung wider. Je höher der Malignitätsgrad des Tumors war, desto geringer zeigte sich auch der Anteil richtig-negativer axillärer Sonographiebefunde. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei Lymphknotenmetastasen in der Gruppe mit G1-Tumoren nahm mit 99,1% einen äußerst hohen Wert an. Demgegenüber erwiesen sich die negativen Prädiktionswerte der axillären Sonographie innerhalb der Gruppe mit G2- und der Gruppe mit G3-Tumoren mit 95,6% und 96,4% statistisch signifikant geringer.

Diese Ergebnisse scheinen plausibel und stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Dihge et al.(93). Die Autoren um Jackson et al. kamen hingegen zu einem hierzu widersprüchlichen Ergebnis. Sie konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrades auf den Anteil falsch-negativer Sonographiebefunde bezüglich des Ausschlusses eines Befalls von drei oder mehr axillären Lymphknoten nachweisen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Autoren hierbei Patientinnen mit G1- und G2-Tumoren gemeinsam in einer Gruppe gegenüber der Gruppe an Patientinnen mit G3-Tumoren verglichen.(13) In der hier vorliegenden Studie unterschieden sich in erster Linie die Ergebnisse der Gruppe mit G1-Tumoren gegenüber den Gruppen mit G2- und G3-Tumoren. Um diese Ergebnisse zu verifizieren, sind jedoch weiterführende Studien notwendig.

Dennoch lässt sich zusammenfassend festhalten, dass trotz der hier beobachteten Unterschiede zwischen der Gruppe der Patientinnen mit G1-Tumoren gegenüber jenen mit G2- oder G3-Tumoren unabhängig des Differenzierungsgrades der Tumore durch die Sonographie bei über 95% der Patientinnen ein Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten korrekt ausgeschlossen werden konnte.

4.8 Einfluss des L-Status

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich bei Patientinnen mit Infiltration der kleinen Lymphgefäße wie auch zu erwarten deutlich häufiger ein Befall der axillären Lymphknoten als bei Patientinnen ohne Infiltration der Lymphgefäße. Auch die Prävalenz eines ausgeprägten pN2- oder pN3-Lymphknotenbefalls erwies sich mit 32,2% innerhalb der Patientengruppe mit Lymphangiosis carcinomatosa deutlich größer als in der Gruppe ohne Infiltration der Lymphgefäße (4,3%).

Mit dem vermehrten Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Vorhandensein einer Infiltration der Lymphgefäße stieg zudem auch die Wahrscheinlichkeit eines falsch-negativen Befundes in der axillären Sonographie. Innerhalb der Gruppe ohne Infiltration der Lymphgefäße erwiesen sich 80,0% der als unauffällig bewerteten axillären Sonographiebefunde als richtig-negativ. Im Gegensatz hierzu waren nur 41,2% der Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa und unauffälliger axillärer Sonographie frei von einem Lymphknotenbefall. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss von mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen betrug in der Gruppe der Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa lediglich 87,3% und zeigte sich damit statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe der Patientinnen ohne Infiltration der Lymphgefäße (97,9%).

Der Anteil an Patientinnen mit histologischem Nachweis von mehr als drei Lymphknotenmetastasen trotz unauffälliger axillärer Sonographie war somit innerhalb der Gruppe mit Infiltration der Lymphgefäße unter allen in dieser Studie betrachteten Subkollektiven mit 12,7% am größten. Dieses Ergebnis stimmt mit bisherigen Studienergebnissen überein. Sowohl Park et al. als auch Moorman et al. konnten ebenso eine Assoziation zwischen falsch-negativen Sonographiebefunden und einer Infiltration der Lymphgefäße nachweisen.(86, 90) In der Studie von Jackson et al. zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss der lymphovaskulären Infiltration auf den Anteil falsch-negativen Sonographiebefunde mit drei oder mehr befallenen axillären Lymphknoten.(13) Die von den Autoren um Jackson et al. retrospektiv untersuchte Patientengruppe bildete jedoch mit einer Fallzahl von lediglich 63 Patientinnen im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie mit einer Fallzahl von 379 ein deutlich kleineres Patientenkollektiv ab.(13)

4.9 Prädiktion in der ACOSOG Z0011-Subpopulation

Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen erfüllte in der hier vorliegenden Studie mit einem klinischen T1- oder T2-Stadium, einem unauffälligen axillären Tastbefund sowie einer brusterhaltenden operativen Therapie formale Einschlusskriterien der ACOSOG Z0011-Studie.(5) Schon durch die Anwendung dieser Auswahlkriterien konnte die Prävalenz eines Lymphknotenbefalls von mehr als zwei axillären Lymphknoten von 12,2% im Gesamtstudienkollektiv auf 5,2% gesenkt werden. Der Anteil an Patientinnen mit einem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten reduzierte sich von 9,5% auf lediglich 3,3%.

Im Rahmen der ACOSOG Z0011-Studie beruhte die klinische Einschätzung der axillären Lymphknoten lediglich auf der körperlichen Untersuchung.(5) Daher blieb die Frage nach der Rolle der axillären Sonographie in der Auswahl der Patientinnen, bei welchen möglicherweise auch bei einem Befall von ein bis zwei Sentinel-Lymphknoten auf eine Axilladisektion verzichtet werden kann, bisher unbeantwortet und ist Gegenstand der aktuellen Forschung.(85, 87, 94, 95) In der hier vorliegenden Studie konnte durch die zusätzliche sonographische Untersuchung axillärer Lymphknoten in der Gruppe der Patientinnen mit klinischen T1- oder T2-Stadium, unauffälligem axillären Tastbefund und einer brusterhaltenden operativen Therapie der Anteil an Patientinnen mit mehr als zwei befallenen axillären Lymphknoten auf 3,3% und mit mehr als drei befallenen Lymphknoten auf lediglich 2,2% reduziert werden. Der negative Prädiktionswert der axillären Sonographie innerhalb dieses Subkollektivs lag somit bei 96,7% für den Ausschluss eines Befalls von mehr als zwei und bei 97,8% für den Ausschluss eines Befalls von mehr als drei axillären Lymphknoten. In einer Studie von Schipper et al. zeigte sich in der Patientengruppe mit T1- und T2-Tumoren und einer brusterhaltenden operativen Therapie mit einem Anteil von 2,3% an Patientinnen mit einem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten trotz unauffälliger axillärer Sonographie hierzu ein fast identisches Ergebnis.(20) Farrell et al. konnten zudem in ihrer Studie zeigen, dass Patientinnen mit einer unauffälligen axillären Sonographie, die die ACOSOG Z0011-Einschlusskriterien erfüllten, histologisch im Mittel nur 0,3 Lymphknotenmetastasen mit einem Median von null Lymphknotenmetastasen aufwiesen.(94)

Auch Moorman et al. untersuchten in einer 2014 veröffentlichten Studie Patientinnen mit T1- und T2-Karzinomen und unauffälligem axillären Tastbefund. Auch in diesem Patientenkollektiv zeigte sich durch einen unauffälligen axillären Sonographiebefund eine Reduktion der Prävalenz von mehr als zwei axillären Lymphknotenmetastasen von 9,6% auf 4,2%. Ein Grund für die etwas höhere Prävalenz eines Befalls von mehr als zwei axillären Lymphknoten im Vergleich zu der hier vorliegenden Patientenuntergruppe könnte in der Auswahl der Patientinnen zu finden sein, da die Autoren um Moorman et al. in ihre Analyse auch Patientinnen mit einer ablativen operativen Therapie der Brust mit einschlossen.(87)

Fasst man die hier vorliegenden und die bisher in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse für die ACOSOG Z0011-Subpopulation zusammen, zeigt sich, dass die additive Ultraschalluntersuchung der Axilla bei sonographisch unauffälligen Lymphknoten das Risiko eines Befalls von mehr als zwei axillären Lymphknoten gegenüber der alleinigen klinischen Einschätzung der Lymphknoten weiter reduziert.

Somit kann die axilläre Sonographie einerseits dazu beitragen, Patientinnen mit einer niedrigen axillären Tumorlast zu identifizieren und so das Risiko minimieren, dass einer Patientin mit ausgeprägtem Lymphknotenbefall aufgrund der neuesten Entwicklungen eine ausreichende operative Therapie der Axilla vorenthalten wird. Andererseits wird durch eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung zur Bewertung des klinischen Lymphknotenstatus das Patientenkollektiv mit klinisch als unauffällig eingestuftem Lymphknoten gegenüber der alleinigen Anwendung der ACOSOG Z0011-Kriterien reduziert, was in individuellen Fällen zu einer Übertherapie führen könnte.(20)

Um die Rolle der axillären Sonographie in der Gruppe der Patientinnen, welche die Einschlusskriterien der ACOSOG Z0011-Studie erfüllen, abschließend zu klären und Empfehlungen für den klinischen Alltag aussprechen zu können, werden weitere Studien erforderlich sein, die prospektiv die Auswirkungen auf die Therapie und das Langzeitergebnis dieser Patientinnen untersuchen.

4.10 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Limitation der hier vorliegenden Studie stellt das retrospektiv gewählte Studiendesign dar. Die Ergebnisse sind daher stets unter Berücksichtigung dieses Aspektes zu bewerten. Durch die retrospektive Erhebung der Daten aus den Patientenakten musste sich die Verfasserin auf die Vollständigkeit der Dokumentation der Untersuchungsbefunde verlassen. Einerseits ermöglichte die Verwendung der im Jahre 2009 an der Universitätsfrauenklinik eingeführten Protokolle der prä- und postoperativen senologischen Tumorkonferenz durch die weitgehende Einheitlichkeit der Dokumentation dabei eine möglichst umfassende Erhebung der Daten. Andererseits waren die genauen Kriterien, nach welchen der jeweilige Untersucher die Dignität der axillären Lymphknoten in der Sonographie bewertete (unauffällig, suspekt oder pathologisch), durch das retrospektive Studiendesign jedoch nicht immer vollständig ermittelbar. Somit war eine Überprüfung der Einheitlichkeit der angewandten Kriterien nicht immer möglich. Zudem stellt die Sonographie eine untersucherabhängige diagnostische Untersuchung dar. Durch die Durchführung der Sonographie im zertifizierten Brustkrebszentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen konnte jedoch ein hoher Qualitätsmaßstab gewährleistet werden.

Des Weiteren wurden die Untersuchungen aufgrund der Größe des Zentrums durch eine Vielzahl an erfahrenen Gynäkologen durchgeführt. Daher ist davon auszugehen, dass dem Bias jedes einzelnen Untersuchers eine weniger starke Bedeutung zuzuschreiben ist. Die Größe des Einzugsbereichs des Universitäts-Brustzentrums, die hohe Zahl an jährlich betreuten Patientinnen sowie die Kooperation mit dem Mammographie-Screening und niedergelassenen gynäkologischen Praxen gewährleiten zudem ein breites und repräsentatives Patientenkollektiv.

Eine weitere Stärke der hier vorliegenden Studie stellt die große Fallzahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen dar. Während die meisten der bis dato zu diesem Thema veröffentlichten Studien eher geringere Fallzahlen in ihre Analysen einschlossen, wurde in der hier vorliegenden Studie mit einer Fallzahl von 2039 Patientinnen ein deutlich größeres Patientenkollektiv untersucht. So konnte auch in den betrachteten Subkollektiven im Vergleich zu vorhergegangenen Studien für die weiterführenden Analysen eine große Fallzahl an Patientinnen gewährleistet werden.

4.11 Einordnung der Studie in den bisherigen Stand der Forschung

Eine Vielzahl an Studien haben in der Vergangenheit die Sensitivität und Spezifität der axillären Sonographie bezüglich der Prädiktion von Lymphknotenmetastasen untersucht. Dabei zeigte sich die Sonographie wie auch in der hier vorliegenden Studie als nicht ausreichend sensitiv und spezifisch genug, um den axillären Lymphknotenstatus adäquat vorherzusagen.(15) In der überwiegenden Mehrzahl dieser Studien wurde jedoch im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie lediglich zwischen befallenen und nicht befallenen Lymphknoten unterschieden und nicht näher auf die Prädiktion der Anzahl und des Ausmaßes der axillären Lymphknotenmetastasen eingegangen.

Angesichts der Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie sowie der IBCSG 23-01-Studie scheint es jedoch vertretbar, dass es sich bei einem Großteil der falsch-negativen axillären Sonographiebefunde um den Nachweis isolierter Tumorzellen, Mikrometastasen und pN1-Stadien handelte.(5, 6) Lediglich 3,5% der Patientinnen mit einer unauffälligen axillären Ultraschalluntersuchung wiesen hingegen mehr als drei Lymphknotenmetastasen auf. Die Größe des Primärtumors, der histologische Differenzierungsgrad sowie das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa beeinflussten dabei den negativen Prädiktionswert in signifikanter Weise. Diese Ergebnisse stehen im Wesentlichen in Übereinstimmung mit bisherigen Studien, die sich jedoch im Vergleich zu hier vorliegenden Studien durch geringere Fallzahlen kennzeichneten. Kontroverse Ergebnisse finden sich allerdings in der Literatur insbesondere bezüglich des Einflusses des histologischen Tumortyps, auch wenn sich in der hier vorliegenden Studie kein signifikanter Einfluss des Tumortyps zeigte.(13, 14, 19, 20, 86-88)

In Zusammenschau der hier erzielten Ergebnisse und der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien lässt sich somit zusammenfassen, dass ein ausgeprägter Befall axillärer Lymphknoten durch eine unauffällige axilläre Sonographie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ausgeschlossen werden kann. Somit reduziert sich für die Patientinnen das Risiko eines unerkannten ausgeprägten Lymphknotenbefalls.

4.12 Ausblick

Die Einführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie revolutionierte die Therapie des invasiven Mammakarzinoms und führte bereits zu einer deutlichen Minimierung der Morbidität durch unnötig radikale Axilladissektionen bei Patientinnen mit negativer Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Angesichts der aktuellen Entwicklungen und der Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie hin zur weniger radikalen operativen Therapie auch bei positivem Sentinel-Lymphknotenbefall wird die zukünftige Rolle der Sentinel-Lymphknotenbiopsie jedoch kontrovers diskutiert und die sonographische Lymphknotendiagnostik gewinnt zunehmend an Bedeutung.(20, 85, 96, 97)

Da ein ausgeprägter Befall axillärer Lymphknoten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bereits sonographisch ausgeschlossen werden kann, könnte es in Zukunft möglich werden, bei einem ausgewählten Patientenkollektiv mit sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten sogar auf eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie zu verzichten. Für eine letztendliche Empfehlung und Implementierung dieser Ergebnisse in die Leitlinien werden jedoch prospektive und randomisierte Studien zu den Langzeitauswirkungen auf den therapeutischen Outcome benötigt.

Sowohl die SOUND-Studie des European Institute of Oncology in Mailand als auch die BOOG 2013-08-Studie in den Niederlanden untersuchen derzeit als multizentrisch angelegte prospektive randomisierte Kontrollstudien die Auswirkungen eines Verzichts jeglicher axillärer operativer Intervention bei Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil, sonographisch unauffälligen Lymphknotenstatus und brusterhaltender Therapie.(96, 97) Die Ergebnisse dieser Studien könnten zu einem weiteren wesentlichen Schritt hin zu einer individuell auf die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen angepassten und weniger radikalen Therapie mit der damit verbundenen weiteren Reduktion von Morbidität und Mortalität des invasiven Mammakarzinoms beitragen.

5 Zusammenfassung

Das invasive Mammakarzinom ist nach wie vor die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Die stetige Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Verfahren führte bereits zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität und Morbidität. Einen wesentlichen Beitrag hierzu leistete die Einführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Die Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie deuten jedoch darauf hin, dass auch bei positivem Sentinel-Lymphknotenbefall auf eine Axilladisektion verzichtet werden kann. Die Rolle der Sonographie im präoperativen Staging der axillären Lymphknoten ist dabei Gegenstand aktueller Forschung und noch nicht abschließend geklärt. Die hier vorliegende retrospektive Studie untersuchte die sonographische Prädiktion der axillären Tumorlast bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom an der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Zeitraum von 2009 bis 2013. Neoadjuvant vorbehandelte Patientinnen sowie an der Brust oder ipsilateralen Axilla voroperierte Patientinnen wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Für die Auswertung standen letztendlich die Datensätze von 2039 Patientinnen zur Verfügung. Primärer Endpunkt der Studie war dabei der negative Prädiktionswert für den Ausschluss einer hohen axillären Tumorlast definiert als ein Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten. Sekundäre Endpunkte stellten die Sensitivität, die Spezifität sowie der negative und der positive Prädiktionswert der sonographischen Untersuchung der Axilla für die Vorhersage jeglicher axillärer Lymphknotenmetastasen dar. Des Weiteren wurde der Einfluss der Tumorhistologie, der Tumorgröße, des Rezeptorstatus, des Differenzierungsgrades sowie des Vorhandenseins einer Lymphangiosis carcinomatosa auf den negativen Prädiktionswert für den Ausschluss eines Befalls von mehr als drei axillären Lymphknoten untersucht.

Die Sensitivität und die Spezifität der axillären Sonographie lagen mit 39,1% und 94,1% im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte. Eine eindeutig aufgehobene Mark-Rinden-Struktur erwies sich als verlässliches Kriterium zur Einstufung der axillären Lymphknoten als sonographisch pathologisch. Durch eine präoperative Gewebeuntersuchung mittels Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie auffälliger Lymphknoten konnten Spezifität und positiver Prädiktionswert der axillären Sonographie weiter erhöht werden. Der negative Prädiktionswert für den Ausschluss eines Befalls von mehr als drei axillären Lymphknoten betrug 96,5%. Somit wiesen lediglich 3,5% der Patientinnen mit einem unauffälligen axillären Sonographiebefund

mehr als drei axilläre Lymphknotenmetastasen auf. Die mediane Größe der Lymphknotenmetastase bei Patientinnen mit falsch-negativer axillärer Sonographie lag dabei bei 2,2mm. Die Größe des Primärtumors, der Östrogenrezeptorstatus, der histologische Differenzierungsgrad sowie eine vorhandene Lymphangiosis carcinomatosa beeinflussten den negativen Prädiktionswert in signifikanter Weise. Tumorhistologie, Progesteronrezeptor- sowie Her2neu-Status zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den negativen Prädiktionswert von mehr als drei Lymphknotenmetastasen. In der Patientengruppe, welche die Einschlusskriterien der ACOSOG Z0011-Studie erfüllte, konnte durch eine unauffällige axilläre Sonographie der Anteil an Patientinnen mit mehr als drei axillären Lymphknotenmetastasen sogar auf 2,2% reduziert werden. Die hier erzielten Ergebnisse werden durch ähnlich geringe Prozentangaben in der Literatur bestärkt. Für die letztendliche Implementierung dieser Ergebnisse in die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien werden jedoch prospektive Studien zur Verifizierung sowie zur Untersuchung der Langzeitauswirkungen benötigt.

6 Literaturverzeichnis

1. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016.
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrída S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(6):546-53.
3. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(3):279-93.
4. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6):569-75.
6. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):297-305.
7. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(8):567-75.
8. International Breast Cancer Study G, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(3):337-44.
9. Veronesi U, Orecchia R, Zurrída S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol*. 2005;16(3):383-8.
10. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(18):2946-53.
11. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol*. 2010;17 Suppl 3:343-51.
12. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Annals of surgery*. 2005;242(1):1-6; discussion 7-9.

13. Jackson RS, Mylander C, Rosman M, Andrade R, Sawyer K, Sanders T, et al. Normal Axillary Ultrasound Excludes Heavy Nodal Disease Burden in Patients with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3289-95.
14. Abe H, Schacht D, Sennett CA, Newstead GM, Schmidt RA. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(3):696-702.
15. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1342-8.
16. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2013;33(6):1589-612.
17. Ahmed M, Usiskin SI, Hall-Craggs MA, Douek M. Is imaging the future of axillary staging in breast cancer? *Eur Radiol*. 2014;24(2):288-93.
18. Lane DL, Adeyefa MM, Yang WT. Role of sonography for the locoregional staging of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(5):1132-41.
19. Neal CH, Daly CP, Nees AV, Helvie MA. Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology*. 2010;257(2):335-41.
20. Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B, Pijnappel RM, Beets-Tan RG, Lobbes MB, et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value? *Breast*. 2013;22(6):1108-13.
21. van den Hoven I, Voogd AC, Roumen RM. A Paradigm Shift in Axillary Breast Cancer Treatment; From "Treat All-Except," Toward "Treat None-Unless". *Clin Breast Cancer*. 2015;15(6):399-402.
22. Kaufmann M, editor. *Die Gynäkologie*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer; 2013.
23. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF DKeVuDKeV. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0. 2012.
24. Kim SH, Cha ES, Park CS, Kang BJ, Whang IY, Lee AW, et al. Imaging features of invasive lobular carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma. *Japanese journal of radiology*. 2011;29(7):475-82.
25. Mann RM, Veltman J, Barentsz JO, Wobbes T, Blickman JG, Boetes C. The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumour extent in invasive lobular carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):135-42.
26. Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(1):165-76.
27. Albayrak ZK, Onay HK, Karatag GY, Karatag O. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic evaluation. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2011;17(3):232-8.
28. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(5):957-60.
29. Veltman J, Boetes C, van Die L, Bult P, Blickman JG, Barentsz JO. Mammographic detection and staging of invasive lobular carcinoma. *Clinical imaging*. 2006;30(2):94-8.

30. Kuhn W. Gynäkologische Malignome : Tumortherapie und Nachsorge bei Mamma- und Genitalmalignomen. 10., überarb. und erw. Aufl. ed. München: Zuckschwerdt; 2012. p. 103.
31. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
32. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
33. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001;98(19):10869-74.
34. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2003;100(14):8418-23.
35. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2004;40(18):2667-75.
36. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast.* 2016;29:181-5.
37. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2705-10.
38. Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer.* 2005;104(6):1149-57.
39. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-7.
40. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983;52(9):1551-7.
41. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004;233(3):830-49.
42. Heywang-Kobrunner SH, Schreer I, Heindel W, Katalinic A. Bildgebung für die Brustkrebsfrüherkennung. *Dtsch Arztebl International.* 2008;105(31-32):541-7.
43. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC cancer.* 2009;9:335.
44. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology.* 1991;178(1):149-54.
45. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P, et al. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology.* 1992;185(3):705-8.
46. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric

- cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(19):3248-58.
47. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Annals of surgery*. 2013;257(2):249-55.
 48. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646-52.
 49. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227-32.
 50. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(18):3219-32.
 51. Hoffmann J, Wallwiener D. Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. *BMC cancer*. 2009;9:108.
 52. Wallwiener D, Becker S, Schmidt EH, Hirsch HA, editors. *Atlas der gynäkologischen Operationen : 39 Tabellen*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2009.
 53. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg*. 2001;88(12):1644-8.
 54. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16.
 55. Taft L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Annals of surgery*. 2001;233(1):51-9.
 56. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeyer H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(3):252-9.
 57. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *The New England journal of medicine*. 1998;339(14):941-6.
 58. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of surgery*. 1994;220(3):391-8; discussion 8-401.
 59. Glehner A, Wockel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(4):812-25.
 60. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.

61. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
62. Aristei C, Chionne F, Marsella AR, Alessandro M, Rulli A, Lemmi A, et al. Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):69-73.
63. Rabinovitch R, Ballonoff A, Newman F, Finlayson C. Evaluation of breast sentinel lymph node coverage by standard radiation therapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1468-71.
64. van Wely BJ, Teerenstra S, Schinagl DA, Aufenacker TJ, de Wilt JH, Strobbe LJ. Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg*. 2011;98(3):326-33.
65. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65.
66. Diepenmaat LA, van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, van Beek MW, van Berlo CL, Luiten EJ, et al. The impact of postmastectomy radiotherapy on local control in patients with invasive lobular breast cancer. *Radiother Oncol*. 2009;91(1):49-53.
67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
68. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
69. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3):236-44.
70. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One*. 2011;6(6):e21030.
71. Verheuel NC, van den Hoven I, Ooms HW, Voogd AC, Roumen RM. The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):409-15.
72. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1140-51.
73. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, Zakaria S, Hoskin T, Barnes S, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg*. 2005;190(4):543-50.

74. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95(3):302-9.
75. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC cancer*. 2008;8:66.
76. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91(2):113-9.
77. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):248-54.
78. Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg*. 2002;184(4):307-9.
79. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1997;3(9):1565-9.
80. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):281-4.
81. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, Rayhanabad JA, Weng-Grumley JG, Ji L, et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1825-30.
82. Cserni G. The impact of axillary lymphadenopathy on further treatment in breast cancer? A model for clinical staging. *Pathology oncology research : POR*. 1998;4(4):301-3.
83. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1989;8(3):115-20.
84. Stachs A, Gode K, Hartmann S, Stengel B, Nierling U, Dieterich M, et al. Accuracy of axillary ultrasound in preoperative nodal staging of breast cancer - size of metastases as limiting factor. *SpringerPlus*. 2013;2:350.
85. Al-Hilli Z, Hieken TJ, Boughey JC. Axillary Ultrasound in the Management of the Newly Diagnosed Breast Cancer Patient. *Breast J*. 2015;21(6):634-41.
86. Park SH, Kim EK, Park BW, Kim SI, Moon HJ, Kim MJ. False negative results in axillary lymph nodes by ultrasonography and ultrasonography-guided fine-needle aspiration in patients with invasive ductal carcinoma. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2013;34(6):559-67.
87. Moorman AM, Bourez RL, Heijmans HJ, Kouwenhoven EA. Axillary ultrasonography in breast cancer patients helps in identifying patients preoperatively with limited disease of the axilla. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2904-10.
88. Choi JS, Kim MJ, Moon HJ, Kim EK, Yoon JH. False negative results of preoperative axillary ultrasound in patients with invasive breast cancer: correlations

- with clinicopathologic findings. *Ultrasound in medicine & biology*. 2012;38(11):1881-6.
89. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Annals of surgery*. 2011;254(2):243-51.
 90. Moorman AM, Bourez RL, de Leeuw DM, Kouwenhoven EA. Pre-operative Ultrasonographic Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Patients: For Which Group Still of Additional Value and in Which Group Cause for Special Attention? *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(11):2842-8.
 91. van Wely BJ, de Wilt JH, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJ. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg*. 2015;102(3):159-68.
 92. Cools-Lartigue J, Meterissian S. Accuracy of axillary ultrasound in the diagnosis of nodal metastasis in invasive breast cancer: a review. *World journal of surgery*. 2012;36(1):46-54.
 93. Dihge L, Grabau DA, Rasmussen RW, Bendahl PO, Ryden L. The accuracy of preoperative axillary nodal staging in primary breast cancer by ultrasound is modified by nodal metastatic load and tumor biology. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(8):976-82.
 94. Farrell TP, Adams NC, Stenson M, Carroll PA, Griffin M, Connolly EM, et al. The Z0011 Trial: Is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients? *Eur Radiol*. 2015;25(9):2682-7.
 95. Kramer GM, Leenders MW, Schijf LJ, Go HL, van der Ploeg T, van den Tol MP, et al. Is ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of adequate value in detecting breast cancer patients with three or more positive axillary lymph nodes? *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(2):271-8.
 96. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSouND). *Breast*. 2012;21(5):678-81.
 97. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC cancer*. 2017;17(1):459.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades	3
Tabelle 2: T-Klassifikation des Mammakarzinoms (23).....	5
Tabelle 3: N-Klassifikation des Mammakarzioms(23).....	5
Tabelle 4: Breast Imaging – Reporting and Data System (BI-RADS)	6
Tabelle 5: ACR-Klassifikation der Brustdrüsendichte.....	7
Tabelle 6: Kontingenztafel zur Berechnung der Gütekriterien	20
Tabelle 7: Altersverteilung in Kategorien.....	23
Tabelle 8: Fokalität der Primärtumore	24
Tabelle 9: Vollständige Auflistung der histologischen Tumortypen	26
Tabelle 10: Hormonrezeptor- und Her2neu-Status	28
Tabelle 11: Zusammenhang von Hormonrezeptor- und Her2neu-Status.....	28
Tabelle 12: Übersicht der gewählten operativen Verfahren von Mamma und Axilla	29
Tabelle 13: Detaillierte Verteilung der Tumorstadien	31
Tabelle 14: Begleitende Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa	31
Tabelle 15: Anzahl befallener axillärer Lymphknoten	33
Tabelle 16: Größe der befallenen Lymphknoten.....	34
Tabelle 17: Kapselüberschreitendes Wachstum der Lymphknotenmetastasen.....	34
Tabelle 18: Axillärer Tastbefund und pN-Stadien	35
Tabelle 19: Anzahl befallener axillärer Lymphknoten in Abhängigkeit des Tastbefundes der Axilla.....	37
Tabelle 20: Gütekriterien der klinischen Untersuchung der Axilla	37
Tabelle 21: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien	38
Tabelle 22: Gütekriterien der axillären Sonographie	45

Tabelle 23: Präoperativer Tumorzellnachweis und postoperativ ermittelter histologischer Lymphknotenstatus	48
Tabelle 24: pN-Stadien nach histologischem Tumortyp.....	49
Tabelle 25: Anzahl befallener axillärer Lymphknoten in Abhängigkeit des Tumortyps	50
Tabelle 26: Sonographische Einschätzung und pN-Stadien bei Patientinnen mit invasiv duktalem Karzinom	51
Tabelle 27: Sonographische Einschätzung und pN-Stadien bei Patientinnen mit lobulären Karzinomen	52
Tabelle 28: pN-Stadium in Abhängigkeit des pT-Stadiums	54
Tabelle 29: Sonographische Einschätzung der Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit T1-Tumoren	54
Tabelle 30: Sonographische Einschätzung der Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit T2-, T3- und T4-Tumoren.....	55
Tabelle 31: pN-Stadien in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus	56
Tabelle 32: pN-Stadien und sonographische Lymphknoteneinschätzung bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven Tumoren	58
Tabelle 33: pN-Stadien und sonographische Lymphknoteneinschätzung bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren	58
Tabelle 34: pN-Stadien in Abhängigkeit des Progesteronrezeptorstatus	59
Tabelle 35: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positiven Tumoren.....	61
Tabelle 36: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-negativen Tumoren	61
Tabelle 37: pN-Stadien in Abhängigkeit des Her2neu-Status	62
Tabelle 38: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit Her2neu-Überexpression.....	64
Tabelle 39: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen ohne Her2neu-Überexpression	64

Tabelle 40: pN-Stadien bei Patientinnen mit triple-negativen Tumoren	65
Tabelle 41: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit triple-negativen Tumoren.....	65
Tabelle 42: pN-Stadien in Abhängigkeit des Tumorgradings.....	66
Tabelle 43: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit G1-Tumoren.....	68
Tabelle 44: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit G2-Tumoren.....	68
Tabelle 45: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit G3-Tumoren.....	69
Tabelle 46: pN-Stadien in Abhängigkeit des L-Status.....	70
Tabelle 47: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit L0-Status	72
Tabelle 48: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien bei Patientinnen mit L1-Status	72
Tabelle 49: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten und pN-Stadien in der ACOSOG Z0011-Subpopulation	74

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Altersverteilung im Gesamtstudienkollektiv	22
Abbildung 2: Lokalisation des Primärtumors nach Quadrant und betroffener Seite	24
Abbildung 3: Verteilung der histologischen Tumortypen.....	25
Abbildung 4: Differenzierungsgrad der Tumore.....	27
Abbildung 5: Verteilung der Tumorstadien	30
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der pN-Stadien	32
Abbildung 7: Verteilung der pN-Stadien in Abhängigkeit des Tastbefundes der Axilla	36
Abbildung 8: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppen mit unauffälligen, suspekten und pathologischen Sonographiebefunden der Axilla	39
Abbildung 9: Vergleich der sonographisch ausgemessenen Lymphknotengröße bei falsch-positiven (pN0) und richtig-positiven (pN+) Sonographiebefunden	40
Abbildung 10: Vergleich der histologisch ausgemessenen Lymphknotengröße bei unauffälligem, suspektem und pathologischem axillären Sonographiebefund.....	42
Abbildung 11: Vergleich der histologisch ausgemessenen Metastasengröße bei unauffälligem, suspektem und pathologischem axillären Sonographiebefund.....	43
Abbildung 12: Anteil der Patientinnen mit einem pN2- oder pN3-Stadium in Abhängigkeit der Anzahl sonographisch suspekter Lymphknoten	44
Abbildung 13: Ergebnis der präoperativen histologischen bzw. zytologischen Untersuchung von Lymphknotengewebe	46
Abbildung 14: Histologischer Lymphknotenstatus der Patientinnen mit präoperativ durchgeführter Stanzbiopsie bzw. Feinnadelaspiration.....	47
Abbildung 15: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit invasiv duktalem und der Gruppe mit invasiv lobulären Karzinomen	50
Abbildung 16: Lymphknotenbeteiligung in Abhängigkeit des Tumorstadiums.....	53

Abbildung 17: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit Östrogenrezeptor-positiven und der Gruppe mit Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen	57
Abbildung 18: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppen mit Progesteronrezeptor-positiven und Progesteronrezeptor-negativen Karzinomen	60
Abbildung 19: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppe mit und der Gruppe ohne Her2neu-Überexpression	63
Abbildung 20: Verteilung der pN-Stadien innerhalb der Gruppen mit G1-, G2- und G3-Tumoren	67
Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der pN-Stadien in Abhängigkeit des L-Status	71
Abbildung 22: Verteilung der pN-Stadien in der ACOSOG Z0011-Subpopulation	73

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die hier vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen initial unter der Leitung und Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener im weiteren Verlauf unter der Leitung und Betreuung von Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Sascha Hoffmann. Die Erhebung der Daten aus der elektronischen Patientenakte erfolgte nach Einarbeitung durch Dr. med. Sascha Hoffmann in Zusammenarbeit mit cand. med. Carina Abram. Die statistische Auswertung der Daten mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Version 24 erfolgte nach selbständiger Einarbeitung eigenständig durch die Verfasserin. Eine statistische Beratung erfolgte am Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie durch Dr. Gunnar Blumenstock und Diplom-Statistikerin Frau Aline Naumann. Ich versichere das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 28.02.2019

Anna Sophia Reck

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran für die Betreuung und die Unterstützung meiner Arbeit danken. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener als ärztlichem Direktor der Universitätsfrauenklinik Tübingen für das Interesse und die Förderung meiner Arbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank meinem Betreuer Dr. med. Sascha Hoffmann für die Unterstützung, die Beantwortung meiner Fragen und für die stets positiv motivierenden Worte sowie cand. med. Carina Abram für die gute Zusammenarbeit während der vielen Stunden der gemeinsamen Datenerhebung.

Danken möchte ich den Teilnehmern sowie den Organisatoren des Promotionskolloquiums für Frauengesundheit für den gemeinsamen wissenschaftlichen Austausch und die konstruktiven Anregungen.

Ein weiteres Dankeschön gilt Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie für die fachkundige Beratung während der Konzeption der Studie sowie Frau Diplom-Statistikerin Aline Naumann für ihre überaus geduldige und konstruktive statistische Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit.

In großer Verbundenheit gilt mein besonderer Dank meinem Lebenspartner Dr. med. Jakob Schreiner, auf dessen Unterstützung und emotionalen Beistand ich mich zu jedem Zeitpunkt in vollem Umfang verlassen konnte. Die unglaublich hilfreichen Anregungen und Erfahrungen sowie konstruktiven Diskussionen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für immer verbunden und dankbar bin ich meinen Eltern Dr. rer. nat. Michael Reck und Dr. phil. Renate Reck für ihre grenzen- und bedingungslose Unterstützung, die vielen Stunden aufmunternder Gespräche und Diskussionen, das stets offene Ohr für meine Sorgen und die vielen konstruktiven Anregungen und Ideen.

Die Unterstützung und der Rückhalt dieser drei mir so wichtigen Menschen in meinem Leben gaben mir die Kraft und das Durchhaltevermögen mich in vollem Umfang dieser Arbeit zu widmen und sie fertigzustellen.