

Aus dem Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Evaluation der klinischen und
mammasonographischen Prädiktion des
Nodalstatus beim primären Mammacarcinom in
einem universitären Brustzentrum**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2009

vorgelegt von Christina Linsler
geboren am 15.11.1982 in Saarlouis

1. Tag der Promotion:
2. Dekan: Prof. Dr. med. Menger
3. Berichterstatter:

Anschrift: Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe
und Reproduktionsmedizin
Kirrbergerstraße, Geb. 9
Universitätsklinikum des Saarlandes; 66421
Homburg/Saar

Erklärung gemäß §7 Abs. 1 Nr.4

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich/entgeltlich geholfen:

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

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherungen an Eides statt, wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Promovierenden

.....
Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufzunehmenden Beamten

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	VIII
1.1	Zusammenfassung	IX
1.2	Summary	X
2.	Einleitung	1
2.1	Epidemiologie des Mammacarcinoms	1
2.2	Klinik des Mammacarcinoms	1
2.2.1	Symptome des Mammacarcinoms.....	1
2.2.2	Vorsorge und Frühdiagnostik.....	1
2.3	Prognosefaktoren	2
2.4	Die operative Therapie des Mammacarcinoms	3
2.5.	Lymphabflussgebiete der Mamma	3
2.5.1	Anatomie.....	3
2.5.2	Chirurgische Einteilung.....	4
2.5.3	Anatomie des Lymphknotens.....	5
2.5.4	Sonomorphologie des Lymphknotens.....	6
2.5.5	Sonomorphologie vergrößerter Lymphknoten.....	7
2.6	Untersuchungsverfahren der Axilla und der Mamma	9
2.6.1	Klinische Untersuchung der Axilla.....	9
2.6.2	Sonographische Untersuchung der Axilla.....	10
2.6.3	Mammasonographie.....	10
2.6.3.1	Untersuchungstechnik der Mammasonographie.....	12
2.6.4	Mammographie.....	12
2.7	Metastasierungsmuster des Mammacarcinoms	13
2.8	Stadieneinteilung des Mammacarcinoms	14

2.9	Die operative Therapie der Axilla	17
2.9.1	Indikationen.....	17
2.9.2	Durchführung der axillären Lymphonodektomie.....	17
2.9.3	Komplikationen der Axilladisektion.....	18
2.10	Die Sentinellymphonodektomie	20
2.10.1	Konzept.....	20
2.10.2	Voraussetzungen und Indikationen.....	20
2.10.3	Technik.....	21
2.10.4	Komplikationen der axillären Lymphonodektomie und Sentinellymphknoten-Biopsie im Vergleich.....	22
2.11	Bedeutung des Nodalstatus für die Prognose und adjuvante Therapie	23
2.12	Fragestellung dieser Arbeit	24
3.	Patientinnen und Methode	25
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.2	Datenerhebung	26
3.3	Präoperative Diagnostik	29
3.3.2	Palpation.....	29
3.3.1	Sonographie der Brust und der Axilla.....	29
3.4	Statistische Auswertung	30
3.4.1	Datenzusammenstellung und Statistik.....	30
3.4.2	Begriffe.....	31

4.	Ergebnisse	35
4.1	Patientencharakteristika	35
4.1.1	Das Alter der Patientinnen	35
4.1.2	Familiäre Belastung	36
4.1.3	Anzahl der Geburten, Stillzeit	36
4.1.4	Der Body Mass Index (BMI) der Patientinnen	37
4.2	Tumorcharakteristika	37
4.2.1	histologischer Carcinomtyp	37
4.2.2	Lokalisation des Tumors	38
4.3	TNM – Stadien (nach UICC 1997)	39
4.3.1	Tumorgröße	39
4.3.2	Stadieneinteilung nach der Tumorgröße	39
4.3.3	Nodalstatus	40
4.3.4	M-Status	41
4.3.5	Grading	42
4.3.6	Hormonrezeptorstatus	42
4.4	Die Wertigkeit der axillären Palpation bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus	43
4.5	Vergleich der einzelnen Sensitivitäten und Spezifitäten	43
4.5.1	Die bedingten Wahrscheinlichkeiten bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus anhand der Axillasonographie des Gesamtkollektivs	43
4.5.2	Tumorgröße	46
4.5.3	Palpation	47
4.5.4	Histologischer Carcinomtyp	48
4.5.5	Multizentrität	48
4.5.6	Grading	49
4.5.7	L-Status	50
4.5.8	Anzahl der befallenen Lymphknoten (definitive Histologie)	51
4.5.9	HER-2/neu-Rezeptorstatus	52
4.5.10	Body Mass Index (BMI)	53

4.5.11	M-Status: Vorliegen von Fernmetastasen.....	54
4.5.12	Lokalisation des Primärtumors.....	55
4.5.13	Hormonrezeptorstatus.....	57
4.5.14	Alter bei Erstdiagnose.....	58

5. Diskussion 60

5.1 Die Bedeutung der präoperativen Evaluation der Axilla 60

5.1.1	Palpation.....	60
5.1.2	Sonographie der Axilla.....	61
5.1.3	MRT der Brust und der axillären Lymphknoten.....	63
5.1.4	Weitere sonographiegestützte Untersuchungsverfahren.....	64
5.1.4.1	Die Elastographie.....	64
5.1.4.2	Die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie.....	65

5.2 Die Bedeutung des Nodalstatus vor einer neoadjuvanten Chemotherapie 66

5.3 Der diagnostische und therapeutische Stellenwert der Axilladisektion 66

5.4 Die Rolle der Axillasonographie vor der Sentinelnode-Biopsie 68

5.5 Schlussfolgerungen 72

6. Referenzen 74

Danksagung 83

Lebenslauf 84

Abkürzungsverzeichnis

1 µm	1 Mikrometer
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
A.	Arteria
ACR	American College of Radiology
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body Mass Index
CLIS	Carcinoma lobulare in situ
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
ER	Östrogenrezeptor
FEC	Kombinationschemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
HER-2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
M.	Musculus
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
npW	negativer prädiktiver Wert
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor 1
ppW	positiver prädiktiver Wert
PR	Progesteronrezeptor
SD	Standardabweichung
SLN	Sentinel-Node
SLNB	Sentinel-Node-Biopsy
TAC	Kombinationschemotherapie bestehend aus Docetaxel, Adriamycin und Cyclophosphamid
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ACNB	accelerated core needle biopsy (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie)
V.	Vena

1.1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Axillasonographie bei einem primären Mammacarcinom des Brustzentrums der Frauenklinik des Universitätsklinikums Homburg/Saar vorgestellt.

Von Januar 2003 bis Dezember 2005 wurde bei 174 Patientinnen im Rahmen der Diagnosestellung eines primären Mammacarcinoms eine Axillasonographie zum Zwecke des präoperativen nodalen Stagings durchgeführt. Das Ergebnis dieses Stagings wurde mit dem der endgültigen histopathologischen Aufarbeitung verglichen und beurteilt. Aus der Anzahl der richtig und falsch bewerteten Untersuchungsergebnisse ließ sich die Wertigkeit der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Axillasonographie ermitteln.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine im Vergleich zu anderen Studien etwas geringere Sensitivität von 58% und eine gleichwertige Spezifität von 91%. Der positive prädiktive Wert (83%) und der negative prädiktive Wert (73%) sind ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Des Weiteren wurden alle Patientinnen auf das Vorhandensein verschiedener klinischer und histopathologischer Faktoren (Alter, BMI, familiäre Belastung, Tumorgröße, histologischer Carcinomtyp, etc.) hin überprüft. Dabei ergab sich eine signifikante Beeinflussung der verschiedenen Sensitivitäten bzw. Spezifitäten bezüglich der sonographischen Treffsicherheit befallener Lymphknoten im Zusammenhang mit der Tumorgröße ($p=0,22$ bzw. $0,04$), einer auffällig palperten Axilla ($p=0,000005$ bzw. $0,000074$), der Anzahl der befallenen Lymphknoten ($p=0,003$) und dem Vorliegen von Fernmetastasen ($p=0,04$ bzw. $0,002$).

Auch weiterhin spielt die Axillasonographie im präoperativen nodalen Staging eine wegweisende Rolle. Lässt sich mit ihrer Hilfe eine lymphatische Metastasierung nachweisen, sehen die Leitlinien weiterhin eine primäre konventionelle Axilladisektion vor. Bestehen Zweifel an einer bereits stattgefundenen Lymphknotenmetastasierung, wird zur weiteren Diagnostik die SLNB durchgeführt.

Im Hinblick auf diese entscheidende Funktion der Axillasonographie wird es auch in Zukunft von Bedeutung sein, die Treffsicherheit dieser ubiquitär verfügbaren, nicht invasiven Methode zu verbessern, um die Patientinnen direkt der adäquaten Therapie zuführen zu können.

1.2 Summary

Evaluation of the clinical and ultrasonographical prediction of the nodal status of primary breast cancer at an university breast cancer centre

In this study we present the results of axillary ultrasound in patients of the breast cancer center of the department of gynaecology at the University of Saarland, Homburg/Saar with primary breast cancer.

From January 2003 until December 2005 174 patients have had an axillary ultrasound within the diagnosis of the primary breast cancer in the course of the preoperative nodal staging. The results of this staging with ultrasound were compared with the histopathological results. With the number of the right and false evaluation of the ultrasound we could calculate the sensitivity and specificity of the axillary ultrasound in our study.

The results of the study demonstrate a lower sensitivity (58%) and an equivalent specificity (91%) in comparisons to other studies. Also the positive predictive value (83%) and the negative predictive value (73%) are equivalent to previous studies.

We also analysed the clinical and histopathological factors of the patients: age, BMI, family history, size of the tumor, histological classification of the carcinoma, grading and further more. Our results demonstrate a significant higher sensitivity and specificity of the ultrasound associated with size of the tumor ($p=0,22$ and $0,04$), conspicuous axillary palpation ($p=0,000005$ and $0,000074$), number of affected lymph nodes ($p=0,003$) and the presence of metastases ($p=0,04$ and $0,002$).

Further on, the axillary ultrasound is important for the preoperative nodal staging. The guidelines advise primarily a conventional axillary dissection, if there are nodal metastases detected via axillary ultrasound. If there are ambiguous results after the axillary ultrasound, a sentinel node biopsy for diagnosis is essential.

In the face of the determining function of the axillary ultrasound to detect the nodal metastases in patients with breast cancer without more and invasive diagnostic investigations the sensitivity and specificity generally should be optimized in future. Because the patients could be directly treated with the appropriate therapy.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie des Mammacarcinoms

Das Mammacarcinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau, weltweit mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr. Im Jahr 2004 starben in Deutschland 17590 Frauen an Brustkrebs. Dies entspricht 4% aller Todesfälle bei Frauen. Der Anteil von Brustkrebs an den durch Krebs verursachten Todesfällen bei Frauen lag 2004 bei 17%. Das Lebenszeitrisiko, an einem Mammacarcinom zu erkranken, beträgt 9,2% (Statistisches Bundesamt Deutschland; SCHON, 2004).

2.2 Klinik des Mammacarcinoms

2.2.1 Symptome des Mammacarcinoms

Das häufigste Erstsymptom ist der tastbare Knoten in der Brust, welcher zunächst immer verdächtig ist und abgeklärt werden muss. Aber auch einseitige Veränderungen in Form und Größe der Brust, Einziehungen oder Vorwölbungen der Haut oder einseitiges Austreten von Flüssigkeit aus der Brustwarze können ein Anzeichen sein. Allerdings ist bei einem tastbaren Knoten oder einer sonstigen klinischen Symptomatik der Tumor meist schon relativ groß, weshalb Vorsorge bzw. Früherkennung eine zentrale Rolle zur Senkung der Brustkrebsmortalität und –morbidity spielen.

2.2.2 Vorsorge und Frühdiagnostik

Eine Selbstuntersuchung der Brust sollte monatlich ab dem 20. Lebensjahr von der Patientin durchgeführt werden und mindestens einmal jährlich im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung durch eine Tastuntersuchung des Frauenarztes ergänzt werden.

Die Mammographie ist derzeit ein unerlässliches Diagnostikum in der Vorsorge und bei der Abklärung suspekter Befunde, wie z. B. palpabler Tumore, Hauteinziehungen

oder Mamillenretraktionen. Ab dem 40. Lebensjahr sollte eine Basismammographie durchgeführt werden, die zum Vergleich mit späteren Aufnahmen herangezogen werden kann, welche ab dem 40. Lebensjahr im Abstand von 2-3 Jahren im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung angefertigt werden sollten.

Bei klinisch auffälligem Befund und negativem Mammogramm wird ergänzend eine Sonographie durchgeführt. Außerdem dient die Sonographie zur Unterscheidung zwischen soliden und liquiden Tumoren bei auffälliger Mammographie und als Basisdiagnostikum bei jungen Frauen (unter 30 Jahren) mit positivem Tastbefund (HENDERSON, 1989; MADJAR, 1990). Besteht weiterhin der Verdacht auf ein Mammacarcinom, sollte eine perkutane Stanzbiopsie des verdächtigen Areals zur histologischen Abklärung durchgeführt werden.

2.3 Prognosefaktoren

Die Prognose des Mammacarcinoms hängt von verschiedenen klinischen und tumorbiologischen Faktoren ab. Von nachgewiesener klinischer Relevanz sind das Ausbreitungsstadium des Tumors (pTNM-Status), die Morphologie (Grading, histologischer Typ, peritumorale Lymphgefäßinvasion) und das Vorhandensein von Steroidhormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren). Weitere Prognosefaktoren sind die Überexpression des HER-2/neu-Onkoproteins, tumorassoziierte Proteolysefaktoren (Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp und sein Inhibitor PAI-1) und der immunzytochemische Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark (THOMSEN, 2003).

Der stärkste Prognosefaktor für das Auftreten eines Rezidivs und das Überleben ist bis heute der axilläre Lymphknotenstatus. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert direkt mit dem Rezidivrisiko. Zudem besteht eine positive Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall. Während für die nodal-negativen Tumoren die Tumorgöße prognostisch wegweisend ist, stellt bei nodal-positiven Tumoren der Lymphknotenbefall per se und weniger die Tumorgöße der entscheidendere Faktor dar (THOMSEN, 2003).

2.4 Die operative Therapie des Mammacarcinoms

Die operative Therapie mit Exzision des Primärtumors und axillärer Lymphonodektomie stellt, sofern keine Kontraindikationen für eine brusterhaltende Therapie bestehen, noch immer die Methode der Wahl für die Erstbehandlung des nicht metastasierten Mammacarcinoms dar, auch wenn primäre medikamentöse Therapiemöglichkeiten zunehmend an Bedeutung gewinnen (KREIENBERG, 1998). Bei lokal fortgeschrittenen und primär inoperablen Tumoren erhöht eine neoadjuvante Chemotherapie die Chancen auf eine brusterhaltende Operation und senkt das Risiko, im weiteren Krankheitsverlauf an einem Rezidiv zu erkranken (THOMAS, 2006). Die Radikalität des operativen Eingriffes hängt in erster Linie vom Ausbreitungsstadium und dem histopathologischen Befund, sowie vom Wunsch der Patientin ab. Die drei möglichen Vorgehensweisen sind die brusterhaltende Therapie mit Tumorexzision und anschließender Bestrahlung, die modifiziert radikale Mastektomie oder die modifiziert radikale Mastektomie mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau mit jeweiliger konventioneller Axilladisektion (EIERMANN, 2003; KAUFMANN, 2003).

2.5. Lymphabflussgebiete der Mamma

2.5.1 Anatomie

Die Brust besitzt ein reiches Netz von Lymphgefäßen, die sich an der Oberfläche und in der Tiefe zu Geflechten vereinigen und miteinander anastomosieren.

Über die axilläre Abflussbahn gelangen aus dem oberen und lateralen Quadranten die Lymphe am lateralen Rand des Musculus pectoralis major über die Nodi lymphatici axillares pectorales (sog. *Sorgius*-Lymphknoten) zu den Nodi lymphatici axillares centrales und den Nodi lymphatici axillares apicales der Achselhöhle.

Über die interkostale Abflussbahn fließt die Lymphe aus dem medialen Teil der Brustdrüse zu den Nodi lymphatici parasternales, die entlang der Arteria und Vena thoracica interna angeordnet sind und deren Abflussbahnen die Nodi lymphatici cervicales profundus bzw. den Truncus subclavius direkt erreichen.

Aus den zentralen Drüsenbereichen der intermuskulären Drüsenbahn ziehen die Lymphbahnen durch den Musculus pectoralis major, gelangen zu den Nodi

lymphatici interpectoriales zwischen beiden Brustmuskeln und ziehen direkt zu den Nodi lymphatici der Achselhöhle (SCHIEBLER, 1999) (Abb. 1).

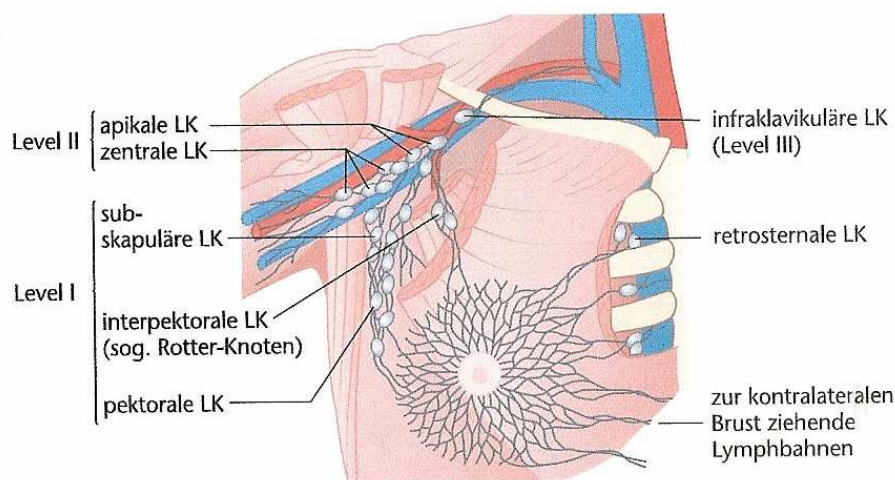


Abb. 1: Lymphabflussgebiete der Mamma (aus: Bühling/Friedmann, Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe, 2003, Elsevier Deutschland, S. 439)

2.5.2 Chirurgische Einteilung

Die Einteilung der axillären Lymphknoten in der Mammachirurgie erfolgt nach Berg in drei Level (Abb. 2). Als Level I bezeichnet man den Bereich lateral des M. pectoralis minor, Level II liegt medial des lateralen und lateral des medialen Randes des M. pectoralis minor, der Level III befindet sich medial des M. pectoralis minor in der Fossa infraclavicularis.

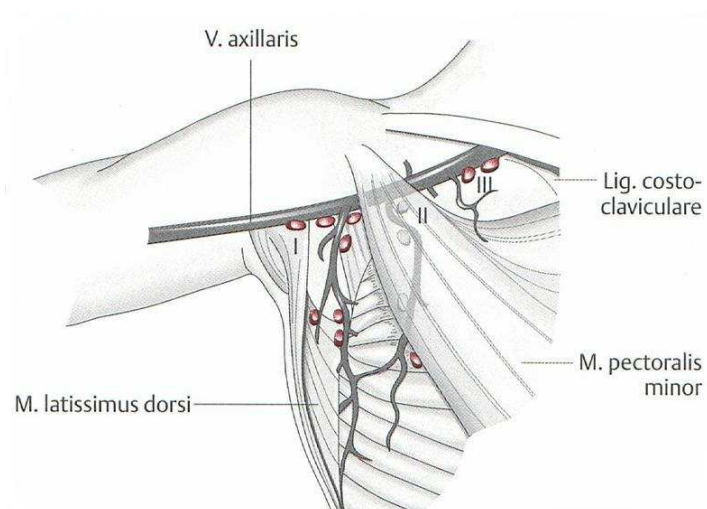


Abb. 2: Leveleinteilung der Axilla nach Berg (aus: B. Uhl, 2004, OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme)

2.5.3 Anatomie des Lymphknotens

Im menschlichen Körper kommen etwa 600 bis 700 Lymphknoten vor, davon sind 100 bis 200 im Mesenterium lokalisiert. Der einzelne Lymphknoten ist rundlich, oval oder bohnenförmig und hat eine Länge von 2–25 mm sowie ein Volumen von 0,1-2,1 ml.

Im Hilus treten nicht nur Blutgefäße ein und aus, sondern ein oder wenige Vasa lymphatica efferentia verlassen hier den Knoten. Im Bereich der übrigen Oberfläche treten zahlreiche Vasa lymphatica afferentia durch die Organkapsel in den Lymphknoten ein.

Das Lymphknotenparenchym ist in ein bindegewebiges Gerüst eingebaut, das aus Organkapsel und aus von dieser radiär ausgehenden Trabekeln besteht, und gliedert sich in eine Rinden- und eine Markzone.

Die Lymphe gelangt in den Lymphknoten durch zahlreiche afferente Gefäße. Sie fließt zunächst in den subkapsulären Sinus subcapsularis (*Randsinus*), der für die Verteilung der Lymphe in die Lymphknotenperipherie sorgt. Vom Randsinus gehen radiär in Richtung des Hilus Sinus corticales perinodularis (*Rindensinus*) aus, die sich zu weiträumigen Sinus medullares (*Marksinus*) und schließlich zum hilusnahen Terminalsinus vereinigen. Aus diesem geht das Vas efferens hervor, das im Hilus den Lymphknoten verlässt (Abb. 3).

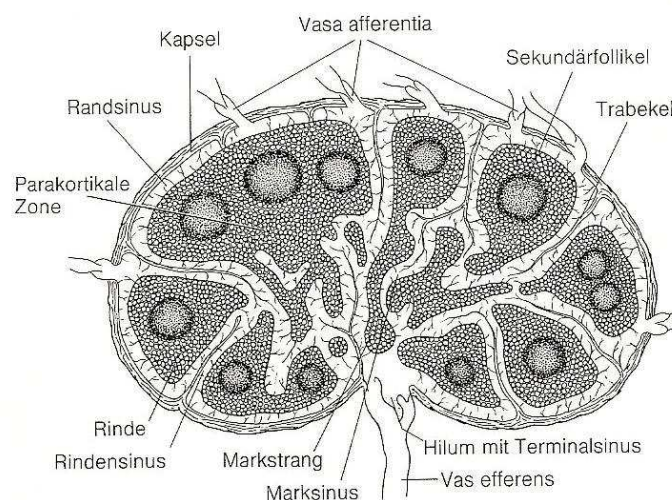


Abb. 3: Anatomische Struktur eines Lymphknotens (aus: Schiebler/Schmidt/Zilles, 1999, Anatomie, Springer, S. 182)

2.5.4 Sonomorphologie des Lymphknotens

Im Ultraschall lässt sich der Lymphknoten durch seine typische Makroanatomie gut darstellen. Die Rindenregion stellt sich aufgrund der hier zahlreich vorhandenen Lymphozyten echoarm bis echoleer dar. Mit einem hoch auflösenden Ultraschallgerät können die zentral in der Markregion liegenden Gefäße sichtbar gemacht werden. Da der Markbereich zellarm ist, stellt er sich im Ultraschall echoreich dar. Der Lymphknoten ist oval bis diskusförmig und wird auch aufgrund seines typischen Erscheinungsbildes Target- oder Schießscheibenlymphknoten genannt.

Die Oberfläche ist glatt abgrenzbar und stellt sich im Rindenbereich als schmaler Randsaum dar (Abb. 4+6).

In der Farbdopplersonographie stellen sich vom Hilus ausgehend fächerförmig in die Peripherie verlaufende Gefäße dar, die so genannte hiläre Vaskularisation oder Perfusion des Lymphknotens (Abb. 5).

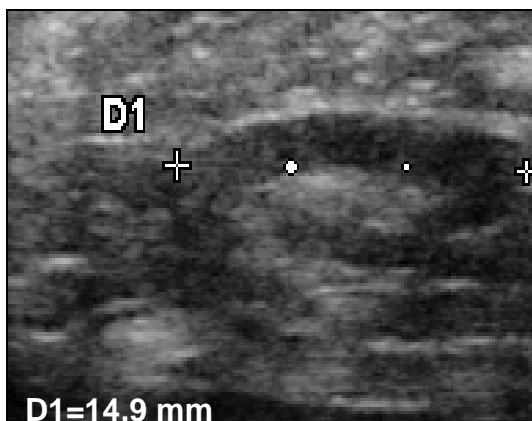


Abb. 4: Sonographische Aufnahme eines leicht vergrößerten, sonomorphologisch jedoch unauffälligen axillären Lymphknotens: ovale Form, echoarme Rindenregion, echoreicher Markbereich

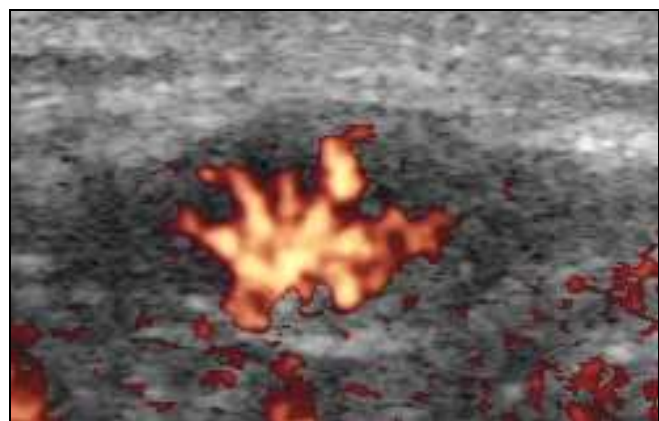


Abb. 5: Farbdopplersonographische Aufnahme eines unauffälligen axillären Lymphknotens: vom Hilus ausgehende, in die Peripherie verlaufende Vaskularisation ohne Gefäßabbrüche

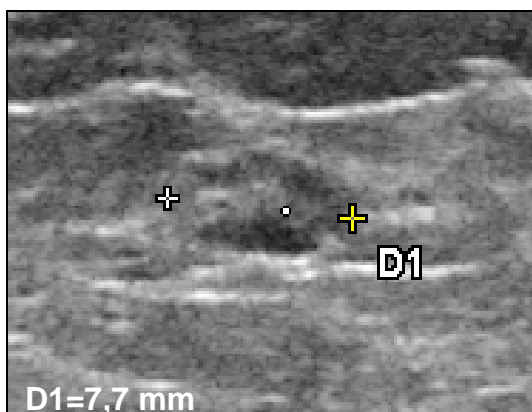


Abb. 6: Sonographische Aufnahme eines ebenfalls unauffälligen, jedoch nicht vergrößerten axillären Lymphknotens

2.5.5 Sonomorphologie vergrößerter Lymphknoten

Die sonographische Differenzierung vergrößerter Lymphknoten erfolgt mit Hilfe von Dignitätskriterien (z. B. Form, Größe), welche in Tabelle 1 zusammen gestellt sind. Anhand dieser Kriterien lassen sich die Lymphknoten als eher benigne, z. B. im Rahmen einer entzündlichen Veränderung des Lymphknotens, oder als malignitätsverdächtig einordnen.

Akut entzündliche, so genannte reaktive Lymphknoten, weisen eine eher homogene Struktur auf, meist bei Vorhandensein des typischen echoreichen Binnenreflexes (TSCHAMMLER, 1996). Chronisch entzündlich veränderte Lymphknoten lassen z. B. durch fibrotische Veränderungen Inhomogenitäten in ihrer Struktur erkennen und zeigen ein unterschiedliches Echogenitätsmuster (Abb. 7).

Bei der Metastasierung eines Lymphknotens durch ein Carcinom wird die echoreiche Markstruktur verändert. Die übliche ovale Form rundet sich zunehmend ab und im Folgenden kommt es zu einer Größenzunahme (Abb. 8+9). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur Durchbrechung der glatten Lymphknotenkapsel sowie zur Ausbildung von Lymphknotenkonglomeraten.

Die Formveränderung vergrößerter Lymphknoten lässt sich mit dem so genannten L/T-Index (*Solbiati-Index*) genauer quantifizieren: Der größte Längsdurchmesser eines Lymphknotens wird durch den seinen im rechten Winkel dazu stehenden Querdurchmesser geteilt. Bei Werten kleiner 2 ist der Befund als suspekt einzustufen (STOECKELHUBER, 2006). Das Größenverhältnis des Hilus zum Gesamtlymphknoten stellt ein weiteres Merkmal zur Differenzierung von vergrößerten Lymphknoten dar. Ein Quotient von Hilus zum Gesamtlymphknoten kleiner als 1/3 spricht für eine maligne Lymphknotenveränderung (RUBALTELLI, 1990).

Fortgeschrittene Lymphknotenmetastasen zeigen sonomorphologisch einen Kapseldurchbruch oder Lymphknotenkonglomerate (Abb. 10); häufig lassen sich im Farbdoppler auch kapselüberschreitende Gefäße als Ausdruck der auch hier stattfindenden Neovaskularisation darstellen (Abb. 9).

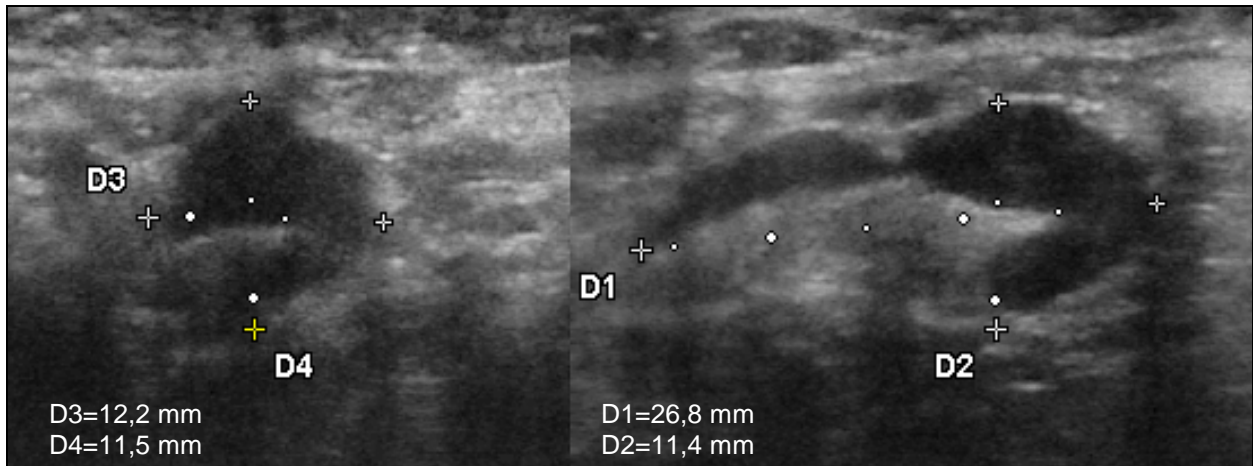


Abb. 7: Sonographische Aufnahme eines reaktiv vergrößerten axillären Lymphknotens bei chronisch ascendierender Mastopathie in 2 Ebenen: Größenzunahme, Strukturinhomogenitäten, teilweise aufgetriebene Rindenregion

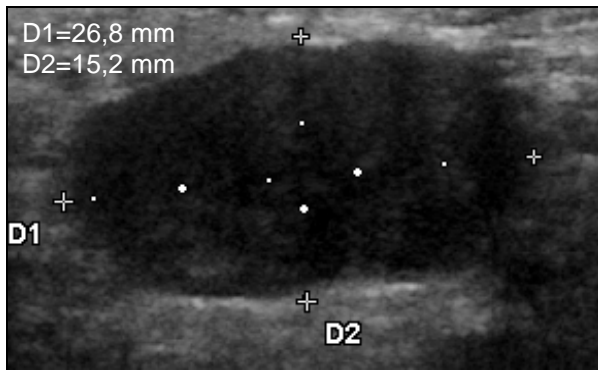


Abb. 8: Sonographische Aufnahme eines pathologischen axillären Lymphknotens: abgerundete Form, Größenzunahme, kompletter Hilusverlust. Solbiati-Index: ca. 1,73

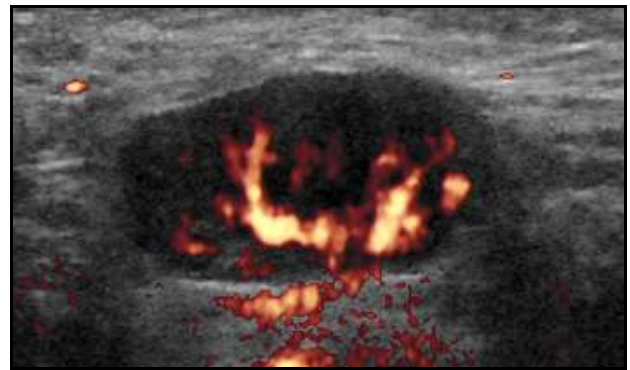


Abb. 9: Farbdopplersonographische Aufnahme des Lymphknotens aus Abb. 8: Gefäßabbrüche innerhalb des Lymphknotens und kapselüberschreitende Neovaskularisation

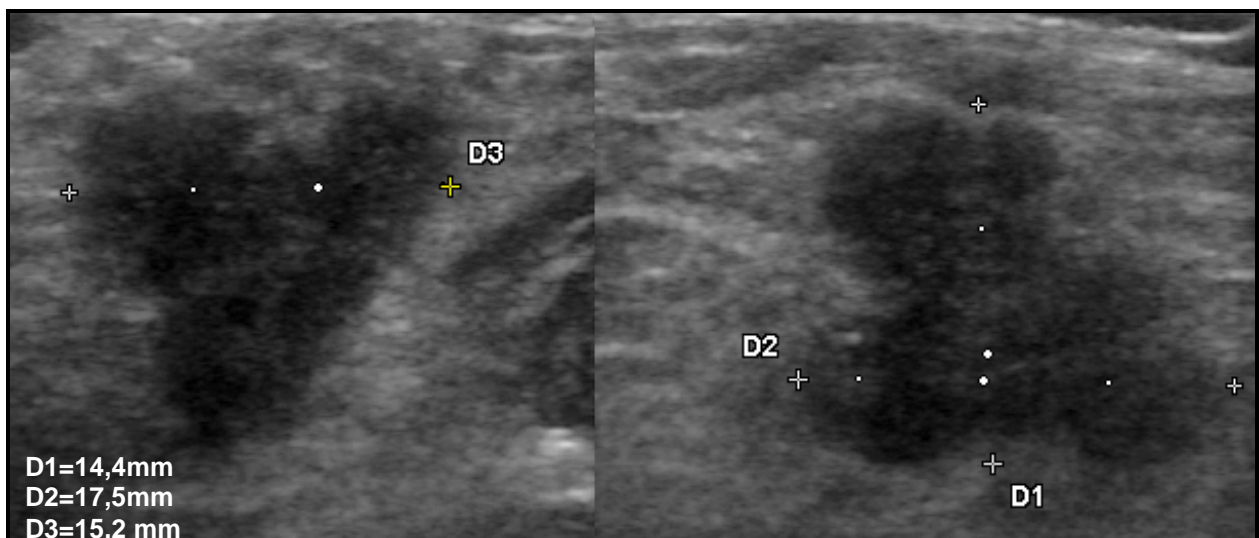


Abb. 10: Sonographische Aufnahme eines Lymphknotenkonglomerats mehrerer supraclaviculärer Lymphknoten in 2 Ebenen: miteinander verschmolzene, rundliche Lymphknoten mit komplettem Hilusverlust

	benigne	maligne
Form	oval	rund
Markregion	echodicht	aufgehoben
Größe	< 2 cm	> 2 cm
Kapsel	glatt	durchbrochen
Blutgefäße	einzel, zentral	zahlreich, diffus

Tab. 1: Dignitätskriterien zur Beurteilung der Lymphknoten (modifiziert nach: Degenhardt, Manual der Mammasonographie, Thieme, Stuttgart, S.93)

2.6 Untersuchungsverfahren der Axilla und der Mamma

2.6.1 Klinische Untersuchung der Axilla

Bei der zuerst zu erfolgenden Inspektion ist primär auf Hautveränderungen zu achten. Diese können in Form einer diffusen (z. B. bei Entzündungen) oder umschriebenen Läsionen (z. B. Nävi, Warzen, Atheromen) auftreten. Formveränderungen der Axilla entstehen z. B. durch Narbenstränge vorheriger Operationen oder durch Tumoren.

Die anschließende Palpation der axillären Lymphknoten erfolgt bei der sitzenden oder liegenden Patientin, welche den Arm der zu untersuchenden Seite locker herabhängen lassen sollte. Mit der flachen Hand fährt man so weit wie möglich in die Achselhöhle hinein, wobei die Fingerkuppen unter mäßigem Druck gegen die laterale Thoraxwand bewegt und langsam nach unten gezogen werden. Die Lymphknoten rutschen dabei typischerweise unter den Fingern weg.

Bei der Untersuchung der Axilla, des axillären Drüsenkörpers sowie der infra- und supraclaviculären Region sucht man nach tastbaren Lymphknoten, die in Größe und Form genau zu beschreiben sind.

In der Axilla sind kleine tastbare Lymphknoten einem Normalbefund zuzuordnen, währenddessen tastbare Lymphknoten im supra- und infraclaviculären Bereich per se als auffällig gelten.

Die klinische Untersuchung der Axilla ist einfach und jederzeit durchführbar. Allerdings ist die Aussagekraft abhängig vom Ernährungszustand und demzufolge

bei adipösen Patienten sehr eingeschränkt. Ihre Sensitivität liegt bei nur 32% (PAMILO, 1989).

2.6.2 Sonographische Untersuchung der Axilla

Es gibt mehrere Methoden der sonographischen Axillauntersuchung. Die hier vorgestellte orientiert sich an den anatomischen Leitstrukturen der Axilla.

Die Patientin wird auf dem Rücken liegend mit eleviertem Arm gelagert. Zu Beginn der Untersuchung wird der Humeruskopf aufgesucht. Nach Darstellung des Humeruskopfes wird dieser in die Bildmitte gebracht. In dieser Einstellung lassen sich zumeist bereits die Arteria und Vena axillaris identifizieren. Anschließend wird der Schallkopf weiter nach kaudal, entlang der Axillagefäße, geführt, bis diese unter den Pectoralmuskel ziehen. Diesen erkennt man eindeutig an der Faszie, welche den Musculus pectoralis minor vom Musculus pectoralis major trennt. Der Schallkopf wird so weit nach kaudal geführt, bis Brustdrüsengewebe und ein ovalärer Rippenabschnitt erscheinen. Bei Rückführung des Schallkopfes zum Humeruskopf kann man die Axilla umfassend in 2 Bahnen darstellen. Anschließend wird der Schallkopf um 90° gedreht, und die Axillagefäße sowie deren Umgebung werden nochmals im Längsverlauf dargestellt. Die sonographische Zuordnung zu den unterschiedlichen Level der Axilla gelingt gut, wenn diese durch die Musculi pectoralis major et minor als Schallfenster untersucht werden (DEGENHARDT, 2000).

Die Sensitivität dieser Untersuchung der Axilla auf pathologische Lymphknotenveränderungen liegt bei 73% (PAMILO, 1989).

2.6.3 Mammasonographie

Der Einsatz der Mammasonographie gilt nach den S3-Leitlinien zur Früherkennung als das komplementäre Diagnostikum der Wahl zur Mammographie bei unklaren Herdbefunden (KREIENBERG, 2008). Die Sonographie dient der Differenzierung zwischen zystischen, soliden, benignen oder malignen Herdbefunden (CIATTO, 1994). Besonderen Stellenwert hat der Ultraschall zur Abklärung von Herdbefunden bei jungen Frauen, in Schwangerschaft und Stillzeit, sowie bei Hochrisikopatientinnen unter 30 Lebensjahren, wo zunächst eine Strahlenexposition vermieden werden sollte (HOU, 2002; SCHMUTZLER, 1999). Insbesondere bei dichter

Brustdrüse ist der Vorteil der Sonographie gegenüber der Mammographie bzw. der Einsatz beider Verfahren nachweislich belegt (IRWIG, 2004; MADJAR, 2002).

Äquivalent zur Mammographie gibt es für die Mammasonographie seit 2003 eine einheitliche Befunddokumentation mit verbindlichen Kriterien. Diese international gültigen Kriterien des American College of Radiology (ACR) beziehen sich zum einen auf eine vierstufige Einteilung der Brustdrüsendichte, und zum anderen auf eine siebenstufige Dignitätseinschätzung der Brustdrüse. Bei der Parenchymdichte wird definitionsgemäß der Anteil des Parenchyms am gesamten Brustvolumen (ACR I-ACR IV) eingeteilt. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, erfolgt die Charakterisierung von mammasonographischen Herdläsionen nach den BI-RADS-(Breast Imaging Reporting and Data System) Kriterien. Analog dazu entstanden im Rahmen der deutschen Arbeitsgruppe Mammasonographie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) die US-BI-RADS analogen Dignitätskriterien der ACR (Tab.1) (MADJAR, 2006).

US-BIRADS-Kategorie	Beurteilung	Therapeutische Konsequenz
0	Unvollständig	Weitere Bildgebung zur Gesamtbeurteilung notwendig
1	Unauffällig, Normalbefund	Keine
2	Gutartig	Keine
3	Wahrscheinlich gutartig (Carcinomwahrscheinlichkeit 2%)	Kurzfristige Verlaufskontrolle in 6 Monaten
4	Suspekter Befund (Carcinomwahrscheinlichkeit \geq 2-95%)	Histologische Sicherung
5	Wahrscheinlich maligne (Carcinomwahrscheinlichkeit \geq 95%)	Histologische Sicherung
6	Maligne (histologisch gesichert)	Staging, weitere Therapieplanung

Tab. 2: US-BI-RADS analoge Dignitätskategorien der ACR (modifiziert nach: Uhl, Gynäkologie und Geburtshilfe compact, 2006, Thieme Stuttgart, S. 401)

2.6.3.1 Untersuchungstechnik der Mammasonographie

Es sollte nach DEGUM-Kriterien ein Linearscanner mit einer Frequenz von mindestens 7 MHz verwendet werden. Heutzutage werden jedoch überwiegend Schallköpfe mit einer Frequenz von 12-17 MHz zur Mammasonographie eingesetzt. Zur Positionierung der Patientin empfiehlt sich zumindest die Rückenlage mit hinter dem Kopf verschränkten Armen. Es stehen die radiäre, mäanderförmige, sternförmige als auch die tangentielle Schallkopfführung zur Verfügung. Je nach Fragestellung bieten sich unterschiedliche Techniken an. Die duktal ausgerichtete Sonographie ist vorteilhaft bei duktalem Pathologien, bei sich in der Peripherie befindlichen Pathologien ist die systematischere longitudinal und transversal mäandrierende Technik vorzuziehen. Im Verlauf der sonographischen Untersuchung müssen alle vier Quadranten der Brust sowie der Areola-Mamillenkomplex durchgescannt werden. Für Letzteres kann der Schallkopf etwa 30° schräg zur Areola gehalten oder vorsichtig über diese hinweg geführt werden, weil die senkrecht verlaufenden Milchgänge zu einer Schallabsorption führen und eine Schallauslöschung, d. h. eine retromamilläre Schattenbildung bewirken.

2.6.4 Mammographie

Die Früherkennung des Mammacarcinoms erfolgt in Deutschland seit der Einführung des flächendeckenden Mammographiescreenings 2006 durch Früherkennungsmammographien bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Darüber hinaus wird von den Fachgesellschaften eine Basismammographie mit 40 Jahren empfohlen. Die Vorteile der Mammographie liegen u. a. in der hohen Sensitivität für Mikrokalz ab einer Größe von 100 µm (FISCHER, 2002). Zirka 38% der invasiven Carcinome und der DCIS mit beginnender Invasion weisen in der Mammographie Mikrokalzifikationen auf (STOMPER, 2003). Da Carcinome in frühen Stadien meist noch nicht tastbar sind, aber eine gute Prognose haben, kommt hier der Mammographie eine entscheidende Rolle in der Sekundärprävention zu (NISHIMURA, 2004; SCHULZ-WENDTLAND, 2003). Ein weiterer Vorzug der Mammographie ist ihre hohe Sensitivität im fettgewebsreichen Drüsengewebe, welches altersabhängig in unterschiedlichem Maße in der Brust vorhanden ist. Ein Nachteil der Mammographie stellt somit dichtes Drüsengewebe, vor allem bei

jüngeren Patientinnen oder bei einer ausgeprägten Mastopathie, dar, sodass hier ein Malignomausschluss nicht sicher möglich ist (DAY, 2000).

Auch bei der Beurteilung der axillären Lymphknoten kommt die Mammographie zum Einsatz. Auffällige Lymphknoten sind in der Aufnahme gut abgrenzbar, sind homogen, haben eine ovale bis runde Form und eine Größe über einen Zentimeter. Teilweise ist wie im Primärtumor auch Mikrokalk darstellbar. Demgegenüber erscheinen normale Lymphknoten felgenähnlich mit fettigem Zentrum mit verminderter Dichte und umgebendem dichtem lymphoidem Gewebe.

Schwierig bei der axillären Mammographie ist es jedoch, die gesamte Axillaregion abzubilden - ein Umstand, welcher den limitierenden Faktor bei dieser Untersuchung darstellt. Deshalb ist es oft nicht möglich, ausreichend aussagekräftige Axillaufnahmen zu erhalten, was eine in der Literatur angegebene geringe Sensitivität von 32% erklärt (PAMILO, 1989).

2.7 Metastasierungsmuster des Mammacarcinoms

Mammacarcinome metastasieren überwiegend lymphogen, aber auch hämatogen. Lymphogene Metastasen manifestieren sich als Lymphangiosis carcinomatosa mit nachfolgendem nodulären Befall, sowie bei fortgeschrittenen Carcinomen auch als Pleurakarzinose. Malignome des oberen äußeren Quadranten metastasieren überwiegend in die Axilla, die des inneren oberen Quadranten in die Supraclavicularregion, und Lymphknotenmetastasen zentral liegender Mammacarcinome finden sich vereinzelt in den Thoracica-interna-Lymphknoten (UHL, 2004). Eine lymphogene Ausbreitung des Mammacarcinoms über die regionären Lymphknotenstationen (d. h. axilläre, infra- und supraclaviculäre Lymphabflusswege) hinaus ist bereits als generalisierte, systemische Tumorerkrankung anzusehen (SOMMER, 1998). Hämatogen metastasiert das Mammacarcinom bevorzugt in Skelett, Leber, Lunge und - bei fortgeschrittener Metastasierung - ins Gehirn und in den Bauchraum (Peritoneal- und Ovarialmetastasen). Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung muss bei bis zu 70% der Patientinnen mit einer okkulten Mikrometastasierung gerechnet werden. Die Wahrscheinlichkeit hierfür steigt mit zunehmender Zahl befallener axillärer Lymphknoten, wachsendem Tumordurchmesser und steigendem histologischen Malignitätsgrad. Matfeldt konnte 2004 in seiner Studie, in welcher die Vorhersagekraft verschiedener Faktoren

bezüglich des Auftretens von Lymphknotenmetastasen untersucht wurde, aufzeigen, dass das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa und eines höheren pT-Status unabhängige Faktoren für ein erhöhtes Risiko, an Lymphknotenmetastasen zu erkranken, sind (MATTFELDT, 2004).

2.8 Stadieneinteilung des Mammacarcinoms

Die Stadieneinteilung des Mammacarcinoms beruht auf der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer), welche im Jahre 2002 zuletzt aktualisiert wurde (Tab. 4). Sie stellt für solide Tumoren die übliche Einteilung in Tumordicke (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) dar. Postoperativ kann auch eine Einteilung in die von der UICC festgelegten Stadien, welche zusätzlich eine Auskunft über die Prognose erlaubt, erfolgen (Tab. 3).

Stadium	T	N	M	5-JÜR
0	Tis	N0	M0	100%
I	T1	N0		95%
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0		50%
IIB	T2 T3	N1 N0		
IIIA	T0 T1 T2	N2		25%
IIIB	T3	N1, N2		
	T4 jedes T	jedes N N3		
IV	jedes T	jedes N	M1	1%

Tab. 3: Stadieneinteilung des Mammacarcinoms nach UICC (6. Auflage) (modifiziert nach: Bühling/Lepenes/Witt, Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pathologie, 2004, Urban&Fischer, München, S.401)

pT - Primärtumor	Bedeutung/Ausmaß
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ: Intraduktales Carcinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
pT1	Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
pT1a	Tumor bis 0,5 cm in größter Ausdehnung
pT1b	Tumor > 0,5 cm bis 1 cm in größter Ausdehnung
pT1c	Tumor > 1 cm bis 2 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor > 2 cm bis 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut
pT4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT4b	Mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT4d	Entzündliches (inflammatorisches) Mammacarcinom

Tab.4: pTNM–Systematik des Mammacarcinoms (modifiziert nach: Petru/Jonat/Fink/Köchli, Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Springer, S. 8-9)

pN - regionale Lymphknoten	Bedeutung/Ausmaß
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionalen Lymphknoten befallen
pN1	Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder entlang der A. mammaria interna (SLN), klinisch unauffällig
pN1mic	Mikrometastasen > 0,2 mm, aber < 0,2 cm

pN1a	Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine > 0,2 cm
pN1b	Metastasen im SLN, klinisch unauffällig
pN1c	Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten <i>und</i> entlang der A. mammaria interna (SLN), klinisch unauffällig
pN2	<ul style="list-style-type: none"> - Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten <i>oder</i> - klinisch auffällige Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (SLN) ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 Lymphknoten, davon eine > 0,2 cm
pN2b	Klinisch auffällige Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (SLN) ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	<ul style="list-style-type: none"> - Metastasen in mindestens 10 axillären Lymphknoten <i>oder</i> - Ipsilaterale infraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung <i>oder</i> - Klinisch auffällige Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (SLN) kombiniert mit axillären Lymphknotenmetastasen <i>oder</i> - Ipsilaterale supraclaviculäre Lymphknotenmetastasierung
pN3a	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphknotenmetastasen in mindestens 10 axillären Lymphknoten <i>oder</i> - Ipsilaterale infraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung
pN3b	<ul style="list-style-type: none"> - Klinisch auffällige Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (SLN) kombiniert mit axillären Lymphknoten <i>oder</i> - Metastasen in mehr als 3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und entlang der A. mammaria interna (SLN), klinisch unauffällig
pN3c	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen supraclaviculär

pM - Fernmetastasen	Ausmaß/Bedeutung
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab.4: pTNM–Systematik des Mammacarcinoms (Fortsetzung) (modifiziert nach: Petru/Jonat/Fink/Köchli, Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Springer, S. 8-9)

2.9 Die operative Therapie der Axilla

2.9.1 Indikationen

Die Frage, wann eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt werden sollte, wird in Deutschland in den S3–Leitlinien festgelegt (KREIENBERG, 2008). Dort wird die Ausräumung der Lymphknoten aus Level I und II beim invasiven Mammacarcinom als Standard definiert, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollten. Bei einem Befall der ersten beiden Level empfiehlt sich auch die Entfernung der Lymphknoten in Level III. Im Fall des invasiven Mammacarcinoms hat die Lymphonodektomie nicht allein eine diagnostische Absicht, um den definitiven Nodalstatus zu bestimmen, sie dient ebenso als therapeutische Intention, um das Risiko, an einem Lokalrezidiv zu erkranken, zu reduzieren (RECHT, 1995).

Auf die axilläre Lymphonodektomie bei mikroinvasiven Carcinomen (< 2 mm), bei tubulären Carcinomen, die kleiner als 1 cm messen, sowie bei sehr alten multimorbiden Patientinnen ohne klinischen und sonographischen Hinweis auf einen metastatischen Lymphknotenbefall kann verzichtet werden (ALBRECHT, 2002; FEIN, 1997).

Ebenso kann bei negativer Sentinel-Node-Biopsie auf die Axilladisektion verzichtet werden, wenn diese unter Einhaltung der Qualitätskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und nach Aufklärung der Patientin über Nutzen und Risiko erfolgt ist (KREIENBERG, 2008).

2.9.2 Durchführung der axillären Lymphonodektomie

Zur typischen Axilladisektion gehört die Entfernung der Lymphknoten in Level I und II, Level III wird nur dann ausgeräumt, wenn sich dort, wie oben bereits erwähnt, auffällige Lymphknoten tasten lassen oder wenn sich mehrere metastatisch befallene Lymphknoten des Level I oder II finden (s. o.). Die Präparation wird von der Mastektomieregion aus begonnen oder bei einer brusterhaltenden Therapie separat von einem ca. 5–6 cm langen Längsschnitt in der Axilla. Zunächst wird die abdeckende Gefäßfaszie eröffnet. Mit der Schere werden die Strukturen in der Axilla gespreizt und die Vena axillaris aufgesucht. Die Lymphknotenketten und –bahnen, die mit dem umgebenden Fettgewebe entfernt werden sollen, werden freigelegt. Dabei sollten besonders der Nervus intercostobrachialis in Level I, der Nervus

pectoralis medialis am Rand des Musculus pectoralis minor sowie der laterale Versorgungsast des Musculus pectoralis major, der an dessen Unterseite entlang verläuft, geschont werden. Bei Retraktion des Musculus pectoralis major wird die Präparation systematisch bis zum Musculus latissimus dorsi fortgeführt (Level I). Der Level II wird durch Retraktion des Musculus pectoralis minor nach medial freigelegt. Hier zu schonen sind in jedem Fall die thorakodorsalen Nerven und Gefäße und der Nervus thoracicus longus am Boden der Axilla an der seitlichen Brustwand.

2.9.3 Komplikationen der Axilladisektion

Nach Axilladisektion können Früh- und Spätkomplikationen auftreten. Häufigkeit und Schweregrad dieser Komplikationen hängen teilweise entscheidend vom Ausmaß der Axilladisektion ab (RECHT, 1995). Armprobleme nach Brustchirurgie (Schmerzen, Sensibilitätsstörung, Schultersteifigkeit, Lymphödem) sind häufiger bei gleichzeitiger axillärer Lymphadenektomie als bei einer alleinigen Mastektomie. Auch Taubheitsgefühl und Dysästhesien an der dorsomedialen Seite des Oberarms können nach Verletzung interkostobrachialer Nerven auftreten. In einer Untersuchung ein Jahr postoperativ nach der Axilladisektion hatten fast 80% der Patientinnen ein Taubheitsgefühl im Versorgungsgebiet der interkostobrachialen Nerven. Mit einer gewissen Einschränkung der Schulterbeweglichkeit muss in 17% der Fälle gerechnet werden (LIN, 1993; PAIN, 2000). Ein eingesteiftes Schultergelenk nach Axilladisektion ist heute aufgrund reduzierter Radikalität sowie früh einsetzenden physiotherapeutischen Maßnahmen extrem selten geworden. Das Lymphödem ist zumeist die folgenschwerste Komplikation nach einer Axilladisektion. Die Häufigkeit des Auftretens hängt vom Ausmaß bzw. der Radikalität der Axilladisektion ab. Insgesamt sind postoperative Probleme nach Axilladisektion häufig. Über 80% der Patientinnen leiden an einer oder mehreren postoperativen Folgen. Zwei bis fünf Jahre postoperativ beklagen immer noch mehr als 50% der Patientinnen Schmerzen, Taubheitsgefühl oder Kribbel-Parästhesien (WARMUTH, 1998). In einer Studie von Ververs et al. klagten 20% der Patientinnen nach Durchführung einer konventionellen Axilladisektion über Schmerzen und Taubheit im Arm und 9% entwickelten ein schweres Ödem (VERVERS, 2001). Bei einer von Kühn durchgeführten Studie gaben rund 30% der Patientinnen an, dass die den Arm betreffenden Probleme die am meisten die Lebensqualität beeinträchtigenden seien (KUEHN, 2000) (Abb. 11).

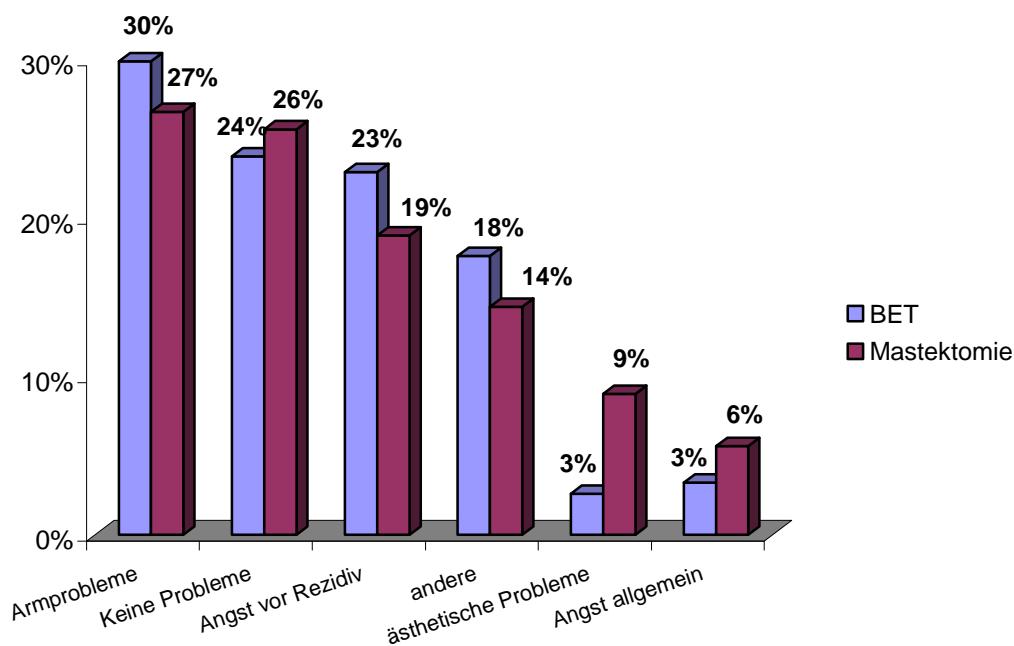


Abb. 11: Long-term problems following breast cancer treatment („What is your most bothersome problem in association with the breast disease?“) (KUEHN, 2000)

Somit ist festzustellen, dass die Hauptmorbidität nach operativer Therapie des Mammacarcinoms aufgrund der Axilladisektion entsteht, welche jedoch für ca. zwei Drittel der Patientinnen ein Over-Treatment darstellt, da tatsächlich nur ein Drittel aller Patientinnen Lymphknotenmetastasen hat.

Da die Axilladisektion eine hohe Morbidität nach sich zieht und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die konventionelle Axilladisektion weiterhin umstritten ist (FISHER, 1980; VAN WELY, 2008), musste eine Methode gefunden werden, die mit einer niedrigeren Morbidität und gleichzeitig einer ebenso genauen Information über den Lymphknotenstatus assoziiert ist. Dies ist vor allem für Mammacarcinompatientinnen mit negativem Nodalstatus wichtig, da diese Patientinnen von einer Entfernung der axillären Lymphknoten weder im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle noch im Sinne einer Planung der adjuvanten Therapie profitieren (CHONTOS, 1997). Als eine solche Methode erwies sich die Sentinellymphonodektomie, die im folgenden Kapitel beschrieben wird.

2.10 Die Sentinellymphonodektomie (SLNB)

2.10.1 Konzept

Die Methode der Sentinellymphonodektomie hat das Ziel, den Nodalstatus beim Mammacarcinom durch Entnahme eines repräsentativen Lymphknotens mit hohem Vorhersagewert zu erfassen. Erstmals kam die Sentinellymphonodektomie 1977 in der Urologie in der Diagnostik des Peniscarcinoms zur Anwendung und entwickelte sich Mitte der 1990er Jahre mit der Einführung der Farbmarkierung der drainierenden Lymphknoten durch Farbinjektion in das tumortragende Areal beim malignen Melanom weiter (NAUMANN, 2007).

Das Prinzip dieser Lymphknotendarstellung beruht auf dem Postulat, dass der Lymphabfluss aus der Brust über geregelte Bahnen zu einem definierten, erstdrainierenden Lymphknoten erfolgt, sodass das histologische Ergebnis dieses Lymphknotens den Lymphknotenstatus der gesamten Axilla widerspiegelt.

Dabei haben zahlreiche Untersuchungen in den letzten 5 Jahren die Wirksamkeit dieser Methode belegt (KUEHN, 2000; MCINTOSH, 1998), und die dabei resultierende Quote der falsch-negativen Ergebnisse ist mit 2,5% akzeptabel, da bei der konventionellen Axilladisektion gleich hohe falsch-negativ-Raten in der Literatur angegeben werden (VERONESI, 1997). Somit ist es möglich, die nodal-negativen Mammacarcinome zu identifizieren und den betroffenen Patientinnen die axilläre Lymphonodektomie und die damit verbundene Morbidität zu ersparen.

Grundvoraussetzung für die Indikationsstellung zur SLNB ist jedoch die klinische N0-Situation, da allein der klinische Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung eine Kontraindikation für die SLNB darstellt (KREIENBERG, 2008).

Aus diesem Grund ist es wichtig, wie es auch Ziel dieser Studie ist, die Zuverlässigkeit der klinischen Vorhersage des Lymphknotenstatus zu überprüfen.

2.10.2 Voraussetzungen und Indikationen

Geeignet für eine SLNB sind Patientinnen mit einem T1- und T2-Tumor. Neueste Daten weisen darauf hin, dass nicht nur bei unifokalen, sondern auch bei multizentrischen Carcinomen und bei Carcinomen über 2 cm eine zuverlässige Prognose des Nodalstatus möglich ist (BEHM, 2008).

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer fortgeschrittenen Lymphknotenbeteiligung gilt die SLNB als nicht indiziert (s. o.) (KUEHN, 2005). Auch nach einer neoadjuvanten Chemotherapie wird die SLNB derzeit nicht empfohlen. Die Tumorlokalisierung, das Alter der Patientin oder die operative Vorgehensweise (z. B. brusterhaltende Therapie oder Mastektomie) ist nicht entscheidend.

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie sieht in ihrem Konsensus vor, dass die Operateure die konventionelle axilläre Lymphonodektomie beherrschen und mindestens 50 Mammacarcinome pro Jahr operieren sollten. Es können auch alternativ 20 Assistenzen bei einem erfahrenen Sentinellymphonodektomie-Operateur und anschließend 20 eigene Sentinellymphonodektomien mit erfahrener Assistenz absolviert werden. Nach erfolgreicher Einarbeitungs- und Implementierungsphase sollten mindestens 20 Sentinellymphknoten-Biopsien pro Jahr durchgeführt werden (KÜHN, 2003). Bei der Entfernung des SLN müssen die Qualitätskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) eingehalten werden.

Die Philadelphia-Konsensuskonferenz empfiehlt mindestens 30 durchgeführte Sentineloperationen pro Operateur mit einer Detektionsrate über 90%, um über eine ausreichende Sicherheit zu verfügen (BAUERFEIND, 2004).

2.10.3 Technik

Um eine möglichst hohe Auffindungsrate für Sentinel-Lymphknoten von 90% und höher zu erreichen, verwendet man ein Albumin-Radiokolloid allein oder in Kombination mit Isosulfan- oder Patentblau (MILTENBURG, 1999).

In der Regel erfolgt ein Tag vor der Operation die Markierung mit einem radioaktiv markierten Tracer, z. B. Technetium-99m-markiertes Albumin (z. B. Nanocoll®). Je nach Aktivität des Radionuklids kann dieses auch am Tag der Operation verabreicht werden. Dazu wird dieses peritumoral oder periareolär injiziert. Lässt sich der Tumor nur sonographisch darstellen, erfolgt die Injektion sonographisch gesteuert. Im Anschluss an die Injektion wird eine Lymphabflussszintigraphie in zwei Ebenen durchgeführt (Abb. 12). Diese Aufnahmen dienen der Darstellung des Sentinel-Lymphknotens in der Axilla; zusätzlich lässt sich die Anzahl dieser bestimmen, und auch extraaxillär gelegene Sentinel-Lymphknoten können dadurch identifiziert werden.

Zur Farbstoffmarkierung erfolgt unmittelbar präoperativ die peritumorale oder periareoläre Injektion von ca. 5 ml Farbstofflösung, z. B. Patentblau V[®]. Mit Hilfe einer so genannten Gamma-Sonde lässt sich der Sentinel-Lymphknoten identifizieren, und über dem Ort der höchsten Radioaktivität erfolgt die Schnittführung. Wegweisend auf der Suche nach dem Sentinel-Lymphknoten ist die Ausbreitung des Farbstoffes in den Lymphbahnen bzw. der Haut. In der fraglichen Region wird das Fettgewebe gespreizt bis der Sentinel-Lymphknoten gefunden ist. Die isolierten Lymphknoten werden in der Regel im Schnellschnitt untersucht. Erst jetzt erfolgt die Exstirpation des Primärtumors. Bei einem unauffälligen Befund verzichtet man vereinbarungsgemäß auf die Axilladisektion, zeigen sich metastatisch befallene Sentinel-Lymphknoten, erfolgt die konventionelle Axilladisektion.

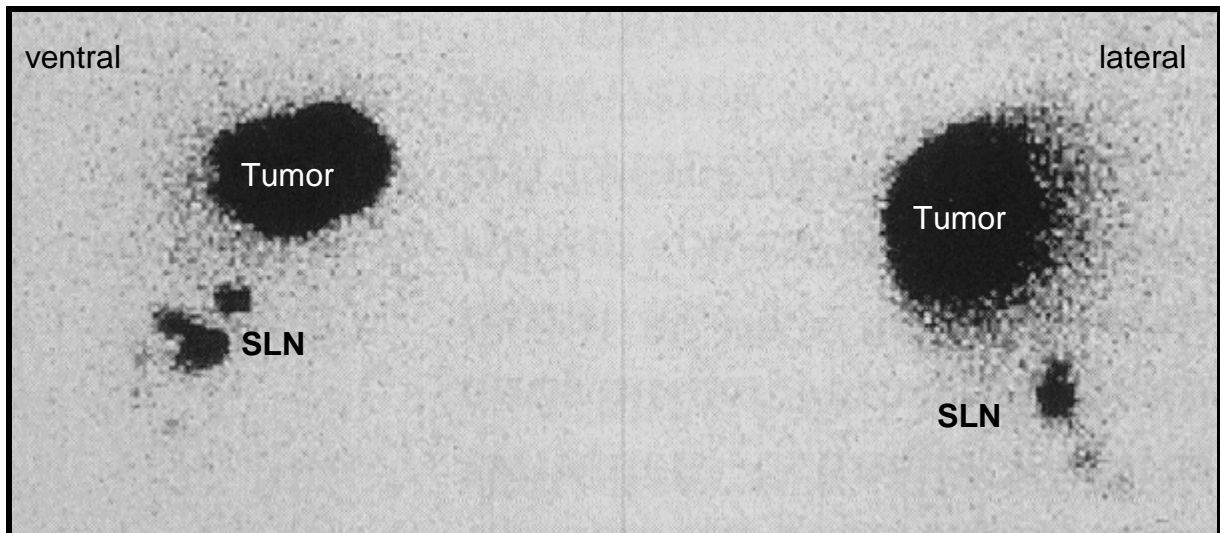


Abb. 12: Lymphabflussszintigraphie der rechten Mamma mit axillären Sentinel-Lymphknoten (aus: *Der Gynäkologe* 2000, 33, Springer Verlag, S. 251)

2.10.4 Komplikationen der axillären Lymphonodektomie und Sentinel-lymphknoten-Biopsie im Vergleich

Wie bereits oben erwähnt, ist von der Sentinellymphknoten–Biopsie eine geringere Morbidität als nach der konventionellen Axilladisektion zu erwarten. Einige Studien konnten eine signifikant geringere Komplikationsrate nachweisen (Tab. 5).

	Konventionelle Axilladisektion	SLNB	Studie
Lymphödem	17,1% (34%)	3% (6%)	Sener (Schijven)
Schulter-/ Armschmerz	38%	14%	Sener
Serombildung	24%	7%	
Infektion	9%	3%	

Tab.5: Komplikationen nach konventionellen Axilladisektion und SLNB im Vergleich

Sener und Schijven konnten zeigen, dass sich das Risiko, ein Lymphödem des Armes und Schulter-/Armschmerzen zu entwickeln, nach Durchführung einer SLNB gegenüber der konventionellen Axilladisektion signifikant reduziert ist. Ebenso vermindert ist das Risiko einer Serombildung und Infektion (HELMS, 2008; KUEHN, 2000; RAGETH, 2005; SCHIJVEN, 2003; SCHULZE, 2006; SENER, 2001).

Schlussfolgernd lässt sich zur SLNB feststellen, dass bei gleich bleibender onkologischer Sicherheit – eine lege artis durchgeführte SLNB vorausgesetzt – eine deutliche Senkung der operativen Morbidität der Axilla resultiert, sowohl in Bezug auf kurzfristige als auch langfristige körperliche Beeinträchtigungen. Somit kann die SLNB bzw. die Vermeidung einer konventionellen Axilladisektion wesentlich zur Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der Lebensqualität nach einer Brustkrebsbehandlung beitragen.

2.11 Bedeutung des Nodalstatus für die Prognose und adjuvante Therapie

Der axilläre Lymphknotenstatus gilt als der wichtigste Prognosefaktor beim invasiven Mammacarcinom (siehe auch Kapitel 2.3) (THOMSEN, 2003). In einer Langzeitstudie von Carter et al. zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Überlebensrate und histologisch positiven oder negativen Lymphknoten (CARTER, 1989).

Dabei spielt in der Entscheidung über die adjuvante Therapie der axilläre Lymphknotenstatus eine wesentliche Rolle. Oft ist er ein wichtiger Faktor für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie. Bonadonna et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei nodal-positiven Patientinnen bezüglich der Ausbildung eines Rezidives und dem

Überleben gegenüber einer alleinigen operativen Therapie belegen (BONADONNA, 1995). Die präoperative Lymphknoten-Diagnostik, die operative Therapie der Axilla (SLNB vs. konventioneller Axilladisektion) sowie die histopathologische Aufarbeitung der Lymphknoten-Präparate haben somit neben der operativen Behandlung der Mamma selbst einen enorm hohen Stellenwert.

2.12 Fragestellung dieser Arbeit

- Die Ergebnisse der Einschätzung des Nodalstatus mittels Axillasonographie im Rahmen der Diagnostik bei einem primären Mammacarcinom im Zeitraum von 2003-2007 im Brustzentrum des Universitätsklinikums in Homburg/Saar wurden evaluiert; dabei wurde die generelle Treffsicherheit der sonographischen Einschätzung des Nodalstatus bezüglich des definitiven histologischen Lymphknotenstatus überprüft.
- In diesem Zusammenhang wurde eruiert, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein verschiedener klinischer und pathologischer Faktoren gibt, die die Treffsicherheit der Axillasonographie beeinflussen können.
- Außerdem wurde folgende Frage diskutiert: Wie entscheidend ist heute das klinische und sonographische nodale Staging hinsichtlich der Therapieplanung und Patientenberatung auf der Grundlage der hier akquirierten Daten?
Welche Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Axillasonographie bei einem primären Mammacarcinom, und welche diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen hat diese in Zeiten der Sentinel-Node-Biopsie?

3. Patientinnen und Methode

In dieser retrospektiv angelegten Studie wurden die Krankenunterlagen von 172 Patientinnen mit einem primären Mammacarcinom ausgewertet, welche im Zeitraum von November 2004 bis Oktober 2006 an der Frauenklinik der Universität des Saarlandes in Homburg/ Saar behandelt wurden. Von allen in diesem Zeitraum behandelten Patientinnen wurden diejenigen ausgeschlossen, bei denen ein DCIS diagnostiziert wurde, es sich um ein Rezidiv handelte, die Erstdiagnose vor dem 01.01.2003 erfolgte und die Diagnostik außerhalb des Universitätsklinikums des Saarlandes stattfand.

In dem seit November 2004 zertifizierten Brustzentrum richten sich die Diagnostik und die Therapie des Mammacarcinoms streng nach den internationalen Richtlinien der European Society of Mastology, den so genannten „EUSOMA-Kriterien“ (BULTZ, 2001); hierbei besteht eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Pathologen und Radiologen. Die Mammographiefindung findet nach dem Vier-Augen-Prinzip statt, d. h. alle Mammographien werden von mindestens zwei Personen beurteilt. Die Ziele des Brustzentrums umfassen unter anderem die Aufrechterhaltung einer regional funktionierenden Diagnose-, Beratungs- und Behandlungskette, um Brustkrebsvorstufen und –Frühstadien häufiger zu erkennen und damit den Patientinnen größere Heilungschancen und weniger belastende Therapieverfahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung anbieten zu können.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen, bei denen die Axilla präoperativ durch Ultraschall untersucht wurde und anschließend eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Bei allen Patientinnen lagen neben dem klinischen und pathologischen Nodalstatus eine ausführliche Anamnese sowie Ergebnisse der körperlichen und gynäkologischen Untersuchung vor. Carcinomverdächtige Mammabefunde wurden palpatorisch, mammographisch, sonographisch und histologisch beurteilt.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen betrug 172. Als Einschlusskriterien galten ein primäres, invasives Mammacarcinom ab dem Stadium pT1a sowie die Stellung der Erstdiagnose ab dem Jahr 2003. Ausgeschlossen waren alle Patientinnen mit einem ductalen Carcinoma in situ (DCIS) bzw. einem Carcinoma lobulare in situ (CLIS), Patientinnen mit einem Rezidiv eines Mammacarcinoms und Patientinnen, bei denen die Erstdiagnose eines Mammacarcinoms vor dem 01.01.2003 erfolgte.

3.2 Datenerhebung

Erhoben wurden neben den Daten zur Patientenidentifikation u. a. der Zeitpunkt der Erstdiagnose, das vorläufige klinische Stadium, das Ergebnis der axillären Sonographie, die Einschätzung des präoperativen Nodalstatus, Grading, Histologie sowie die Anzahl der befallenen und untersuchten Lymphknoten. Die zur Datenerhebung notwendigen Kerndaten lieferte überwiegend der Anamnese- und Untersuchungsbogen, der bei der Erstvorstellung in der Mammasprechstunde erstellt wurde (Abb. 13). Die Beurteilung der Stanzbiopsien und der intraoperativen Schnellschnitte sowie die definitive Befundung des Brustgewebes und der Lymphknoten erfolgten im Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS). Die Erstellung der Mammographien sowie deren Befundung erfolgten in der Röntgenabteilung, welche zur Klinik für Diagnostische und –Interventionelle Radiologie des UKS gehört, in der Frauenklinik.

Mit Hilfe des datenbankgestützten Dokumentationssystems ODSeasy (**O**nkologisches **D**okumentations**S**ystem) (asthenis[®] GmbH, Aschheim, Deutschland) wurde eine Liste aller Patientinnen mit einem primären Mammacarcinom erstellt, welche einzeln auf Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft wurden.

Anschließend konnten mit Hilfe des an der Uniklinik Homburg eingesetzten Klinikinformationssystems SAP R/3 IS-H/i.s.h.med (Siemens Medical Solutions GSD GmbH, T-Systems Austria und SAP Deutschland AG & Co. KG, Walldorf), in welchem alle, einen Patienten betreffenden Daten zentral archiviert sind, die entsprechenden Informationen extrahiert und anschließend gemäß der Fragestellung ausgewertet werden.

 UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES BRUSTZENTRUM HOMBURG/SAAR		<small>Gemeinsam gegen Tumorerkrankungen der Frau</small> Brustzentrum Saar <small>Das Kompetenznetzwerk des Universitätsklinikums des Saarlandes</small>	
Frauenklinik und Poliklinik: Dir. Prof.Dr.Dr.h.c.mult. W. Schmidt Abteilung für Radiodiagnostik: Dir. Prof.Dr. B. Kramann Pathologisches Institut: Dir. Prof.Dr. K. Remberger Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar, Tel. 06841/162-8134, -8138, Fax -8133 Email: brustzentrum@uniklinikum-saarland.de		 <ul style="list-style-type: none"> ● Universitäts-Frauenklinik, Homburg/Saar mit den Partnern: ● Städtisches Klinikum Neunkirchen/Saar ● Knappschaft Krankenhaus Püttlingen ● Brustzentrum Saar Mitte an der Caritasklinik, Saarbrücken ● Krankenhaus St. Josef, Saarbrücken-Dudweiler <small>Saarlandisches Tumorzentrum Homburg / Saarländisches Krebsregister Saarbrücken</small>	
 Zertifiziertes Brustzentrum ISO 9001:2000 / Deutsche Krebsgesellschaft / Deutsche Gesellschaft für Senologie 			
		Mammaspreechsstunde am 27.09.2005	
Nachr. 		Grund der Konsultation: V.A. Mamma NPL links	
Fam.Belastung: <input type="checkbox"/> Brustop./Mastitis: <input type="checkbox"/>		Größe: 1,63 m Partus: 2 Gewicht: 89 kg 1.Geburt: 20 J. Menarche: 12 J. Stillzeit: 6 M. LP/Menop.: 52 J. Zyklus:	
Medik./Hormone: L-Thyroxin 100; Spironolacton			
KLINIK <ul style="list-style-type: none"> • Rechte Mamma inspektorisch und palpatorisch unauffällig. Rechts keine vergrößerten Lymphknoten. • Linke Mamma: inspektorisch Vorwölbung oben/außen, Mamilleneinziehung neu aufgetreten; oben/innen Hautverdickung; palpatorisch derber 6-7 cm großer TB, zur Thoraxwand verschieblich; axillär vergrößerte LK tastbar, supra-/infraclavicular keine vergrößerten LK tastbar 			
MAMMOGRAPHIE vom: 15.09.05 Rö.-Institut: 			
<ul style="list-style-type: none"> • F.B.  Bi-Rads 5 H.B. links; mediodorsal davon V. a. intramammären LK ohne Malignitätskriterien, Bi-Rads 1 rechts 			
ULTRASCHALL vom: 27.09.05 Untersucher: 			
<ul style="list-style-type: none"> • Rechte Mamma: gut darstellbarer, weitgehend involutierter Drüsenkörper; retromamillär gut einsehbar und unauffällig; axillär keine pathologisch veränderten Lymphknoten. • Linke Mamma: oben/außen HB von 37 x 37 x 29 mm, unscharf begrenzt, weitgehend echoar, inhomogene Binnenechos, dorsale Schallabschwächung, wenig perfundiert, Durchbrechung der Gewebstrukturen, 2 Ausläufer nach mediokraniel (US-BIRADS 5); ansonsten intramammär keine weiteren Herdebefunde abgrenzbar; axillär mehrere pathologisch veränderte LK mit aufgehobener Organstruktur, konglomeriert, bis in Level II (bis 35 mm); supra- und infraclavicular keine vergrößerten LK darstellbar 			
SONSTIGES <ul style="list-style-type: none"> • ND: Hämochromatose (behandelt mit regelmäßigem Aderlaß), chronische Bronchitis; Varikosis bds. (links > rechts); Z. n. Strumektomie '80 			
GESAMTBURTEILUNG <ul style="list-style-type: none"> • Dringender klinischer, mammographischer und sonographischer V. a. ein unifokales, lokal fortgeschrittenes Mammacarcinom (cT2-3, cN2); V. a. metastatisches LK-Konglomerat links axillär 			
EMPFEHLUNG <ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Aufnahme auf Station FR-01 am 10.10.2005; auf Aufnahmetag dann Stanzbiopsie des HB zur Diagnosesicherung; internistisches Konsil am Aufnahmetag; wir empfehlen der Patientin, ein aktuelles Labor (BB und klinische Chemie) sowie eine aktuelle Lungenfunktion mitzubringen; heute noch RÖ-Thorax; Thorax- und Abdomen-CT am 11.10.05 auf Abruf; dann am ehesten primäre Ablatio und Axilladissektion links; in Abhängigkeit der Leberfunktion und des internistischen Befundes wäre auch eine präoperative Chemotherapie zu erwägen 			

Abb. 13: Anamnese- und Untersuchungsbogen zur Erhebung der Kerndaten (exemplarisch)

Anamnese	klinische Untersuchung	bildgebende und histopathologische Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Familiäre Belastung - Parität - Alter bei erster Geburt - Größe - Gewicht - Stillzeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Inspektion der Brust - Palpation der Brust, der Lymphabflussgebiete und der Axilla - Palpation axillärer, supra- und infraclaviculärer Lymphknoten - Klinischer Tumor- und Nodalstatus 	<ul style="list-style-type: none"> - Mammasonographie (Lokalisation und Größe des Tumors) - Axillasonographie (Anzahl und Größe der Lymphknoten) - Histologie (Carcinomtyp, HER-2/neu-Status, Hormonrezeptoren) - Anzahl der befallenen und resezierten Lymphknoten - Lymphangiosis carcinomatosa - Vorhandensein und Lokalisation von Fernmetastasen - Pathologisch gesicherter Tumor- und Nodalstatus

Tab. 6: Übersicht über die erhobenen Kerndaten und weiterer Befunde

3.3 Präoperative Diagnostik

3.3.2 Palpation

Die Palpation erfolgte wie die Sonographie im Rahmen der Aufnahme in der Mammaspreechstunde durch den die Patientin aufnehmenden Arzt. Die Einteilung des palpatorisch erhobenen Lymphknotenstatus erfolgte in unauffällig, fraglich oder suspekt.

3.3.1 Sonographie der Brust und der Axilla

Alle sonographischen Untersuchungen erfolgten in den Sonographieräumen des Brustzentrums der Frauenklinik der Universität des Saarlandes. Bei der Untersuchung befand sich die Patientin in Rückenlage mit hyperabduziertem, entspannt über den Kopf gelegten Arm. Primär erfolgte eine Ultraschalluntersuchung beider Mammae, zunächst mäanderförmig, gegebenenfalls auch radiär. Im Anschluss daran wurde die sonographische Beurteilung der Axillarregion durchgeführt. Die Führung des Schallkopfes erfolgte dabei in transversalen und sagittalen Schnittebenen sowie entlang der großen Axillargefäße in Längs- und Querrichtung. Eine Vorlaufstrecke wurde nicht verwendet. Zusätzlich wurde die Region ober- und unterhalb der Clavicula in Längsrichtung zu den Gefäßen dargestellt, um den Level III der Lymphknoten komplett zu erfassen und einen Überblick über die supraclaviculären Lymphknoten zu erhalten.

Die überwiegende Anzahl der Mammacarcinome wurde präoperativ durch eine Stanzbiopsie histologisch gesichert. Wurde eine Stanzbiopsie des Primärtumors entnommen, so erfolgte dies in Lokalanästhesie mit einem Schussapparat für Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsien (Bard Magnum™, Biopsie-System Magnum Core HS, Firma Bard, Karlsruhe, Deutschland). Die Gewebszylinder wurden in Formalin fixiert und im Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes untersucht.

3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Datenzusammenstellung und Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Fachinstituts für Statistik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar. Die Zusammenstellung aller Daten und die statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS® (Inc. Chicago, Illinois, Version 16.0.1) durchgeführt.

Die deskriptive Statistik wurde mittels einfacher Häufigkeitstabellen erstellt. Zuvor wurde das Patientinnenkollektiv in Untergruppen unterteilt, um eine bessere Übersicht zu erhalten (Tab. 6).

Alter bei Erstdiagnose in Jahren					
	Alter	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	30-39	13	7,5	7,5	7,5
	40-49	32	18,4	18,4	25,9
	50-59	44	25,9	25,9	51,7
	60-69	44	25,9	25,9	77,6
	70-79	29	16,7	16,7	94,3
	älter 80	10	5,7	5,7	100,0
	Total	172	100,0	100,0	

Tab. 7 : Beispiel Häufigkeitstabelle

In der Rubrik *Häufigkeit* sind die absoluten Häufigkeiten der Patientinnen, also die Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Altersgruppe, abzulesen. In den beiden Spalten *Prozent* und *Gültige Prozente* sind die relativen Häufigkeiten ausgewiesen. Der Unterschied zwischen den beiden Angaben besteht darin, dass sich die Spalte *Prozent* auf alle 172 Patientinnen aus der Datenbank bezieht, während die Spalte *Gültige Prozente* nur die gültigen Fällen (ohne die fehlenden Werte) betrachtet. In diesem Beispiel sind diese Werte äquivalent, da es hier keine fehlenden Werte gibt. Die Spalte *Kumulierte Prozente* gibt für jede Antwortkategorie an, welcher Anteil der Antworten auf diese oder eine der vorhergehenden Kategorien fällt.

3.4.2 Begriffe

Bei der Auswertung der Daten und deren genaueren Quantifizierung spielen die so genannten bedingten Wahrscheinlichkeiten eine zentrale Rolle, weshalb diese im Folgenden einzeln nochmals erläutert werden sollen:

Sensitivität (*Synonym: Richtigpositiv-Rate, Empfindlichkeit oder Trefferquote*)

Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich positiven Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als positiv erkannten Sachverhalte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit positiven Sachverhalte an. Sie beschreibt im Zusammenhang mit der hier vorliegenden Studie den Anteil der Patientinnen, welche präoperativ als nodal-positiv eingeschätzt wurden und bei denen sich dieser Verdacht histologisch bestätigte.

Sie berechnet sich folgendermaßen: $\text{Anzahl der richtig Positiven} / (\text{Anzahl der richtig Positiven} + \text{Anzahl der falsch Negativen})$

Falls ein positiver Sachverhalt fälschlicherweise als negativ klassifiziert wird, spricht man von einem so genannten Fehler 2. Art.

Spezifität (*Synonym: Richtignegativ-Rate oder Kennzeichnende Eigenschaft*)

Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich negativen Sachverhalt auch durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ erkannten Sachverhalte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Sachverhalte an. Sie beschreibt in dieser Arbeit den Anteil der Patientinnen, welche präoperativ als nodal-negativ eingeschätzt wurden und bei denen sich dieser Verdacht histologisch bestätigte.

Sie berechnet sich folgendermaßen: $\text{Anzahl der richtig Negativen} / (\text{Anzahl der richtig Negativen} + \text{Anzahl der falsch Positiven})$

Falls ein negativer Sachverhalt fälschlicherweise als positiv klassifiziert wird, spricht man von einem so genannten Fehler 1. Art.

Positiver prädiktiver Wert (ppW) (*Synonym: Relevanz oder Wirksamkeit*)

Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Ergebnis auch tatsächlich positiv ist. Sie gibt also den Anteil der richtig als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an. Er gibt im gegebenen Studienzusammenhang an,

wie viele Personen, die als nodal-positiv eingeschätzt wurden, auch tatsächlich nodal-positiv waren.

Sie berechnet sich folgendermaßen: Anzahl der richtig Positiven / (Anzahl der richtig Positiven + Anzahl der falsch Positiven)

Negativer prädiktiver Wert (npW) (*Synonym: Segreganz oder Trennfähigkeit*)

Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Ergebnis auch tatsächlich negativ ist. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse an. Er gibt hier an, wie viele Personen, die als nodal-negativ eingeschätzt wurden, auch tatsächlich keine Lymphknotenmetastasen haben.

Sie berechnet sich wie folgt: Anzahl der richtig Negativen / (Anzahl der richtig Negativen + Anzahl der falsch Negativen)

(„Deutsche Statistische Gesellschaft, Geschäftsstelle an der Universität zu Köln“)

Die Auswertung der Daten bezüglich ihrer Abhängigkeit untereinander erfolgte überwiegend in einer Vierfeldertafel (Tab. 8). Da bei den Messwerten nur 2 Aussagen möglich waren, nämlich "erkannt" oder "nicht erkannt", ist die Berechnung der Sensitivität und Spezifität nicht an eine bestimmte Anzahl der Grundgesamtheit gebunden, d. h. quasi bei jeder Populationsgröße berechenbar. Die Aussagekraft der erhaltenen Ergebnisse wird dabei umso zuverlässiger, je höher die Grundgesamtheit ist. Dahingegen ist die Vergleichbarkeit des negativen prädiktiven und des positiven prädiktiven Wertes nur innerhalb des hier vorliegenden Patientinnenkollektivs zulässig und lässt sich nicht auf eine andere beliebige Population übertragen. Zur Überprüfung des Signifikanzniveaus innerhalb der Vierfeldertafel über die Wahrscheinlichkeit der Korrelation eines positiven oder negativen Testergebnisses mit einem positiven oder negativen Operationsergebnis wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt und als p-Wert angegeben. Lag in einem der vier Felder eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 vor, was eine geringe Anzahl an Beobachtungen bedeutet, wurde der p-Wert mit dem exakten Test nach Fisher ausgewertet. Dabei wurde bei einem p-Wert < 0,05 von einem signifikanten Unterschied ausgegangen (Tab. 9).

	histologisch gesicherter maligner Befund	histologisch gesicherter benigner Befund		
Untersuchungsmethode (axilläre Sonographie) mit Verdacht auf malignen Befund	A = richtig Positive	B = falsch Positive	A+B	ppW = A/(A+B)
Untersuchungsmethode (axilläre Sonographie) mit Verdacht auf Normalbefund oder benigne Diagnose	C = falsch Negative	D = richtig Negative	C+D	npW = D/(C+D)
	A+C	B+D		
	Sensitivität = A/(A+C)	Spezifität = D/(B+D)		

ppW= positiver prädiktiver Wert

npW= negativer prädiktiver Wert

Tab. 8: Beispiel Vierfeldertafel

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	22,063	9	,009
Likelihood-Quotient	25,257	9	,003
Zusammenhang linear-mit-linear	,373	1	,541
Anzahl der gültigen Fälle	165		

Tab. 9: Beispiel eines Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests

(Die asymptomatische Signifikanz gibt den p-Wert an.

„df“= Anzahl der Freiheitsgrade, „Wert“= sog. Chi-Quadrat-Wert =
(Summe der Differenzen)²/erwartete Häufigkeit, anhand dieses Wertes
wird direkt der p-Wert abgeleitet)

Die erhobenen Daten werden in dieser Arbeit nun mit Hilfe dieser Begriffe veranschaulicht, ihre Veränderungen bezüglich unterschiedlicher Untersuchungsmethoden und verschiedener Patientencharakteristika ausgewertet und die Ergebnisse im folgenden Kapitel dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Das Alter der Patientinnen

Die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen betrug 174. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 59 Jahren, die jüngste Patientin war 31, die älteste 90 Jahre alt (Abb. 14).

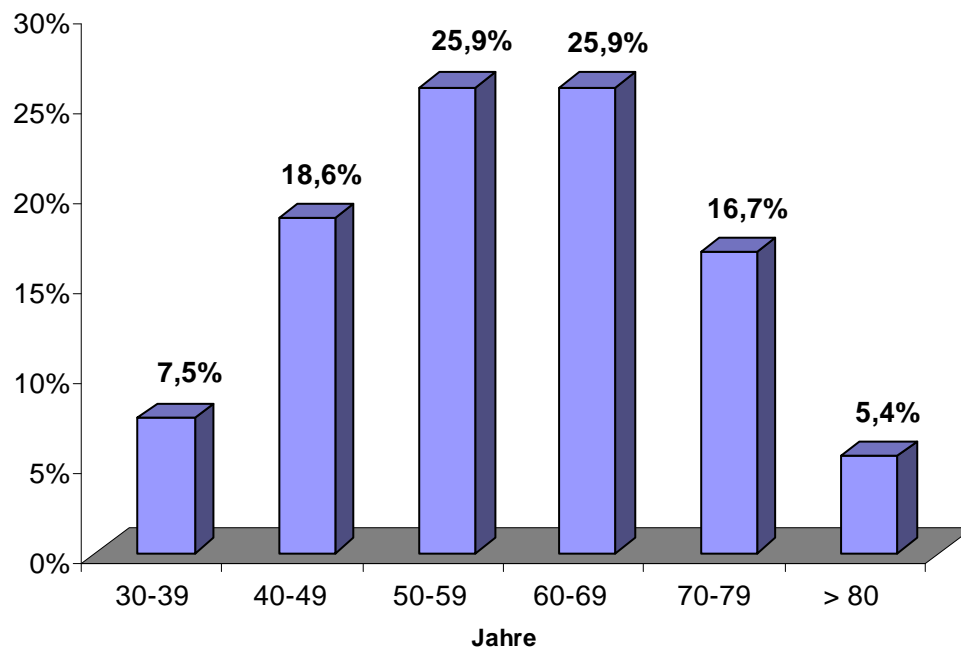


Abb. 14: Altersverteilung der Patientinnen bei der Erstdiagnose

4.1.2 Familiäre Belastung

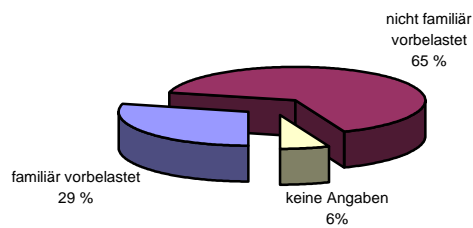


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung des Vorliegens einer familiären Belastung

29% der Patientinnen gaben an, dass mindestens eine weitere Verwandte an einem Mammacarcinom leide bzw. litt und bei 65% der Patientinnen lag keine familiäre Belastung vor. Bei 11 Patienten (6%) lagen diesbezüglich keine Angaben vor (Abb. 15).

4.1.3 Anzahl der Geburten, Stillzeit

Im Schnitt bekam jede Patientin 1,4 Kinder, 11% der Patientinnen waren kinderlos, 5% hatten mehr als 3 Kinder (Abb. 16).

Weiterhin wurde die Stillzeit der Patientinnen erfasst: 11% der Frauen stillten nicht, weil diese keine Kinder zur Welt gebracht hatten und 25% aller Mütter stillten ihre Kinder nicht. Unter den Müttern, die stillten, betrug im Durchschnitt die Stilldauer 4,3 Monate, nur ca. 10% stillten ihre Kinder länger als 12 Monate (Abb. 17).

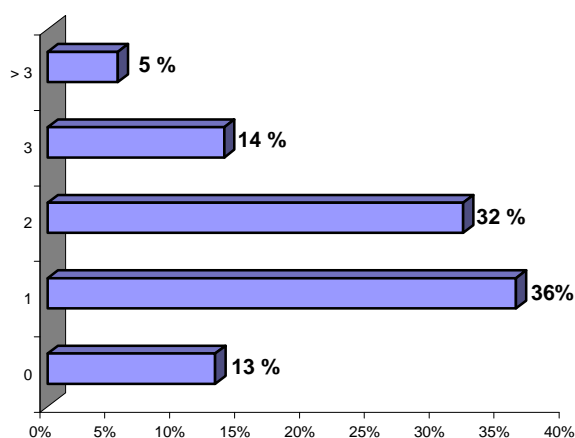


Abb.: 16: Anzahl der geborenen Kinder

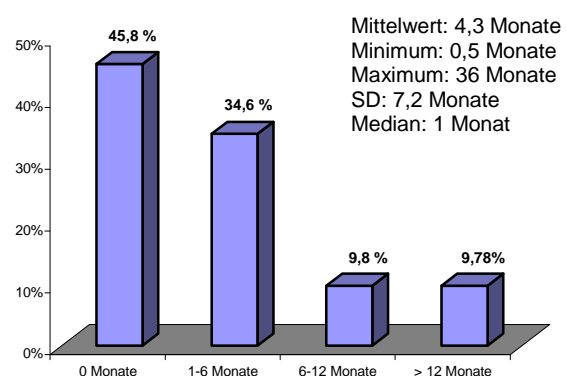


Abb. 17: Aufschlüsselung der Stillzeit

4.1.4 Der Body Mass Index (BMI) der Patientinnen

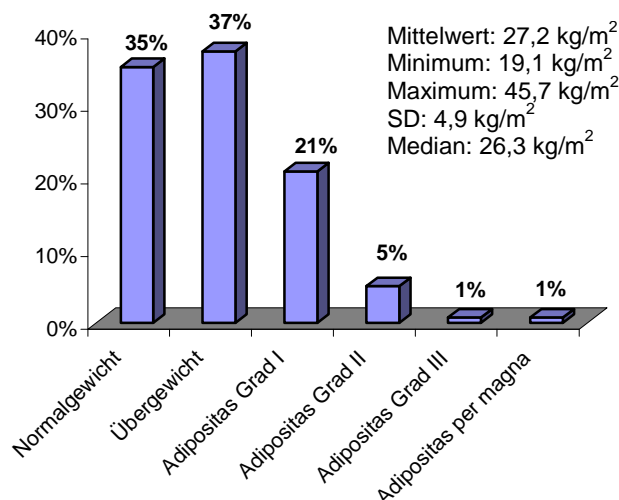


Abb. 18: Relative Häufigkeiten des Body-Mass Index

Das Körpergewicht, bzw. der Ernährungszustand ist für die klinische Untersuchung der Axilla von Relevanz. Der durchschnittliche BMI der Patientinnen betrug 27,2 kg/m². Der größte Anteil (37%) war mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m² übergewichtig. Nur 35% waren normalgewichtig (BMI: 20-25 kg/m²) und knapp ein Fünftel der Patientinnen (21%) hatte eine Adipositas Grad I. Der kleinste BMI, der erfasst wurde, betrug 19,1 kg/m², der größte Wert wurde mit 45,7 kg/m² angegeben (Abb. 18).

4.2 Tumorcharakteristika

4.2.1 Histologischer Carcinomtyp

Die histologischen Präparate wurden im Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie (Direktor Prof. Dr. Bohle) des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar untersucht. 60,3% der Carcinome waren invasiv ductal, 14,6% invasiv lobulär, der Rest von 25,1% verteilte sich auf sonstige Tumorarten wie tubuläre, muzinöse, inflammatorische Carcinome, Morbus Paget, Sarkome und gemischte Carcinome (Abb. 19).

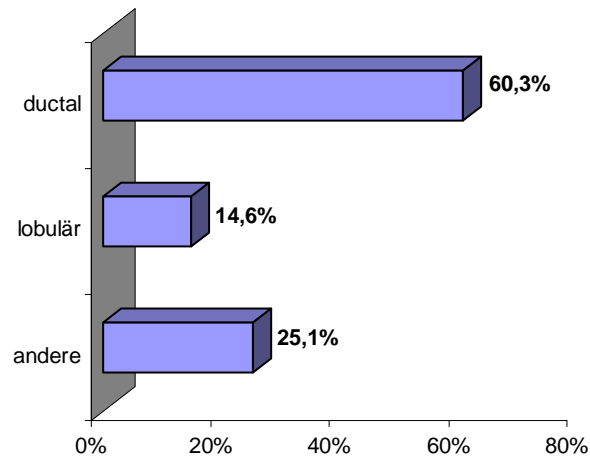


Abb. 19: Die Verteilung der verschiedenen Carcinomtypen

4.2.2 Lokalisation des Tumors

Die am häufigsten Carcinom-befallene Lokalisation war der rechte obere äußere Quadrant, dort befanden sich rund 25% aller Tumoren. Fast genauso häufig ließ sich ein Tumor im linken oberen äußeren Quadranten finden (21%). Somit befand sich fast die Hälfte aller Tumoren (45,5%) in den beiden oberen äußeren Quadranten (Abb. 20).

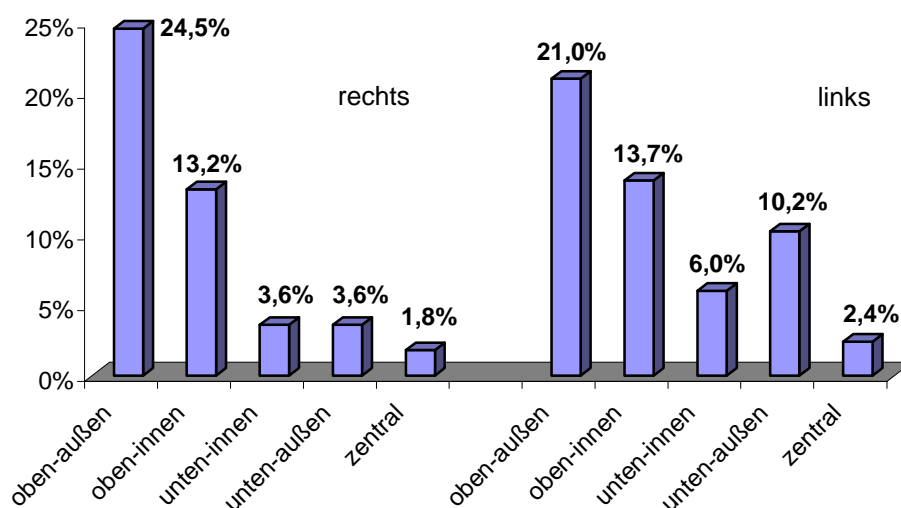


Abb. 20: Die unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors

4.3 TNM – Stadien (nach UICC 1997)

4.3.1 Tumorgröße

Der größte Tumor war 120 mm groß, der kleinste invasive Tumor maß 3 mm. Die mittlere Größe aller Tumoren betrug 21 mm (Abb. 21).

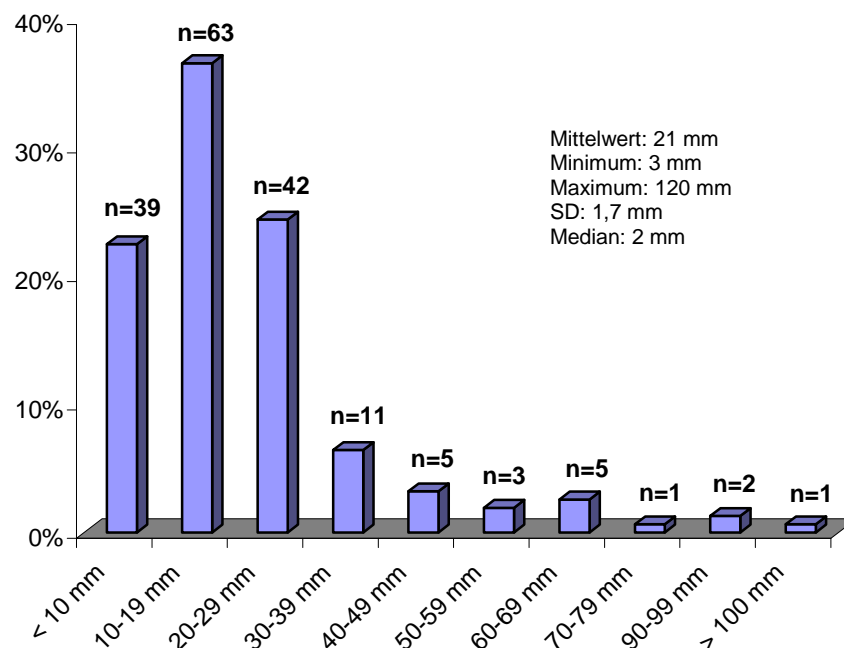


Abb. 21: Die Verteilung der unterschiedlichen Tumorgrößen

4.3.2 Stadieneinteilung nach der Tumorgröße

Die Stadieneinteilung aufgrund der Tumorgröße ergab 101 pT1-Tumore (58%). Davon waren 5% im Stadium pT1a, 17% im Stadium pT1b und 36% im Stadium pT1c.

pT2-Tumore traten in 27% der Fälle auf, 12% der Patientinnen befanden sich im Stadium pT3 und 12% im Stadium pT4 (Abb. 22).

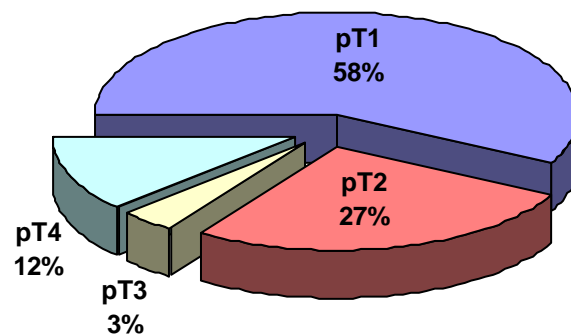


Abb. 22: Die Stadieneinteilung nach der Tumorgröße

4.3.3 Nodalstatus

Bei der Untersuchung der Lymphknoten wurde die Anzahl der resezierten und die der befallenen Lymphknoten erfasst, ebenso wie das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa.

Die überwiegende Anzahl der Patientinnen (55,2%) war nodal-negativ. Die genaue Unterteilung des Lymphknotenstatus zeigt Abbildung 23.

Zusätzlich lag bei 19,4% der Patientinnen eine Lymphangiosis carcinomatosa vor

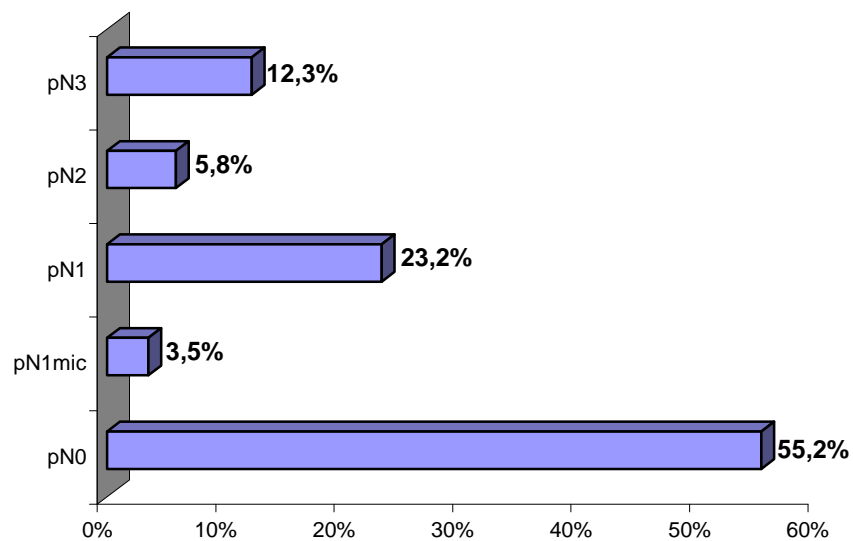


Abb. 23: Der prozentuale Anteil der verschiedenen Nodalstadien

4.3.4 M-Status

10% der Patientinnen wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits Fernmetastasen auf. Abbildung 25 zeigt die Verteilung auf die verschiedenen Lokalisationen (Abb. 24+25).

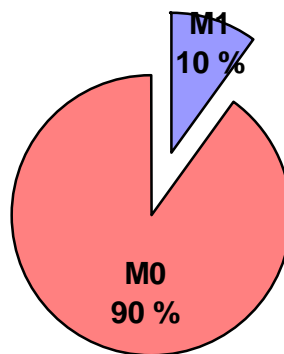


Abb. 24: Fernmetastasierung

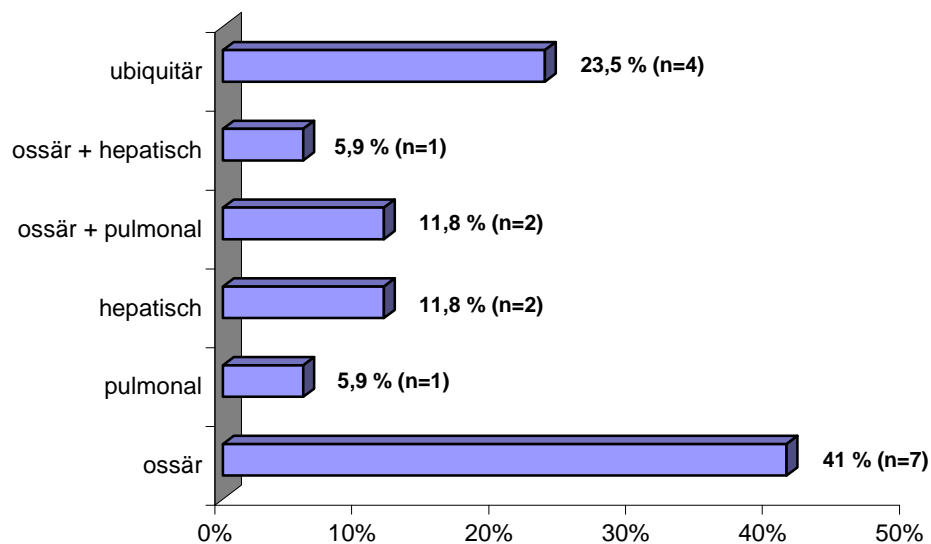


Abb. 25: Lokalisation der Fernmatastasen

4.3.5 Grading

32% der Carcinome waren entdifferenziert, die Mehrzahl der Carcinome mit 61,7% war mäßig differenziert und nur ein geringer Anteil von 6,4% wies einen hohen Differenzierungsgrad auf (Abb. 26).

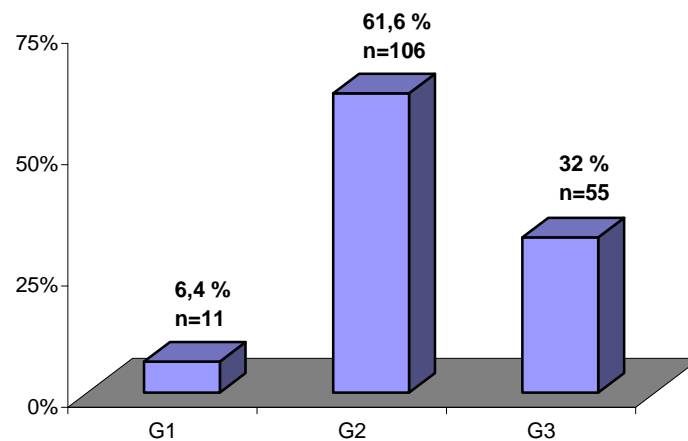
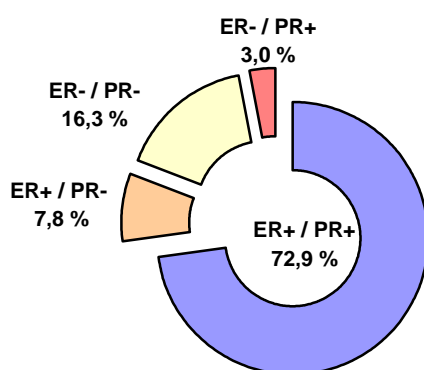


Abb. 26: Aufteilung der Tumoren nach ihrem histologischen Grading

4.3.6 Hormonrezeptorstatus



Die überwiegende Anzahl der Tumoren sind sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptor-positiv, 16,3% sind Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ und die Häufigkeit der Tumoren, welche nur Progesteronrezeptor-positiv sind, liegt lediglich bei 3% (Abb. 27).

Abb. 27: Aufteilung der Tumoren nach ihrem Rezeptorstatus

4.4 Die Wertigkeit der axillären Palpation bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus

Beurteilt man die Vorhersagekraft der axillären Palpation, liegt die Sensitivität mit rund 32% eher niedrig, die Spezifität hingegen beträgt knapp 95%. Der ppW beträgt 82,8%, der npW lediglich 63,4% (Abb. 28).

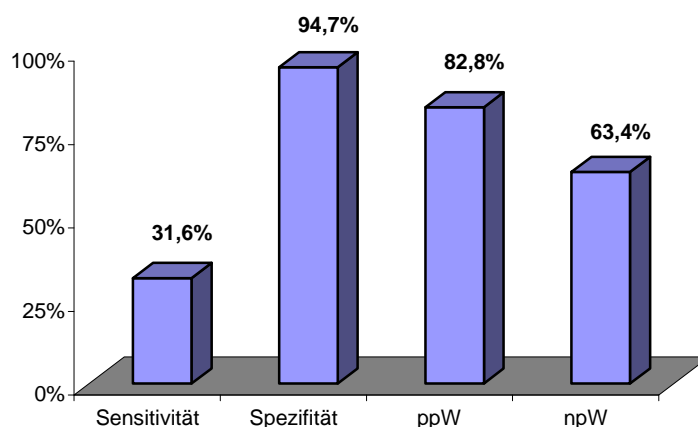


Abb. 28: Die Auswertung der axillären Palpation

4.5 Vergleich der einzelnen Sensitivitäten und Spezifitäten

4.5.1 Die bedingten Wahrscheinlichkeiten bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus anhand der Axillasonographie des Gesamtkollektivs

Bei 172 Patientinnen wurden die Ergebnisse der axillären Sonographie anhand der endgültigen Histologie überprüft. 77 Patientinnen (45%) wiesen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen auf. Bei 45 dieser Patientinnen (58%) wurde bereits klinisch, d. h. inspektorisch, palpatorisch sowie sonographisch dieser Verdacht erhoben. Die übrigen 95 Patientinnen (55%) waren nodal-negativ; von diesen Patientinnen wurden klinisch 86 (90,5%) als solche eingeschätzt (Abb. 29+30, Tab. 10).

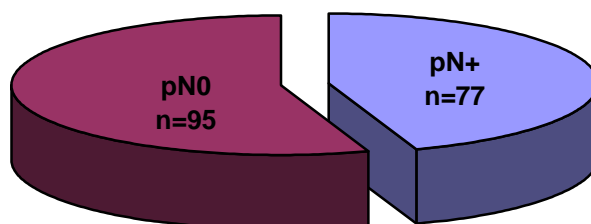


Abb. 29: Anzahl aller nodal-positiven und -negativen Patientinnen: 45% (n=77) wiesen Lymphknotenmetastasen auf, 55% (n=95) waren nodal-negativ

	pN+ ⁽²⁾	pN0 ⁽²⁾	
cN+ ⁽¹⁾	45	9	ppW 0,83
cN0 ⁽¹⁾	32	86	npW 0,73
Summe	77	95	
	Sensitivität 0,58	Spezifität 0,91	

Tab. 10: Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, des positiven prädiktiven und negativen prädiktiven Wertes

⁽¹⁾ Klinische Einschätzung des Nodalstatus nach Inspektion, Palpation und Sonographie der Axilla

⁽²⁾ Histologisch gesicherter Nodalstatus

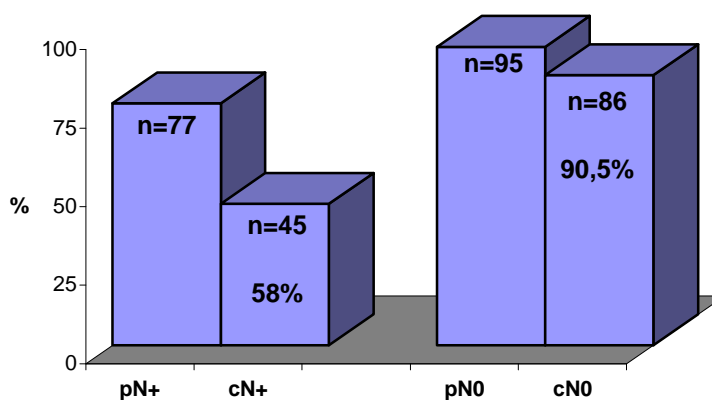


Abb. 30: Übersicht über die Auswertung der klinischen Einschätzung des Nodalstatus: 58% wurden richtig-positiv, 90,5% richtig-negativ eingeschätzt

Bei der Auswertung ergaben sich ein positiver prädiktiver Wert von 83%, ein negativer prädiktiver Wert von 73%, eine Spezifität von 91% und eine Sensitivität von 58% (Abb. 31). Die hohe Spezifität geht jedoch zu Lasten der Sensitivität, d. h. die nodal-positiven Patientinnen werden im Vergleich zu den nodal-negativen Patientinnen seltener erkannt.

Es wurde überprüft, ob sich die Sensitivität und die Spezifität der Einschätzung des Nodalstatus mittels der Axillasonographie signifikant ändern, wenn man das Gesamtkollektiv nach verschiedenen klinischen und pathologischen Kriterien (z. B. BMI, Alter, histologischer Carcinomtyp) in Untergruppen aufteilt. Die Sensitivitäten bzw. die Spezifitäten der einzelnen Untergruppen wurden – wie in Kapitel 3.4.2 erläutert – berechnet, und die p-Werte mittels des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

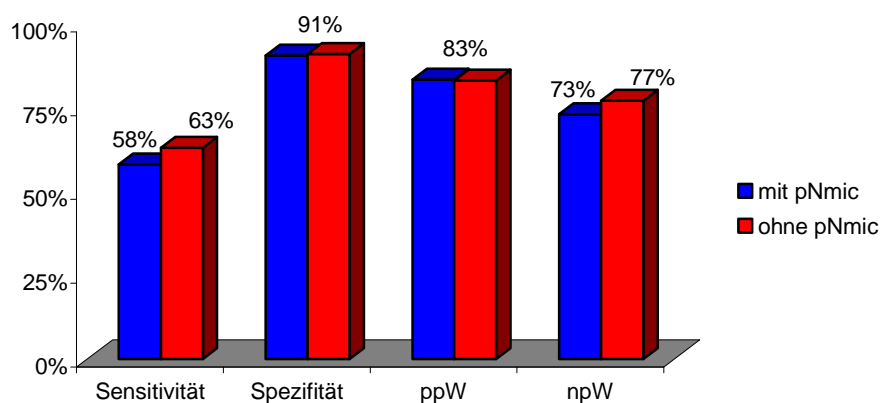


Abb. 31: Auswertung der Ergebnisse bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus anhand der axillären Sonographie der Patientinnen
blau: Evaluation aller Patientinnen, einschließlich jener mit Mikrometastasen
rot: Evaluation aller Patientinnen, ausschließlich jener mit Mikrometastasen

4.5.2 Tumorgröße

Bei der Unterteilung in die verschiedenen Tumorgrößen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den einzelnen Gruppen mit den unterschiedlichen Tumorgrößen in Bezug auf die Spezifität (p-Wert = 0,04). Hier zeigt sich, dass Lymphknotenmetastasen bei Tumoren ≥ 5 cm im vorliegenden Kollektiv etwas sicherer ausgeschlossen werden können als im Gesamtkollektiv. Auf die Sensitivität hat die Unterteilung keinen Einfluss (Abb. 32, Tab. 11).

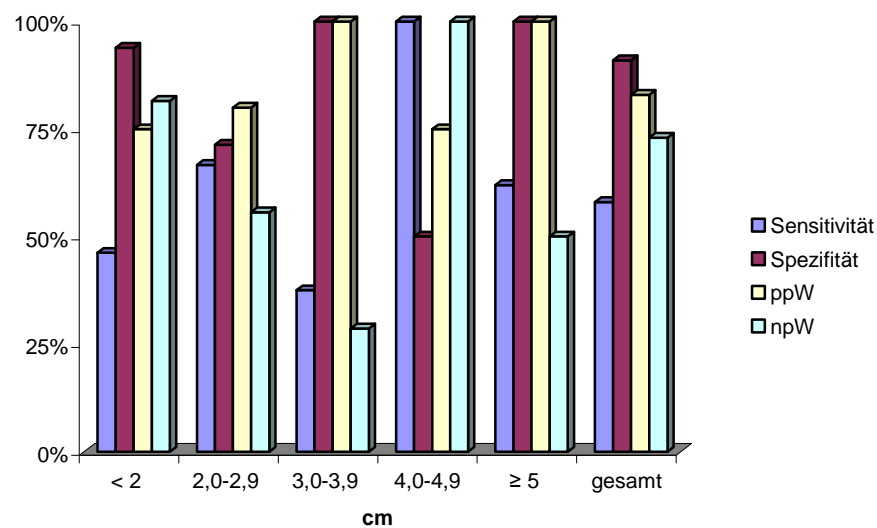


Abb. 32: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Tumorgröße	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
< 2cm	92	0,462	0,939	0,75	0,816
2,0 – 2,9 cm	38	0,667	0,714	0,8	0,556
3,0 – 3,9 cm	10	0,375	1	1	0,286
4,0 – 4,9 cm	5	1	0,5	0,75	1
≥ 5 cm	11	0,62	1	1	0,5
gesamt	156	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,22	0,04		

Tab. 11: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Tumorgröße

4.5.3 Palpation

Wurden bereits bei der Palpation auffällige Lymphknoten getastet, so verbesserte sich die Sensitivität der Einschätzung des Nodalstatus von 58% auf 96%, der ppW stieg von 83% auf 88%. Somit lassen sich im vorliegenden Kollektiv metastatisch befallene Lymphknoten, die bereits palpabel sind, mit einer signifikanten höheren Sicherheit sonographisch auffinden.

Die Spezifität in der Gruppe der Patientinnen mit unauffällig befundenen Axillae stieg auf 93% leicht an, der npW blieb unverändert bei 73%. In dieser Gruppe lassen sich Lymphknotenmetastasen mit einer etwas höheren Wahrscheinlichkeit ausschließen (Abb. 33, Tab. 12).

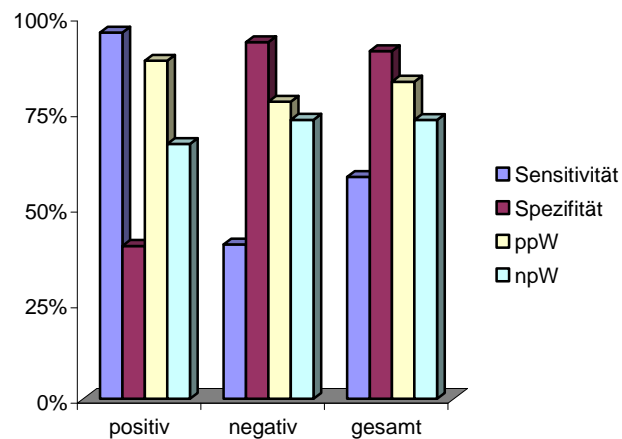


Abb. 33: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom axillären Tastbefund

Palpation Axilla	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
positiv	29	0,96	0,40	0,88	0,67
negativ	142	0,40	0,93	0,78	0,73
gesamt	171	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,000005	0,000074		

Tab. 12: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom axillären Tastbefund

4.5.4 Histologischer Carcinomtyp

Bei der Unterteilung aller Patientinnen nach dem histologischen Carcinomtyp zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Sensitivität und der Spezifität (p-Werte 0,41 bzw. 0,63). Demnach hat der histologische Carcinomtyp im vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss auf die Einschätzung des Nodalstatus (Abb. 34, Tab. 13).

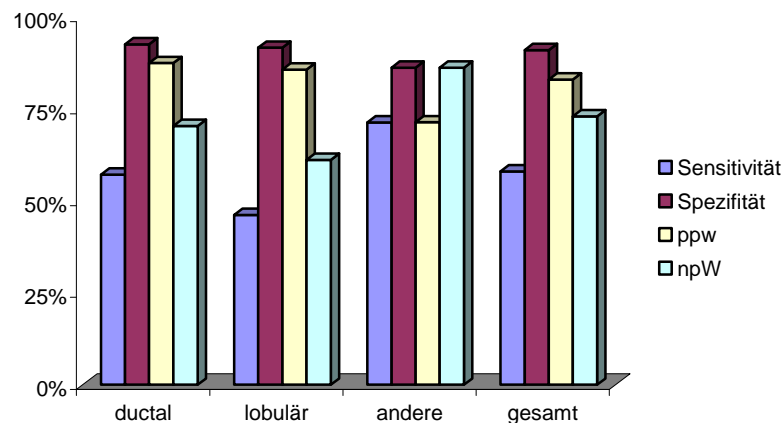


Abb. 34: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom histologischen Carcinomtyp

Carcinomtyp	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
ductal	103	0,57	0,93	0,88	0,7
lobulär	25	0,46	0,92	0,86	0,61
andere	43	0,71	0,86	0,71	0,86
gesamt	171	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,41	0,63		

Tab. 13: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom histologischen Carcinomtyp

4.5.5 Multizentrität

Auch in den Gruppen der Patientinnen mit einem multizentrischen bzw. unilokulären Mammacarcinom zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität und Spezifität für die Einschätzung des Nodalstatus (p-Werte 0,65 bzw. 0,28). Somit hat die Multizentrität im vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss auf die Einschätzung des Nodalstatus (Abb. 35, Tab. 14).

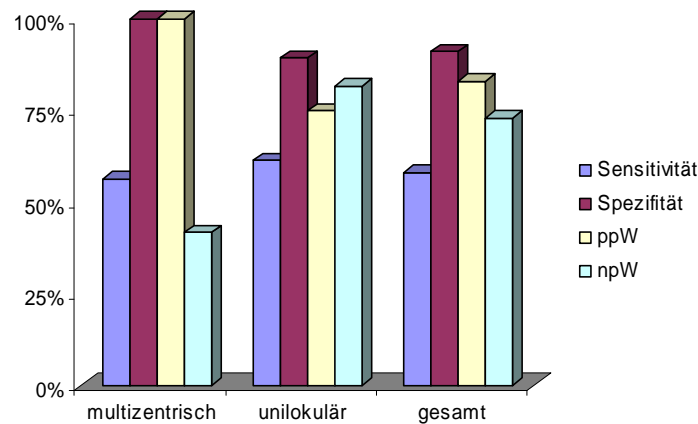


Abb.: 35: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Multizentrität des Primärtumors

Multizentrität	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
multizentrisch	42	0,56	1	1	0,42
unilokulär	129	0,61	0,89	0,75	0,82
gesamt	171	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,65	0,28		

Tab. 14: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Multizentrität des Primärtumors

4.5.6 Grading

In dem Patientinnenkollektiv mit G2-Tumoren ist die Sensitivität und Spezifität der Einschätzung des Nodalstatus mittels der Axillasonographie vergleichbar mit denen des Gesamtkollektivs, bei den Patientinnen mit einem G3-Tumor ist die Sensitivität etwas höher als im Gesamtkollektiv, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,17$ bzw. $0,24$); das Grading hat in Folge dessen im vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss auf die sonographische Einschätzung des Nodalstatus (Abb. 36, Tab. 15).

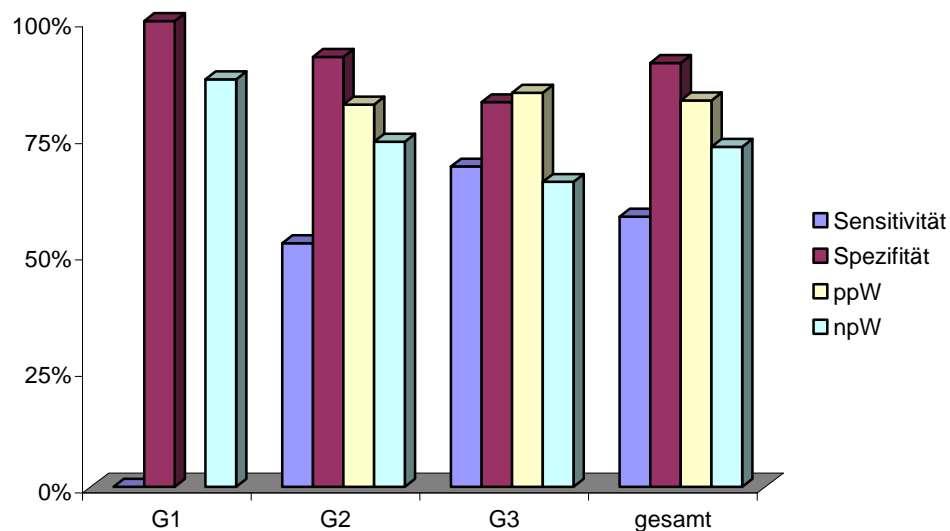


Abb. 36: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Grading

Grading	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
G 1	8	0	1,00	-	0,88
G 2	109	0,52	0,92	0,82	0,74
G 3	55	0,69	0,83	0,85	0,66
gesamt	172	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,17	0,24		

Tab. 15: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Grading

4.5.7 L-Status

Wurde bei den Patientinnen zusätzlich eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen, verbessert sich die Sensitivität auf 68%. Lag keine Lymphangiosis carcinomatosa vor, blieb die Spezifität bei 91% gleich (Abb. 37, Tab. 16). Insgesamt ergibt die Unterteilung der Patientinnen nach diesem Kriterium im vorliegenden Kollektiv keinen signifikanten Unterschied in der Wertigkeit der axillären Sonographie (p-Werte 0,21 bzw. 0,28).

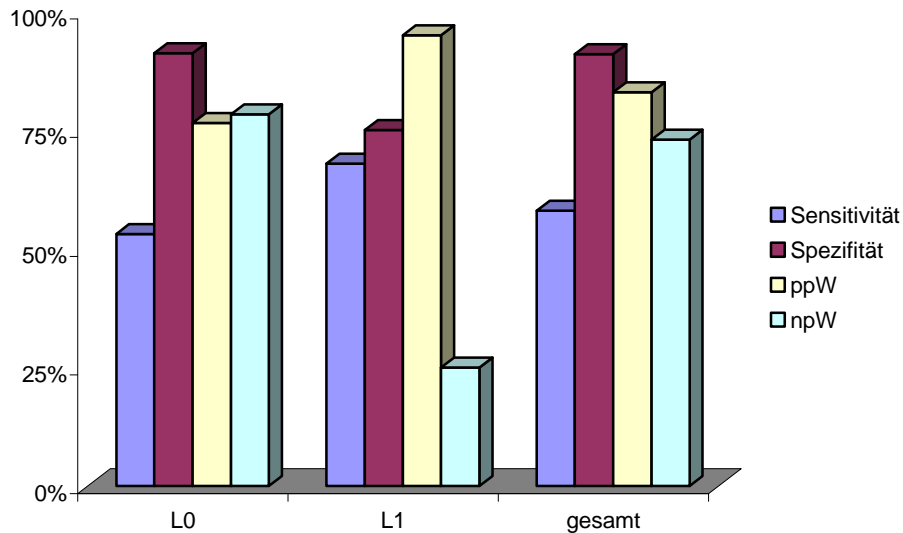


Abb. 37: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom L-Status

L-Status	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
L0	140	0,53	0,91	0,76	0,78
L1	32	0,68	0,75	0,95	0,25
gesamt	172	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,21	0,28		

Tab. 16: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom L-Status

4.5.8 Anzahl der befallenen Lymphknoten (definitive Histologie)

Je mehr Lymphknoten sich in der endgültigen Histologie als befallen zeigten, desto höher ist hier erwartungsgemäß die Sensitivität der vorher durchgeführten axillären Sonographie ($p = 0,003$), d. h. je mehr Lymphknoten befallen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, im vorliegenden Kollektiv in der Axillasonographie Lymphknoten als metastasiert zu erkennen (Abb. 38, Tab. 17).

In dem hier untersuchten Patientinnenkollektiv fanden sich bei 6 Patientinnen (3,5%) Mikrometastasen, welche in Rahmen der Axillasonographie nicht identifiziert werden konnten.

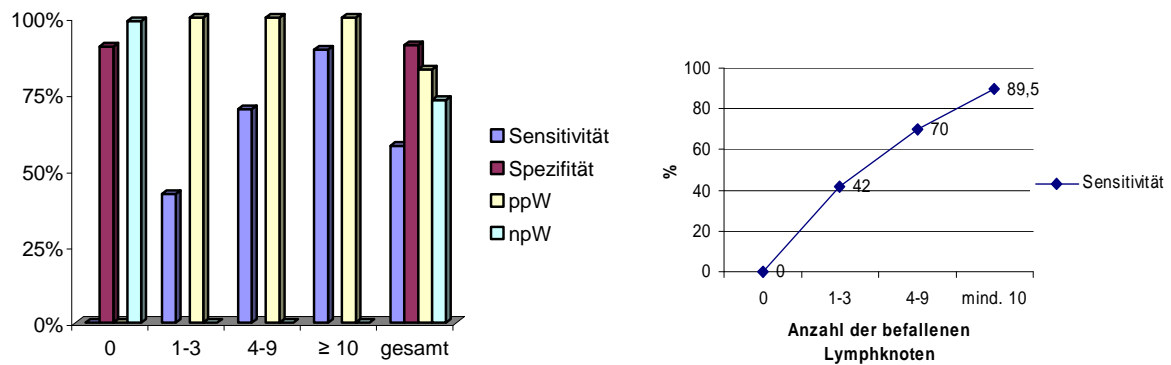


Abb. 38: *links:* Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten (Histologie)
rechts: Sensitivität der axillären Sonographie in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten

Anzahl Lymphknoten	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
0	96	-	0,91	0	0,99
1-3	45	0,42	-	1	0
4-9	10	0,7	-	1	0
≥ 10	19	0,9	-	1	0
gesamt	170	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,003	-		

Tab. 17: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten (Histologie)

4.5.9 HER-2/neu-Rezeptorstatus

Das HER-2/neu-negative Patientinnenkollektiv sowie das HER-2/neu-positive Patientinnenkollektiv sind in der Wertigkeit bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus mit der des Gesamtkollektivs vergleichbar, hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p-Werte 0,24 bzw. 1,00); d. h. auf die Einschätzung des Nodalstatus mittels Axillasonographie hat der HER-2/neu-Rezeptorstatus im vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss (Abb. 39, Tab. 18).

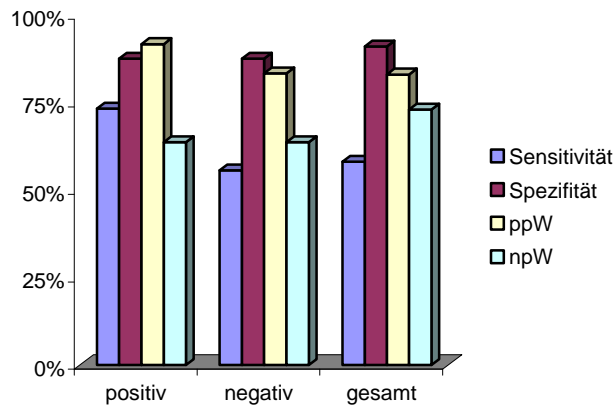


Abb. 39: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom HER-2/neu-Rezeptorstatus

HER-2/neu-Status	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
positiv	23	0,73	0,88	0,92	0,64
negativ	68	0,56	0,88	0,83	0,64
gesamt	91	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,24	1,00		

Tab. 18: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom HER-2/neu-Rezeptorstatus

4.5.10 Body Mass Index (BMI)

Normalgewichtige Patientinnen haben eine vergleichbare Trefferquote bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus mittels der Axillasonographie im Vergleich zur Gruppe der übergewichtigen Patientinnen als auch im Vergleich zum Gesamtkollektiv; ebenso liefert die Spezifität in allen Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auch der ppW und der npW sind in allen Untergruppen mit dem Gesamtkollektiv vergleichbar (p-Werte 0,74 bzw. 0,91). Somit wird die Einschätzung des Nodalstatus mittels Axillasonographie nicht vom BMI der Patientinnen beeinflusst.

Untersucht man die Ergebnisse der axillären Palpation norm- und übergewichtiger Patientinnen, so zeigt sich, dass sich die Wertigkeit der axillären Palpation in der Gruppe der übergewichtigen Frauen stärker an die des Gesamtkollektivs annähert als in der Gruppe der normgewichtigen Patientinnen. Eine Erklärung dafür könnte die im Vergleich zur Population der normgewichtigen Frauen fast doppelt so große

Population der übergewichtigen Frauen sein. Knapp zwei Drittel des ausgewerteten Kollektivs stellen übergewichtige Patientinnen dar (Abb. 40, Tab. 19).

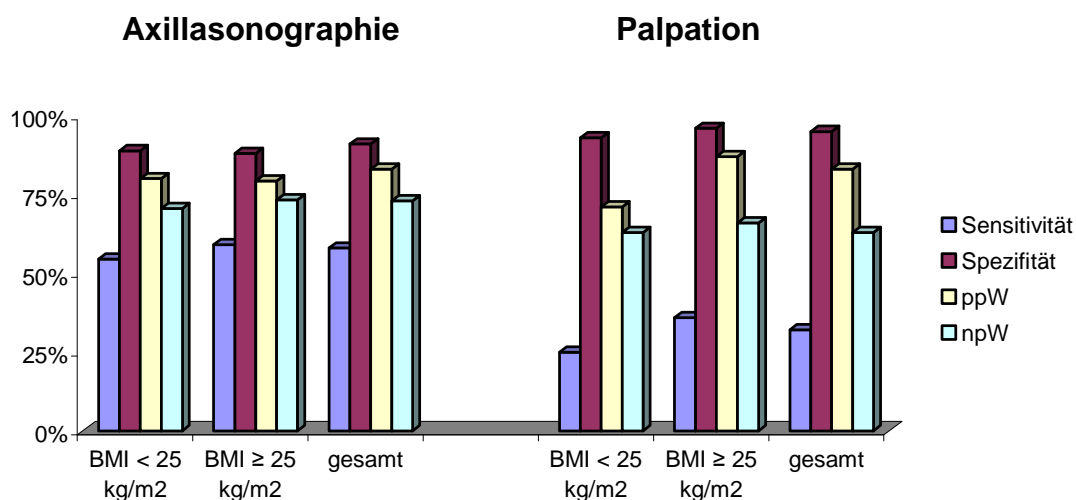


Abb. 40: *links:* Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom BMI der Patientinnen
rechts: Wertigkeit der axillären Palpation bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom BMI der Patientinnen

BMI	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
BMI < 25 kg/m ²	49	0,55	0,89	0,80	0,71
BMI ≥ 25 kg/m ²	80	0,59	0,88	0,79	0,73
gesamt	129	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,74	0,91		

Tab. 19: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom BMI der Patientinnen

4.5.11 M-Status: Vorliegen von Fernmetastasen

Die Sensitivität erhöht sich signifikant von 58% auf 81%, wenn bereits Fernmetastasen vorlagen. Die Spezifität bleibt gleich hoch bei 91% bei Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammacarcinom und liegt bei 0% ⁽¹⁾, wenn Fernmetastasen aufgetreten sind (p-Werte 0,04 bzw. 0,002). Im gleichen Sinne erhöhen sich der ppW bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammacarcinom und der npW bei Patientinnen ohne Fernmetastasen.

Bei Patientinnen mit Fernmetastasen lassen sich die auch in den meisten Fällen gleichzeitig befallenen axillären Lymphknoten mit hoher Wahrscheinlichkeit darstellen. Sind noch keine Fernmetastasen aufgetreten, ist die Wertigkeit der Einschätzung des Nodalstatus mittels Axillasonographie vergleichbar mit der des Gesamtkollektivs;

d. h. befallene Lymphknoten bei darüber hinaus nicht metastasiertem Mammacarcinom lassen sich mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auffinden wie im Gesamtkollektiv. Jedoch setzt sich hier das Gesamtkollektiv größtenteils aus Patientinnen mit nicht fernmetastasiertem Mammacarcinom zusammen (Abb. 41, Tab. 20).

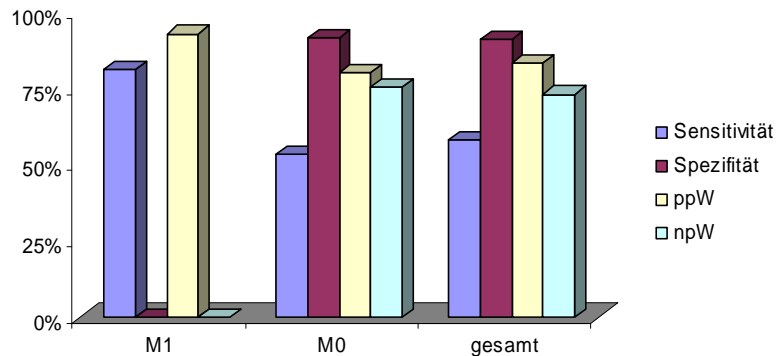


Abb. 41: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Vorliegen von Fernmetastasen

M-Status	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
M1	17	0,81	0,00 ⁽¹⁾	0,93	0,00
M0	154	0,53	0,91	0,80	0,75
gesamt	171	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,04	0,002		

Tab. 20: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Vorliegen von Fernmetastasen

(1) Bei all denjenigen Patientinnen, die bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen, lag auch ein positiver Nodalstatus vor, sodass die Anzahl der richtig negativ eingeschätzten Patientinnen und damit der Wert der Spezifität 0 betrug.

4.5.12 Lokalisation des Primärtumors

Unterteilt man das Patientinnenkollektiv nach der Lokalisation des Primärtumors, bleibt die Sensitivität vergleichbar mit der des Gesamtkollektivs ($p = 0,48$). Die Spezifität jedoch liefert bei den Tumoren, die nicht oben außen auftraten, eine knapp signifikante Verbesserung von 91% auf 96% ($p = 0,057$). Somit lassen sich Lymphknotenmetastasen, die bei einem Primärtumor auftreten, der nicht im oberen äußeren Quadrant liegt, mit einer etwas höheren Wahrscheinlichkeit ausschließen als bei Tumoren, die im oberen äußeren Quadranten liegen (Abb. 43, Tab. 21).

Abbildung 42 bietet einen Überblick über die am häufigsten befallenen Lokalisationen.

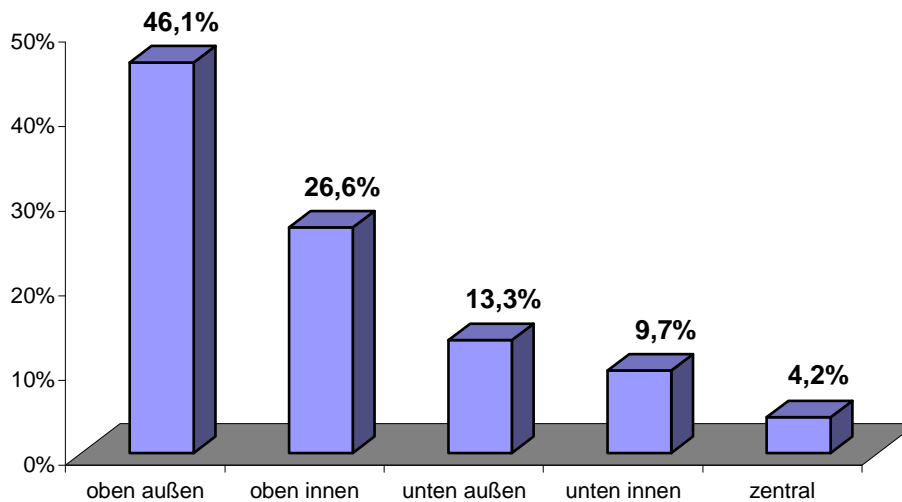


Abb. 42: Übersicht über die Lokalisationen der Primärtumore: knapp die Hälfte aller Tumore lagen im oberen äußeren Quadranten, nur 4,2% der Tumore lagen zentral

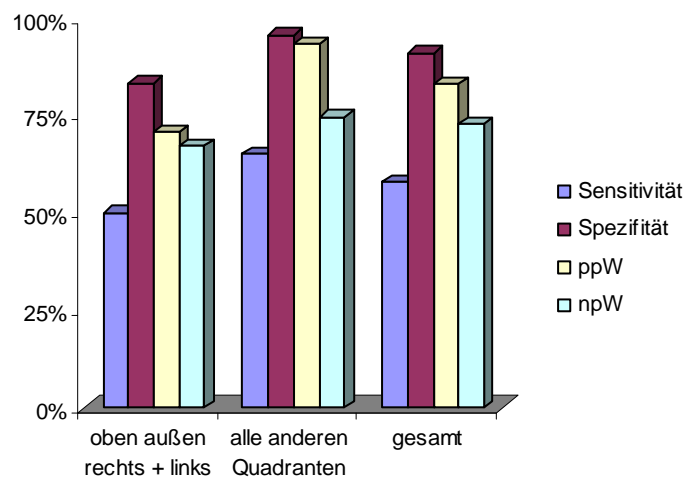


Abb. 43: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

Lokalisation	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
oben außen bds.	76	0,50	0,83	0,71	0,67
alle anderen Quadranten	89	0,65	0,96	0,93	0,75
gesamt	165	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,48	0,057		

Tab. 21: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

4.5.13 Hormonrezeptorstatus

Ob der Tumor eine erhöhte Expression von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren aufweist, hat im ausgewerteten Kollektiv keinen Einfluss auf Wertigkeit in Bezug auf die Einschätzung des Nodalstatus mittels der axillären Sonographie (p-Werte 0,44 bzw. 0,13) (Abb. 44, Tab. 22).

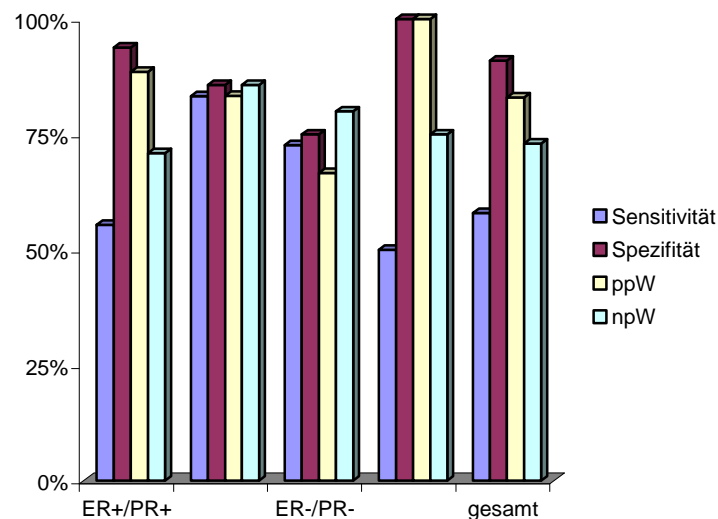


Abb. 44: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Hormonrezeptorstatus	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
ER+/PR+	121	0,55	0,94	0,89	0,71
ER+/PR-	13	0,83	0,86	0,83	0,86
ER-/PR-	27	0,73	0,75	0,67	0,80
ER-/PR+	5	0,50	1,00	1,00	0,75
gesamt	166	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,44	0,13		

Tab. 22: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

4.5.14 Alter bei Erstdiagnose

Jüngere Patientinnen haben ebenso wie ältere Patientinnen eine Sensitivität und Spezifität, die mit denen des Gesamtkollektivs vergleichbar sind (p-Werte 0,21 bzw. 0,67). Somit hat auch das Alter im vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss auf die Einschätzung des Nodalstatus mittels Axillasonographie (Abb. 45, Tab. 23).

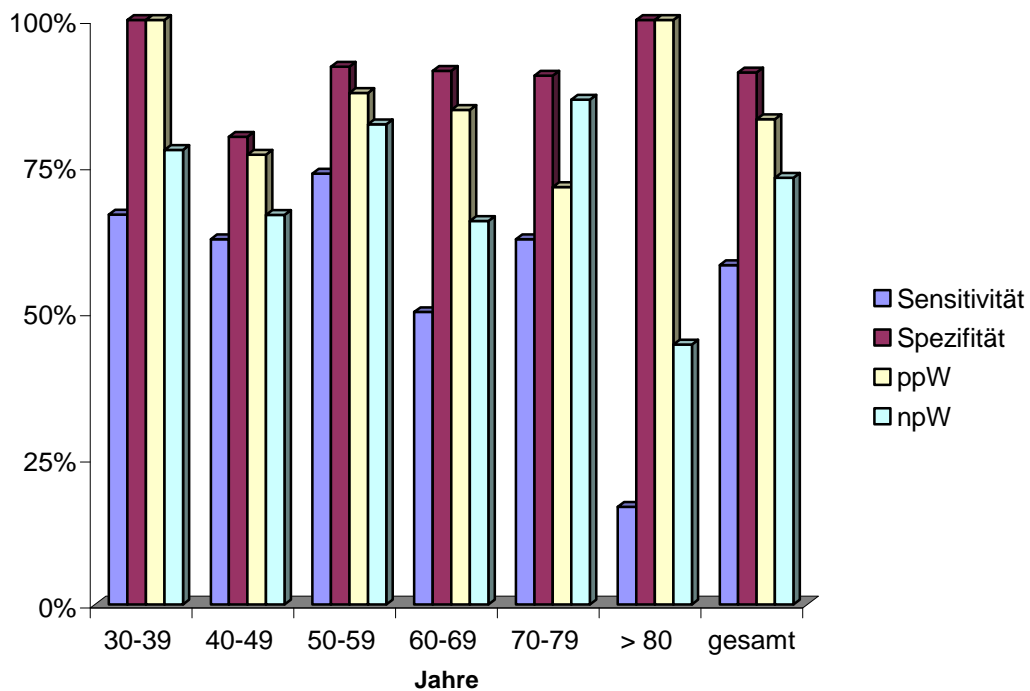


Abb. 45: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose

Alter bei Erstdiagnose	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
30 – 39 J.	13	0,67	1,00	1,00	0,78
40 – 49 J.	31	0,63	0,80	0,77	0,67
50 – 59 J.	44	0,74	0,92	0,88	0,82
60 – 69 J.	45	0,50	0,91	0,85	0,66
70 – 79 J.	29	0,63	0,90	0,71	0,86
> 80 J.	10	0,17	1,00	1,00	0,44
gesamt	172	0,58	0,91	0,83	0,73
p		0,21	0,67		

Tab. 23: Wertigkeit der axillären Sonographie bezüglich der Einschätzung des Nodalstatus in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose

Untergruppe	Signifikanz der verschiedenen Sensitivitäten (p-Wert)	Signifikanz der verschiedenen Spezifitäten (p-Wert)
Tumorgröße	0,22	0,04
Palpation der Axilla	0,000005	0,000074
Carcinomtyp	0,41	0,63
Multizentrität	0,65	0,28
Grading	0,17	0,24
L-Status	0,21	0,28
Anzahl befallener Lymphknoten	0,003	-
HER-2/neu-Status	0,24	1,00
BMI	0,74	0,91
M-Status	0,04	0,00
Lokalisation	0,48	0,057
Hormonrezeptorstatus	0,44	0,13
Alter bei Erstdiagnose	0,21	0,67

Tab. 24: Übersicht über die Signifikanz der Ergebnisse der Wertigkeit der axillären Sonographie in Abhängigkeit von den evaluierten klinischen und pathologischen Faktoren

5. Diskussion

Lange Zeit galt die Axilladisektion als Goldstandard im nodalen Staging des Mammacarcinoms und darüber hinaus wurde ihr auch ein therapeutisches Benefit zugesprochen, welches jedoch zunehmend in Frage gestellt wird (SANGHANI, 2009). Allmählich wurde diese jedoch von der Sentinelnodebiopsie ersetzt, von welcher man sich ein nodales Staging gleicher Sicherheit bei einer erheblich niedrigeren Komplikationsrate verspricht. Da dieses Verfahren jedoch bei Patientinnen mit bereits vorliegenden metastatisch befallenen Lymphknoten eine Kontraindikation darstellt, kommt der klinischen und sonographischen Beurteilung der Axilla weiterhin eine große Bedeutung zu.

Bedrosian et al. untersuchten 2002 in einer Studie den Einfluss klinisch-pathologischer Faktoren auf die Sensitivität der Axillasonographie bei Patientinnen mit einem Mammacarcinom (BEDROSIAN, 2003). In der retrospektiv angelegten Studie wurden die Patientencharakteristika von 209 Patientinnen, bei denen die präoperativ durchgeführte Axillasonographie als unauffällig beurteilt wurde, ausgewertet, jedoch fanden sich keine klinischen und pathologischen Faktoren, welche die Sensitivität der Axillasonographie signifikant beeinflussen könnten.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es sehr wenige Arbeiten, welche sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzen. Mit dem Ziel, Faktoren zu identifizieren, die die Treffsicherheit der Axillasonographie beim nodalen Staging verbessern können, wurden die Patienten- und Tumorcharakteristika der hier vorliegenden Arbeit ausgewertet und wurden abschließend diskutiert.

5.1 Die Bedeutung der präoperativen Evaluation der Axilla

5.1.1 Palpation

Die klinische Diagnostik der Axilla durch die Inspektion und Palpation ermöglicht eine grobe Einschätzung der klinischen Situation und kann, v. a. im Falle positiver Befunde, das weitere Vorgehen zu optimieren helfen.

Auch wenn durch die statistische Auswertung der Palpation der Axilla mit ihrer geringen Sensitivität und Spezifität keine überzeugenden Daten erbracht werden können (FISHER, 1981), fordern die aktuellen Leitlinien auch weiterhin die Palpation der Brust und ihrer Lymphabflussgebiete als Basisuntersuchung bei der präoperativen Diagnostik (ALBERT, 2008), um ein zielgerichtetes Vorgehen, nämlich die möglichst korrekte präoperative Einschätzung des Tumorstadiums mit den entsprechenden organisatorischen Konsequenzen einzuleiten.

Im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchung zur Axillasonographie wurde zusätzlich der Vorhersagewert der Axillapalpation evaluiert und festgestellt, dass die Ergebnisse mit denen in der Literatur vergleichbar sind.

5.1.2 Sonographie der Axilla

Mit der Einführung der Mammasonographie als Ergänzung zur Mammographie gewann die Brustkrebsdiagnostik in hohem Maße an Genauigkeit (ZONDERLAND, 1999).

Bei der Durchführung der Mammasonographie bietet es sich an, neben der Brust auch die einzelnen Level der Lymphabflusswege zu untersuchen. Als Ergänzung zur alleinigen Palpation der Axilla überzeugt die Kombination beider Verfahren mit einer Sensitivität von 82% statt 70% (VAIDYA, 1996). Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axilla in der Basisdiagnostik sowie als Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde (MADJAR, 2006). Mit ihrer höheren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Axillapalpation alleine ließe sich bei einigen Patienten die Axilladisektion vermeiden, da Patientinnen mit einer klinisch negativ befundeten Axilla leitliniengerecht eine SLNB angeboten werden kann (ALBERT, 2008; HERGAN, 1996; STRAUSS, 1998). Die Genauigkeit der Ergebnisse der Axillasonographie hängt jedoch im Wesentlichen von der Erfahrung und der Sorgfalt des Arztes ab (HAID, 1996).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen im Vergleich zu anderen Studien mit ähnlichen Fragestellungen eine etwas geringere Sensitivität (KEBUDI, 2005; STRAUSS, 1998; YANG, 1996) und eine gleichwertige Spezifität (STRAUSS, 1998; VAIDYA, 1996; YANG, 1996). Ebenso stimmt der ppW und der npW mit denen anderer Studien überein (KEBUDI, 2005) (Tab. 25).

Betrachtet man die Ergebnisse der als klinisch nodal-negativ eingeschätzten Patientinnen, sind die Werte vergleichbar mit denen anderer Studien (BEDROSIAN, 2003; BONNEMA, 1997; DEURLOO, 2003; VAIDYA, 1996; YANG, 1996) (Tab. 25).

Studie	n	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	ppW (%)	npW (%)
eigene	172	58	91,6	83	73
Vaidya, 1996	200	-	90	90	-
Kebudi, 2005	42	79,1	77,7	82,6	73,6
Strauss, 1998	78	90	91,7	-	-
Yang, 1996	114	84,1	97	94,9	90,7
Bonnema, 1997	148	87	95	86	63

Tab. 25: Übersicht über die Ergebnisse anderer Studien, in denen ebenfalls die Wertigkeit der Axillasonographie überprüft wurde

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchungen ergaben, dass klinische sowie pathologische Faktoren, wie der BMI, das Alter der Patientin, Multizentrität, Lymphangiosis carcinomatosa, HER-2/neu-Status, Tumorlokalisation, Tumorgröße, Grading, histologischer Carcinomtyp und der Hormonrezeptorstatus keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität der Mammasonographie haben. Dies entspricht den Ergebnissen von Bedrosian et al., die ebenfalls den Einfluss klinisch-pathologischer Faktoren auf die Sensitivität der Axillasonographie untersucht haben (BEDROSIAN, 2003). In der zitierten Studie wurde bei 208 Patientinnen ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein klinischer und pathologischer Faktoren und der Sensitivität der Axillasonographie gesucht. Es zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der Sensitivität durch unterschiedliche Tumorgrößen, histologische Carcinomtypen, Größe der Lymphknotenmetastasen und Anzahl dieser.

Die hier vorliegenden Ergebnisse lassen erkennen, dass lediglich der Tastbefund der Axilla, das Vorliegen von Fernmetastasen, die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten und in geringerem Maße auch die Tumorgröße einen Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität haben. Dies widerspricht Bedrosians Ergebnissen, welche keinen signifikanten Einfluss der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten auf die Sensitivität zeigen konnten (BEDROSIAN, 2003) (Tab. 26).

	Signifikanz der verschiedenen Sensitivitäten (p-Wert) (Bedrosian)	Signifikanz der verschiedenen Sensitivitäten (p-Wert) (eigene)
Tumorgröße	0,156	0,22
Carcinomtyp	0,732	0,41
Anzahl befallener LK	0,173	0,003

Tab. 26: direkter Vergleich der p-Werte bezüglich des Einflusses ausgewählter Faktoren auf die Sensitivität der Axillasonographie der eigenen Studie und der Bedrosians

Die Differenzialdiagnose reaktiver und metastatisch befallener Lymphknotenveränderungen stellt für den Untersucher weiterhin eine Herausforderung dar. Gerade bei älteren Patientinnen kann man in Betracht ziehen, dass sich bereits abgelaufene Prozesse in der Morphologie des Lymphknotens sonographisch erkennen lassen, d. h. die Anzahl abgelaufener Infektionen zu ausgeprägten chronischen Lymphknotenveränderungen morphologischer Natur führt. Dies widerspricht jedoch den hier vorliegenden Ergebnissen, denn in der Tat zeigt sich kein Unterschied in der Treffersicherheit der Axillasonographie hinsichtlich des Alters der Patientinnen.

Zur weiteren Abklärung der Differenzialdiagnose können einige Kriterien herangezogen werden. So findet man bei reaktiv veränderten Lymphknoten eher eine längsovale Form, einen sog. Solbiati-Index > 2 und einen schmalen und echoarmen Randsaum (SOLBIATI, 1998); trotz dieser Kriterien liefert die alleinige Sonographie nicht in allen Fällen ein eindeutiges Ergebnis. Mit der Methode des 3D-Ultraschalls können bessere Informationen bezüglich der räumlichen Form eines Lymphknotens und seines Hilus gewonnen werden, jedoch gibt es hierzu bislang nur wenige Untersuchungen, so dass zur besseren Beurteilung des diagnostischen Wertes der 3D-Sonographie weitere Daten benötigt werden (BIALEK, 2006).

5.1.3 MRT der Brust und der axillären Lymphknoten

Ein weiteres additives Verfahren für das präoperative Lymphknotenstaging stellt das MRT dar, welches über die Möglichkeit einer hohen zeitlichen, d. h. bezüglich der Kontrastmittelkinetik, und räumlichen Auflösung verfügt. So berichten Mussurakis et

al., dass der Kontrastmittelanstieg eines Mammacarcinoms sehr stark und signifikant mit dem axillären Lymphknotenstatus korreliert. Eine bis zu 95% verlässliche Vorhersage eines Lymphknotenbefalls sei mit der MRT der Brustdrüse möglich und entspricht damit den Ergebnissen pathologischer Untersuchungen (MUSSURAKIS, 1997). Ein Vorteil der MRT liegt in der Verwendung von lymphknotenspezifischen Kontrastmitteln. So wurde bei Patienten mit Kopf- oder Halstumoren eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 84% für das Lymphknotenstaging mit einem speziellen Kontrastmittel, dem sog. superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln (SPIO), im Vergleich zur pathologischen Endbefundung erzielt (ANZAI, 1994). Auch ohne die Verwendung von lymphknotenspezifischen Kontrastmitteln werden Sensitivitäten in der Vorhersage der Lymphknotenmetastasierung von 70-80% und Spezifitäten von 55-90% erreicht (ADAMS, 1998; KVISTAD, 2000).

Die MRT der Brust und der Lymphabflussgebiete kann zusätzliche Informationen liefern, welche das weitere Management des Mammacarcinoms signifikant beeinflussen können. In einer Studie von Mameri führten die Befunde der MRT, welche nach Abschluss des Stagings und der Therapieplanung erhoben wurden, zu primär nicht geplanten, sekundär durchgeführten Mastektomien, konventionellen Axilladissektionen und systemischen Therapien (MAMERI, 2008).

Die aktuellen Leitlinien sehen seit kurzem eine MR-Mammographie zum lokalen Staging beim lobulären Mammacarcinom vor (ALBERT, 2008). Dies betrifft zwar im Wesentlichen die Diagnostik auf Multizentrität und Bilateralität, allerdings wird die zusätzliche Abbildung der axillären Lymphabflusswege die Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung beeinflussen; in welchem Maße, bleibt abzuwarten.

5.1.4 Weitere sonographiegestützte Untersuchungsverfahren

5.1.4.1 Die Elastographie

Die fehlende Komprimierbarkeit eines Herdbefundes ist als wichtiges Malignitätskriterium bereits bei der Palpation bekannt. Zeigt ein Tumor keine Verformbarkeit, so resultiert ein zu 31% höheres Malignomrisiko (BLOHMER, 1995). Die Gewebeeigenschaft der Elastizität, bzw. die unterschiedliche Verformbarkeit von verschiedenen Gewebearten lässt sich mit Hilfe der Elastographie erfassen und visualisieren. Aufgrund der Weiterentwicklung dieser Methode – bis zur heutigen Berechnung der Elastizitätswerte in Echtzeit – kommt diese nun in der klinischen

Routine zum Einsatz. Die Elastographie kann komplementär zur Mammasonographie durchgeführt werden und weist für intramammäre Herdbefunde eine im Vergleich zur alleinigen Mammasonographie höhere Spezifität (98% vs. 93.9%) und einen höheren npW auf (96% vs. 100%) (VANHOUTTE, 2008). Mit dieser Methode lässt sich die Häufigkeit der als suspekt klassifizierten Mammabefunde reduzieren und die Indikationsstellung zur Stanzbiopsie vermeiden, wobei allerdings im Zweifelsfall eine sichere Abklärung einer Probe aus einer Stanze vorzuziehen ist (TARDIVON, 2007).

5.1.4.2 Die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie

Die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (ACNB) ist eine Methode, mit der verdächtige Lymphknoten gezielt biopsiert werden können und so eine histologische und verlässliche Aussage über den Status der axillären Lymphknoten getroffen werden kann. Damit die Feinnadelbiopsie als eine effektive und minimal invasive Methode als zuverlässiges Verfahren eingesetzt werden kann, müssen nach Kuenen-Boumeester sicher evaluierte sonographische Dignitätsmerkmale für Lymphknoten vorhanden sein (KUENEN-BOUMEESTER, 2003). Die Sensitivität der Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie variiert von 21-79% und die Spezifität liegt bei etwa 95%, in Abhängigkeit von der Wahl des Patientinnenkollektivs. Wurden in eine Studie Patientinnen eingeschlossen, bei denen bereits palpable Lymphknoten vorlagen (JAIN, 2008), lag die Sensitivität höher als bei Studien, in denen ausschließlich Patientinnen mit unauffälligen Axillae einer Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie zugeführt wurden (KUENEN-BOUMEESTER, 2003).

Schließt man die ACNB in das präoperative nodale Staging mit ein, kann bei einigen Patientinnen auf eine Sentinel-Node-Biopsie verzichtet werden; bei diesen sollte unmittelbar eine konventionelle Axilladisektion erfolgen (ALTOMARE, 2007; GENTA, 2007; POPLI, 2006; VAN RIJK, 2006).

Limitationen dieser Methode sind die technische Undurchführbarkeit aufgrund direkt benachbarter großer Gefäße und eine eingeschränkte histopathologische Beurteilbarkeit des Gewebes, wenn nicht mehr die gesamte Lymphknotenarchitektur darstellbar ist.

5.2 Die Bedeutung des Nodalstatus vor einer neoadjuvanten Chemotherapie

Die Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie richtet sich primär nach dem lokalen Ausbreitungsbefund des Primärtumors und weniger nach dem nodalen Metastasierungsgrad. Die sog. primär-systemische Therapie (PST) hat das Ziel, einen lokal fortgeschrittenen Tumor in seiner Größe zu reduzieren, sodass eine brusterhaltende Operation möglich wird, bzw. Operabilität erst zu ermöglichen.

Wichtiger als die Frage nach dem Nodalstatus als Indikation für eine neoadjuvante systemische Therapie ist die Frage nach der Aussagekraft einer Sentinel-Node-Biopsie nach der Applikation einer neoadjuvanten Chemotherapie. Zwar konnten einige Studien belegen, dass die Chemotherapie die Beurteilung des Sentinel-Lymphknoten nicht beeinträchtigt (CLASSE, 2009; TAUSCH, 2008), dennoch wird eine SLNB nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (ALBERT, 2008).

Hier kommt der prätherapeutischen Prädiktion des Nodalstatus eine besondere Bedeutung zu.

5.3 Der diagnostische und therapeutische Stellenwert der Axilladisektion

Der wichtigste Prognosefaktor beim primären Mammacarcinom ist nach wie vor der axilläre Lymphknotenstatus (ALBERT, 2008). In der Ära vor der Einführung der Sentinellymphonodektomie war die systematische operative Axilladisektion die einzige reliable Methode, um den histopathologischen Nodalstatus zu determinieren.

Um den Nodalstatus zu evaluieren, stellte bis vor kurzem die systematische axilläre Lymphonodektomie mit der Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Level I und II den operativen Standard dar (SAKORAFAS, 2000). Andere Autoren verlangen sogar die Entnahme und Untersuchung von 19-20 Lymphknoten, um ein Staging von 90%iger Sicherheit zu erhalten (IYER, 2000).

Jedoch hat die genaue Kenntnis über den Nodalstatus als einer der wichtigsten richtungweisenden Parameter in der Therapieentscheidung an Bedeutung verloren, da heutzutage auch bei der Mehrzahl der nodal-negativen Mammacarcinompatientinnen die Indikation zur adjuvanten Therapie gegeben ist (GOLDHIRSCH, 2001). Bei nodal-negativen Patientinnen spielen auch andere Risikofaktoren eine Rolle, wie z. B. der Hormonrezeptor- und der HER-2/neu-Status, allerdings ist eine

adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie sehr vielfältig und richtet sich nicht mehr nur allein nach dem Nodalstatus. Insofern geht die Entscheidung über die Art der adjuvanten systemischen Therapie zunehmend in die Richtung einer „maßgeschneiderten“, also individuellen Therapie. Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten sollten eine adjuvante Kombinationstherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen (z. B. TAC-Schema) erhalten; davon profitieren v. a. Frauen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus (ALBERT, 2008). Dahingegen wird Patientinnen mit nodal-negativem Lymphknotenstatus eher zu einer alleinigen anthrazyklinhaltigen Chemotherapie geraten (z. B. FEC-Schema).

Reimer et al. halten die exakte Kenntnis über einen evtl. Lymphknotenbefall weiterhin für wichtig. Zu groß sei das Risiko für Patientinnen, bei denen bereits eine Lymphangiosis carcinomatosa vorliegt; da Patientinnen, bei welchen eine solche bei einer nicht-histologischen Befunderhebung übersehen wurde, keiner adäquaten Therapie zugeführt werden können (REIMER, 2008).

Als großer Nachteil der Axilladisektion jedoch stellen sich die nicht unerheblichen Komplikationen (z. B. Lymphödem, Parästhesien) bei fragwürdigem therapeutischen Effekt dar. Nur 10-18% aller Patientinnen mit Brustkrebs in einem frühen Stadium (pT1) weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen auf; bei den übrigen 82-90% dieser Population stellt eine konventionelle Axilladisektion ein Overtreatment dar (D'EREDITA, 2002). Morimoto konnte belegen, dass eine prophylaktische Axilladisektion keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen ohne einer prophylaktisch durchgeführten Axilladisektion bietet (MORIMOTO, 2002).

Daher ist es wünschenswert, wenn man Patientinnen mit einem tumorfreien axillären Lymphabflussgebiet die Axilladisektion mit ihren Spätfolgen ersparen kann. Die dazu nötige hinreichend sichere, mit der Axilladisektion vergleichbare Prädiktion des Nodalstatus von 97% (BQS, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH, Düsseldorf, 2004) lässt sich momentan jedoch weder klinisch noch mit bildgebenden Verfahren prognostizieren.

5.4 Die Rolle der Axillasonographie vor der Sentinel Node Biopsie

Die Sentinel Node Biopsie beruht auf der Annahme eines vorgegebenen Lymphabflusses aus der Brust über einen definierten erstdrainierenden Wächterlymphknoten, dem Sentinel Lymphknoten. So passieren die aus dem Tumor ausgeschwemmten malignen Zellen über die Lymphbahnen zwangsläufig den Wächterlymphknoten, welcher somit repräsentativ für den Nodalstatus der Axilla ist. Mittels einer Lymphoszintigraphie lässt sich der Sentinel-Lymphknoten zumeist darstellen (Lymphatic Mapping). Erstmals wurde diese Methode in der Diagnostik des Peniscarcinoms im Jahre 1977 angewendet und fand auch später Einzug in die Dermatologie; dort konnte in der Mitte der 1990er Jahre die Farbstoffmarkierung in das tumortragende Areal des malignen Melanoms erstmals erfolgreich angewendet werden (NAUMANN, 2007).

Möchte man bei den Patientinnen auf eine konventionelle Axilladisektion verzichten, müssen die Auffindungsraten jedoch ausreichend hoch sein um nicht das Risiko einzugehen, eine bereits erfolgte lymphatische Metastasierung zu übersehen. Daher ist eine Detektionsrate von mindestens 90% empfohlen (BAUERFEIND, 2004).

Mehrere Studien der vergangenen Jahre haben die praktische Erreichbarkeit der richtigen positiven Einschätzung des Nodalstatus von über 90% mittels SLNB belegt (KUEHN, 2000; MCINTOSH, 1998).

Wie mehrere wissenschaftliche Arbeiten zeigen konnten, ist auch bei der SLNB keine Sensitivität von 100% zu erreichen. Die Ergebnisse der meisten Studien erreichen Sensitivitäten, die zwischen 85 und 98% schwanken (BINES, 2008; MILTENBURG, 1999; RATANAWICHITRASIN, 1999; TAUSCH, 2008). Die häufigsten Ursachen für falsch-negative Ergebnisse sind besondere Eigenschaften des Primärtumors (Multizentrität, vaskuläre Infiltration) oder fehlende Aufnahme des Detektionsmittels aufgrund von Lipodystrophie oder komplettem Tumorbefall des Wächterlymphknotens mit der Ausbildung von Umgehungskreisläufen (KUEHN, 2000).

Des Weiteren können nicht immer alle Lymphknoten einer Axilla aufgefunden und dargestellt werden. Mikrometastasen verursachen Veränderungen in der Morphologie des Lymphknotens, die oft so klein sind, dass sie mit dem Ultraschall auch von einem geübten Untersucher nur schwer identifiziert werden können, bzw. aufgrund ihrer geringen Größe (also < 2 mm) die physikalische Grenze der

Auflösbarkeit überschreiten, also bildgebend hinsichtlich der technischen Limitationen gar nicht darstellbar sind (NORI, 2007).

Da bereits der klinische Verdacht auf einen positiven Nodalstatus eine Kontraindikation für die SLNB darstellt (ALBERT, 2008), hat die Detektion lymphatischer Filiae in der Axilla einen hohen Stellenwert in der präoperativen Planung.

Allein die Palpation liefert keine ausreichend hohen Sensitivitäten (FISHER, 1981). Die ohnehin in der Basisdiagnostik eingesetzte Axillasonographie liefert eine ausreichend hohe Sensitivität, wie auch in dieser Studie gezeigt, um die Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten zu detektieren und von der SLNB auszuschließen. Bei diesen Patientinnen sollte beim Primäreingriff die konventionelle Axilladisektion durchgeführt werden.

Damit stellt die axilläre Lymphknotensonographie weiterhin eine unumgängliche, einfache, ubiquitär durchführbare und kostengünstige Untersuchung im axillären Staging dar.

Umso wichtiger sind deshalb einheitliche Beurteilungskriterien geworden, um befallene Lymphknoten mit einer höheren Trefferquote aufzufinden.

Betrachtet man die Größe allein, so wird oft ein Lymphknoten größer 5 mm als carcinomverdächtig eingestuft. Jedoch liefert diese Einschätzung zu viele falsch-positive Ergebnisse und wird deshalb als sehr kritisch angesehen. Zu hohe Cut-off-Level von 15 mm und größer ergeben aber zu hohe falsch-negative Ergebnisse, sodass sich die Größe allein nicht als Dignitätskriterium eignet (OBWEGESER, 2000).

Mehr als die Größe lässt die Form des Lymphknotens auf seine Dignität schließen. Benigne Lymphknoten erscheinen im Ultraschall eher oval, maligne eher rund. Objektivieren lässt sich dieses Kriterium anhand des Quotienten aus Länge durch Breite (L/B-Index, sog. Solbiati-Index). Dabei werden benigne Lymphknoten definiert ab einem L/B-Index $\geq 1,5$. Mit dieser Methode wird eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 36% erreicht (STOECKELHUBER, 2006).

Mit einer immer höher werdenden Auflösung der neuen Ultraschallgeräte konnten jetzt nicht mehr nur die Form, sondern auch die Echogenität der Lymphknoten

untersucht werden. In zahlreichen Studien werden metastatisch befallene Lymphknoten im Vergleich zu benignen Lymphknoten sonographisch echoärmer beschrieben, was auf die höhere Zelldichte und damit der stärkeren Schallabsorption zurückzuführen ist (HULSMANS, 1992; TATEISHI, 1999; YANG, 1996). Als unauffällig gelten eine dünne, echoarme Rinde und ein rundlicher, echoreicher Hilus (YANG, 1995). Eine inhomogene Rinde ist als malignitätsverdächtig anzusehen, und der Verdacht erhärtet sich, wenn zusätzlich ein echoarmer Bereich in der inhomogenen Rinde nachgewiesen werden kann (VASSALLO, 1992; YANG, 1996). D. h. das sonomorphologische Erscheinungsbild des Lymphknotens wird mit zunehmender Auflösung des Ultraschalls für dessen Beurteilung entscheidend, d. h. die anatomische Struktur und deren Störung wird besser abbildbar. Die genannten Veränderungen beschreiben somit gleichzeitig die Sequenz der Tumorprogression und deren Ausbreitung ins Lymphabflussgebiet bzw. in den Lymphknoten.

Die Beurteilung der Echogenität des Lymphknotenhilus ist nicht immer unproblematisch, da diese durch im Hilus befindliche Strukturen variieren kann. So stellt sich der Hilus bei Vorhandensein von wenigen großen Gefäßen echoärmer dar als bei vielen kleineren Blutgefäßen. Ebenso kann die Echogenität durch eine Zunahme der Fettinvolutions des Hilus verändert werden (FEU, 1997).

Des Weiteren ist von Bedeutung, dass die Axillasonographie nicht den Anspruch besitzen kann, Mikrometastasen – also Metastasen kleiner als 2 mm – zu detektieren. Wenn auch unter experimentellen Bedingungen in reinem Wasser mit einer Frequenz von 5 MHz eine axiale Auflösung, d. h. die gerade eben noch mögliche Wahrnehmung zweier in Schallrichtung hintereinander liegende Gewebeschichten, von 0,15 mm erwartet werden kann, wird diese bei Ultraschalluntersuchungen am Menschen – bedingt durch die Dispersion im Gewebe – mindestens um den Faktor 2 schlechter (DÖSSEL, 2000). Bei dieser Untersuchungsmethode können bislang in erster Linie makroskopische Metastasen entdeckt werden (LERNEVALL, 2000).

Auch im hier evaluierten Kollektiv lagen bei 5% (n=6) aller nodal-positiven Patientinnen Mikrometastasen vor. Keine dieser Metastasen konnten in den Axillasonographie identifiziert werden; betrachtet man das Patientinnenkollektiv ausschließlich der Mikrometastasen, ergibt sich eine Erhöhung der Sensitivität von 58% auf 63%. Daher ist es schwer nachzuvollziehen, wie andere Studien eine

Sensitivität von 71% in der Detektion allein der Mikrometastasen erreichen können, zumal ein Sonographiegerät mit lediglich 7 MHz benutzt wurde (STRAUSS, 1998).

Mit der Dopplersonographie lässt sich zusätzlich die Durchblutung eines Lymphknotens evaluieren und die Einschätzung des Nodalstatus verbessern. Untersucht man die Vaskularisation eines Lymphknotens, so unterscheidet man zwei Gefäßversorgungstypen: Bei dem zentralen Typ erfolgt die Vaskularisation über den intakten Hilus, beim peripheren Typ über die Kapsel. Bei den hilären Gefäßen ist darauf zu achten, ob sich die Gefäße regelrecht aufzweigen oder ob Gefäßabbrüche, welche typische morphologische Zeichen einer tumorindizierten Neovaskularisation darstellen, zu beobachten sind.

Hier gelten ein peripheres Gefäßversorgungsmuster sowie das Vorliegen von Gefäßabbrüchen als suspekt. Betrachtet man das periphere Gefäßversorgungsmuster als Kriterium für einen maligne veränderten Lymphknoten, erreicht man eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 73%, die Beurteilung der Gefäßabbrüche liefert eine Spezifität von 95% und eine Sensitivität von ebenfalls 73% (STOECKELHUBER, 2006). Bei dem hier aufgearbeitetem Patientinnenkollektiv konnte wegen nicht einheitlich dokumentierten Beurteilungen des Vaskularisationsmusters dieses nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Die Sonographie kann auch als ein Hilfsmittel bei der Detektion des Sentinel-Lymphknotens nach der peritumoralen Injektion des radioaktiv-markierten Pharmakons eingesetzt werden. Hollerweger evaluierte bei 38 Patientinnen die Identifikations- und Lokalisationsrate des SLN mittels der Gamma-Sonden-gestützten Sonographie. Nach der Injektion des Tracers wurde der SLN mit der Gamma-Sonde erfasst und dieser auf der Haut markiert. Anschließend wurde der SLN mit einem Ultraschallkopf mit adaptierter Gamma-Sonde lokalisiert, mit einer Nadel markiert und der SLN operativ entfernt. In 35 Fällen (92%) wurde der SLN so korrekt identifiziert, bei den übrigen 8% (3 Patientinnen) fand sich die Nadelmarkierung in unmittelbarer Nähe des SLN.

Mit dieser Methode lässt sich in einer hohen Prozentzahl der Sentinel-Lymphknoten schnell und exakt identifizieren (HOLLERWEGER, 2006).

5.5 Schlussfolgerungen

Die Palpation der Brust und ihrer Lymphabflussgebiete als Basisuntersuchung bei der präoperativen Diagnostik wird auch weiterhin von den aktuellen Leitlinien gefordert.

Mit der zusätzlich zur Palpation durchgeführten Axillasonographie lässt sich bei einigen Patientinnen die Axilladisektion vermeiden, da Patientinnen mit einer klinisch negativ befundeten Axilla leitliniengerecht eine SLNB angeboten werden sollte.

Nach der Evaluation der hier vorliegenden Daten zeigte sich, dass lediglich der Tastbefund der Axilla, das Vorliegen von Fernmetastasen, die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten und in geringem Maße auch die Tumorgröße einen Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität der Axillasonographie haben. Keine Auswirkungen auf die Wertigkeit dieser Methode scheinen die Tumorhistologie, die Multizentrität des Tumors, das Grading, das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, der HER-2/neu- und der Hormonrezeptorstatus, die Lokalisation des Primärtumors, das Alter und der BMI der Patientin zu haben.

Schließt man die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie in das präoperative nodale Staging ein, kann bei denjenigen Patientinnen, bei denen histologisch eine Lymphknotenmetastasierung nachweisbar ist, auf eine vorangestellte SLNB verzichtet und unmittelbar eine konventionelle Axilladisektion durchgeführt werden.

Als großer Nachteil der Axilladisektion stellen sich die nicht unerheblichen Komplikationen dar. Bei vielen Patientinnen ist die Axilladisektion ein Overtreatment, da nur 10-18% aller Patientinnen mit Brustkrebs in einem frühen Stadium bereits Lymphknotenmetastasen aufweisen.

Eine prophylaktische Axilladisektion bietet bekanntermaßen keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen ohne eine prophylaktisch durchgeführte Axilladisektion.

Eine Detektionsrate des Sentinel-Nodes von 90% wird gefordert, um das Risiko des Übersehens von befallenen Lymphknoten zu minimieren.

An die Axillasonographie kann vorerst nicht der Anspruch gestellt werden, Mikrometastasen zuverlässig zu detektieren. Möglicherweise wird in Zukunft dies jedoch das Ziel der Beurteilungen in der präoperativen Diagnostik der Axilla sein.

Lässt sich axillasonographisch eine Lymphknotenbeteiligung im Sinne einer Metastasierung nicht sicher ausschließen, muss eine SLNB erfolgen.

Nur bei zweifelsfreier klinischer und sonographischer Lymphknotenmetastasierung ist eine primäre konventionelle Axilladissektion indiziert.

Eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität der Prädiktion des axillären Nodalstatus erscheint möglich, wenn alle zur Verfügung stehenden Parameter für die Untersuchung ausgeschöpft werden. Dies erfordert jedoch eine gute Gerätetechnik, einen hohen Zeitaufwand sowie ein hohes Maß an Erfahrung des Untersuchers. Dies sollte auch in der Ausbildung in der Mammadiagnostik berücksichtigt werden.

Für die Zukunft ist es weiterhin von Interesse, ungeklärte Fragen, bezogen auf die lokoregionäre Rezidivrate und das Gesamtüberleben hinsichtlich des klinischen, sonographischen und histologischen Nodalstatus zu beantworten.

Den vielen, bei Diagnosestellung nodal-negativen Frauen kann durch die SLNB erhebliche Morbidität erspart bleiben, ohne deren Prognose ungünstig zu beeinflussen. Daher gilt es, die Treffsicherheit des präoperativen nodalen Stagings zu optimieren, um möglichst viele Frauen vor einem Overtreatment zu bewahren.

6. Referenzen

1. **ADAMS S, BAUM RP, STUCKENSEN T, BITTER K, HOR G.** Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *European journal of nuclear medicine* 25: 1255-1260, 1998.
2. **ALBERT US, ALTLAND H, DUDA V, ENGEL J, GERAEDTS M, HEYWANG-KOBRUNNER S, HOLZEL D, KALBHEIM E, KOLLER M, KONIG K, KREIENBERG R, KUHN T, LEBEAU A, NASS-GRIEGOLEIT I, SCHLAKE W, SCHMUTZLER R, SCHREER I, SCHULTE H, SCHULZ-WENDTLAND R, WAGNER U, KOPP I.** [Guideline for the Early Detection of Breast Cancer in Germany 2008. Recommendations from the short version]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 79: 589-594, 2008.
3. **ALBRECHT MR, ZINK K, BUSCH W, RUHL U.** [Dissection or irradiation of the axilla in postmenopausal patients with breast cancer? Long-term results and long-term effects in 655 patients]. *Strahlenther Onkol* 178: 510-516, 2002.
4. **ALTOMARE V, GUERRIERO G, CARINO R, BATTISTA C, PRIMAVERA A, ALTOMARE A, VACCARO D, ESPOSITO A, FERRI AM, RABITTI C.** Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and a review of the literature. *Surgery today* 37: 735-739, 2007.
5. **ANZAI Y, BLACKWELL KE, HIRSCHOWITZ SL, ROGERS JW, SATO Y, YUH WT, RUNGE VM, MORRIS MR, MCLACHLAN SJ, LUFKIN RB.** Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Radiology* 192: 709-715, 1994.
6. **BAUERFEIND I, HIMSL I, KUHN T, UNTCH M, HEPP H.** [Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: state of the art]. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 44: 84-91, 2004.
7. **BASTERT G, COSTA SD,** 1996: Therapie des Mammakarzinoms. In: Zeller W J, Hausen H: Onkologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Entwicklungen. Ecomed, Landsberg
8. **BEDROSIAN I, BEDI D, KUERER HM, FORNAGE BD, HARKER L, ROSS MI, AMES FC, KRISHNAMURTHY S, EDEIKEN-MONROE BS, MERIC F, FEIG BW, AKINS J, SINGLETARY SE, MIRZA NQ, HUNT KK.** Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. *Annals of surgical oncology* 10: 1025-1030, 2003.
9. **BEHM EC, BUCKINGHAM JM.** Sentinel node biopsy in larger or multifocal breast cancers: to do or not to do. *ANZ journal of surgery* 78: 151-157, 2008.

10. **BIALEK EJ, JAKUBOWSKI W, SZCZEPANIK AB, MARYNIAK RK, BILSKI R, PROCHOREC-SOBIESZEK M, SERAFIN-KROL M.** 3D ultrasound examination of the superficial lymph nodes--does it provide additional information? *Ultraschall Med* 27: 467-472, 2006.
11. **BINES S, KOPKASH K, ALI A, FOGG L, WOOL N.** The use of radioisotope combined with isosulfan Blue dye is not superior to radioisotope alone for the identification of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Surgery* 144: 606-609; discussion 609-610, 2008.
12. **BLOHMER JU, SCHMALISCH G, HRUBY B,** 1995, *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*, S. 525. Thieme, Stuttgart
13. **BONADONNA G, VALAGUSSA P, MOLITERNI A, ZAMBETTI M, BRAMBILLA C.** Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *The New England journal of medicine* 332: 901-906, 1995.
14. **BONNEMA J, VAN GEEL AN, VAN OOIJEN B, MALI SP, TJAM SL, HENZEN-LOGMANS SC, SCHMITZ PI, WIGGERS T.** Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World journal of surgery* 21: 270-274, 1997.
15. **BQS BUNDESGESCHÄFTSSTELLE QUALITÄTSSICHERUNG gGmbH,** Kanzlerstraße 4, 40472 Düsseldorf, Erfassungsbericht 2004
16. **BULTZ BD, SPECA M.** Comment on: The EUSOMA Position Paper on the requirements of a specialist breast unit, *Eur J Cancer* 2000, 36, 2288-2293. *Eur J Cancer* 37: 1579-1580, 2001.
17. **CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE.** Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-187, 1989.
18. **CHONTOS AJ, MAHER DP, RATZER ER, FENOGLIO ME.** Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer? *Journal of the American College of Surgeons* 184: 493-498, 1997.
19. **CIATTO S, ROSSELLI DEL TURCO M, CATARZI S, MORRONE D, BONARDI R.** [The diagnostic role of breast echography]. *La Radiologia medica* 88: 221-224, 1994.
20. **CLASSE JM, BORDES V, CAMPION L, MIGNOTTE H, DRAVET F, LEVEQUE J, SAGAN C, DUPRE PF, BODY G, GIARD S.** Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 27: 726-732, 2009.
21. **D'EREDITA G, FERRARESE F, MASSA TS, CECERE V, SERIO G, GIARDINA C.** Sentinel lymph node biopsy for sparing axillary dissection in selected patients with breast cancer. *Il Giornale di chirurgia* 23: 435-439, 2002.
22. **DAY N, WARREN R.** Mammographic screening and mammographic patterns. *Breast Cancer Res* 2: 247-251, 2000.

23. **DEURLOO EE, TANIS PJ, GILHUIJS KG, MULLER SH, KROGER R, PETERSE JL, RUTGERS EJ, VALDES OLMOS R, SCHULTZE KOOL LJ.** Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 39: 1068-1073, 2003.
24. **DÖSSEL O,** 2000: Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung. 1. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg
25. **FEIN DA, FOWBLE BL, HANLON AL, HOOKS MA, HOFFMAN JP, SIGURDSON ER, JARDINES LA, EISENBERG BL.** Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *Journal of surgical oncology* 65: 34-39, 1997.
26. **FEU J, TRESSERRA F, FABREGAS R, NAVARRO B, GRASES PJ, SURIS JC, FERNANDEZ-CID A, ALEGRET X.** Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. *Radiology* 205: 831-835, 1997.
27. **FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN D.** GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC Cancer BASE No. 5. IARC Press, 2001
28. **FISCHER U, BAUM F, OBENAUER S, LUFTNER-NAGEL S, VON HEYDEN D, VOSSHENRICH R, GRABBE E.** Comparative study in patients with microcalcifications: full-field digital mammography vs screen-film mammography. *European radiology* 12: 2679-2683, 2002.
29. **FISHER B, MONTAGUE E, REDMOND C, DEUTSCH M, BROWN GR, ZAUBER A, HANSON WF, WONG A.** Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 46: 1-13, 1980.
30. **FISHER B, WOLMARK N, BAUER M, REDMOND C, GEBHARDT M.** The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surgery, gynecology & obstetrics* 152: 765-772, 1981.
31. **GENTA F, ZANON E, CAMANNI M, DELTETTO F, DROGO M, GALLO R, GILARDI C.** Cost/accuracy ratio analysis in breast cancer patients undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, sentinel node biopsy, and frozen section of node. *World journal of surgery* 31: 1155-1163, 2007.
32. **GOLDHIRSCH A, GLICK JH, GELBER RD, COATES AS, SENN HJ.** Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827, 2001.
33. **Haid A, Hergan K, Oser W, Zimmermann G.** [Value of preoperative axilla ultrasound in breast carcinoma]. *Langenbecks Archiv für Chirurgie Supplement Kongressband Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 113: 98-100, 1996.

34. **HELMS G, KUHN T, MOSER L, REMMEL E, KREIENBERG R.** Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection - data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2008.
35. **HERGAN K, HAID A, ZIMMERMANN G, OSER W.** [Preoperative axillary ultrasound in breast carcinoma: value of the method in routine clinical practice]. *Ultraschall Med* 17: 14-17, 1996.
36. **HOLLERWEGER A, MACHEINER P, HUBNER E, GRITZMANN N.** Axillary sentinel lymph-node biopsy: gamma probe assisted sonographic localisation. *Ultraschall Med* 27: 34-39, 2006.
37. **HOU MF, CHUANG HY, OU-YANG F, WANG CY, HUANG CL, FAN HM, CHUANG CH, WANG JY, HSIEH JS, LIU GC, HUANG TJ.** Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in taiwan. *Ultrasound in medicine & biology* 28: 415-420, 2002.
38. **HULSMANS FH, BOSMA A, MULDER PJ, REEDERS JW, TYTGAT GN.** Perirectal lymph nodes in rectal cancer: in vitro correlation of sonographic parameters and histopathologic findings. *Radiology* 184: 553-560, 1992.
39. **IRWIG L, HOUSSAMI N, VAN VLIET C.** New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *British journal of cancer* 90: 2118-2122, 2004.
40. **IYER RV, HANLON A, FOWBLE B, FREEDMAN G, NICOLAOU N, ANDERSON P, HOFFMAN J, SIGURDSON E, BORAAS M, TOROSIAN M.** Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 47: 1177-1183, 2000.
41. **JAIN A, HAISFIELD-WOLFE ME, LANGE J, AHUJA N, KHOURI N, TSANGARIS T, ZHANG Z, BALCH C, JACOBS LK.** The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Annals of surgical oncology* 15: 462-471, 2008.
42. **KAUFMANN M, VON MINCKWITZ G, SMITH R, VALERO V, GIANNI L, EIERMANN W, HOWELL A, COSTA SD, BEUZEBOC P, UNTCH M, BLOHMER JU, SINN HP, SITTEK R, SOUCHON R, TULUSAN AH, VOLM T, SENN HJ.** International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21: 2600-2608, 2003.
43. **KEBUDI A, CALISKAN C, YETKIN G, CELEBI S, ISGOR A, MESRUR HALEFOGLU A, EZDESIR R, AKGUN I.** The role of pre-operative B mode ultrasound in the evaluation of the axillary lymph node metastases in the initial staging of breast carcinoma. *Acta chirurgica Belgica* 105: 511-514, 2005.
44. **KREIENBERG R, RUNNEBAUM IB, BECK T,** Präoperative Diagnostik und operative Therapie des Mammacarcinoms. In: Kreienberg R., Möbus V., Alt D. (Hrsg.): Management des Mammacarcinoms. Springer- Verlag, 1998; S.: 133-150

45. **KUEHN T, BEMBENEK A, DECKER T, MUNZ DL, SAUTTER-BIHL ML, UNTCH M, WALLWIENER D.** A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 103: 451-461, 2005.
46. **KUEHN T, KLAUSS W, DARSOW M, REGELE S, FLOCK F, MAITERH C, DAHLBENDER R, WENDT I, KREIENBERG R.** Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast cancer research and treatment* 64: 275-286, 2000.
47. **KUEHN T, KREIENBERG R.** Sentinel node mapping in gynecologic malignancies. *Archives of gynecology and obstetrics* 264: 113-115, 2000.
48. **KUENEN-BOUMEESTER V, MENKE-PLUYMERS M, DE KANTER AY, OBDEIJN IM, URICH D, VAN DER KWAST TH.** Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 39: 170-174, 2003.
49. **KVISTAD KA, RYDLAND J, SMETHURST HB, LUNDGREN S, FJOSNE HE, HARALDSETH O.** Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *European radiology* 10: 1464-1471, 2000.
50. **LERNEVALL A.** Imaging of axillary lymph nodes. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 39: 277-281, 2000.
51. **LIN PP, ALLISON DC, WAINSTOCK J, MILLER KD, DOOLEY WC, FRIEDMAN N, BAKER RR.** Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 11: 1536-1544, 1993.
52. **MADJAR H.** [Advantages and limitations of breast ultrasound]. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 42: 185-190, 2002.
53. **MADJAR H, MUNCH S, SAUERBREI W, BAUER M, SCHILLINGER H.** [Differential breast diagnosis using CW-Doppler ultrasound]. *Der Radiologe* 30: 193-197, 1990.
54. **MADJAR H, OHLINGER R, MUNDINGER A, WATERMANN D, FRENZ JP, BADER W, SCHULZ-WENDTLAND R, DEGENHARDT F.** [BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound]. *Ultraschall Med* 27: 374-379, 2006.
55. **MAMERI CS, KEMP C, GOLDMAN SM, SOBRAL LA, AJZEN S.** Impact of breast MRI on surgical treatment, axillary approach, and systemic therapy for breast cancer. *The breast journal* 14: 236-244, 2008.
56. **MATTFELDT T, KESTLER HA, SINN HP.** Prediction of the axillary lymph node status in mammary cancer on the basis of clinicopathological data and flow cytometry. *Medical & biological engineering & computing* 42: 733-739, 2004.
57. **MCINTOSH SA, PURUSHOTHAM AD.** Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *The British journal of surgery* 85: 1347-1356, 1998.

58. **MENDELSON EB.** American College of Radiology (ACR), ACR-BIRADS-US, first edition. In: ACR Breast. Breast Imaging and Reporting Data System Atlas, 2003
59. **MILTENBURG DM, MILLER C, KARAMLOU TB, BRUNICARDI FC.** Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *The Journal of surgical research* 84: 138-142, 1999.
60. **MORIMOTO K, KOH M, KINOSHITA H.** Retrospective study of conservation surgery for breast cancer with or without axillary dissection. *Osaka city medical journal* 48: 9-16, 2002.
61. **MUSSURAKIS S, BUCKLEY DL, HORSMAN A.** Prediction of axillary lymph node status in invasive breast cancer with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 203: 317-321, 1997.
62. **NAUMANN CM, HAMANN MF, WEFER B, KAUFMANN S, AL NAJAR A, SEIF C, BRAUN PM, HAUTMANN S, JUNEMANN KP, VAN DER HORST C.** [30 Years of sentinel lymph node diagnostic in penile carcinoma: development of a diagnostic procedure and current results]. *Der Urologe Ausg* 46: 1514-1518, 2007.
63. **NISHIMURA S, TAKAHASHI K, GOMI N, TADA K, MAKITA M, TADA T, IWASE T, YOSHIMOTO M, AKIYAMA F, SAKAMOTO G, KASUMI F.** What is the predictor for invasion in non-palpable breast cancer with microcalcifications? *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 11: 49-54, 2004.
64. **NORI J, VANZI E, BAZZOCCHI M, BUFALINI FN, DISTANTE V, BRANCONI F, SUSINI T.** Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *American journal of surgery* 193: 16-20, 2007.
65. **OBWEGESER R, LORENZ K, HOHLAGSCHWANDTNER M, CZERWENKA K, SCHNEIDER B, KUBISTA E.** Axillary lymph nodes in breast cancer: is size related to metastatic involvement? *World journal of surgery* 24: 546-550, 2000.
66. **PAIN SJ, PURUSHOTHAM AD.** Lymphoedema following surgery for breast cancer. *The British journal of surgery* 87: 1128-1141, 2000.
67. **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. *J Ultrasound Med* 8: 115-120, 1989.
68. **POPLI MB, SAHOO M, MEHROTRA N, CHOUDHURY M, KUMAR A, PATHANIA OP, THOMAS S.** Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australasian radiology* 50: 122-126, 2006.
69. **RAGETH CJ, SCHOLL B, SARASIN E, SAURENMANN E.** [Sentinel lymphonodectomy -- new surgical standard for the evaluation of the axilla:an overview. Part 1]. *Gynäkologisch-geburtshilffliche Rundschau* 45: 28-38, 2005.
70. **RATANAWICHITRASIN A, BISCOTTI CV, LEVY L, CROWE JP.** Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *The British journal of surgery* 86: 1346-1348, 1999.

71. **RECHT A, HOULIHAN MJ.** Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 76: 1491-1512, 1995.
72. **REIMER T, FIETKAU R, MARKMANN S, STACHS A, GERBER B.** How important is the axillary nodal status for adjuvant treatment decisions at a breast cancer multidisciplinary tumor board? A survival analysis. *Annals of surgical oncology* 15: 472-477, 2008.
73. **RUBALTELLI L, PROTO E, SALMASO R, BORTOLETTO P, CANDIANI F, CAGOL P.** Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings. *Ajr* 155: 1241-1244, 1990.
74. **SAKORAFAS GH, TSIOTOU AG, BALSIGER BM.** Axillary lymph node dissection in breast cancer--current status and controversies, alternative strategies and future perspectives. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 39: 455-466, 2000.
75. **SANGHANI M, BALK EM, CADY B.** Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer* 2009.
76. **SCHIJVEN MP, VINGERHOETS AJ, RUTTEN HJ, NIEUWENHUIJZEN GA, ROUMEN RM, VAN BUSSEL ME, VOOGD AC.** Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 29: 341-350, 2003.
77. **SCHMUTZLER RK, KEMPE A, KIECHLE M, BECKMANN MW.** [Clinical counseling and care of women with genetic predisposition to breast and ovarian carcinoma]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 124: 563-566, 1999.
78. **SCHON D, BERTZ J, GORSCH B, HABERLAND J, KURTH BM.** [Federal Cancer Reporting Unit. Surveillance program for cancer registration in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47: 429-436, 2004.
79. **SCHULZ-WENDTLAND R, WENKEL E, SCHMID A, IMHOFF K, BAUTZ W.** Experimental investigations of image quality in X-ray mammography with a conventional screen film system (SFS) and a new full-field digital mammography unit (DR) with a-Se-detector. *Rofo* 175: 766-768, 2003.
80. **SCHULZE T, MUCKE J, MARKWARDT J, SCHLAG PM, BEMBENEK A.** Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *Journal of surgical oncology* 93: 109-119, 2006.
81. **SENER SF, WINCHESTER DJ, MARTZ CH, FELDMAN JL, CAVANAUGH JA, WINCHESTER DP, WEIGEL B, BONNEFOI K, KIRBY K, MOREHEAD C.** Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* 92: 748-752, 2001.
82. **SOLBIATI L, RIZZATTO G, BELOTTI E, 1988** High-resolution sonography of cervical lymph nodes in Head and neck cancer: Criteria for differentiation of reactive versus malignant nodes. *Radiology* 169: 113

83. **SOMMER H**, 1998: Klinische Aspekte (Kap. 1). In: Tiling, Mammakarzinom. Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik., 1-18, Springer, Berlin
84. **STATISTISCHES BUNDESAMT**, Wiesbaden, www.destatis.de
85. **STOECKELHUBER BM, WIESMANN M, BERG SA, TRONNIER M, STOECKELHUBER M, KRUEGER S, GELLISSEN J, BERGMANN-KOESTER CU**. [Sonography of enlarged lymph nodes: Pathogenetic categorization using contrast enhanced power Doppler sonography]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 57: 610-617, 2006.
86. **STOMPER PC, GERADTS J, EDGE SB, LEVINE EG**. Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass. *Ajr* 181: 1679-1684, 2003.
87. **STRAUSS HG, LAMPE D, METHFESSEL G, BUCHMANN J**. [Preoperative axilla sonography in breast tumor suspected of malignancy--a diagnostic advantage?]. *Ultraschall Med* 19: 70-77, 1998.
88. **TARDIVON A, EL KHOURY C, THIBAUT F, WYLER A, BARREAU B, NEUENSCHWANDER S**. [Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions]. *Journal de radiologie* 88: 657-662, 2007.
89. **TATEISHI T, MACHI J, FELEPPA EJ, OISHI R, FURUMOTO N, MCCARTHY LJ, YANAGIHARA E, UCHIDA S, NORITOMI T, SHIROUZU K**. In vitro B-mode ultrasonographic criteria for diagnosing axillary lymph node metastasis of breast cancer. *J Ultrasound Med* 18: 349-356, 1999.
90. **TAUSCH C, KONSTANTINIUK P, KUGLER F, REITSAMER R, ROKA S, POSTLBERGER S, HAID A**. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group. *Annals of surgical oncology* 15: 3378-3383, 2008.
91. **THOMAS A, OHLINGER R, HAUSCHILD M, MUSTEA A, BLOHMER JU, KUMMEL S**. Options and limits of surgery after pre-operative chemotherapy in breast cancer. *Anticancer research* 26: 1677-1682, 2006.
92. **THOMSEN C, JANICKE F, HARBECK N**. Clinical relevance of prognostic factors in axillary node-negative breast cancer. *Onkologie* 26: 438-445, 2003.
93. **TSCHAMMLER A, WIRKNER H, OTT G, HAHN D**. Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. *European radiology* 6: 473-480, 1996.
94. **UHL B**, 2006, Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Thieme, Stuttgart
95. **VAIDYA JS, VYAS JJ, THAKUR MH, KHANDELWAL KC, MITTRA I**. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22: 140-143, 1996.
96. **VAN RIJK MC, DEURLOO EE, NIEWEG OE, GILHUIJS KG, PETERSE JL, RUTGERS EJ, KROGER R, KROON BB**. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can

spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgical oncology* 13: 31-35, 2006.

97. **VAN WELY BJ, SMIDT ML, DE KIEVIT IM, WAUTERS CA, STROBBE LJ.** False-negative sentinel lymph node biopsy. *The British journal of surgery* 95: 1352-1355, 2008.

98. **VANHOUTTE A, FELLAH L, GALANT C, D'HOORE W, BERLIERE M, LECONTE I.** [Contribution of sonoelastography to the characterization of breast lesions]. *Jbr-Btr* 91: 187-194, 2008.

99. **VASSALLO P, WERNECKE K, ROOS N, PETERS PE.** Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 183: 215-220, 1992.

100. **VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V, VIALE G, ZURRIDA S, BEDONI M, COSTA A, DE CICCIO C, GERAGHTY JG, LUINI A, SACCHINI V, VERONESI P.** Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864-1867, 1997.

101. **VERVERS JM, ROUMEN RM, VINGERHOETS AJ, VREUGDENHIL G, COEBERGH JW, CROMMELIN MA, LUITEN EJ, REPELAER VAN DRIEL OJ, SCHIJVEN M, WISSING JC, VOOGD AC.** Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 37: 991-999, 2001.

102. **WARMUTH MA, BOWEN G, PROSNITZ LR, CHU L, BROADWATER G, PETERSON B, LEIGHT G, WINER EP.** Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer* 83: 1362-1368, 1998.

103. **YANG WT, AHUJA A, TANG A, SUEN M, KING W, METREWELI C.** High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med* 15: 241-246, 1996.

104. **YANG WT, AHUJA A, TANG A, SUEN M, KING W, METREWELI C.** Ultrasonographic demonstration of normal axillary lymph nodes: a learning curve. *J Ultrasound Med* 14: 823-827, 1995.

105. **ZONDERLAND HM, COERKAMP EG, HERMANS J, VAN DE VIJVER MJ, VAN VOORTHUISEN AE.** Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 213: 413-422, 1999.

Danksagung

Danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. A. Kubilay Ertan, Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Leverkusen, und dem Direktor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar, Herrn Professor Dr. med. Dres. h. c. Werner Schmidt, für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Der größte Dank geht an meinen Betreuer, Dr. med. Alexander di Liberto, der mich geduldig in die wissenschaftliche Arbeit eingeführt hat, immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte und sich stets zuverlässig und sorgfältig um die Korrekturen dieser Arbeit kümmerte. Vielen herzlichen Dank für alles!

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Privatdozent Dr. med. Stefan Gräber, der mir bei der statistischen Auswertung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie an alle Mitarbeiter des Instituts für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, deren klinische, sonographische und histologische Untersuchungsergebnisse die Grundlage dieser Arbeit darstellen.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie, an meine Eltern, die mir ein Studium und die Fertigstellung einer Dissertation erst ermöglicht haben.

Bei meinem Mann Stefan möchte ich mich ganz besonders bedanken. Seine Geduld, seine Ratschläge und seine ständige Motivationshilfe haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Unserem kleinen Sohn Leonard gebührt großer Dank für seine Geduld.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Christina Linsler, geb. Trenz

geboren am 15. November 1982
in Saarlouis
verheiratet, 1 Kind

AUSBILDUNG

1989 – 1993	Besuch der Grundschule Reimsbach
1993 – 1994	Besuch der Merziger Christian-Kretzschmar-Realschule
1994 – 2003	Besuch des Gymnasiums am Stefansberg in Merzig mit Abschluss des Abiturs
Seit Oktober 2003	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar
September 2005	Absolvierung des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

BISHERIGE TÄTIGKEITEN

2003 - 2007	Studentische Hilfskraft in der Stroke Unit des DRK Krankenhauses in Saarlouis
Februar 2006	Famulatur in der Anästhesiologie in der Unfallchirurgie an dem Universitätsklinikum des Saarlandes
September 2006	Famulatur in der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde an dem Universitätsklinikum des Saarlandes
März 2007	Famulatur in der Viszeralchirurgie am Universitätsspital in Zürich
August 2007	Famulatur in einer Praxis für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde in Wadern

Seit August 2008

Praktisches Jahr:

- erstes Tertial in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätskliniken Homburg
- zweites Tertial in den chirurgischen Abteilungen der Universitätskliniken Homburg
- drittes Tertial in den internistischen Abteilungen der Universitätskliniken Homburg